



“Advanced Resource Centre for Hadrontherapy in Europe”

PROJET SCIENTIFIQUE

ARCHADE / Ion Beam Applications (IBA)

Coordination : Pr. J. Bourhis

Rédaction : E Baron, A. Batalla, J. Bourhis, J. Colin, D. Cussol, M. Drouet, J.M. Fontbonne, C. Laurent, J.L. Lefaix, A. Mazal (Archade)

D. Bertrand, V. Breev, C. Brusasco, T. Canon, Y. Jongen, F. Stichelbaut (IBA)

- 06 Novembre 2008 -

Introduction

Avec 2 800 000 nouveaux cas et 1 700 000 décès par an en Europe, le cancer reste un problème majeur de santé publique et globalement la deuxième cause de décès dans nos sociétés. Chaque année en France, environ 300 000 nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués dont seulement la moitié environ pourra guérir avec les armes thérapeutiques actuelles, que sont la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. La radiothérapie utilisée seule ou combinée aux autres traitements est un contributeur majeur en terme de guérison du cancer. Elle est depuis plus d'un siècle basée sur l'utilisation de photons gamma ou X de haute énergie (« photons X de plusieurs MeV ») et il s'agit actuellement d'une spécialité médicale en plein essor avec 3 principaux axes de développement :

- (1) l'amélioration de la précision pour augmenter l'efficacité de l'irradiation sur la tumeur, tout en épargnant au maximum les tissus sains adjacents ;
- (2) l'intégration croissante de l'imagerie multimodalité et fonctionnelle (PET, IRM) pour adapter plus précisément la balistique d'irradiation ;
- (3) la combinaison à l'irradiation d'une « modulation biologique » notamment pour augmenter l'efficacité anti-tumorale.

Dans ce contexte l'hadronthérapie est une nouvelle modalité de radiothérapie qui utilise des faisceaux de protons ou d'ions carbone 12. Deux centres de protonthérapie existent en France, à Orsay et à Nice, qui traitent au total environ 800 patients par an. L'hadronthérapie par ions carbone 12 est de développement plus récent et présente un double avantage par rapport aux RX :

- (1) **avantage balistique** : comme les protons, les ions carbone permettent une distribution de la dose d'irradiation avec une extrême précision balistique au niveau de la tumeur ;
- (2) **avantage biologique** : les ions carbonés sont beaucoup plus efficaces contre certains cancers très résistants aux RX classiques. Pour un même niveau de tolérance des tissus sains, la dose délivrée dans la tumeur pour l'éradiquer peut avoir une efficacité biologique multipliée par un facteur 1,5 à 3,5 selon le type de tumeur considéré, par rapport aux RX ou aux protons.

L'hadronthérapie par ions carbone est ainsi une des solutions du futur pour résoudre le problème de la radiorésistance de certains cancers, notamment ceux qui sont inopérables.

Si les avantages des ions carbone apparaissent établis en théorie, l'analyse des bénéfices cliniques chez les patients n'a pu débiter que dans un nombre très restreint de centres cliniques en raison de la mise en œuvre de structures logistiques complexes et très coûteuses : il n'existe actuellement que deux centres en activité au Japon et un centre en Allemagne, et à ce jour 5000 patients seulement ont pu être traités avec des ions carbone 12. Les résultats cliniques ont été particulièrement prometteurs dans certains cancers radiorésistants : des taux très élevés de contrôle tumoral ont été obtenus pour des cancers inopérables et habituellement non guérissables tels que certains mélanomes des

muqueuses, certains sarcomes (ostéosarcomes, chondrosarcomes), des cancers des glandes salivaires, certaines tumeurs cérébrales, ou encore certains cancers difficiles d'accès chirurgical sous la base du crâne. Fort de ces résultats très encourageants, il est envisagé d'étendre la technique d'hadronthérapie par ions carbone à certains autres cancers résistants aux irradiations X conventionnelles, dont le nombre peut être estimé en France entre 3000 et 5000 par an et un premier centre clinique d'hadronthérapie carbone doit ouvrir à Lyon en 2013-2015 (projet ETOILE). En Europe, on observe également une forte dynamique autour de l'hadronthérapie avec plusieurs centres de traitement qui vont ouvrir prochainement (Heidelberg, fin 2008 ; Pavie 2009) et plusieurs autres projets en cours de construction (Marburg ; Kiehl ; Vienne ...)

Les développements rapides attendus de l'hadronthérapie induisent des besoins de recherche et développement considérables en :

- technologies des accélérateurs de particules
- contrôle du faisceau, analyse de la distribution et de l'efficacité de la dose dans les tissus ;
- systèmes de planification des traitements : calculs intensifs, validation et recherche clinique ;
- radiobiologie appliquée pré-clinique et fondamentale.
- bras isocentrique et système de repositionnement
- enseignement et formation ...

ARCHADE : Centre de ressource et de recherche en hadronthérapie, en partenariat industriel avec « Ion Beam Applications » (IBA)

Dans ce contexte, un Centre Européen de Ressource en Hadronthérapie, ARCHADE est en cours de création à Caen, et sera dédié à la recherche fondamentale et appliquée. Ce projet à vocation Européenne s'inscrit également dans une démarche nationale, notamment au travers d'une convention quadripartite avec ETOILE (Lyon), le centre de Protonthérapie d'Orsay (Curie), le Centre Antoine Lacassagne (Nice), et par ailleurs en collaboration avec le GDR-CNRS MI2B (Modélisation et Instrumentation pour l'Imagerie Biomédicale).

Ce projet ARCHADE est le résultat d'un partenariat contractuel entre la société belge IBA, leader mondial en cyclotrons médicaux, qui construit l'appareil d'hadronthérapie (cyclotron ions carbone) et le Conseil Régional de Basse-Normandie qui construit le bâtiment pour recevoir en 2011 cette machine à Caen, dans l'environnement GANIL–CHU–CLCC Baclesse.

La structure ainsi créée aura une ligne de faisceau dédiée à la recherche clinique, et une ligne dédiée à la recherche fondamentale en biologie et en physique.

ARCHADE est une association, (loi 1901) regroupant le CHU de Caen, le CLCC François Baclesse, l'ENSICAEN et l'Université de Caen. Cette association devrait à terme se transformer en une structure administrative (GIP ou autres) adaptée au contexte stratégique et partenariale et compatible avec l'ampleur juridique du projet.

Sur le campus, autour d'ARCHADE se trouve un environnement scientifique particulièrement favorable au développement de ce projet, réparti entre les structures suivantes :

- GANIL (CEA-DSM//CNRS-IN2P3), centre de recherche en physique nucléaire ;
- Université de Caen et en particulier l'IFR-146 de Biologie ;
- CHU & CLCC Baclesse ;
- CYCERON (CEA/CNRS/INSERM), centre spécialisé en neurosciences et imagerie médicale
- ENSICAEN, ses laboratoires associés et en particulier le LPC, Laboratoire de Physique Corpusculaire.

Ainsi que les laboratoires suivants :

- CIMAP, laboratoire d'accueil pour les disciplines non nucléaires au GANIL
- LARIA, (CEA-DSV), laboratoire de recherche en radiobiologie,
- Laboratoires du GRECAN, Groupe Régional de recherche en Cancérologie

Projet Scientifique

Outre son intégration dans un environnement local très favorable, la création d'ARCHADE s'inscrit au travers d'une convention quadripartite, dans une démarche nationale cohérente. ARCHADE s'inscrit aussi dans une démarche européenne avec en particulier la mise en place de partenariats « clés » dans le domaine de l'hadronthérapie (voir WP6). Par ailleurs, ARCHADE sera le seul centre Européen de ressource en hadronthérapie entièrement dédié à la recherche et l'innovation dans ce domaine.

Le projet consiste à développer une technologie entièrement nouvelle qui vise à mettre au point le premier cyclotron médical capable de délivrer à la fois des protons (250 MeV) et des ions carbone (400 MeV/nucléon), alors que ceux-ci n'étaient jusqu'à présent produits que par des synchrotrons.

Les développements rapides attendus de l'hadronthérapie par ions carbone induisent des besoins considérables, compte tenu de l'étendue des champs de recherche et d'investigation à explorer. Dans un premier temps, certaines thématiques comme le « bras isocentrique supraconducteur » ne seront pas abordées dans le programme initial, qui est proposé pour la période 2009-2012 et qui répond à 2 objectifs principaux :

- (1) Qualification et maîtrise du système d'hadronthérapie par ions carbone pour un usage médical
- (2) Recherche, innovation et développement

Dans cette perspective :

- **la première phase du projet** consiste à anticiper et réaliser les développements en physique et en radiobiologie, nécessaires avant l'installation du cyclotron, en utilisant les ressources matérielles existantes du GANIL, du centre F. Baclesse, du LPC, du LARIA etc...
- **la deuxième phase du projet** devra valider les acquis de la première phase sur le système d'hadronthérapie (cyclotron 400) et parvenir à une maîtrise du cyclotron pour un usage médical.

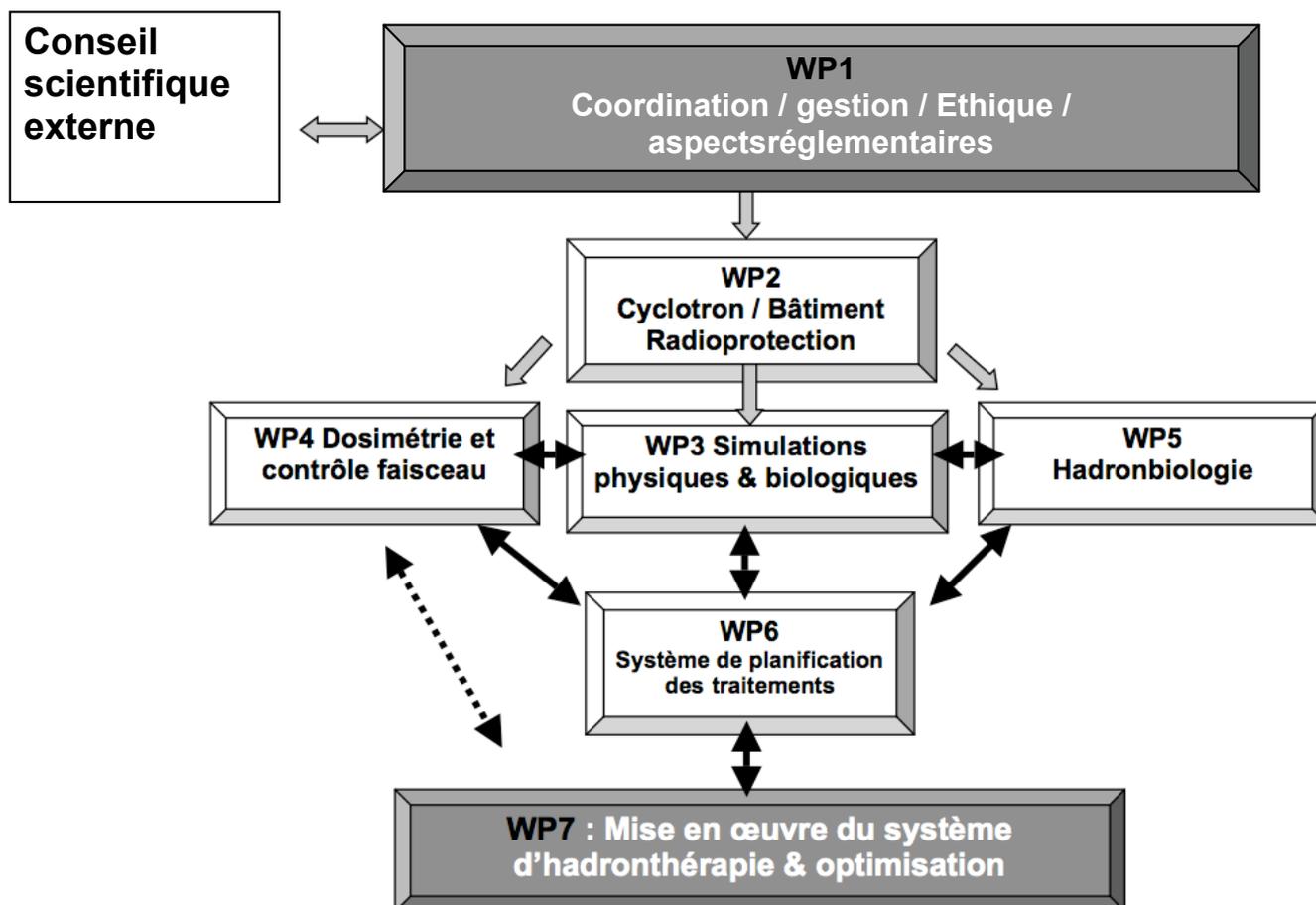
Cette deuxième phase permettra la mise en œuvre d'un centre de ressource et formation et de partenariats Européens avec les centres d'hadronthérapie existants et futurs.

