

THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 596

Matière, Molécules, Matériaux et Géosciences

Spécialité : Physique Subatomique (nucléaire et des particules)

Par

Manon EVIN

**Mise en place et étude de l'environnement dosimétrique
pour la radiothérapie préclinique à ultra-haut débit de dose (FLASH)
avec les faisceaux d'ions d'ARRONAX**

**Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 28 août 2025
Unité de recherche : Laboratoire SUBATECH, UMR 6457**

Rapporteurs avant soutenance :

Marc ROUSSEAU	Professeur, Université de Caen Normandie, LPC Caen
Jean-François ADAM	Maître de conférences, Université Grenoble-Alpes, STROBE

Composition du Jury :

Président :	Prénom NOM	Fonction et établissement d'exercice (à préciser après la soutenance)
-------------	-------------------	--

Rapporteurs :	Marc ROUSSEAU	Professeur, Université de Caen Normandie, LPC Caen
	Jean-François ADAM	Maître de conférences, Université Grenoble-Alpes, STROBE

Examineurs :	Marie VIDAL	Physicienne médicale, Centre Antoine Lacassagne
	Marie-Laure GALLIN-MARTEL	Directrice de recherche, CNRS, LPSC
	Férid HADDAD	Professeur, Nantes Université, GIP ARRONAX, SUBATECH

Dir. de thèse :	Vincent MÉTIVIER	Professeur, IMT Atlantique, SUBATECH
Co-dir. :	Sophie CHIAVASSA	Physicienne médicale, Institut de Cancérologie de l'Ouest, SUBATECH
Co-encadrant :	Charbel KOUMEIR	Ingénieur de recherche, GIP ARRONAX, SUBATECH

Invité

Grégory DELPON	Physicien médical, Institut de Cancérologie de l'Ouest, SUBATECH
----------------	--

Titre : Mise en place et étude de l'environnement dosimétrique pour la radiothérapie préclinique à ultra-haut débit de dose (FLASH) avec les faisceaux d'ions d'ARRONAX

Mots clés : Radiothérapie préclinique, Dosimétrie, Faisceaux d'ions, Ultra-haut débit de dose, Radiobiologie, Rayonnement de freinage

Résumé : Les études précliniques en radiothérapie externe permettent d'investiguer les mécanismes biologiques de réponse à l'irradiation, dans le but d'améliorer les traitements. Récemment, une augmentation du différentiel de réponse entre les tissus sains et tumoraux a été mise en évidence *in vivo*, avec des faisceaux de particules à ultra-haut débit de dose (UHDD), > 40 Gy/s. Les mécanismes biologiques de cet effet « FLASH » ne sont pas encore clairement identifiés. Des études précliniques doivent être menées auprès d'installations capables de générer de tels faisceaux, comme le cyclotron ARRONAX, qui délivre des faisceaux de protons et d'ions d'hélium de 68 MeV à des débits de dose allant de 0,1 Gy/s à 100 kGy/s, avec une structure temporelle modulable.

L'objectif de cette thèse est de développer les outils dosimétriques et les méthodes pour permettre des irradiations UHDD à ARRONAX. La première partie de ce manuscrit porte sur la dosimétrie des faisceaux d'ions UHDD (contrôle qualité, dosimétrie de référence et la dosimétrie *in vivo*), utilisés sur la plateforme pour les irradiations de radiobiologie et de chimie sous rayonnement. La seconde partie présente la mise en œuvre des études précliniques sur petit animal avec le faisceau de protons, selon un protocole inspiré du parcours patient. Une méthode innovante basée sur la détection des rayons X de freinage pour la dosimétrie *in vivo* est également explorée.

Title : End-to-end dosimetry for preclinical irradiations with ultra-high dose rate (FLASH) ions beams at ARRONAX

Keywords : Preclinical radiotherapy, Dosimetry, Ion beams, Ultra-high dose rate, Radiobiology, *Bremsstrahlung*

Abstract : Preclinical studies in external radiotherapy enable the investigation of the biological mechanisms of response to irradiation, with the aim of improving treatments. Recently, an increase in the response differential between healthy and tumour tissues has been demonstrated *in vivo*, with ultra-high dose rate (UHDR) particle beams, > 40 Gy/s. The biological mechanisms of this 'FLASH' effect are not yet clearly identified. Preclinical studies need to be carried out in facilities capable of generating such beams, like the ARRONAX cyclotron, which delivers 68 MeV helium ion and proton beams at dose rates ranging from 0.1 Gy/s to 100 kGy/s, with a flexible temporal structure.

The purpose of this thesis is to develop dosimetry tools and methods to enable UHDR irradiation at ARRONAX. The first part of this manuscript focuses on the dosimetry of UHDR ion beams (quality control, reference dosimetry and *in vivo* dosimetry), used on the platform for radiobiology and radiolysis chemistry irradiations. The second part presents the implementation of preclinical studies on small animals with the proton beam, using a protocol inspired by the clinical workflow. An innovative method based on the detection of *bremsstrahlung* X-rays for *in vivo* dosimetry is also explored.