

Rapport

# 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

Nb. Pages : 70 — Nb. Pages de l'annexe : 3



## 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. 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.

L'IRSN a réalisé une étude bibliographique approfondie sur la technique de « radiothérapie UHDD » en portant son attention sur différents aspects : les mécanismes radiobiologiques associés à l'effet FLASH, la structure temporelle des pulses délivrés lors de la radiothérapie UHDD, les accélérateurs et le contrôle de qualité associé en mode FLASH, les détecteurs disponibles et leurs propriétés pour un usage dans un faisceau de très haut débit, la planification et la mise en œuvre en clinique ainsi que les études cliniques déjà menées ou en cours, mais aussi le blindage des salles de traitements et la radioprotection des travailleurs.

**Mots clés :** ultra haut débit de dose, effet FLASH, radiothérapie UHDD

## Abstract

The Ultra-high dose rate (UHDR) external radiotherapy, associated to the FLASH effect, and commonly referred to as "FLASH radiotherapy", is a radiotherapy technique that can improve the therapeutic index, compared with conventional radiotherapy by using an ionizing radiation beam with a very high dose rate. The associated dose rate is several tens of Gy/s, compared with the dose rate of the order of a few grays per minute for conventional radiotherapy techniques, currently used in clinical practice. Irradiation at this dose rate over a very short period appears to reduce radiation-induced toxicity in healthy tissues, while maintaining the same tumor control, a phenomenon known as the FLASH effect. To date, this effect has been obtained using electrons, photons, and protons beams.

However, this new technique raises many questions, particularly regarding the definition of the prescription, including dose fractionation, the prescribed dose, and the associated biological effects.

To date, the mechanisms behind the radiobiological effect are not fully understood. Furthermore, there are no international recommendations concerning machine/patient quality control and treatment planning for the clinical implementation of this technique.

IRSN has carried out an in-depth bibliographical study of the FLASH radiotherapy technique, focusing on various aspects: radiobiological mechanisms associated with the FLASH effect, the temporal structure of pulses delivered during UHDR radiotherapy, the accelerators and their quality control in FLASH mode, the available detectors and their properties when using ultra-high dose rate beams, clinical implementation as well as clinical studies already conducted or underway, treatment room shielding and worker radiation protection.

**Key words:** ultra-high dose rate, FLASH effect, UHDR radiotherapy

# TABLE DES MATIÈRES

<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>4</b>
<b>Figures</b> .....	<b>6</b>
<b>Tableaux</b> .....	<b>6</b>
<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b>8</b>
<b>2. L’EFFET FLASH : PRINCIPE, OBSERVATIONS PRECLINIQUES ET QUANTIFICATION</b> .....	<b>9</b>
<b>2.1 L’effet FLASH : un moyen d’améliorer l’index thérapeutique</b> .....	<b>9</b>
<b>2.2 Observations de l’effet FLASH sur des modèles précliniques</b> .....	<b>10</b>
<b>2.3 Quantification de l’effet FLASH</b> .....	<b>12</b>
<b>3. L’EFFET FLASH : FACTEURS D’INFLUENCE ET ORIGINE</b> .....	<b>13</b>
<b>3.1 Facteurs influençant l’obtention de l’effet FLASH</b> .....	<b>13</b>
3.1.1 Les facteurs « cliniques ».....	13
3.1.2 Les facteurs « physiques ».....	13
<b>3.2 Paramètres à reporter pour la description des traitements RT-UHDD</b> .....	<b>15</b>
<b>3.3 Hypothèses concernant les mécanismes conduisant à l’obtention de l’effet FLASH</b> .....	<b>16</b>
3.3.1 Production de radicaux libres et produits moléculaires stables .....	17
3.3.2 Peroxydation des lipides.....	18
3.3.3 Concentration en oxygène .....	18
<b>4. IMPLEMENTATION CLINIQUE DE LA RT-UHDD</b> .....	<b>18</b>
<b>4.1 Essais cliniques portant sur la RT-UHDD</b> .....	<b>18</b>
<b>4.2 Mise en œuvre clinique d’un dispositif médical pour la RT-UHDD</b> .....	<b>21</b>
4.2.1 Etalonnage et système de sécurité d’un faisceau UHDD .....	21
4.2.2 Retour d’expérience du CHUV de Lausanne sur la mise en œuvre technique de dispositifs pour les essais cliniques en RT-UHDD .....	24
<b>4.3 Prise en charge des patients en RT-UHDD : Système de planification du traitement, dosimétrie         in vivo et radiothérapie guidée par l’image</b> .....	<b>24</b>
4.3.1 Système de planification du traitement (TPS).....	24
4.3.2 Etat des lieux des solutions de dosimétrie in vivo disponibles .....	26
4.3.3 Etat des lieux des solutions de radiothérapie guidée par l’image disponibles et techniques en cours de développement.....	27
<b>5. DISPOSITIFS PERMETTANT LA DELIVRANCE DE RT-UHDD</b> .....	<b>28</b>
<b>5.1 Dispositifs utilisés ou ayant vocation à être utilisés dans le cadre d’essais cliniques en RT-UHDD</b> .....	<b>28</b>

5.1.1	Faisceaux d'électrons d'énergie conventionnelle .....	28
5.1.2	Faisceaux de protons .....	32
<b>5.2</b>	<b>Installations de recherche ou en développement .....</b>	<b>33</b>
5.2.1	Faisceaux d'électrons d'énergie conventionnelle .....	33
5.2.2	Faisceaux d'électrons de très haute énergie (VHEE) .....	34
5.2.3	Faisceaux de photons .....	36
5.2.4	Faisceau de protons.....	36
5.2.5	Faisceaux d'ions carbone.....	37
<b>6.</b>	<b>DETECTEURS POUR LA RADIOTHERAPIE UHDD.....</b>	<b>37</b>
<b>6.1</b>	<b>Dosimètres à lecture différé .....</b>	<b>38</b>
6.1.1	Film .....	38
6.1.2	Alanine.....	39
6.1.3	Dosimètre thermoluminescent (TLD).....	40
6.1.4	Dosimètre à luminescence stimulée optiquement (OSLD) .....	41
6.1.5	Dosimètre chimique de Fricke.....	41
<b>6.2</b>	<b>Dosimètres actifs.....</b>	<b>42</b>
6.2.1	La calorimétrie .....	42
6.2.2	Chambres à ionisation .....	43
6.2.3	Diodes .....	44
6.2.4	Détecteurs Diamant.....	45
6.2.5	Scintillateur .....	46
6.2.6	Cage de Faraday.....	47
<b>6.3</b>	<b>Synthèse des caractéristiques des détecteurs pour la RT-UHDD .....</b>	<b>48</b>
<b>7.</b>	<b>RADIOPROTECTION DES TRAVAILLEURS ET DU PUBLIC EN RT-UHDD .....</b>	<b>50</b>
<b>7.1</b>	<b>Données disponibles dans la littérature concernant le blindage.....</b>	<b>50</b>
7.1.1	Faisceaux d'électrons .....	50
7.1.2	Faisceau de protons.....	51
<b>7.2</b>	<b>Considérations techniques complémentaires .....</b>	<b>52</b>
7.2.1	Activation des matériaux.....	52
7.2.2	Production d'ozone .....	52
<b>8.</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>53</b>
<b>9.</b>	<b>GLOSSAIRE .....</b>	<b>55</b>
<b>10.</b>	<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>56</b>
<b>11.</b>	<b>ANNEXE 1. QUESTIONNAIRE RADIOTHERAPIE FLASH .....</b>	<b>67</b>

## TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

### Figures

Figure 1. Illustration des courbes de contrôle tumoral et de complications affectant les tissus sains par RT-CONV et RT-UHDD.....	10
Figure 2. Schéma de la structure temporelle des faisceaux pulsés.....	14
Figure 3. Chronologie des événements physiques, physico-chimiques, chimiques, biochimiques et biologiques survenant après irradiation des tissus.....	17
Figure 4. Exemple montrant l'efficacité de collecte des ions en fonction de la dose par pulse, par des chambres telles que Markus.....	22
Figure 5. Illustration de l'accélérateur Mobetron® modifiable pour délivrer de la RT-UHDD.....	30
Figure 6. Illustration de l'accélérateur LIAC FLASH .....	30
Figure 7. Illustration de l'accélérateur Oriatron eRT6.....	32
Figure 8. Illustration de l'accélérateur FLASHKNiFE .....	32
Figure 9. L'accélérateur ElectronFlash ( SIT - Sordina IORT Technologies ). .....	34
Figure 10. 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 .....	34

### Tableaux

Tableau 1. Exemples d'études portant sur les irradiations à haut débit de dose et l'effet FLASH, sur animaux. ....	11
Tableau 2. Paramètres physiques à reporter pour toute irradiation avec un faisceau pulsé en RT-UHDD identifiés par (Zou et al., 2023). ....	16
Tableau 3. Essais cliniques en RT-UHDD en cours ou récemment terminés.....	20
Tableau 4. Caractéristiques des faisceaux produits par les dispositifs médicaux de radiothérapie peropératoires modifiables pour la RT-UHDD : Mobetron et NOVAC 7 .....	29
Tableau 5. Paramètres caractéristiques du faisceau pour les modes conventionnel et UHDD de l'Oriatron eRT6, (Jaccard et al., 2018). ....	31
Tableau 6. Conditions d'évaluation des films Gafchromic en RT-UHDD. <b>Dm</b> : Débit de dose moyen, <b>Dp</b> : Débit de dose instantané par pulse, <b>Dp</b> : dose par pulse, <b>t<sub>r</sub></b> : durée entre 2 pulses, <b>tp</b> : durée d'irradiation par pulse, <b>f</b> : fréquence de répétition des pulses. ....	39
Tableau 7. Conditions d'évaluation des dosimètres à l'alanine en RT-UHDD. <b>Dm</b> : Débit de dose moyen, <b>Dp</b> : Débit de dose instantané par pulse, <b>Dp</b> : dose par pulse, <b>tp</b> : durée d'irradiation par pulse, <b>f</b> : fréquence de répétition des pulses. ....	40
Tableau 8. Conditions d'évaluation de dosimètres TLD en RT-UHDD. <b>Dm</b> : Débit de dose moyen, <b>Dp</b> : Débit de dose instantané par pulse, <b>Dp</b> : dose par pulse, <b>t<sub>r</sub></b> : durée entre 2 pulses, <b>tp</b> : durée d'irradiation par pulse, <b>f</b> : fréquence de répétition des pulses. ....	40

Tableau 9. Conditions d'évaluation de dosimètres OSL en RT-UHDD. ***Dm*** : Débit de dose moyen, ***Dp*** : Débit de dose instantané par pulse,  $D_p$ : dose par pulse,  $t_r$ : durée entre 2 pulses, ***tp*** : durée d'irradiation par pulse,  $f$  : fréquence de répétition des pulses. ....41

Tableau 10. Conditions de mesure de dose par calorimétrie en RT-UHDD. ***Dm*** : Débit de dose moyen, ***Dp*** : Débit de dose instantané par pulse,  $D_p$ : dose par pulse,  $t_r$  : durée entre 2 pulses, ***tp*** : durée d'irradiation par pulse,  $f$  : fréquence de répétition des pulses. MELAF : Metrological Electron Accelerator Facility, installé à l'Institut national allemand de métrologie. ....43

Tableau 11. Conditions d'évaluation des chambres à ionisation en RT-UHDD. ***Dm*** : Débit de dose moyen, ***Dp*** : Débit de dose instantané par pulse,  $D_p$ : dose par pulse,  $t_r$  : durée entre 2 pulses, ***tp*** : durée d'irradiation par pulse,  $f$  : fréquence de répétition des pulses. ....44

Tableau 12. Conditions d'évaluation de diodes en RT-UHDD. ***Dm*** : Débit de dose moyen, ***Dp*** : Débit de dose instantané par pulse,  $D_p$  : dose par pulse,  $t_r$  : durée entre 2 pulses, ***tp*** : durée d'irradiation par pulse,  $f$  : fréquence de répétition des pulses.....45

Tableau 13. Conditions d'évaluation des détecteurs diamant en RT-UHDD. ***Dm*** : Débit de dose moyen, ***Dp*** : Débit de dose instantané par pulse,  $D_p$  : dose par pulse, ***tp*** : durée d'irradiation par pulse,  $f$  : fréquence de répétition des pulses. ....46

Tableau 14. Conditions d'évaluation des scintillateurs en RT-UHDD. ***Dm*** : Débit de dose moyen, ***Dp*** : Débit de dose instantané par pulse,  $D_p$  : dose par pulse, ***tp*** : durée d'irradiation par pulse,  $f$  : fréquence de répétition des pulses. ....47

Tableau 15. Conditions d'évaluation de détecteurs de type cage de Faraday. ***Dm*** : Débit de dose moyen, ***Dp*** : Débit de dose instantané par pulse,  $D_p$  : dose par pulse,  $t_r$  : durée entre 2 pulses, ***tp*** : durée d'irradiation par pulse,  $f$  : fréquence de répétition des pulses. ....48

Tableau 16. Propriétés de différents dosimètres pour une utilisation dans des faisceaux RT-UHDD, d'après (Zou et al., 2023). Abréviations : + : Oui, - : Non , \* : oui sous réserve ou à démontrer. TLE : transfert linéique d'énergie. ....49

## 1. INTRODUCTION

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), c'est-à-dire d'offrir le même contrôle tumoral mais avec une amélioration de la protection des tissus sains. Le principe de cette technique est d'obtenir un effet radiobiologique, appelé effet « FLASH », en utilisant un faisceau de rayonnements ionisants à très haut débit de dose. Cet effet FLASH a été montré par des études radiobiologiques *in vitro* dès les années 60 (Hornsey & Alper, 1966a; Town, 1967) puis par des études précliniques *in vivo* à partir de 2014 (Favaudon et al., 2014a).

Dans les années 70, l'effet différentiel entre les tissus sains et les tissus tumoraux n'avait pas été identifié puisque les études portaient uniquement sur l'irradiation de tissus sains (Denekamp & Fowler, 1966; Field & Bewley, 1974; Hendry et al., 1982; Hornsey & Alper, 1966b; Hornsey & Bewley, 1971; Inada et al., 1980). Ceci peut expliquer probablement l'absence de recherche sur la RT-UHDD pendant des décennies, avant un regain d'intérêt en 2014.

La radiothérapie externe à ultra haut débit de dose (RT-UHDD) concerne *a priori* l'ensemble des modalités de traitement (nature des rayonnements ionisants) puisque l'effet FLASH a été observé avec des faisceaux d'électrons, de protons de photons et d'ions lourds. Toutefois, à l'heure actuelle, l'obtention de l'effet FLASH reste mal maîtrisée, et soulève un grand nombre de questions. Dans de nombreuses publications, un débit de dose moyen de 40 Gy/s, pour des doses délivrées en moins de 100 ms, a été suggéré comme seuil pour l'obtention de cet effet FLASH (Böhlen et al., 2022). En regard, les débits de dose utilisés en RT-CONV sont de l'ordre de 0,001 à 1 Gy/s. Cette valeur de débit de dose moyen de 40 Gy/s est généralement retenue car c'est la valeur la plus couramment utilisée dans la littérature. Toutefois, cette valeur minimale pour obtenir l'effet FLASH n'est pas précisément établie et dépend des conditions d'irradiations et du système biologique étudié (Böhlen et al., 2022). En effet, des études antérieures ont démontré, pour un faisceau d'électrons, que la structure temporelle fine des faisceaux utilisés, comme le nombre de pulses ou encore le débit de dose instantané du pulse, joue un rôle important dans l'obtention de l'effet FLASH (Schüler et al., 2017, 2022; Wilson et al., 2019; Vozenin et al., 2020; Nesteruk & Psoroulas, 2021; Zou et al., 2023). Ainsi, le seul critère consistant à utiliser un faisceau avec un débit de dose supérieur à 40 Gy/s n'est pas suffisant pour obtenir l'effet radiobiologique « FLASH » recherché et pour appeler la technique utilisée « radiothérapie FLASH ». **C'est pourquoi, dans la suite du présent rapport, le terme RT-UHDD sera utilisée dès lors que le débit de dose moyen du faisceau est supérieur à 40 Gy/s et le terme « effet FLASH » sera utilisé lorsque l'effet radiobiologique recherché est observé.**

Le domaine de recherche associé à la « radiothérapie FLASH » est très actif et évolue très vite avec de nombreux travaux et publications réalisés par plusieurs équipes au niveau international, tant sur les aspects radiobiologiques que technologiques, dosimétriques et cliniques. Aussi, afin d'avoir une vision d'ensemble concernant ces travaux, l'IRSN a réalisé une étude bibliographique concernant la RT-UHDD et l'effet FLASH en portant son attention sur les différents points suivants :

- le principe, les observations précliniques et la quantification de l'effet FLASH ;
- les facteurs d'influence et l'origine de l'effet FLASH ;
- l'implémentation clinique de la RT-UHDD ;
- les dispositifs délivrant la RT-UHDD ;
- les détecteurs pour la RT-UHDD ;
- la radioprotection des travailleurs et du public en RT-UHDD.



A la date de rédaction du présent rapport, peu de recommandations nationales ou internationales existent, notamment pour la mise en service des accélérateurs, la métrologie, le contrôle de qualité des installations, la mise en œuvre clinique et pour ce qui concerne la radioprotection des travailleurs (Spruijt et al., 2024; Taylor et al., 2022; Zou et al., 2023).

**Le présent rapport n'a pas pour objectif d'émettre des recommandations, mais uniquement de proposer une synthèse des informations connues de l'IRSN à la date de parution de ce rapport.**

## Méthode de l'étude

L'état des lieux réalisé par l'IRSN concernant la RT-UHDD et l'effet FLASH s'est appuyé à la fois sur une recherche bibliographique, la participation à des congrès, des workshops, des webinaires sur le sujet et sur des échanges avec les fournisseurs et les distributeurs d'accélérateurs et/ou de TPS proposant des solutions techniques et dosimétriques (Cf Annexe 1). Au cours de l'année 2023, un questionnaire a notamment été transmis aux industriels concernés afin de prendre connaissance des éventuels projets en cours ou à venir dans le domaine des accélérateurs, de la dosimétrie, du contrôle de qualité, de la prise en charge des patients et de la radioprotection des travailleurs en RT-UHDD.

## 2. L'EFFET FLASH : PRINCIPE, OBSERVATIONS PRECLINIQUES ET QUANTIFICATION

Ce chapitre a pour objectif de décrire :

- l'effet FLASH en tant que moyen d'améliorer l'index thérapeutique ;
- les observations précliniques *in vitro* et *in vivo* de l'effet FLASH ;
- les facteurs proposés pour quantifier l'effet FLASH.

### 2.1 L'effet FLASH : un moyen d'améliorer l'index thérapeutique

Tout l'enjeu de la radiothérapie externe est de délivrer la dose nécessaire pour contrôler la tumeur tout en ayant une toxicité associée la plus faible possible. Le rapport bénéfice/risque du traitement, appelé index thérapeutique, reflète cet objectif.

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 couramment utilisées pour illustrer cet index thérapeutique. Ces courbes sont construites à partir de modèles prédisant la probabilité de réponse d'une tumeur ou d'un tissu sain à une dose donnée. Ainsi, la dose maximisant l'index thérapeutique est obtenue en comparant ces deux courbes, en cherchant le meilleur compromis entre la probabilité de contrôle tumoral (idéalement 100%) et la complication pour les tissus sains (idéalement 0%). L'effet FLASH permettrait de décaler la courbe des taux de complication vers des doses plus élevées sans modifier celle de la probabilité de contrôle tumoral. Ainsi, l'index thérapeutique serait amélioré puisque, pour une même dose permettant d'obtenir 100% de contrôle tumoral, la complication des tissus sains serait diminuée (voir figure 1 ci-après).

En pratique, l'amélioration de l'index thérapeutique permet soit de réduire la toxicité d'un traitement sans dégrader le contrôle tumoral, soit d'améliorer le contrôle tumoral sans augmenter la toxicité du traitement.

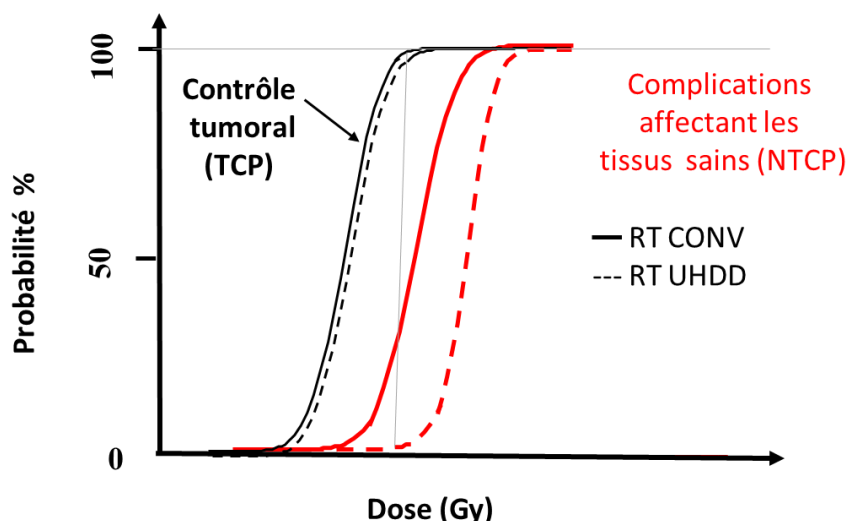


Figure 1. Illustration des courbes de contrôle tumoral et de complications affectant les tissus sains par RT-CONV et RT-UHDD.

## 2.2 Observations de l'effet FLASH sur des modèles précliniques

Durant les années 1960 à 1980, des études *in vitro* ont été réalisées afin d'étudier l'impact du haut débit de dose sur des cellules irradiées (tissus sains chez des souris), par rapport à une irradiation avec des débits conventionnels (Hornsey & Alper, 1966a; Hornsey & Bewley, 1971; Prempre et al., 1969). Ces études ont montré que l'irradiation à haut débit de dose produit moins d'aberrations chromosomiques par rapport à une irradiation avec un débit de dose conventionnel.