L'ensemble du projet se répartit en 7 workpackages (WP), selon le tableau et le schéma ci dessous :

*Les dates de démarrage des workpackages sont liés au T0 du projet correspondant à la date de signature du Contrat définitif entre Archade et IBA, prévue en début 2009. Plusieurs activités concernant notamment les WP1 et WP2 ont débuté avant la signature de ce contrat.

Work package N°	Work package	Coordination	Date début*
WP1	Coordination / Gestion administrative et scientifique du projet	Archade / IBA	Q3 2008
WP2	Cyclotron / bâtiment & radioprotection	IBA / Archade	Q3 2008
WP3	Simulations numériques	Archade / IBA	Q1 2009
WP4	Dosimétrie et contrôle faisceau	Archade / IBA	Q1 2009
WP5	Hadronbiologie	Archade / IBA	Q1 2009
WP6	Système de Planification des Traitements (TPS)	Coordination : IBA Partenaires * : ARCHADE / Elekta / INFN / OncoRay	Q2 2009
WP7	Mise en œuvre du système d'hadronthérapie (cyclotron 400)	Archade / IBA Partenariat : réseau OMMÉRIC, Etoile	Q1 2010

** Les partenaires au WP6 sont: OncoRay Research Centre (Dresden, Allemagne), Elekta Company (Allemagne et USA), Istituto Nazionale di Fisica Nucleare – INFN (Italie).



FINANCEMENT & PARTENARIATS :

- Le projet Archade répond à **2 objectifs principaux** :

1) Objectifs liés à la mise en œuvre et la validation du système d'hadronthérapie.

Le financement de cette partie repose sur Archade, IBA et un pool commun Archade-IBA de 10 à 12 temps plein, pris en charge par IBA.

2) Objectifs de recherche et nouveaux développements

Cette partie regroupe les travaux nécessaires à la mise en œuvre d'un programme de recherche en hadronthérapie et nécessite de fédérer autour d'Archade à la fois des partenaires académiques et des industriels.

Le financement de cette partie repose donc sur Archade, et la mise en oeuvre de partenariats académiques (IN2P3, GDRMI2B, CEA, notamment avec discussions en cours) ainsi que d'une collaboration avec d'autres partenaires (IBA, INFN, Dresden, Elekta etc...).

- Le financement des moyens humains et matériels nécessaires à la mise en œuvre de ce projet pour la période 2009-2012, fera l'objet d'un plan de financement précis décrit dans le livrable D1-O du WP1.

- **Au total**, les principales sources de financement envisagées sont les suivantes :

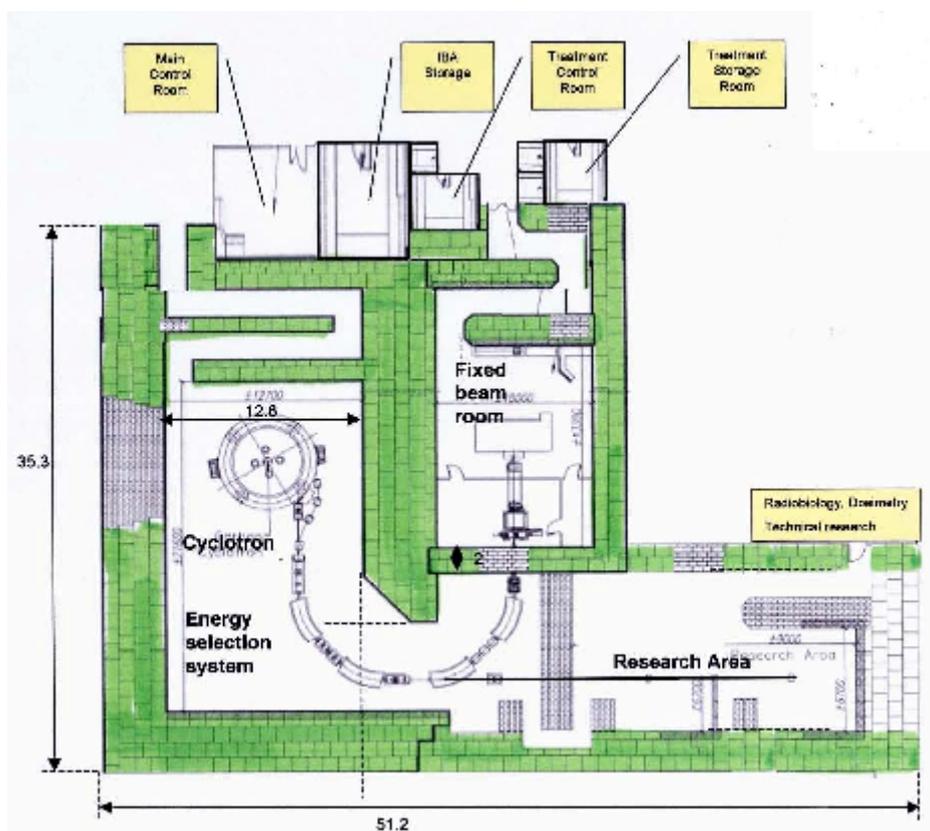
1) Financements présents à la signature du contrat Archade-IBA :

- IBA (WPs1-7), et en particulier WP2 (construction et transfert du cyclotron) + financement d'une équipe mixte (voir tableau N°1)
- Conseil Régional de Basse Normandie : WP1 et WP2 (une partie du personnel administratif) et WP2 (construction du bâtiment). Contribution déjà existante pour le WP5
- 7ème PCRDT (projet ULICE)

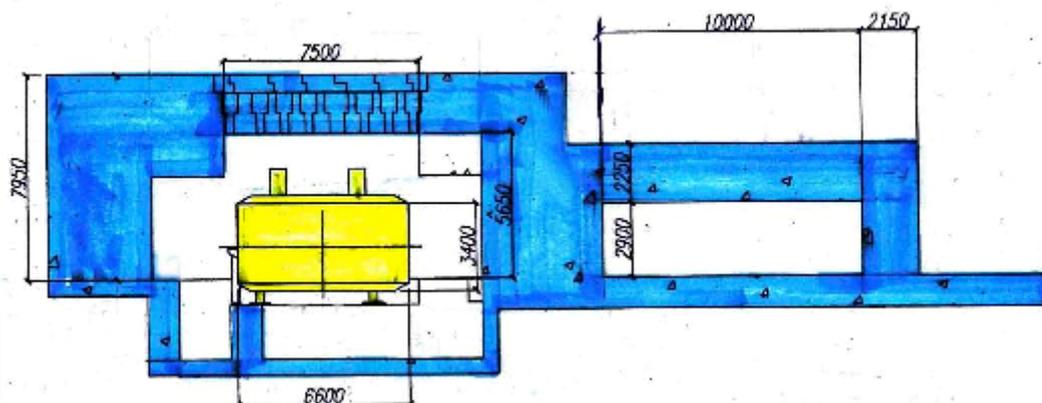
2) Démarches en cours pour rechercher des financements et partenariats complémentaires :

- Contribution des membres de l'association Archade (Université de Caen, ENSICAen, Centre Baclesse, CHU)
- Contribution de l'IN2P3 / CNRS (GDRMI2B) (WPs3 & 4)
- Contribution du CEA (DSV & DSM) (WP5)
- Contribution d'autres organismes (INSERM)
- Ressources externes (ANR, ARC, Ligue contre le cancer, Cancéropôle, programmes cadres Européens)
- FEDER
- Partenariats autres (club des partenaires d'Archade créé le 10/10/2008)

Implantation et équipement : exemple de proposition d'implantation



Coupe de la salle du cyclotron



Principaux éléments de phasage du projet

Q3 2008 – Q4 2010 : Construction du système d’hadronthérapie (cyclotron), du bâtiment, préparation des outils biologiques et physiques

Le système d’hadronthérapie (cyclotron 400 MeV) est construit à Louvain, et sera démonté puis ré-installé à Caen.

La première phase du projet, avant fin 2010 va consister à mettre en place les développements nécessaires avant l’arrivée et la mise en fonctionnement du cyclotron.

Ceci regroupe l’ensemble des démarches administratives, la mise au point des outils dosimétriques, de contrôle faisceau, d’assurance de qualité, ainsi que la réalisation d’un système de planification de traitement par ions carbone et enfin la mise au point des modèles expérimentaux en radiobiologie qui seront utilisés dans la phase de validation.

Q1 2011 - Q4 2011 : déplacement et mise en œuvre du système d’hadronthérapie (cyclotron) à Caen

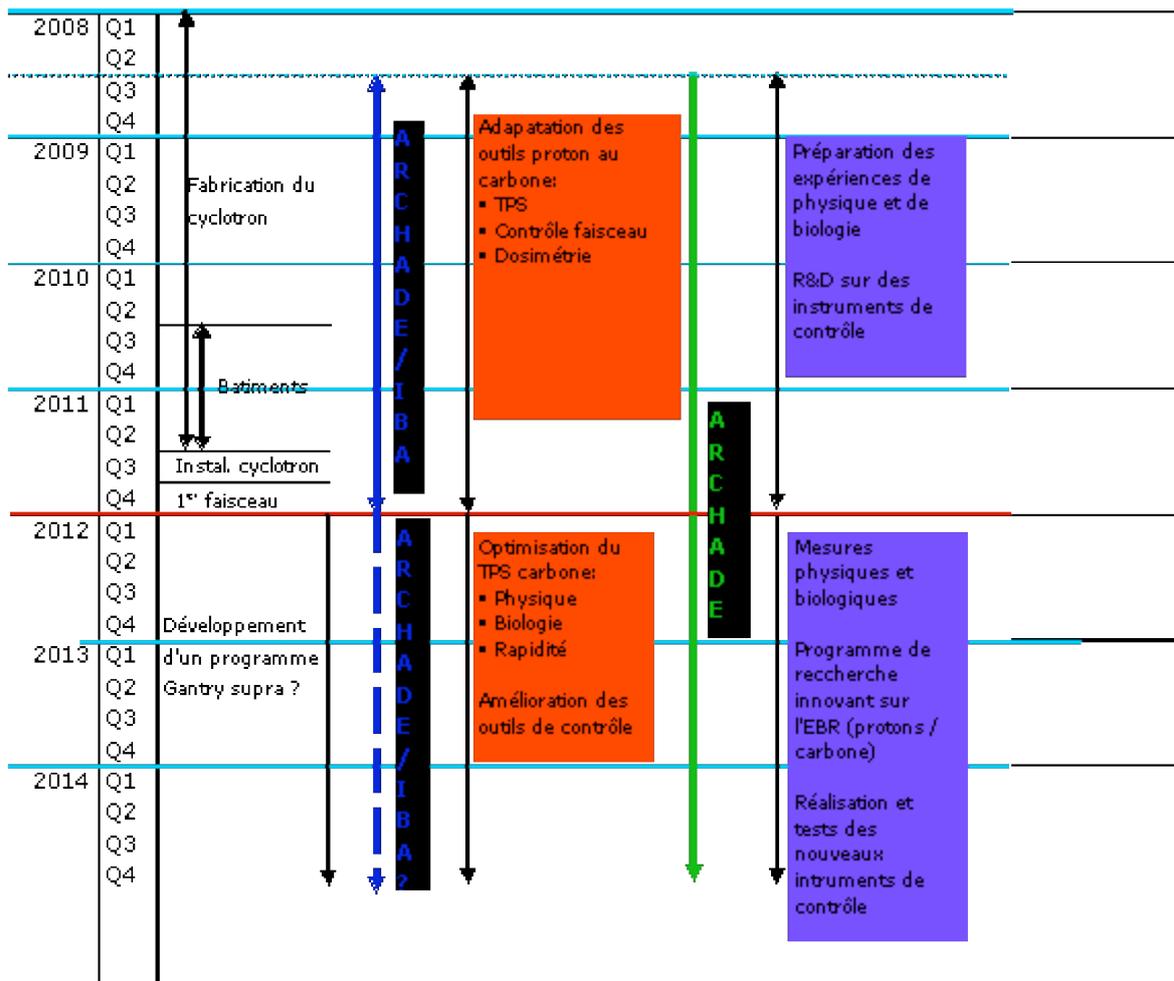
Le bâtiment doit être disponible en début 2011, pour mettre en place les activités d’ingénierie hors faisceau avec équipement de la ligne de faisceau, mise en place des équipements de positionnement du patient, équipement des systèmes de visualisation et vérification et test d’intégration informatique.

