



Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

Mémoire présenté par
Docteur: BOUZIANE JIHANE

Née le
15/01/1996 à
Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE
SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION :
Oncologie-
Radiothérapie

Sous la direction
du
Professeur Bouhafa Touria: Directeur de
mémoire

Session Juin 2025



Remerciements et dédicaces

Remerciements et dédicaces:

✚ À ma chère Maître, Professeur **Bouhafa Touria**,

Votre bonté unanimement appréciée, votre modestie, vos compétences et vos qualités humaines n'ont cessé de susciter mon admiration. Votre soutien et votre présence permanente m'ont été d'une grande aide. Vous êtes un chef de service qui incarne le véritable esprit de leader, sans jamais oublier d'être un professeur et un mentor. Merci d'avoir fait de notre service le meilleur service de Radiothérapie au Maroc. Je vous suis sincèrement et éternellement reconnaissante.

✚ À ma chère Professeure, **Madame Alami Zenab**,

Votre sérieux, votre rigueur au travail et votre dévouement professionnel sans limite sont pour moi une source d'admiration et de profond respect. Vous êtes une fierté. Je tiens à vous témoigner ma profonde estime et vous souhaite un succès et une joie amplement mérités sur tous les plans.

✚ À ma chère Professeure, **Madame Farhane Fatima Zahra**,

Vous nous avez été particulièrement proche durant toutes nos années de formation, nous enseignant avec générosité et beaucoup de patience. Je n'oublierai jamais mes premiers pas en Radiothérapie à vos côtés. Merci de nous avoir soutenus et encouragés, et de m'avoir permis de voir la Radiothérapie sous un nouvel angle. Je vous suis très reconnaissante.

✚ À ma chère Professeure, **Madame Hassani Wissal**,

J'ai eu la chance que le début de ma formation coïncide avec le début de votre parcours universitaire brillant. Vous êtes pour moi un exemple à suivre. Votre dynamisme et votre énergie constamment renouvelée au service m'ont toujours motivée, et votre persévérance m'a profondément marquée. Je vous souhaite une carrière qui continuera à briller sans fin.

✚ À ma chère Professeure, **Madame Soussy Kaoutar**,

Votre bienveillance et votre disponibilité tout au long de notre formation ont marqué mon parcours. Vous avez su nous transmettre votre savoir avec générosité et une infinie patience. Mes débuts en Radiothérapie, guidés par vos conseils éclairés, restent gravés

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

dans ma mémoire. Merci pour votre soutien constant, vos encouragements sans faille et pour avoir enrichi ma vision de cette discipline. Je vous en suis profondément reconnaissante.

À ma chère Professeure Madame ***Khalfi Samia***,

Vous avez été une figure inspirante durant toutes ces années, partageant avec nous votre passion et votre expertise avec tant de générosité. Vos enseignements, toujours empreints de patience et de dévouement, m'ont accompagnée lors de mes premiers pas en Radiothérapie. Merci de m'avoir soutenue, encouragée, et d'avoir illuminé ma compréhension de cette spécialité. Je vous exprime toute ma gratitude pour ce rôle essentiel que vous avez joué dans ma formation.

A mon cher ***Docteur Mohammed Ait Erraïsse***,

Votre disponibilité, votre gentillesse et votre immense générosité dans la transmission de vos connaissances ont marqué mon parcours au service de radiothérapie. Vous m'avez appris tant de choses, non seulement sur le plan professionnel, mais également humain, et je tiens à vous en exprimer ma profonde gratitude. Votre patience et votre souci constant de nous faire progresser sont admirables. Vous êtes un exemple à suivre, et j'ai eu la chance d'apprendre à vos côtés. Je vous remercie du fond du cœur pour tout ce que vous m'avez apporté et vous adresse mes plus sincères remerciements et mon profond respect.

 Je tiens à remercier chaleureusement l'ensemble de l'équipe des spécialistes du service de radiothérapie pour leur soutien inestimable tout au long de mon résidanat. Leur expertise, leur disponibilité et leur bienveillance ont été essentiels à mon apprentissage et à mon évolution professionnelle. Travailler à leurs côtés a été une expérience enrichissante et profondément marquante, pour laquelle je suis infiniment reconnaissante.

 A tous mes chers professeurs qui m'ont enseigné durant mes années de formation à la faculté de médecine et de pharmacie et de médecine dentaire de Fès,

 Au personnel serviable et aimable de l'administration de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès

Dr Bouziane Jihane

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

- ✚ A mes parents, symbole de bonté, de courage et de responsabilité, merci de m'avoir appris à être la personne qui je suis,
- ✚ A mon adorable Frère et Sœur, à toute ma famille.
- ✚ A mes chers collègues, mes ami(e)s, résidents du service de Radiothérapie et spécialement ma promotion aussi bien d'internant que de résidanat avec qui j'ai passé des moments inoubliables merci d'être ma deuxième famille durant ces 4 longues années.
- ✚ A tout le personnel médical, et paramédical de l'hôpital d'Oncologie.

PLAN

Plan :

1. Liste des abréviations et acronymes

2. Introduction

3. Matériels et méthodes

4. Partie I : Radiothérapie FLASH : Historique

1.1. Les premiers pas de la radiothérapie : de Marie Curie à l'ère des accélérateurs linéaires

1.2. Les premières découvertes de l'effet FLASH: naissance d'une nouvelle approche en radiothérapie

5. Partie II: L'effet FLASH : Principes, observations et mécanismes sous-jacents

2.1 Principe de l'effet FLASH

2.2 Observations sur des modèles précliniques

2.3 Quantification de l'effet FLASH

2.4 Facteurs influençant l'effet FLASH

2.4.1 Facteurs cliniques

2.4.2 Facteurs physiques

2.5 Hypothèses mécanistiques sous-jacentes

6. Partie III: Applications cliniques et mise en œuvre

3.1 Essais cliniques sur la RT-UHDD

3.2 Mise en œuvre clinique des dispositifs médicaux pour la RT-UHDD

3.3 Prise en charge des patients

3.3.1 Systèmes de planification du traitement (TPS)

3.3.2 Dosimétrie in vivo

3.3.3 Radiothérapie guidée par l'image

7. Partie IV: Innovations technologiques et défis

4.1 Dispositifs actuels pour la RT-UHDD

4.1.1 Faisceaux d'électrons

4.1.2 Faisceaux de protons

4.2 Dispositifs dédiés à la recherche ou en développement

4.2.1 Faisceaux d'électrons d'énergie conventionnelle

4.2.2 Faisceaux d'électrons de très haute énergie (VHEE)

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

4.2.3 Faisceaux de photons

4.2.4 Faisceaux de protons

4.2.5 Faisceaux d'ions carbone

4.3 Détecteurs pour la radiothérapie UHDD

8. Partie V: Radioprotection

5.1 Données disponibles dans la littérature concernant le blindage

5.1.1 Faisceaux d'électrons

5.1.2 Faisceau de protons

5.2 Considérations techniques complémentaires

9. Conclusions et perspectives

10. Annexes

Table des matières

- Figures
- Tableaux

11. Résumés

12. Références / Bibliographie

Liste des abréviations et acronymes

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

Liste des abréviations et acronymes :

- **ADN** : Acide DésoxyriboNucléique
- **AIEA** : Agence internationale de l'énergie atomique (International Atomic Energy Agency, IAEA)
- **CBCT** : imagerie 3D embarquée sur les accélérateurs (cone beam CT)
- **CHUV** : Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
- **CQ** : contrôle de qualité
- **\dot{D}_m** : Débit de dose moyen par faisceau
- **DMF** : Facteur de modification de la dose
- **Dp** : débit de dose intra pulse
- **Dpp** : Dose par pulse
- **DSB** : double cassure des brins
- **Dtotale** : Dose délivrée par faisceau (multi-pulsée)
- **E** : Énergie
- **EBR** : efficacité biologique relative
- **ESTRO** : European Society of Radiation Therapy and Oncology
- **f** : Fréquence de répétition des pulses
- **FMF** : Facteur de modification FLASH
- **Gy/s** : Gray par seconde
- **Gy** : Gray
- **IGRT** : radiothérapie guidée par l'image (Image-guided Radiation Therapy)
- **IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique
- **IRM-linac** : système hybride couplant un accélérateur linéaire à une imagerie par résonance magnétique
- **n** : nombre de pulses
- **NCI-CTCAE** : National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events
- **NTCP** : probabilité de complications des tissus sains (Normal Tissue Complication Probability)
- **OSLD** : dosimètre à luminescence stimulée optiquement (Optically stimulated luminescence)
- **PBS** : balayage par faisceau de crayon (Pencil Beam Scanning)
- **PTV** : volume cible planifié (Planning Target Volume)
- **RCMI** : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT)

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

- **ROS** : Reactives Oxygen Species
- **RT-CONV** : radiothérapie conventionnelle
- **RT-FLASH** : radiothérapie FLASH
- **RT-UHDD** : radiothérapie à ultra haut débit de dose
- **SGRT** : radiothérapie guidée par la surface (Surface Guided Radiation Therapy)
- **SOBP** : pic de Bragg étalé (Spread-Out Bragg Peak)
- **TCP** : probabilité du contrôle tumoral (Tumor Control Probability)
- **TEL** : transfert d'énergie linéique (Linear energy transfer)
- **ti** : durée totale d'irradiation
- **TLD** : dosimètre thermoluminescent
- **tp** : durée du pulse
- **TPS** : système de planification de traitement (treatment planning system)
- **tr** : durée entre deux pulses
- **UHDD** : ultra haut débit de dose (ultra high dose rate)
- **UM** : unité moniteur (Monitor Unit)
- **VHEE** : faisceaux d'électrons de très haute énergie (very high-energy electron)
- **VMAT** : arcthérapie volumétrique avec modulation d'intensité (Volumetric Modulated Arc Therapy)

INTRODUCTION

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

Introduction :

La radiothérapie externe à ultra-haut débit de dose (RT-UHDD), souvent désignée sous le nom de « radiothérapie FLASH », est une technique innovante qui repose sur l'administration de rayonnements ionisants à des débits de dose extrêmement élevés, bien au-delà des pratiques conventionnelles en radiothérapie. Contrairement à la radiothérapie conventionnelle (RT-CONV), dont le débit varie entre 0,001 et 1 Gy/s, la RT-UHDD peut atteindre ou dépasser les 40 Gy/s, une intensité suffisante pour provoquer un effet radiobiologique spécifique, connu sous le nom d'effet FLASH (1). Cet effet permettrait non seulement de maintenir l'efficacité thérapeutique contre les cellules tumorales, mais aussi de réduire de manière significative les dommages aux tissus sains environnants, une avancée majeure dans la lutte contre les effets secondaires liés à l'irradiation.

L'effet FLASH a suscité un intérêt grandissant à partir des années 2010, bien que les premières observations radiobiologiques datent des années 1960, avec des études in vitro pionnières réalisées par **Hornsey & Alper** (1966) (2) et **Town** (1967) (3). Ces travaux avaient permis de documenter les effets des très hauts débits de dose sur des cellules en culture, mais l'effet différentiel entre les tissus tumoraux et les tissus sains n'avait pas été mis en évidence. Par conséquent, la recherche dans ce domaine a stagné pendant plusieurs décennies. Ce n'est qu'à partir de 2014, avec les travaux de **Favaudon et al.** (4) menés à l'institut Curie sur site d'Orsay, que les effets protecteurs potentiels pour les tissus sains ont été démontrés in vivo, relançant les études précliniques et ouvrant de nouvelles perspectives pour l'application de la RT-UHDD en oncologie clinique.

La RT-UHDD pourrait théoriquement s'appliquer à diverses modalités de radiothérapie, englobant différents types de rayonnements ionisants, tels que les faisceaux d'électrons, de photons, de protons et même d'ions lourds. Cependant, les mécanismes précis de l'effet FLASH demeurent imparfaitement compris, et l'obtention fiable de cet effet repose sur une maîtrise fine des paramètres de délivrance, comme le débit de dose instantané, le nombre de pulses, et la durée de chaque pulse. Plusieurs études ont souligné l'importance de cette structure temporelle dans la manifestation de l'effet FLASH, suggérant que le simple dépassement du seuil de 40 Gy/s ne suffit pas nécessairement pour déclencher cet effet (1.5.6.7.8).

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

Outre les défis radiobiologiques, la radiothérapie FLASH soulève de nombreuses questions techniques et dosimétriques. La délivrance de doses aussi élevées sur des temps aussi courts pose des contraintes significatives en termes de précision et de contrôle des faisceaux, ce qui nécessite des avancées technologiques dans les accélérateurs de particules, les détecteurs de dose, et les systèmes de planification de traitement. En effet, contrairement aux doses fractionnées administrées sur plusieurs minutes dans la RT-CONV, la RT-UHDD impose des exigences de calibration et de fiabilité extrêmement rigoureuses pour assurer la sécurité et l'efficacité du traitement.

Le domaine de la radiothérapie FLASH évolue rapidement, avec des recherches internationales intensives portant sur des aspects variés, tels que les bases biologiques de l'effet FLASH, la mise au point de dispositifs capables de délivrer des doses ultrarapides, et l'élaboration de méthodes de radioprotection spécifiques pour les patients et les travailleurs exposés. Si les données précliniques indiquent que l'effet FLASH pourrait potentiellement réduire la toxicité sans compromis sur le contrôle tumoral, plusieurs questions restent en suspens. Ainsi, l'introduction de la RT-UHDD dans la pratique clinique requiert une validation rigoureuse par des essais cliniques afin de confirmer les bénéfices thérapeutiques observés en laboratoire. Ces essais devront également permettre d'identifier les types de tumeurs et les contextes cliniques dans lesquels la radiothérapie FLASH pourrait surpasser la RT-CONV, potentiellement en synergie avec d'autres traitements, tels que l'immunothérapie et les thérapies ciblées.

Enfin, des travaux sont en cours pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires sous-jacents, afin d'optimiser les protocoles d'irradiation et d'étendre cette approche prometteuse aux traitements de routine dans le domaine de la radio-oncologie.

Ce mémoire explore ces questions, tout en offrant une analyse critique des avancées radiobiologiques et technologiques récentes qui façonnent l'avenir de la radiothérapie FLASH, en vue de comprendre son potentiel, ses limites et les étapes requises pour sa mise en œuvre clinique.

Matériels et méthodes

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

Matériels et méthodes :

Une recherche bibliographique approfondie a été réalisée pour dresser un état des lieux exhaustif sur la radiothérapie FLASH et l'effet FLASH. Cette recherche a été menée dans plusieurs bases de données académiques telles que PubMed, Web of Science, Sciencedirect et Google Scholar, afin d'identifier les publications pertinentes et récentes dans le domaine. Les termes de recherche utilisés incluent des variantes comme "FLASH radiotherapy", "high dose rate", "ultra high dose rate", "hypofractionation", et "FLASH effect", permettant de couvrir un large éventail d'études sur les principes radiobiologiques, les technologies associées, les observations précliniques et les applications cliniques de la radiothérapie FLASH. Les critères de sélection ont permis d'inclure uniquement les études publiées dans des revues à comité de lecture, des actes de conférences internationales et des articles de synthèse. Les travaux analysés ont concerné à la fois des études précliniques et cliniques, offrant une vue d'ensemble sur l'effet FLASH et son évolution dans la pratique de la radiothérapie. Les articles sélectionnés ont été soumis à une analyse approfondie afin d'extraire des informations clés sur les technologies utilisées, les méthodes expérimentales, les résultats obtenus et les conclusions proposées. Une attention particulière a été portée sur les études concernant les mécanismes sous-jacents à l'effet FLASH, les seuils de débits de dose et les facteurs influençant cet effet.

En complément de la recherche bibliographique, les conclusions tirées des congrès, workshops et webinaires spécialisés dans le domaine de la radiothérapie FLASH a permis de recueillir des informations actualisées, de discuter des derniers résultats et de confronter les points de vue des experts sur les défis techniques et cliniques associés à cette technologie. Le rapport de l'IRSN sur la radiothérapie à ultra-haut débit de dose (RT-UHDD) a permis d'enrichir l'analyse, en abordant les technologies des accélérateurs, la dosimétrie, le contrôle de qualité, la prise en charge clinique et la radioprotection des travailleurs. Il a également décrit les dispositifs générant des faisceaux d'électrons, de protons, de photons et d'ions lourds, ainsi que les systèmes de dosimétrie in vivo et de radiothérapie guidée par l'image, en évaluant leur performance et leurs limites pour la RT-UHDD.

Cette synthèse a permis de dresser un état des lieux sur l'état actuel de la RT-UHDD, les défis techniques rencontrés, et les perspectives d'évolution de cette technologie.

DISCUSSION

Partie I : Radiothérapie FLASH: Historique

Dans cette première partie, nous commencerons par détailler l'histoire de la radiothérapie FLASH, en retraçant son évolution depuis ses premières observations jusqu'aux recherches récentes qui ont permis d'affiner cette technique innovante.

1.1. Les premiers pas de la radiothérapie : de Marie Curie à l'ère des accélérateurs linéaires

La radiothérapie trouve ses origines au début du 20^{ème} siècle, marquée par des avancées majeures et des contributions pionnières. En 1921, Marie Curie et Claudius Regaud fondent la Fondation Curie, le premier centre en France dédié à la lutte contre le cancer, et posent ainsi les bases de la radiothérapie externe. Ils exploitent des rayons X, générés par des sources telles que le cobalt-60, pour traiter les patients atteints de cancer. Ces découvertes ouvrent la voie à une nouvelle approche dans le traitement du cancer.

Dans les années 1950, l'introduction des accélérateurs linéaires représente un tournant décisif dans l'évolution de la radiothérapie. Ces appareils permettent la production de faisceaux de rayons X et d'électrons à haute énergie, offrant ainsi de nouvelles possibilités thérapeutiques pour les patients. Ces avancées sont accompagnées d'améliorations des équipements de traitement et de diagnostic, ce qui a permis de multiplier l'efficacité des traitements tout en réduisant les effets secondaires.

Au même moment, des recherches précliniques approfondies commencent à s'intéresser à l'impact du débit de dose sur les tissus vivants, avec pour objectif d'optimiser les traitements. Ces études ouvrent la voie à des découvertes fondamentales dans le domaine de la radiothérapie, notamment en ce qui concerne les effets de l'irradiation sur les cellules normales et tumorales.

1.2. Les premières découvertes de l'effet FLASH: naissance d'une nouvelle approche en radiothérapie

Bien que le concept d'effet FLASH soit aujourd'hui très discuté, ses bases remontent aux années 1960. Durant cette période, des travaux *in vitro* pionniers, notamment ceux de **Hornsey et Alper** (2) en 1966, suivis de **Town** (3) en 1967, ont permis de documenter les effets des très hauts débits de dose sur des cellules en culture. Ces recherches ont permis de poser les bases d'une exploration plus approfondie de l'impact biologique des radiations à des débits de dose élevés, même si, à l'époque, la différence d'effet entre les tissus tumoraux et sains n'était pas encore évidente.

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

Au même moment, des études in vitro sur des modèles animaux utilisant des faisceaux d'électrons ou de rayons X pour évaluer l'évolution du taux de mortalité chez les souris en fonction du débit de dose délivré remontent aux années 1960 avec les études de **Brown (9) et Phillips (10)**. Cependant, l'idée que des débits de dose extrêmement élevés pouvaient avoir des effets distincts sur les tissus sains et tumoraux n'a pas encore émergé.

La radiothérapie classique, quant à elle, s'est stabilisée autour d'un débit de dose moyen de 2 Gy/min, un standard qui offrait un bon compromis entre l'efficacité du contrôle tumoral et la préservation des tissus sains. Les "5 R" de la radiobiologie — réparation des lésions sublétales, repopulation cellulaire, redistribution des cellules dans le cycle, réoxygénation tissulaire et radiosensibilité intrinsèque — ont été définis et sont devenus les principes fondateurs de la radiothérapie moderne dans les années 1980 (11). Ces concepts ont permis d'orienter la recherche sur la manière d'optimiser le traitement tout en minimisant les effets secondaires.

Cependant, après plusieurs décennies sans percée majeure, un renouveau d'intérêt pour les débits de dose élevés émerge dans les années 2010. C'est à ce moment-là que **Vincent Favaudon (4)** et son équipe à l'Institut Curie, à Paris, commencent à explorer la radiothérapie à ultra haut débit de dose (UHDD). Ils mènent des études précliniques cruciales à l'aide de machines capables de délivrer des débits de dose supérieurs à 40 Gy/s en moins de 200 millisecondes. Ces travaux montrent qu'il existe un effet biologique distinct entre les tissus sains et tumoraux, un effet qui devient plus marqué sous certaines conditions d'irradiation. En particulier, ces recherches démontrent que les tissus sains sont préservés, avec une réduction significative des lésions cutanées et des fibroses pulmonaires, tout en maintenant une efficacité de contrôle tumoral comparable à celle de la radiothérapie conventionnelle.

Cet effet, que l'on désigne aujourd'hui sous le nom d'<effet FLASH>, a marqué la naissance de la Radiothérapie FLASH (RT- FLASH), une approche révolutionnaire qui commence à trouver sa place dans le traitement du cancer. Grâce à ces recherches, des machines capables de générer des débits de dose ultra élevés pour des faisceaux de rayons X, d'électrons et de protons ont été développées, et les paramètres nécessaires pour induire cet effet sont de plus en plus précis (12.13.14).

En 2019, une première application clinique de cette nouvelle approche a eu lieu, avec un patient traité par irradiation à faisceaux d'électrons sous la supervision de l'équipe de **Jean Bourhis** au CHUV de Lausanne (15). Bien que la radiothérapie FLASH suscite aujourd'hui un

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

grand intérêt, de nombreuses questions restent sans réponse, notamment en ce qui concerne les mécanismes biologiques sous-jacents à cet effet. De nombreux chercheurs en biologie, physique et chimie poursuivent leurs travaux pour mieux comprendre cet effet prometteur et ses applications cliniques futures.

Partie II: L'effet FLASH : Principes, observations précliniques et mécanismes sous-jacents

Dans cette partie, nous examinons l'effet FLASH, en commençant par ses principes fondamentaux comme une approche permettant d'améliorer l'index thérapeutique et les premières observations sur des modèles précliniques. Nous abordons ensuite la quantification de cet effet et les facteurs cliniques, physiques qui l'influencent, afin de mieux comprendre les conditions nécessaires à son déclenchement et les mécanismes sous-jacents.

2.1 Principes de l'effet FLASH

L'objectif principal de la radiothérapie externe est d'administrer une dose suffisante pour contrôler la tumeur tout en minimisant les effets secondaires. L'index thérapeutique, qui représente le rapport bénéfice/risque du traitement, illustre cet objectif (16).

Les courbes de probabilité de contrôle tumoral (TCP : Tumor Control Probability) et de probabilité de complication des tissus sains (NTCP : Normal Tissue Complication Probability) en fonction de la dose sont fréquemment utilisées pour visualiser cet index thérapeutique. Ces courbes sont générées à partir de modèles qui prévoient la réponse d'une tumeur ou d'un tissu sain à une dose donnée (16).

L'index thérapeutique optimal est déterminé en comparant ces deux courbes, en cherchant un équilibre entre la probabilité de contrôle tumoral (idéalement de 100%) et les complications pour les tissus sains (idéalement de 0%). L'effet FLASH pourrait déplacer la courbe des complications vers des doses plus élevées sans altérer celle du contrôle tumoral. Par conséquent, l'index thérapeutique serait amélioré, car pour une dose permettant d'obtenir un contrôle tumoral total (100%), la toxicité pour les tissus sains serait réduite (Figure 1) (16).

En pratique, cette amélioration de l'index thérapeutique permettrait soit de diminuer la toxicité du traitement tout en maintenant l'efficacité sur la tumeur, soit d'améliorer le contrôle tumoral sans augmenter la toxicité (16).

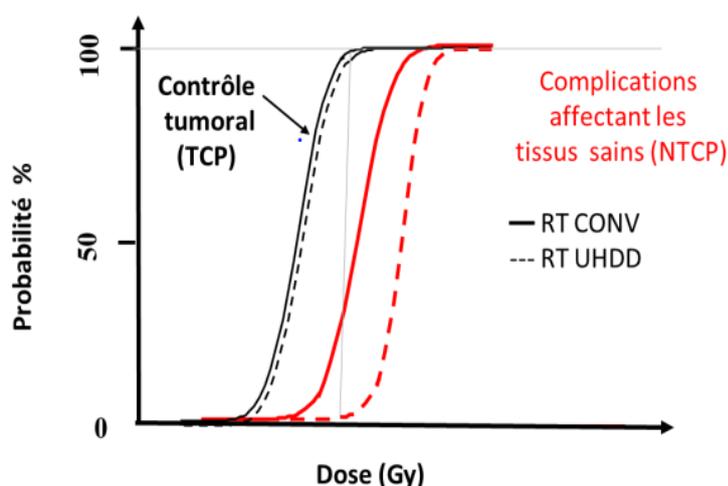


Figure 1. Représentation des courbes de contrôle tumoral et des effets indésirables sur les tissus sains pour la RT-CONV et la RT-UHDD (16).

2.2 Observations sur des modèles précliniques

Les premières études *in vitro* sur l'impact du haut débit de dose sur des cellules irradiées, par rapport à une irradiation avec des débits conventionnels ont été menées entre les années 1960-1980 (2.17.18). Ces travaux ont montré que l'irradiation à haut débit de dose engendrait moins d'aberrations chromosomiques comparées à l'irradiation avec des débits de dose conventionnels. Cela a suggéré que des débits de dose élevés pourraient protéger les tissus sains tout en étant efficaces contre les tumeurs.

L'effet FLASH a été initialement identifié en 1959 par **Dewey et Boag** dans une étude sur la bactérie « *Serratia marcescens* », irradiée à un haut débit de dose (19). Ces chercheurs ont observé que cette bactérie, lorsqu'elle était irradiée avec un débit de dose conventionnel, montrait une plus grande sensibilité aux radiations dans un mélange contenant de l'oxygène. Cependant, lorsqu'elle était exposée à un débit de dose ultra-élevé (10-20 kilorads/2 μ s), sa sensibilité aux radiations était comparable à celle observée dans un environnement anaérobie. Ce phénomène suggérait qu'une irradiation à ultra-haut débit de dose pourrait offrir une certaine forme de protection des tissus sains.