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

Cet effet a été démontré de manière robuste par (Favaudon et al., 2014b, 2015) après une irradiation unique de 17 Gy concernant des cas de fibrose pulmonaire chez des souris en utilisant un faisceau d'électrons de 4,5 MeV avec un débit de dose  $\geq 40$  Gy/s.

Depuis 2014, l'irradiation à haut débit de dose, et l'effet FLASH associé, fait l'objet d'un intérêt grandissant dans le monde et a fait l'objet de nombreuses études sur des animaux tels que les souris, les embryons de poisson-zèbre, les chats et les porcs (voir Tableau 1 ci-après).

Tableau 1. Exemples d'études portant sur les irradiations à haut débit de dose et l'effet FLASH, sur animaux.

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

Ces résultats ont conduit au premier traitement d'un patient humain en 2018 (Bourhis, Sozzi, et al., 2019), puis à des essais cliniques (voir chapitre 4 du présent rapport).

Quelques travaux effectués jusqu'à présent en utilisant des faisceaux d'électrons à UHDD (Favaudon et al., 2014b) ou des faisceaux de protons UHDD (Diffenderfer et al., 2020) 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 (Vozenin et al., 2020). L'étude menée par (Beyreuther et al., 2019) sur des embryons de poisson-zèbres, avec un faisceau de protons de 224 MeV et un débit 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 afin de protéger des tissus normaux dans le cadre de cette étude (Karsch et al., 2022; Pawelke et al., 2021).

Une étude a été menée par (Rohrer Bley et al., 2022) 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.

Pour le développement de cette technique, il est donc nécessaire de mieux comprendre les facteurs influençant l'obtention de l'effet FLASH et les mécanismes sous-jacents (voir chapitre 3 du présent rapport).

### 2.3 Quantification de l'effet FLASH

Afin d'analyser l'effet FLASH obtenu de façon quantitative, différents travaux (Bourhis, Montay-Gruel, et al., 2019; Vozenin, Hendry, et al., 2019) ont proposé d'utiliser le facteur appelé « Dose modifying factor » (DMF), défini comme étant le rapport entre les doses nécessaires par RT-UHDD et par RT-CONV pour obtenir le même effet sur un modèle biologique donné et un critère d'évaluation donné (Endpoint). Des études *in vivo* ont montré que le « Dose modifying factor » varie entre 1,1 et 1,8 pour différents tissus sains (Vozenin et al., 2019). D'autres études *in vivo* portant sur les tissus tumoraux ont obtenu un facteur proche de 1 en utilisant un faisceau d'électrons, montrant ainsi que le débit de dose n'influence pas ou peu la réponse tumorale (Bourhis, Montay-Gruel, et al., 2019; Favaudon et al., 2014b; Giuliano et al., 2023; Levy et al., 2020; Montay-Gruel et al., 2021, Böhlen et al., 2023).

En 2022, Böhlen et al., ont proposé de calculer le facteur inverse au DMF, le « FLASH-modifying factor » (FMF), en appliquant la même méthode que celle couramment utilisée pour prédire les effets biologiques d'un rayonnement d'intérêt par rapport à un rayonnement de référence, basée sur le calcul du facteur d'Efficacité Biologique Relative (EBR). Ici, le FMF est donc le rapport entre la dose nécessaire avec le rayonnement de référence (RT-CONV) et la dose nécessaire avec le rayonnement d'intérêt (RT-UHDD) pour obtenir le même effet. Pour les tissus sains, (Böhlen et al., 2022) ont réalisé une analyse des données de la littérature portant sur des études précliniques *in vivo* de la RT-UHDD (débit moyen supérieur à 40 Gy/s, toutes modalités de traitement confondues) délivrée en une fraction sur un petit volume et pour lesquelles il est possible de calculer le FMF. Cette analyse a montré que l'obtention de l'effet FLASH est dépendant de la dose et du tissu irradié. Pour toutes les données confondues, pour différents tissus sains, le FMF moyen obtenu en fonction de la dose est de  $0,95 \pm 0,11$  pour une dose inférieure à 10 Gy. Le FMF est de 0,92 pour une dose entre 10 et 25 Gy et  $0,73 \pm 0,11$  pour une dose supérieure à 25 Gy.

Ces deux facteurs permettent de quantifier l'effet FLASH à partir de données expérimentales disponibles, c'est-à-dire d'évaluer l'ampleur de l'épargne des différents tissus sains en fonction de la dose délivrée en conditions conventionnelles par rapport à une dose unique en conditions UHDD (Böhlen et al., 2022). Néanmoins, il convient d'être prudent dans son utilisation puisque l'effet FLASH obtenu dépend de nombreux facteurs (voir paragraphe 3.1 du présent rapport).

### 3. L'EFFET FLASH : FACTEURS D'INFLUENCE ET ORIGINE

Ce chapitre a pour objectif de présenter les principaux facteurs identifiés comme influençant l'obtention de l'effet FLASH, les paramètres à reporter pour la description des traitements RT-UHDD ainsi que les mécanismes identifiés comme étant à l'origine de l'effet FLASH.

#### 3.1 Facteurs influençant l'obtention de l'effet FLASH

Pour un traitement donné, les facteurs pouvant influencer l'obtention de l'effet FLASH peuvent être classés en deux catégories :

- les facteurs « cliniques » (nature du tissu, dose totale et fractionnement, etc.) ;
- les facteurs « physiques » en lien avec la modalité de traitement utilisée (caractéristiques du faisceau utilisé, technique de traitement).

##### 3.1.1 Les facteurs « cliniques »

Les principaux facteurs « cliniques » étudiés pouvant influencer l'obtention de l'effet FLASH sont notamment :

- **la dose délivrée** : l'effet FLASH dépend fortement de la dose délivrée (Böhlen et al., 2022). L'effet protecteur de l'irradiation par RT-UHDD sur les tissus sains a été observé dans la plupart des études en utilisant une dose unique à la tumeur  $\geq 10$  Gy (Wilson et al., 2019). Par exemple, dans l'étude de (Favaudon et al., 2015) l'effet FLASH a été observé chez la souris exposée à 17 Gy. Cependant, il existe quelques preuves expérimentales récentes qu'un effet FLASH peut également se produire pour des niveaux de dose de 2 à 3 Gy/fraction, avec un débit de dose supérieur à 100 Gy/s (Dai et al., 2023; Limoli et al., 2023). Cela suggère que l'effet FLASH peut être observé à une dose normo-fractionnée ;
- **le fractionnement de la dose**: même si l'effet FLASH a été observé pour différents niveaux de dose, y compris en mode normo-fractionné (Dai et al., 2023; Limoli et al., 2023), les changements relatifs en termes d'ampleur concernant la préservation des tissus pour différents schémas de fractionnement ne sont pas encore clairs (Montay-Gruel et al., 2021) ;
- **le facteur temporel** : deux facteurs de temps semblent avoir un impact sur l'obtention de l'effet FLASH :
  - l'intervalle de temps entre 2 séances (c'est à dire l'étalement comme en RT CONV) ;
  - l'intervalle de temps entre les faisceaux UHDD principalement dans la région de chevauchement des faisceaux. Mascia et al., (2024) 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** : les données présentées dans la littérature montrant l'effet FLASH, pour la protection des tissus sains, ont été obtenues en irradiant des petits volumes (quelques centimètres cubes). Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'études permettant d'évaluer l'effet FLASH pour des plus grands volumes. (Diffenderfer et al., 2020) ont montré que la principale limitation pour des faisceaux de protons UHDD délivrés par un cyclotron est l'obtention d'une taille de champ large avec un débit de dose instantané élevé. Plus la taille du champ est importante, plus le flux de protons nécessaire devra être élevé et difficile à produire. Ces difficultés ont été confirmées par (Rohrer Bley et al., 2022) ;
- **la sensibilité des tissus exposés** : l'obtention de l'effet FLASH dépend fortement du tissu exposé, comme décrit dans le paragraphe précédent, et peut être quantifiée en utilisant le facteur FMF ou DMF.

##### 3.1.2 Les facteurs « physiques »

Aujourd'hui, la plupart des accélérateurs génèrent des faisceaux pulsés ou quasi-continus (Romano et al., 2022). En radiothérapie externe, les aspects physiques d'un traitement sont aujourd'hui caractérisés principalement par la nature du rayonnement (photons, électrons, protons, etc.), l'énergie du faisceau, le débit de dose et la

technique de traitement utilisés. Pour l'étude et la compréhension de l'effet FLASH, la connaissance de la temporalité de l'irradiation est nécessaire quelles que soient la nature du rayonnement et la technique, et doit se faire à deux niveaux : celui du traitement et celui du faisceau utilisé (Zou et al., 2023, Vozenin et al., 2022).

### 3.1.2.1 Temporalité du traitement et structure temporelle du faisceau

Aujourd'hui, les traitements par RT-CONV sont généralement réalisés avec plusieurs faisceaux centrés sur le volume cible. 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, pour certaines techniques, un balayage spatial du volume cible est réalisé (c'est le cas de la technique « pencil beam scanning » (PBS) utilisée en protonthérapie et développée dans le [paragraphe 3.1.2.2.](#) du présent rapport) ; ces approches contribuent aussi à l'allongement du temps de traitement.

Concernant la structure temporelle du faisceau pulsé, les différentes grandeurs la caractérisant sont décrites schématiquement sur la [figure 2](#) ci-après.

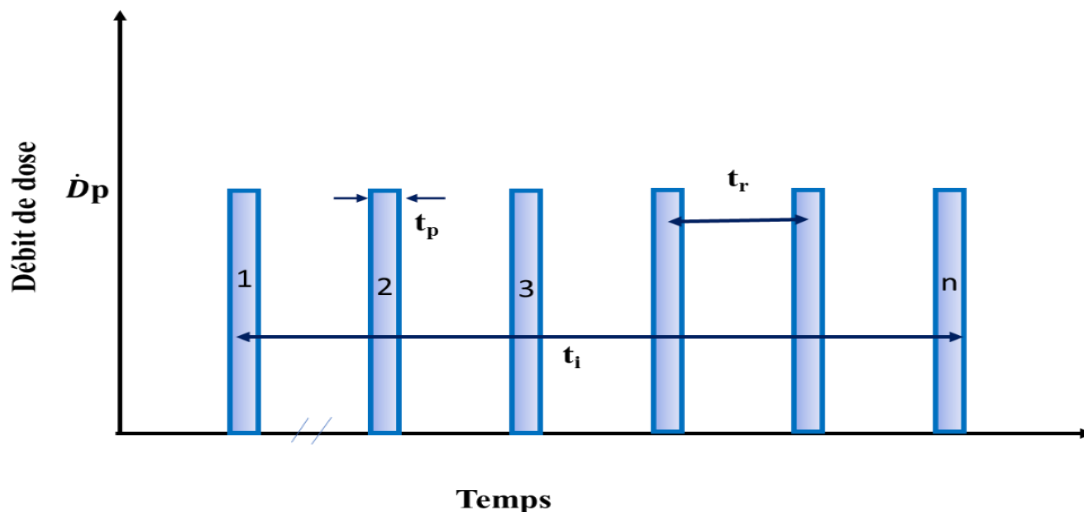


Figure 2. Schéma de la structure temporelle des faisceaux pulsés, adapté de (Wilson et al., 2019).  $\dot{D}_p$  : débit de dose intra pulse,  $t_p$  : durée du pulse,  $n$  : nombre de pulses,  $t_r$  : durée entre deux pulses,  $t_i$  : durée totale d'irradiation.

### 3.1.2.2 Spécificités des faisceaux de protons utilisés pour la RT-UHDD

L'irradiation à UHDD peut être réalisée à l'aide des accélérateurs qui génèrent des faisceaux pulsés ou quasi-continus : cyclotron isochrone, synchrotron et synchrocyclotron (Nesteruk & Psoroulas, 2021; Zou et al., 2023), (voir [paragraphe 5.1.2](#) du présent rapport).

Pour la protonthérapie, deux modalités de traitement sont possibles :

- **les techniques passives** : le faisceau est tout d'abord élargi grâce à un diffuseur, puis collimaté et modulé en énergie avec des compensateurs. Ainsi, le faisceau traite l'ensemble du volume cible en même temps ;
- **les techniques actives ou PBS** : à l'aide d'aimants de balayage et en faisant varier son énergie, le faisceau étroit (pencil) est dirigé dans toute la tumeur, point par point, à la fois en balayage au sein d'une même « coupe » (à l'aide des aimants) et en profondeur (variation en énergie du faisceau). Le traitement est donc fractionné spatialement.

Avec les techniques passives, la conformité de la dose sur des volumes cibles peut être obtenue par des collimateurs spécifiques. Ainsi, la conformité longitudinale et en profondeur peut être obtenue grâce à l'utilisation

de dispositifs spéciaux appelés filtre de crête (*ridge filter*) ou roues de modulation (*range modulator wheel*). L'objectif principal de ce filtre est de modifier un faisceau monochromatique, caractérisé par une zone étroite de dépôt d'énergie accrue à l'extrémité de la plage, appelée le pic de Bragg, de telle sorte que la distribution de la dose en profondeur soit uniforme sur une plage de profondeur spécifiée, appelée le pic de Bragg étalé ou « *spread-out Bragg peak, SOB* », située à l'extrémité de la plage du faisceau de protons (Kostjuchenko et al., 2001; Patriarca et al., 2018; Zhang et al., 2022). Les techniques passives produisent des faisceaux ayant un débit de dose inférieur au mode PBS. Le débit atteignable dépend de la taille de champ. Pour un champ de  $50 \times 50 \text{ mm}^2$  avec un débit de dose de 40 Gy/s, le mode passif atteint la limite du courant du faisceau de la plupart des installations d'accélérateurs (par exemple, 800 nA), (Zhang et al., 2022). Pour cette raison, la majorité des études publiées en techniques passives ont été réalisées uniquement pour des petits champs de  $12 \times 12 \text{ mm}^2$ ,  $6,5 \times 6,5 \text{ mm}^2$  et  $11 \times 11 \text{ mm}^2$  (Buonanno et al., 2019a; Patriarca et al., 2018; Zhang et al., 2022).

Les techniques actives sont intéressantes en termes de débit de dose mais le balayage du volume cible point par point est long. Par exemple, pour un traitement PBS-IMPT (intensity-modulated proton therapy) standard, le temps de passage d'une profondeur à une autre par changement d'énergie prend environ 1s (Zhang et al., 2022). Pour remédier à cette limitation, plusieurs études ont proposé la technique d'irradiation en transmission « shoot-through »<sup>1</sup>, pour laquelle les faisceaux de protons traversent complètement la cible. L'approche devient celle classiquement utilisée avec des faisceaux de photons, à savoir la superposition de différents faisceaux au niveau du volume cible (effet balistique). Avec cette approche, les propriétés du pic de Bragg ne sont plus utilisées, les possibilités de modulation de la dose en sont réduites et la bonne conformité du traitement est réduite (par exemple, une dose intégrale plus élevée à l'extérieur du PTV). La faisabilité de la technique « shoot-through » a été évaluée théoriquement pour des cas cliniques par comparaison dosimétrique avec des techniques utilisant les photons (Zhang et al., 2022).

Verhaegen et al., (2021), ont mentionné plusieurs considérations pour l'utilisation de la technique « shoot-through » en conditions UHDD, par rapport à l'utilisation de la technique conventionnelle du pic de Bragg, positionné à l'intérieur de la cible. Notamment, l'irradiation UHDD par la méthode conventionnelle nécessite une vérification très précise du faisceau, alors que c'est moins critique en technique « shoot-through », car il n'y a pas de gradients de dose distaux susceptibles d'être mal placés. Par ailleurs, la technique « shoot-through » ne nécessite pas de systèmes pour changer l'énergie, qui peuvent actuellement être trop lents pour produire l'effet FLASH.

Il est important de noter que la technique en transmission « shoot-through » a été appliquée dans le cadre des essais cliniques FAST-1 et FAST-2 (chapitre 4 du présent rapport) pour le traitement de métastases osseuses à Cincinnati (USA).

Pour la RT-UHDD avec protons, l'enjeu est donc de trouver une technique permettant de réduire le temps de traitement d'une technique PBS-IMPT standard tout en maintenant un débit de dose instantané élevé et une bonne conformité de la distribution de dose.

### 3.2 Paramètres à reporter pour la description des traitements RT-UHDD

Comme décrit dans le paragraphe 3.1 du présent rapport, un certain nombre de paramètres décrivant un traitement par RT-UHDD (électrons ou protons) doivent être reportés afin de pouvoir identifier les facteurs influençant l'obtention de l'effet FLASH (Almeida et al., 2024; Vozenin et al., 2020; Zou et al., 2023).

Selon les travaux de (Zou et al., 2023), le tableau 2 ci-après présente les paramètres physiques à reporter pour toute irradiation avec un faisceau pulsé en RT-UHDD.

<sup>1</sup> En utilisant cette technique, le faisceau traverse le patient et la région en amont du pic de Bragg est utilisée pour traiter le volume cible, contrairement aux approches conventionnelles utilisant le pic de Bragg.

**Tableau 2. Paramètres physiques à reporter pour toute irradiation avec un faisceau pulsé en RT-UHDD identifiés par (Zou et al., 2023).**

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	$\overline{D}_m$	Gy/s	Généralement décrit comme devrait 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

Par ailleurs, un groupe de l'ESTRO, «Physics aspect of FLASH» travaille actuellement à l'élaboration de recommandations plus détaillées et plus complètes sur les paramètres physiques concernant les faisceaux UHDD, notamment pour la planification du traitement, la dosimétrie et la mise en œuvre clinique de la radiothérapie UHDD <sup>2</sup>.

### 3.3 Hypothèses concernant les mécanismes conduisant à l'obtention de l'effet FLASH

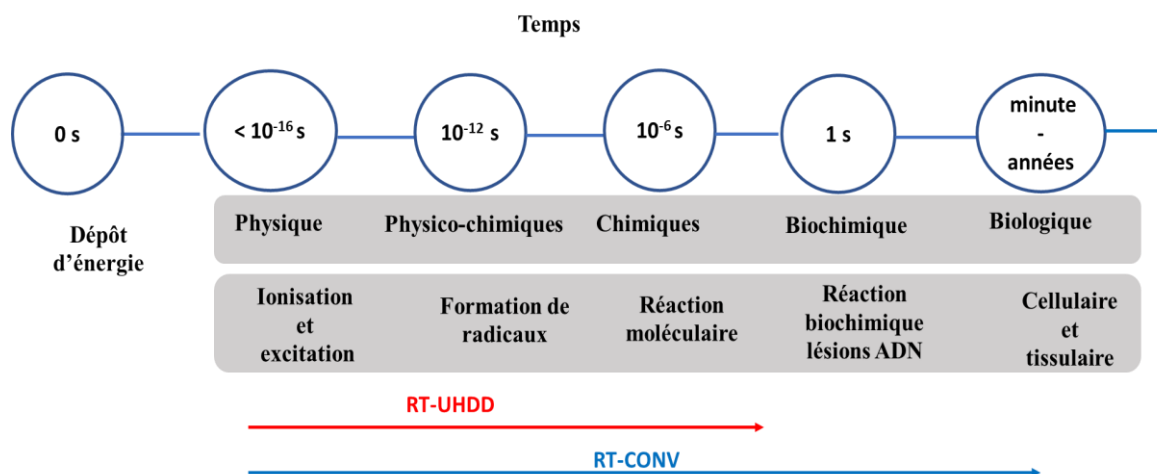
Différents travaux portent sur la compréhension des mécanismes impliqués dans l'obtention de l'effet FLASH. Une première étape est d'expliquer les mécanismes à l'origine de l'effet FLASH sur des tissus sains, c'est-à-dire expliquer la diminution de l'efficacité biologique de l'irradiation sur les tissus sains avec la RT-UHDD en comparaison aux tissus tumoraux. Une seconde étape sera de comprendre pourquoi cet effet est tissu-dépendant. L'objectif du présent chapitre est de faire un état des lieux de la compréhension actuelle des mécanismes à l'origine de l'effet FLASH.

<sup>2</sup> <https://www.estro.org/Workshops/Past-Workshop/2021/2021-Physics-Workshop-Science-in-Development/Topic-2>



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. La chronologie de ces événements est illustrée sur la [Figure 3](#) du présent rapport.

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.



**Figure 3. Chronologie des événements physiques, physico-chimiques, chimiques, biochimiques et biologiques survenant après irradiation des tissus, d'après (Montay-Gruel et al., 2019; Vozenin, Hendry, et al., 2019) par rapport à la durée d'une irradiation UHDD ou conventionnelle. Les flèches présentent l'hypothèse.**

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  $\text{H}_2\text{O}_2$ ). 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 ( $\text{O}_2$ ) présent dans les tissus est connu pour avoir un effet sensibilisateur, rendant plus vulnérable les cellules aux rayonnements.

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., 2019b; Guo et al., 2022; Limoli & Vozenin, 2023; Lin et al., 2022).

Dans la suite du présent rapport, les mécanismes potentiels conduisant à l'obtention de l'effet FLASH, au travers de trois études issues de la littérature, sont présentés :

- la production de radicaux libres et de produits moléculaires stables (Blain et al., 2022) ;
- la peroxydation des lipides, impactant la fluidité membranaire des cellules (Froidevaux et al., 2023) ;
- la concentration et la consommation en oxygène, sensibilisateur aux rayonnements ionisants (Montay-Gruel et al., 2019).

### 3.3.1 Production de radicaux libres et produits moléculaires stables

Blain et al. (2022) ont réalisé une étude pour comprendre le mécanisme de production radiochimique. Dans cette étude, la quantité de peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) 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<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (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 % ± 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.

### 3.3.2 Peroxydation des lipides

La peroxydation lipidique est un mécanisme conduisant à la formation d'hydroperoxydes instables, et qui induit une diminution de la fluidité membranaire. Une étude a été réalisée pour mesurer la peroxydation des lipides après l'exposition à différents faisceaux UHDD (Froidevaux et al., 2023). La dose a été délivrée par un accélérateur Oriatron eRT6 (PMB Alcen) produisant un faisceau d'électrons de 5,5 MeV. Cette étude a montré une relation linéaire entre la peroxydation des lipides obtenus et la dose délivrée en conditions de RT-CONV. Cependant, cette étude a mis en évidence l'absence de peroxydation lipidique après l'irradiation en conditions UHDD. Selon les auteurs, l'impact différentiel d'un faible niveau de peroxydation lipidique, après l'irradiation à UHDD, sur les tumeurs par rapport aux tissus normaux n'est pas encore clair.