Le cyclotron sera réinstallé à Caen en Q3 2011.

Le faisceau d’ions carbone sera disponible en fin 2011, environ 6 mois après l’installation du cyclotron. Le traitement du premier patient (en mode recherche) est prévu en Q2 2012.

Les contrôles faisceaux, la calibration seront effectués en Q4 2011 et les mesures physiques pourront débuter, ainsi que les premières expérimentations de radiobiologie, en vue de la qualification du système d’hadronthérapie pour traiter un patient en mode recherche.

>= Q2 2012 : Mise en œuvre d’un centre d’expertise et de recherche clinique en hadronthérapie autour d’un démonstrateur cyclotron / Optimisation du système d’hadronthérapie.



[DBE1]

Description des work packages

WP1 : COORDINATION / GESTION DE PROJET

Archade : J. Bourhis / M. Drouet / A. Mazal

IBA : Y. Jongen, D. Bertrand, T. Canon

Introduction

Le management de ce projet est un élément clé dans sa réussite, compte tenu notamment de sa complexité et de son caractère multidisciplinaire.

Le management sera réalisé selon les pratiques de gestion de projet du «Project Management Institute» (PMI) avec mise en place des processus cycliques couvrant les différentes phases du projet (processus de démarrage, de planification, d'exécution, de maîtrise et surveillance, et de clôture).

Les principaux domaines de management de projet seront mise en place dès la phase initiale et comportent le management des risques, des approvisionnements, de la communication, des ressources humaines, du contenu du projet, des délais, des coûts et enfin de la qualité. Un plan de management global intégrant chacun de ces domaines sera réalisé (livrables D1g, D1l à D1p).

Work package	WP1	Date de début			Q3 2008
Work package : titre	Coordination / Gestion de projet				
Participant	Archade	Pool commun Archade-IBA	IBA		
Homme-mois (2009-2012)	152	48	60		

Objectifs et principales tâches :

Contrat Archade-IBA :

- 1) Elaborer le contrat définitif IBA-Archade en cohérence avec le pré-accord signé le 07/02/08 dans une perspective de collaboration de moyen terme en vue de créer à Caen un Centre Européen de Ressources en Hadronthérapie.

Pilotage et management du projet :

2) Définir l'organigramme et les différentes structures de pilotage du projet, la périodicité des réunions et veiller à la réalisation des rapports d'activité pour les :

- Comité de pilotage (paritaire, 4 personnes dont un coordinateur Archade)
- Comité opérationnel, chargé de la mise en œuvre pratique, du management et du suivi du projet
- Conseil Scientifique externe (6-7 experts en physique, hadronbiologie, hadronthérapie ; une réunion annuelle).

3) Mettre en place un plan de management global du projet intégrant un plan de management global incluant un plan de management pour chacun des domaines suivants :

- **Risques** (identification des risques, évaluation du risque global, formalisation du plan de management et de suivi des risques...)
- **Communication**, (système unifié de dépôt/collecte, consultation et diffusion des livrables et des informations du projet, plan de management des communications, mise en place des outils de communication et formalisation des flux de communication)
- **Ressources humaines** (formalisation systématique, des besoins, profils de poste et des compétences en ressources humaines, répartition des responsabilités de l'équipe projet, organigramme...)
- **Contenu du projet** (énoncé de contenu, formalisation du plan de management du contenu, dictionnaire des lots de travail...)
- **Délais** (documentation des pré-requis de démarrage des activités, dictionnaire des activités et documentation des durées estimées, formalisation du plan de management des délais et des tampons, maîtrise et documentation des modifications sur l'échéancier...)
- **Coûts** (estimation, intégration des coûts dans les lots de travail et les activités, définition et mode de validation du budget, maîtrise des modifications des coûts...). Coordination des recherches de financements externes industriels et académiques, sur le plan national et européen.
- **Qualité** (mise en œuvre de l'assurance qualité en management de projet...).

Structure juridique :

4) Mettre en place une structure juridique qui permette de conduire le projet avec succès et dans le calendrier établi avec IBA au moyen d'une gestion globale intégrant les aspects scientifiques, administratifs et financiers.

Cette structure devra reposer dans un premier temps sur un partenariat régional et national, en particulier en fédérant les différents acteurs du campus nord de l'agglomération Caennaise. Elle devra s'élargir dans un deuxième temps à des partenaires européens et internationaux.

5) Mettre en place avec le Conseil régional de Basse Normandie le schéma juridique pour construire dans les délais compatibles avec le calendrier établi avec IBA le bâtiment nécessaire pour abriter les équipements installés par IBA dans le cadre du contrat définitif de collaboration de recherche et de

développement.

6) S'assurer que tous les aspects réglementaires, légaux, éthiques, de sécurité, et de propriété intellectuelle reliés au projet sont identifiés et pris en compte dans le cadre de la législation applicable au plan National et Européen.

Partenariats académiques et industriels

7) Développer les partenariats avec des acteurs du secteur privé aux niveaux régional, français et européen dans les domaines industriel, de la recherche, de la communication et du mécénat.

Il s'agit :

- De formaliser des partenariats locaux et nationaux avec les organismes de recherche (IN2P3, CEA...)
- de développer les coopérations et le transfert de technologie avec les industriels pour d'éventuelles retombées liées au développement de l'activité des entreprises existantes et de création de start-ups.
- de faire connaître ARCHADE et de recueillir du financement privé par mécénat d'entreprises, avec création d'un club de partenaires d'ARCHADE.
- de développer le Centre de ressource ARCHADE au niveau Européen : sélection des partenariats et des projets de recherche en collaboration avec les centres existants et les futurs centres européens d'hadronthérapie. S'assurer de l'intégration d'ARCHADE dans les programmes Européens d'hadronthérapie.
- de s'assurer de l'intégration du projet ARCHADE dans un programme national de recherche en hadronthérapie, sous l'égide de l'INCa : développement d'un partenariat de recherche avec Etoile, CPO de Curie & Nice, dans le cadre d'une convention quadripartite.

Autres actions :

8) Définir les opérations de maintenance, les personnels nécessaires au fonctionnement de l'appareil d'hadronthérapie et le coût du maintien de l'installation. Rédiger les documents financiers (plan de financement), et scientifiques définissant avec précision le projet au-delà de 2012 (pour la période 2013-2017).

9) Etablir une structure de formation et d'enseignement pour l'hadronthérapie.

Principaux Livrables :

D1a : Signature d'un contrat définitif de collaboration, de recherche et de développement entre Archade et IBA (**Q4 2008**)

D1b : Détermination, mise en place du schéma juridique et lancement des premiers appels d'offre en vue de la construction du bâtiment (**Q4 2008**).

D1c : Mise en place d'un club de partenaires d'ARCHADE (**Q4 2008**)

D1d : Signature d'une convention quadripartite de positionnement et de coopération avec l'Institut Curie, le Centre Lacassagne et ETOILE (**Q4 2008**)

- D1e** : Mise en place des comités de pilotage, comité opérationnel, et conseil scientifique externe / organisation des réunions (**Q1 2009**)
- D1f** : démarrage du projet et mise en œuvre d'un Kick-off meeting (**Q1 2009**)
- D1g** : Formalisation du plan de management de la communication (**Q1 2009**).
- D1h** : Mise en place du site web et des outils de communication interne (**Q1 2009**)
- D1i** : Document décrivant les contraintes réglementaires et administratives (Française et Européennes).
Elaboration du plan de suivi des démarches administratives (**Q1 2009**)
- D1j** : Document décrivant les spécifications de haut niveau (**Q1 2009**).
- D1k** : Rapports d'activités et rapports sur les progrès & statut du projet (meetings / Objectifs, livrables / jalons) (*à partir de Q1 2009 et permanent*)
- D1l** : Formalisation du plan de surveillance et maîtrise en management du contenu et des lots de travail (**Q2 2009**).
- D1m** : Formalisation du plan de management et de suivi des risques (**Q2 2009**).
- D1n** : Formalisation du plan de management et de suivi des délais (**Q2 2009**).
- D1o** : Formalisation du plan de management et de suivi du financement et des coûts (**Q2 2009**).
- D1p** : Formalisation du plan de management de la qualité et du contrôle qualité (**Q3 2009**).
- D1q** : Mise en place d'une structure autonome en remplacement de l'association ARCHADE et capable d'assurer les obligations d'ARCHADE vis-à-vis d'IBA et des différents partenaires qui pourra se transformer ensuite en une structure juridique adaptée au contexte stratégique et partenariale et compatible avec l'ampleur du projet. (**avant Q1 2011**)
- D1r** : Elaboration du projet scientifique définissant avec précision le projet au-delà de 2012, ainsi que le chiffrage et le financement précis du projet. (**Q4 2011**). Mise en place d'un plan de financement qui assure la disponibilité des équipements mis à disposition par IBA au delà de 2012 et l'équilibre du budget de fonctionnement du Centre de Ressource Archade (**Q2 2012**)

WP2 : BÂTIMENT, CYCLOTRON, RADIOPROTECTION

Archade : E. Baron
IBA : Th. Canon

Introduction.

Ce projet ARCHADE est le résultat d'un partenariat contractuel entre la société belge IBA, qui construit le système d'hadronthérapie (cyclotron 230 MeV protons et 400 MeV ions carbone 12) et le Conseil Régional de Basse-Normandie qui construit le bâtiment pour recevoir cette machine à Caen. En l'état actuel, le projet comprend un cyclotron et une ligne de traitement en mode recherche à ligne fixe (FBTR = Fixed Beam Treatment Room) ainsi que les équipements associés ; à cela s'ajoute le transport du faisceau jusqu'à l'entrée d'une salle expérimentale (EA = Experimental Area). L'équipement de cette salle par une nozzle équivalente à la salle fixe ne fait pas partie de la définition actuelle du projet (discussions en cours). Le cyclotron est assemblé et testé dans les ateliers IBA à Louvain-la-Neuve, et sera démonté puis ré-installé à Caen. Le reste du système d'hadronthérapie (ligne de faisceau, aimants, équipement des salles,...) sera essentiellement installé sur site en direct depuis les fournisseurs.

Le bâtiment doit être disponible en juin 2011, date à laquelle débutera la mise en place des équipements du système de hadronthérapie, à l'exception du cyclotron. Le faisceau d'ions carbone sera disponible au début du second trimestre 2012, environ 3 mois après l'installation du cyclotron. Les contrôles physiques ainsi que les premières expérimentations de radiobiologie seront réalisées à partir du mois d'août 2012 en vue de la qualification du système d'hadronthérapie pour traiter un premier patient en mode recherche à la fin de l'année 2012.