Des études ultérieures sur des cellules de mammifères, comme celles réalisées par **Town** ont confirmé ces observations (3). Il a montré que les cellules de mammifères exposées à des doses similaires, mais avec un débit de dose ultra-élevé (3,5 $\times 10^9$ rad/s), avaient un taux de survie plus élevé.

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

Des études réalisées sur des modèles *in vivo*, chez des souris, ont révélé que l'irradiation à haut débit de dose peut protéger des tissus sains et réduire les effets indésirables (**Hornsey & Bewley**, 1971; **Sharplin & Franko**, 1989; **Noble et al.**, 2012) (17.20.21)

L'année 2014 a marqué un tournant majeur dans la compréhension de l'effet FLASH avec des travaux réalisés aux laboratoires d'Orsay de l'Institut Curie et a représenté un véritable changement de paradigme (4). Dans cette étude innovante menée par **Favaudon et al.** (2014), des souris C57BL/6J ont été soumises à une dose unique de 17 Gy, administrée en irradiation bilatérale du thorax par des électrons relativistes. Contrairement à la radiothérapie conventionnelle, qui induit invariablement une fibrose pulmonaire complète en 24 semaines et fatale en 36 semaines, cette nouvelle approche a utilisé un accélérateur linéaire d'électrons expérimental (Kinétron, CGR-MeV) de 4.5 MeV capable de délivrer des doses en moins d'un dixième de seconde, avec des impulsions de très courte durée produisant des doses instantanées remarquablement élevées, de l'ordre de 10^6 à 10^7 Gy/s (Figure.2).

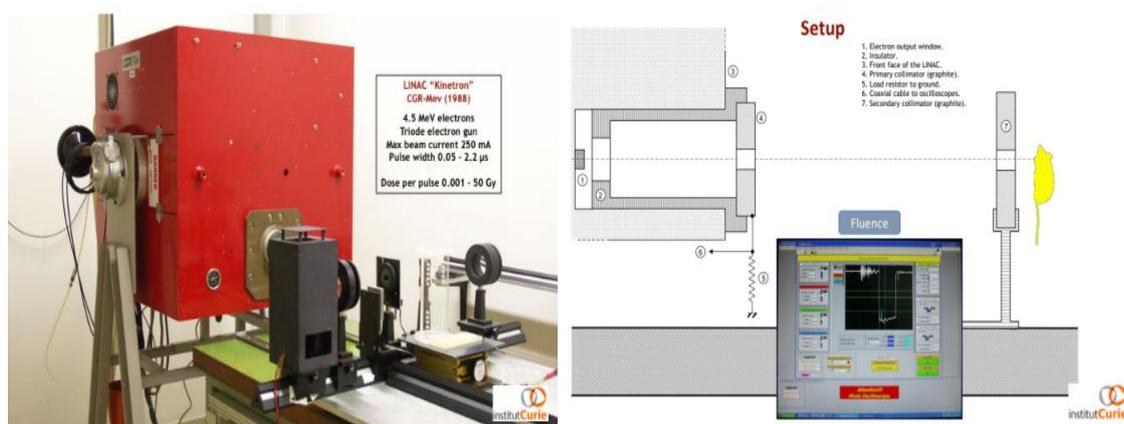


Figure 2. Accélérateur linéaire d'électrons expérimental LINAC « Kinétron » CGR-MeV de 4.5 MeV (4).

Les résultats ont été remarquables : les souris exposées à une irradiation à haute dose en mode FLASH ont présenté une préservation des tissus sains, sans développement de fibrose pulmonaire, contrairement à celles ayant reçu une radiothérapie conventionnelle (Figure.3).

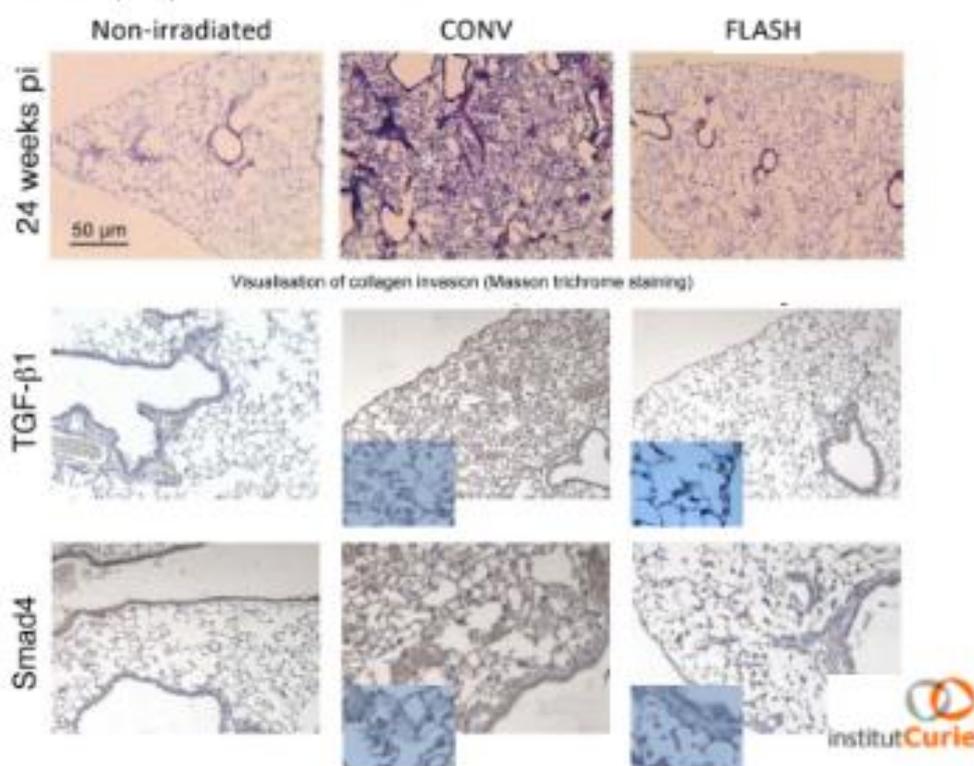
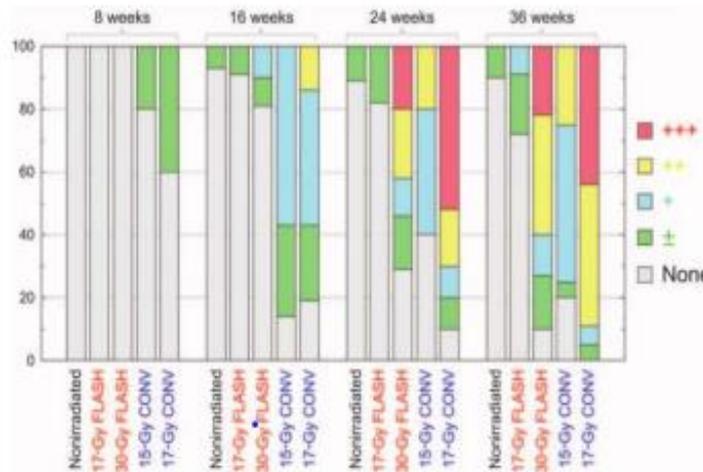
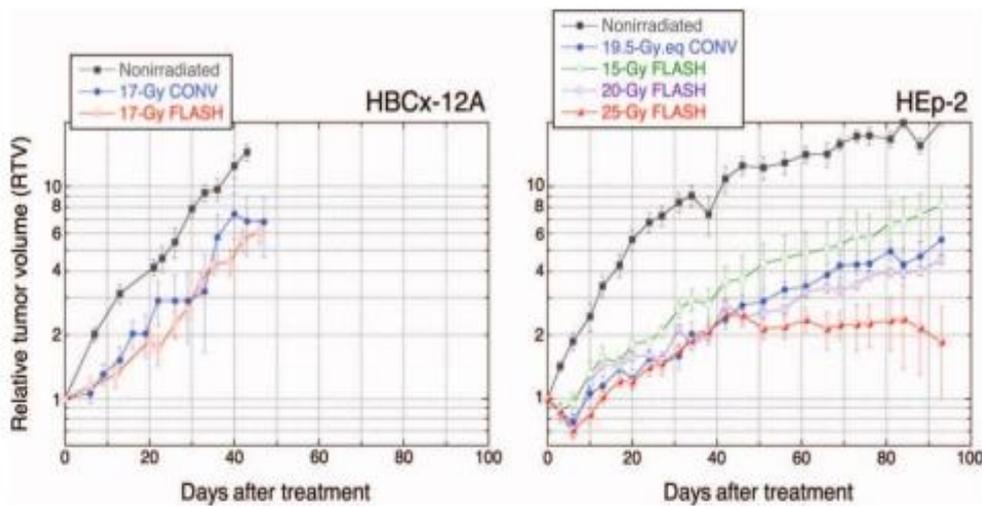


Figure 3. Effet FLASH à ultra-haut débit de dose ; par rapport au traitement conventionnel, l'irradiation à très haut débit de dose « FLASH », a préservé les poumons normaux des pneumonies radio-induites, de sénescence cellulaire, de l'expression du TGF- β et, finalement, de la fibrose (4).

La [figure 4\(a\)](#) montre l'évolution des fibroses entre la RT- FLASH et la RT- CONV après 8, 16, 24 et 32 semaines d'irradiation. Sur cette figure, les fibroses sont quantifiées sur une échelle de couleur allant du gris, où aucune fibrose n'est détectée, au rouge, où de nombreuses fibroses sont détectées et couvrent plus de 25% de la surface des poumons. En parallèle, la [figure 4\(b\)](#) illustre l'évolution temporelle du volume de la tumeur après traitement.



(a)



(b)

Figure 4. Graphiques illustrant l'effet de la RT-FLASH sur une irradiation de tumeur pulmonaire. En (a) la réduction des fibroses pulmonaires induites par le traitement et en (b) l'évolution du volume de la tumeur qui reste équivalente en irradiation RT- CONV et RT-FLASH (4).

Le résultat le plus impressionnant est celui observé pour une dose totale administrée de 17 Gy car la proportion de fibroses pulmonaires est très faible en RT-FLASH par rapport à la mesure faite en RT- CONV (figure 5). De plus, l'évolution du volume tumoral reste quasiment identique pour les deux modes d'irradiation (4).

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

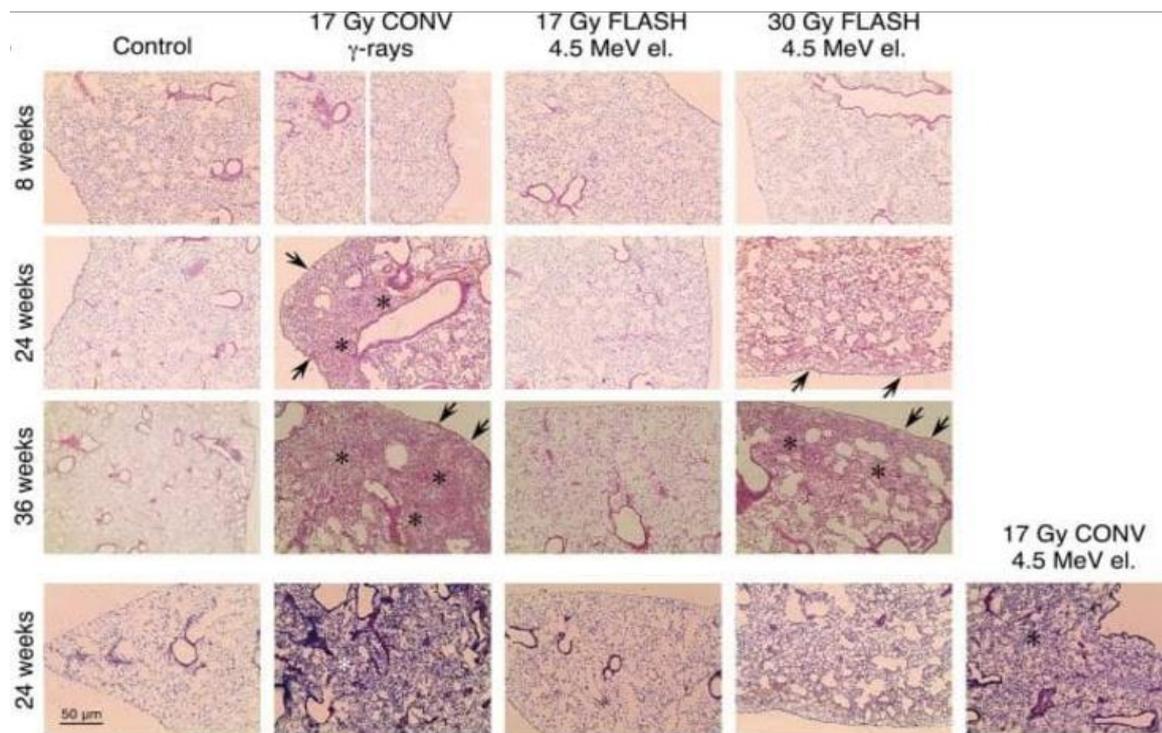


Figure 5. Comparaison de la proportion de fibroses pulmonaires après une dose totale de 17 Gy : RT-FLASH versus RT-CONV (4).

Depuis 2014, d'autres études précliniques ont exploré l'effet FLASH dans une grande variété de modèles animaux. Par exemple, une équipe de l'université de Pennsylvanie a mené un essai randomisé sur des chiens atteints de sarcome osseux des extrémités, recevant une radiothérapie préopératoire avant la chirurgie. Les résultats initiaux ont montré l'absence de toxicité aiguë après une fraction de 8 Gy, tandis qu'une fracture osseuse a été observée dans le groupe traité par radiothérapie conventionnelle avec 12 Gy, et une lyse tumorale dans le groupe FLASH. Des analyses des pièces opératoires ont aussi révélé une réduction significative de l'expression de facteur de croissance TGF- β avec la RT-FLASH, ce qui pourrait limiter l'immunosuppression et la fibrose radio-induite (22).

L'effet de la radiothérapie FLASH a également été testé dans le cadre d'un essai phase I chez des chats avec des carcinomes épidermoïdes (SCC) localement avancés du planum nasal, comme une alternative à la radiothérapie conventionnelle. Une dose unique de 41 Gy administrée en RT-FLASH a permis d'obtenir un bon contrôle tumoral avec une tolérance remarquable, sans toxicité limitant la dose. Ce résultat, confirmé par l'absence de toxicité tardive et des effets secondaires aigus légers à modérés (Trois des six chats n'ont présenté aucun effet secondaire aigu ou tardif, à l'exception d'une dépilation, et les trois autres n'ont

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

eu que des mucites / radiodermites aiguës), contraste avec les toxicités plus fréquentes et sévères observées avec les schémas conventionnels, offrant un profil de tolérance supérieur et une potentielle escalade de dose (23). La [figure 6](#) montre des photographies illustrant les effets directs observés sur la peau de ces animaux, en particulier la très bonne cicatrisation chez le chat et une absence de nécroses chez le cochon nain.

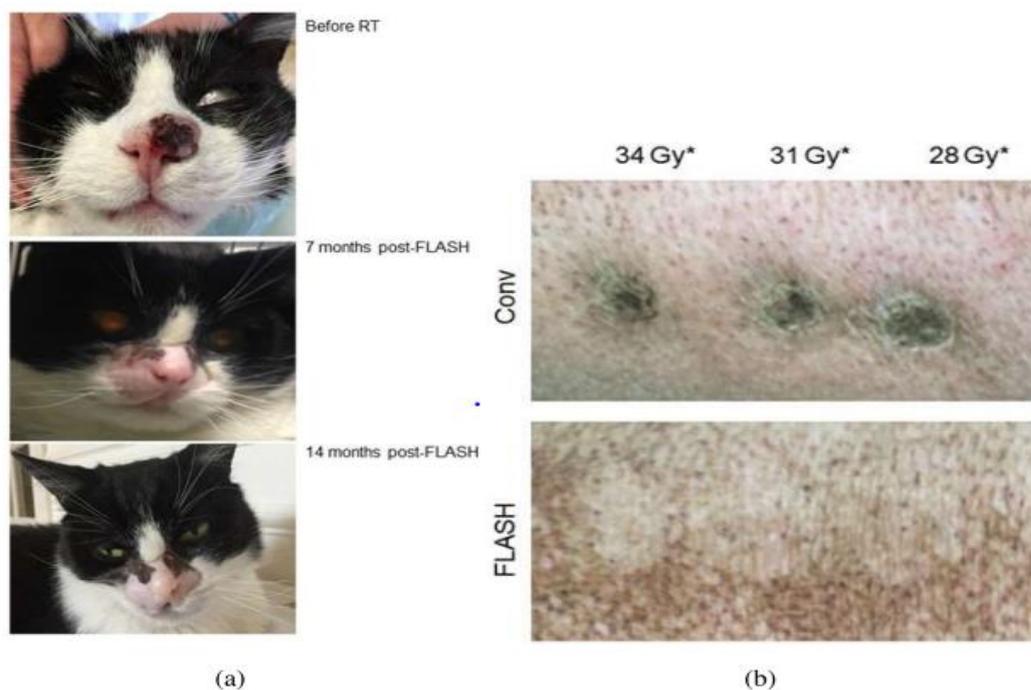


Figure 6. Graphiques illustrant l'effet de la RT-FLASH sur les toxicités induites à la peau. En (a) la réponse cutanée d'un chat irradié au niveau du nez et en (b) celle d'un cochon nain irradié au niveau du dos (23).

La réponse neurocognitive a également été étudiée chez la souris greffée d'une tumeur au cerveau par l'équipe de Montay-Gruel (24). Différents groupes de souris ont été comparés: le groupe de contrôle (sans irradiation), le groupe irradié en RT- CONV et celui irradié en RT- FLASH pour des doses totales administrées de 10, 14 et 2x7 Gy.

Leurs mémoires ont été évaluées 1 mois après l'irradiation à l'aide d'un test de reconnaissance de nouvel objet (NOR) (25) qui détermine un indice de discrimination, noté DI. Plus l'indice DI est élevé, meilleure est la réponse du groupe. La [figure 7\(a\)](#) montre l'indice DI évalué pour les trois protocoles d'irradiation et les trois doses totales. En supplément,

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

l'évolution du volume tumoral après traitement est comparée sur la [figure 7\(b\)](#) pour les mêmes conditions d'irradiation.

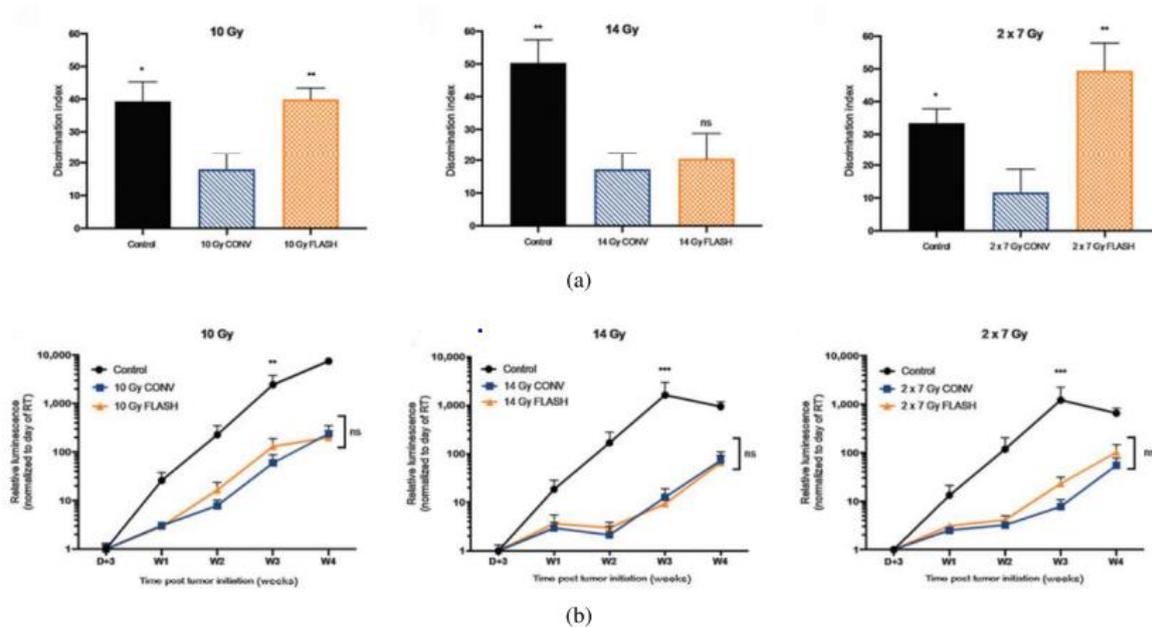


Figure 7. Diagrammes comparant l'évolution de la tumeur et l'indice DI évalué dans différentes conditions d'irradiation (25)

L'effet différentiel de réponse est ici bien marqué. L'indice DI s'améliore significativement pour 10 Gy et 2x7 Gy administrées en condition RT-FLASH. De plus, le contrôle tumoral reste identique que l'on soit en RT- CONV ou RT- FLASH pour tous les protocoles d'irradiation. Selon l'article, 6 mois après l'irradiation, la RT- CONV a causé des altérations permanentes de la réponse neurocognitive alors qu'en RT- FLASH aucun signe d'anxiété, de dépression ou de perte de mémoire n'a été observé. L'effet Flash semble donc être durable dans le temps.

Le [tableau 1](#) ci-dessous résume les principales études précliniques ayant exploré l'effet FLASH, en détaillant la nature des faisceaux, les caractéristiques des accélérateurs utilisés, les modèles animaux étudiés, ainsi que les résultats observés, notamment la vérification ou non de l'effet FLASH.

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

Tableau 1. Résumé des études précliniques évaluant l'effet FLASH selon la nature des faisceaux, les accélérateurs, les modèles animaux et les résultats

Etudes	Modèle animal	Sujet de l'étude	Nature des faisceaux	Accélérateurs et énergie	Débit de dose moyen (Gy/s)	Effet FLASH vérifié
Favaudon et al., 2014 (4)	Souris	fibrose pulmonaire et contrôle tumoral	Electrons	Kinetron (4,5 MeV)	(4,5 60	Oui
Montay-Gruel et al., 2017 (26)	Souris	capacité cognitive (irradiation du cerveau entier)	Electrons	Oriatron (6 MeV) Kinetron (4,5 MeV)	0,1 à 500	Oui
Montay-Gruel et al., 2018 (27)	Souris	capacité cognitive (irradiation du cerveau entier)	Photons	Synchrotron (102 KeV)	37	Oui
Vozenin et al., 2018 (23)	Mini-porc et chats	lésions cutanées chez un mini-porc et traitement du sarcome du chat	Electrons	Kinetron (4,5 MeV) Oriatron (6 MeV)	300	Oui
Beyreuther et al., 2019 (28)	embryons de poisson-zèbres	malformations morphologiques	Protons	cyclotron (224 MeV)	100	Non
Diffenderfer et al., 2020 (13)	souris	fibrose intestinale et croissance tumorale (flanc du pancréas)	Protons	IBA Proteus Plus (230 MeV)	63 et 94	Oui
Sørensen et al., 2022 (29)	souris	contrôle tumoral, fibrose et lésions de la peau	Protons	Varian, ProBeam 250 MeV	71-89	Oui
Rohrer Bley et al., 2022 (30)	chats et mini-porc	chats atteints de tumeurs spontanées du planum lésions cutanées chez mini-porc	Electrons	Oriatron eRT6 (6 MeV)	>100	Oui (complications importantes sur les chats)

Ces résultats ont conduit au premier traitement d'un patient humain en 2018 (15), puis à des essais cliniques qui seront détaillés dans la partie III de ce mémoire.

Quelques travaux effectués jusqu'à présent en utilisant des faisceaux d'électrons à UHDD (4) ou des faisceaux de protons UHDD (13) ont montré des résultats similaires pour le contrôle tumoral, par rapport à la RT-CONV.

Par ailleurs, l'effet FLASH sur les tissus sains n'a pas systématiquement été observé pour des débits de dose supérieur à 40 Gy/s (6). L'étude menée par Beyreuther et al., (28) sur des embryons de poisson-zèbres, qui ont utilisé des faisceaux de protons de 224 MeV et un débit

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

de dose moyen à 100 Gy/s, n'a pas observé cet effet. Des études ultérieures menées par le même groupe ont montré que le débit de dose moyen, la durée du traitement et l'effet de l'oxygène sont des paramètres importants pour obtenir l'effet FLASH et protéger des tissus normaux dans le cadre de cette étude (31,32).

Une étude a été menée par **Rohrer Bley et al.**(30), sur 16 chats (7 pour le traitement en RT-UHDD et 9 en RT-CONV) et 2 mini-porcs pour évaluer la toxicité cutanée. Un accélérateur Oriatron eRT6 délivrant des faisceaux d'électrons a été utilisé. En utilisant la RT-UHDD, 7 chats atteints d'un carcinome épidermoïde du planum nasal ont été traités par une dose unique de 30 Gy délivrée par 3 pulses en 20 millisecondes, un débit de dose instantané de $6,3 \times 10^6$ Gy/s et un débit de dose moyen de 1500 Gy/s. Les 2 mini-porcs ont été traités par une dose unique de 31 Gy délivrée par 20 pulses en 190 millisecondes, un débit de dose instantané de $8,6 \times 10^5$ Gy/s et un débit de dose moyen de 163 Gy/s. Cet essai a dû être interrompu en raison de l'observation d'effets secondaires sévères (nécrose osseuse de grade 3) chez un chat. L'étude a conclu à l'existence de certains obstacles sur la voie de l'application clinique de la RT-UHDD. L'ensemble de ces observations précliniques sur la radiothérapie FLASH ont montré un potentiel prometteur pour protéger les tissus sains et augmenter l'efficacité anti-tumorale, mais le développement de cette technique requiert une compréhension approfondie des facteurs influençant l'obtention de l'effet FLASH ainsi que des mécanismes qui le soutiennent.