### 3.3.3 Concentration en oxygène

De nombreuses études ont montré le rôle de la concentration en oxygène sur l'obtention de l'effet FLASH. La dépendance de l'effet FLASH vis-à-vis de l'oxygénation a été étudiée par l'équipe (Montay-Gruel et al., 2019) en utilisant un faisceau d'électrons 6 MeV délivré par l'Oriatron eRT6. Une hypothèse, toutefois soumise à débat, porte sur le fait que le débit de dose délivré en conditions RT-UHDD est suffisamment élevé pour produire une déplétion rapide et transitoire de l'oxygène, réduisant la radiotoxicité dans le tissu cérébral sain, comparativement à la RT-CONV. Depuis cette observation, de nombreux modèles théoriques ont été publiés afin d'expliquer l'effet de l'oxygène lié à l'irradiation RT-UHDD (Friedl et al., 2022; Labarbe et al., 2020; Petersson et al., 2020; Pratz & Kapp, 2019; Zhou et al., 2020).

Toutefois, des travaux expérimentaux récents réalisés à l'aide de mesures directes de l'oxygène après l'irradiation par RT-CONV et RT-UHDD ont montré que l'obtention de l'effet FLASH n'est pas forcément lié à la déplétion de l'oxygène (Cao et al., 2021; Jansen et al., 2021).

Jansen et al. (2021) ont étudié la concentration en oxygène dans un fantôme d'eau en fonction de la dose et du débit de dose. Ils ont utilisé des faisceaux de photons de 225 kV (Faxitron MultiRad225, Faxitron Bioptics, LLC) délivrant des débits de dose moyens variant de 0,03 à 52 Gy/s, des faisceaux de protons de 224 MeV délivrant des débits de dose moyens variant de 0,03 à 340 Gy/s, et des faisceaux de carbone avec deux énergies : 400 MeV délivrant des débits de dose moyens variant de 0,06 à 2,4 Gy/s et 150 MeV délivrant des débits de dose moyens variant de 0,04 à 21,8 Gy/s. Ces travaux ont montré que la concentration en oxygène dépend de la dose, du débit de dose et du transfert linéique d'énergie. Cette étude a conclu que l'irradiation à 10 Gy par RT-UHDD n'induit pas une déplétion totale de l'oxygène dans l'eau.

L'ensemble de ces très récentes études montre que de nombreuses questions sont encore en cours d'exploration pour parvenir à comprendre les mécanismes et les facteurs influençant l'obtention de l'effet FLASH en RT-UHDD.

## 4. IMPLEMENTATION CLINIQUE DE LA RT-UHDD

Ce chapitre présente un état des lieux des essais cliniques portant sur la RT-UHDD, finalisés, en cours et à venir, ainsi que les éléments identifiés portant sur la mise en œuvre clinique de la RT-UHDD, du dispositif de traitement mais aussi concernant la prise en charge du patient.

### 4.1 Essais cliniques portant sur la RT-UHDD

Des études portant sur la RT-UHDD associée à un effet FLASH ont démontré la possibilité de réduire significativement les dommages aux tissus sains environnants tout en maintenant une efficacité similaire à la RT-

CONV au niveau tumoral (voir chapitre 2 du présent rapport). Néanmoins, les facteurs d'influence de cet effet et les mécanismes sous-jacents ne sont pas encore bien identifiés (voir chapitre 3 du présent rapport).

Un premier patient humain a été traité par RT-UHDD en 2018 au CHUV de Lausanne. Ce patient, âgé de 75 ans, présentait de multiples tumeurs de la peau. Le traitement a été réalisé en utilisant un accélérateur d'électrons UHDD (Oriatron eRT6, PMB Alcen, Peynier, France, voir chapitre 5 du présent rapport) (Bourhis et al., 2019). La dose prescrite au volume cible prévisionnel était de 15 Gy, délivrée par 10 pulses (1,5 Gy/pulse) et un temps de traitement de 90 ms. Gaide et al., (2022) ont présenté les données de suivi à 2 ans, indiquant que les réactions cutanées et le contrôle des tumeurs sont similaires pour l'irradiation CONV et UHDD.

Des essais cliniques de phase I ont ensuite débuté dans différents centres de recherche et institutions médicales à travers le monde, pour évaluer la faisabilité, l'efficacité et la toxicité de la RT-UHDD associée à l'effet FLASH, en utilisant des faisceaux d'électrons et de protons chez des patients atteints de différents types de cancer.

A la date de rédaction du présent rapport, quatre essais cliniques, en cours ou récemment terminés, concernent la prise en charge de patients par RT-UHDD (le détail de ces essais est synthétisé dans le tableau 3 ci-après) :

- **IMPULSE** : irradiation du mélanome par pulse (Phase I d'escalade de dose) : *Irradiation of Melanoma in a Pulse (IMPulse) (NCT04986696)*<sup>3</sup>.
- **LANCE (CHUV-DO-0024-LANCE-2020)** : radiothérapie FLASH pour le cancer de la peau (*FLASH Radiotherapy for Skin Cancer) (NCT05724875)*<sup>4</sup>. Il s'agit d'une étude monocentrique randomisée de phase II au CHUV, portant sur la RT-UHDD par rapport à la RT-CONV, chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde cutané ou d'un carcinome basocellulaire localisé (Kinj et al., 2024). Cet essai sur 60 patients a pour objectif d'évaluer la toxicité et l'efficacité de la RT-UHDD. Pour les petites lésions, une dose unique de 22 Gy sera délivrée par RT-UHDD (débit de dose  $\geq 100$  Gy/s). Pour les larges lésions, une dose fractionnée de 5 x 6 Gy sera délivrée. Cet essai a commencé à recruter depuis juin 2023.
- **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)*<sup>5</sup>.
- **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)*<sup>6,7</sup>.

<sup>3</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04986696>

<sup>4</sup> <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05724875?tab=table>

<sup>5</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04592887>

<sup>6</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05524064>

<sup>7</sup> <https://www.prnewswire.com/news-releases/varian-receives-investigational-device-exemption-ide-for-flash-technology-clinical-trial-fast-02-301575202.html>

**Tableau 3. Essais cliniques en RT-UHDD en cours ou récemment terminés.**

Essais	IMPULSE NCT04986696	LANCE NCT05724875	FAST-01 NCT04592887	FAST-02 NCT05524064
Centre	CHUV (Lausanne)	CHUV (Lausanne)	Centre de cancérologie de l'Université de Cincinnati	Centre de cancérologie de l'Université de Cincinnati
Machine	Mobetron®	Mobetron®	Varian ProBeam	Varian ProBeam
Nature du faisceau	Electrons	Electrons	Protons transmission	Protons transmission
Energie	6 et 9 MeV	9 MeV	250 MeV	250 MeV
Débit de dose	300 Gy/s	220–270 Gy/s	> 40 Gy/s	> 40 Gy/s
Dose délivrée	dose unique allant de 22 à 34 Gy	<ul style="list-style-type: none"> <li>dose unique de 22 Gy pour petites lésions</li> <li>dose fractionnée de 5 x 6 Gy pour lésions larges</li> </ul>	dose unique de 8 Gy	dose unique de 8 Gy
Indication	Métastases cutanées d'un mélanome	cancer de la peau	Patients âgés d'au moins 18 ans ayant des métastases osseuses au niveau des membres (bras ou jambes)	Patients âgés d'au moins 18 ans ayant 1 à 3 métastases osseuses thoraciques (côtes, clavicules, omoplates ou sternum)
Période	2021 - 2022	2023- 2026	2020 - 2022	2023 - 2025
Nombre de patients	46	60	10	10

L'essai FAST-01 sur le traitement des métastases osseuses par faisceaux de protons UHDD a démontré la faisabilité de cette technique (Daugherty et al., 2022, Daugherty et al., 2023; A. E. Mascia et al., 2023).

Un essai clinique sur la RT-UHDD en cours de préparation a été identifié. Il s'agit d'un essai randomisé sur 150 patients afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la RT UHDD par faisceaux d'électrons à l'aide du dispositif médical FLASHKNIFE sur des cancers de la peau. Cet essai devrait débuter fin 2023-début 2024, avec la participation de quatre centres cliniques (le CHUV de Lausanne en Suisse, la clinique universitaire de Erlangen en Allemagne, le centre hospitalier universitaire de Lisboa Norte au Portugal et l'Institut Gustave Roussy en France)<sup>8</sup>.

Par ailleurs, l'entreprise IBA collabore avec l'université de Pennsylvanie (Philadelphie, USA) afin de réaliser une étude clinique sur le Proteus®PLUS dans le cadre d'un « *Investigational device exemption* » (IDE)<sup>9</sup>, sur la protonthérapie ConformalFLASH, (voir chapitre 5.2.4).

<sup>8</sup> <https://www.flashknife-project.com/project>.

<sup>9</sup> <https://www.iba-worldwide.com/iba-and-university-pennsylvania-partner-advance-research-conformalflashr-therapy>

## 4.2 Mise en œuvre clinique d'un dispositif médical pour la RT-UHDD

A la date de rédaction du présent rapport, peu de documents comportant des recommandations pour la mise en œuvre clinique d'un dispositif pour la RT-UHDD sont disponibles. Ce chapitre présente les éléments d'intérêt identifiés concernant la métrologie des faisceaux de RT-UHDD et la sécurisation du faisceau de traitement, ainsi que des éléments issus du retour d'expérience du CHUV de Lausanne ([Spruijt et al., 2024](#); [Taylor et al., 2022](#); [Zou et al., 2023](#)).

### 4.2.1 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).

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.

La saturation des chambres à ionisation dues à la recombinaison des ions ([Gómez et al., 2022](#); [McManus et al., 2020](#); [Petersson et al., 2017](#)) est donc problématique pour l'étalonnage des faisceaux UHDD et leur monitoring.

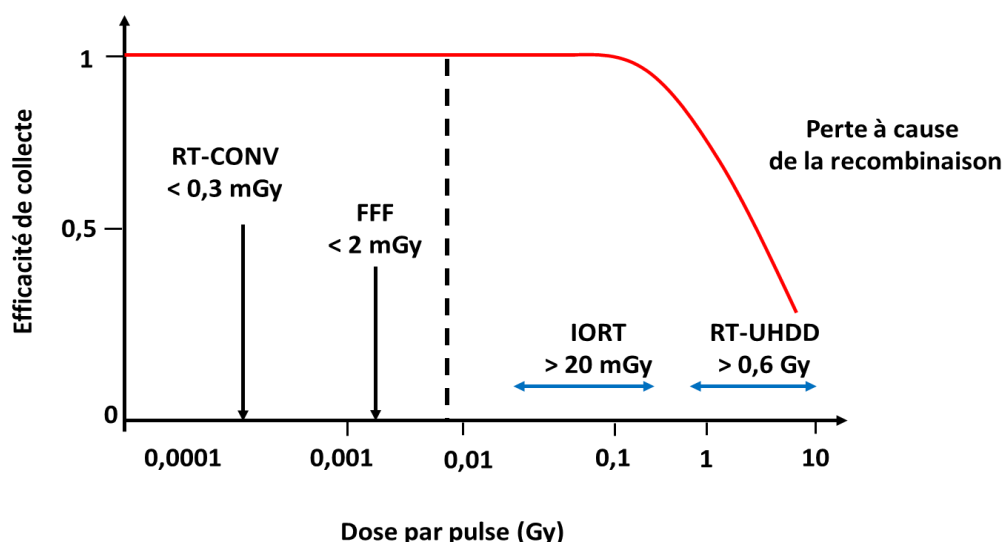
#### 4.2.1.1 Les chambres à ionisation : efficacité de collecte en RT-UHDD

L'efficacité de collecte est définie comme le rapport entre la charge mesurée et le nombre de paires d'ions créées par ionisation ([Szpala et al., 2021](#)).

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 ([Gómez et al., 2022](#); [McManus et al., 2020](#); [Petersson et al., 2017](#); [Szpala et al., 2021](#)).

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 ([Szpala et al., 2021](#)).

La [Figure 4](#) 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 ([Petersson et al., 2017](#)). 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 ([Petersson et al., 2017](#)).



**Figure 4. Exemple montrant l'efficacité de collecte des ions en fonction de la dose par pulse, par des chambres telles que Markus, d'après (Pettersson et al., 2017).**

Pettersson et al., (2017) ont ainsi montré qu'au-delà d'environ 0,1 Gy/pulse, l'efficacité de collecte des charges de la chambre Markus chute (voir figure 4 ci-avant). Par ailleurs, Bourgouin et al., 2020 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.

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

Du fait de la non-applicabilité directe des formalismes de référence d'étalonnage (AIEA TRS), des groupes de travail ont été constitués pour avancer sur la métrologie des faisceaux à utiliser en RT-UHDD. Ont notamment été identifiés :

- le projet FLASH «UHDpulse» ;
- le groupe de travail de l'AAPM Task Group No. 359 - FLASH (ultra-high dose rate) radiation dosimetry.

##### **Projet FLASH «UHDpulse» : Metrology for advanced radiotherapy using particle beams with ultra-high pulse dose rates**

Le projet FLASH «UHDpulse» (<http://uhdpulse-empir.eu/>) dans le cadre du programme EMPIR (European Metrology Programme for Innovation and Research) est soutenu sur la période 2019 – 2023 par l'association européenne des instituts nationaux de métrologie (European Association of National Metrology Institutes, EURAMET), (Schüller et al., 2020).

Certains centres et laboratoires de recherche en France ou en Europe sont parties prenantes de ce projet, dont le laboratoire de physique corpusculaire de Caen, l'Institut Curie à Paris et le CHUV à Lausanne. Ce projet est coordonné par l'Institut national de métrologie allemand (PTB). Son objectif général est de fournir des outils métrologiques nécessaires pour établir la traçabilité des mesures de dose en RT-UHDD. Le travail, réparti en plusieurs « work-packages », a pour objectifs :

- d'élaborer un cadre métrologique pour la dosimétrie de référence des faisceaux à très haut débit de dose ;
- d'établir une référence primaire d'étalonnage des dosimètres et de déterminer des facteurs de correction associés ;

- 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 ;
- de publier des recommandations pour des procédures de contrôle de qualité.

### Le Task Group No. 359 de l'AAPM<sup>10</sup>

Des travaux sont en cours aux Etats Unis, par un groupe de travail du Comité 3 de l'AAPM, le Task Group No. 359 - FLASH (ultra-high dose rate) radiation dosimetry. Les principaux objectifs des travaux de ce groupe sont :

- d'évaluer l'adéquation des équipements de mesure de dose avec la RT-UHDD tels que les chambres à ionisation, les films, les diodes, la cage de Faraday, etc ;
- d'évaluer les facteurs affectant les caractéristiques dosimétriques du faisceau UHDD, par rapport à la RT-CONV;
- d'établir des recommandations sur l'étalonnage et la dosimétrie pour la RT-UHDD.

#### 4.2.1.3 Système de sécurité du faisceau en RT-UHDD

L'étalonnage du dispositif médical consiste à régler son débit et à associer la dose de référence mesurée à une quantité d'unités moniteur (UM) représentative indirectement de la quantité de rayonnement produite. Classiquement en RT-CONV, les chambres moniteurs sont réglées de sorte qu'une unité moniteur corresponde à une dose de 1 cGy dans des conditions de référence. Le système de sécurité du faisceau permet ainsi d'arrêter le faisceau une fois que la dose souhaitée est délivrée. Il est constitué de deux chambres à ionisation (CI) à transmission situées à l'intérieur de la tête de l'accélérateur. Pendant l'irradiation, la charge recueillie dans chaque CI est quantifiée en nombre d'UM. Une fois que le nombre d'UM prédéterminé est atteint dans la première CI, l'irradiation est arrêtée. La seconde CI est nécessaire pour faire une mesure redondante et sécuriser l'arrêt de l'irradiation si la première CI s'avérait défaillante. Ainsi, si la première CI sous-estime la dose, la seconde est utilisée pour arrêter le traitement. En pratique, l'affichage des deux CI ne doit pas se décaler de plus de 2 %, l'un par rapport à l'autre. Ce système de sécurité du faisceau a aussi une fonction de traçabilité des irradiations effectuées et doit conserver la valeur des UM délivrées lorsque l'irradiation est interrompue ou terminée.

Pour la RT-UHDD, l'utilisation de chambres à ionisation à transmission est limitée du fait de la recombinaison des ions (voir [paragraphe 4.2.1.1](#) du présent rapport) et nécessite l'application de facteurs correctifs pouvant être importants. D'autres systèmes moniteurs sont en cours de développement.

Ainsi, des études ont montré que les transformateurs de courant intégré (bobines par induction) peuvent être utilisés comme un système de surveillance pour la RT-UHDD, par exemple, le Flash Dosimeter Counter ([Trigilio et al. 2022](#)). Un prototype de transformateur de courant a été développé au LPC de Caen par ([Lahaye et al., 2022](#)). [Oesterle et al., \(2021\)](#) ont utilisé le transformateur de courant pour le système de sécurité du faisceau d'électrons Mobetron® (IntraOp, Sunnyvale, CA, USA) en temps réel. Dans cette étude, le transformateur ACCT (Bergoz Instrumentation<sup>11</sup>) a été utilisé ([Jorge et al., 2022](#)).

Une étude a été menée par ([Liu et al., 2023](#)) sur l'utilité et l'efficacité d'un double transformateur de courant de faisceau intégré au Mobetron® (IntraOp, Sunnyvale, CA, USA) 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 de surveillance fiable, capable de quantifier les performances de l'accélérateur et de capturer les paramètres physiques essentiels du faisceau, pulse par pulse.

<sup>10</sup> [https://www.aapm.org/org/structure/default.asp?committee\\_code=TG359](https://www.aapm.org/org/structure/default.asp?committee_code=TG359)

<sup>11</sup> <https://www.bergoz.com/products/acct/>

## 4.2.2 Retour d'expérience du CHUV de Lausanne sur la mise en œuvre technique de dispositifs pour les essais cliniques en RT-UHDD

Le CHUV de Lausanne a installé différents dispositifs ayant servi au traitement par RT-UHDD de patients : l'Oriatron dans le cadre du premier patient traité par RT-UHDD en 2018 et le Mobetron® dans le cadre de l'essai clinique IMPULSE (voir [paragraphe 4.1](#) du présent rapport). Ce chapitre présente les éléments recueillis concernant la mise en œuvre technique de ces deux dispositifs.

### 4.2.2.1 Mise en œuvre d'un Oriatron eRT6

Le dispositif Oriatron eRT6 (PMB, Peynier, France) est un accélérateur linéaire expérimental d'électrons (décrit au [paragraphe 5.1.1.3](#) du présent rapport). Cet accélérateur n'a pas été conçu pour une utilisation clinique et ne dispose pas de système de sécurité du faisceau, c'est-à-dire qu'il n'est pas équipé d'une chambre permettant le contrôle du faisceau. Cependant, des sondes mesurant les signaux électriques sont disponibles sur l'accélérateur et ont été utilisées à cette fin ([Jaccard et al., 2018](#)). Les éléments concernant sa mise en service ont été publiés par ([Jaccard et al., 2018](#)).

### 4.2.2.2 Mise en œuvre d'un Mobetron®

Le Mobetron® est un dispositif médical de radiothérapie per-opérateur permettant de traiter en RT-CONV et RT-UHDD (voir [paragraphe 5.1.1.1](#) du présent rapport). Il a notamment été utilisé pour l'essai clinique IMPULSE au CHUV de Lausanne (voir [paragraphe 4.1](#) du présent rapport).

Concernant sa mise en œuvre, le programme d'assurance qualité et la recette ont été réalisés en utilisant les recommandations de l'AAPM TG-72 pour la radiothérapie intra-opérateur « IORT » ([Beddar et al., 2006](#)) définies pour la RT-CONV.

En complément, des tests d'acceptance ont été réalisés pour sa mise en œuvre en RT-UHDD et sont décrits dans ([Moeckli et al., 2021](#)). Des mesures supplémentaires ont été effectuées en mode UHDD, telles que la répétabilité, la linéarité et la stabilité de la dose délivrée. Les mêmes tolérances ont été appliquées aux deux modes de radiothérapie disponibles sur le dispositif médical, RT-UHDD et RT-CONV.

Une chambre à ionisation plate de type Advanced Markus de PTW (Freiburg GmbH, Fribourg, Allemagne) a été utilisée pour l'acceptance et le contrôle quotidien du débit de dose pour la RT-UHDD. La recombinaison des ions de la chambre n'a pas été corrigée, car ces mesures étaient relatives et comparées dans un régime de débit de dose défini.

La dosimétrie de référence (les facteurs d'ouverture du collimateur, rendements en profondeur et profils de dose) a été réalisée avec d'autres dosimètres qu'une chambre à ionisation tels que l'alanine et des films.

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

Ce paragraphe présente un état des lieux des méthodes et des modèles de calcul de dose utilisés pour des faisceaux d'électrons et de protons en RT-UHDD, ainsi que les éléments identifiés portant sur la prise en charge des patients, la dosimétrie *in vivo* et la radiothérapie guidée par l'image.

### 4.3.1 Système de planification du traitement (TPS)

En RT-CONV, la planification de traitement est réalisée à l'aide d'un logiciel de planification de traitement (*treatment planning system - TPS*). Le traitement est adapté à chaque patient selon son anatomie, la position et la forme de la tumeur, et la technique utilisée. Les paramètres techniques du traitement, comme le nombre de faisceaux, l'énergie et la géométrie (position et orientation) de chaque faisceau, ou encore la modulation d'intensité du faisceau, sont optimisés.