Work package	WP2	Date de début			Q3 2008
Work package : titre	Cyclotron /Bâtiment / Radioprotection				
Participant	ARCHADE	ARCHADE- IBA	IBA		
Homme-mois (2009-2012)	102	12	32 + 96		

Objectifs

Objectifs communs IBA- ARCHADE :

- Définition des spécifications fonctionnelles et techniques du système d'hadronthérapie
- Définition et mise en place des interfaces bâtiment/système d'hadronthérapie
- Définition et mise en place du contrôle des accès

Objectifs IBA :

- Réalisation du système d'hadronthérapie, dont assemblage et essais du cyclotron C400 à Louvain-la-Neuve
- Installation du système d'hadronthérapie à Caen
- Essais d'intégration et de validation (V&V- Vérification and Validation) du système d'hadronthérapie à Caen (dont la définition et la validation de l'optique pour la salle de traitement à ligne fixe-FBTR = fixed beam treatment room)
- Opération et maintenance du système d'hadronthérapie sur site pendant la période d'installation, d'intégration et de validation

Objectifs Archade :

- Définition de l'architecture du bâtiment et des radioprotectons nécessaires
- Obtention des diverses autorisations administratives (en coordination avec WP1)
- Définition et mise en place des interfaces ARCHADE/sociétés extérieures : EDF, Eaux, réseaux téléphoniques et informatiques
- Construction du bâtiment
- Mesure de la radioprotection du bâtiment, et corrections éventuelles du blindage
- Fourniture et gestion des moyens de radioprotection individuelle (dosimètres)
- Gestion de la sécurité du site
- Définition et validation de l'optique pour la salle expérimentale à ligne fixe (EA=Experimental Area)

Principales tâches :**WP2.1 : Définition des spécifications fonctionnelles et techniques du système d'hadronthérapie (IBA / Archade)****WP2.1.1 : Définition des spécifications fonctionnelles et techniques de l'équipement clinique**

Les spécifications fonctionnelles et techniques seront décrites en partant des éléments préliminaires suivants ayant été évoqués lors du montage du projet :

2.1.1.a : Spécifications fonctionnelles

- Définition des outils de mise en forme et contrôle d'un faisceau d'ions carbone-12
- Dosimétrie relative et absolue
- Définition des caractéristiques pour les applications médicales, biologiques et autres applications

2.1.1.b : Spécifications techniques

- Type d'accélérateur : cyclotron
- Type de faisceau principal : ions carbone-12
- Intensité maximale des faisceaux d'ions carbone : 0.03 à 30 nA
- Energie des ions carbone : E_{\max} 400 MeV / nucléon.
- Dimension maximale de la surface d'irradiation 20 x 20 cm
- Débit de dose physique maximal continu (sans tenir compte de l'EBR) : 2 Gy/min.l (ratio débit/volume constant)
- Distribution de la dose dans le volume cible :
 - * Chute distale (intervalle 80% - 20% de la dose maximale): au maximum 0.25 g/cm² au-delà des limites physiques imposées par le « range straggling »
 - * Pénombre latérale (intervalle 80% - 20% de la dose maximale): pas plus de 0.5g/cm² au-delà des limites physiques imposées par la diffusion (« scattering »)
- Variation de l'énergie : réglage rapide de l'énergie en sortie du dégradeur : 1 sec TBC
- Nombre de pas en énergie = 250 (bibliothèque prédéfinie)
- Variation de la profondeur de pénétration : par pas de 1 mm
- Balayage angulaire du faisceau (faisceau balayé)
- Dimension du faisceau (largeur totale à mi hauteur= σ) : valeur minimale du spot dans l'air de 5 mm (TBC) ajustable par pas de 2 mm
- Précision latérale du faisceau incident : 2 mm au niveau du volume cible
- Possibilité d'autres faisceaux (utilisation clinique : p, He et C uniquement) :
 - Protons et autres ions jusqu'au carbone 12, (uniquement si rapport charge/masse = $_$)
 - Energie (clinique) maximale des protons : 230 MeV
 - Système livré avec sources pour p, He et 12C
 - Temps de changement entre 2 types de particules (cliniques) : < 30 mn (TBC)
- Distance des aimants de balayage à l'isocentre de la tumeur : > 2.5 m
- Fluctuation de la position du faisceau à l'isocentre < 15% du diamètre du spot à mi-hauteur
- Direction incidente du faisceau : horizontale
- Résolution spatiale du champ d'irradiation : 2 mm
- Contamination du faisceau < 1%, surveillance en ligne des paramètres du faisceau et du spectre des ions de la source.
- Homogénéité de la dose dans le volume cible (comparaison entre dose attendue et dose mesurée sur un plan 2D du volume cible, ayant exclu les zones où la dose est inférieure aux 20% de la dose maximale): au moins 95% de la région d'intérêt doit vérifier le critère du gamma-index établi sur base des paramètres de \pm 2.5% en dose et 3 mm en position.

WP2.1.2 : Définition des spécifications complémentaires liées à la recherche biologique (en lien avec WP5)

2.1.2a : Spécifications fonctionnelles

- Irradiation *in vitro*, *in vivo* de rongeurs, tumeurs et tissus sains
- Irradiation mono et multi-fractionnée
- Possibilité de délivrer des doses de 0.05 Gy à 30 Gy, hypoxie, effet / pic Bragg
- Type d'ions : carbone 12 et comparateur avec les protons + photons X de référence

2.1.2.b : Spécifications techniques complémentaires (voir ci-dessus pour les spécifications

techniques générales) pour une seconde ligne horizontale expérimentale

- Gamme de débit de dose 0.5 à 20 Gy / mn
- Spécification détaillée pour une deuxième ligne horizontale expérimentale

WP2.1.3 : Définition des spécifications complémentaires liées à la recherche médicale (en lien avec WP7)

2.1.3.a : Spécifications fonctionnelles

- Utilisation du système d'hadronthérapie en mode recherche uniquement : tumeurs radio-résistantes selon les critères OMMÉRIC
- Conditions de recherche clinique, identiques à celles d'une installation clinique : caractérisation du faisceau, dosimétrie, sécurité, radioprotection (personnel, public & patient), système de planification du traitement.

2.1.3.b : Spécifications techniques complémentaires (voir ci-dessus pour les spécifications techniques générales)

- Parcours, jusqu'à 20 cm
- Taille 4 x 4 cm à 20 x 20 cm
- Dose (1 à 20 Gy / fraction)
- Arrêt rapide du faisceau, possibilité d'arrêt mécanique associé

Livrables : D2a, D2b [MSOffice2]

WP2.2 : Construction et essais du système d'hadronthérapie (IBA)

IBA construit un cyclotron isochrone supraconducteur, capable d'accélérer des protons (250 MeV) et des ions carbone (400 MeV/nucléon). Ce cyclotron construit sera plus petit (6.4 m de diamètre) et moins cher que les synchrotrons actuels. Les principales caractéristiques du cyclotron sont dérivées des spécifications établies dans le WP2-1.

Le cyclotron alimentera deux lignes de faisceaux, l'une (FBTR) paramétrée pour être capable de traiter des patients (recherche clinique) et l'autre (EA) dédiée aux recherches dans les domaines de la physique, de la dosimétrie, et de la radiobiologie. L'ensemble forme l'infrastructure du centre Archade.

WP2.3 : Préparation du site et du bâtiment (Archade)

WP2.3.1 : Calculs de radioprotection et d'activation

Les calculs de radioprotection (essentiellement épaisseur des protections biologiques) sont nécessaires, en collaboration avec IBA (F. Stichelbaut), incluant les calculs permettant l'estimation de l'activation cumulée des différents composants du bâtiment (F. Stichelbaut, IBA) et D. Cussol, LPC-ENSICAEN). Ces estimations doivent être avalidées par une autorité indépendante et recevoir un label officiel, le tout sous la responsabilité d'Archade.

livrables : D2c, D2d

WP2.3.2 : Etudes de sol

Mesures de la profondeur de la nappe phréatique et stabilité du sous-sol, nécessaire à la conception architecturale. Analyse des composants chimiques du sol dans l'hypothèse d'un bâtiment enfoui.

livrable : D2e

WP2.3.3 : Conception du bâtiment

Choix d'une solution (semi-enterrée ou non), répartition des locaux hors casemate, « habillage » de la casemate.

livrables : D2f, D2g

WP2.3.4 : Classement et autorisation administratives : ICPE, détermination du mode déclaratif ou soumis à autorisation (Archade)

La revue des caractéristiques de l'installation en regard de la nomenclature des installations classées doit être établie et soumises aux autorités compétentes pour l'environnement. De ce classement (ICPE soumise à autorisation ou ICPE en mode déclaratif) dépend en partie la suite du planning de la construction.

livrable : D2h

WP2.3.5 : Demande de permis de construire

livrable : D2i

WP2.3.6 : Réalisation des appel d'offres

livrable : D2j

WP2.3.7 : Installations vers site EDF, Eaux, Réseau

livrable : D2k

WP2.3.8 : Travaux de construction

WP2.3.9 : Installation des tableaux d'interconnexion puissance et réfrigération

WP2.4 : Gestion de la sécurité du site (Archade)

WP2.4.1 : Gestion de la radioprotection (dosimètres, balisage...)

- Mesure de la radioprotection du bâtiment, et corrections éventuelles du blindage
- Fourniture et gestion des moyens de radioprotection individuelle (dosimètres)

WP2.4.2 : Gestion de la sécurité (systèmes de sécurité etc...)

Protection du personnel et des équipements dès la phase d'installation

WP2.5 : Installation du système d'hadronthérapie (IBA)

Les principaux points sont :

- *Installation des éléments de lignes de faisceau dans le bâtiment*
- *Préparation de la salle fixe (FBTR) et de la salle d'expériences (EA)*
- *Insertion et intégration du cyclotron*

- *Raccordements et mise en place du (des) pupitres de commandes*
- *Raccordement au système d'accès (interlocks bâtiment – zone radiative)*

WP2.6 : Intégration, V&V et Mise en œuvre du système d'hadronthérapie (IBA / Archade)

WP2.6.1 : Intégration

Tests des équipements de production et de distribution du faisceau de la salle FBTR (IBA)
 Tests des équipements de positionnement patient de la salle FBTR (IBA)
 L'optique et les essais relatifs au faisceau EA sont sous la responsabilité d'Archade
livrable : D2l

WP2.6.2 : V&V (Verification and Validation)

Procédures de vérification & validation du système visant à vérifier l'adéquation avec les spécifications techniques (WP2.1). (IBA pour la FBTR, Archade pour l'EA)
 Etablissement des conditions de marquage CE si nécessaire (IBA-Archade)
 Processus d'acceptance si applicable.
livrable : D2m, D2n, D2o

WP2.7 : Opération et maintenance du bâtiment et de l'appareil d'hadronthérapie (IBA / Archade)

- Mise à disposition d'une équipe IBA pendant la période d'installation, d'intégration et de validation.
 - Un site manager
 - un opérateur IBA qui assurera l'opération et la maintenance du système, en collaboration avec le personnel d'Archade
 - Un à deux (selon la période) ingénieur « software »
 - Un ingénieur système

Principaux livrables

D2a : Document décrivant les spécifications fonctionnelles et techniques **Q1 2009 (draft) – Q2 2009 (Final)**

D2b : Mise à jour des spécifications pour la prise en compte des aspects de recherche biologique et médicale **Q3 2009**

D2c : Spécifications des calculs de radioprotection **Q1 2009**

D2d : Spécifications des calculs d'activation des éléments de l'installation **Q1 2009**

D2e : Dossier d'études de sols **Q1 2009**

D2f : Dossier d'interface cyclotron / Bâtiment (Interface Baseline Document, IBD) **Q1 2009**

D2g : Rapport de conception du bâtiment **Q1 2009**

D2h : Dossiers de sûreté et autorisations (ICPE) **Q1 2009**

D2i : Dossier de demande de permis de construire **Q2 2009**

D2j : Dossiers d'appels d'offres **Q2 2009**

D2k : Dossier d'interface EDF, fluides et réseaux **Q3 2009**

D2l : Procédures de tests **Q1 2012**

D2m : Procédures V&V **Q1 2012**

D2n: Tests d'acceptance **Q2 2012**

D2o : Dossier de soumission pour le marquage CE **Q2 2012**

Facteurs de risques

Les facteurs de risque spécifiques liés à ce WP seront évalués avec les autres facteurs de risque du projet dans la cadre du WP1, livrable D1m.

Récapitulatif des besoins humains pour le WP2 (estimation hors conception et hors construction des équipements et du bâtiment) :

WP3 : SIMULATIONS NUMERIQUES

Archade : D. Cussol

IBA : F. Stichelbaut

Le développement et la maîtrise des aspects de simulation numérique du dépôt de dose et de la prise en compte des données physiques de base sur les dépôts de dose est un aspect essentiel de ce projet. Ces travaux seront effectués en parallèle avec ceux du WP4 qui concerne les mesures physiques, de dosimétrie et de qualité du faisceau. Les simulations numériques sont également essentielles à la modélisation de l'effet biologique des ions carbone, en collaboration avec le WP5. Les travaux de ce WP3 seront effectués en collaboration étroite avec le WP6 (système de planification). Lorsque le faisceau d'ions carbone de l'appareil d'hadronthérapie sera disponible, l'intégration des nouvelles données physiques et biologiques ou de nouveaux modèles, permettra d'établir une simulation de référence.

Description du WP3 :

Work package	WP3	Date de début			Q1 2009
Work package : titre	Simulation numériques				
Participant	Archade	Archade- IBA	IBA	INFN	OncoRay
Homme-mois (2009-2012)	168	160	48	A déterminer	A déterminer

Objectifs : deux objectifs complémentaires sont définis :

- Objectifs liés à la mise en œuvre et la validation du système d'hadronthérapie

- Spécifications et modélisation des paramètres et des incertitudes physiques et biologiques pour la dosimétrie prévisionnelle.