2.3 Les facteurs influençant l'effet FLASH :

Les facteurs influençant l'effet FLASH peuvent être divisés en deux catégories : les facteurs cliniques et les facteurs physiques liés à la méthode de traitement utilisée.

2.3.1 Facteurs cliniques

Les principaux facteurs cliniques qui peuvent affecter l'effet FLASH comprennent :

- **La dose délivrée:** L'effet FLASH est étroitement lié à la dose administrée. Il est généralement observé avec une dose unique de 10 Gy ou plus pour la tumeur (5). Cependant, des études récentes (Dai et al., 2023 (33) ; Limoli et al., 2023 (34)) montrent que l'effet FLASH peut aussi se produire à des doses plus faibles, autour de 2 à 3 Gy par fraction, si le débit de dose est élevé supérieur à 100 Gy/s.

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

- **Le fractionnement de la dose** : Bien que l'effet FLASH ait été observé avec différentes doses, y compris dans des schémas normo-fractionnés, il n'est pas encore clair comment l'effet FLASH varie en fonction du fractionnement sur la préservation des tissus (24).

- **Le facteur temporel** : Le moment où les doses sont administrées joue un rôle. Il y a deux aspects : L'intervalle de temps entre 2 séances (c'est à dire l'étalement comme en RT CONV) ; et l'intervalle de temps entre les faisceaux UHDD principalement dans la région de chevauchement des faisceaux. Mascia et al., (35) ont montré que la dose délivrée par 2 à 3 faisceaux en conditions UHDD avec une interruption de 2 minutes entre les faisceaux peut détériorer l'effet FLASH ;

- **Le volume irradié**: L'effet FLASH, pour la protection des tissus sains, a été principalement étudié pour de petits volumes (quelques centimètres cubes). À ce jour, il n'existe pas d'études évaluant l'effet FLASH sur des volumes plus grands. Selon Diffenderfer et al. (13), la principale contrainte pour l'utilisation de faisceaux de protons UHDD produits par un cyclotron réside dans la difficulté d'obtenir un grand champ avec un débit de dose instantané élevé. En effet, plus le champ est large, plus il est nécessaire d'augmenter le flux de protons, ce qui devient difficile à réaliser. Ces obstacles ont également été confirmés par Rohrer Bley et al. (30).

- **La sensibilité des tissus**: L'effet FLASH varie selon le type de tissu irradié. Cela peut être quantifié à l'aide des facteurs : Facteur de modification FLASH (FMF) ou facteur de modification de la dose (DMF).

Pour analyser quantitativement l'effet FLASH, plusieurs études ont proposé d'utiliser le « facteur de modification de la dose » (DMF), qui compare les doses nécessaires en radiothérapie à ultra-haut débit de dose (RT-UHDD) et en radiothérapie conventionnelle (RT-CONV) pour obtenir le même effet biologique (27.36.37). Des études in vivo ont montré que le DMF varie entre 1,1 et 1,8 pour les tissus sains, et proche de 1 pour les tissus tumoraux, suggérant un faible impact du débit de dose sur la réponse tumorale (23). En 2022, Böhlen et al. (38) ont introduit le « facteur de modification FLASH » (FMF), calculé en fonction de l'Efficacité Biologique Relative (EBR), pour représenter le rapport entre la dose de RT-CONV et celle de RT-UHDD nécessaire pour un même effet. Leur analyse des données précliniques in vivo a montré que l'effet FLASH dépend de la dose et du tissu irradié, avec un FMF moyen de $0,95 \pm 0,11$ pour des doses inférieures à 10 Gy, de 0,92 pour des doses entre 10 et 25 Gy, et de $0,73 \pm 0,11$ pour des doses supérieures à 25 Gy.

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

Ces deux facteurs, le DMF et le FMF, permettent de quantifier l'effet FLASH à partir des données expérimentales disponibles, offrant ainsi un moyen d'évaluer l'épargne des tissus sains en fonction de la dose administrée en conditions conventionnelles par rapport à une dose unique en conditions UHDD (39). Cependant, il est important de les utiliser avec précaution, car l'effet FLASH dépend de nombreux autres facteurs.

2.4.2 Facteurs d'influence physiques :

Aujourd'hui, la plupart des accélérateurs produisent des faisceaux pulsés ou presque continus (40). En radiothérapie externe, les caractéristiques physiques d'un traitement sont déterminées par la nature du rayonnement (photons, électrons, protons, etc.), l'énergie du faisceau, le débit de dose, et la technique utilisée. Pour comprendre l'effet FLASH, il est essentiel de connaître le timing de l'irradiation, indépendamment du type de rayonnement ou de la technique, et cela à deux niveaux : celui du traitement et celui du faisceau (8.41).

2.4.2.1 Temporalité du traitement et structure temporelle du faisceau

Les traitements par RT-CONV utilisent généralement plusieurs faisceaux centrés sur le volume cible à traiter. La durée de délivrance du traitement due aux mouvements nécessaires du dispositif médical, par exemple le temps de transition nécessaire, pour passer d'un faisceau à l'autre, entre les différents faisceaux, va diminuer le débit de dose moyen de la fraction de traitement. De plus, certaines techniques, comme le « pencil beam scanning » (PBS) en protonthérapie, impliquent un balayage spatial du volume cible, ce qui allonge également le temps de traitement (16).

Concernant la structure temporelle des faisceaux pulsés, plusieurs éléments la caractérisent, tels que le débit de dose intra-pulse, la durée du pulse, le nombre de pulses, le temps entre les pulses et la durée totale de l'irradiation (16). Ces différentes grandeurs la caractérisant sont décrites schématiquement sur la [figure 8](#) ci-après.

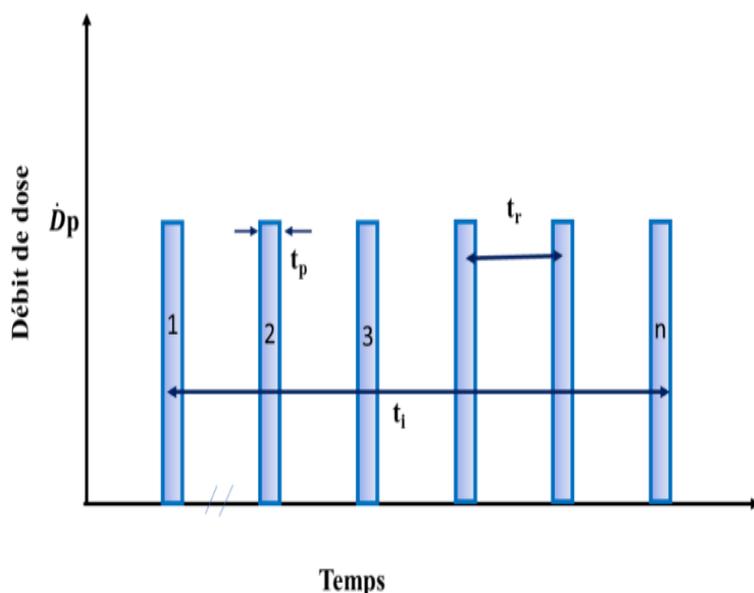


Figure 8. Schéma de la structure temporelle des faisceaux pulsés, adapté de (Wilson et al., 2019). D_p : débit de dose intra pulse, t_p : durée du pulse, n : nombre de pulses, t_r : durée entre deux pulses, t_i : durée totale d'irradiation (5.16).

2.4.2.2 Paramètres à reporter pour la description des traitements RT-UHDD

Plusieurs paramètres doivent être enregistrés pour décrire un traitement par RT-UHDD (électrons ou protons). Ces paramètres sont essentiels pour identifier les facteurs influençant l'obtention de l'effet FLASH (Almeida et al., 2024 (42); Vozenin et al., 2020 (6); Zou et al., 2023 (8)). Le [tableau 2](#) présente les paramètres physiques à enregistrer pour toute irradiation avec un faisceau pulsé en RT-UHDD.

En outre, un groupe de l'ESTRO, «Physics aspects of FLASH», travaille actuellement sur des recommandations détaillées concernant ces paramètres, notamment pour la planification, la dosimétrie et l'implémentation clinique de la radiothérapie UHDD (16).

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

Tableau 2. Paramètres physiques à reporter pour toute irradiation avec un faisceau pulsé en RT-UHDD identifiés par (8.16).

Paramètres d'irradiation	Unité de mesure	Commentaire
Énergie	E (MeV)	Énergie nominale pour des faisceaux d'électrons ; énergie à la tête de traitement (Nozzle) pour des faisceaux de protons
Débit de dose intra-pulse	\dot{D}_p (Gy/s)	Débit de dose instantané par pulse
Dose par pulse	D_{pp} (Gy)	
Durée entre 2 pulses	t_r (s)	
Durée d'irradiation par pulse	t_p (s)	
Fréquence de répétition des pulses	f (Hz)	Nombre de pulses délivrés par unité de temps (s)
« Duty cycle »		Rapport entre temps « ON » et « OFF » des pulses
Dose délivrée par faisceau (multi-pulsée)	D_{totale} (Gy)	Dose cumulative délivrée par faisceau
Débit de dose moyen par faisceau	\dot{D}_m (Gy/s)	Généralement décrit comme devant être > 40 Gy/s pour atteindre l'effet FLASH
Distribution volumétrique des débits de dose par faisceau et par fraction		Distribution temporelle de la dose à chaque voxel (distribution spatiale) du volume traité

2.4.3 Hypothèses concernant les mécanismes induisant l'effet FLASH

Les recherches actuelles cherchent à comprendre les mécanismes responsables de l'effet FLASH en radiothérapie. La première étape consiste à expliquer pourquoi la radiothérapie à ultra-haut débit de dose (RT-UHDD) affecte moins les tissus sains que les tissus tumoraux. Ensuite, il faut comprendre pourquoi cet effet dépend du type de tissu.

Pour comprendre ces mécanismes, il est nécessaire de s'intéresser aux différents événements physiques, physico-chimiques, chimiques, biochimiques et biologiques qui surviennent à différents temps après l'irradiation par des rayonnements ionisants.

Le schéma de la [figure 9](#) illustre les différentes étapes d'interaction du rayonnement ionisant avec l'organisme irradié (43).

Trois phases principales sont identifiées :

- i) en rouge, l'étape physique, marquée par l'interaction du rayonnement avec la matière, entraînant des effets directs ou indirects sur les cellules ;

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

- ii) en jaune, la phase physico-chimique, chimique et biochimique, qui influence les mécanismes de réparation cellulaire et l'Acide DésoxyriboNucléique (ADN) ;
- iii) en bleu, la phase biologique, durant laquelle les effets sur la croissance tumorale et les toxicités des tissus sains sont évalués.

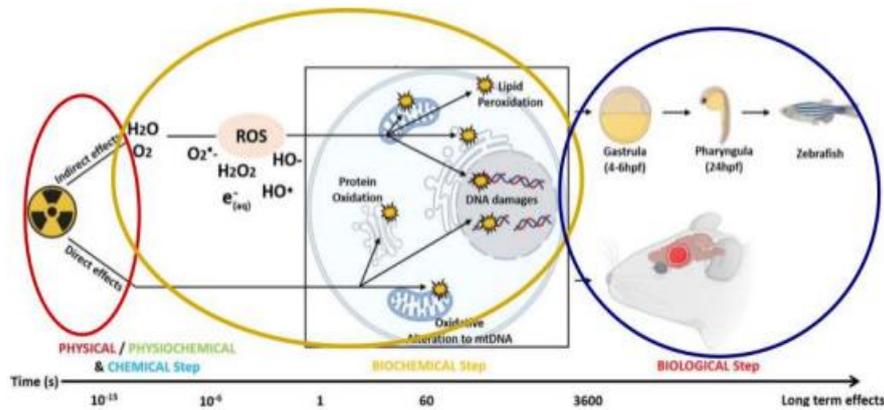


Figure 9. Illustration des différents mécanismes intervenant lors de l'effet Flash au cours du temps (43).

La chronologie de ces événements est illustrée sur la [Figure 10](#). Le temps nécessaire pour administrer la dose va de la microseconde à quelques centaines de millisecondes par RT-UHDD et est de l'ordre de quelques minutes par RT-CONV. Ainsi, une première hypothèse est qu'une irradiation UHDD se termine avant l'apparition des événements biochimiques et biologiques pour chaque particule chargée traversant les tissus et faisant partie de l'irradiation, contrairement à la RT-CONV (16).

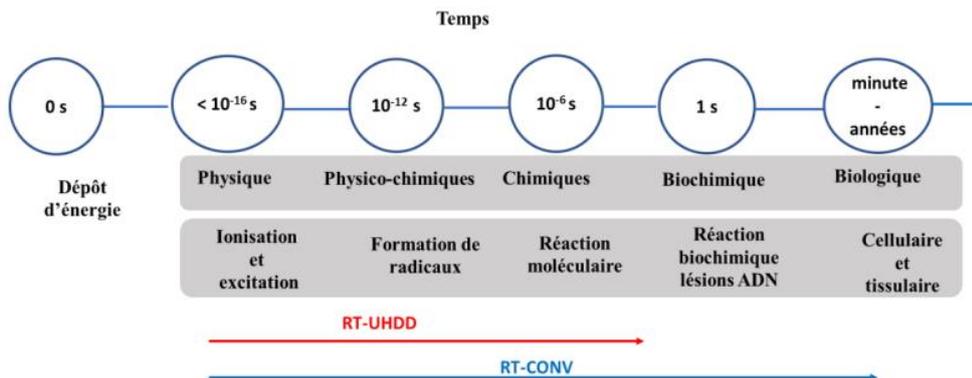


Figure 10. Chronologie des événements physiques, physico-chimiques, chimiques, biochimiques et biologiques survenant après irradiation des tissus, d'après (Montay-Gruel et al., 2019 (44); Vozenin, Hendry, et al., 2019 (37)) par rapport à la durée d'une irradiation UHDD ou conventionnelle. Les flèches présentent l'hypothèse (16).

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

Succinctement, ces étapes sont résumées ci-après. Sous l'action des rayonnements ionisants, les molécules d'eau sont ionisées ou excitées et conduisent à la formation de radicaux libres (notamment $\cdot\text{OH}$) et de produits moléculaires stables (notamment H_2O_2). Ces derniers conduisent à diverses réactions et modifications chimiques d'éléments de la cellule pouvant l'altérer, en particulier l'ADN mais aussi les lipides des membranes cellulaires. Par ailleurs, l'oxygène (O_2) présent dans les tissus est connu pour avoir un effet sensibilisateur, rendant plus vulnérable les cellules aux rayonnements (16).

Des effets ont été observés avec une irradiation UHDD et portent sur la formation des radicaux et leurs interactions. Il existe différentes hypothèses concernant le mécanisme conduisant à l'obtention de l'effet FLASH (Buonanno et al., 2019 (45); Guo et al., 2022 (46); Limoli & Vozenin, 2023 (34)).

2.4.3.1 Les mécanismes chimico-biologiques

L'étape physico-chimique, qui suit l'étape physique d'interaction du rayonnement ionisant, dure entre la femtoseconde et la picoseconde. Les molécules d'eau excitées (notées H_2O^*) et ionisées (paire créée $\text{H}_2\text{O}^+/\text{e}^-$), par le passage des particules incidentes, sont très instables. Elles mettent plus ou moins de temps à dissiper leur énergie qu'elles transfèrent à leurs voisins. L'eau étant un solvant très polarisé, la recombinaison des paires $\text{H}_2\text{O}^+/\text{e}^-$ n'est pas favorisée par ce milieu. Des clusters d'e et d'ions se forment. Dans ces clusters des liaisons moléculaires sont rompues par libération d'énergie et désexcitation.

Il existe trois voies possibles qui sont visibles sur le schéma de la [figure 11](#) (43):

- i) le transfert d'un proton à une molécule voisine ce qui conduit à la production de radicaux hydroxyles ($\text{HO}\cdot$);
- ii) les processus de dissociation ou de recombinaison qui conduisent à la production d'hydrogène (H), de dihydrogène (H_2) ou de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2);
- iii) la solvatation ou thermalisation des e^- libres conduisent à la formation d'électrons aqueux $\text{e}^-(\text{aq})$ (électrons entourés d'une cage de molécule d'eau). Plusieurs radicaux libres sont ainsi créés. Parmi eux les espèces réactives de l'oxygène ou Reactive Oxygen Species (ROS) sont les plus réactives.

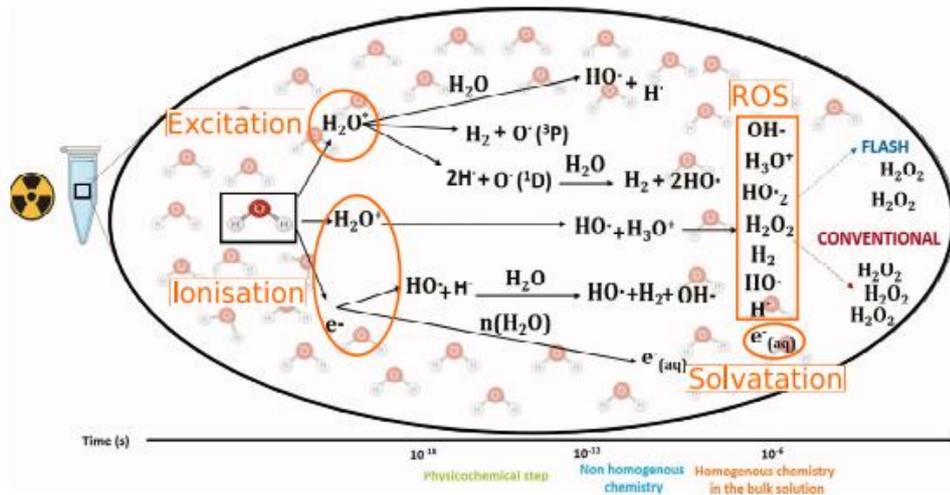


Figure 11. Illustration des réactions chimiques ayant lieu lors d'une irradiation au cours du temps conduisant à la création de radicaux libres (43).

L'étape suivante est l'étape chimique non-homogène qui dure entre le picoseconde et la microseconde. Les radicaux libres diffusent et interagissent les uns avec les autres en se recombinant. La compétition entre recombinaison et diffusion des radicaux dépend fortement des conditions d'irradiation (type de particules utilisées, débit de dose, champ d'irradiation). Ceci est suivi d'une étape chimique homogène dans laquelle les radicaux libres sont uniformément répartis dans le liquide.

Les dommages induits sur les biomolécules (acides, lipides et protéines) sont principalement dus aux radicaux ROS. L'interaction des radicaux libres avec les biomolécules peut modifier la signalisation, l'expression des gènes et la demi-vie des protéines. Au niveau cellulaire, le métabolisme et la prolifération sont directement impactés. Des dommages irréparables de l'ADN du type DSB (double cassure des brins) sont déterminants pour la survie cellulaire. Différents effets directs ou indirects des radicaux libres sont résumés sur le schéma de la [figure 12](#). La différence de débit de dose entre la RT- FLASH et la Radiothérapie conventionnelle (RT-CONV) pourrait moduler la répartition et la quantité de ROS et d' $e^-_{(aq)}$ présents dans le milieu et également modifier la complexité des dommages causés à l'ADN.

De plus, le rôle de la concentration en oxygène dans le milieu cible est un facteur important à considérer (47). En effet, des résultats expérimentaux montrent qu'un certain taux est nécessaire pour observer l'effet FLASH, par exemple entre 1 et 4% dans le cerveau et entre 8 et 10% dans les poumons. La [figure 13](#) illustre l'effet de la concentration en oxygène sur la

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

réponse neurocognitive de reconnaissance d'objet après l'irradiation du cerveau. En gris et en noir, les valeurs de l'indice obtenues sans irradiation, qui atteignent une valeur de 60, sont utilisées comme référence. En rayures bleues, l'indice évalué en RT- CONV avec un taux normal et un taux doublé d'oxygène dans le cerveau et en quadrillages orange les résultats en RT-FLASH.

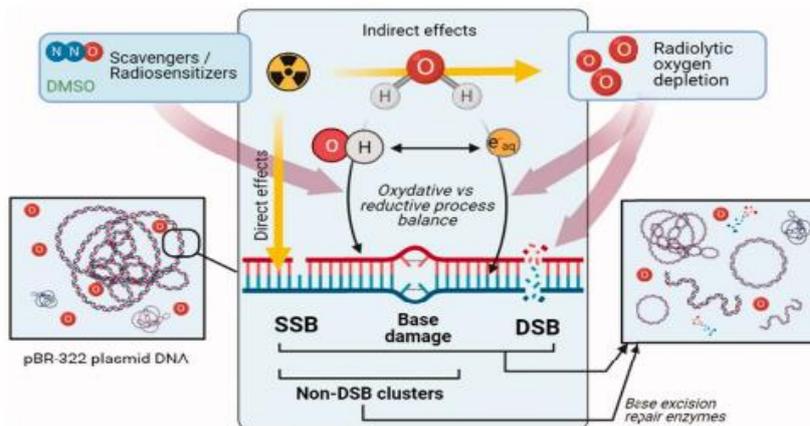


Figure 12. Illustration des dommages biologiques affectant l'ADN avec la simple et double cassure de brin induites pas un effet direct des ionisations ou indirect par la création de radicaux libres. La complexité des dommages est dépendante de leur localisation et de leur répartition temporelle (43).

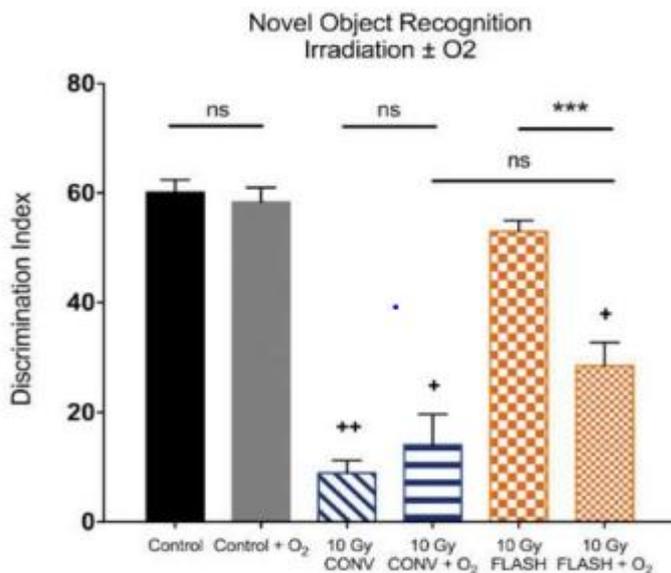


Figure 13. Diagramme illustrant l'effet de la concentration en oxygène en irradiation FLASH et conventionnelle sur la réponse neurocognitive de reconnaissance d'objet d'une souris irradiée au cerveau (44).

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

Globalement la réponse en RT-FLASH est meilleure qu'en RT- CONV. À mesure que le taux d'oxygène augmente, les bénéfices du RT-FLASH sur la réponse neurocognitive diminuent (car la valeur de l'indice diminue). Ainsi, la concentration en oxygène joue clairement un rôle sur l'effet Flash observé, Montay-Gruel considère que les doses délivrées en RT-FLASH sont suffisamment élevées pour produire une déplétion transitoire de l'oxygène dans les tissus sains sous l'effet des radicaux réducteurs $H\cdot$ et $e(aq)$ pour un certain taux d'oxygène initial. Cette déplétion réduirait les ROS et donc les dommages qu'ils causent à ces tissus.

De plus, en augmentant la dose sur un temps relativement court, il peut être supposé que les concentrations de molécules $H\cdot$ et H_2O_2 augmentent suite à un taux plus important de recombinaison des radicaux car la densité d'espèces présentes dans les clusters augmente. Cependant, des expériences réalisées dans l'eau ont montré que l'UHDD produit moins de H_2O_2 que l'irradiation conventionnelle. **Blain et al.** (48) en 2022 ont réalisé une étude pour comprendre le mécanisme de production radiochimique. Dans cette étude, la quantité de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) a été mesurée. Le cyclotron ARRONAX a été utilisé pour produire un faisceau de protons de 68 MeV. L'eau pure a été irradiée dans des conditions de RT-CONV à un débit de dose de 0,2 Gy/s et dans plusieurs conditions de RT-UHDD avec un débit de dose moyen allant de 40 Gy/s à 60 kGy/s. Une diminution de la production de H_2O_2 (23 à 39 %) a été observée pour les débits de dose variant de 40 Gy/s à 1,5 kGy/s. Pour les débits plus importants (jusqu'à 60 kGy/s), une diminution ($38 \% \pm 4 \%$) a été observée.

Ainsi, un mécanisme potentiel pour l'obtention de l'effet FLASH avec la RT-UHDD est la diminution du nombre de radicaux libres et de produits moléculaires stables formés dans l'eau liquide lors de l'irradiation.

La [figure 14](#) illustre cette différence (44).

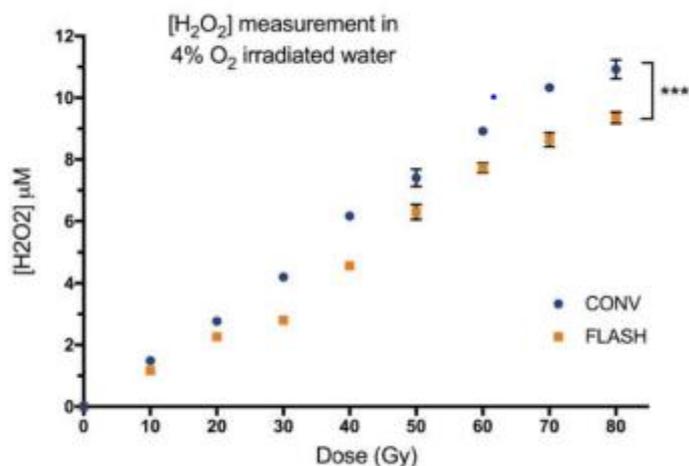


Figure 14. Graphique comparant la concentration d' H_2O_2 dans le volume sain irradié en RT-CONV et RT-FLASH en fonction de la dose totale administrée (44).