Les tests de réception (acceptance) et de mise en service (commissioning) d'un TPS doivent reposer sur les recommandations nationales et internationales, notamment le rapport (*SFPM N° 27*) au niveau français, et les recommandations de la société américaine de physique médicale (*AAPM Medical Physics Practice Guideline 5.a.*) et AAPM TG-53 (*Fraass et al., 1998*), ainsi que les recommandations de l'AIEA formulées dans le (*AIEA TECDOC n° 1583*). En RT-UHDD, le TPS doit permettre d'aller au-delà de l'évaluation de la dose absorbée qui n'est plus un indicateur suffisant du résultat clinique (même s'il peut *a priori* être suffisant pour la prescription clinique). Ainsi, il est nécessaire de pouvoir évaluer quantitativement l'effet FLASH afin d'optimiser l'index thérapeutique (*paragraphe 2.1.* du présent rapport) dès la phase de planification.

La modélisation quantitative et précise de l'effet FLASH lors de la planification du traitement en RT-UHDD est l'un des principaux défis à relever, mais elle nécessite des progrès dans la caractérisation expérimentale de l'effet FLASH et, éventuellement, dans la compréhension de son mécanisme.

Le TPS doit 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 (*Folkerts et al., 2020*) (voir *paragraphe 3.1* du présent rapport sur les facteurs influençant l'effet FLASH).

A ce jour, aucune recommandation spécifique concernant la mise en œuvre d'un TPS pour la RT-UHDD n'existe.

En tout état de cause, les essais cliniques ont été jusqu'alors réalisés avec des traitements simples afin de montrer la faisabilité de cette modalité de traitement. La possibilité d'évaluer l'effet FLASH et d'optimiser les aspects temporels de l'irradiation sur une distribution en 3D reste nécessaire pour le développement de cette modalité de traitement en clinique à des localisations tumorales ou des traitements plus complexes.

L'état des lieux des TPS disponibles pour la RT-UHDD s'est appuyé sur une recherche des solutions proposées en contactant les principaux fournisseurs et distributeurs de TPS. L'IRSN a obtenu des réponses de la part de Varian et RaySearch laboratoires : à la date de rédaction du présent rapport, il ne semble pas exister de TPS commercialisé intégrant des spécificités associées à la RT UHDD. Cependant, la planification du traitement et la modélisation des faisceaux d'électrons et de protons UHDD sont en cours de développement par les fournisseurs.

Des travaux de recherche portant sur l'utilisation de la RT-UHDD avec des faisceaux d'électrons et de protons ont été identifiés et sont présentés ci-après.

Il est à noter que certaines solutions de planification proposent des méthodes de suivi et d'analyse statistique des résultats qui offrent la possibilité de détecter, au niveau du traitement de chaque patient, si le volume cible reçoit un débit de dose donné suffisant pour obtenir l'effet FLASH (*Folkerts et al., 2020*), par exemple, l'histogramme débit de dose – volume cible. Il s'agit d'une représentation graphique cumulative du volume cible (en ordonnée) ayant reçu un débit de dose donné exprimé en Gy/s (en abscisse), comme l'histogramme dose-volume en RT-CONV.

#### 4.3.1.1 Faisceaux d'électrons

La dose pour les faisceaux d'électrons peut être calculée par la méthode de calcul de type « Pencil Beam » ou la méthode par simulations Monte-Carlo. Cette dernière est reconnue, aujourd'hui, comme l'algorithme pouvant modéliser au plus près les phénomènes physiques liés aux dépôts d'énergie dans un milieu. À ce jour, il existe des travaux en cours de développement pour la planification (TPS de recherche) utilisant des faisceaux d'électrons UHDD et des faisceaux d'électrons de très haute énergie (very high-energy electron, VHEE) (*Böhlen et al., 2023; Konradsson et al., 2023; Rahman, Ashraf, et al., 2022; Rahman, Trigilio, et al., 2022a*).

Dans l'étude de *Vozenin, De Fornel, et al., 2019*, le TPS Elekta XiO a été utilisé et la dose a été délivrée par les accélérateurs Kinetron et Oriatron eRT6.

Par ailleurs, la méthode de Monte-Carlo a été utilisée par [Rahman, Trigilio, et al., 2022b](#) et [Rohrer Bley et al., 2022](#). Cette méthode a été intégrée dans le TPS Eclipse (Varian) pour un accélérateur 2100C/D et RayStation pour l'accélérateur Oriatron eRT6 ([Rohrer Bley et al., 2022](#)) pour calculer, sur ce dernier, la distribution de dose chez le chat.

#### 4.3.1.2 Faisceaux de protons

Les sociétés RaySearch Laboratoires et MEVION développent des techniques de planification de traitement pour la radiothérapie par protons UHDD<sup>12</sup>. De plus, la société RaySearch Laboratoires développe, en collaboration avec IBA, une version spécifique pour la RT-UHDD dans le TPS RayStation, en utilisant la méthode de ConformalFLASH<sup>13</sup>.

Dans le cadre des essais cliniques FAST-01 et FAST-02, la dose a été calculée pour le système de protonthérapie Varian ProBeam pour administrer le traitement au volume cible à un débit de dose  $\geq 40$  Gy/s, en utilisant la méthode de transmission ([Wei et al., 2022](#)).

L'étude menée par ([van Marlen et al., 2020](#)) porte sur la protonthérapie à UHDD. Le TPS Eclipse (Varian Medical Systems, USA) a été utilisé pour créer différents plans de traitement en utilisant des faisceaux de protons de 244 MeV. Cette étude a conclu que la mise en œuvre clinique de la RT-UHDD à l'aide de faisceaux de protons nécessite la prise en compte de multiples aspects dans la planification, notamment les paramètres dosimétriques, temporels et spatiaux.

Par ailleurs, d'autres études portant sur la planification de traitement ont utilisé des outils de planification développés en interne pour la recherche ([Gao et al., 2022](#); [Lomax, 1999](#); [Rothwell et al., 2022](#); [Schwarz et al., 2022](#)).

#### 4.3.2 Etat des lieux des solutions de dosimétrie in vivo disponibles

Les mesures de dose *in vivo* consistent à réaliser des mesures pendant l'irradiation du patient à l'aide de détecteurs placés de manière non-invasives sur le patient, typiquement sur la peau, ou à l'aide de détecteurs placés derrière le patient (dosimétrie de transit). Ces dosimètres peuvent être à lecture en temps réel ou différée. La dosimétrie *in vivo* en RT-CONV a été majoritairement réalisée en utilisant des diodes placées à la peau. Cependant, le choix du détecteur doit être adapté à la spécificité de la RT-UHDD (voir [chapitre 6](#) du présent rapport).

L'ensemble des études identifiées en RT-UHDD reposent sur l'utilisation des dosimètres utilisés en RT-CONV (voir [chapitre 6](#) du présent rapport).

Des études ont porté sur la dosimétrie *in vivo* pour l'irradiation des animaux, notamment les travaux de ([Vozenin, De Fornel, et al., 2019](#)) et ([Jorge et al., 2019](#)) pour le traitement de la peau des chats et des cochons. La dosimétrie a été réalisée avec un dosimètre thermoluminescent (TLD -100), l'alanine ou un film Gafchromic EBT3 ([Vozenin, De Fornel, et al., 2019](#)).

L'étude menée par ([Diffenderfer et al., 2020](#)) a porté sur l'utilisation d'un détecteur NaI couplé à un photomultiplicateur, sur des animaux irradiés par un faisceau de protons. Le détecteur NaI permet de mesurer les rayons gamma prompts et le débit de dose en temps réel.

D'autres approches ont été envisagées pour mesurer la fluence en sortie de faisceau ou pour exploiter des fichiers log, ([Kanouta et al., 2022](#)).

<sup>12</sup><https://www.raysearchlabs.com/media/press-releases/2021/raysearch-and-mevion-to-develop-next-generation-treatment-planning-techniques-for-flash-proton-radiotherapy-treatment/>

<sup>13</sup> <https://www.raysearchlabs.com/media/press-releases/2021/raysearch-and-iba-expand-their-partnership-in-proton-therapy/>

Il est intéressant de noter que des films Gafchromic ont été utilisés pour contrôler la dose du premier traitement en RT-UHDD au CHUV ([Bourhis et al., 2019](#)).

A ce stade, il convient de noter que peu d'études ont été publiées concernant la réalisation de dosimétrie *in vivo* sur l'Homme dans le cadre de traitements par RT-UHDD.

#### 4.3.3 Etat des lieux des solutions de radiothérapie guidée par l'image disponibles et techniques en cours de développement

Les dispositifs d'imagerie dans les salles de traitement sont utilisés pour vérifier et prendre en compte le positionnement du patient ou de la tumeur au cours du traitement, par rapport à la position de référence définie lors de la planification de traitement. Il s'agit de la radiothérapie guidée par l'image ou IGRT (Image Guided Radiation Therapy). L'IGRT permet d'améliorer la précision du positionnement du patient et donc la qualité du traitement ([de Crevoisier et al., 2016](#)).

En RT-CONV, outre l'utilisation de lasers en salle de traitement, plusieurs types d'imagerie pour pré-positionner un patient en radiothérapie externe peuvent être utilisés ([El Naqa et al., 2022](#)) :

- **l'imagerie par rayonnements ionisants** : cette technique est la plus couramment utilisée aujourd'hui en RT-CONV. Elle consiste soit en des images portales produites à l'aide du faisceau de traitement (MV) ou des images kV produites à l'aide d'un tube à rayons X, par exemple, les systèmes embarqués (systèmes OBI de Varian et XVI d'Elekta), ou déportés (système ExacTrac ou du CyberKnife). Il est possible de réaliser des images planaires ou volumétriques (kV-CBCT ou MVCT), ([Zou et al., 2023](#)),
- **l'imagerie non irradiante** ( basée principalement sur de la détection surfacique du patient ou l'IRM) :
  - la technique SGRT (Surface Guided Radiation Therapy) est basée sur la détection surfacique du patient. Cette technique permet de détecter l'enveloppe du patient et de la comparer en temps réel avec une image de référence. Cependant, cette technique ne donne pas d'informations sur la position interne des organes ([Chen et al., 2020](#)). [Mannerberg et al., \(2023\)](#) ont montré le potentiel avantage de cette technique pour surveiller le patient pendant le traitement et pour vérifier la position du patient en conditions RT-UHDD. Cette technique a été utilisée pour le traitement de cancer canin en RT-UHDD. La dose a été délivrée par l'accélérateur Precise (Elekta, Stockholm, Sweden) produisant des faisceaux d'électrons à UHDD,
  - l'IRM-Linac est un accélérateur de particules couplé à une IRM. La séance de traitement commence par une acquisition IRM afin d'évaluer les changements de position ou de volume de la tumeur à traiter. En comparaison avec l'image de référence, le positionnement du patient peut être adapté. A l'heure actuelle, cette technique n'est pas utilisée en RT-UHDD.

Alors que l'utilisation de l'IGRT en RT-CONV est nécessaire, le recours à l'imagerie est encore plus important en RT-UHDD du fait des doses très élevées délivrées en un nombre de séances très réduit, voire en une séance unique.

Par ailleurs, l'administration d'une dose en un temps très court nécessite une précision très importante, à la fois pour protéger les organes à risque mais aussi pour assurer le contrôle tumoral. L'utilisation de l'IGRT en RT-UHDD, en temps réel, nécessite un traitement de l'image de l'ordre de la microseconde.

A l'heure actuelle, les principaux fournisseurs de dispositifs médicaux délivrant la RT-UHDD ne proposent pas d'autres solutions que celles décrites ci-dessus. Néanmoins, les informations collectées à partir des publications montrent que des techniques sont en cours de développement pour s'adapter aux besoins spécifiques associés à la RT-UHDD.

Concernant l'imagerie *in vivo*, il existe ainsi deux techniques qui sont en cours de développement : l'imagerie Cherenkov ([Ashraf et al., 2020a](#); [Favaudon et al., 2019](#)) et l'imagerie acoustique générée par le rayonnement ionisant (*ionizing radiation acoustic imaging*), ([Oraiqat et al., 2020](#)).

La technique d'imagerie Cherenkov utilise la lumière Cherenkov qui est émise pendant l'irradiation par la peau du patient à l'endroit d'entrée et de sortie du faisceau dans le corps. Des caméras très sensibles, synchronisées à la fois avec l'accélérateur et le système d'imagerie, peuvent être utilisées pour visualiser la lumière provenant de la peau du patient permettant de réaliser une image.

L'imagerie acoustique des rayonnements ionisants est une modalité émergente d'imagerie médicale et de dosimétrie en temps réel permettant de réaliser une dosimétrie en ligne dans le volume profond irradié. Le faisceau RT-UHDD traversant le volume irradié est atténué en déposant son énergie qui est quantifiée en dose. Cette dernière provoque dans le volume irradié une augmentation locale et transitoire de la température et ainsi des ondes acoustiques. Ces ondes sont détectées par un transducteur et les signaux détectés sont traités par une chaîne d'acquisition pour former une image autour d'une région d'intérêt, (Oraiqat et al., 2020).

En RT-UHDD, ces imageries peuvent être un outil précieux pour évaluer et contrôler la dose délivrée à chaque pulse, car ces images peuvent être obtenues en même temps que l'irradiation.

Globalement, les solutions techniques d'imagerie adaptées à la RT-UHDD restent à développer.

## 5. DISPOSITIFS PERMETTANT LA DELIVRANCE DE RT-UHDD

Comme indiqué précédemment, le débit de dose moyen retenu comme seuil pour l'obtention de l'effet FLASH est généralement considéré comme étant supérieur à 40 Gy/s, même si cette valeur minimale n'est pas précisément établie et dépend des conditions d'irradiations (notamment de la structure temporelle fine du faisceau) et du système biologique étudié (Böhlen et al., 2022). Les dispositifs utilisés pour délivrer la RT-UHDD doivent donc être capables de produire des faisceaux avec un débit de dose supérieur à 40 Gy/s, débit supérieur à celui utilisé en RT-CONV (de l'ordre de 0,001 à 1 Gy/s). En pratique, la durée d'exposition est très courte, de l'ordre de quelques millisecondes. Ainsi, le défi pour la conception des accélérateurs est la capacité à délivrer, d'une manière reproductible, un haut débit de dose, dans un pulse, avec des caractéristiques physiques permettant de produire l'effet FLASH.

Le présent chapitre décrit :

- les dispositifs utilisés ou ayant vocation à être utilisés dans le cadre d'essais cliniques concernant la RT-UHDD. Ces dispositifs produisent des faisceaux d'électrons à énergie conventionnelle (4 à 24 MeV) et de protons ;
- les dispositifs à ce stade dédiés à la recherche en RT-UHDD avec des faisceaux d'électrons, de photons ou de protons, ainsi que les dispositifs en développement pour la recherche sur de nouvelles modalités de traitement comme la radiothérapie par électrons de très haute énergie VHEE (100 à 250 MeV).

### 5.1 Dispositifs utilisés ou ayant vocation à être utilisés dans le cadre d'essais cliniques en RT-UHDD

#### 5.1.1 Faisceaux d'électrons d'énergie conventionnelle

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

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

##### 5.1.1.1 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 (Palta et al., 1995).

Les principaux fournisseurs de dispositifs médicaux de radiothérapie intra-opératoire à UHDD sont :

- Intraop Medical Corporation (Sunnyvale, Californie) qui commercialise le système Mobetron® ;
- SIT (Sordina IORT Technologies, Vicenza, Italie) qui commercialise les systèmes NOVAC 7 et 11 pour la radiothérapie peropératoire conventionnelle et le LIAC FLASH pour la RT-UHDD<sup>14</sup> ;
- THERYQ qui commercialise le système FLASHKNIFE<sup>15</sup>, (voir chapitre 5.1.1.4).

La possibilité de transformer le NOVAC 7 et le Mobetron® en mode RT-UHDD a été démontrée pour le NOVAC 7 par (Felici et al., 2020), (Pimpinella et al., 2019) et par (Oesterle et al., 2021) pour le Mobetron®. Felici et al., (2020), ont montré la possibilité d'obtenir et de faire varier la dose par pulse et le débit de dose qui sont nécessaires pour la RT-UHDD en ajustant la distance source-surface et le système de collimation (tableau 4).

Les caractéristiques du Mobetron® et du NOVAC 7 sont synthétisées dans le tableau 4 ci-après (Pimpinella et al., 2019). Le Mobetron® utilisable pour la RT-UHDD est illustré à la figure 5 ci-après. Le LIAC FLASH est illustré à la figure 6 ci-après.

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

**Tableau 4. Caractéristiques des faisceaux produits par les dispositifs médicaux de radiothérapie peropératoires modifiables pour la RT-UHDD : Mobetron<sup>16</sup> et NOVAC 7<sup>17</sup>.**

Dispositifs médicaux	Mode	Energie (MeV)	Durée du pulse (µs)	Fréquence (Hz)	Dose par pulse	Débit de dose moyen
Mobetron®	RT-CONV	6, 9 et 12	1,2	30	~ 6 mGy	3 – 10 Gy/min
Mobetron®	RT-UHDD	6 et 9	0,5 - 4	10 - 100	1,4-1,9 Gy	>1000 Gy/s
NOVAC 7	RT-CONV	3,5,7 et 9	2,5	5 - 30	13 cGy	39 Gy/min
NOVAC 7	RT-UHDD	7	2,5	30	3 à 18 Gy	3 à 540 Gy/s

<sup>14</sup> <https://www.soiort.com/flash-clinical-technology/>

<sup>15</sup> FLASHKNIFE Electron Beam FLASH Radiotherapy System | THERYQ (theryq-alcen.com)

<sup>16</sup> FLASH Ultra-high Dose Rates (UHDR) Electron Radiotherapy (intraop.com)

<sup>17</sup> <https://www.soiort.com/novac-11/>



Figure 5. Illustration de l'accélérateur Mobetron® modifiable pour délivrer de la RT-UHDD<sup>18</sup>.



Figure 6. Illustration de l'accélérateur LIAC FLASH<sup>19</sup>.

### 5.1.1.2 Dispositifs médicaux de radiothérapie externe conventionnelle modifiés

A partir de 2017, des travaux ont été publiés décrivant la conversion d'un accélérateur clinique utilisé en RT-CONV pour délivrer des faisceaux d'électrons à ultra haut débit de dose :

- le groupe de (Schüler et al., 2017) a publié une étude sur la possibilité de convertir un Clinac Varian 21EX (Varian Medical Systems Inc., Palo Alto, CA) afin de délivrer des faisceaux d'électrons de 9 et 20 MeV pour atteindre des débits de dose allant de 74 à 220 Gy/s.
- Lempart et al., (2019) a publié une étude sur l'utilisation d'un accélérateur linéaire Precise (Elekta AB, Stockholm, Suède) afin de produire un faisceau d'électrons de 8 MeV à UHDD pour atteindre des débits de dose moyens allant de 30 à 300 Gy/s.

<sup>18</sup> <https://intraop.com/flash-radiotherapy-electrons/>

<sup>19</sup> <https://www.soiort.com/flash-clinical-technology/>

- [Rahman et al., \(2021\)](#) a décrit une méthode similaire de conversion d'un Varian Clinac 2100 C/D (Palo Alto, CA) pour délivrer la dose en électrons UHDD à 10 MeV, pour atteindre un débit de dose moyen d'environ 290 Gy/s.
- [Dal Bello et al., \(2023\)](#) a décrit une méthode similaire de conversion d'un Varian TrueBeam MR 2.7 SN 1001 (Palo Alto, USA) pour délivrer la dose en électrons UHDD à 16 MeV dans le cadre d'un traitement isocentrique avec une taille de champs de 10x10 cm<sup>2</sup>, le débit de dose moyen pouvant atteindre environ 256 Gy/s.

### 5.1.1.3 Dispositif industriel : Oriatron eRT6 (PMB-Alcen)

Le dispositif utilisé ayant permis de traiter le premier patient par RT-UHDD au CHUV de Lausanne est un accélérateur linéaire d'électrons Oriatron eRT6 (PMB-Alcen), ([Bourhis, Sozzi, et al., 2019](#)). L'Oriatron eRT6 est un prototype d'accélérateur linéaire d'électrons développé initialement pour des études pré-cliniques en RT-UHDD (voir [Figure 7](#) ci-après). Afin de pouvoir générer des faisceaux d'électrons à haut débit de dose, l'accélérateur est spécifiquement conçu pour fonctionner à un courant de faisceau beaucoup plus élevé que les machines cliniques conventionnelles ([Jaccard et al., 2018](#)).

Il a été utilisé sur plusieurs espèces animales (poisson-zèbre, souris, chats, cochons, etc). Il fournit les énergies nominales de 3 MeV, 4 MeV, 6 MeV et 7 MeV et permet d'étudier des débits de dose variables allant de quelques Gy/min à des centaines de Gy/s ([Jaccard et al., 2018](#)). Le [tableau 5](#) ci-après présente les paramètres du faisceau produit par l'Oriatron eRT6 pour les deux modes de radiothérapie disponibles sur ce dispositif ([Jaccard et al., 2018](#)).

**Tableau 5. Paramètres caractéristiques du faisceau pour les modes conventionnel et UHDD de l'Oriatron eRT6, ([Jaccard et al., 2018](#)).**

Paramètres	Unité	RT-CONV	RT-UHDD
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	0,05	200
Débit de dose moyen dans le pulse	Gy/s	4,9 x10 <sup>3</sup>	4,5 x10 <sup>5</sup>



Figure 7. Illustration de l'accélérateur Oriatron eRT6<sup>20</sup>.

#### 5.1.1.4 Dispositifs médicaux dédiés, développés spécifiquement : Le FLASHKNiFE par THERYQ (groupe ALCEN)

Le FLASHKNiFE est un dispositif spécialement développé pour délivrer des faisceaux d'électrons UHDD. C'est un accélérateur monté sur une base mobile, d'énergie allant jusqu'à 10 MeV et dimensionné pour délivrer des débits de dose jusqu'à 350 Gy/s. Au vu des énergies disponibles, il est conçu pour traiter des tumeurs superficielles ou peu profondes (jusqu'à 3 cm)<sup>21</sup>. Il a été conçu pour délivrer des traitements par radiothérapie externe et peropératoire. A ce jour, le FLASHKNiFE ne dispose pas du marquage CE comme dispositif médical<sup>22</sup>. Un premier équipement de ce type a été installé au CHUV de Lausanne (Suisse) en 2022 puis en France à l'institut Gustave Roussy à Villejuif en 2023<sup>23</sup>. Il existe aussi des installations FLASHKNiFE à Lisbonne et à Erlangen<sup>24</sup>.