- Objectifs de recherche et nouveaux développements :

- Implémentation d'une simulation de type Monte Carlo de référence.

Principales tâches :

WP3.1 : tâches prévues avant la disponibilité du faisceau d'ions carbone

WP3.1.1 : Simulations numériques de dépôt de dose (travail en amont nécessaire pour le WP6)

WP3.1.1.a : Taches liées à la mise en œuvre et la validation du système d'hadronthérapie

- Spécification du contexte lié aux simulations numériques.

En amont des activités de simulations, un document de synthèse reprendra les spécifications des paramètres physiques et biologiques considérés comme pertinents tant pour le système de planification des traitements que pour le développement des outils de dosimétrie prévisionnelle.

Livrable : D3a

- Etude de l'influence des compositions chimiques des tissus traversés sur la dose déposée et distributions de dose dans les faisceaux de protons et d'ions carbone (prise en compte des hétérogénéités en densité).

Les ions utilisés en hadronthérapie peuvent interagir avec les noyaux présents dans les tissus traversés. Il est donc nécessaire d'évaluer l'influence de ces collisions noyaux-noyaux sur la cartographie du dépôt de dose dans les tissus humains. En particulier, la contribution du processus de fragmentation de l'ion incident, qui conduit à la production de particules plus légères et donc à une délocalisation de la dose, devra être déterminée précisément. Du fait des différences des compositions chimiques entre les tissus, la contribution des collisions noyaux-noyaux peut varier fortement d'un tissu à l'autre. Cette étude se fera à l'aide de simulations Monte-Carlo.

Délivrables : D3b

- Evaluation des erreurs et des incertitudes induites par les algorithmes de calcul actuels (équivalence eau ...).

Les algorithmes analytiques de calcul de dépôt de dose dans un patient en radiothérapie sont basés sur des transformations géométriques simples des cartographies de dose mesurées et calculées dans l'eau. Du fait des interactions nucléaires liées à l'utilisation de faisceaux de hadrons, ces transformations peuvent ne plus être pertinentes. Le but de cette étude est de déterminer les écarts qui sont induits par l'utilisation de ces algorithmes analytiques en comparant leurs prédictions à des calculs Monte-Carlo. Si ces écarts sont en dehors des tolérances, des correctifs aux méthodes analytiques seront proposés.

Livrable : D3c

WP3.1.1.b : Tâches liées à des activités de recherche et nouveaux développements

- Qualification de modèles nucléaires pris en compte dans les simulations.

Cette tâche consiste à comparer les prédictions des modèles de collisions noyaux-noyaux aux données expérimentales disponibles. Cela permettra d'identifier les modèles les plus pertinents ainsi que leurs domaines de validité.

Livrable : D3d

Participation envisagée : GDRMI2B, INFN

- Prise en compte des données physiques de base sur les dépôts de dose : diffusion des protons, sections efficaces de fragmentation des ions carbone. Cet aspect est nécessaire à l'optimisation du système de planification des traitements carbone (indispensable au WP6)

Cette tâche consiste à intégrer dans les calculs Monte-Carlo les données issues des expériences de mesures des caractéristiques des particules produites par les processus nucléaires. Cette intégration pourra être réalisée par l'utilisation de tableaux de données, ou par la réalisation d'un modèle de collision conforme aux données

expérimentales.

Livrables : D3a & D3b

Participation envisagée : GDRMI2B, INFN

- Etude d'une imagerie spécifique à l'hadronthérapie. Tomographie hadrons.

L'imagerie réalisée à partir de scanner X apporte des informations sur la densité électronique moyenne des milieux traversés mais pas sur la nature des noyaux rencontrés. Cette imagerie n'est donc pas suffisante pour prévoir la contribution des réactions nucléaires sur les dépôts de dose en hadronthérapie. Il est donc intéressant d'étudier la possibilité de réaliser une imagerie à partir des faisceaux de hadrons qui sont sensibles à la nature des noyaux rencontrés. L'étude envisagera aussi les aspects liés à la production de particules secondaires, et leur utilisation possible pour des besoins liés à l'imagerie. Si cette approche est appropriée, l'étude devra définir les caractéristiques du dispositif d'imagerie.

Livrable : D3e

Participation envisagée : GDRMI2B, projet européen « FP7-Health »

- Optimisation des temps de calculs et de la précision dans les codes de calcul de dose.

Les calculs Monte-Carlo sont plus précis que les calculs analytiques mais beaucoup plus coûteux en temps de calcul, ce qui les rend inutilisables en routine clinique. Cette étude se propose donc d'étudier les performances de nouvelles approches algorithmiques alliant rapidité et précision. Il s'agira d'optimiser les temps de calcul des codes Monte-Carlo, soit d'augmenter la précision des algorithmes analytiques.

Livrable : D3f

Participation envisagée : LPC/IBA, partenaires académiques et industriels du WP6, GDRMI2B

WP3.1.2 : Tâches liées à des activités de recherche sur les simulations numériques de l'efficacité biologique relative, EBR (travail en amont nécessaire pour le WP6)

- Développement et programmation d'un modèle biologique permettant de déterminer (simuler) l'EBR à partir des données physiques

Cette tâche consiste à développer un ou des modèles numériques fiables permettant de déterminer la valeur de l'Efficacité Biologique Relative (EBR) à partir des caractéristiques des particules contribuant au dépôt de dose et à partir de la nature des tissus traversé par ces particules. Ce modèle devra être élaboré et validé à partir des mesures expérimentales réalisées dans le WP5.

Livrable : D3g

Participation envisagée : WP5, INFN, OncoRay

WP3.2 : Tâches prévues avec les faisceaux d'ions carbone du système d'hadronthérapie

WP3.2.1 : Activités de recherche et nouveaux développements

- Intégration des nouvelles données physiques et biologiques ou de nouveaux modèles dans la simulation de référence

Cette tâche consiste à intégrer dans la simulation Monte-Carlo de référence les modèles physiques validés dans la tâche WP3.1.1.b ainsi que le modèle numérique de détermination de l'Efficacité Biologique Relative élaboré dans le WP3-1-2). Le modèle numérique ainsi constitué permettra de déterminer une dose biologique dans un patient.

Livrables : D3h, D3i

Participation envisagée : GDRMI2B, INFN, OncoRay

Principaux livrables :

D3a : Spécifications des paramètres physiques et biologiques pertinents pour le système de planification des traitements et la dosimétrie prévisionnelle (contribution au WP6). **Q2 2009**

D3b : Description des simulations numériques de dépôt de dose **Q2 2010**

D3c : Rapport décrivant les incertitudes induites par les algorithmes de calcul actuels **Q2 2010**

D3d : Rapport décrivant l'identification de modèles pertinents de la fragmentation nucléaire prise en compte dans les simulations **Q4 2011**

D3e : Document décrivant la faisabilité et les spécifications d'une tomographie hadrons **Q4 2011**

D3f : Module décrivant l'optimisation des temps de calculs dans l'utilisation de codes Monte Carlo **Q4 2012**

D3g : Module permettant de déterminer l'EBR à partir des données physiques > **Q4 2012** (12 mois après l'obtention des faisceaux).

D3h : Etablissement d'une simulation de référence conforme aux données physiques et biologiques mesurées expérimentalement **Q4 2012**

D3i : Optimisation de la simulation de référence conforme aux nouvelles données physiques et biologiques mesurées expérimentalement **Q4 2012**

Facteurs de risques : les facteurs de risque spécifiques liés à ce WP seront évalués avec les autres facteurs de risque du projet dans la cadre du WP1, livrable D1m.

Récapitulatif des besoins humains pour le WP3 : voir document associé

Principaux besoins matériels (WP1, livrable D1o)

Stations de travail

Accès à des centres de calcul

Missions

WP4 : DOSIMETRIE ET CONTROLE FAISCEAU

Archade : J. Colin / J-M. Fontbonne / A. Batalla

IBA : B. Marchand, V. Breew

Introduction

L'utilisation d'un faisceau de RX en radiothérapie conventionnelle ou d'un faisceau d'ions dans le cadre de l'hadronthérapie exige le contrôle précis de la géométrie du faisceau, de son énergie, de son intensité et de la dose délivrée.

Les RX interagissent avec les électrons de la matière. Leur utilisation en imagerie permet de connaître la densité d'électrons des milieux traversés. A partir de cette densité électronique, il est possible de calculer les dépôts d'énergie dans ces milieux quand des faisceaux de RX de plus haute énergie sont utilisés dans le cadre de la radiothérapie. Les mesures de contrôle de la dose sont effectuées avec des chambres d'ionisation dans le milieu de référence « eau ». Ces mesures contraignent les calculs effectués pour des patients à partir de l'imagerie X. Les détecteurs utilisés sont calibrés par rapport à un étalon primaire du Gray (bolomètre par exemple) dans le milieu de référence « eau ». La grande expérience acquise en radiothérapie assure la fiabilité de cette approche.

Les particules chargées interagissent avec les électrons mais aussi avec les noyaux de la matière. La perte d'énergie des ions dans la matière est essentiellement due aux interactions avec les électrons mais elle dépend également des processus nucléaires de diffusion sur les noyaux et de fragmentation. Ces mécanismes d'interaction sont les mécanismes à la base de l'utilisation des faisceaux d'ions en hadronthérapie. La connaissance précise du dépôt d'énergie nécessite donc la connaissance de la densité électronique du milieu mais aussi de la nature et de la densité des noyaux qui composent ce milieu.

En hadronthérapie en présence du patient, le contrôle faisceau est assuré par des chambres d'ionisation à strips ou à pixels (MOPPI) pour la localisation et par des chambres « intégrales » pour la dose. L'assurance qualité du faisceau est effectuée, en dehors de la présence du patient, par des chambres d'ionisation MLIC, MAGIC BOX, ...ou par des films ou encore par des CR39. A ce jour il n'existe pas de méthode physique de calibration absolue de ces dispositifs. Ils sont calibrés relativement aux faisceaux de radiothérapie conventionnelle. La difficulté est due aux processus d'interaction nucléaire des hadrons qui diffèrent selon les milieux et qui ne permettent pas de transposer les résultats obtenus d'un milieu à un autre.

Cette difficulté a des conséquences à tous les niveaux : 1) sur le plan des matériaux qui constituent les dosimètres, 2) au niveau des matériaux dans lesquels on dispose les dosimètres pour mesurer une distribution de dose en volume, 3) au niveau de la planification des traitements (« Treatment Planning System », ou TPS) 4) au niveau des

calculs de dose et des valeurs de dose dans la cible tumorale et au niveau des tissus sains, et 5) au niveau des possibilités de transfert de résultats d'un matériau à un autre.

Les principaux axes de recherche concernant les aspects de mesures physiques, dosimétriques et contrôle de qualité du faisceau sont résumés ci-dessous :

Description du WP4 :

Work package	WP4	Date de début			Q1 2009
Work package : titre	Dosimétrie et contrôle faisceau				
Participant	Archade	Archade-IBA	IBA	INFN	Autres
Homme-mois (2009-2012)	600	136	123	A définir	A définir

Objectifs ; deux objectifs complémentaires sont définis :

- Objectifs liés à la mise en œuvre et la validation du système d'hadronthérapie:

- Mise en place des outils physiques nécessaires à la dosimétrie, au contrôle du faisceau et à l'assurance de qualité des faisceaux de protons et d'ions carbone du cyclotron 400 MeV
- Spécification et mesure des paramètres et des incertitudes physiques pour la dosimétrie prévisionnelle (livrable D4a en lien avec WP3).

- Objectifs de recherche et nouveaux développements :

- Recherche, développement et mise en place de nouveaux dispositifs expérimentaux de contrôle faisceau et de dosimétrie.
- Recherche, développement et mise en œuvre de dispositifs de contrôle en ligne du dépôt de dose.
- Définition et réalisation d'un programme expérimental de mesure de données physiques.

Principales tâches :

WP4.1 : Première phase avant la disponibilité des faisceaux d'ions carbone

WP4.1.1 : Taches liées à la mise en œuvre et la validation du système d'hadronthérapie : évaluation et adaptation des instruments de mesure existants pour le contrôle du faisceau carbone

WP4.1.1.a : Spécifications physiques

Spécifications des paramètres physiques pour le système de planification des traitements et la dosimétrie prévisionnelle.