En ce sens, une autre hypothèse avancée par Favaudon suppose que la recombinaison des radicaux primaires annihilerait les radicaux issus de la radiolyse de l'eau, induisant ainsi cette déplétion en oxygène dans les tissus sains.

La réponse différentielle qui existe entre les tissus sains et tumoraux s'expliquerait également par la concentration en oxygène différente car certains tissus tumoraux sont plus hypoxiques que les tissus sains. Cependant, aucune étude n'a pu expliquer à l'échelle physico-chimique la conservation de l'efficacité du contrôle tumoral.

Une autre hypothèse pouvant expliquer l'effet FLASH, repose sur une réponse immunitaire différente. Il a été proposé que la durée extrêmement courte de l'irradiation à débit de dose ultra-élevé (UHDD) réduise significativement le nombre de cellules immunitaires circulantes exposées aux radiations, limitant ainsi les dommages au système immunitaire (49). De plus, l'irradiation avec des débits de dose variés pourrait activer différemment les cellules immunitaires et modifier le microenvironnement tumoral (45,50). Par rapport à l'irradiation conventionnelle (CONV), l'irradiation UHDD pourrait également moduler l'expression de certaines cytokines, notamment en diminuant l'expression du facteur de croissance transformant- β (TGF- β) (4,14). Cependant, le mécanisme exact à l'origine de ces effets différenciés demeure incertain. En réalité, cette hypothèse repose principalement sur des observations après irradiation UHDD, sans qu'une relation causale directe entre la réponse

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

immunitaire et l'effet FLASH n'ait été clairement établie. Par conséquent, le rôle potentiel d'une réponse immunitaire différente comme catalyseur de l'effet FLASH reste à confirmer.

2.4.3 .2 Les effets biologiques observés

La dernière étape de l'irradiation, plus longue à apparaître, englobe les effets biologiques. Ces effets sont les conséquences directes des mécanismes décrits dans la section précédente. L'effet Flash, qui limite les toxicités induites aux tissus sains tout en détruisant les cellules tumorales, a pu être observé à l'échelle biologique par plusieurs groupes de recherche sur différents types d'organes tels que les poumons (4), la peau (51), le cerveau (24) ou l'intestin (52) et espèces animales tels que les souris, chats, cochons ou zebrafish. L'ensemble de ces résultats montrent la pertinence de l'effet Flash, comme détaillé précédemment (voir paragraphe [2.2 Observations sur des modèles précliniques](#)).

Partie III: Applications cliniques et mise en œuvre

Ce chapitre examine les essais cliniques évaluant ses bénéfices, les dispositifs médicaux adaptés à son administration, et les aspects pratiques de la prise en charge des patients, notamment la planification, la dosimétrie in vivo et la radiothérapie guidée par l'image. Ces éléments illustrent les progrès réalisés et les défis à relever pour intégrer le RT-UHDD en clinique.

3.1 Essais cliniques sur la RT-UHDD

La radiothérapie FLASH a fait son entrée dans les essais cliniques avec le traitement du premier patient humain en 2018 à l'Hôpital Universitaire de Lausanne (15). Ce patient, âgé de 75 ans et atteint d'un lymphome cutané à cellules T CD30+ peu agressif mais récidivant, a été traité à l'aide du prototype Oriatron eRT6, un linac délivrant un faisceau d'électrons de 5,6 MeV conçu pour fonctionner en mode FLASH. La tumeur, mesurant 3,5 cm de diamètre, a reçu une dose totale de 15 Gy, administrée en 90 millisecondes à raison de 10 impulsions de 1 microseconde chacune, avec une fréquence de répétition de 100 Hz.

Les résultats cliniques ont été très encourageants. La réponse tumorale a été complète, la tumeur commençant à régresser dès le 10^e jour après l'irradiation pour disparaître totalement au bout de 36 jours. Une activité immunitaire marquée a été observée, comme en témoigne l'apparition d'un œdème localisé entre le 12^e et le 24^e jour post-irradiation. Les effets secondaires ont été limités à une radioépithélite et un œdème de grade 1 selon le CTCAE v5.0 (Figure 15), bien inférieurs à ceux généralement rencontrés avec la radiothérapie conventionnelle. Les réactions cutanées ont été minimales et se sont résorbées rapidement, renforçant l'hypothèse que l'effet FLASH pourrait permettre de préserver les tissus sains tout en maintenant une efficacité thérapeutique élevée.



Figure 15. Apparition d'un œdème transitoire asymptomatique dans les tissus mous entourant la tumeur, de grade 1 selon la classification NCI-CTCAE v 5.0 (maximal au 15e jour) (15).

La [figure 16](#) montre la réponse cutanée du patient à 3 semaines et 5 mois après l'irradiation.



Figure 16. Évolution temporelle de la lésion traitée : (1a) avant le traitement ; les limites du PTV sont délimitées en noir ; (1b) à 3 semaines, au pic des réactions cutanées (épithélite de grade 1 selon la classification NCI-CTCAE v 5.0) ; (1c) à 5 mois (15).

Cette première étude, rapportée par *Bourhis et al.* en 2019, a démontré la faisabilité et le potentiel de l'irradiation à ultra-haute dose par électrons (UHDD) chez l'humain. Bien que les

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

résultats soient prometteurs, ils concernent une tumeur cutanée traitée par des électrons relativement peu agressive et aisément curable par radiothérapie conventionnelle. D'autres essais sont nécessaires pour voir l'effet sur des tumeurs davantage radiorésistantes.

Des essais cliniques de phase I ont ensuite été lancés dans divers centres de recherche et établissements médicaux à travers le monde. Leur objectif est d'explorer la faisabilité, l'efficacité et la tolérance de la radiothérapie UHDD exploitant l'effet FLASH, en utilisant des faisceaux d'électrons et de protons pour traiter des patients atteints de différents types de cancers.

A ce jour, quatre essais cliniques, en cours ou récemment terminés, concernent la prise en charge de patients par Radiothérapie FLASH, sont résumés dans le [tableau 3](#):

- **IMPULSE** : irradiation du mélanome par pulse (Phase I d'escalade de dose) : Irradiation of Melanoma in a Pulse (IMPulse) (NCT04986696) (53).
- **LANCE** (CHUV-DO-0024-LANCE-2020) : radiothérapie FLASH pour le cancer de la peau (FLASH Radiotherapy for Skin Cancer) (NCT05724875). C'est une étude monocentrique randomisée de phase II au CHUV, portant sur la radiothérapie à UHDD par rapport à la radiothérapie conventionnelle, chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde ou d'un carcinome basocellulaire cutané localisé (54). Cet essai sur 60 patients a pour objectifs d'évaluer la toxicité et l'efficacité de la RT- FLASH. La radiothérapie FLASH sera réalisée à l'aide du Mobetron® (IntraOp, USA). Pour les petites lésions, une dose unique de 22 Gy sera délivrée par RT-UHDD (débit de dose ≥ 100 Gy/s). Pour les larges lésions, une dose fractionnée de 5 x 6 Gy sera délivrée. Les patients seront assignés de façon aléatoire au groupe de traitement RT- FLASH ou RT- CONV, comme décrits dans les [figures 17a et 17b](#).

Cet essai a commencé à recruter depuis juin 2023 (54).

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

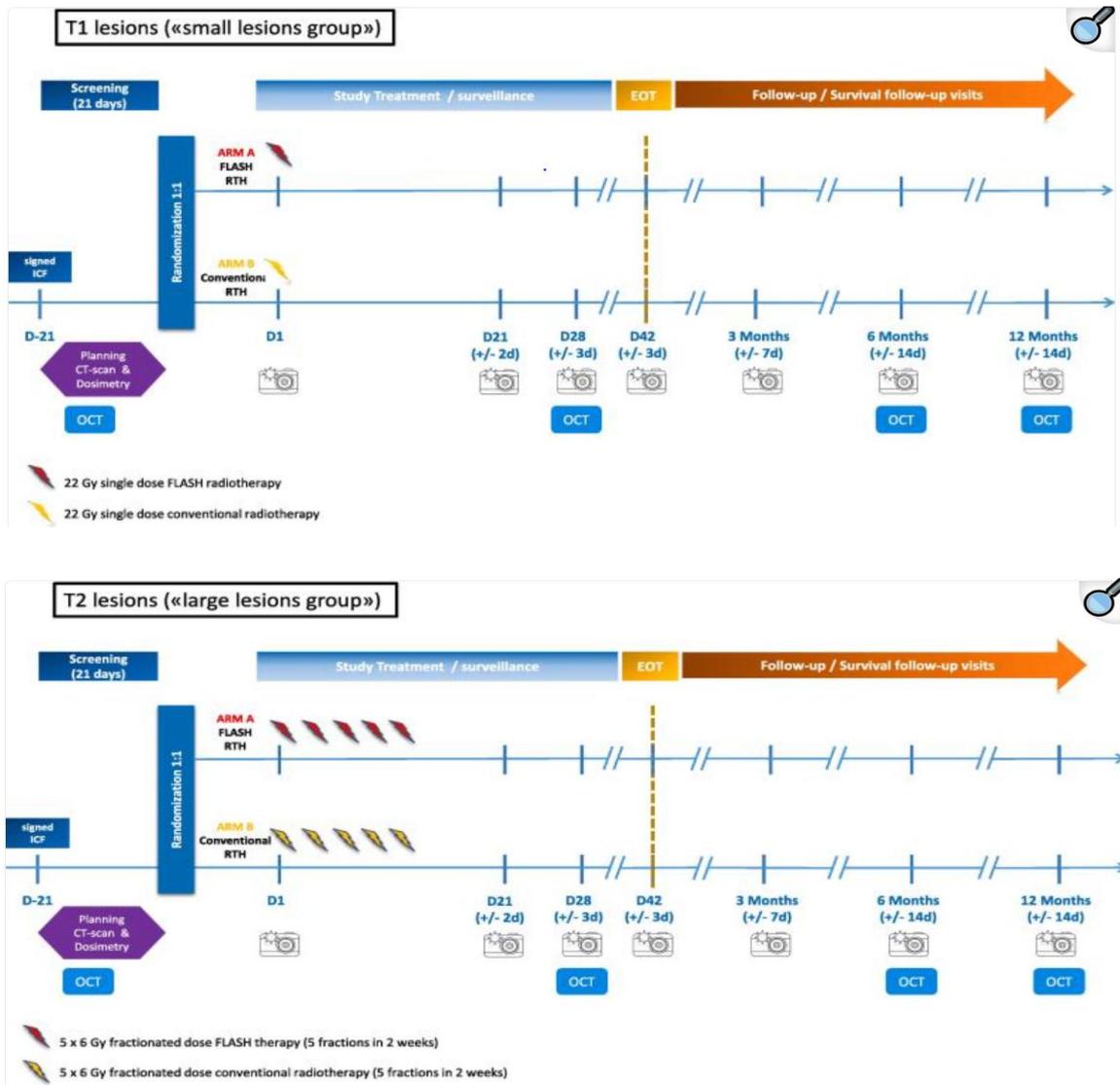


Figure 17. Conception de l'étude LANCE : 16a pour les lésions cutanées de petite taille. Fig 16b pour les lésions cutanées de grande taille (54)

- **FAST-01** : étude de la RT-UHDD (phase I) pour le traitement des métastases osseuses symptomatiques au niveau des membres : Feasibility Study of FLASH Radiotherapy for the Treatment of Symptomatic Bone Metastases (FAST-01) (NCT04592887). L'essai FAST-01 sur le traitement des métastases osseuses par faisceaux de protons UHDD a démontré la faisabilité de cette technique (55). Un essai clinique en cours de préparation sur la radiothérapie à ultra-haut débit de dose (RT-UHDD) a été identifié. Cet essai randomisé, portant sur 150 patients, vise à évaluer la sécurité et l'efficacité de la RT-UHDD avec des faisceaux d'électrons, utilisant le dispositif médical FLASHKNiFE, pour le traitement des cancers de la peau. Le lancement de cet essai est prévu pour la fin de l'année 2023 ou le début de 2024, avec la participation de

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

quatre centres cliniques : le CHUV de Lausanne (Suisse), la clinique universitaire d'Erlangen (Allemagne), le centre hospitalier universitaire de Lisboa Norte (Portugal) et l'Institut Gustave Roussy (France). Par ailleurs, l'entreprise IBA collabore avec l'université de Pennsylvanie (Philadelphie, États-Unis) dans le cadre d'une étude clinique sur le système Proteus®PLUS, visant à explorer la protonthérapie ConformalFLASH, dans le contexte d'une "Investigational Device Exemption" (IDE) (56).

- **FAST-02** : étude de la RT-UHDD pour le traitement des métastases osseuses symptomatiques dans le thorax : FLASH Radiotherapy for the Treatment of Symptomatic Bone Metastases in the Thorax (FAST-02) (NCT05524064) (42.57).

Tableau 3. Essais cliniques en Radiothérapie FLASH

Essais	NCT	Centre	Machine	Nature du faisceau	Énergie	Débit de dose	Dose délivrée	Indication	Période	Nombre de patients
IMPULSE	NCT04986696	CHUV (Lausanne)	Mobetron®	Électrons	6 et 9 MeV	300 Gy/s	Dose unique allant de 22 à 34 Gy	Métastases cutanées d'un mélanome	2021 - 2022	46
LANCE	NCT05724875	CHUV (Lausanne)	Mobetron®	Électrons	9 MeV	220–270 Gy/s	Dose unique de 22 Gy pour petites lésions, dose fractionnée de 5 x 6 Gy pour lésions larges	Cancer de la peau	2023 - 2026	60
FAST-01	NCT04592887	Centre de cancérologie de l'Université de Cincinnati	Varian ProBeam	Protons (transmission)	250 MeV	> 40 Gy/s	Dose unique de 8 Gy	Patients âgés d'au moins 18 ans ayant des métastases osseuses au niveau des membres (bras ou jambes)	2020 – 2022	10
FAST-02	NCT05524064	Centre de cancérologie de l'Université de Cincinnati	Varian ProBeam	Protons (transmission)	250 MeV	> 40 Gy/s	Dose unique de 8 Gy	Patients âgés d'au moins 18 ans ayant 1 à 3 métastases osseuses thoraciques (côtes, clavicules, omoplates ou sternum)	2023 - 2025	10

3.2 Mise en œuvre clinique des dispositifs médicaux pour la RT-UHDD

A ce jour, peu de documents comportant des recommandations concernant la mise en œuvre clinique d'un dispositif médical pour la RT-UHDD sont disponibles.

3.2.1 Etalonnage et système de sécurité d'un faisceau UHDD

En RT-CONV, la mesure du débit de référence correspond à la dose absorbée dans les conditions de référence pour un nombre donné d'unités moniteurs (Gy/UM). Le protocole d'étalonnage adapté au dispositif est alors appliqué : *AIEA TRS 398* pour les faisceaux d'électrons, photons, protons et ions lourds, *AIEA TRS 483* pour les faisceaux de petites dimensions en radiothérapie externe ou *AIEA TRS 381* pour faisceaux d'électrons, photons. Par ailleurs, le dosimètre de référence utilisé est étalonné au préalable en dose absolue dans un laboratoire primaire de métrologie. Par exemple, en France, c'est le Laboratoire National Henri Becquerel (LNHB) (16).

En RT-UHDD, le débit de dose est trop important pour les détecteurs de référence habituellement utilisés en RT-CONV (chambre à ionisation majoritairement). Une adaptation des formalismes de référence pour l'étalonnage est donc nécessaire. Par ailleurs, les systèmes de sécurité contrôlant le faisceau et ainsi la dose délivrée par les accélérateurs conventionnels, appelés communément systèmes de monitoring du faisceau, sont généralement constitués de deux chambres à ionisations à transmission située à l'intérieur de la tête de l'accélérateur (16).

3.2.1.1 Les chambres à ionisation : efficacité de collecte en RT-UHDD

La saturation des chambres à ionisation dues à la recombinaison des ions est donc problématique pour l'étalonnage des faisceaux UHDD et leur monitoring (58.59).

L'efficacité de collecte est définie comme le rapport entre la charge mesurée et le nombre de paires d'ions créées par ionisation (60). Dans une chambre à ionisation, les pertes de charges collectées dues à la recombinaison des ions dans la cavité nécessitent d'appliquer un facteur correctif à la mesure. Il s'agit du facteur de correction de recombinaison d'ions. Ce facteur dépend de la géométrie de la chambre, de la tension de collecte appliquée et de la densité volumique des charges produites par le rayonnement et la dose par pulse ([Figure 18](#)) (60).

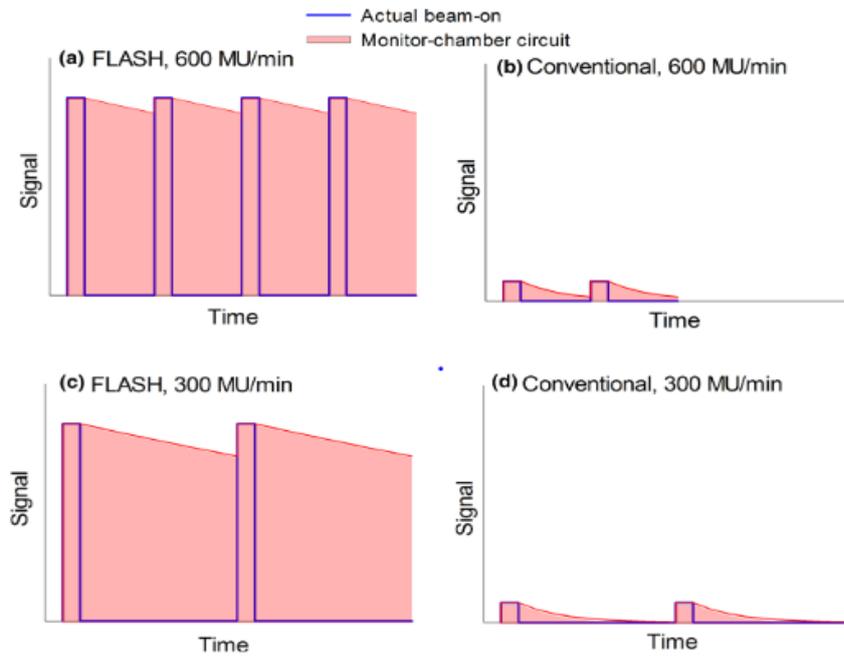


Figure 18. Efficacité mesurée (symboles) et modélisée (lignes) de la chambre CC13 à différents débits de dose (c'est-à-dire à différentes doses par impulsion) pour un taux de répétition de 600 MU/min. Les données FLASH mesurées à différentes distances du centre du faisceau sont combinées avec les données mesurées avec le faisceau d'électrons conventionnel de 16 MeV (60).

La [Figure 19](#) ci-après présente l'efficacité de collecte des ions de la chambre Markus (PTW-Freiburg GmbH, Freiburg, Germany) en fonction de la dose par pulse (59). Il convient de noter que l'efficacité de collecte diminue lorsque la dose par pulse dépasse un certain seuil. Ainsi, la recombinaison des ions dépend de la dose par pulse plutôt que du débit de dose moyen (59).

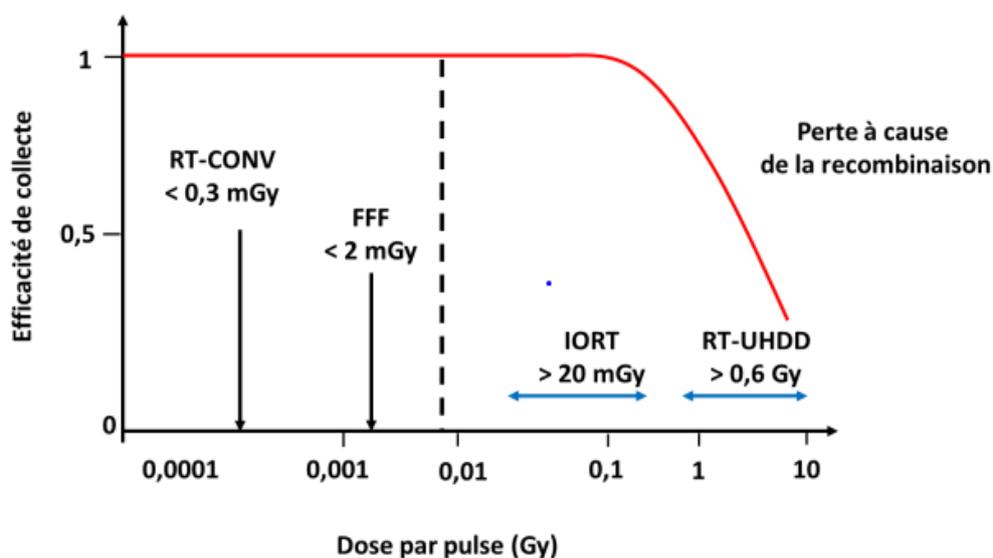


Figure 19. Exemple montrant l'efficacité de collecte des ions en fonction de la dose par pulse, par des chambres telles que Markus, d'après Petersson et al. (59). Ils ont montré qu'au-delà d'environ 0,1 Gy/pulse, l'efficacité de collecte des charges de la chambre Markus chute (16.59).

Par ailleurs, *Bourgouin et al.* (61) ont montré qu'en délivrant une dose par pulse de 1,5 Gy (dose délivrée pour le premier traitement en RT-UHDD), la correction de la recombinaison des ions s'élève à 79 % en utilisant la chambre Markus (PTW, type 34045, s/n: 1279).

Ainsi, en RT-UHDD, un facteur correctif est nécessaire afin de prendre en compte les effets de l'UHDD sur l'efficacité de collecte des charges des chambres à ionisation.

3.2.1.2 Etalonnage et contrôle de qualité d'un faisceau UHDD : travaux en cours

En raison de l'inapplicabilité directe des méthodes d'étalonnage classiques (AIEA TRS) pour la radiothérapie UHDD (Ultra-High Dose Rate), des groupes de travail ont été créés pour développer la métrologie des faisceaux utilisés en RT-UHDD. Parmi ces initiatives, on trouve le projet FLASH « UHDPulse » et le groupe de travail AAPM Task Group No. 359.

Le projet FLASH « UHDPulse », soutenu par l'EMPIR et coordonné par l'Institut national de métrologie allemand (PTB), vise à fournir des outils métrologiques pour établir la traçabilité des mesures de dose en radiothérapie UHDD. Ce projet, impliquant plusieurs centres de recherche en Europe dont le laboratoire de physique corpusculaire de Caen, l'Institut Curie à Paris et le CHUV à Lausanne, cherche à élaborer un cadre métrologique pour la dosimétrie de

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

référence des faisceaux UHDD, à établir une référence primaire pour l'étalonnage des dosimètres et de déterminer des facteurs de correction associés. Il a également pour objectifs de caractériser et de qualifier les réponses des détecteurs disponibles et de proposer des codes et des guides pour réaliser des mesures de dose en valeur absolue en utilisant des faisceaux UHDD ; et de publier des recommandations pour des procédures de contrôle de qualité (62).

Aux États-Unis, le Task Group No. 359 de l'AAPM travaille sur l'évaluation des équipements de mesure de dose (comme les chambres à ionisation et les diodes) pour la RT-UHDD, l'évaluation des facteurs affectant les caractéristiques dosimétriques du faisceau UHDD, par rapport à la RT-CONV et sur l'élaboration de recommandations concernant l'étalonnage et la dosimétrie pour cette technologie (63).

3.2.1.3 Système de sécurité du faisceau en RT-UHDD

Le système de sécurité du faisceau en radiothérapie UHDD (Ultra-High Dose Rate) permet de contrôler et d'arrêter l'irradiation une fois la dose souhaitée atteinte. Traditionnellement, en radiothérapie conventionnelle (RT-CONV), ce contrôle est effectué grâce à des chambres à ionisation (CI) qui mesurent la dose en unités moniteur (UM). Lorsque la dose prédéterminée est atteinte, l'irradiation s'arrête. Deux chambres sont utilisées pour garantir la sécurité : si la première chambre est défectueuse, la seconde prend le relais.

Cependant, en RT-UHDD, l'utilisation des chambres à ionisation est limitée en raison de la recombinaison des ions, ce qui nécessite des facteurs correctifs. De nouveaux systèmes de surveillance sont en développement. Par exemple, des transformateurs de courant intégré, comme le Flash Dosimeter Counter, ont montré leur efficacité pour surveiller la dose en temps réel. Des prototypes et des études ont démontré que ces systèmes, notamment avec le Mobetron®, sont fiables pour mesurer la dosimétrie du faisceau et enregistrer les paramètres physiques en temps réel.

L'étude de **Trigilio et al.** (64) a montré que les transformateurs de courant intégré (bobines par induction), comme le Flash Dosimeter Counter, peuvent être utilisés comme systèmes de surveillance en RT-UHDD. Un prototype développé au LPC de Caen par **Lahaye et al.** (65) a permis de tester cette technologie. De plus, **Oesterle et al.** (66) ont utilisé un transformateur

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

de courant pour assurer la sécurité du faisceau d'électrons du Mobetron® (IntraOp, Sunnyvale, CA, USA) en temps réel, en utilisant le système ACCT de Bergoz Instrumentation.

Enfin, une étude menée par *Liu et al.* (67) a confirmé l'efficacité d'un double transformateur de courant intégré au Mobetron® pour surveiller et enregistrer en temps réel la dosimétrie du faisceau d'électrons pulsés à UHDD. Cette étude a conclu que le double transformateur de courant est un système fiable pour quantifier les performances de l'accélérateur et capturer les paramètres physiques du faisceau, pulse par pulse.

3.3 Prise en charge des patients en RT-UHDD : Système de planification du traitement, dosimétrie in vivo et radiothérapie guidée par l'image

3.3.1 Système de planification du traitement (TPS)

En radiothérapie conventionnelle (RT-CONV), la planification du traitement repose sur un logiciel de planification de traitement (treatment planning system - TPS) qui optimise les paramètres techniques en fonction des caractéristiques anatomiques et tumorales du patient. Les tests de mise en service de ces systèmes suivent des recommandations nationales et internationales, comme celles de la SFPM (rapport SFPM N° 27), de l'AAPM (et de l'AIEA (AIEA TECDOC n° 1583) (16).