Figure 8. Illustration de l'accélérateur FLASHKNiFE<sup>25</sup>.

#### 5.1.2 Faisceaux de protons

Plusieurs constructeurs proposent des accélérateurs en protonthérapie (Jolly et al., 2020). Les deux principaux dispositifs médicaux aujourd'hui commercialisés sont les Proteus (IBA - Ion Beam Applications S.A.) et ProBeam® (Varian).

<sup>20</sup> [https://www.pmb-alcen.com/sites/pmb-alcen/files/pdf/plaquette\\_linac\\_ndt\\_1.pdf](https://www.pmb-alcen.com/sites/pmb-alcen/files/pdf/plaquette_linac_ndt_1.pdf)

<sup>21</sup> <https://www.theryq-alcen.com/flash-radiation-therapy-products/flashknife>

<sup>22</sup> <https://www.pmb-alcen.com/fr/pmb/theryq>

<sup>23</sup> <https://www.gustaveroussy.fr/fr/un-nouvel-equipement-de-radiotherapie-flash-gustave-roussy>

<sup>24</sup> <https://www.flashknife-project.com/project/>

<sup>25</sup> <https://www.theryq-alcen.com/flash-radiation-therapy-products/flashknife>



Les dispositifs d'IBA délivrent des faisceaux produits par des cyclotrons, Proteus®PLUS ou Proteus®ONE<sup>26-27</sup>. L'énergie en sortie de cyclotron est de 230 MeV. Cette énergie peut être réduite par un « range shifter » installé dans la tête de traitement (nozzle). La dose est délivrée par le Proteus®PLUS et le Proteus®ONE, en balayant un faisceau-crayon (PBS) (voir [paragraphe 3.1.2.2](#) du présent rapport). De plus, grâce à un « ridge filter » (spécifique à chaque patient), la distribution SOBP est créée en 3D, (voir [paragraphe 3.1.2.2](#) du présent rapport).

[Diffenderfer et al., \(2020\)](#) et [Patriarca et al., \(2018\)](#) 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 supérieur à 40 Gy/s pour obtenir l'effet FLASH. Dans la 1<sup>ère</sup> étude, la technique passive a été utilisée. Dans la 2<sup>ème</sup> étude, la technique de PBS délivrée par l'accélérateur IBA Proteus® Plus a été utilisée.

[Girdhani et al., \(2019\)](#) ont montré, au cours d'une étude pré-clinique, la possibilité de délivrer la RT-UHDD avec un débit de dose de 40 Gy/s en utilisant l'accélérateur Varian ProBeam®<sup>28</sup>.

## 5.2 Installations de 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.

### 5.2.1 Faisceaux d'électrons d'énergie conventionnelle

#### 5.2.1.1 Accélérateur Oriatron (PMB-Alcen, France)

Le dispositif Oriatron est décrit dans le [paragraphe 5.1.1.3](#) du présent rapport. Ce dispositif industriel a été utilisé pour le traitement du premier patient par RT-UHDD.

#### 5.2.1.2 Accélérateur Kinetron (CGR-MeV, Buc, France)

L'accélérateur Kinetron (CGR-MeV, Buc, France) fournit un faisceau d'électrons avec une énergie nominale de 4,5 MeV. Ce dispositif peut fonctionner en deux modes d'irradiation ([Lansonneur P et al., 2019](#)):

- mode conventionnel, pour lequel le débit de dose moyen est inférieur à 0,03 Gy/s ;
- mode UHDD, pour lequel des débits de dose instantanés peuvent atteindre  $2 \times 10^7$  Gy/s.

La durée de pulse est comprise entre 0,1 – 2,2  $\mu$ s en mode UHDD et 3  $\mu$ s en mode conventionnel. La fréquence de répétition pour les deux modes est comprise entre 10 et 200 Hz.

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

Un accélérateur de type ElectronFlash est installé à l'Institut Curie (Orsay, France) ([Figure 9](#) ci-après). Conçu pour délivrer un faisceau d'électrons de 5 à 9 MeV, à UHDD, supérieur à  $10^6$  Gy/s par pulse, il est dédié à l'irradiation UHDD pour des études radiobiologiques et pré-cliniques.

L'étude menée par [Giuliano et al., 2023](#) a montré une relation linéaire entre la dose délivrée et le temps de pulse. Les résultats montrent également 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.

<sup>26</sup> <https://www.iba-protontherapy.com/proteus#proteus-one>

<sup>27</sup> <https://www.iba-protontherapy.com/proteus#proteus-plus>

<sup>28</sup> <https://www.varian.com/fr/node/4219>



Figure 9. L'accélérateur ElectronFlash (SIT - Sordina IORT Technologies )<sup>29</sup>.

### 5.2.2 Faisceaux d'électrons de très haute énergie (VHEE)

La radiothérapie par des faisceaux d'électrons de très haute énergie (Very High Electron Energy - VHEE) a été proposée pour la première fois dans les années 2000 dans la gamme d'énergie de 100 à 250 MeV.

La technique VHEE permet d'envisager le traitement par faisceaux d'électrons de tumeurs profondes (voir Figure 10 ci-après), par rapport aux faisceaux d'électrons d'énergie conventionnelle qui limitent les traitements aux lésions superficielles (DesRosiers et al., 2000; Papiez et al., 2002).

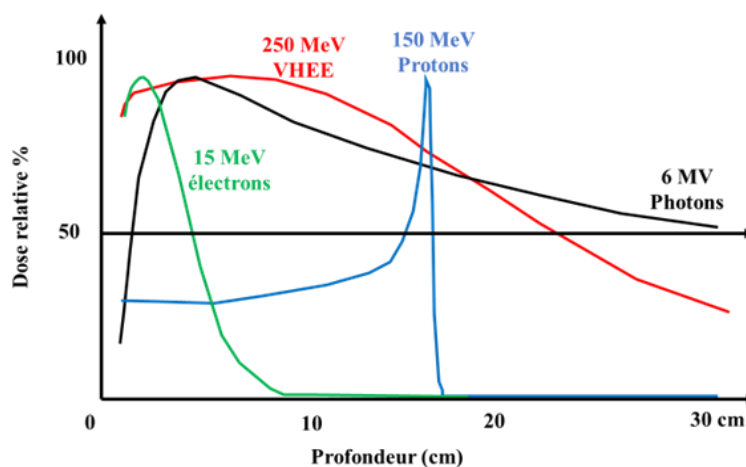


Figure 10. Comparaison de rendements en profondeur d'un faisceau d'électrons à 15 MeV et VHEE à 250 MeV, faisceau de photons de 6 MV et faisceau de protons de 150 MeV<sup>30</sup>.

<sup>29</sup> <https://www.soiort.com/flash-rt-technology/>

<sup>30</sup> <https://indico.cern.ch/event/578818/contributions/2487012/attachments/1435583/2207629/strathclydeVHEE2.pdf>

La structure temporelle d'un faisceau VHEE, dont la durée du pulse est de l'ordre de quelque ns à fs, diffère de celle de la RT-UHDD utilisant des faisceaux d'électrons d'énergie conventionnelle ou protons, dans laquelle la durée du pulse est de l'ordre de ms à  $\mu$ s ([Schüller et al., 2020](#)).

Des travaux de recherche reposant sur l'utilisation des faisceaux VHEE sont présentés ci-après, notamment l'utilisation de l'interaction laser-plasma permettant d'accélérer des électrons de 50 à 250 MeV et l'utilisation des accélérateurs linéaires compact à band C ([Faillace et al., 2022](#)) et [Palumbo et al., 2023](#)).

**Au niveau international**, les installations suivantes peuvent être mentionnées :

- **CLEAR** : CERN Linear Electron Accelerator for Research ([Korysko et al., 2022](#); [Poppinga et al., 2020](#));
- **SPARC**: The Sources for Plasma Accelerators and Radiation Compton with Lasers and Beams linac at the INFN-LNF (Italy) ([Giuliano et al., 2021](#)) ;
- **CLARA** : Compact linear accelerator for research and applications at Daresbury Laboratory (UK), ([Angal-Kalinin et al., 2020](#)) ;
- **PITZ** : The Photo Injector Test facility at DESY in Zeuthen (Germany), ([Stephan et al., 2022](#));
- **AWA** : Argonne Wakefield Accelerator at Argonne National Laboratory<sup>31</sup> ;
- **Inverse Compton Scattering Source at Tsinghua University**, ([Jiaru et al., 2020](#)) ;
- **FRIDA** en Italie (Flash Radiotherapy with high Dose-rate particle beams)<sup>32</sup>, ([Faillace et al., 2022](#), [Giuliano, Bosco, et al., 2023](#)) ;
- Un projet aux Etats-Unis a évalué la faisabilité de développer un accélérateur pour délivrer un faisceau d'électrons de 40 MeV, en basant sur la technologie du **PHASER** (Pluridirectional high-energy agile scanning electronic radiotherapy) ([Breitkreutz et al., 2020](#)).

**Au niveau européen** :

En 2022, un accord portant sur le développement et la construction du premier appareil pour la RT-UHDD en utilisant la technique VHEE a été signé entre le CHUV de Lausanne (Suisse), le centre européen pour la recherche nucléaire (CERN) et la société THERYQ (groupe ALCEN)<sup>33</sup>. Cet appareil, dénommé FLASHDEEP, est fondé sur la technologie CLIC (Compact Linear Collider) du CERN. Il utilise des faisceaux VHEE de 100 à 200 MeV. L'objectif annoncé par le constructeur est de traiter, en moins de 100 ms, tous types de cancers jusqu'à une profondeur de 20 cm<sup>34</sup>.

**Au niveau français** :

A la date de publication du présent rapport, l'IRSN a connaissance de 2 partenariats mis en place dans le domaine des VHEE et de la radiothérapie UHDD :

- Un partenariat annoncé en juillet 2022, entre l'Institut Curie et Thales prévoit la création d'une plateforme Flash utilisant des faisceaux d'électrons VHEE. Cette plateforme permettra d'étudier la pertinence de la technique chez l'Homme. La construction est envisagée au cœur du site de l'Institut Curie à Orsay. Le projet portera sur plusieurs années et s'articulera en deux temps<sup>35,36</sup> :
  - définir et standardiser la modalité FLASH VHEE, d'ici 2026.
  - déployer les installations de VHEE FLASH dans les hôpitaux, d'ici 2028.

<sup>31</sup> <https://www.anl.gov/awa/awa-facility>

<sup>32</sup> <https://web.infn.it/FRIDA/index.php/en/>

<sup>33</sup> <https://www.theryq-alcen.com/flash-radiation-therapy-products/flashdeep-world-first-cancer-radiotherapy>

<sup>34</sup> <https://www.chuv.ch/fr/chuv-home/espace-pro/journalistes/communiqués-de-presse/détail/le-chuv-le-cern-et-la-société-teryq-sassocient-pour-une-première-mondiale-dans-le-traitement-du-cancer-par-radiothérapie>

<sup>35</sup> <https://curie.fr/actualite/innovation/radiothérapie-flash-linstitut-curie-et-thales-sassocient-pour-creer-une>

<sup>36</sup> [https://www.thalesgroup.com/fr/monde/groupe/press\\_release/radiothérapie-flash-electrons-tres-haute-energie-linstitut-curie-et](https://www.thalesgroup.com/fr/monde/groupe/press_release/radiothérapie-flash-electrons-tres-haute-energie-linstitut-curie-et)

- Début février 2024, THERYQ et Gustave Roussy ont annoncé avoir été sélectionnés dans le cadre de l'appel à projets « i-Démo » de France 2030, opéré pour le compte de l'Etat par Bpifrance pour le projet « FLASHDEEP ». Il est donc prévu que le premier dispositif clinique FLASHDEEP soit installé en France, à Gustave Roussy, à partir de fin 2026, afin de mener des essais cliniques auprès de patients éligibles. Il est prévu que les premiers essais démarrent en 2027 et concernent les cancers inopérables du pancréas et du cerveau <sup>37</sup>.

### 5.2.3 Faisceaux de photons

La production de faisceaux de photons d'énergie de plusieurs MeV et de haut débit de dose, requise pour les conditions FLASH, est altérée par les limitations techniques du refroidissement des cibles dans les accélérateurs (Wang et al., 2017). En outre, des courants de faisceaux typiques des accélérateurs linéaires ne sont pas suffisants pour générer des faisceaux de photons à UHDD (Montay-Gruel et al., 2022).

Les installations de synchrotron sont une source potentielle de rayons X à UHDD. A titre d'exemple, l'installation européenne de rayonnement synchrotron (ESRF), située à Grenoble (France), produit des rayons X (102 KeV) à des débits de dose instantanés pouvant atteindre 18 000 Gy/s, (Montay-Gruel et al., 2017, 2018).

Le premier dispositif clinique délivrant des faisceaux de photons UHDD a été conçu par l'équipe de l'université de Stanford (Maxim et al., 2019). Il s'agit d'un prototype PHASER (Pluridirectional high-energy agile scanning electronic radiotherapy) qui comprend des solutions pour intégrer 16 lignes de faisceaux produisant des photons de 10 MV. Un accélérateur prototype (DRAGON) a également été développé et comprend 16 klystrons. Les sorties de plusieurs klystrons peuvent être combinées par une modulation appropriée des phases à travers un réseau de distribution de puissance (RF phased-Array Power Distribution).

Par ailleurs, une étude chinoise, menée par (Gao et al., 2022), a montré la faisabilité d'obtenir l'effet FLASH avec des photons (Yang et al., 2024). Dans cette étude, la plateforme de recherche en radiothérapie avancée (platform for advanced radiotherapy research, PARTER) a été utilisée pour produire un faisceau de photons de 6 à 8 MV à UHDD, le débit de dose instantané allant jusqu'à  $4,10^6$  Gy/s, ce qui correspond à un débit de dose moyen d'environ 750 Gy/s (Gao et al., 2022).

Également, une plateforme de recherche est en cours de développement au centre national des accélérateurs de particules du Canada (TRIUMF) dans le laboratoire ARIEL (Advanced Rare Isotope Laboratory) pour obtenir l'effet FLASH avec un faisceau photons de 10 MV à UHDD, délivrant un débit de dose  $> 40$  Gy/s (Esplen et al., 2022).

### 5.2.4 Faisceau de protons

La plateforme d'irradiation du cyclotron ARRONAX (Accélérateur pour la Recherche en Radiochimie et Oncologie) dispose d'un cyclotron isochrone qui a été installé à l'Université de Nantes en 2007-2008 et mis en service en 2010. Ce dispositif est destiné à la recherche et à la production de radioisotopes pour la médecine. Le cyclotron est capable de produire un faisceau à UHDD en protons (énergie de 35 à 70 MeV) et en ions hélium (68 MeV). Ces faisceaux sont adaptés pour des études en radiobiologie et préclinique (petit animal) dans des conditions conventionnelles et UHDD. Le débit de dose, dans le plateau du pic de Bragg, est de l'ordre de quelques Gy/min en conditions conventionnelles et 100 kGy/s en conditions UHDD (Poirier et al., 2021).

Le Centre de protonthérapie de l'Institut Paul Scherrer (PSI) en Suisse dispose d'un cyclotron supraconducteur compact COMET (COmpact MEDical Therapy cyclotron). Ce cyclotron délivre des faisceaux de protons UHDD en utilisant la technique de PBS.

<sup>37</sup> <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/cp-france2030-theryq-gr-020224.pdf>

[Darafsheh et al., \(2020\)](#) ont montré la possibilité de modifier le synchrocyclotron Mevion HYPERSCAN® (Mevion Medical Systems, Littleton, MA) afin de produire des faisceaux de protons UHDD.

IBA (Ion Beam Applications S.A.) et PARTICLE (Particle Therapy Interuniversity Center Leuven) ont lancé un partenariat de recherche pour le développement de ConformalFLASH. Il s'agit du premier projet de recherche FLASH réalisé dans une salle clinique<sup>38,39</sup> avec un synchrocyclotron supraconducteur, tel que celui du Proteus®ONE. ConformalFLASH® est une technique qui combine RT-UHDD avec les propriétés uniques du pic de Bragg des protons<sup>40</sup>.

Enfin, IBA (Ion Beam Applications S.A.) et le centre médical de l'université du Kansas (University of Kansas Medical Center, KUMC) ont signé un partenariat de recherche sur l'utilisation de la technique de ConformalFLASH® à l'aide de l'accélérateur IBA Proteus®ONE<sup>41</sup>.

### 5.2.5 Faisceaux d'ions carbone

Il existe peu de données sur les faisceaux d'ions carbone en conditions RT-UHDD du fait du nombre limité d'installations et des limites techniques des accélérateurs synchrotron pour atteindre les débits de dose nécessaires ([Kim & Zou, 2023](#)), ([Tinganelli et al., 2022](#)), ([Weber et al., 2022](#)).

En 2020, le groupe du centre de Heidelberg (Heidelberg Ion Therapy Center, HIT) a pu modifier les réglages de l'accélérateur pour atteindre des débits de dose moyens de plus de 100 Gy/s ([Kim et al., 2022](#)).

D'autres développements sont en cours pour atteindre des niveaux de débit de dose et des tailles de champs d'irradiation nécessaires pour la RT-UHDD. Le Centre Helmholtz GSI (Helmholtz Center for Heavy Ion Research in Darmstadt, Germany) pour la recherche sur les ions lourds a également modernisé un accélérateur synchrotron afin de pouvoir réaliser des études en RT-UHDD en utilisant des ions carbonés ([Lis et al., 2021](#)).

## 6. DETECTEURS POUR LA RADIOTHERAPIE UHDD

Pour la RT-UHDD, le choix du détecteur approprié peut être un défi et s'effectue en fonction des mesures à réaliser (telles que la mise en service, l'étalonnage d'un accélérateur, le paramétrage du système de calcul de dose ou la dosimétrie *in vivo*) ainsi que des caractéristiques du faisceau (nature du rayonnement, énergie, débit de dose, taille de champ, etc). Il existe deux techniques de dosimétrie : à lecture différée et active. La dosimétrie à lecture différée repose sur l'utilisation de dosimètres traités selon des procédés physicochimiques spécifiques à chaque technique. La dosimétrie active permet une mesure en temps réel. Plusieurs détecteurs à lecture différée et actifs existent actuellement et leur utilisation pour la RT-UHDD est envisagée pour mesurer la dose en valeur absolue ou relative.

Le présent chapitre décrit les dosimètres étudiés en RT-UHDD, pour des faisceaux d'électrons et de protons. Pour chaque dosimètre, le principe de fonctionnement est présenté et les caractéristiques précisées (paramètres physiques, structure temporelle fine des faisceaux (voir [chapitre 3.1.2](#) du présent rapport). Également pour

<sup>38</sup> [IBA and PARTICLE initiate FLASH proton therapy Research Partnership | IBA Group \(iba-worldwide.com\)](#)

<sup>39</sup> <https://www.globenewswire.com/en/news-release/2023/06/15/2688916/0/fr/IBA-et-PARTICLE-%C3%A9tablissent-un-partenariat-de-recherche-sur-la-th%C3%A9rapie-FLASH-par-protons.html>

<sup>40</sup> [https://www.iba-worldwide.com/sites/default/files/2023-05/220630\\_conformalflashalliance\\_fr.pdf](https://www.iba-worldwide.com/sites/default/files/2023-05/220630_conformalflashalliance_fr.pdf)

<sup>41</sup> <https://www.iba-worldwide.com/iba-signs-research-collaboration-agreement-university-kansas-medical-center-flash-technology>

chaque dosimètre, les conditions d'évaluation des études en termes de débit de dose instantané et moyen, ainsi que de gammes de dose étudiées sont indiquées dans un tableau.

## 6.1 Dosimètres à lecture différé

### 6.1.1 Film

Les films permettent de fournir des distributions de dose en deux dimensions, avec une excellente résolution spatiale. Il existe principalement deux types de films : les films radiographiques et les films radiochromiques (Gafchromic). Actuellement, les films Gafchromic sont les plus répandus en radiothérapie. Ils sont constitués d'un cristal monomérique sensible aux rayonnements. L'irradiation de ces films entraîne une réaction de polymérisation conduisant à un changement de couleur du film. Le principe repose sur la mesure de l'opacification du film, après l'irradiation, en déterminant la densité optique à l'aide d'un scanner (densitomètre). L'intensité de la coloration du film est proportionnelle à la dose absorbée. Par ailleurs, la mesure de la dose en valeur absolue nécessite un étalonnage des films et des numérisations au format RGB (Red-Green-Blue).