Livrable : D4a

WP 4.1.1.b : Contrôle de qualité du faisceau et dosimétrie relative

Adaptation de l'instrumentation utilisée en protonthérapie pour les faisceaux balayés d'ions carbone. Prise en compte des conséquences du balayage et de la dynamique en débit de dose sur la réponse des détecteurs existants.

Livrable : D4b

WP4.1.2 : Tâches liées aux activités de recherche et développement de nouveaux instruments de mesure***WP4.1.2.a : Mesure de données physiques de base : mesures expérimentales des mécanismes de fragmentation nucléaire (contraintes pour WP3, indispensable pour WP6)***

De nouvelles données physiques sont nécessaires pour calculer les doses délivrées dans différents matériaux et contraindre les calculs de dose réalisés dans les TPS. Les mesures suivantes seront effectuées :

- la diffusion angulaire des protons et des ions carbone lors de la traversée de différents matériaux pour juger de la délocalisation latérale de la dose
- les sections efficaces de fragmentation des ions carbone pour les énergies inférieures à 100 MeV par nucléon pour connaître la composition isotopique du faisceau en chaque point du matériau cible afin de déterminer la distribution de dose notamment au delà du pic de Bragg et en dehors du volume cible.

Il s'agira ensuite de confronter les calculs à ces données expérimentales.

Cette tâche requiert une activité expérimentale importante pour la définition et la construction du dispositif expérimental de mesure : détecteurs, électronique, acquisition, cibles, chambre à réaction

Livrable : D4c

Collaboration en cours avec le GDRMI2B , INFN

WP 4.1.2.b : Contrôle qualité du faisceau

Etude des différentes possibilités de mesure des caractéristiques géométriques (x, y, z) du faisceau et le nombre d'ions incidents par seconde dN/dt . La mesure des coordonnées (x, y) permet de connaître l'enveloppe du faisceau. La coordonnée z est la profondeur atteinte par les ions, elle correspond pour un milieu donné à l'énergie des ions. La mesure du débit d'ions dN/dt permet la calibration des unités moniteur.

Ces quatre paramètres (x, y, z, dN/dt) permettent de qualifier la conformité des paramètres machine aux caractéristiques nominales.

Livrable : D4d

Participation envisagée : GDRMI2B

WP4.1.2.c : Dosimétrie relative

Recherche, étude et mesure des différentes grandeurs qui sont proportionnelles à la dose. Cette grandeur doit être proportionnelle au transfert d'énergie linéique de toutes les particules mises en mouvement par le faisceau incident dans le milieu. Développement de l'appareil.

Livrables : D4e, D4f

Participation envisagée : GDRMI2B

WP4.1.2.d : Dosimétrie absolue

L'objectif est d'étudier la faisabilité d'un appareillage capable de mesurer les dépôts d'énergie en Gray pour des faisceaux de protons ou de carbone. Les phénomènes physiques mis en œuvre dans ce dispositif doivent permettre de s'affranchir des problématiques relatives à ces faisceaux comme par exemple la fragmentation, la dépendance au TEL et le déficit thermique.

Il s'agit de réaliser un appareillage de métrologie (basé sur des calorimètres) qui servira à calibrer et qualifier les dosimètres relatifs.

Livrable : D4g

Participation envisagée : GDRMI2B, CIMAP, CEA, UCL, NPL (National Physics Laboratory, UK), IBA.

WP4.1.2.e : Contrôle du dépôt de dose à l'aide de mesures physiques, imagerie en temps réel

Optimisation des outils de contrôle de la dose déposée par imagerie TEP. L'interaction des ions carbone avec la matière génère par réaction nucléaire des émetteurs β^+ comme le ^{11}C de période 20 minutes. L'annihilation des β^+ en deux photons de 511 keV permet de réaliser une imagerie hors faisceau des points d'émission des photons, donc indirectement des localisations des réactions nucléaires de formation du ^{11}C et enfin, par simulation des dépôts de dose.

Le contrôle du dépôt de dose peut être réalisé après chaque séance d'irradiation. Il est important d'étudier cette réponse, sa sensibilité et les améliorations qui pourraient être apportées.

Livrables : D4h, D4m

Participation envisagée : GDRMI2B (projet INNOTEP), + Projet FP7

Une autre approche consiste à effectuer une imagerie à l'aide d'une gamma caméra qui mesure les gamma dits « prompts » produits à chaque réaction nucléaire. L'idée est de localiser en temps réel l'ensemble des réactions nucléaires et de contrôler la profondeur atteinte par le faisceau.

Livrables : D4i, D4m

Collaborations en cours : GDRMI2B

Participation envisagée au Projet Européen FP7 : HEALTH-2008-1.2-4

Ces deux approches sont complémentaires et seront abordées en parallèle.

WP4.2 : Deuxième phase, avec les faisceaux d'ions carbone du système d'hadronthérapie

WP4.2.1 : Taches liées à la mise en œuvre et la validation du système d'hadronthérapie : recette de l'accélérateur

Recette de l'accélérateur et des instruments en vue de l'utilisation opérationnelle du

systeme d'hadrontherapie

Livable : D4j

WP4.2.2 : Activités de recherche et nouveaux développements dans le prolongement du programme WP4-1 et adaptation des instruments au système d'hadronthérapie

Ces activités de recherche consistent essentiellement à poursuivre le programme et la mise au point des modèles initiés dans le cadre du WP4-1 :

- *Réalisation du programme expérimental de mesures physiques avec le système d'Hadronthérapie en utilisant les outils mis en place dans la phase WP4-1.*

Livable : D4k

Participation envisagée : GDRMI2B

- *Mise en place et calibration des appareils de mesure de la dose relative sur le système d'hadronthérapie.*

Livables : D4d, D4j

Participation envisagée : GDRMI2B

- *Validation des méthodes et instruments de contrôle du dépôt de dose à l'aide de mesures physiques sur le système d'hadronthérapie.*

Livables : D4l

Participation envisagée : GDRMI2B

Principaux livrables

D4a : Spécifications des paramètres physiques pour le système de planification des traitements et la dosimétrie prévisionnelle (en coopération avec le WP3 & WP6). **Q2 2009**

D4b : Adaptation de l'instrumentation utilisée en protonthérapie pour les faisceaux balayés de Carbone 12. **Q4 2010**

D4c: Dispositif de mesures expérimentales des mécanismes de fragmentation nucléaire **Q1 2011**

D4d : Elaboration d'un prototype de mesure du contrôle de qualité du faisceau **Q2 2011**

D4e : Réalisation d'un prototype pour la dosimétrie relative d'un faisceau de Carbone **Q2 2011**

D4f : Vérification et test des instruments de contrôle de qualité du faisceau issus du D4b **Q2 2011**

D4g: Rapport de faisabilité et spécifications d'un dosimètre absolu Carbone **Q4 2011**

D4h : Spécifications d'un prototype d'imagerie TEP en ligne **Q4 2011**

D4i : Rapport de faisabilité et spécifications d'un détecteur en ligne « gamma prompt » **Q4 2011**

D4j : Recette complète des instruments de contrôle faisceau **Q2 2012**

D4k : Constitution d'une base de données expérimentale de mesures physiques avec le système d'hadronthérapie **Q4 2012**

D4l : Validation du prototype de dosimètre relatif avec le C400 **Q4 2012**

D4m : Procédé d'imagerie TEP en ligne et gamma prompts **Q4 2012 (à Q4 2013)**

Facteurs de risques : les facteurs de risque spécifiques liés à ce WP seront évalués avec les autres facteurs de risque du projet dans le cadre du WP1, livrable D1m..

Récapitulatif des besoins humains pour le WP4 : voir document associé.**Principaux besoins matériels (livrable WP1, D1o)**

Missions

Financement des équipements expérimentaux et des dispositifs de mesure

Licence d'exploitation de logiciels CAO électronique et mécanique

Stations de travail

WP5 : HADRON-BIOLOGIE

Archade : J-L. Lefaix / C. Laurent

IBA : C Brusasco, V. Breev

Introduction

Depuis le début des années 1980, de nombreux travaux réalisés dans une perspective d'hadron-biologie préclinique ont mis en exergue les avantages et l'intérêt de l'irradiation par des ions carbone. L'apport des travaux du GSI à Darmstadt (DE) et du NIRS à Chiba (JP) depuis le milieu des années 1990 a été fondamental. Schématiquement, les recherches développées sur différents types de cellules normales et de lignées de tumeurs humaines, *in vitro* et xénogreffées chez la souris nude ont principalement porté sur :

- la mise en évidence d'effets directs sur la croissance cellulaire/ (tumorale) en fonction de la radiosensibilité, des capacités de réparation des cassures double brins, de la pression partielle en oxygène ou des conditions de normoxie/ hypoxie;
- la mise en évidence d'une efficacité biologique relative supérieure, pour des effets observés en irradiation ions carbone *versus* photonique (RX de 150 keV à 4-5 MV, ou γ) ;
- l'induction d'apoptose en fonction du TEL (Transfert Linéique d'Energie) et/ ou de l'énergie, des conditions de culture, de la radiosensibilité cellulaire, et du statut p53 ;
- la mise en évidence d'un effet « bystander » sur la stimulation/ inhibition de la croissance cellulaire et l'implication du radical NO ;
- la modulation de l'expression de certains gènes induite spécifiquement par les hadrons (2008).

Cependant, la difficulté d'accessibilité à des lignes de faisceau dédiées à la recherche, a limité la quantité de données biologiques disponibles et homogènes. De même, très peu de travaux ont porté sur les effets directs *in vivo* comme cela a été abondamment développé en radiobiologie conventionnelle. Pour mémoire, quelques études ont été développées chez la souris, le rat, le hamster et le porc, sur les effets dose/ fractionnement, sur le système nerveux central et la moelle épinière, la peau, le poumon, le foie et le tube digestif. De même, il existe très peu de données sur la comparaison de la cancérogenèse radio-induite entre les irradiations ions carbone *versus* photons chez la souris. Par ailleurs, aucun travail n'a été développé sur les effets tardifs de l'irradiation ions carbone sur le plan clinique, et quelques travaux de radiobiologie sur le suivi long terme des lésions cutanées ont été développés chez le rongeur.

Au total, l'état actuel des connaissances est globalement insuffisant pour répondre à de nombreuses questions relatives aux effets biologiques de l'exposition des tissus sains et des tumeurs aux ions carbone par rapport à la radiothérapie conventionnelle, notamment en ce qui concerne :

- les types de lésions de l'ADN produites (cassures simples ou doubles brins) et leur réparation,
- la signature moléculaire spécifique (type de mort cellulaire, blocage du cycle, voies de signalisation, expression spécifique de certains gènes...),
- les phénomènes oxydatifs et les possibilités endogènes de détoxification cellulaire,
- l'effet oxygène, et l'anoxie – hypoxie,
- les processus inflammatoires mis en œuvre et les effets tardifs sur les tissus sains,
- le rôle du fractionnement ...

Description du WP5 :

Work package	WP5	Date de début			Q1 2009
Work package : titre	Hadronbiologie				
Participant	Archade	Archade-IBA	IBA		
Homme-mois (2009-2012)	360	120	12		

Objectifs : deux objectifs complémentaires sont définis :

- Objectifs liés à la mise en œuvre et la validation du système d'hadronthérapie :

- Mise en place de modèles biologiques *in vitro* et *in vivo* nécessaires à l'évaluation comparative ultérieure des faisceaux de proton et d'ions carbone du cyclotron 400 MeV IBA.

- Spécification des efficacités biologiques relatives (EBR) de cellules de tissus sains et tumoraux pour des paramètres comme la survie ou la mortalité cellulaire, et dans des conditions expérimentales prédéfinies. Ces paramètres devront être utilisables pour la dosimétrie prévisionnelle et l'intégration dans le TPS (travail en commun avec le WP6).

- Générer des données biologiques de l'effet différentiel ions carbone *versus* protons pour enrichir la connaissance car très peu de données ont été publiées.

- Objectifs de recherche et nouveaux développements :

- Mise en place de modèles biologiques complémentaires permettant le développement de programmes de recherches spécifiques innovants dans la caractérisation et la comparaison de différents effets biologiques entre RX, protons et ions carbone.