En radiothérapie à ultra-haut débit de dose (RT-UHDD), les TPS doivent aller au-delà de l'évaluation de la dose absorbée, qui n'est plus un indicateur suffisant du résultat clinique. Ils doivent idéalement optimiser les paramètres de délivrance du faisceau afin d'obtenir l'effet FLASH, tout en respectant les contraintes de dose dans le volume irradié et dans les tissus sains. Par ailleurs, des outils d'évaluation des plans tels que la structure temporelle de délivrance de la dose basée sur le voxel, l'histogramme débit de dose volume, sont nécessaires (68).

Cependant, aucun TPS commercialisé ne propose encore des fonctionnalités spécifiques à la RT-UHDD. Les essais cliniques réalisés jusqu'à présent utilisent des plans simples pour démontrer la faisabilité de cette approche. Des fournisseurs comme Varian et RaySearch travaillent actuellement au développement de TPS adaptés à cette modalité, notamment pour les faisceaux d'électrons et de protons. Des avancées sont nécessaires pour modéliser

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

précisément l'effet FLASH et optimiser son utilisation dans des traitements complexes en clinique.

3.3.1.1 Faisceaux d'électrons

La planification des faisceaux d'électrons repose sur des méthodes de calcul telles que le « Pencil Beam » ou les simulations Monte-Carlo. Cette dernière est largement reconnue comme la plus précise pour reproduire les interactions physiques responsables du dépôt d'énergie dans les tissus. Actuellement, des travaux sont en cours pour développer des systèmes de planification (TPS) adaptés aux faisceaux d'électrons UHDD et aux électrons de très haute énergie (VHEE), comme en témoignent les recherches de Böhlen et al. (69), Konradsson et al. (70), ainsi que Rahman et al. (64).

Dans une étude réalisée en 2019 par Vozenin et De Fornel (23), le TPS Elekta XiO a été utilisé pour administrer la dose à l'aide des accélérateurs Kinetron et Oriatron eRT6.

De plus, Rahman, Trigilio et al. (64) ainsi que Rohrer Bley et al. (30) ont exploité la méthode Monte-Carlo, intégrée dans les TPS Eclipse (Varian) et RayStation pour l'accélérateur Oriatron eRT6, pour calculer, sur ce dernier, la distribution de dose chez le chat.

3.3.1.2 Faisceaux de protons

Les entreprises RaySearch Laboratories et MEVION travaillent sur le développement de solutions de planification pour la radiothérapie par protons UHDD. En collaboration avec IBA, RaySearch Laboratories développe une version spécifique du TPS RayStation adaptée à la RT-UHDD, intégrant la méthode ConformalFLASH. Dans les essais cliniques FAST-01 et FAST-02, la dose a été calculée à l'aide du système de protonthérapie Varian ProBeam pour traiter le volume cible à un débit de dose d'au moins 40 Gy/s en utilisant la méthode de transmission (71).

Une étude réalisée par van Marlen et al. (72) s'est concentrée sur l'utilisation de faisceaux de protons UHDD. Le TPS Eclipse (Varian Medical Systems, USA) a permis d'élaborer différents plans de traitement avec des faisceaux de protons de 244 MeV. Cette étude a souligné l'importance de prendre en compte divers aspects dosimétriques, temporels et spatiaux dans la planification pour une mise en œuvre clinique efficace de la RT-UHDD.

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

En complément, d'autres recherches sur la planification ont utilisé des outils développés spécifiquement à des fins de recherche, comme le montrent les travaux de Gao et al. (73), Lomax (74), Rothwell et al. (75) et Schwarz et al. (76).

3.3.2 Dosimétrie in vivo

La dosimétrie in vivo consiste à mesurer la dose reçue par le patient pendant l'irradiation, en utilisant des détecteurs placés de manière non invasive, généralement sur la peau, ou derrière le patient dans le cadre de la dosimétrie de transit. Ces dosimètres peuvent fournir des lectures en temps réel ou différées. En radiothérapie conventionnelle (RT-CONV), ces mesures sont principalement réalisées avec des diodes positionnées sur la peau. Cependant, en radiothérapie à ultra haut débit de dose (RT-UHDD), le choix du détecteur doit être adapté aux spécificités de cette technique.

Les études disponibles en RT-UHDD s'appuient principalement sur des dosimètres utilisés en RT-CONV. Certaines recherches ont exploré la dosimétrie in vivo pour l'irradiation animale. Par exemple, Vozenin, De Fornel et al. (23) ainsi que Jorge et al. (77) ont mesuré la dose reçue par la peau de chats et de cochons en utilisant des dosimètres thermoluminescents (TLD-100), de l'alanine ou des films Gafchromic EBT3.

Diffenderfer et al. (13) ont utilisé un détecteur NaI couplé à un photomultiplicateur pour mesurer les rayons gamma prompts et le débit de dose en temps réel lors de l'irradiation d'animaux avec un faisceau de protons.

D'autres méthodes ont été explorées, notamment pour mesurer la fluence en sortie de faisceau ou analyser des fichiers log (Kanouta et al., 2022) (78). Des films Gafchromic ont également été utilisés pour vérifier la dose administrée lors du premier traitement en RT-UHDD au CHUV (15).

Il est cependant important de souligner que les études publiées sur la dosimétrie in vivo chez l'Homme dans le cadre de la RT-UHDD restent très limitées à ce jour.

3.3.3 Radiothérapie guidée par l'image (IGRT) disponibles et techniques en cours de développement

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

Les dispositifs d'imagerie en salle de traitement permettent de vérifier et d'ajuster le positionnement du patient ou de la tumeur pendant le traitement, en comparaison avec la position définie lors de la planification. Cette approche, connue sous le nom de radiothérapie guidée par l'image (IGRT, *Image Guided Radiation Therapy*), améliore la précision du positionnement et la qualité globale du traitement (79).

En radiothérapie conventionnelle (RT-CONV), outre l'utilisation de lasers en salle de traitement, plusieurs techniques d'imagerie sont utilisées pour le pré-positionnement du patient (80).

Les techniques basées sur les rayonnements ionisants sont les plus courantes en RT-CONV. Elles incluent des images portales obtenues via le faisceau de traitement (MV) ou des images kV générées par un tube à rayons X. Ces systèmes, qu'ils soient embarqués (comme les OBI de Varian et XVI d'Elekta) ou déportés (tels que ExacTrac ou CyberKnife), permettent d'obtenir des images planaires ou volumétriques (kV-CBCT ou MVCT) (8).

Les techniques non irradiantes, comme la détection surfacique du patient ou l'IRM, sont également utilisées. La radiothérapie guidée par la surface (SGRT) détecte l'enveloppe corporelle du patient et la compare en temps réel avec une image de référence. Bien que cette méthode ne fournisse pas d'informations sur la position interne des organes (81), elle est particulièrement prometteuse pour surveiller le patient en temps réel, y compris en RT-UHDD, comme l'a montré Mannerberg et al. (82). Par exemple, cette technique a été utilisée pour traiter un cancer canin en RT-UHDD avec l'accélérateur Precise d'Elekta produisant des faisceaux d'électrons à ultra haut débit de dose. Par ailleurs, l'IRM-Linac, qui combine un accélérateur et une IRM, permet de repositionner le patient en fonction des changements anatomiques avant chaque séance. Cependant, cette technologie n'est pas encore utilisée en RT-UHDD.

L'IGRT, déjà essentielle en RT-CONV, devient cruciale en RT-UHDD, où les doses élevées sont administrées en très peu de séances, voire en une seule. L'administration rapide de ces doses exige une précision accrue pour protéger les organes à risque tout en assurant un contrôle tumoral optimal. Cela nécessite un traitement d'image quasi instantané, à l'échelle de la microseconde. Actuellement, les dispositifs médicaux disponibles pour la RT-UHDD reposent

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

principalement sur les technologies décrites précédemment, bien que des innovations soient en cours pour répondre aux exigences spécifiques de cette méthode.

En termes d'imagerie in vivo, deux techniques émergent : l'imagerie Cherenkov et l'imagerie acoustique générée par rayonnements ionisants (*Ionizing Radiation Acoustic Imaging*). L'imagerie Cherenkov exploite la lumière émise par la peau aux points d'entrée et de sortie du faisceau. Des caméras ultra-sensibles, synchronisées avec l'accélérateur, permettent de capturer cette lumière pour produire une image (47.63). Quant à l'imagerie acoustique, elle repose sur la détection des ondes générées par l'échauffement transitoire des tissus irradiés, lesquelles sont converties en images grâce à un transducteur et une chaîne d'acquisition (83).

Ces techniques, en fournissant des images pendant l'irradiation, pourraient devenir des outils précieux pour le contrôle en temps réel des doses délivrées en RT-UHDD. Cependant, les solutions d'imagerie spécifiques à cette modalité restent encore largement à développer.

Le [tableau.4](#) résume les différentes techniques d'IGRT, en particulier celles guidant les traitements en Radiothérapie Ultra-Hypofractionnée (RT-UHDD), en détaillant leurs principes, applications et limitations.

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

Tableau 4. Résumé des Techniques d'IGRT et Spécificités en Radiothérapie Ultra-Hypofractionnée (RT-UHDD)

Aspect	Technique/Principe	Applications et Limitations
IGRT (Radiothérapie guidée par l'image)	Rayonnements ionisants : Images MV, kV, kV-CBCT, MVCT via systèmes embarqués ou déportés (OBI, XVI, ExacTrac, CyberKnife).	Couramment utilisée en RT-CONV pour améliorer la précision du positionnement. Limitation : exposition supplémentaire aux rayonnements pour le patient.
	Détection surfacique (SGRT) : Surveillance en temps réel de l'enveloppe corporelle du patient.	Efficace pour vérifier la position externe du patient, mais ne fournit pas d'informations internes. Utilisée pour RT-UHDD avec faisceaux d'électrons dans des études expérimentales (Mannerberg et al., 2023).
	IRM-Linac : Accélérateur couplé à une IRM pour adapter le positionnement en fonction des modifications anatomiques avant chaque séance.	Non encore utilisée en RT-UHDD.
Imagerie in vivo (pendant l'irradiation)	Imagerie Cherenkov : Détection de la lumière émise par la peau aux points d'entrée/sortie du faisceau.	Prometteuse pour la visualisation en temps réel de l'irradiation, mais nécessite des caméras très sensibles et une synchronisation avec le système d'imagerie (Ashraf et al., 2020a).
	Imagerie acoustique : Détection des ondes générées par l'échauffement transitoire des tissus irradiés.	Fournit une dosimétrie en temps réel et une image des zones irradiées. En développement pour RT-UHDD (Oraiqat et al., 2020).
Spécificités de la RT-UHDD	Administration rapide de doses très élevées (souvent en une seule séance). Nécessite une précision accrue pour protéger les organes à risque et garantir le contrôle tumoral.	Les technologies actuelles (ex. CBCT, SGRT) sont utilisées, mais nécessitent des adaptations. Traitement d'image requis en microseconde. Innovations en cours pour répondre aux besoins spécifiques de la RT-UHDD.

Partie IV: Innovations technologiques et défis

4.1 Dispositifs médicaux actuels pour la RT-UHDD

Le seuil pour obtenir l'effet FLASH en radiothérapie est généralement considéré comme un débit de dose supérieur à 40 Gy/s. Cependant, cette valeur peut varier selon les conditions d'irradiation et le système biologique étudié (69). Les dispositifs utilisés pour la radiothérapie à ultra-haut débit de dose (RT-UHDD) doivent donc être capables de produire des faisceaux avec un débit supérieur à 40 Gy/s, bien plus élevé que celui utilisé en radiothérapie conventionnelle (RT-CONV), qui est de l'ordre de 0,001 à 1 Gy/s. En pratique, la durée d'exposition est très courte, de quelques millisecondes. Ainsi, le défi de conception des accélérateurs est de pouvoir délivrer un haut débit de dose de manière reproductible, en une seule impulsion, avec les caractéristiques physiques nécessaires pour générer l'effet FLASH.

Nous allons nous intéresser aux :

- Dispositifs utilisés ou prévus pour les essais cliniques en RT-UHDD, qui génèrent des faisceaux d'électrons à énergie conventionnelle (4 à 24 MeV) et des faisceaux de protons;
- Dispositifs actuellement utilisés en recherche sur la RT-UHDD, avec des faisceaux d'électrons, de photons ou de protons, ainsi que ceux en développement pour de nouvelles approches de traitement, comme la radiothérapie par électrons de très haute énergie (VHEE, 100 à 250 MeV).

4.1.1 Faisceaux d'électrons d'énergie conventionnelle

Les dispositifs pour les essais cliniques en RT-UHDD utilisant des faisceaux d'électrons à énergie conventionnelle sont de quatre types:

- dispositifs médicaux de radiothérapie peropératoire ;
- dispositifs médicaux de radiothérapie externe conventionnelle modifiés ;
- dispositifs industriels ;
- dispositifs dédiés, spécifiquement développés pour cette application.

4.1.1.1 Dispositifs médicaux de radiothérapie peropératoire

La radiothérapie peropératoire est une modalité de traitement par laquelle une dose unique importante est administrée au cours d'une intervention chirurgicale. Typiquement, un faisceau d'électrons est dirigé vers une tumeur ou un lit tumoral à l'aide d'un système d'applicateur spécialement conçu (84).

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

Les principaux dispositifs médicaux pour la radiothérapie peropératoire à ultra-haut débit de dose (RT-UHDD) sont :

- **Intraop Medical Corporation (Californie, USA)** avec le système Mobetron®
- **SIT (Sordina IORT Technologies, Italie)** avec les systèmes NOVAC 7 et 11 pour la radiothérapie conventionnelle, et le LIAC FLASH pour la RT-UHDD (28) ;
- **THERYQ** avec le système FLASHKNiFE (48).

Il faut noter que Le LIAC FLASH peut fonctionner en mode peropératoire conventionnel ou FLASH (mode clinique ou recherche), avec 4 énergies disponibles (6,8,10,12 MeV) (Figure 20).



Figure 20. L'accélérateur LIAC FLASH (16.69)

Les systèmes NOVAC 7 et Mobetron® peuvent être adaptés en mode RT-UHDD, comme l'ont démontré plusieurs études. Par exemple, l'ajustement de la distance source-surface et du système de collimation permet d'obtenir et de faire varier la dose par pulse et le débit de dose nécessaires pour la RT-UHDD (Figure 21).



Figure 21. Accélérateur Mobetron® modifiable pour délivrer de la RT-UHDD (1.69)

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

Les caractéristiques des systèmes Mobetron® et NOVAC 7 sont résumées dans le [tableau.5](#) ci-dessous.

Tableau 5. Caractéristiques des faisceaux générés par les dispositifs médicaux de radiothérapie peropératoire pouvant être adaptés pour la RT-UHDD : Mobetron® (1) et NOVAC 7 (39) (16).

Dispositifs médicaux	Mode	Energie (MeV)	Fréquence (Hz)	Durée du pulse (μ s)	Dose par pulse	Débit de dose moyen
Mobetron®	RT-CONV	6, 9 et 12	30	1.2	~ 6 mGy	3 – 10 Gy/min
Mobetron®	RT-UHDD	6 et 9	10-100	0,5 – 4	1,4-1,9 Gy	>1000 Gy/s
NOVAC 7	RT-CONV	3,5,7 et 9	5-30	2.5	13 cGy	39 Gy/min
NOVAC 7	RT-UHDD	7	30	2.5	3 à 18 Gy	3 à 540 Gy/s

4.1.1.2 Dispositifs médicaux de radiothérapie externe conventionnelle modifiés

Depuis 2017, des études ont montré comment convertir des accélérateurs utilisés en radiothérapie conventionnelle (RT-CONV) pour délivrer des faisceaux d'électrons à ultra-haut débit de dose (UHDD) :

- **Schüler et al.** en 2017 (85) ont démontré qu'un Clinac Varian 21EX pouvait être modifié pour délivrer des faisceaux d'électrons de 9 et 20 MeV, atteignant des débits de dose entre 74 et 220 Gy/s.
- **Lempart et al.** en 2019 (86) ont étudié un accélérateur linéaire Precise (Elekta AB, Stockholm, Suède), capable de produire un faisceau d'électrons de 8 MeV pour des débits de dose de 30 à 300 Gy/s.
- **Rahman et al.** en 2021 (87) ont décrit une méthode similaire de conversion d'un Varian Clinac 2100 C/D pour délivrer des électrons UHDD à 10 MeV, avec un débit de dose moyen d'environ 290 Gy/s.
- **Dal Bello et al.** en 2023 (88) ont montré qu'un Varian TrueBeam MR pouvait être modifié pour délivrer des électrons UHDD à 16 MeV, atteignant un débit de dose d'environ 256 Gy/s avec une taille de champ de 10x10 cm².

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

Le [tableau.6](#) ci-dessous présente les études sur la conversion d'accélérateurs utilisés en radiothérapie conventionnelle pour délivrer des faisceaux d'électrons à ultra-haut débit de dose (UHDD), en indiquant les dispositifs, les énergies des faisceaux et les débits de dose obtenus.

Tableau 6. Tableau récapitulatif des études de conversion d'accélérateurs pour la radiothérapie à ultra-haut débit de dose (RT-UHDD)

Étude	Appareil utilisé	Énergie des faisceaux	Débit de dose (Gy/s)
Schüler et al. (2017) (85)	Clinac Varian 21EX	9 et 20 MeV	74 à 220
Lempart et al. (2019) (86)	Precise (Elekta)	8 MeV	30 à 300
Rahman et al. (2021) (87)	Varian Clinac 2100 C/D	10 MeV	Environ 290
Dal Bello et al. (2023) (88)	Varian TrueBeam MR	16 MeV	Environ 256

4.1.1.3 Dispositifs industriels

Le premier patient traité par RT-UHDD au CHUV de Lausanne a été traité à l'aide d'un accélérateur linéaire d'électrons Oriatron eRT6 (PMB-Alcen) (15). Ce dispositif est un prototype conçu initialement pour des études pré-cliniques en RT-UHDD ([Figure.22](#)).



Figure 22. L'accélérateur Oriatron eRT6 (89)

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

L'Oriatron eRT6 est spécialement conçu pour générer des faisceaux d'électrons à haut débit de dose, avec un courant de faisceau bien plus élevé que celui des accélérateurs cliniques traditionnels (90). Il a été utilisé pour traiter plusieurs espèces animales, telles que des poissons-zèbres, des souris, des chats et des cochons, et peut fournir des énergies de 3, 4, 6 et 7 MeV, avec des débits de dose variant de quelques Gy/min à plusieurs centaines de Gy/s (90).

Le [tableau.7](#) présente les paramètres du faisceau produit par l'Oriatron eRT6 dans ses deux modes de radiothérapie.

Tableau 7. Caractéristiques du faisceau pour les modes conventionnel et UHDD de l'Oriatron eRT6 (90)

Paramètres Unité RT	CONV RT	UHDD	Paramètres Unité RT
Largeur temporelle des pulses	μs	1.0	2.2
Fréquence de répétition des pulses	Hz	10	200
Débit de dose moyen du faisceau	Gy/s	0.5	200
Débit de dose moyen dans le pulse	Gy/s	$4,9 \times 10^3$	$4,5 \times 10^5$

4.1.1.4 Dispositifs médicaux dédiés, développés spécifiquement :FLASHKNiFE

Le FLASHKNiFE est un appareil conçu pour administrer des faisceaux d'électrons UHDD ([Figure 23](#)). Il s'agit d'un accélérateur monté sur une base mobile, capable de délivrer des doses jusqu'à 350 Gy/s avec une énergie allant jusqu'à 10 MeV, destiné aux tumeurs superficielles ou peu profondes (jusqu'à 3 cm) (91). Ce dispositif est conçu pour des traitements de radiothérapie externe et peropératoire. Cependant, il n'a pas encore le marquage CE en tant que dispositif médical (61). Le premier appareil a été installé au CHUV de Lausanne en 2022, puis à l'institut Gustave Roussy à Villejuif en 2023 (36), avec d'autres installations à Lisbonne et Erlangen (15).



Figure 23. L'accélérateur FLASHKNiFE (92)

4.1.2 Faisceaux de protons

Plusieurs fabricants proposent des accélérateurs pour la protonthérapie (93). Les deux principaux appareils actuellement disponibles sont le Proteus (IBA - Ion Beam Applications S.A.) et le ProBeam® (Varian).

Les dispositifs d'IBA utilisent des cyclotrons pour produire des faisceaux : Proteus®PLUS ou Proteus®ONE (45). L'énergie en sortie de cyclotron est de 230 MeV. Cette énergie peut être ajustée par un « range shifter » installé dans la tête de traitement. La dose est délivrée par un faisceau PBS. De plus, grâce à un « ridge filter » (spécifique à chaque patient), la distribution SOBPD est créée en 3D. Diffenderfer et al., (13) et Patriarca et al., (94) ont utilisé le dispositif IBA dans le cadre de deux études in vivo pour délivrer des faisceaux de 230 MeV avec un débit de dose >40 Gy/s pour obtenir l'effet FLASH.

Dans la première étude, une technique passive a été utilisée, tandis que dans la deuxième, la technique PBS délivrée par l'accélérateur IBA Proteus® Plus a été appliquée. Girdhani et al. (95) ont démontré, dans une étude pré-clinique, que la RT-UHDD pouvait être délivrée à un débit de 40 Gy/s avec l'accélérateur Varian ProBeam® (96).

4.2 Dispositifs dédiés à la recherche ou en développement

Les dispositifs dédiés à la recherche en RT-UHDD avec des faisceaux d'électrons, de photons ou de protons sont présentés ci-après.

4.2.1 Faisceaux d'électrons d'énergie conventionnelle

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

4.2.1.1 Accélérateur Oriatron (PMB-Alcen, France) : Ce dispositif industriel a permis de traiter le premier patient par Radiothérapie-UHDD.

4.2.1.2 Accélérateur Kinetron (CGR-MeV, Buc, France)

L'accélérateur Kinetron (CGR-MeV, Buc, France) génère un faisceau d'électrons de 4,5 MeV d'énergie et peut fonctionner en deux modes (97):

- Mode conventionnel, avec un débit de dose moyen est inférieur à 0,03 Gy/s ;
- Mode UHDD, avec des débits de dose instantanés allant jusqu'à 2×10^7 Gy/s, des pulses courts de 0,1 à 2,2 μ s et une fréquence de répétition pour les deux modes comprise entre 10 et 200 Hz.

4.2.1.3 Accélérateur ElectronFLASH (SIT - Sordina IORT Technologies, Vicenza, Italie)

L'accélérateur ElectronFlash, installé à l'Institut Curie (Orsay, France) produit un faisceau d'électrons de 5 à 9 MeV, supérieur à 10^6 Gy/s par pulse ([Figure.24](#)). Cet accélérateur est dédié à l'irradiation UHDD pour des études radiobiologiques et précliniques.

Giuliano et al. (98), en 2023 a montré une relation linéaire entre la dose délivrée et le temps de pulse, et que le système peut fournir une irradiation UHDD avec de très bonnes performances en termes de planéité du profil du faisceau pour des champs circulaires de 30 et 120 mm de diamètre.

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

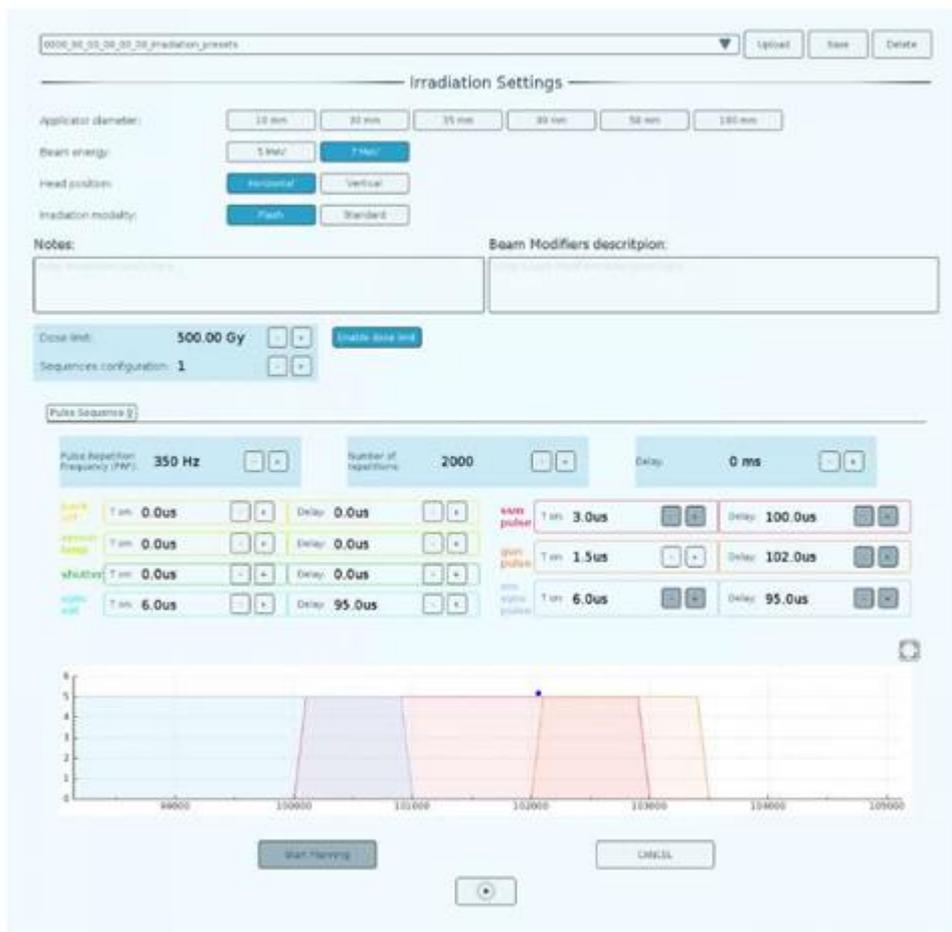


Figure 24. Accélérateur ElectronFlash (SIT - Sordina IORT Technologies), et Panneau de configuration de la machine ElectronFlash

4.2.2 Faisceaux d'électrons de très haute énergie (VHEE)

La radiothérapie utilisant des faisceaux d'électrons de très haute énergie (VHEE), introduite dans les années 2000, utilise des énergies allant de 100 à 250 MeV (Figure 25). Contrairement aux faisceaux d'électrons d'énergie conventionnelle, limités aux tumeurs superficielles, la technique VHEE permet de traiter des tumeurs profondes (DesRosiers et al., 2000 (99); Papiez et al., 2002(100)).