Les études portant sur l'utilisation de films Gafchromic pour la dosimétrie relative de faisceaux d'électrons et de protons UHDD ont montré que leur réponse est indépendante du débit de dose instantané et moyen, ainsi que de la dose, pour les conditions évaluées. Le [tableau 6](#) ci-après synthétise les conditions d'évaluation des films Gafchromic en RT-UHDD, qui sont développées ci-après :

- L'étude menée par ([Jaccard et al., 2017](#)) a montré que les films Gafchromic EBT3 peuvent être utilisés pour la dosimétrie de référence pour des faisceaux d'électrons UHDD, avec une incertitude de 4% ( $k = 2$ ). De plus, la réponse de ces films est indépendante de l'énergie pour des faisceaux variant de 4 MeV à 12 MeV et du débit de dose par pulse variant de  $7 \times 10^3$  à  $8 \times 10^6$  Gy/s.
- Ces résultats concordent avec les études de ([Szpala et al., 2021](#)) qui ont conclu à la possibilité d'utiliser des films Gafchromic pour des mesures de dose en valeur absolue et relative pour des faisceaux d'électrons à UHDD (délivrés par un accélérateur modifié Varian iX). Ils ont montré que le film Gafchromic EBT-XD peut être utilisé sans aucune correction de débit de dose par pulse jusqu'à  $2 \times 10^4$  Gy/s.
- [Moeckli et al., \(2021\)](#) ont utilisé des films Gafchromic EBT3 pour la mise en service de l'accélérateur Mobetron délivrant un faisceau d'électrons à UHDD, pour les études précliniques et les futurs protocoles cliniques chez l'Homme. Des rendements en profondeur et des profils ont été mesurés. Ils ont montré une bonne concordance pour le rendement en profondeur et les profils entre l'alanine et les films avec des variations à 2,2 %.
- [Giuliano et al., \(2023\)](#) ont utilisé le film Gafchromic EBT-XD pour des faisceaux d'électrons de 5 et 7 MeV délivrés par l'accélérateur ElectronFlash. Ils ont montré une très bonne concordance entre les films Gafchromic et la simulation Monte Carlo pour le rendement en profondeur et les profils, en utilisant le critère d'analyse gamma index (3%, 3mm).
- [Villoing et al., \(2022\)](#) ont utilisé le Cyclotron ARRONAX pour délivrer un faisceau de protons à UHDD de 68 MeV. Ils ont comparé trois types de films : Gafchromic EBT3, Gafchromic EBT-XD, et OrthoChromic OC-1 fabriqués par OrthoChrome Inc. (Hillsborough, NJ, USA). La dépendance de trois films au débit de dose moyen et la structure de faisceaux en conditions RT-UHDD a été étudiée. Cette étude a conclu que les films EBT3 et EBT-XD doivent être utilisés avec prudence pour la dosimétrie des faisceaux de protons UHDD de plus de 10 Gy. La sur-réponse des films augmente avec le débit de dose moyen et la dose et pourrait conduire à des surestimations non négligeables de la dose absolue. Pour un faisceau de protons de 68 MeV, leur plage de dose optimale doit être limitée à 10 Gy, et seulement pour des débits de dose moyens inférieurs à 1500 Gy/s dans le cas des films EBT3. Il n'y a pas d'impact du débit de dose moyen sur la réponse de films OrthoChromic OC-1 jusqu'à 7 500 Gy/s. A très faible dose ( $< 3$  Gy), le film OrthoChromic OC-1 peut être associé à une incertitude plus élevée.

[Romano et al., \(2022\)](#) ont rapporté les résultats de plusieurs études concernant l'utilisation de films Gafchromic pour la dosimétrie des faisceaux de protons. Les auteurs soulignent la problématique pour ces faisceaux, comme

pour d'autres faisceaux à transfert linéique d'énergie (TLE) élevé, de l'effet de « quenching » (dépendance de la quantité de lumière produite au TLE des particules incidentes) qui se manifeste par une sous réponse des films, pouvant aller jusqu'à 10% dans les faisceaux à débit de dose conventionnel (RT-CONV). Dans cette étude, les auteurs indiquent également que l'utilisation des films radiochromiques pour la dosimétrie en protons à UHDD requiert la réalisation d'études plus poussées.

**Tableau 6. Conditions d'évaluation des films Gafchromic en RT-UHDD.  $\overline{Dm}$  : Débit de dose moyen,  $\dot{D}_p$  : Débit de dose instantané par pulse,  $D_p$  : dose par pulse,  $t_r$  : durée entre 2 pulses,  $t_p$  : durée d'irradiation par pulse,  $f$  : fréquence de répétition des pulses.**

Films Gafchromic	Accélérateurs	Faisceaux	$\overline{Dm}$ Gy/s	$\dot{D}_p$ Gy/s	Paramètres intra-pulse	Ref
EBT3	Oriatron eRT6	Electrons 6 MeV	$3 \times 10^3$	$7 \times 10^3$ à $8 \times 10^6$	$D_p = 0,2$ à $16$ Gy/pulse $t_p = 0,5$ à $2,2$ $\mu$ s $f = 10$ à $200$ Hz	Jaccard et al., 2017
EBT-XD	Varian iX	Electrons 18 MeV	$0,1$ à $10^3$	$2 \times 10^4$	$D_p = 0,001$ à $10$ Gy/pulse $t_p = 3$ $\mu$ s	Szpala et al., 2021
EBT-XD	ElectronFlash	Electrons 5 et 7 MeV	100	$10^6$	$D_p = 0,001$ à $17,5$ Gy/pulse $t_p = 1-4$ $\mu$ s $f = 250$ Hz	Giuliano et al., 2023
EBT3	Mobetron	Electrons 6 et 9 MeV	$> 700-800$	NA	$D_p = 2-15$ Gy/pulse $t_p = 1-4$ $\mu$ s $f = 30-90$ Hz	Moeckli et al., 2021
EBT3 et EBT-XD	Cyclotron ARRANAX	Protons 68 MeV	0,25, 40, 1500, et 7500	6,3 à 7500	$D_p = 2 - 130$ Gy/pulse $t_p = 0,1-16,67$ ms $f = 100, 53,3$ et $2000$ Hz	Villoing et al., 2022

### 6.1.2 Alanine

Le dosimètre à l'alanine est un équivalent tissus et est utilisé pour les mesures de très fortes doses. Il est utilisable dès 10 Gy avec des incertitudes compatibles avec les applications en thérapie. Gondré et al., (2020) ont montré que la technique de spectres de résonance paramagnétique électronique de l'alanine permet d'atteindre des incertitudes de l'ordre de  $\pm 2$  %.

L'irradiation produit des radicaux dont la concentration, proportionnelle à la dose, est lue par spectroscopie de résonance paramagnétique électronique (RPE). Il présente plusieurs caractéristiques intéressantes tels qu'une mesure non destructive, la reproductibilité, un faible fading et une large gamme de mesure de dose (voir tableau 8 ci-après).

Jorge et al., (2019) ont montré que l'alanine est indépendante du débit de dose moyen allant jusqu'à 1050 Gy/s en utilisant un faisceau d'électrons de 6 MeV délivré par l'Oriatron eRT6 (PMB-Alcen, France). Ils ont montré que la dose mesurée par l'alanine est en accord à  $\pm 3$ % avec les mesures par des films Gafchromics et TLD.

Moeckli et al., (2021) ont utilisé l'alanine pour la mise en service de l'accélérateur médical Mobetron délivrant un faisceau d'électrons à UHDD de 6 et 9 MeV (voir tableau 7 ci-après), pour les études précliniques et les futurs protocoles cliniques chez l'Homme.

Il est intéressant de noter également que le CHUV de Lausanne a utilisé un dosimètre à l'alanine pour contrôler la dose délivrée au premier patient traité par RT-UHDD en faisceau d'électrons en 2018. Ainsi, la dose en valeur absolue a été mesurée au centre du faisceau, en utilisant des pastilles d'alanine.

**Tableau 7. Conditions d'évaluation des dosimètres à l'alanine en RT-UHDD.  $\overline{Dm}$  : Débit de dose moyen,  $\dot{D}_p$  : Débit de dose instantané par pulse,  $D_p$  : dose par pulse,  $t_p$  : durée d'irradiation par pulse, f : fréquence de répétition des pulses.**

Alanine	Accélérateurs	Faisceaux MeV	$\overline{Dm}$ Gy/s	$\dot{D}_p$ Gy/s	Paramètres intra-pulse	Ref
Pastilles d'alanine (Bruker, USA)	Oriatron eRT6	Electrons 6	0,078 et 1050	NA	Dp= 1,3- 8 Gy/pulse tp = 1,8-2 $\mu$ s f = 100 Hz	Jorge et al., 2019
Pastilles d'alanine	Mobetron	Electrons 6 et 9	> 700 -800	NA	Dp =2-15 Gy/pulse tp = 1-4 $\mu$ s f = 30-90 Hz	Moeckli et al., 2021

### 6.1.3 Dosimètre thermoluminescent (TLD)

Les dosimètres thermoluminescents (TLD) sont utilisés depuis de nombreuses années en RT-CONV. Le principe de détection repose sur le piégeage pendant l'irradiation des électrons et des trous dans la bande interdite, entre la bande de valence et la bande de conduction, lié à la présence d'impuretés. Après l'irradiation, la stimulation par la chaleur permet d'obtenir un signal lumineux produit par la recombinaison des électrons et des trous. Ce signal est proportionnel à la dose.

Les TLD ont montré un intérêt en RT-UHDD du fait de leur indépendance au débit de dose (voir [tableau 8](#) ci-après). Cette propriété a été démontrée par l'étude de (Karsch et al., 2012), qui a utilisé l'accélérateur ELBE délivrant un faisceau d'électrons de 40 MeV dont les résultats ont montré que la réponse des TLD est indépendante du débit de dose jusqu'à  $4 \times 10^9$  Gy/s, avec une incertitude de 2 %.

Jaccard et al., (2017) ont évalué la réponse de TLD pour des faisceaux d'électrons. La dose mesurée par des TLD a été comparée à la dose mesurée par des films EBT3, dans les mêmes conditions : débit de dose instantané allant de  $7 \times 10^3$  à  $8 \times 10^6$  Gy/s et dose allant de 2 à 20 Gy. L'étude a montré des résultats équivalents entre la dose mesurée par TLD et films dans la plage de doses et débits de dose utilisée.

Un inconvénient des TLD est qu'ils sont lus quelques heures après l'irradiation, typiquement à 24 h. En outre, une dosimétrie précise par TLD nécessite des procédures bien établies et un personnel formé pour réduire les incertitudes à des valeurs inférieures à 5%.

**Tableau 8. Conditions d'évaluation de dosimètres TLD en RT-UHDD.  $\overline{Dm}$  : Débit de dose moyen,  $\dot{D}_p$  : Débit de dose instantané par pulse,  $D_p$  : dose par pulse,  $t_r$  : durée entre 2 pulses,  $t_p$  : durée d'irradiation par pulse, f : fréquence de répétition des pulses.**

TLD	Accélérateurs	Faisceaux	$\overline{Dm}$ Gy/s	$\dot{D}_p$ Gy/s	Paramètres intra-pulse	Ref
LiF-100	ELBE	Electrons 40 MeV	$10^9$	NA	tp= 5 ps f = 26 MHz	Karsch et al., 2012
LiF-100	Oriatron eRT6	Electrons 6 MeV	$3 \times 10^3$	$7 \times 10^3$ à $8 \times 10^6$	Dp = 0,2 à 16 Gy/pulse tp= 0,5 à 2,2 $\mu$ s f = 10 à 200 Hz	Jaccard et al., 2017



#### 6.1.4 Dosimètre à luminescence stimulée optiquement (OSLD)

Le principe de l'OSL est semblable à celui de la TL en termes de piégeage. A la différence des TLD, la charge piégée est libérée lorsque le système est stimulé par une lumière. Cela donne lieu à un signal qui est directement proportionnel à la dose absorbée.

L'étude de (Karsch et al., 2012), qui a utilisé l'accélérateur linéaire supraconducteur ELBE délivrant un faisceau d'électron de 40 MeV, a montré que la réponse des OSLD (beryllium oxide) est indépendante du débit de dose jusqu'à  $4 \times 10^9$  Gy/s, comme les TLD dans la même étude (voir [tableau 9](#) ci-après).

Récemment, (Christensen et al., 2021) ont étudié la réponse d'un OSLD (matériau : Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:C) dans des faisceaux de protons en utilisant la technique PBS pour une large gamme de débits de dose allant jusqu'à 9000 Gy/s. Ils ont constaté que la réponse est indépendante du débit de dose.

**Tableau 9. Conditions d'évaluation de dosimètres OSL en RT-UHDD.  $\overline{Dm}$  : Débit de dose moyen,  $\dot{D}_p$  : Débit de dose instantané par pulse,  $D_p$  : dose par pulse,  $t_r$  : durée entre 2 pulses,  $t_p$  : durée d'irradiation par pulse,  $f$  : fréquence de répétition des pulses.**

OSLD	Accélérateurs	Faisceaux	$\overline{Dm}$	$\dot{D}_p$	Paramètres intra-pulse	Ref
Beryllium oxide	ELBE	Electrons 40 MeV	10 <sup>9</sup>	NA	tp= 5 ps f = 26 MHz	Karsch et al., 2012
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> :C	Cyclotron COMET	Protons 250 MeV	1 à ~ 10 <sup>4</sup>	150 kGy/s	tp = 0,8 tr = 14 ns f = 72,85 MHz	Christensen et al., 2021

#### 6.1.5 Dosimètre chimique de Fricke

Le dosimètre de Fricke est un dosimètre chimique, principalement constitué d'eau. Il fonctionne sur le principe d'oxydation des ions Fe<sup>2+</sup>, présents en solution, en ions Fe<sup>3+</sup> par les produits de radiolyse de l'eau. Ainsi, des ions Fe<sup>3+</sup>, absorbant à 304 nm, sont mesurables par spectrophotométrie. Cette méthode est utilisée depuis de nombreuses années dans les laboratoires de dosimétrie primaire et secondaire. Le principe du dosimètre de Fricke a aussi été utilisé pour l'élaboration de certains gels dosimétriques pour mesurer la dose absorbée en 3D<sup>42</sup>, (Ashraf et al., 2020b; O'Leary et al., 2018) .

La méthode de dosimétrie de Fricke peut être utilisée pour mesurer la dose absorbée dans des faisceaux d'électrons en RT-CONV (Schüller et al., 2020). Cependant, pour son utilisation dans des faisceaux d'électrons à UHDD, la dépendance du rendement chimique aux débits de dose UHDD doit être étudiée (Schüller et al., 2020).

<sup>42</sup> <http://www.lnhb.fr>

## 6.2 Dosimètres actifs

### 6.2.1 La calorimétrie

La calorimétrie est la principale méthode utilisée en étalonnage primaire de dosimètres. Dans cette technique, la quantité de chaleur résultant de l'irradiation est mesurée. Si la capacité thermique spécifique de l'absorbeur est connue, l'énergie déposée peut être calculée à l'aide de l'équation suivante :

$$\Delta E = m \times c \times \Delta T \quad (1)$$

où :

- $\Delta E$  est l'augmentation d'énergie,
- $(m)$  est la masse de l'absorbeur,
- $(c)$  est la capacité spécifique de l'absorbeur,
- $\Delta T$  est l'augmentation de température induite par l'irradiation.

Les mesures expérimentales effectuées ont montré la faisabilité de la mesure de la dose par calorimétrie en condition RT-UHDD (voir [tableau 10](#) ci-après).

[Bourgouin et al., \(2020\)](#) ont montré que la réponse de ce type de détecteur (calorimètre aluminium dans cette étude) est proportionnelle à la dose par pulse, dans la plage étudiée de 0,3 à 1,8 Gy/pulse. Dans cette étude, les expériences ont été réalisées en utilisant l'accélérateur d'électrons (Metrological Electron Accelerator Facility, MELAF) dédié à la recherche et installé à l'Institut national allemand de métrologie (PTB).

[Bourgouin et al., \(2023\)](#) et [Bass et al., \(2023\)](#) ont montré que le calorimètre peut être considéré comme un dosimètre de référence d'étalonnage pour des faisceaux d'électrons UHDD.

[McManus et al., \(2020\)](#) ont utilisé la calorimétrie au graphite pour mesurer la dose délivrée par un faisceau d'électrons pulsé VHEE de 200 MeV. Cette mesure a été comparée aux mesures de charge d'une chambre à ionisation plane et parallèle afin de déterminer l'efficacité de collecte de charge et d'en déduire le facteur de recombinaison des ions. Cette étude a montré que la calorimétrie peut être utilisée comme un dosimètre de référence pour la radiothérapie par VHEE.

[Lee et al., \(2022\)](#) ont utilisé la calorimétrie au graphite pour mesurer la dose délivrée par un faisceau de protons de 250 MeV. Cette mesure a été comparée aux mesures de dose par la chambre (PTW Advanced Markus) et la chambre plane et parallèle (IBA PPC05). Les mesures de dose absolue par les deux chambres tenant compte le facteur de recombinaison sont en bon accord avec la dose mesurée par calorimètre en graphite à 0,2 % avec la chambre PTW Markus, tandis que la chambre IBA PPC05 présente une sur-réponse de 3 %.

[Lourenço et al., \(2023\)](#) ont montré la possibilité d'utiliser le calorimètre pour des mesures de dose en valeur absolue pour des faisceaux de proton UHDD de 250 MeV.

**Tableau 10. Conditions de mesure de dose par calorimétrie en RT-UHDD.**  $\overline{Dm}$  : Débit de dose moyen,  $\dot{D}_p$  : Débit de dose instantané par pulse,  $D_p$  : dose par pulse,  $t_r$  : durée entre 2 pulses,  $t_p$  : durée d'irradiation par pulse,  $f$  : fréquence de répétition des pulses. MELAF : Metrological Electron Accelerator Facility, installé à l'Institut national allemand de métrologie.

Calorimétrie	Accélérateurs	Faisceaux MeV	$\overline{Dm}$ Gy/s	$\dot{D}_p$ Gy/s	Paramètres intra-pulse	Ref
aluminium	MELAF au PTB	VHEE 50 MeV	NA	NA	$D_p = 0,3 - 1,8$ Gy/pulse $t_p = 2,5 \mu s$ $f = 5$ Hz	Bourgouin et al., 2020
graphite	CLEAR au CERN	VHEE 200 MeV	0,17 – 50,41	$5,0 \times 10^6$ $3,1 \times 10^8$	à $D_p = 0,03 - 5,26$ Gy/pulse $t_p = 1$ ps $t_r = 666$ ps	McManus et al., 2020
Eau	MELAF au PTB	20 MeV	NA	NA	$D_p = 0,1-6$ Gy/pulse $t_p = 2,5 - 6 \mu s$ $t_r = 125$ s	Bourgouin et al., 2023
aluminium graphite	Elekta	6 MeV	180	NA	NA	Bass et al., 2023
graphite	Cyclotron CCHM	protons 250 MeV	~ 63	NA	NA	Lourenço et al., 2023
graphite	Cyclotron ProBeam	protons 250 MeV	> 60	NA	$t_p = 0,2$ ns $t_r = 13,7$ ns $f = 72,8$ MHz	Lee et al., 2022

### 6.2.2 Chambres à ionisation

Le fonctionnement d'une chambre à ionisation est basé sur le phénomène d'ionisation provoqué par le passage d'un rayonnement ionisant dans un milieu. Ce dernier interagit avec les molécules de gaz présentes dans la chambre, et produit des paires de cations et d'électrons.

Une étude a été réalisée par (Pettersson et al., 2017), dans le but de mesurer la dose en conditions UHDD avec une telle chambre, en tenant compte de l'effet du débit de dose (voir tableau 11 ci-après). L'accélérateur Oriatron 6e (PMB-Alcen, Peynier, France) a été utilisé pour délivrer un faisceau d'électrons. En RT-UHDD, le débit de dose moyen variait entre  $10^{-2}$  et  $10^3$  Gy/s, les débits de dose instantanés moyens dans le pulse étaient compris entre  $10^2$  et  $10^7$  Gy/s et la dose dans le pulse variait entre  $10^{-4}$  et 10 Gy. Cette étude a montré que la chambre à ionisation peut être utilisée pour mesurer la dose en utilisant des faisceaux UHDD, si la recombinaison des ions et l'effet de polarité sont pris en compte. Un modèle empirique a été proposé pour mesurer la dose avec une chambre Markus (série 1545, 1688 et 1690) en utilisant des faisceaux d'électrons UHDD. Il permet de mesurer la dose avec une incertitude de 2,8 - 4,0 % ( $k = 1$ ). Le modèle dépend de la dose par pulse et la tension de polarisation appliquée à la chambre.

Szypala et al., (2021) ont comparé différents modèles pour tenir compte de l'effet du débit de dose en utilisant une chambre à ionisation cc13 (IBA Dosimetry, Schwarzenbruck, Germany). La dose en RT-UHDD a été délivrée par un faisceau d'électrons de 9 et 16 MeV en utilisant l'accélérateur modifié de Varian iX (Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA, USA). Cette étude a conclu que l'écart moyen de dose sur l'ensemble de la gamme de débits de dose étudiée est de 7 %, avec un écart-type de 5 %, par rapport aux modèles proposés.

McManus et al., (2020) ont utilisé la chambre Roos® de PTW Type-34001 (SN : 002496) pour déterminer le facteur de recombinaison en fonction de la dose par pulse. Le faisceau d'électrons de très haute énergie VHEE (200 MeV)

a été délivré par l'accélérateur linéaire CLEAR du CERN (CERN Linear Electron Accelerator for Research). Différents modèles pour tenir compte de l'effet du débit de dose ont été comparés. Les facteurs physiques concernant la structure intra-pulse (voir [tableau 2](#) du présent rapport), notamment la dose par pulse et le débit de dose instantané par pulse ont un effet important sur le facteur de recombinaison.

[Darafsheh et al., \(2020\)](#) ont utilisé un synchrocyclotron Mevion® HYPERSCAN (Mevion Medical Systems, Littleton, MA) pour délivrer un faisceau UHDD de protons de 70 MeV dans des essais précliniques. Pour mesurer des rendements en profondeur, une chambre Bragg Peak® (type 34073, PTW Freiburg GmbH, Allemagne) a été utilisée. Selon les recommandations du fabricant, la limite d'utilisation de cette chambre en débit de dose est d'environ 40 Gy/s. Pour mesurer le débit de dose à l'entrée de faisceau et au pic de Bragg, une autre chambre plane parallèle, PPC05 (IBA Dosimetry GmbH, Allemagne), a été utilisée. En utilisant le protocole AIEA TRS-398, des débits de dose de 101 et 216 Gy/s ont été mesurés par la chambre PPC05, respectivement, à l'entrée du faisceau et au pic de Bragg. Cette dose a été comparée à la simulation Monte Carlo, dans les mêmes conditions d'irradiation, réalisée avec TOPAS (TOol for PArTicle Simulation). Cette étude a montré que les mesures réalisées à l'aide de la chambre Bragg Peak® sont en accord avec la simulation de Monte Carlo. Cependant, le débit de dose au pic de Bragg calculé par simulation Monte Carlo était de 206 Gy/s, soit 4,6 % inférieur au débit de dose mesuré par la chambre PPC05.