Tâches principales

WP5.1 : Tâches liées à la mise en œuvre et la validation du système d'hadronthérapie : Première phase avant la disponibilité des faisceaux d'ions carbone du cyclotron

- Etablissement de l'état de l'art. Classification par niveau de pertinence des travaux pertinents (en collaboration avec WP6)

- Spécifications et modélisation des radiosensibilités aux RX de différents types de cellules humaines et dans différentes configurations expérimentales pour la dosimétrie prévisionnelle (en coopération avec le WP6)

Livrable : D5a

- Etablissement des EBRs des fibroblastes, cellules endothéliales et lignées cellulaires issues de carcinomes ORL humains en réponse au faisceau d'ions carbone du GANIL

Livrable : D5b

- Mise en place des modèles biologiques murins *in vitro* et *in vivo*, tissus sain et tumoral (organes à définir) pertinent avec la recherche clinique qui sera développée ultérieurement et nécessaires à l'évaluation des faisceaux de protons et d'ions carbone du cyclotron 400 MeV.

Livrables : D5d, D5e

- Etablissement pour ces modèles tissus sain et tumoral *in vitro* de la radiosensibilité de référence en RX

Livrable : D5c

- Etablissement d'un modèle murin de fibrose radio-induite tardive relevant avec la recherche clinique qui sera développée ultérieurement, sur deux fonds génétiques de radiosensibilité différente

Livrable : D5f

WP5.2 : Tâches liées à la mise en œuvre et la validation du système d'hadronthérapie: Deuxième phase, avec les faisceaux d'ions carbone

- Mesures des EBR in vitro

Etablissement pour tous les modèles cellulaires humains et murins de la radiosensibilité de référence en ions carbone et en protons lorsque le faisceau sera calibré et utilisable pour les expériences de biologie

Livrable : D5g (partim)

- Mesures des EBR murins in vivo en ions carbone

- effets précoces – tardifs sur tissus sains, effet anti-tumoral,
- effets des faibles doses

Les comparateurs seront un faisceau de RX (4 MV) et un faisceau de protons (200 MeV/n)

Les données seront analysées au niveau du plateau, du pic de Bragg et en sortie du pic dans

la pénombre de fragmentation.

Ces effets devront être testés en conditions de normoxie et d'hypoxie et avec différents types de fractionnement.

Livable : D5g (partim)

- ***Intégration dans le système de planification des traitements***

(travail en commun avec WP6)

Vérification et optimisation de la modélisation : intégration des données expérimentales obtenues dans le modèle actuellement le plus élaboré : « Local Model Effect III » (Elsässer et al. IJROBP, 2008 ; 71 :866-872)

Livable : D5h

WP5.3 : Tâches liées aux activités de recherche et nouveaux développements

Mise en place de modèles biologiques complémentaires et développement d'un programme spécifique innovant (RX *versus* protons et ions carbone). La préparation et la mise au point des modèles se fera pendant la première phase avant la disponibilité des faisceaux de protons et d'ions carbone et leur utilisation se fera dans la deuxième phase, lorsque le faisceau sera calibré et utilisable pour les expériences de biologie :

- Complément à l'étude de l'EBR sur cellules humaines (fibroblastes, cellules endothéliales, cellules carcinomateuses) : analyse du statut oxydatif et pro-inflammatoire, effet oxygène (normoxie et hypoxie), mécanismes de mort cellulaire, réparation de l'ADN
- Développement d'un programme de recherche similaire sur la radiosensibilité aux ions carbone des cellules souches tumorales humaines, ordinairement résistantes aux RX
- Développement d'un programme de recherche similaire sur la radiosensibilité RX *versus* protons des cellules du mélanome de la choroïde (collaboration avec CPO, Curie)
- Développement d'un programme de recherche sur la modulation *in vitro* de la matrice extra-cellulaire après irradiations RX / protons et ions carbone
- Etablissement d'un modèle murin de fibrose radio-induite tardive relevant avec la recherche clinique qui sera développée ultérieurement, sur deux fonds génétiques de radiosensibilité différente et KO pour des gènes spécifiques en fonction des résultats obtenus
- Etablissement pour l'analyse des effets tardifs de l'irradiation sur les tissus sains, d'un modèle de radio-carcinogénèse chez le rongeur
- Utilisation d'un comparateur « optimisé » [protons + thérapie moléculaire ciblée] pour évaluer la valeur ajoutée des ions carbone sur le plan radiobiologique. Ces travaux doivent répondre à la question de la supériorité curative des ions carbone par rapport aux protons optimisés par l'ajout d'une thérapie moléculaire ciblée. Cette question est essentielle pour mieux définir l'intérêt pratique des ions carbone sur le plan thérapeutique et biologique

Principaux livrables

D5a : Spécifications des paramètres radiobiologiques pour la dosimétrie prévisionnelle (travail en commun avec le WP6). **Q2 2009**

D5b : Détermination de l'EBR en réponse aux faisceaux d'ions carbone du GANIL des fibroblastes / cellules endothéliales humaines. **Q3 2010**

D5c : Etablissement pour les modèles murins, tissus sains et tumoraux *in vitro* de la radiosensibilité de référence photons. **Q4 2010**

D5d : Mise en place des modèles biologiques humains et murins *in vitro* nécessaires à l'évaluation ultérieure des faisceaux protons et ions carbone du cyclotron. **Q1 2011**

D5e : Etablissement d'un modèle tumoral *in vivo* pertinent pour la deuxième phase. **Q3 2011**

D5f : Etablissement d'un modèle murin de fibrose radio-induite avec deux fonds génétiques différents. **Q3 2011**

D5g : Détermination des mesures de l'EBR du faisceau carbone à partir des modèles biologiques mis en place dans la phase WP5-1. **Q3 2012**

D5h : Intégration des données expérimentales obtenues dans le « Local Model Effect III ». Vérification et optimisation de la modélisation. **Q4 2012**

Facteurs de risques : les facteurs de risque spécifiques liés à ce WP (disponibilité d'un faisceau de RX, des faisceaux du Ganil etc...) seront évalués avec les autres facteurs de risque du projet dans la cadre du WP1, livrable D1m..

Récapitulatif des principaux besoins humains pour le WP5 : voir document associé.

Principaux besoins matériels pour WP5-1 et WP5-2 (à préciser dans le cadre du livrable D1o du WP1)

- consommables pour *in vitro* et *in vivo*
- frais de plateaux techniques mutualisés de l'IFR-146
- investissement pour expérimentations *in vitro* (normoxie / hypoxie)
- investissement pour expérimentations *in vivo* (petits matériels, imagerie RX et anesthésie)

Principaux partenaires dont la participation est nécessaire au projet :

Tâches liées à la mise en œuvre et la validation du système d'hadronthérapie

- **LARIA** : Laboratoire Accueil de Radiobiologie avec les Ions Accélérés, Commissariat à l'Énergie Atomique, Direction des Sciences du Vivant, Institut de Radiobiologie Cellulaire et Moléculaire (J-L. Lefaix et collaborateurs)

Tâches liées aux activités de Recherche et nouveaux développements :

- **EA 3919** : Biologie Cellulaire et Moléculaire de la Signalisation UFR - Médecine CHU Côte de Nacre 14032 CAEN cedex ; (B. SOLA et collaborateurs)
- **EA 3214** : Matrice Extracellulaire Normale et Pathologique, UFR - Médecine CHU Côte de Nacre 14032 CAEN cedex ; (K. BOUMEDIENE & P. GALERA et collaborateurs)
- **GRECAN - EA 1772** Groupe Régional d'Études sur le Cancer CLCC François Baclesse Avenue G^{al} Harris

- 14076 CAEN cedex ; (F. Sichel et collaborateurs)
- **CHU Côte de Nacre** – Service d’Ophtalmologie, 14032 CAEN cedex ; (F. Mouriaux et collaborateurs)
 - **LARIA**

WP6 : Réalisation d'un Système de planification des traitements par ions Carbone

Archade : A. Batalla
IBA : D Bertrand

Introduction :

Le système de planification des traitements (ou « Treatment Planning System », « TPS ») permet de planifier et préparer les traitements d'un patient du point de vue dosimétrique et permet de déterminer l'ensemble des paramètres de l'irradiation, tenant compte des caractéristiques (énergie, géométrie etc...) des faisceaux, et de l'anatomie du patient. Ce système de planification permet ainsi de réaliser pour chaque patient un plan de traitement individuel qui doit être validé avant de débiter le traitement.

Il existe actuellement des logiciels (IsoGray-Dosisoft, XiO-CMS, Eclipse-Varian, ...) qui permettent le calcul de la distribution de la dose physique pour des faisceaux radiothérapeutiques (photons ou protons), basé sur différents modèles (Monte Carlo, Pencil beam, Ray-Tracing...).

Par contre il n'existe pas actuellement de système de planification pour des faisceaux d'ions, intégrant de façon satisfaisante les contraintes biologiques, qui sont liées à l'effet biologique des ions carbonés sur les tissus sains et les tissus tumoraux. Dans le contexte de la carbone-thérapie, certains systèmes de planification ont été développés localement et utilisés malgré leurs imperfections pour traiter des patients (système TRIP en Allemagne et NISR au Japon). Le système de planification allemand est celui qui se rapproche le plus des besoins du système de hadronthérapie IBA-Archade : il repose sur la modélisation d'un faisceau balayé et les aspects biologiques qu'il renferme ont fait l'objet de nombreuses études. Ce système est basé sur une modélisation de l'effet biologique appelée « Local Model Effect » dont la dernière version (N°3) vient d'être publiée récemment (Elsässer et al. IJROBP, 2008 ; 71 :866-872). Cependant ces modèles restent relativement peu précis et ne rendent pas compte de la diversité des effets biologiques sur l'ensemble des tissus sains et tumoraux. Une démarche d'optimisation est nécessaire afin de limiter les imprécisions dans l'utilisation de ces modèles.

La création d'un nouveau système de planification carbone est cependant d'une très grande complexité. Il est rationnel de partir d'un système de planification existant (par exemple utilisé pour les protons), de développer ensuite une approche modulaire ajoutant étape par étape des fonctionnalités spécifiques au traitement par faisceaux d'ions, dont notamment un module biologique performant. La complexité de la mise au point d'un nouveau système de planification impose une collaboration entre partenaires académiques et industriels, c'est pourquoi INFN (Istituto Nazionale di Fisica Nucleare), le département OncoRay de l'Université de Dresde, et Archade se sont associés avec IBA pour réaliser ce TPS Carbone. L'intégration des modules spécifiques au carbone sera envisagée au travers d'un partenariat avec la société Elekta, qui commercialise le système de planification XiO (CMS) et travaille au développement de la plateforme modulaire Mosaiq-RTP. Des discussions existent également avec Dosisoft, spécialiste Français des TPS, au sujet de

l'intégration des modules pour lesquels ils présentent une compétence reconnue. La contribution d'Archade-IBA dans ce WP s'inscrit dans ce partenariat international et vise dans un premier temps à mettre au point pour 2012 une première version du TPS carbone, qui sera ensuite optimisée pour réduire les incertitudes physiques et biologiques et permettre ainsi une dosimétrie prévisionnelle carbone de plus en plus précise vers une réelle optimisation de l'utilisation des ions carbone chez le patient.

Work package	WP6		Start date or starting event:			Q1 2009	
Work package : titre	TPS, Treatment Planning System / système de planification des traitements						
Participant	Archade	Archade -IBA	IBA	Onco Ray	CMS	Dosisoft	INFN
Homme-mois (2009-2012)	24	36	400	à déterminer	A déterminer	à déterminer	à déterminer

Objectifs : deux objectifs complémentaires sont définis :

- Objectif lié à la mise en œuvre et la validation du système d'hadronthérapie :

Mise au point d'un logiciel de planification des traitements (TPS) carbone permettant le traitement effectif de patients avec le système d'hadronthérapie.

- Objectif de recherche et nouveaux développements

Optimisation de ce logiciel de planification des traitements (TPS) pour le rendre plus précis et plus performant que les TPS existants.

WP 6.1 :Tâches liées à la mise en œuvre et la validation du système d'hadronthérapie:

WP6.1.1 : Détermination des spécifications fonctionnelles et techniques du TPS carbone

- Détermination des outils et caractéristiques communes à tous les systèmes de planification (telles que gestion des données des patients, gestion des images etc...).
- Bilan des systèmes de planification spécifiques des hadrons (protons et ions) déjà existants et des modélisations utilisées.
- Choix parmi les systèmes de planification proton existants de celui qui sera utilisé dans ce programme et adapté pour les traitements carbone.
- Définition des caractéristiques fonctionnelles du système de planification : il s'agit d'un logiciel modulaire et évolutif, capable d'intégrer les nouvelles données ou les nouveaux modèles physiques ou biologiques. Définition des interfaces entre ces modules afin de faciliter leur intégration dans le système de planification..