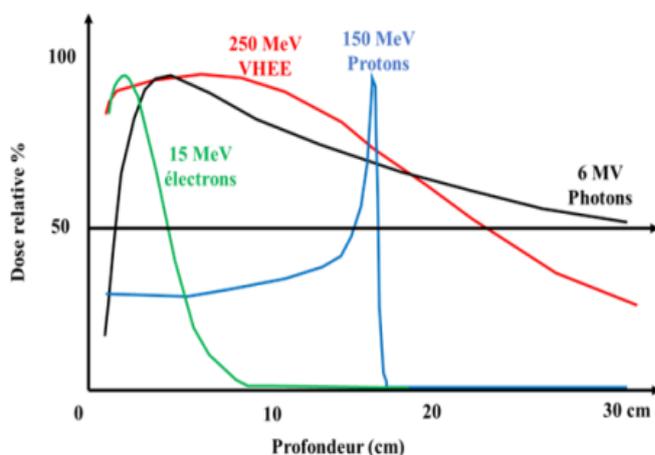


Figure 25. Comparaison de rendements en profondeur d'un faisceau d'électrons à 15 MeV et VHEE à 250 MeV, faisceau de photons de 6 MV et faisceau de protons de 150 MeV (16.101).

Les faisceaux VHEE se distinguent par leur structure temporelle, avec des pulses très courts allant de quelques nanosecondes à femtosecondes, contrairement aux pulses plus longs, de l'ordre de millisecondes à microsecondes, des faisceaux d'électrons conventionnels ou de protons utilisés en RT-UHDD (Schüller et al., 2020) (62).

Des recherches explorent l'accélération des électrons VHEE (50 à 250 MeV) grâce à des interactions laser-plasma, et l'utilisation des accélérateurs linéaires compacts à bande C (Faillace et al., 2022; Palumbo et al., 2023) et d'autres dispositifs (102.103).

Plusieurs installations internationales développent cette technologie, notamment CLEAR au CERN, SPARC en Italie, CLARA au Royaume-Uni, PITZ en Allemagne, AWA aux États-Unis, une source à Tsinghua University en Chine, et FRIDA en Italie (Faillace et al., 2022; Giuliano, Bosco et al., 2023) (102.104). Aux États-Unis, le projet PHASER évalue un accélérateur pour des faisceaux VHEE de 40 MeV (Breitkreutz et al., 2020) (92).

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

En Europe, un partenariat a été signé en 2022 entre le CHUV (Suisse), le CERN, et THERYQ (105) pour développer FLASHDEEP, un dispositif basé sur la technologie CLIC, capable de délivrer des faisceaux VHEE de 100 à 200 MeV. Cet appareil, prévu pour traiter des cancers jusqu'à 20 cm de profondeur en moins de 100 ms, est en cours de développement (106).

En France, deux projets majeurs sont en cours. L'Institut Curie, en partenariat avec Thales, prévoit une plateforme FLASH utilisant des faisceaux VHEE à Orsay, avec une phase initiale de standardisation de la modalité FLASH VHEE d'ici 2026, suivie d'un déploiement en hôpitaux d'ici 2028 (107.108). Par ailleurs, Gustave Roussy et THERYQ, sélectionnés dans le cadre du programme France 2030, lanceront des essais cliniques en 2027 avec FLASHDEEP pour traiter des cancers inopérables du pancréas et du cerveau (109).

4.2.3 Faisceaux de photons

La production de faisceaux de photons de plusieurs MeV à haut débit, nécessaires pour la radiothérapie FLASH, est limitée par les contraintes techniques liées au refroidissement des cibles dans les accélérateurs (Wang et al., 2017) (110). De plus, les courants générés par les accélérateurs linéaires classiques sont insuffisants pour produire des faisceaux de photons à ultra-haut débit de dose (UHDD) (Montay-Gruel et al., 2022) (111). Les synchrotrons représentent une source prometteuse pour générer des rayons X à UHDD. Par exemple, l'ESRF à Grenoble (France) peut produire des rayons X (102 keV) avec des débits instantanés atteignant 18 000 Gy/s (Montay-Gruel et al., 2018) (27).

Le premier prototype clinique de photons UHDD, appelé PHASER, a été développé à Stanford (Maxim et al., 2019) (112). Ce dispositif utilise 16 lignes de faisceaux pour produire des photons de 10 MV, avec un prototype d'accélérateur (DRAGON) intégrant 16 klystrons. Ces derniers permettent de combiner les sorties via un réseau de distribution de puissance modulé en phase (RF phased-array power distribution).

En Chine, une étude a démontré la faisabilité de l'effet FLASH avec des photons en utilisant la plateforme PARTER, qui produit des faisceaux de photons de 6 à 8 MV à UHDD. Les débits instantanés atteignent jusqu'à 4×10^6 Gy/s, avec un débit moyen d'environ 750 Gy/s (Gao et al., 2022) (113). Au Canada, le laboratoire ARIEL du centre TRIUMF développe une plateforme

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

pour générer des photons de 10 MV à UHDD, capables de délivrer des débits supérieurs à 40 Gy/s pour reproduire l'effet FLASH (Esplen et al., 2022) (114).

4.2.4 Faisceau de protons

La plateforme ARRONAX, un cyclotron isochrone installé à l'Université de Nantes entre 2007 et 2008 et opérationnel depuis 2010, est dédiée à la recherche et à la production de radioisotopes médicaux. Cet équipement permet de générer des faisceaux à ultra-haut débit de dose (UHDD) en protons (35 à 70 MeV) et en ions hélium (68 MeV), adaptés pour des études radiobiologiques et précliniques sur des petits animaux, aussi bien en conditions conventionnelles qu'en UHDD. Le débit de dose au niveau du plateau du pic de Bragg atteint quelques Gy/min en conditions conventionnelles et 100 kGy/s en UHDD (Poirier F et al., 2021) (115).

En Suisse, le Centre de protonthérapie de l'Institut Paul Scherrer (PSI) utilise le cyclotron compact supraconducteur COMET, capable de délivrer des faisceaux de protons UHDD grâce à la technique PBS. Par ailleurs, Darafsheh et al. (2020) ont démontré la possibilité d'adapter le synchrocyclotron Mevion HYPERSCAN® pour produire des faisceaux de protons UHDD (105).

IBA et le centre PARTICLE de l'Université de Louvain collaborent pour développer ConformalFLASH®, le premier projet de radiothérapie FLASH réalisé dans une salle clinique, en utilisant un synchrocyclotron supraconducteur tel que le Proteus®ONE (79.116). Cette technique combine l'UHDD avec les propriétés spécifiques du pic de Bragg des protons (117).

Enfin, un partenariat de recherche a été établi entre IBA et le Centre médical de l'Université du Kansas pour explorer l'utilisation de la technologie ConformalFLASH® avec l'accélérateur Proteus®ONE (99).

4.2.5 Faisceaux d'ions carbone

Les données sur l'utilisation des faisceaux d'ions carbone en conditions de radiothérapie à ultra-haut débit de dose (RT-UHDD) restent limitées, en raison du faible nombre d'installations et des contraintes techniques des accélérateurs synchrotron pour atteindre les débits de dose requis (Kim & Zou, 2023; Tinganelli et al., 2022; Weber et al., 2022) (118.119.120).

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

En 2020, le Heidelberg Ion Therapy Center (HIT) a réussi à ajuster les réglages de son accélérateur pour obtenir des débits de dose moyens dépassant 100 Gy/s (Kim et al., 2022) (121).

Par ailleurs, des efforts de développement se poursuivent pour atteindre les débits de dose et les tailles de champs d'irradiation nécessaires à la RT-UHDD. Le Helmholtz Center for Heavy Ion Research (GSI) à Darmstadt, en Allemagne, a également modernisé un accélérateur synchrotron afin de mener des études en RT-UHDD avec des ions carbone (Lis et al., 2021) (122).

4.3 Détecteurs pour la radiothérapie UHDD

Le principal défi en RT-UHDD réside dans la capacité du système de détection à capter un grand nombre de charges électriques générées durant un temps d'irradiation très court. La densité élevée d'ionisation dans le milieu sensible peut provoquer des recombinaisons de charges, entraînant une dégradation de la linéarité du signal mesuré en fonction du débit de dose.

Actuellement, les chambres à ionisation sont les outils de référence pour l'étalonnage, la vérification et l'assurance qualité des faisceaux de radiothérapie, bien qu'elles présentent des effets de recombinaison ionique qui dépendent du débit de dose.

Avant d'utiliser un détecteur en RT-UHDD, plusieurs critères doivent être pris en compte (8) :

- L'indépendance du détecteur vis-à-vis du débit de dose ou sa réponse linéaire en fonction de la dose, du débit de dose et de la dose par pulse ;
- La résolution spatiale suffisante pour mesurer la dose, notamment en ce qui concerne la planéité et la symétrie des profils des faisceaux RT-UHDD ;
- La réponse du détecteur indépendante du transfert d'énergie linéique.

De plus, si l'analyse de la structure intra-pulse est nécessaire, un détecteur capable de mesurer avec précision les paramètres physiques du faisceau d'irradiation est indispensable. À ce jour, le transformateur de courant intégré a montré une faisabilité dans ce domaine (Trigilio et al., 2022, Oesterle et al., 2021, Gonçalves Jorge et al., 2022, Romano et al., 2022) (40.64.66.123).

Les détecteurs scintillateurs, qui permettent une synchronisation avec les pulses de l'accélérateur, ont également montré un potentiel pour contrôler la dose délivrée (124).

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

Tableau 8. Résumé des propriétés de différents types de dosimètres pour une utilisation en RT-UHDD (8).

Dosimeters	Dose-rate independent	Radiation damage	2-Dimensional spatial resolution	LET independent	Readout immediately after delivery	Macropulse dose information
Radiochromic film	Y	No reuse	Y	N	N	N*
OSLD	Y	N	Y*	Y	N	N
TLD	Y	N	N	Y	N	N
Alanine	Y	N	N*	Y	N	N
Calorimeter	Y	N	N	Y	Y	Y*
Silicon diode detector	Y*	Y	Y*	Y	Y	Y*
Diamond detector	Y*	N	N*	Y	Y	Y*
Cylindrical ion chambers	N	N	N	N	Y	N*
Thin-gap parallel plate chamber	Y for P	N	Y	N	Y	Y*
Small-volume cylindrical ion chamber	Y for P	N	Y*	N	Y	Y*
Faraday cup	Y	N	N	Y*	Y	Y*
Beam current transformer	Y	N	N	Y	Y	Y*
Plastic scintillator	N	Y	Y	N	Y	Y*
Inorganic scintillator	Y*	N*	Y*	N	Y	Y*

Abbreviations: LET = linear energy transfer; N = No; N* = No, except for highly specialized settings or most likely not; OS LD = optically stimulated luminescent dosimeter; P = proton; TLD = thermoluminescent dosimeter; Y = Yes, demonstrated and in use; Y* = Yes, but with caveats or to be demonstrated.

Il n'existe pas de consensus dans la littérature sur le détecteur idéal pour mesurer la dose de référence en RT-UHDD. Une des principales limites actuelles de la RT-UHDD est donc l'absence de dosimétrie de référence, traçable selon les normes nationales ou internationales de métrologie. Les détecteurs utilisés en RT-UHDD sont encore sujets à des effets de saturation dus à la recombinaison des ions, nécessitant ainsi l'application de facteurs de correction (Romano et al., 2022 ; Subiel & Romano, 2023) (40.125).

La communauté scientifique se concentre sur la recherche de solutions fiables et sur l'adoption d'approches expérimentales adéquates pour la dosimétrie UHDD. Ainsi, il n'est pas encore possible de recommander un détecteur spécifique pour cette application (40).

Partie V: Radioprotection

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

Le traitement par RT-UHDD peut être réalisé en utilisant des accélérateurs de RT-CONV ou des systèmes de RT peropératoire modifiés pour fournir des faisceaux de très haut débit de dose, ou bien par des accélérateurs spécifiquement conçus pour ce type de traitement. Toutefois, l'installation ou le remplacement d'un accélérateur dans un service de radiothérapie doit respecter les réglementations en matière de radioprotection pour les travailleurs et le public. Ce chapitre présente les publications pertinentes concernant l'utilisation des installations pour la RT-UHDD.

5.1 Données disponibles dans la littérature concernant le blindage

Les données actuellement accessibles sur la radioprotection des travailleurs en RT-UHDD sont limitées. Elles portent sur deux types de faisceaux utilisés en RT-UHDD :

- Électrons, de quelques MeV ou de très haute énergie (VHEE) ;
- Protons.

5.1.1 Faisceaux d'électrons

5.1.1.1 Faisceaux d'électrons de quelques MeV : cas d'un bunker de radiothérapie préexistant

L'étude réalisée par Poirier et al. en 2021 (115) à l'Université du Maryland a examiné un accélérateur linéaire Varian 21EX modifié pour produire des faisceaux d'électrons UHDD de 16 MeV, avec un débit de dose de 2067 Gy/min à l'isocentre. Le bunker avait été initialement conçu pour des faisceaux de photons à 18 MV.

Dans cette étude, le débit d'équivalent de dose ambiant a été mesuré en $\mu\text{Sv/h}$ à l'aide d'une chambre à ionisation Inovision 451P et d'un détecteur de neutrons Wendi-2 FHT 762, à trois points : près de la console, à la porte du traitement et au-dessus de la tête de l'accélérateur. Les résultats ont montré que les débits d'équivalent de dose mesurés à la porte du bunker et près de la console étaient jusqu'à deux fois plus élevés pour un faisceau d'électrons RT-UHDD à 16 MeV par rapport à un faisceau de photons en conditions RT-CONV à 18 MV.

Des mesures ont également été effectuées concernant le débit de dose dû aux matériaux activés : Immédiatement après une irradiation UHDD de 1,8 min (environ 3720 Gy à

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

l'isocentre) et jusqu'à 40 minutes après, avec un radiamètre, et à trois points autour de l'accélérateur : à l'isocentre, près de la tête et dans la salle à 2 m.

L'étude a révélé que :

- Immédiatement après l'irradiation UHDD, le débit de dose maximal (environ 25 $\mu\text{Sv/h}$) a été enregistré à l'isocentre, tandis que les valeurs étaient plus faibles près de la tête (environ 15 $\mu\text{Sv/h}$) et dans la salle (environ 12,5 $\mu\text{Sv/h}$).
- Le débit de dose est tombé sous 2 $\mu\text{Sv/h}$ après 10 minutes pour les points près de la tête et dans la salle, mais il a fallu environ 25 minutes pour atteindre ce niveau à l'isocentre.
- Pour respecter la réglementation américaine fixant une limite à 20 $\mu\text{Sv/h}$ dans les zones non contrôlées, l'épaisseur d'atténuation nécessaire pour des faisceaux d'électrons UHDD est comparable à celle requise pour des faisceaux de photons ayant une énergie similaire.

5.1.1.2 Faisceaux d'électrons de très haute énergie (VHEE)

Le principal défi en matière de radioprotection lors de l'utilisation des faisceaux VHEE est la production significative de neutrons secondaires. Masilela et al. (126) en 2021 ont mené une étude numérique utilisant le code TOPAS (version 3.5), qui intègre la simulation Geant4. Différentes géométries ont été simulées pour un faisceau collimaté et non collimaté, en faisant varier la distance entre la source et un fantôme d'eau avec une taille de champ de $2 \times 2 \text{ cm}^2$. La dose équivalente due aux neutrons a été évaluée pour deux énergies (200 MeV et 2 GeV). Les résultats ont montré que :

- Le rendement neutronique diminue avec la distance au fantôme d'eau mais augmente près du mur en béton.
- La dose équivalente maximale liée aux neutrons ambiants était d'environ 1,7 mSv Gy pour le faisceau à 2 GeV sans applicateur et à une distance de 300 cm du fantôme.

Les conclusions indiquent que :

- L'utilisation d'une collimation physique supplémentaire sous forme d'applicateur pourrait ne pas nécessiter un blindage additionnel par rapport à la RT-CONV.
- La dose équivalente due aux neutrons générés par les faisceaux VHEE est comparable à celle observée dans les traitements conventionnels par protonthérapie.

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

5.1.2 Faisceau de protons

Une étude menée par Xiao et al. (127) en 2022 a caractérisé le rayonnement émis en RT-UHDD par transmission, notamment en ce qui concerne la production de neutrons.

Le faisceau de protons étudié, produit par un cyclotron, présentait une énergie de 250 MeV .

La dose a été administrée en utilisant la méthode de transmission « shoot-through »

Dans cette étude, les conditions étaient les suivantes :

- pour obtenir une réponse fiable du détecteur, le faisceau de 250 MeV a été ajusté à 244 MeV et un courant de faisceau de 10 nA a été utilisé ;
- un plan de traitement prédéfini en mode RT-UHDD a été utilisé :
 - irradiation par la méthode de transmission; o une taille de champ de $7 \times 20 \text{ cm}^2$;
 - une dose de 8 Gy par faisceau délivrée à l'isocentre (durée de 0,5 s) ;
- des mesures ont été effectuées à des angles de traitement différents : 0° , 90° , 180° et 270° ;
- un courant de 170 nA a été utilisé pour la dose planifiée. Puis, la dose ambiante moyenne a été calculée en appliquant directement un facteur de 17 (170 nA vs. 10 nA) ;
- les hypothèses suivantes ont été retenues :
 - 25 faisceaux en mode UHDD par heure ; o une charge de travail de 200 Gy par heure ;
 - une charge de travail de 40 h/semaine et 52 semaines/an.

Selon les hypothèses sur la charge de travail prises en compte dans cette étude, la dose ambiante mesurée dans la salle adjacente pour une angulation de bras à 90° (à environ 13 m de l'isocentre de la salle de traitement) était de 2,46 mSv/an.

Il est essentiel de souligner que le blindage des deux salles de traitement a été conçu pour administrer des faisceaux de protons en radiothérapie conventionnelle. D'après les auteurs de cette étude (Department of Radiation Oncology, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio, USA), les résultats indiquent que les essais cliniques en protons UHDD (FAST-01) réalisés dans cette installation peuvent être exécutés tout en respectant la limite annuelle de dose réglementaire pour les travailleurs aux États-Unis (50 mSv/an).

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

Toutefois, d'autres installations, dont la configuration et l'utilisation (charge de travail) diffèrent de celles de cette étude, peuvent nécessiter des exigences de blindage distinctes, en fonction de la réglementation en vigueur dans le pays concerné.

5.2 Considérations techniques complémentaires

5.2.1 Activation des matériaux

Lors des irradiations avec des faisceaux de protons UHDD, certains accessoires peuvent être activés, rendant nécessaire l'évaluation du débit dû aux matériaux activés ainsi que le temps requis avant d'entrer dans la salle entre deux irradiations (117). L'utilisation d'un débit ultra élevé peut également poser des défis dus au flux neutronique instantané élevé dans la salle.

5.2.2 Production d'ozone

Il a été observé que les faisceaux d'électrons en RT-CONV génèrent plus d'ozone que les faisceaux photoniques, car c'est l'interaction avec l'oxygène qui produit cet ozone (NCRP Report No. 151, 2018). L'utilisation d'accélérateurs linéaires peut entraîner une activation significative de l'air dans le bunker et augmenter les concentrations en ozone (128.129). Il est donc essentiel d'assurer une ventilation adéquate pour éliminer ces produits afin de respecter les normes qualité de l'air (ISO 16645).

Conclusions et perspectives

Conclusions et perspectives :

De nombreuses études sur des animaux utilisant des faisceaux UHDD ont été menées pour mieux comprendre l'effet FLASH, ce qui a permis de réaliser plusieurs essais cliniques et de traiter le premier patient humain au CHUV de Lausanne en 2018. Ces études, qui portent sur la radiothérapie UHDD et l'obtention de l'effet FLASH, utilisent des faisceaux d'électrons, de photons, de protons et d'ions lourds délivrés par des accélérateurs médicaux ou industriels. Par rapport à la radiothérapie conventionnelle, les faisceaux UHDD présentent des caractéristiques distinctes, notamment en termes d'énergie, de débit de dose moyen (souvent supérieur à 40 Gy/s dans de nombreuses publications), et de structure temporelle. La conception des accélérateurs capables de fournir ces faisceaux UHDD représente un défi, en particulier pour la structure fine du faisceau et le débit de dose nécessaires pour induire l'effet FLASH.

Cependant, plusieurs questions demeurent pour l'utilisation clinique de la radiothérapie UHDD, notamment :

- ✚ La compréhension du mécanisme biologique de l'effet FLASH nécessite des recherches supplémentaires ;
- ✚ La dose minimale et le débit de dose requis pour induire l'effet FLASH doivent être précisés ;
- ✚ Le fractionnement de la dose : bien que l'effet FLASH ait été observé pour divers niveaux de dose, y compris en mode normo-fractionné, les effets du fractionnement sur l'effet FLASH sont encore peu explorés, et l'impact de différents schémas de fractionnement sur la préservation des tissus reste flou ;
- ✚ Le facteur temporel doit être étudié, y compris l'intervalle de temps entre deux séances (comme en radiothérapie conventionnelle) et l'intervalle entre les faisceaux UHDD dans la région de chevauchement des faisceaux ;
- ✚ La caractérisation fine de la structure du faisceau pour l'obtention de l'effet FLASH nécessite la prise en compte de paramètres actuellement non utilisés en radiothérapie conventionnelle ;
- ✚ La mesure et le contrôle de la dose délivrée : en raison des effets importants de recombinaison ionique liés au débit de dose, l'utilisation des chambres à ionisation

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

classiques en radiothérapie conventionnelle est limitée, et de nouveaux systèmes de monitoring adaptés aux UHDD sont en développement ;

- ✚ Le contrôle de qualité des accélérateurs : un référentiel européen et international pour le contrôle de qualité est en cours d'élaboration, mais il reste à finaliser ;
- ✚ Les systèmes de planification de traitement : des outils de calcul de dose et d'optimisation intégrant les paramètres nécessaires pour obtenir l'effet FLASH sont en développement ;
- ✚ La conception des protections biologiques (blindages des salles de traitement) : il n'existe pas encore de document de référence ou de méthodologie de calcul pour les faisceaux UHDD.

Les essais cliniques en radiothérapie UHDD sont essentiels pour évaluer sa sécurité et son efficacité, mais ils rencontrent certaines limitations :

- La multiplicité des facteurs influençant l'effet FLASH (structure temporelle fine du faisceau, dose totale, fractionnement du traitement, etc.) complique la définition des conditions des essais ;
- Le nombre limité de patients inclus dans les essais ;
- Les doses relativement faibles administrées dans certains essais, ce qui peut réduire l'impact de l'effet FLASH ;
- Le manque de données à long terme sur les effets de l'irradiation UHDD (survie, contrôle tumoral, toxicité) en raison de la nouveauté de ces essais.

Ainsi, la recherche et le développement sur l'utilisation des faisceaux UHDD pour la radiothérapie externe sont très dynamiques, avec de nombreux travaux en cours et des résultats fréquemment publiés. Le rapport de l'IRSN, qui présente l'état des connaissances jusqu'au début de l'année 2024, est extrêmement utile, mais il devra être mis à jour régulièrement.

Résumés

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

Résumé :

La radiothérapie externe à ultra haut débit de dose (RT-UHDD) associée à l'effet FLASH, communément appelée « radiothérapie FLASH », est une technique de radiothérapie susceptible d'améliorer l'index thérapeutique par rapport à la radiothérapie conventionnelle (RT-CONV) en utilisant un faisceau de rayonnements ionisants à très haut débit de dose. Le débit de dose associé est de plusieurs dizaines de Gy/s, comparé au débit de dose de l'ordre de quelques grays par minute pour les techniques conventionnelles de radiothérapie actuellement utilisées en clinique. L'irradiation avec un tel débit de dose sur un temps très court semble réduire la toxicité radio-induite au niveau des tissus sains tout en gardant le même contrôle tumoral, ce qui est désigné par le nom d'effet FLASH. A ce jour, cet effet a été obtenu en utilisant des faisceaux d'électrons, de photons, de protons et d'ions lourds. Cependant, cette nouvelle technique soulève un grand nombre de questions, en particulier vis-à-vis de la définition de la prescription, notamment le fractionnement de la dose, la dose prescrite et les effets biologiques associés. Les volumes cibles importants demeurent également un défi, limitant l'accès à ces avancées. À ce jour, les mécanismes à l'origine de l'effet radiobiologique ne sont pas totalement compris. Par ailleurs, dans le cadre de la mise en place de cette technique en clinique, il n'existe aucune recommandation internationale concernant le contrôle de qualité machine/patient et la planification de traitement. Cependant, des efforts considérables sont en cours pour dédier les machines de radiothérapie à cette modalité, ainsi que des essais cliniques sont prévus, ouvrant la voie à une utilisation élargie de la radiothérapie curative, et plus particulièrement chez les enfants.

Nous avons mené une étude bibliographique approfondie sur la radiothérapie FLASH, en portant son attention sur différents aspects : les mécanismes radiobiologiques, les principes et observations précliniques, l'implémentation clinique, les dispositifs et détecteurs spécifiques, ainsi que les enjeux de radioprotection et de contrôle de qualité.