**Tableau 11. Conditions d'évaluation des chambres à ionisation en RT-UHDD.  $\overline{Dm}$  : Débit de dose moyen,  $\dot{D}_p$  : Débit de dose instantané par pulse,  $D_p$  : dose par pulse,  $t_r$  : durée entre 2 pulses,  $t_p$  : durée d'irradiation par pulse,  $f$  : fréquence de répétition des pulses.**

Chambres ionisation	à Accélérateurs	Faisceaux	$\overline{Dm}$ Gy/s	$\dot{D}_p$ Gy/s	Paramètres intra-pulse	Ref
PTW Markus	Oriatron eRT6	Electrons 6 MeV	$10^{-2}$ à $10^3$	$10^2$ à $10^7$	$D_p = 10^{-4}$ à 10 Gy/pulse $t_p = 1,8 \mu s$ $f = 10$ HZ	<a href="#">Petersson et al., 2017</a>
IBA cc13	Varian iX	Electrons 9 et 16 MeV	$0,1$ à $10^3$	NA	$D_p = 0,001$ à 10 Gy/pulse $t_p = 3 \mu s$ $t_r = 5,5$ ms	<a href="#">Szpala et al., 2021</a>
PTW Roos	CLEAR au CERN	Electrons (VHEE) 200 MeV	0,17 – 50,41	$5,0 \times 10^6$ $3,1 \times 10^8$	à $D_p: 0,03$ – $5,26$ Gy/pulse $t_p = 1$ ps $t_r = 666$ ps	<a href="#">McManus et al., 2020</a>
IBA PPC05 et PTW Bragg Peak®	Mevion HYPERSCAN Synchro-cyclotron	Protons 70 MeV	100 – 200	$16 \times 10^3$	$D_p: 0,16$ – $0,32$ Gy/pulse $t_p = 5$ et $20 \mu s$ $t_r = 1 \mu s$ $f = 648$ Hz	<a href="#">Darafsheh et al., 2020</a>

### 6.2.3 Diodes

Les détecteurs diodes sont constitués de cristaux semi-conducteurs (faible volume sensible) permettant de mesurer la dose en temps réel. Le principe de détection est semblable à celui de la chambre à ionisation en mesurant les charges créées dans le semiconducteur. Cependant, l'énergie nécessaire pour créer une paire (électron - ion) est plus faible que dans la chambre à ionisation, c'est pourquoi les diodes présentent une meilleure résolution en énergie.

[Rahman et al., \(2023\)](#) ont caractérisé les diodes de type SNC modèle 1118 EDGE Detector (Sun Nuclear Corporation, Melbourne, USA) sur un accélérateur de Varian Clinac 2100 C/D utilisé pour délivrer des faisceaux d'électrons UHDD de 10 MeV. Il s'agit de diodes au silicium avec une jonction diffusée de type N, d'une sensibilité nominale de 30 nC/Gy. Le détecteur EDGE a montré une linéarité de réponse vis-à-vis du débit de dose moyen allant de 25 à 200 Gy/s, une indépendance de débit de dose moyen et une indépendance à la dose par pulse pour des faisceaux d'électrons UHDD (voir [tableau 12](#) ci-après). Cette étude conclut que ce type de détecteur permet

de quantifier les caractéristiques spatiale et temporelle du faisceau, avec une résolution temporelle inférieure à la milliseconde.

Une autre diode, de type PIN tel que EDP 20-3G (IBA Dosimetry GmbH, Schwarzenbruck, Germany), a été utilisée par (Lempart et al., 2019) pour mesurer la dose délivrée par un accélérateur modifié délivrant un faisceau d'électrons UHDD de 8 MeV. Cette étude a montré que la réponse de la diode est linéaire en fonction du débit de dose par pulse, sans saturation, et sans perturbation du faisceau.

**Tableau 12. Conditions d'évaluation de diodes en RT-UHDD.**  $\overline{Dm}$  : Débit de dose moyen,  $\dot{D}_p$  : Débit de dose instantané par pulse,  $D_p$  : dose par pulse,  $t_r$  : durée entre 2 pulses,  $t_p$  : durée d'irradiation par pulse,  $f$  : fréquence de répétition des pulses.

Diodes	Accélérateurs	Faisceaux	$\overline{Dm}$ Gy/s	$\dot{D}_p$ Gy/s	Paramètres intra-pulse	Ref
SNC 1118 EDGE	Varian 2100 C/D	Electrons 10 MeV	25 à 200	NA	$D_p = 0, 1 \text{ à } 0,8 \text{ Gy/pulse}$	Rahman et al., 2023
EDP 20-3G (IBA)	Elekta Precise	Electrons 8 MeV	NA	30 à 300	$D_p = 0,18 \text{ à } 1,9$ $f = 200 \text{ HZ}$	Lempart et al., 2019

#### 6.2.4 Détecteurs Diamant

De manière générale, les diodes sont constituées d'une jonction semiconducteur (P-N). Comme les diodes, le volume sensible d'un détecteur diamant est placé entre un contact métallique et une structure de diamant de type P (diode Schottky, nommée d'après le physicien allemand Walter H. Schottky) (Kranzer et al., 2022). Après l'irradiation, des porteurs de charges (positifs et négatifs) produisent un courant de signal qui peut être mesuré à l'aide d'un électromètre.

Contrairement aux chambres à ionisation, l'avantage d'un détecteur diamant est qu'il ne présente pas d'effets de recombinaison. D'autres avantages du détecteur diamant sont l'équivalence à l'eau en nombre atomique effectif ( $Z_{\text{eff}}$ ) et le faible volume sensible.

Différents modèles de détecteurs diamant ont été testés en utilisant des faisceaux d'électrons UHDD (Kranzer et al., 2022; Marinelli et al., 2022). Ces études semblent montrer que la réponse de ce type de détecteur est bien adaptée à la RT-UHDD :

- le microDiamond (T60019, PTW-Freiburg, Germany) est un détecteur synthétique monocristallin. Il fonctionne comme une diode Schottky (Di Venanzio et al., 2015; Kranzer et al., 2022);
- le flashDiamond (60025, PTW-Freiburg, Germany) a été récemment développé par le groupe de recherche à l'institut national de métrologie allemand (PTB) en coopération avec PTW-Freiburg (Marinelli et al., 2023). Ce détecteur est spécialement conçu pour la dosimétrie de faisceau, RT-UHDD.

Les études portant sur l'utilisation d'un détecteur microDiamond ou flashDiamond pour la dosimétrie relative ont utilisé des faisceaux d'électrons RT-UHDD pour différentes conditions (voir [tableau 13](#) ci-après).

Di Venanzio et al., (2015) ont caractérisé la réponse du détecteur microDiamond en utilisant des faisceaux d'électrons (6, 8 et 9 MeV) en radiothérapie UHDD peropératoire avec l'accélérateur NOVAC11 SIT (Sordina IORT Technologies, Vicenza, Italie). Une bonne linéarité de la réponse du microDiamond a été vérifiée dans la gamme de doses allant de 0,2 à 28 Gy. Les différences entre les doses mesurées par le microDiamond et la chambre Markus (PTW 34045) étaient de l'ordre de 2%, les différences les plus importantes étant observées dans les conditions de haute énergie en utilisant une petite taille de champ, c'est-à-dire pour la dose la plus élevée par

pulse. Les résultats obtenus confirment une réponse linéaire de ce prototype jusqu'à au moins 100 mGy/pulse et une sensibilité de 1%, par rapport à celle obtenue sous l'irradiation par  $^{60}\text{Co}$ .

Marinelli et al., (2022) ont utilisé plusieurs prototypes de détecteurs microDiamond (T60019) à diode Schottky pour caractériser leur réponse en RT-UHDD en utilisant l'accélérateur ElectronFlash (SIT, Sordina IORT Technologies, Vicenza, Italie) (voir chapitre 5 du présent rapport). Les résultats expérimentaux obtenus confirment une réponse linéaire de ce prototype jusqu'à au moins 20 Gy/pulse et un débit de dose moyen d'environ 1 kGy/s. La réponse du détecteur, pour des faisceaux d'électrons de 6 et 9 MeV, s'est avérée indépendante du débit de entre 2 Gy/s et 960 Gy/s. Les résultats de l'étude concluent à la faisabilité d'utiliser un détecteur microDiamond pour les applications en RT-UHDD.

Marinelli et al., (2023) ont démontré que la réponse du détecteur flashDiamond (type 60025, PTW-Freiburg, Germany) répondait aux exigences de la dosimétrie en RT-UHDD, tels que la linéarité de la réponse à des débits de dose très élevés, un temps de réponse inférieur à la seconde et une grande résistance aux radiations. Une réponse linéaire du détecteur a été observée jusqu'à un débit de dose instantané d'au moins 2 MGy/s, sans effet de saturation. Ainsi, la mise en service de l'accélérateur ElectronFlash (SIT-Sordina IORT Technologies, Vicenza, Italie) a été réalisée à l'aide d'un détecteur flashDiamond<sup>43</sup> (voir paragraphe 5.2.1.3 du présent rapport).

**Tableau 13. Conditions d'évaluation des détecteurs diamant en RT-UHDD.  $\overline{Dm}$  : Débit de dose moyen,  $\dot{D}_p$  : Débit de dose instantané par pulse,  $D_p$  : dose par pulse,  $t_p$  : durée d'irradiation par pulse,  $f$  : fréquence de répétition des pulses.**

Diamant	Accélérateurs	Faisceaux	$\overline{Dm}$ Gy/s	$\dot{D}_p$	Paramètres intra-pulse	Ref
microDiamond	NOVAC11	Electrons 6, 8 et 9 MeV	14,3 – 56,8	NA	$D_p = 26-105$ mGy/pulse	Di Venanzio et al., 2015
microDiamond	ElectronFlash	Electrons 6 et 9 MeV	2 to 960	Quelque MGy/s	$D_p = 3,3 - 26,4$ Gy/pulse $t_p = 4$ $\mu$ s $f = 5-245$ Hz	Marinelli et al., 2022
flashDiamond	ElectronFlash	Electrons 9 MeV	NA	2 MGy/s	$D_p = 0,24$ à $7,13$ Gy/pulse $t_p = 0,7$ à $4$ $\mu$ s $f = 5$ Hz	Marinelli et al., 2023

### 6.2.5 Scintillateur

La radioluminescence désigne les phénomènes qui conduisent à la génération de lumière résultant de l'interaction des rayonnements ionisants avec les matériaux. L'utilisation des propriétés de scintillation des matériaux est l'une des plus anciennes techniques de détection des rayonnements ionisants.

Les dosimètres par fibre optique à scintillation peuvent être utilisés afin d'effectuer des mesures in vivo en temps réel avec des résolutions spatiales et temporelles élevées. Le signal radioluminescent provenant de la scintillation est proportionnel à la dose absorbée. Cependant, le principal défi de la dosimétrie par fibre optique scintillante dans les faisceaux de photons et d'électrons est que le signal de scintillation est contaminé par le rayonnement de Cherenkov produit dans la fibre optique. Ce phénomène impacte le signal enregistré et la réponse ne peut pas être directement proportionnelle à la dose. Par conséquent, le signal total doit être corrigé pour soustraire la contribution du rayonnement de Cherenkov afin de mesurer avec précision la dose absorbée dans le scintillateur. Dans la littérature, plusieurs solutions ont été proposées pour traiter le rayonnement de Cherenkov en dosimétrie par fibre optique (Darafsheh et al., 2015, 2016).

<sup>43</sup> [Diamond dosimeter lines up for FLASH radiotherapy – Physics World](#)

### a. Scintillateur inorganique

Di Martino et al., (2020) ont utilisé des scintillateurs (DoseVue DoseWire™ Series 10) irradiés par un faisceau d'électrons à 10 MeV issu de l'accélérateur NOVAC11, et une dose allant de 5 cGy à 40 Gy/pulse. Les scintillateurs ont présenté une réponse dépendant de la dose par pulse. La saturation est négligeable jusqu'à 1 Gy par pulse, puis elle augmente atteignant une valeur limite entre 11 et 36 Gy par pulse, où la saturation doit être corrigée.

Vanreusel et al., (2022) ont caractérisé différents scintillateurs en utilisant un faisceau d'électrons UHDD à 9 MeV. Pour évaluer la dépendance des scintillateurs au débit de dose, les scintillateurs ont été étalonnés dans des faisceaux de RT-CONV et RT-UHDD, puis les courbes d'étalonnage ont été comparées. La réponse de chaque scintillateur a été évaluée dans différentes conditions UHDD, notamment le nombre, la durée et la fréquence de répétition de pulses. Une relation linéaire entre la réponse des scintillateurs et la dose a été observée. Cependant, une dépendance au débit de dose a été observée dans les conditions retenues.

### b. Scintillateur en plastique

Poirier et al., (2022) ont caractérisé le scintillateur en plastique Hyperscint RP100 (Medscint) en vue de son utilisation pour la dosimétrie in vivo dans des études en biologie. Ils ont utilisé l'accélérateur Varian 21EX (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) converti pour délivrer un faisceau d'électrons 16 MeV à UHDD. La dose mesurée par le scintillateur a été comparée à la dose mesurée par des films EBT-XD. L'étude a montré une réponse reproductible et linéaire en fonction de la dose allant de 4 à 20 Gy (voir [tableau 14](#) ci-après). La mesure par scintillateur est en accord avec les mesures par film (écart de 4 à 6%), dans les conditions retenues.

**Tableau 14. Conditions d'évaluation des scintillateurs en RT-UHDD.  $\overline{Dm}$  : Débit de dose moyen,  $\dot{D}_p$  : Débit de dose instantané par pulse,  $D_p$  : dose par pulse,  $t_p$  : durée d'irradiation par pulse,  $f$  : fréquence de répétition des pulses.**

Scintillateurs	Accélérateurs	Faisceaux	$\overline{Dm}$ Gy/s	$\dot{D}_p$ Gy/s	Paramètres intra-pulse	Ref
DoseWire™ Series 10	NOVAC11	électrons 10 MeV	NA	NA	$D_p=5$ cGy à 40 Gy/pulse $f = 30$ Hz	Di Martino et al., 2020
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> :C, Mg ; Y <sub>2</sub> O <sub>3</sub> :Eu ; Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> :C ; (C <sub>38</sub> H <sub>34</sub> P <sub>2</sub> )MnCl <sub>4</sub> ; (C <sub>38</sub> H <sub>34</sub> P <sub>2</sub> )MnBr <sub>4</sub>	ElectronFlash	électrons 9 MeV	NA	NA	$D_p = 0,25 - 9$ Gy/pulse $t_p = 4 \mu s$ $f = 5$ Hz	Vanreusel et al., 2022
Plastique Hyperscint RP100	Varian 21EX C- serie	électrons 16 MeV	100	$\sim 10^5$	$D_p = \sim 0,2$ à 0,55 Gy/pulse $t_p = \sim 4 \mu s$ $f = 18 - 180$ Hz	Poirier et al., 2022

### 6.2.6 Cage de Faraday

La cage de Faraday est couramment utilisée pour mesurer la fluence ou le flux d'un faisceau de protons. La charge déposée dans le détecteur est proportionnelle au nombre de protons arrêtés dans le bloc, et donc à la fluence des protons incidents (Darafsheh et al., 2020).

D'un point de vue théorique, la cage de Faraday est un dispositif permettant de mesurer la dose en valeur absolue, et peut être considérée comme un système d'étalonnage. La cage de Faraday a une réponse indépendante du débit de dose dans les conditions retenues à chaque étude et est, à ce titre, utile pour évaluer d'autres dispositifs dosimétriques (voir [tableau 15](#) ci-après).

La cage de Faraday a également été utilisée pour la mise en service, l'étalonnage et l'assurance qualité des moniteurs de faisceaux de protons à l'institut de Paul Scherrer (PSI) ([Nesteruk & Psoroulas, 2021](#); [Winterhalter et al., 2021](#)) sur le cyclotron supraconducteur compact COMET (COmpact MEdical Therapy cyclotron). L'étude par ([Winterhalter et al., 2021](#)) a montré que la cage de Faraday est particulièrement intéressante pour des mesures en conditions UHDD en utilisant des faisceaux de proton PBS ; une réponse linéaire du détecteur à des débits de dose allant jusqu'à environ 1000 Gy/s a été observée.

[Giuliano et al., \(2023\)](#) ont utilisé la cage de Faraday pour contrôler le faisceau d'électrons délivré par l'accélérateur ElectronFlash. Le détecteur est capable de collecter plus de 93% des charges. La charge par pulse a été mesurée et le résultat a été présenté en Gy/nC, avec différents applicateurs pour une durée de pulse de 4  $\mu$ s. La dose par pulse mesurée par la cage de Faraday est en accord avec la dose mesurée par film Gafchromic EBT-XD, avec un écart de 5%.

**Tableau 15. Conditions d'évaluation de détecteurs de type cage de Faraday.**  $\overline{Dm}$  : Débit de dose moyen,  $\dot{D}_p$  : Débit de dose instantané par pulse,  $D_p$  : dose par pulse,  $t_r$  : durée entre 2 pulses,  $t_p$  : durée d'irradiation par pulse,  $f$  : fréquence de répétition des pulses.

Cage de Faraday	Accélérateurs	Faisceaux	$\overline{Dm}$ Gy/s	$\dot{D}_p$ Gy/s	Paramètres intra-pulse	Ref
aluminium	Cyclotron PSI COMET	Protons 70 à 250 MeV	1 à $\sim 10^3$	NA	$D_p = \sim 10 \mu\text{Gy}$ $t_p = 0,8$ $t_r = 14 \text{ ns}$ $f = 72,85 \text{ MHz}$	<a href="#">Nesteruk &amp; Psoroulas, 2021</a> ; <a href="#">Winterhalter et al., 2021</a>
aluminium	ElectronFlash	Electrons 5 et 7 MeV	100	$10^6$	$D_p = 0,001 \text{ à } 17,5$ Gy/pulse $t_p = 1- 4 \mu\text{s}$ $f = 250 \text{ HZ}$	<a href="#">Giuliano et al., 2023</a>

### 6.3 Synthèse des caractéristiques des détecteurs pour la RT-UHDD

Le défi en RT-UHDD porte sur la capacité du système de détection à collecter un nombre élevé de charges électriques générées pendant un temps d'irradiation très court. La forte densité d'ionisation dans le milieu sensible peut induire des recombinaisons de charge, ce qui entraîne une perte de la linéarité du signal mesuré en fonction du débit de dose.

Les outils de dosimétrie de référence actuels pour l'étalonnage, la vérification et l'assurance qualité des faisceaux de radiothérapie sont des chambres à ionisation. Cependant, les chambres à ionisation présentent des effets de recombinaison ionique dépendant du débit de dose.

Certains points doivent être considérés avant d'utiliser un détecteur en RT-UHDD ([Zou et al., 2023](#)) :

- l'indépendance au débit de dose ou la réponse linéaire du détecteur en fonction de la dose, du débit de dose et de la dose par pulse ;
- la résolution spatiale suffisante du détecteur pour réaliser des mesures de dose, notamment la planéité et la symétrie des profils des faisceaux RT-UHDD ;
- la réponse du détecteur indépendante du transfert d'énergie linéique ;

Par ailleurs, si la connaissance de la structure intra-pulse est recherchée, il est nécessaire de disposer d'un détecteur capable de mesurer avec précision les paramètres physiques du faisceau d'irradiation ; à ce jour le transformateur de courant intégré (voir [paragraphe 4.2.1.3](#)) a montré une preuve de faisabilité ([Trigilio et al., 2022](#), [Oesterle et al., 2021](#), [Gonçalves Jorge et al., 2022](#), [Romano et al., 2022](#)). Les détecteurs scintillateurs,



permettant une synchronisation avec les pulses de l'accélérateur, ont montré aussi un intérêt pour contrôler la dose délivrée (Ashraf et al., 2019).

Le **Tableau 16** ci-après synthétise les propriétés de différents types de dosimètres lors d'une utilisation dans les faisceaux UHDD.

**Tableau 16. Propriétés de différents dosimètres pour une utilisation dans des faisceaux RT-UHDD, d'après (Zou et al., 2023).** Abréviations : + : Oui, - : Non, \* : oui sous réserve ou à démontrer. TLE : transfert linéique d'énergie.

Détecteurs	Indépendance du débit de dose	Résolution spatiale en 2D	Indépendance du TLE
<i>A. Les techniques de dosimétrie passive</i>			
Film	+	+	-
Alanine	+	-*	+
TLD	+	-	+
OSLD	+	+*	+
<i>B. Les techniques de dosimétrie active</i>			
Calorimétrie	+	-	+
Chambre à ionisation	-	-	-
Diode	+*	+*	+
Diamant	+*	-*	+
Scintillateur inorganique	+*	+*	-
Scintillateur plastique	-	+	-
Cage de Faraday	+	-	+*

D'après la littérature, il n'y a pas de consensus quant au meilleur détecteur à utiliser pour la mesure de dose de référence en RT-UHDD. Ainsi, l'une des limites actuelles de la RT-UHDD est l'absence de dosimétrie de référence et traçable par rapport aux normes nationales ou internationales de métrologie.

Les détecteurs actuellement utilisés en RT-UHDD souffrent d'effets de saturation due à la recombinaison des ions, ce qui nécessite l'introduction de facteurs de correction, (Romano et al., 2022; Subiel & Romano, 2023). La communauté scientifique s'intéresse à l'identification de solutions fiables et des approches expérimentales appropriées pour la dosimétrie UHDD. Ainsi, il n'est actuellement pas possible de fournir une simple recommandation concernant les détecteurs les plus appropriés pour la dosimétrie UHDD (Romano et al., 2022).

## 7. RADIOPROTECTION DES TRAVAILLEURS ET DU PUBLIC EN RT-UHDD

Comme vu dans le [chapitre 5](#) du présent rapport, le traitement par RT-UHDD peut être effectué en utilisant soit des accélérateurs de RT-CONV ou RT peropérateur modifiés pour délivrer des faisceaux de très haut débit de dose, soit des accélérateurs dédiés, spécifiquement développés pour ce type de traitement. Cependant, la mise en place ou le remplacement d'un accélérateur dans un service de radiothérapie doit répondre aux obligations réglementaires de radioprotection des travailleurs et du public. Le présent chapitre décrit ainsi les publications identifiées concernant l'utilisation des locaux pour la RT-UHDD.