- Détermination des caractéristiques techniques du système de planification carbone, correspondant aux spécifications fonctionnelles.

WP6.1.2 : Détermination des caractéristiques physiques du système de planification carbone

- Etablissement de l'état de l'art. Classification par niveau de pertinence des travaux pertinents (collaboration avec WP3 & 4)

- Détermination à partir de l'analyse de l'état de l'art des éléments manquants et nécessaires pour augmenter la précision des aspects physiques du système de planification des traitements.

Les données et les modèles de fragmentation nucléaire actuels ne permettent pas de déterminer avec une précision suffisante les dépôts de dose ainsi que la répartition des émetteurs béta⁺. Des mesures physiques de 100 MeV à 400 MeV sont nécessaires (WP4) pour l'étude de l'influence des compositions chimiques des tissus traversés sur la dose déposée et distributions de dose dans les faisceaux de protons et d'ions carbone est nécessaire (prise en compte des hétérogénéités en densité). Il est également nécessaire d'évaluer les incertitudes induites par les algorithmes de calcul actuels (équivalence eau ...) et d'optimiser des temps de calculs dans l'utilisation de codes Monte Carlo.

- Intégration des travaux réalisés en WP3 et WP4 dans le nouveau système de planification.

WP6.1.3 : Détermination des caractéristiques biologiques devant être intégrées au système de planification

- Etablissement de l'état de l'art. Classification par niveau de pertinence des travaux pertinents (collaboration avec WP5)- Détermination à partir de l'analyse de l'état de l'art des éléments manquants et nécessaires pour augmenter la précision des aspects biologiques du système de planification des traitements. Les données et les modèles biologiques actuels ne permettent pas d'estimer avec une précision suffisante les effets induits par les irradiations avec des ions de carbone. Des mesures expérimentales sont nécessaires (WP5), pour réduire les incertitudes biologiques dans l'utilisation des ions carbone chez le patient.

- Intégration opérationnelle des travaux réalisés en WP3 et WP5 dans le TPS.

WP 6.2 : Recherche et optimisation du système de planification (> 2012)

L'optimisation du système de planification carbone comporte plusieurs objectifs complémentaires :

- Réduire les incertitudes biologiques concernant l'estimation de la dose (collaboration avec WP5). Ces incertitudes sont considérées comme les plus importantes dans la maîtrise de l'utilisation clinique des ions carbone. Leur estimation peut aller jusqu'à 30% de la dose équivalente (voir davantage). L'objectif est de limiter au maximum ces incertitudes (WP3, WP4 & WP5) et d'optimiser si nécessaire la modélisation utilisée pour intégrer les nouvelles données biologiques mesurées (WPs 3 et 5).

- Réduire les incertitudes physiques concernant l'estimation de la dose (collaboration avec WP4). L'estimation de ces incertitudes peut aller jusqu'à 10% (voire 15%) de la dose physique délivrée, et l'objectif est de réduire ces incertitudes à moins de 5%.

- Intégrer les optimisations et les validations des codes de simulations et les optimisations des temps de calcul (WP3).
- Introduire dans le système de planification, de nouveaux modules correspondant à de nouvelles fonctionnalités pour augmenter encore la précision de la planification dosimétrique.(par exemple, un module de planification, intégrant le mouvement des organes et des tumeurs (partie à traiter au-delà de 2012).

Principaux livrables :

D6a : Analyse des incertitudes physiques, établissement de l'état de l'art. Classification par niveau de pertinence des travaux existants (collaboration avec WP3, INFN et les autres partenaires de ce WP) **Q2 2009**

D6b : Analyse des incertitudes biologiques, établissement de l'état de l'art. Classification par niveau de pertinence des travaux existants (collaboration avec WP5) **Q2 2009**

D6c : Spécifications (fonctionnelles et techniques) des paramètres physiques pour le logiciel de planification et la dosimétrie prévisionnelle (en coopération avec les WPs 3 et 4). **Q3 2009**

D6d : Spécifications (fonctionnelles et techniques) des paramètres biologiques pour le logiciel de planification et la dosimétrie prévisionnelle (en coopération avec les WPs 3 et 5). **Q3 2009**

D6e : Intégration des données physiques et adaptation d'un système de planification proton pour le premier traitement par ions Carbone **Q2 2011**

D6f : Intégration des données biologiques et adaptation d'un système de planification proton choisi pour un premier traitement par ions Carbone **Q2 2011**

D6g : Etablissement des spécifications et contraintes cliniques pour pouvoir débiter le traitement de patient en mode recherche. **Q4 2011**

D6h : Vérification et intégration des données physiques expérimentales obtenues avec le système d'hadronthérapie dans le système de planification. **Q4 2012**

D6i : Vérification et intégration des données biologiques expérimentales obtenues avec le système d'hadronthérapie dans le « Local Model Effect version III ». **Q4 2012**

Facteurs de risques : les facteurs de risque spécifiques liés à ce WP seront évalués avec les autres facteurs de risque du projet dans la cadre du WP1, livrable D1m..

Récapitulatif des besoins humains pour le WP6 :

L'ensemble des besoins humains nécessaires à l'ensemble de ce WP doivent être déterminés avec les partenaires académiques et industriels du projet. Pour Archade et IBA, l'estimation des besoins est détaillée dans le document associé :

WP7 : MISE EN ŒUVRE DU SYSTEME D'HADRONTHERAPIE

Archade : J. Bourhis, A Batalla
IBA : M. Closset, C Brusasco
Partenaires : Réseau OMMÉRIC, Centre François Baclesse, ETOILE

Introduction

Le centre ARCHADE ne prévoit pas de s'engager dans une activité clinique de traitement des patients par ions carbone dans le cadre de l'assurance maladie, cette activité étant strictement réservée en France, au centre ETOILE à Lyon.

La contribution d'ARCHADE dans le domaine clinique se limitera strictement à une activité de recherche.

Le traitement de patients avec le système d'hadronthérapie sera réalisé dans le cadre d'un protocole de recherche clinique, visant à traiter dans un premier temps des patients présentant un cancer inopérable radio-résistant.

Description du WP7 :

Work package	WP7	Date de début			Q1 2010	
Work package : titre	Mise œuvre du système d'hadronthérapie					
Participant	Archade	Réseau OMMÉRIC	IBA-Archade		IBA	
Homme-mois (2008-2012)	108	?	64		17	

Objectifs : deux objectifs complémentaires sont définis :

WP 7.1 : Objectifs liés à la mise en œuvre et la validation du système d'hadronthérapie :

- Définition du cahier des charges et les critères permettant d'autoriser le traitement d'un patient dans un protocole de recherche clinique, avec le système d'hadronthérapie délivrant un faisceau d'ions carbone 12.

Livrable : D7a

- Obtention des autorisations administratives permettant de traiter un patient (ASN).

Livrable : D7b

- Intégration de tous les outils développés dans les WP3, WP4, WP5 & WP6, permettant la mise en œuvre du système d'hadronthérapie pour le traitement de patients en mode recherche.
- Processus de réception (« commissioning »), intégrant des tests V&V. Phase de recette nécessaire à l'acquisition des données de base pour le système de planification des traitements et comme référence pour les systèmes d'assurance de qualité de l'installation.(Archade)

Livable : D7e

WP 7.2 : Objectifs de recherche clinique

- Mise en œuvre en partenariat étroit avec ETOILE et le réseau OMMéRIC du traitement de patients en mode recherche, selon un protocole de recherche clinique établi en commun avec ces structures.

Livable : D7f

- Rédaction d'un protocole de recherche clinique permettant d'intégrer les patients traités dans le cadre des protocoles de type « loi Huriot ». (dans un premiers temps tumeurs radio-résistantes, inopérables de la base du crâne).

Livable : D7c (partim)

- Soumission de ce protocole de recherche clinique (N°Eudract, AFSSAPS et Comité de protection des personnes).

Livable : D7c (partim)

Principaux livrables

D7a : Rédaction du cahier des charges et définition des conditions autorisant le traitement de patients avec les ions carbone 12 sur l'appareil d'hadronthérapie **Q4 2010**

D7b : Soumission des documents relatifs au traitement de patients, aux autorités administratives (ASN, AFSSAPS, CCP etc...) **Q2 2011**

D7c : Rédaction et soumission du protocole de recherche **Q1 2011**

D7d : Définition et réalisation des tests d'acceptation de chacune des spécifications techniques définies en WP2-1 **Q1 2012**

D7e : Librairies des recettes de l'équipement, et test de l'ensemble de la chaîne avec un patient virtuel **Q3 2012**

D7f : Traitement d'un premier patient en mode recherche **Q4 2012**

Facteurs de risques : les facteurs de risque spécifiques liés à ce WP seront évalués avec les autres facteurs de risque du projet dans la cadre du WP1, livrable D1m.

Récapitulatif des besoins humains pour le WP7 : voir document associé

Résumé des principaux axes de R&D envisagés avec IBA au delà de 2012

Le contrat entre IBA et ARCHADE est établi sur 15 ans, néanmoins seule la phase 2008-2012 est définie au travers de ce projet. Cette phase doit aboutir à la mise en traitement d'un premier patient en mode recherche clinique.

Au-delà de 2012, ARCHADE sera équipée de 2 lignes de faisceaux ions carbone / protons avec une salle dédiée à la recherche clinique et une seconde qui pourra être équipée pour la recherche en biologie et en physique.

La maintenance, les personnels nécessaires à son fonctionnement et le coût du maintien de l'installation doivent être précisés, le mode de financement doit être établi dans le cadre du livrable D1r du WP1. Le projet de recherche et les nouveaux développements envisagés seront définis dans le cadre du livrable D1r du WP1. Les principaux axes envisagés sont les suivants :

WP1 :

- Centre Européen de Formation et de démonstration en hadronthérapie. > 2012.

WP2 :

- Optimisation du système de balayage faisceau (vitesse de balayage, etc...). > 2013.
- Mise en œuvre d'un bras isocentrique (en parallèle à la construction du cyclotron, IBA envisage de construire un prototype de bras isocentrique avec aimant supraconducteur, tournant qui pourrait être inséré dans le programme Archade. Nécessité d'une salle additionnelle spécifique. > 2013.

WP3 :

- Intégration de nouvelles données physiques et biologiques et de nouveaux modèles dans la simulation de référence. > 2012

WP4 :

- Nouvelles instrumentations de contrôle faisceau et contrôle de qualité, dosimétrie absolue etc.... > 2012 et > 2013 pour la dosimétrie absolue.
- Intégration de l'imagerie de contrôle du dépôt de dose « on line » : gamma prompt et PET. > 2013
- Centre d'étalonnage et de métrologie pour les ions carbone 12.

WP5 :

- Evaluation de l'intérêt biologique potentiel d'autres ions (intermédiaires entre protons et carbone 12). Début > 2013.

WP6 :

- Diminution des incertitudes physiques et biologiques et optimisation du système de planification des traitements, une nouvelle version annuelle est envisagée. > 2012
- Mise au point et introduction de la planification 4D. Début > 2014-15

WP7 :

- Recherche clinique : protocoles cliniques d'évaluation des protons *versus* ions carbonés avec Etoile à Lyon, le réseau OMMÉRIC et les partenaires européens. > 2012

Rédaction / coordination des WPs :**ARCHADE :**

Eric Baron, Ancien Chef de service GANIL, physicien spécialiste des cyclotrons

Alain Batalla, Chef du Service de physique, centre F. Baclesse

Jean Bourhis, Professeur de radiothérapie, chef du département de radiothérapie, Institut Gustave Roussy, coordinateur scientifique du projet

Jean Colin, Professeur à l'Université de Caen, Responsable du Groupe applications du LPC (Laboratoire de Physique Corpusculaire)

Daniel Cussol, Chargé de Recherche, IN2P3

Michel Drouet, Directeur administratif du projet

Jean Marc Fontbonne, Ingénieur de recherche IN2P3

Carine Laurent, Chercheur post-doctorant, LARIA (CEA, DSV)

Jean Louis Lefaix, Directeur de Recherche, DR1 LARIA (CEA, DSV)

Alejandro Mazal, Chef du service de physique, Institut Curie

IBA :

Damien Bertrand, Responsable des collaborations de recherche

Victor Breev, Physicien senior

Caterina Brusasco, Responsable-produit pour la carbone-thérapie

Thomas Canon, Chef de projet

Yves Jongen, Administrateur délégué

Bruno Marchand, Responsable produits-protons

F. Stichelbaut, Responsable simulations & radioprotection