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

Abstract

Ultra-High Dose-Rate External Beam Radiation Therapy (RT-UHDD) combined with the FLASH effect, commonly referred to as "FLASH radiotherapy," is a technique that has the potential to improve the therapeutic index compared to conventional radiotherapy (RT-CONV) by using an ionizing radiation beam at a very high dose rate. The associated dose rate is several tens of Gy/s, compared to the dose rate of a few grays per minute for conventional radiotherapy techniques currently used in clinical practice. Irradiation with such a high dose rate over a very short period seems to reduce radiation-induced toxicity in healthy tissues while maintaining the same tumor control, which is referred to as the FLASH effect. To date, this effect has been achieved using electron, photon, proton, and heavy ion beams. However, this new technique raises numerous questions, particularly regarding the definition of prescription, including dose fractionation, prescribed dose, and associated biological effects. Large target volumes also remain a challenge, limiting access to these advances. To date, the mechanisms behind the radiobiological effect are not fully understood. Furthermore, there are no international recommendations regarding machine/patient quality control and treatment planning for this technique in clinical practice. However, considerable efforts are underway to dedicate radiotherapy machines to this modality, and clinical trials are planned, paving the way for a broader use of curative radiotherapy, particularly for children.

We conducted an extensive literature review on FLASH radiotherapy, focusing on various aspects: radiobiological mechanisms, principles and preclinical observations, clinical implementation, specific devices and detectors, as well as issues related to radiation protection and quality control.

الملخص

مع تأثير فلاش، والذي يُعرف عادةً باسم "العلاج الإشعاعي العلاج الإشعاعي باستخدام الأشعة ذات معدل الجرعة الفائق من خلال استخدام شعاع فلاش"، هو تقنية لديها القدرة على تحسين المؤشر العلاجي مقارنة بالعلاج الإشعاعي التقليدي من الإشعاع المؤين بمعدل جرعة مرتفع جدًا. معدل الجرعة المرتبط هو عدة عشرات من غراي/ثانية، مقارنة بمعدل الجرعة الذي يقدر بعدد قليل من الغراي لكل دقيقة في تقنيات العلاج الإشعاعي التقليدية المستخدمة حاليًا في الممارسة السريرية. يبدو أن الإشعاع بمعدل جرعة مرتفع للغاية خلال فترة زمنية قصيرة يقلل من السمية الناجمة عن الإشعاع في الأنسجة السليمة بينما يحافظ على نفس السيطرة على الأورام، وهو ما يُعرف بتأثير فلاش. حتى الآن، تم تحقيق هذا التأثير باستخدام الأشعة السينية، الفوتونات، البروتونات، وأيونات ثقيلة. ومع ذلك، تثير هذه التقنية الجديدة العديد من الأسئلة، خصوصًا فيما يتعلق بتعريف الوصفة العلاجية، بما في ذلك تقسيم الجرعة، الجرعة المقررة، والتأثيرات البيولوجية المرتبطة. تظل الأحجام الكبيرة للأهداف أيضًا تحديًا، مما يحد من الوصول إلى هذه التقدمات. حتى الآن، لم يتم فهم الآليات الكامنة وراء التأثير الإشعاعي البيولوجي بشكل كامل. علاوة على ذلك، لا توجد توصيات دولية بشأن مراقبة الجودة للأجهزة/المريض وتخطيط العلاج لهذه التقنية في الممارسة السريرية. ومع ذلك، يتم بذل جهود كبيرة لتخصيص أجهزة العلاج الإشعاعي لهذه التقنية، ومن المقرر إجراء تجارب سريرية، مما يمهّد الطريق لاستخدام أوسع للعلاج الإشعاعي العلاجي، وخاصة للأطفال.

قمنا بإجراء مراجعة شاملة للأدبيات حول العلاج الإشعاعي فلاش، مع التركيز على جوانب مختلفة: الآليات الإشعاعية البيولوجية، المبادئ والملاحظات ما قبل السريرية، التنفيذ السريري، الأجهزة والمستشعرات الخاصة، بالإضافة إلى القضايا المتعلقة بحماية الإشعاع ومراقبة الجودة

ANNEXES

Annexes

Liste des figures :

Figure 1. Représentation des courbes de contrôle tumoral et des effets indésirables sur les tissus sains pour la RT-CONV et la RT-UHDD (16).

Figure 2. Accélérateur linéaire d'électrons expérimental LINAC « Kinétron » CGR-MeV de 4.5 Mev (4).

Figure 3. Effet FLASH à ultra-haut débit de dose ; par rapport au traitement conventionnel, l'irradiation à très haut débit de dose « FLASH », a préservé les poumons normaux des pneumonies radio-induites, de sénescence cellulaire, de l'expression du TGF- β et, finalement, de la fibrose (4).

Figure 4. Graphiques illustrant l'effet de la RT- FLASH sur une irradiation de tumeur pulmonaire. En (a) la réduction des fibroses pulmonaires induites par le traitement et en (b) l'évolution du volume de la tumeur qui reste équivalente en irradiation RT- CONV et RT- FLASH (4).

Figure 5. Comparaison de la proportion de fibroses pulmonaires après une dose totale de 17 Gy : RT-FLASH versus RT-CONV (4).

Figure 6. Graphiques illustrant l'effet de la RT- FLASH sur les toxicités induites à la peau. En (a) la réponse cutanée d'un chat irradié au niveau du nez et en (b) celle d'un cochon nain irradié au niveau du dos (23).

Figure 7. Diagrammes comparant l'évolution de la tumeur et l'indice DI évalué dans différentes conditions d'irradiation (25)

Figure 8. Schéma de la structure temporelle des faisceaux pulsés, adapté de (Wilson et al., 2019). Dp: débit de dose intra pulse, tp : durée du pulse, n : nombre de pulses, tr : durée entre deux pulses, ti : durée totale d'irradiation (5.16).

Figure 9. Illustration des différents mécanismes intervenant lors de l'effet Flash au cours du temps (43).

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

Figure 10. Chronologie des événements physiques, physico-chimiques, chimiques, biochimiques et biologiques survenant après irradiation des tissus, d'après (Montay-Gruel et al., 2019 (44); Vozenin, Hendry, et al., 2019 (37)) par rapport à la durée d'une irradiation UHDD ou conventionnelle. Les flèches présentent l'hypothèse (16).

Figure 11. Illustration des réactions chimiques ayant lieu lors d'une irradiation au cours du temps conduisant à la création de radicaux libres (43).

Figure 12. Illustration des dommages biologiques affectant l'ADN avec la simple et double cassure de brin induites pas un effet direct des ionisations ou indirect par la création de radicaux libres. La complexité des dommages est dépendante de leur localisation et de leur répartition temporelle (43).

Figure 13. Diagramme illustrant l'effet de la concentration en oxygène en irradiation FLASH et conventionnelle sur la réponse neurocognitive de reconnaissance d'objet d'une souris irradiée au cerveau (44).

Figure 14. Graphique comparant la concentration d' H_2O_2 dans le volume sain irradié en RT-CONV et RT-FLASH en fonction de la dose totale administrée (44).

Figure 15. Apparition d'un œdème transitoire asymptomatique dans les tissus mous entourant la tumeur, de grade 1 selon la classification NCI-CTCAE v 5.0 (maximal au 15e jour) (15).

Figure 16. Évolution temporelle de la lésion traitée : (1a) avant le traitement ; les limites du PTV sont délimitées en noir ; (1b) à 3 semaines, au pic des réactions cutanées (épithélite de grade 1 selon la classification NCI-CTCAE v 5.0) ; (1c) à 5 mois (15).

Figure 17. Conception de l'étude LANCE : 16a pour les lésions cutanées de petite taille. Fig 16b pour les lésions cutanées de grande taille (54)

Figure 18. Efficacité mesurée (symboles) et modélisée (lignes) de la chambre CC13 à différents débits de dose (c'est-à-dire à différentes doses par impulsion) pour un taux de répétition de 600 MU/min. Les données FLASH mesurées à différentes distances du centre du faisceau sont

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

combinées avec les données mesurées avec le faisceau d'électrons conventionnel de 16 MeV (60).

Figure 19. Exemple montrant l'efficacité de collecte des ions en fonction de la dose par pulse, par des chambres telles que Markus, d'après Petersson et al. (59). Ils ont montré qu'au-delà d'environ 0,1 Gy/pulse, l'efficacité de collecte des charges de la chambre Markus chute (16.59).

Figure 20. L'accélérateur LIAC FLASH (16.69)

Figure 21. Accélérateur Mobetron® modifiable pour délivrer de la RT-UHDD (1.69)

Figure 22. l'accélérateur Oriatron eRT6 (89)

Figure 23. L'accélérateur FLASHKNIFE (92)

Figure 24. Accélérateur ElectronFlash (SIT - Sordina IORT Technologies), Panneau de configuration de la machine ElectronFlash (16)

Figure 25. Comparaison de rendements en profondeur d'un faisceau d'électrons à 15 MeV et VHEE à 250 MeV, faisceau de photons de 6 MV et faisceau de protons de 150 MeV (16.101).

Liste des tableaux :

Tableau 1. Résumé des études précliniques évaluant l'effet FLASH selon la nature des faisceaux, les accélérateurs, les modèles animaux et les résultats

Tableau 2. Paramètres physiques à reporter pour toute irradiation avec un faisceau pulsé en RT-UHDD identifiés par (8.16).

Tableau 3. Essais cliniques en Radiothérapie FLASH

Tableau 4. Résumé des Techniques d'IGRT et Spécificités en Radiothérapie Ultra-Hypofractionnée (RT-UHDD)

Tableau 5. Caractéristiques des faisceaux générés par les dispositifs médicaux de radiothérapie peropératoire pouvant être adaptés pour la RT-UHDD : Mobetron® (1) et NOVAC 7 (39) (16).

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

Tableau 6. Tableau récapitulatif des études de conversion d'accélérateurs pour la radiothérapie à ultra-haut débit de dose (RT-UHDD)

Tableau 7. Caractéristiques du faisceau pour les modes conventionnel et UHDD de l'Oriatron eRT6 (90)

Tableau 8. Résumé des propriétés de différents types de dosimètres pour une utilisation dans les faisceaux RT-UHDD (8).

Références / Bibliographie

Références / Bibliographie :

1. Böhlen, T. T., Germond, J.-F., Bourhis, J., Bailat, C., Bochud, F., & Moeckli, R. (2022). The minimal FLASH sparing effect needed to compensate the increase of radiobiological damage due to hypofractionation for late-reacting tissues. *Medical Physics*, 49(12), 7672-7682. <https://doi.org/10.1002/mp.15911>
2. Hornsey, S., & Alper, T. (1966). Unexpected Dose-rate Effect in the Killing of Mice by Radiation. *Nature*, 210(5032), Article 5032. <https://doi.org/10.1038/210212a0>.
3. Town, C. D. (1967). Effect of High Dose Rates on Survival of Mammalian Cells. *Nature*, 215(5103), Article 5103. <https://doi.org/10.1038/215847a0>
4. Favaudon, V., Caplier, L., Monceau, V., Pouzoulet, F., Sayarath, M., Fouillade, C., Poupon, M.-F., Brito, I., Hupé, P., Bourhis, J., Hall, J., Fontaine, J.-J., & Vozenin, M.-C. (2014). Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Science Translational Medicine*, 6(245), 245ra93. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008973>
5. Wilson, J. D., Hammond, E. M., Higgins, G. S., & Petersson, K. (2019). Ultra-High Dose Rate (FLASH) Radiotherapy : Silver Bullet or Fool's Gold? *Frontiers in Oncology*, 9, 1563. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01563>
6. Vozenin, M.-C., Montay-Gruel, P., Limoli, C., & Germond, J.-F. (2020). All Irradiations that are Ultra-High Dose Rate may not be FLASH : The Critical Importance of Beam Parameter Characterization and In Vivo Validation of the FLASH Effect. *Radiation Research*, 194(6), 571-572. <https://doi.org/10.1667/RADE-20-00141.1>
7. Nesteruk, K. P., & Psoroulas, S. (2021). Flash irradiation with proton beams : Beam characteristics and their implications for beam diagnostics. *Applied Sciences*, 2170 (11 pp.). <https://doi.org/10.3390/app11052170>
8. Zou, W., Zhang, R., Schüler, E., Taylor, P. A., Mascia, A. E., Diffenderfer, E. S., Zhao, T., Ayan, A. S., Sharma, M., Yu, S.-J., Lu, W., Bosch, W. R., Tsien, C., Surucu, M., Pollard-Larkin, J. M., Schuemann, J., Moros, E. G., Bazalova-Carter, M., Gladstone, D. J., ... Buchsbaum, J. C. (2023). Framework for Quality Assurance of Ultrahigh Dose Rate Clinical Trials Investigating FLASH Effects and Current Technology Gaps. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 116(5), 1202 -1217. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.04.018>

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

9. J.A.H. Brown et al. Effect of Dose-rate and Fractionation of X-ray Dose on Acute Lethality in Mice. *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine*, 2(4), 1960. <https://doi.org/10.1080/09553006014550501>.
10. T. Phillips et al. Ultra-high Dose-rate Effects in Radiosensitive Bacteria. *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine*, 14(6), 1969, <https://doi.org/10.1080/09553006914551761>.
11. N. Grellier et al. Effets biologiques des hautes doses par fraction. *Cancer/Radiothérapie*, 24(2), 2020. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1278321820300123>.
12. L. M. L. Smyth et al. Comparative toxicity of synchrotron and conventional radiation therapy based on total and partial body irradiation in a murine model. *Scientific Reports*, 8(1), 2018. <https://www.nature.com/articles/s41598-018-30543-1>.
13. E. Diffenderfer et al. Design, Implementation, and in Vivo Validation of a Novel Proton FLASH Radiation Therapy System. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 106(2), 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7325740/>.
14. S. Cunningham et al. FLASH Proton Pencil Beam Scanning Irradiation Minimizes Radiation-Induced Leg Contracture and Skin Toxicity in Mice. <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/5/1012>. *Cancers*, 13(5), 2021.
15. J. Bourhis et al. Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 139, 2019. [https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140\(19\)32959-7/fulltext](https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140(19)32959-7/fulltext).
16. RADIOThERAPIE EXTERNE A ULTRA HAUT DEBIT DE DOSE ET EFFET FLASH: État des lieux (étude bibliographique) mars 2024. Pôle Santé et Environnement. Service d'études et d'expertise en radioprotection médicale. Unité d'Expertise en radioprotection Médicale (UEM). Avec la contribution des laboratoires : LRMed, LDRI. Rapport IRSN N° 2024-00179.
17. Hornsey, S., & Bewley, D. K. (1971). Hypoxia in Mouse Intestine Induced by Electron Irradiation at High Dose -rates. *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine*, 19(5), 479 -483. <https://doi.org/10.1080/09553007114550611>
18. Prempre, T., Michelsen, A., & Merz, T. (1969). The repair time of chromosome breaks induced by pulsed x -rays on ultra_high dose-rate. *International Journal of Radiation*

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

- Biology and Related Studies in Physics, Chemistry, and Medicine, 15(6), 571-574.
<https://doi.org/10.1080/09553006914550871>
19. DEWEY DL, BOAG JW. Modification of the oxygen effect when bacteria are given large pulses of radiation. *Nature*. 1959 May 23;183(4673):1450-1. doi: 10.1038/1831450a0. PMID: 13657161.
 20. Sharplin, J., & Franko, A. J. (1989). A quantitative histological study of strain-dependent differences in the effects of irradiation on mouse lung during the early phase. *Radiation Research*, 119(1), 1-14.
 21. Noble, P. W., Barkauskas, C. E., & Jiang, D. (2012). Pulmonary fibrosis : Patterns and perpetrators. *The Journal of Clinical Investigation*, 122(8), 2756-2762.
<https://doi.org/10.1172/JCI60323>
 22. Verrelle, P., Fouillade, C., & Favaudon, V. (2022). FLASH radiotherapy: state of the art 2021-2022. Institut Curie, Groupe hospitalier, Département de radiothérapie.
 23. Vozenin MC, De Fornel P, Petersson K, et al. The advantage of FLASH radiotherapy confirmed in mini-pig and cat-cancer patients. *Clin Cancer Res* 2019 ; 25 : 35-42.
 24. Montay-Gruel et al. Hypofractionated FLASH-RT as an Effective Treatment against Glioblastoma that Reduces Neurocognitive Side Effects in Mice. *Clinical Cancer Research*, 27(3), 2021. <https://escholarship.org/uc/item/2nc5x0rj>.
 25. M. Legeret al. Object recognition test in mice. *Nature Protocols*, 8(12), 2013.
<https://www.nature.com/articles/nprot.2013.155>.
 26. Montay-Gruel, P., Petersson, K., Jaccard, M., Boivin, G., Germond, J.-F., Petit, B., Doenlen, R., Favaudon, V., Bochud, F., Bailat, C., Bourhis, J., & Vozenin, M.-C. (2017). Irradiation in a flash : Unique sparing of memory in mice after whole brain irradiation with dose rates above 100Gy/s. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 124(3), 365-369.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.05.003>
 27. Montay-Gruel, P., Bouchet, A., Jaccard, M., Patin, D., Serduc, R., Aim, W., Petersson, K., Petit, B., Bailat, C., Bourhis, J., Bräuer_Krisch, E., & Vozenin, M.-C. (2018). X-rays can trigger the FLASH effect : Ultra-high dose-rate synchrotron light source prevents normal brain injury after whole brain irradiation in mice. *Radiotherapy and Oncology: Journal of*

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

- the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 129(3), 582-588.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.08.016>
28. Beyreuther, E., Brand, M., Hans, S., Hideghéty, K., Karsch, L., Leßmann, E., Schürer, M., Szabó, E. R., & Pawelke, J. (2019). Feasibility of proton FLASH effect tested by zebrafish embryo irradiation. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 139, 46-50.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.06.024>
29. Sørensen, B. S., Sitarz, M. K., Ankjærgaard, C., Johansen, J. G., Andersen, C. E., Kanouta, E., Grau, C., & Poulsen, P. (2022). Pencil beam scanning proton FLASH maintains tumor control while normal tissue damage is reduced in a mouse model. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 175, 178-184. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2022.05.014>
30. Rohrer Bley, C., Wolf, F., Gonçalves Jorge, P., Grilj, V., Petridis, I., Petit, B., Böhlen, T. T., Moeckli, R., Limoli, C., Bourhis, J., Meier, V., & Vozenin, M.-C. (2022). Dose- and Volume-Limiting Late Toxicity of FLASH Radiotherapy in Cats with Squamous Cell Carcinoma of the Nasal Planum and in Mini Pigs. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 28(17), 3814-3823.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-0262>
31. Karsch, L., Pawelke, J., Brand, M., Hans, S., Hideghéty, K., Jansen, J., Lessmann, E., Löck, S., Schürer, M., Schurig, R., Se co, J., Szabó, E. R., & Beyreuther, E. (2022). Beam pulse structure and dose rate as determinants for the flash effect observed in zebrafish embryo. *Radiotherapy and Oncology*, 173, 49-54. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2022.05.025>
32. Pawelke, J., Brand, M., Hans, S., Hideghéty, K., Karsch, L., Lessmann, E., Löck, S., Schürer, M., Szabó, E. R., & Beyreuther, E. (2021). Electron dose rate and oxygen depletion protect zebrafish embryos from radiation damage. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 158, 7-12.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.02.003>
33. Dai, Y., Liang, R., Wang, J., Zhang, J., Wu, D., Zhao, R., Liu, Z., & Chen, F. (2023). Fractionated FLASH radiation in xenografted lung tumors induced FLASH effect at a split dose of 2 Gy. *International Journal of Radiation Biology*, 99(10), 1542-1549.
<https://doi.org/10.1080/09553002.2023.2194403>

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

34. Limoli, C. L., Kramár, E. A., Almeida, A., Petit, B., Grilj, V., Baulch, J. E., Ballesteros-Zebadua, P., Loo, B. W., Wood, M. A., & Vozenin, M.-C. (2023). The sparing effect of FLASH-RT on synaptic plasticity is maintained in mice with standard fractionation. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 186, 109767. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2023.109767>
35. Mascia, A., McCauley, S., Speth, J., Nunez, S. A., Boivin, G., Vilalta, M., Sharma, R. A., Perentesis, J. P., & Sertorio, M. (2024). Impact of Multiple Beams on the FLASH Effect in Soft Tissue and Skin in Mice. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 118(1), 253-261. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.07.024>
36. Bourhis, J., Montay-Gruel, P., Gonçalves Jorge, P., Bailat, C., Petit, B., Ollivier, J., Jeanneret-Sozzi, W., Ozsahin, M., Bochud, F., Moeckli, R., Germond, J.-F., & Vozenin, M.-C. (2019). Clinical translation of FLASH radiotherapy : Why and how? *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 139, 11 -17. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.04.008>
37. Hendry, J. H., Moore, J. V., Hodgson, B. W., & Keene, J. P. (1982). The Constant Low Oxygen Concentration in All the Target Cells for Mouse Tail Radionecrosis. *Radiation Research*, 92(1), 172-181. <https://doi.org/10.2307/3575852>
38. Böhlen, T. T., Germond, J.-F., Bourhis, J., Bailat, C., Bochud, F., & Moeckli, R. (2022). The minimal FLASH sparing effect needed to compensate the increase of radiobiological damage due to hypofractionation for late-reacting tissues. *Medical Physics*, 49(12), 7672-7682. <https://doi.org/10.1002/mp.15911>
39. Böhlen, T. T., Germond, J.-F., Bourhis, J., Vozenin, M.-C., Ozsahin, E. M., Bochud, F., Bailat, C., & Moeckli, R. (2022). Normal Tissue Sparing by FLASH as a Function of Single-Fraction Dose : A Quantitative Analysis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 114(5), 1032-1044. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.05.038>
40. Romano, F., Bailat, C., Jorge, P. G., Lerch, M. L. F., & Darafsheh, A. (2022). Ultra-high dose rate dosimetry : Challenges and opportunities for FLASH radiation therapy. *Medical Physics*, 49(7), 4912-4932. <https://doi.org/10.1002/mp.15649>
41. Vozenin, M.-C., Bourhis, J., & Durante, M. (2022). Towards clinical translation of FLASH radiotherapy. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 19(12), 791-803. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00697-z>

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

42. Almeida, A., Togno, M., Ballesteros-Zebadua, P., Franco-Perez, J., Geyer, R., Schaefer, R., Petit, B., Grilj, V., Meer, D., Safai, S., Lomax, T., Weber, D., Bailat, C., Psoroulas, S., & Vozenin, M.-C. (2024). Dosimetric and biologic intercomparison between electron and proton FLASH beams. *Radiotherapy and Oncology*, 190, 109953. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2023.109953>
43. H. Kacemet al. Understanding the FLASH effect to unravel the potential of ultra-high dose rate irradiation. *International Journal of Radiation Biology*, 2021. <https://doi.org/10.1080/09553002.2021.2004328>.
44. Montay-Gruel, P., Acharya, M. M., Petersson, K., Alikhani, L., Yakkala, C., Allen, B. D., Ollivier, J., Petit, B., Jorge, P. G., Syage, A. R., Nguyen, T. A., Baddour, A. A. D., Lu, C., Singh, P., Moeckli, R., Bochud, F., Germond, J.-F., Froidevaux, P., Bailat, C., ... Limoli, C. L. (2019). Long-term neurocognitive benefits of FLASH radiotherapy driven by reduced reactive oxygen species. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(22), 10943 -10951. <https://doi.org/10.1073/pnas.1901777116>
45. Buonanno, M., Grilj, V., & Brenner, D. J. (2019). Biological effects in normal cells exposed to FLASH dose rate protons. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 139, 51 -55. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.02.009>
46. Guo, Z., Buonanno, M., Harken, A., Zhou, G., & Hei, T. K. (2022). Mitochondrial Damage Response and Fate of Normal Cells Exposed to FLASH Irradiation with Protons. *Radiation Research*, 197(6), 569-582. <https://doi.org/10.1667/RADE-21-00181.1>
47. V. Favaudon et al. Radiothérapie flash à très haut débit de dose point sur les avancées récentes. *Cancer/Radiothérapie*, 23, 2019. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03487479>.
48. Blain, G., Vandenborre, J., Villoing, D., Fiegel, V., Fois, G. R., Haddad, F., Koumeir, C., Maigne, L., Métivier, V., Poirier, F., Potiron, V., Supiot, S., Servagent, N., Delpon, G., & Chiavassa, S. (2022). Proton Irradiations at Ultra-High Dose Rate vs. Conventional Dose Rate : Strong Impact on Hydrogen Peroxide Yield. *Radiation Research*, 198(3), 318-324. <https://doi.org/10.1667/RADE-22-00021.1>
49. Eggold JT, Chow S, Melemenidis S, et al. Abdominopelvic flash irradiation improves pd-1 immune checkpoint inhibition in preclinical models of ovarian cancer. *Mol Cancer Ther*. 2022;21(2):371-381. doi: 10.1158/1535-7163.Mct-21-0358

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

50. Montay-Gruel P, Markarian M, Allen BD, et al. Ultra-high-dose-rate flash irradiation limits reactive gliosis in the brain. *Radiat Res.* 2020;194(6):636-645. doi: 10.1667/rade-20-00067.1
51. Soto et al. FLASH Irradiation Results in Reduced Severe Skin Toxicity Compared to Conventional-Dose-Rate Irradiation. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7855987/>. *Radiation research*, 194(6), 2020.
52. K. Levy et al. Abdominal FLASH irradiation reduces toxicity for the treatment of ovarian cancer in mice. <https://escholarship.org/uc/item/3zg402h5>. *radiation-induced gastrointestinal* *Scientific reports*, 10(1), 2020.
53. AIEA TRS 381. (s. d.). Consulté 8 janvier 2024, à l'adresse <https://inis.iaea.org/search/searchsinglerecord.aspx?recordsFor=SingleRecord&RN=33004884>
54. Kinj R, Gaide O, Jeanneret-Sozzi W, Dafni U, Viguet-Carrin S, Sagittario E, Kyriotou M, Chenal J, Duclos F, Hebeisen M, Falco T, Geyer R, Gonçalves Jorge P, Moeckli R, Bourhis J. Randomized phase II selection trial of FLASH and conventional radiotherapy for patients with localized cutaneous squamous cell carcinoma or basal cell carcinoma: A study protocol. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2024 Feb 8;45:100743. doi: 10.1016/j.ctro.2024.100743. PMID: 38362466; PMCID: PMC10867306.
55. AIEA TRS 483. (s. d.). Consulté 8 janvier 2024, à l'adresse https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/D483_web.pdf
56. Angal-Kalinin, D., Bainbridge, A., Brynes, A. D., Buckley, R. K., Buckley, S. R., Burt, G. C., Cash, R. J., Castaneda Cortes, H. M., Christie, D., Clarke, J. A., Clarke, R., Cowie, L. S., Corlett, P. A., Cox, G., Dumbell, K. D., Dunning, D. J., Fell, B. D., Gleave, K., Goudket, P., ... Wolski, A. (2020). Design, specifications, and first beam measurements of the compact linear accelerator for research and applications front end. *Physical Review Accelerators and Beams*, 23, 044801. <https://doi.org/10.1103/PhysRevAccelBeams.23.044801>
57. AIEA-TECDOC -n°1891. (s. d.). Consulté 8 janvier 2024, à l'adresse <https://www.iaea.org/sites/default/files/publications/reports/2020/gc65-5-annexinfo.pdf>
58. Gómez, F., Gonzalez-Castaño, D. M., Fernández, N. G., Pardo-Montero, J., Schüller, A., Gasparini, A., Vanreusel, V., Verellen, D., Felici, G., Kranzer, R., & Paz-Martín, J. (2022).

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

- Development of an ultra-thin parallel plate ionization chamber for dosimetry in FLASH radiotherapy. *Medical Physics*, 49(7), 4705-4714. <https://doi.org/10.1002/mp.15668>
59. Petersson, K., Jaccard, M., Germond, J.-F., Buchillier, T., Bochud, F., Bourhis, J., Vozenin, M.-C., & Bailat, C. (2017). High dose_per-pulse electron beam dosimetry—A model to correct for the ion recombination in the Advanced Markus ionization chamber. *Medical Physics*, 44(3), 1157-1167. <https://doi.org/10.1002/mp.12111>
60. Szpala, S., Huang, V., Zhao, Y., Kyle, A., Minchinton, A., Karan, T., & Kohli, K. (2021). Dosimetry with a clinical linac adapted to FLASH electron beams. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 22(6), 50-59. <https://doi.org/10.1002/acm2.13270>
61. Bourguoin, A., Schüller, A., Hackel, T., Kranzer, R., Poppinga, D., Kapsch, R.-P., & McEwen, M. (2020). Calorimeter for real_time dosimetry of pulsed ultra-high dose rate electron beams. *Frontiers in Physics*, 8, 400. <https://doi.org/10.3389/fphy.2020.567340>
62. Schüller, A., Heinrich, S., Fouillade, C., Subiel, A., De Marzi, L., Romano, F., Peier, P., Trachsel, M., Fleta, C., Kranzer, R., Caresana, M., Salvador, S., Busold, S., Schönfeld, A., McEwen, M., Gomez, F., Solc, J., Bailat, C., Linhart, V., ... Vozenin, M.-C. (2020). The European Joint Research Project UHdpulse—Metrology for advanced radiotherapy using particle beams with ultra-high pulse dose rates. *Physica Medica: PM: An International Journal Devoted to the Applications of Physics to Medicine and Biology: Official Journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)*, 80, 134-150. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2020.09.020>
63. Ashraf, M. R., Rahman, M., Zhang, R., Williams, B. B., Gladstone, D. J., Pogue, B. W., & Bruza, P. (2020). Dosimetry for FLASH Radiotherapy : A Review of Tools and the Role of Radioluminescence and Cherenkov Emission. *Frontiers in Physics*, 8. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphy.2020.00328>
64. Rahman, M., Trigilio, A., Franciosini, G., Moeckli, R., Zhang, R., & Böhlen, T. T. (2022). FLASH radiotherapy treatment planning and models for electron beams. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 175, 210-221 <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2022.08.009>
65. Lahaye, C., Fontbonne, J.-M., & Salvador, S. (2022). Low noise optimization of an electron beam current transformer for conventional radiotherapy up to ultra high dose rate

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

- irradiations. *Journal of Instrumentation*, 17(08), P08018. <https://doi.org/10.1088/1748-0221/17/08/P08018>
66. Oesterle, R., Gonçalves Jorge, P., Grilj, V., Bourhis, J., Vozenin, M.-C., Germond, J.-F., Bochud, F., Bailat, C., & Moeckli, R. (2021). Implementation and validation of a beam-current transformer on a medical pulsed electron beam LINAC for FLASH_RT beam monitoring. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 22(11), 165-171. <https://doi.org/10.1002/acm2.13>
67. Liu, K., Palmiero, A., Chopra, N., Velasquez, B., Li, Z., Beddar, S., & Schüler, E. (2023). Dual beam-current transformer design for monitoring and reporting of electron ultra-high dose rate (FLASH) beam parameters. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 24(2), e13891. <https://doi.org/10.1002/acm2.13891>
68. Folkerts, M. M., Abel, E., Busold, S., Perez, J. R., Krishnamurthi, V., & Ling, C. C. (2020). A framework for defining FLASH dose rate for pencil beam scanning. *Medical Physics*, 47(12), 6396-6404. <https://doi.org/10.1002/mp.14456>
69. Böhlen, T. T., Germond, J.-F., Petersson, K., Ozsahin, E. M., Herrera, F. G., Bailat, C., Bochud, F., Bourhis, J., Moeckli, R., & Adrian, G. (2023). Effect of Conventional and Ultrahigh Dose Rate FLASH Irradiations on Preclinical Tumor Models: A Systematic Analysis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 117(4), 1007 -1017. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.05.045>
70. Konradsson, E., Szecsenyi, R. E., Adrian, G., Coskun, M., Børresen, B., Arendt, M. L., Erhart, K., Bäck, S. Å., Petersson, K., & Ceberg, C. (2023). Evaluation of intensity-modulated electron FLASH radiotherapy in a clinical setting using veterinary cases. *Medical Physics*, 50(10), 6569-6579. <https://doi.org/10.1002/mp.16737>
71. Wei, S., Lin, H., Huang, S., Shi, C., Xiong, W., Zhai, H., Hu, L., Yu, G., Press, R. H., Hasan, S., Chhabra, A. M., Choi, J. I., Simone, C. B., & Kang, M. (2022). Dose rate and dose robustness for proton transmission FLASH-RT treatment in lung cancer. *Frontiers in Oncology*, 12, 970602. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.970602>
72. van Marlen, P., Dahele, M., Folkerts, M., Abel, E., Slotman, B. J., & Verbakel, W. F. A. R. (2020). Bringing FLASH to the Clinic: Treatment Planning Considerations for Ultrahigh Dose-Rate Proton Beams. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 106(3), 621-629. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.11.011>

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

73. Gao, H., Liu, J., Lin, Y., Gan, G. N., Prax, G., Wang, F., Langen, K., Bradley, J. D., Rotondo, R. L., Li, H. H., & Chen, R. C. (2022). Simultaneous dose and dose rate optimization (SDDRO) of the FLASH effect for pencil-beam-scanning proton therapy. *Medical Physics*, 49(3), 2014-2025. <https://doi.org/10.1002/mp.15356>
74. Lomax, A. (1999). Intensity modulation methods for proton radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 44(1), 185-205. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/44/1/014>
75. Rothwell, B. C., Lowe, M., Traneus, E., Krieger, M., & Schuemann, J. (2022). Treatment planning considerations for the development of FLASH proton therapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 175, 222-230. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2022.08.003>
76. Schwarz, M., Traneus, E., Safai, S., Kolano, A., & van de Water, S. (2022). Treatment planning for Flash radiotherapy : General aspects and applications to proton beams. *Medical Physics*, 49(4), 2861-2874. <https://doi.org/10.1002/mp.15579>
77. Jorge PG, Jaccard M, Petersson K, Gondré M, Durán MT, Desorgher L, Germond JF, Liger P, Vozenin MC, Bourhis J, Bochud F, Moeckli R, Bailat C. Dosimetric and preparation procedures for irradiating biological models with pulsed electron beam at ultra-high dose-rate. *Radiother Oncol.* 2019 Oct;139:34-39. doi: 10.1016/j.radonc.2019.05.004
78. Kanouta, E., Johansen, J. G., Kertzscher, G., Sitarz, M. K., Sørensen, B. S., & Poulsen, P. R. (2022). Time structure of pencil beam scanning proton FLASH beams measured with scintillator detectors and compared with log files. *Medical Physics*, 49(3), 1932-1943. <https://doi.org/10.1002/mp.15486>
79. de Crevoisier, R., Chauvet, B., Barillot, I., Lafond, C., Mahé, M., & Delpon, G. (2016). Radiothérapie guidée par l'image. *Cancer/Radiothérapie*, 20, S27-S35. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.034>
80. El Naqa, I., Pogue, B. W., Zhang, R., Oraiqt, I., & Parodi, K. (2022). Image guidance for FLASH radiotherapy. *Medical Physics*, 49(6), 4109-4122. <https://doi.org/10.1002/mp.15662>
81. Chen, L., Bai, S., Li, G. et al.. (2020). Accuracy of real-time respiratory motion tracking and time delay of gating radiotherapy based on optical surface imaging technique. *Radiation Oncology (London, England)*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01611-6>

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

82. Mannerberg, A., Konradsson, E., Kügele, M., Edvardsson, A., Kadhim, M., Ceberg, C., Peterson, K., Thomasson, H.-M., Arendt, M. L., Børresen, B., Jensen, K. B., & Ceberg, S. (2023). Surface guided electron FLASH radiotherapy for canine cancer patients. *Medical Physics*, 50(7), 4047-4054. <https://doi.org/10.1002/mp.16453>
83. Oraiqat, I., Zhang, W., Litzenberg, D., Lam, K., Ba Sunbul, N., Moran, J., Cuneo, K., Carson, P., Wang, X., & El Naqa, I. (20 20). An ionizing radiation acoustic imaging (iRAI) technique for real-time dosimetric measurements for FLASH radiotherapy. *Medical Physics*, 47(10), 5090-5101. <https://doi.org/10.1002/mp.14358>
84. Palta JR, Biggs PJ, Hazle JD, Huq MS, Dahl RA, Ochran TG, Soen J, Dobelbower RR Jr, McCullough EC. Intraoperative electron beam radiation therapy: technique, dosimetry, and dose specification: report of task force 48 of the Radiation Therapy Committee, American Association of Physicists in Medicine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Oct 15;33(3):725-46. doi: 10.1016/0360-3016(95)00280-C.
85. Schüller, E., Trovati, S., King, G., Lartey, F., Rafat, M., Villegas, M., Praxel, A. J., Loo, B. W., & Maxim, P. G. (2017). Experimental Platform for Ultra-high Dose Rate FLASH Irradiation of Small Animals Using a Clinical Linear Accelerator. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 97(1), 195-203. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.09.018>
86. Lempart, M., Blad, B., Adrian, G., Bäck, S., Knöös, T., Ceberg, C., & Petersson, K. (2019). Modifying a clinical linear accelerator for delivery of ultra-high dose rate irradiation. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 139, 40-45. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.01.031>
87. Rahman, M., Ashraf, M. R., Zhang, R., Bruza, P., Dexter, C. A., Thompson, L., Cao, X., Williams, B. B., Hoopes, P. J., Pogue, B. W., & Gladstone, D. J. (2021). Electron FLASH Delivery at Treatment Room Isocenter for Efficient Reversible Conversion of a Clinical LINAC. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 110(3), 872-882. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.01.011>
88. Dal Bello, R., von der Grün, J., Fabiano, S., Rudolf, T., Saltybaeva, N., Stark, L. S., Ahmed, M., Bathula, M., Kucuker Dogan, S., McNeur, J., Guckenberger, M., & Tanadini-Lang, S. (2023). Enabling ultra-high dose rate electron beams at a clinical linear accelerator for isocentric treatments. *Radiotherapy and Oncology*, 187, 109822. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2023.109822>

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

89. Böhlen, T. T., Germond, J.-F., Traneus, E., Vallet, V., Desorgher, L., Ozsahin, E. M., Bochud, F., Bourhis, J., & Moeckli, R. (2023). 3D-conformal very-high energy electron therapy as candidate modality for FLASH-RT : A treatment planning study for glioblastoma and lung cancer. *Medical Physics*, 50(9), 5745-5756. <https://doi.org/10.1002/mp.16586>
90. Jaccard, M., Durán, M. T., Petersson, K., Germond, J.-F., Liger, P., Vozenin, M.-C., Bourhis, J., Bochud, F., & Bailat, C. (2018). High dose-per-pulse electron beam dosimetry : Commissioning of the Oriatron eRT6 prototype linear accelerator for preclinical use. *Medical Physics*, 45(2), 863-874. <https://doi.org/10.1002/mp.12713>
91. Böhlen, T. T., Germond, J.-F., Traneus, E., Vallet, V., Desorgher, L., Ozsahin, E. M., Bochud, F., Bourhis, J., & Moeckli, R. (2023). 3D-conformal very-high energy electron therapy as candidate modality for FLASH-RT : A treatment planning study for glioblastoma and lung cancer. *Medical Physics*, 50(9), 5745-5756. <https://doi.org/10.1002/mp.16586>
92. Breitzkreutz, D. Y., Shumail, M., Bush, K. K., Tantawi, S. G., Maxime, P. G., & Loo, B. W. (2020). Initial Steps Towards a Clinical FLASH Radiotherapy System : Pediatric Whole Brain Irradiation with 40 MeV Electrons at FLASH Dose Rates. *Radiation Research*, 194(6), 594-599. <https://doi.org/10.1667/RADE-20-00069.1>
93. Jolly, S., Owen, H., Schippers, M., & Welsch, C. (2020). Technical challenges for FLASH proton therapy. *Physica Medica: PM: An International Journal Devoted to the Applications of Physics to Medicine and Biology: Official Journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)*, 78, 71-82. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2020.08.005>
94. Patriarca, A., Fouillade, C., Auger, M., Martin, F., Pouzoulet, F., Nauraye, C., Heinrich, S., Favaudon, V., Meyroneinc, S., Dendale, R., Mazal, A., Poortmans, P., Verrelle, P., & De Marzi, L. (2018). Experimental Set-up for FLASH Proton Irradiation of Small Animals Using a Clinical System. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 102(3), 619-626. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.06.403>
95. Girdhani, S., Abel, E., Katsis, A., Rodriguez, A., Senapati, S., KuVillanueva, A., Jackson, I. L., Eley, J., Vujaskovic, Z., & Parry, R. (2019). Abstract LB-280 : FLASH: A novel paradigm changing tumor irradiation platform that enhances therapeutic ratio by reducing normal tissue toxicity and activating immune pathways. *Cancer Research*, 79(13_Supplement), LB-280. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2019-LB-280>

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

96. Cao, X., Zhang, R., Esipova, T. V., Allu, S. R., Ashraf, R., Rahman, M., Gunn, J. R., Bruza, P., Gladstone, D. J., Williams, B. B., Swartz, H. M., Hoopes, P. J., Vinogradov, S. A., & Pogue, B. W. (2021). Quantification of Oxygen Depletion During FLASH Irradiation In Vitro and In Vivo. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 111(1), 240 -248. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.03.056>
97. Lansonneur P, Favaudon V, Heinrich S, Fouillade C, Verrelle P, De Marzi L. Simulation and experimental validation of a prototype electron beam linear accelerator for preclinical studies. *Phys Med*. 2019 Apr;60:50-57. doi: 10.1016/j.ejmp.2019.03.016. Epub 2019 Mar 27.
98. Giuliano, L., Franciosini, G., Palumbo, L., Aggar, L., Dutreix, M., Faillace, L., Favaudon, V., Felici, G., Galante, F., Mostacci, A., Migliorati, M., Pacitti, M., Patriarca, A., & Heinrich, S. (2023). Characterization of Ultra-High-Dose Rate Electron Beams with ElectronFlash Linac. *Applied Sciences*, 13(1), Article 1. <https://doi.org/10.3390/app13010631>
99. DesRosiers, C., Moskvina, V., Bielajew, A. F., & Papiez, L. (2000). 150-250 meV electron beams in radiation therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 45(7), 1781-1805. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/45/7/306>
100. Papiez, L., DesRosiers, C., & Moskvina, V. (2002). Very high energy electrons (50-250 MeV) and radiation therapy. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 1(2), 105-110. <https://doi.org/10.1177/153303460200100202>
101. Christensen, J. B., Togno, M., Nesteruk, K. P., Psoroulas, S., Meer, D., Weber, D. C., Lomax, T., Yukihiro, E. G., & Safai, S. (2021). Al₂O₃:C optically stimulated luminescence dosimeters (OSLDs) for ultra-high dose rate proton dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*, 66(8). <https://doi.org/10.1088/1361-6560/abe554>
102. Faillace, L., Alesini, D., Bisogni, G., Bosco, F., Carillo, M., Cirrone, P., Cuttone, G., De Arcangelis, D., De Gregorio, A., Di Martino, F., Favaudon, V., Ficcadenti, L., Francescone, D., Franciosini, G., Gallo, A., Heinrich, S., Migliorati, M., Mostacci, A., Palumbo, L., ... Giuliano, L. (2022). Perspectives in linear accelerator for FLASH VHEE : Study of a compact C-band system. *Physica Medica: PM: An International Journal Devoted to the Applications of Physics to Medicine and Biology: Official Journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)*, 104, 149-159. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2022.10.018>

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

103. Palumbo et al., 2023. (s. d.). Consulté 8 janvier 2024, à l'adresse <https://inspirehep.net/files/fb0d072a917dfdacbbe9a48a2e2e137e>
104. Giuliano, L., Bosco, F., Carillo, M., De Arcangelis, D., Ficcadenti, L., Francescone, D., De Gregorio, A., Franciosini, G., Migliorati, M., Mostacci, A., Palumbo, L., Patera, V., Sarti, A., Alesini, D., Behtouei, M., Faillace, L., Gallo, A., Spataro, B., Vannozzi, A., ... Patriarca, A. (2023). Proposal of a VHEE Linac for FLASH radiotherapy. *2420(1)*, 012087. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/2420/1/012087>
105. Darafsheh, A., Hao, Y., Zwart, T., Wagner, M., Catanzano, D., Williamson, J. F., Knutson, N., Sun, B., Mutic, S., & Zhao, T. (2020). Feasibility of proton FLASH irradiation using a synchrocyclotron for preclinical studies. *Medical Physics*, *47(9)*, 4348-4355. <https://doi.org/10.1002/mp.14253>
106. Darafsheh, A., Liu, H., Melzer, J. E., Taleei, R., Harrington, J. A., Kassaee, A., Zhu, T. C., & Finlay, J. C. (2016). Fiber optic probes based on silver-only coated hollow glass waveguides for ionizing beam radiation dosimetry. *Optical Fibers and Sensors for Medical Diagnostics and Treatment Applications XVI*, 970210. <https://doi.org/10.1117/12.221142>
107. Darafsheh, A., Zhang, R., Kanick, S. C., Pogue, B. W., & Finlay, J. C. (2015). Spectroscopic separation of Čerenkov radiation in high-resolution radiation fiber dosimeters. *Journal of Biomedical Optics*, *20(9)*, 095001. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.20.9.095001>
108. Daugherty, E. C., Mascia, A. E., Sertorio, M. G. B., Zhang, Y., Lee, E., Xiao, Z., Speth, J., Woo, J., McCann, C., Russell, K., Levine, L., Sharma, R., Khuntia, D., Perentesis, J. P., & Breneman, J. C. (2022). FAST-01 : Results of the First-in-Human Study of Proton FLASH Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, *114(3, Supplement)*, S4. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.07.2325>
109. Daugherty, E. C., Mascia, A., Zhang, Y., Lee, E., Xiao, Z., Sertorio, M., Woo, J., McCann, C., Russell, K., Levine, L., Sharma, R., Khuntia, D., Bradley, J., Simone, C. B., Perentesis, J., & Breneman, J. (2023). FLASH Radiotherapy for the Treatment of Symptomatic Bone Metastases (FAST-01) : Protocol for the First Prospective Feasibility Study. *JMIR Research Protocols*, *12*, e41812. <https://doi.org/10.2196/41812>
110. Wang, J., Trovati, S., Borchard, P. M., Loo, B. W., Maxim, P. G., & Fahrig, R. (2017). Thermal limits on MV x-ray production by bremsstrahlung targets in the context of novel

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

- linear accelerators. *Medical Physics*, 44(12), 6610-6620. <https://doi.org/10.1002/mp.12615>
111. Montay-Gruel, P., Corde, S., Laissue, J. A., & Bazalova-Carter, M. (2022). FLASH radiotherapy with photon beams. *Medical Physics*, 49(3), 2055-2067. <https://doi.org/10.1002/mp.15222>
112. Maxim, P. G., Tantawi, S. G., & Loo, B. W. (2019). PHASER: A platform for clinical translation of FLASH cancer radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 139, 28-33. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.05.005>
113. Gao, F., Yang, Y., Zhu, H., Wang, J., Xiao, D., Zhou, Z., Dai, T., Zhang, Y., Feng, G., Li, J., Lin, B., Xie, G., Ke, Q., Zhou, K., Li, P., Shen, X., Wang, H., Yan, L., Lao, C., ... Du, X. (2022). First demonstration of the FLASH effect with ultrahigh dose rate high-energy X-rays. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 166, 44-50. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.11.004>
114. Esplen, N., Egoriti, L., Paley, B., Planche, T., Hoehr, C., Gottberg, A., & Bazalova-Carter, M. (2022). Design optimization of an electron-to-photon conversion target for ultra-high dose rate x-ray (FLASH) experiments at TRIUMF. *Physics in Medicine and Biology*, 67(10). <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ac5ed6>
115. Poirier F, Koumeir C, Blain G, et al. The ARRONAX platform for proton FLASH irradiation: From beam production to the target. 1st FLASH Radiotherapy and Particle Therapy Conference (FRPT 2021), Dec 2021, Vienna and online, France. . (hal-03966933)
116. Denekamp, J., & Fowler, J. F. (1966). Further Investigations of the Response of Irradiated Mouse Skin. *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine*, 10(5), 435-441. <https://doi.org/10.1080/09553006614550541>
117. Depuydt, T. (2018). Proton therapy technology evolution in the clinic : Impact on radiation protection. *Annals of the ICRP*, 47(3-4), 177-186. <https://doi.org/10.1177/0146645318756252>
118. Kim, M. M., & Zou, W. (2023). Ultra-high dose rate FLASH radiation therapy for cancer. *Medical Physics*, 50 Suppl 1, 58-61. <https://doi.org/10.1002/mp.16271>
119. Tinganelli, W., Weber, U., Puspitasari, A., Simoniello, P., Abdollahi, A., Oppermann, J., Schuy, C., Horst, F., Helm, A., Fournier, C., & Durante, M. (2022). FLASH with carbon ions :

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

- Tumor control, normal tissue sparing, and distal metastasis in a mouse osteosarcoma model. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 175, 185-190. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2022.05.003>
120. Weber, U. A., Scifoni, E., & Durante, M. (2022). FLASH radiotherapy with carbon ion beams. *Medical Physics*, 49(3), 1974-1992. <https://doi.org/10.1002/mp.15135>
121. Kim, M. M., Darafsheh, A., Schuemann, J., Dokic, I., Lundh, O., Zhao, T., Ramos-Méndez, J., Dong, L., & Petersson, K. (2022). Development of Ultra-High Dose-Rate (FLASH) Particle Therapy. *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*, 6(3), 252-262. <https://doi.org/10.1109/trpms.2021.3091406>
122. Lis, M., Newhauser, W., Donetti, M., Durante, M., Weber, U., Zipfel, B., Hartmann-Sauter, C., Wolf, M., & Graeff, C. (2021). A facility for the research, development, and translation of advanced technologies for ion-beam therapies. *Journal of Instrumentation*, 16(03), T03004. <https://doi.org/10.1088/1748-0221/16/03/T03004>
123. Gonçalves Jorge, P., Grilj, V., Bourhis, J., Vozenin, M.-C., Germond, J.-F., Bochud, F., Bailat, C., & Moeckli, R. (2022). Technical note : Validation of an ultrahigh dose rate pulsed electron beam monitoring system using a current transformer for FLASH preclinical studies. *Medical Physics*, 49(3), 1831-1838. <https://doi.org/10.1002/mp.15474>
124. Ashraf, M. R., Bruza, P., Krishnaswamy, V., Gladstone, D. J., & Pogue, B. W. (2019). Technical Note : Time -gating to medical linear accelerator pulses: Stray radiation detector. *Medical Physics*, 46(2), 1044-1048. <https://doi.org/10.1002/mp.13311>
125. Subiel, A., & Romano, F. (2023). Recent developments in absolute dosimetry for FLASH radiotherapy. *The British Journal of Radiology*, 96(1148), 20220560. <https://doi.org/10.1259/bjr.20220560>
126. Masilela, T. A. M., Delorme, R., & Prezado, Y. (2021). Dosimetry and radioprotection evaluations of very high energy electron beams. *Scientific Reports*, 11(1), 20184. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99645-7>
127. Xiao, Z., Zhang, Y., Speth, J., Lee, E., Mascia, A., & Lamba, M. (2022). Evaluation of a conventionally shielded proton treatment room for FLASH radiotherapy. *Medical Physics*, 49(11), 6765-6773. <https://doi.org/10.1002/mp.15964>

Radiothérapie FLASH : de la théorie aux enjeux cliniques

128. Hara, N., Oobuchi, J., Isobe, A., Sugimoto, S., Takatsu, J., & Sasai, K. (2022). Generation of ozone during irradiation using medical linear accelerators : An experimental study. *Radiation Oncology (London, England)*, 17(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s13014-022-02005-6>
129. Mizumoto, M., Oshiro, Y., Miyamoto, T., Sumiya, T., Baba, K., Murakami, M., Shimizu, S., Iizumi, T., Saito, T., Makishima, H., Numajiri, H., Nakai, K., Okumura, T., Maruo, K., Sakae, T., & Sakurai, H. (2022). Light flash and odor during proton beam therapy for pediatric patients : A prospective observational study. *Frontiers in Oncology*, 12, 863260. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.863260>.