### 7.1 Données disponibles dans la littérature concernant le blindage

Les données actuellement disponibles dans la littérature concernant la radioprotection des travailleurs en RT-UHDD sont peu nombreuses. Elles concernent deux types de faisceaux utilisés en RT-UHDD :

- les électrons, de quelques MeV ou de très haute énergie (VHEE) ;
- les protons.

#### 7.1.1 Faisceaux d'électrons

##### 7.1.1.1 Faisceaux d'électrons de quelques MeV : cas de l'utilisation d'un bunker de radiothérapie préexistant

L'étude menée par ([Poirier et al., 2021](#)) (university of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD, USA) concerne un accélérateur linéaire Varian 21EX converti pour produire des faisceaux d'électrons UHDD de 16 MeV, (débit de dose 2067 Gy/min à l'isocentre). Dans le cas considéré, le bunker avait été initialement conçu pour des faisceaux de photons de 18 MV.

Dans cette étude, le débit d'équivalent de dose ambiant instantané a été mesuré, en  $\mu\text{Sv/h}$ , à l'aide d'une chambre à ionisation Inovision 451P (Fluke Biomedical, Cleveland OH) et d'un détecteur de neutrons Wendi-2 FHT 762 (Thermo Fisher Scientific), en trois points répartis au niveau de la console, la porte de la salle de traitement et dans la zone située au-dessus de la tête de l'accélérateur. L'étude a montré que les débits d'équivalent de dose mesurés au niveau de la porte du bunker et au niveau de la console sont jusqu'à 2 fois supérieurs pour un faisceau d'électrons RT-UHDD à 16 MeV, comparé à un faisceau de photons en conditions RT-CONV à 18 MV.

Par ailleurs, des mesures du débit de dose dû aux matériaux activés ont été effectuées :

- immédiatement après un tir en mode UHDD de 1,8 min (environ 3720 Gy à l'isocentre) et jusqu'à 40 minutes après l'irradiation, à l'aide d'un radiamètre,
- en trois points répartis autour de l'accélérateur : à l'isocentre, près de la tête de l'accélérateur et dans la salle à 2 m de l'isocentre à proximité de la table de traitement au niveau des pieds.

L'étude a ainsi montré que :

- immédiatement après l'irradiation UHDD, le débit de dose le plus élevé (environ  $25 \mu\text{Sv/h}$ ) a été mesuré à l'isocentre et les plus faibles près de la tête (environ  $15 \mu\text{Sv/h}$ ) et dans la salle de traitement (environ  $12,5 \mu\text{Sv/h}$ ) ;
- le débit de dose baissait en dessous de  $2 \mu\text{Sv/h}$  au bout de 10 min pour les points mesurés près de la tête de l'accélérateur et dans la salle. Cependant, pour atteindre ce débit à l'isocentre, il a été nécessaire d'attendre environ 25 min ;
- pour respecter la réglementation de  $20 \mu\text{Sv/h}$  dans les zones non contrôlées aux États-Unis (United States Nuclear Regulatory Commission, USNRC), l'épaisseur d'atténuation pour des faisceaux d'électrons UHDD de quelques MeV est similaire à celle pour des faisceaux de photons ayant une énergie comparable.

### 7.1.1.2 Faisceaux d'électrons de très haute énergie (VHEE)

Le défi le plus important en radioprotection dans le cadre de l'utilisation de la radiothérapie VHEE est la production importante de neutrons secondaires. Face à cette question, (Masilela et al., 2021) ont mené une étude numérique. La simulation a été réalisée à l'aide du code de calcul TOPAS (version 3.5), logiciel utilisant la méthode de Monte Carlo intégrant la simulation Geant4. Différentes géométries ont été simulées pour un faisceau collimaté et non collimaté en faisant varier la distance entre la source et la surface d'un fantôme d'eau pour une taille de champ de  $2 \times 2 \text{ cm}^2$ . Dans cette étude, la dose équivalente liée aux neutrons a été évaluée pour deux énergies (200 MeV et 2 GeV) dans le fantôme d'eau, se rapprochant des conditions cliniques.

La dose équivalente due aux neutrons ambiants, hors champ, dans la salle de traitement a été calculée. Des comparaisons en termes de dose équivalente due aux neutrons ambiants ont été réalisées entre des faisceaux d'électrons VHEE et des faisceaux de protonthérapie en mode conventionnel. L'étude montre ainsi que le rendement neutronique dans l'air ambiant diminue avec la distance par rapport au fantôme d'eau, mais réaugmente à proximité du mur en béton en raison des neutrons provenant des interactions dans les murs. La dose équivalente liée aux neutrons ambiants la plus élevée est d'environ 1,7 mSv/Gy pour le faisceau de 2 GeV à un angle de  $0^\circ$  par rapport à l'axe, sans utilisation d'un applicateur et à une distance de 300 cm du fantôme d'eau (à proximité du mur en béton). En retenant les mêmes conditions, la dose est de 0,13 mSv/Gy à 200 MeV.

De ces simulations, les auteurs ont conclu que :

- en utilisant une collimation physique supplémentaire du faisceau sous la forme d'un applicateur, le niveau de production de neutrons ne nécessiterait pas de blindage supplémentaire par rapport à la RT-CONV ;
- la dose équivalente due aux neutrons produits lors de l'utilisation de faisceaux d'électrons VHEE peut être considérée comme comparable à celle des traitements de protonthérapie conventionnels.

### 7.1.2 Faisceau de protons

Une étude a été réalisée par (Xiao et al., 2022) afin de caractériser le rayonnement émis en RT-UHDD par la méthode de 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 » (voir [paragraphe 3.1.2.2](#) du présent rapport).

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 ;
  - 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 :  $0^\circ$ ,  $90^\circ$ ,  $180^\circ$  et  $270^\circ$  ;
- 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 ;
  - 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 important de mentionner que le blindage dans les deux salles de traitement a été conçu pour délivrer des faisceaux de protons en RT-CONV.

Selon les auteurs de cette étude (Department of Radiation Oncology, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio, USA), ces résultats montrent que les essais cliniques en protons UHDD (FAST-01) dans cette installation pouvaient être mis en œuvre en respectant la limite de doses réglementaires en vigueur aux USA (50 mSv/an) pour les travailleurs.

Cependant, d'autres installations, dont la configuration et les modes d'utilisation (charge de travail) diffèrent de cette étude, peuvent entraîner des exigences de blindage différentes, en fonction également de la réglementation applicable dans le pays concerné.

## **7.2 Considérations techniques complémentaires**

### **7.2.1 Activation des matériaux**

Il convient de noter que, lors de l'irradiation par des faisceaux de protons UHDD, des accessoires peuvent être activés. Ainsi, il est nécessaire d'évaluer le débit de dose dû aux matériaux activés et la période nécessaire avant d'entrer dans la salle de traitement entre deux irradiations ([Depuydt, 2018](#)).

Par ailleurs, l'utilisation d'un débit de dose ultra élevé peut présenter certains défis en raison d'un flux neutronique instantané élevé dans la salle de traitement. La technique PBS utilise un débit de dose instantané intrinsèquement élevé, en raison de la petite taille du spot. Ainsi, le blindage et les stratégies de radioprotection du personnel peuvent nécessiter une attention particulière ([AIEA-TECDOC -n°1891](#)).

### **7.2.2 Production d'ozone**

Il a été observé que les faisceaux d'électrons en RT-CONV produisent plus d'ozone que les faisceaux de photons, puisque c'est l'interaction des électrons avec la molécule d'oxygène qui produit l'ozone ([NCRP Report No. 151, 2018](#)). L'utilisation des accélérateurs linéaires peut conduire à une activation significative de l'air dans le bunker de l'accélérateur, et une élévation des concentrations en ozone ([Hara et al., 2022](#); [Mizumoto et al., 2022](#)). Par conséquent, il convient de prévoir une ventilation adaptée permettant d'éliminer les produits d'activation de l'air et l'ozone, afin de respecter la norme de qualité de l'air ([norme- ISO 16645](#)).

## 8. CONCLUSION

De nombreuses études conduites avec des faisceaux UHDD sur animaux ont été réalisées afin de mieux caractériser et comprendre l'obtention de l'effet FLASH. Cela a conduit à la réalisation de plusieurs essais cliniques et au traitement d'un premier patient humain au CHUV de Lausanne en 2018.

Ces études portant sur la RT-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. En comparaison à la RT-CONV, les faisceaux de RT-UHDD présentent des caractéristiques particulières notamment en termes d'énergie, de débit de dose moyen (identifié comme devant être supérieur à 40 Gy/s dans de nombreuses publications), et de structure temporelle. La conception des accélérateurs capables de délivrer des faisceaux UHDD présente ainsi des défis portant notamment sur la structure fine du faisceau et le débit de dose nécessaires pour obtenir l'effet FLASH.

A ce jour, il reste de nombreuses questions à approfondir autour de la technique de RT-UHDD pour son utilisation clinique, notamment :

- **la compréhension du mécanisme biologique** de l'effet FLASH doit être approfondi ;
- **la notion de dose minimale et de débit de dose requis** associés à l'obtention de l'effet FLASH reste à préciser ;
- **le fractionnement de la dose**: même si l'effet FLASH a été observé pour différents niveaux de dose, y compris en mode normo-fractionné (Dai et al., 2023; Limoli et al., 2023), les effets du fractionnement de la dose sur l'effet FLASH ont été peu étudiés ; les changements relatifs en termes d'ampleur concernant la préservation des tissus pour différents schémas de fractionnement ne sont pas encore clairs (Montay-Gruel et al., 2021 ; Böhlen et al., 2023b) ;
- **le facteur temporel doit être étudié** :
  - o l'intervalle de temps entre 2 séances (c'est à dire l'étalement comme en RT CONV) ;
  - o l'intervalle de temps entre les faisceaux UHDD principalement dans la région de chevauchement des faisceaux, Mascia et al., (2024) ;
- **la caractérisation de la structure fine du faisceau** associé à l'obtention de l'effet FLASH nécessite le reporting de paramètres actuellement non considérés en RT CONV : des travaux portent sur l'étude de ces paramètres et sur la façon de les suivre et contrôler ;
- **la mesure et le contrôle de la dose délivrée** :
  - o du fait des effets importants de recombinaison ionique dépendant du débit de dose des chambres à ionisation, classiquement utilisées en RT-CONV, l'utilisation des chambres à ionisation à transmission comme système de monitoring des faisceaux UHDD est limitée et nécessite l'application d'un facteur correctif. D'autres systèmes moniteurs sont en cours de développement, avec des temps de réponse très rapide adaptés aux UHDD ;
  - o les formalismes de référence pour la mesure des doses de référence ne sont plus adaptés et nécessitent une adaptation des protocoles actuellement disponibles; de nouveaux dosimètres (Diamant, Cage de Faraday, par exemple) sont en cours de développement afin de s'affranchir des problématiques associées aux UHDD, notamment la mesure des paramètres liés à la caractérisation plus fine du faisceau.
- **le contrôle de qualité des accélérateurs** : l'établissement d'un référentiel de contrôle de qualité est en cours au niveau européen et international, incluant les critères d'acceptabilité des paramètres physiques, mais reste à finaliser ;
- **les systèmes de planification de traitement (TPS)** : l'intégration d'outils de calcul de dose et d'optimisation permettant d'intégrer les paramètres associés à l'obtention de l'effet FLASH sont en cours de développement ;

- **l'assurance qualité des traitements** délivrés aux patients, intégrant la problématique du contrôle du positionnement des patients et la gestion des mouvements (IGRT), et de la dosimétrie in vivo, requiert de nouveaux développements ;
- **la conception des protections biologiques** (blindages des salles de traitement) : il n'existe pas à l'heure actuelle de document de référence ou de méthodologie de calcul intégrant les spécificités des faisceaux UHDD.

Par ailleurs, les essais cliniques en RT-UHDD constituent une étape incontournable pour son implémentation clinique afin notamment d'évaluer sa sécurité et son efficacité. Cependant, certaines limites sont associées à ces essais :

- l'existence de multiples facteurs influençant l'obtention de l'effet FLASH (voir [paragraphe 3.1](#) du présent rapport) rendant difficile la définition des conditions de l'essai, notamment la structure temporelle fine du faisceau utilisé, la dose totale, le fractionnement du traitement ou encore la technique de traitement utilisée ([Zou et al., 2023](#));
- un nombre restreint de patients jusqu'alors inclus dans les essais cliniques ;
- une dose délivrée relativement faible pour certains essais, alors que, d'après les travaux de ([Böhlen et al., 2022](#)) portant sur les études précliniques de la RT-UHDD, le « FLASH-modifying factor » obtenu pour une dose unique inférieure à 10 Gy est de 0,95 +/- 0,11 (voir [paragraphe 2.3](#) du présent rapport), soit relativement faible ;
- le manque de données sur les effets de l'irradiation RT-UHDD à long terme (survie, contrôle tumoral, toxicité) vu le caractère récent des essais ([Böhlen et al., 2023](#)).

De ce fait, le domaine de la recherche et du développement concernant les questions associées aux faisceaux UHDD à des fins de prise en charge de patients par radiothérapie externe est très actif. De nombreux travaux sont en cours et de nouveaux résultats sont publiés très fréquemment. Ce rapport dressant un panorama de l'état des connaissances jusqu'au tout début de l'année 2024, a ainsi vocation à être mis à jour régulièrement.

## 9. GLOSSAIRE

- AIEA** : Agence internationale de l'énergie atomique (International Atomic Energy Agency, IAEA)
- CHUV** : Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
- CQ** : contrôle de qualité
- CBCT** : imagerie 3D embarquée sur les accélérateurs (cone beam CT)
- DPP** : dose par pulse
- EBR** : efficacité biologique relative
- FFF** : faisceau de photons sans filtre égalisateur (Flattening Filter Free)
- IGRT** : radiothérapie guidée par l'image (Image-guided Radiation Therapy)
- IRM-linac** : système hybride couplant un accélérateur linéaire à une imagerie par résonance magnétique
- NTCP** : probabilité de complications des tissus sains (Normal Tissue Complication Probability)
- OAR** : organes à risque
- 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)
- RT- UHDD** : radiothérapie à ultra haut débit de dose
- RT- CONV** : radiothérapie conventionnelle
- SOBP** : pic de Bragg étalé (Spread-Out Bragg Peak)
- SGRT** : radiothérapie guidée par la surface (Surface Guided Radiation Therapy)
- TCP** : probabilité du contrôle tumoral (Tumor Control Probability)
- TEL** : transfert d'énergie linéique (Linear energy transfer)
- TLD** : dosimètre thermoluminescent
- TPS** : système de planification de traitement (treatment planning system)
- 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)

## 10. RÉFÉRENCES

- [1] AAPM Medical Physics Practice Guideline 5.a.: Commissioning and QA of Treatment Planning Dose Calculations—Megavoltage Photon and Electron Beams—Smilowitz—2015—Journal of Applied Clinical Medical Physics—Wiley Online Library. (s. d.). Consulté 8 janvier 2024, à l'adresse <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1120/jacmp.v16i5.5768>
- [2] AIEA TECDOC n° 1583. (s. d.). Consulté 8 janvier 2024, à l'adresse [https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/te\\_1583\\_web.pdf](https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/te_1583_web.pdf)
- [3] AIEA TRS 381. (s. d.). Consulté 8 janvier 2024, à l'adresse <https://inis.iaea.org/search/searchsinglerecord.aspx?recordsFor=SingleRecord&RN=33004884>
- [4] AIEA TRS 398. (s. d.). Consulté 8 janvier 2024, à l'adresse [https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/TRS398\\_scr.pdf](https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/TRS398_scr.pdf)
- [5] AIEA TRS 483. (s. d.). Consulté 8 janvier 2024, à l'adresse [https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/D483\\_web.pdf](https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/D483_web.pdf)
- [6] 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>
- [7] 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>
- [8] 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>
- [9] 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>
- [10] Ashraf, M. R., Rahman, M., Zhang, R., Williams, B. B., Gladstone, D. J., Pogue, B. W., & Bruza, P. (2020a). 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>
- [11] Ashraf, M. R., Rahman, M., Zhang, R., Williams, B. B., Gladstone, D. J., Pogue, B. W., & Bruza, P. (2020b). 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>
- [12] Bass, G. A., Shipley, D. R., Flynn, S. F., & Thomas, R. A. S. (2023). A prototype low-cost secondary standard calorimeter for reference dosimetry with ultra-high pulse dose rates. *The British Journal of Radiology*, 96(1141), 20220638. <https://doi.org/10.1259/bjr.20220638>
- [13] Beddar, A. S., Biggs, P. J., Chang, S., Ezzell, G. A., Faddegon, B. A., Hensley, F. W., & Mills, M. D. (2006). Intraoperative radiation therapy using mobile electron linear accelerators : Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 72. *Medical Physics*, 33(5), 1476-1489. <https://doi.org/10.1118/1.2194447>
- [14] 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>
- [15] 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>
- [16] 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>
- [17] 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>
- [18] Böhlen, T. T., Germond, J.-F., Petersson, K., Ozsahin, E. M., Herrera, F. G., Bailat, C., Bochud, F., Bourhis, J., Moeckli, R., & Adrian, G. (2023a). 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>



- [19] Böhlen, T. T., Germond, J.-F., Petersson, K., Ozsahin, E. M., Herrera, F. G., Bailat, C., Bochud, F., Bourhis, J., Moeckli, R., & Adrian, G. (2023b). 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>
- [20] 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>
- [21] Bourguoin, A., Hackel, T., & Kapsch, R.-P. (2023). The PTB water calorimeter for determining the absolute absorbed dose to water in ultra-high pulse dose rate electron beams. *Physics in Medicine and Biology*, 68(11). <https://doi.org/10.1088/1361-6560/acce1d>
- [22] 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>
- [23] 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>
- [24] Bourhis, J., Sozzi, W. J., Jorge, P. G., Gaide, O., Bailat, C., Duclos, F., Patin, D., Ozsahin, M., Bochud, F., Germond, J.-F., Moeckli, R., & Vozenin, M.-C. (2019). Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 139, 18-22. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.06.019>
- [25] Breitschütz, 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>
- [26] Buonanno, M., Grilj, V., & Brenner, D. J. (2019a). 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>
- [27] Buonanno, M., Grilj, V., & Brenner, D. J. (2019b). 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>
- [28] 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>
- [29] 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>
- [30] 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>
- [31] 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>
- [32] 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>
- [33] 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>
- [34] Darafsheh, A., Liu, H., Melzer, J. E., Taleei, R., Harrington, J. A., Kassaei, 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/10.1117/12.2211424>

- [35] 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>
- [36] 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\*Biophysics*, 114(3, Supplement), S4. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.07.2325>
- [37] 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>
- [38] 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>
- [39] 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>
- [40] 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>
- [41] DesRosiers, C., Moskvin, 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>
- [42] Di Martino, F., Barca, P., Barone, S., Bortoli, E., Borgheresi, R., De Stefano, S., Di Francesco, M., Faillace, L., Giuliano, L., Grasso, L., Linsalata, S., Marfisi, D., Migliorati, M., Pacitti, M., Palumbo, L., & Felici, G. (2020). FLASH Radiotherapy With Electrons : Issues Related to the Production, Monitoring, and Dosimetric Characterization of the Beam. *Frontiers in Physics*, 8. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphy.2020.570697>
- [43] Di Venanzio, C., Marinelli, M., Tonnetti, A., Verona-Rinati, G., Falco, M. D., Pimpinella, M., Ciccotelli, A., De Stefano, S., Felici, G., & Marangoni, F. (2015). Characterization of a microDiamond detector in high-dose-per-pulse electron beams for intra operative radiation 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)*, 31(8), 897-902. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2015.06.008>
- [44] Diffenderfer, E. S., Verginadis, I. I., Kim, M. M., Shoniyozov, K., Velalopoulou, A., Goia, D., Putt, M., Hagan, S., Avery, S., Teo, K., Zou, W., Lin, A., Swisher-McClure, S., Koch, C., Kennedy, A. R., Minn, A., Maity, A., Busch, T. M., Dong, L., ... Cengel, K. A. (2020). Design, Implementation, and in Vivo Validation of a Novel Proton FLASH Radiation Therapy System. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 106(2), 440-448. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.10.049>
- [45] El Naqa, I., Pogue, B. W., Zhang, R., Oraiqat, I., & Parodi, K. (2022). Image guidance for FLASH radiotherapy. *Medical Physics*, 49(6), 4109-4122. <https://doi.org/10.1002/mp.15662>
- [46] 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>
- [47] 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>
- [48] 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. (2014a). 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>
- [49] 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. (2014b). 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>
- [50] Favaudon, V., Fouillade, C., & Vozenin, M.-C. (2015). La radiothérapie FLASH pour épargner les tissus sains. *médecine/sciences*, 31(2), Article 2. <https://doi.org/10.1051/medsci/20153102002>
- [51] Favaudon, V., Lentz, J.-M., Heinrich, S., Patriarca, A., de Marzi, L., Fouillade, C., & Dutreix, M. (2019). Time-resolved dosimetry of pulsed electron beams in very high dose-rate, FLASH irradiation for radiotherapy preclinical studies. *Nuclear Instruments*

- and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 944, 162537. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2019.162537>
- [52] Felici, G., Barca, P., Barone, S., Bortoli, E., Borgheresi, R., De Stefano, S., Di Francesco, M., Grasso, L., Linsalata, S., Marfisi, D., Pacitti, M., & Di Martino, F. (2020). Transforming an IORT Linac Into a FLASH Research Machine : Procedure and Dosimetric Characterization. *Frontiers in Physics*, 8. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphy.2020.00374>
- [53] Field, S. B., & Bewley, D. K. (1974). Effects of Dose-rate on the Radiation Response of Rat Skin. *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine*, 26(3), 259-267. <https://doi.org/10.1080/09553007414551221>
- [54] 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>
- [55] Friedl, A. A., Prise, K. M., Butterworth, K. T., Montay-Gruel, P., & Favaudon, V. (2022). Radiobiology of the FLASH effect. *Medical Physics*, 49(3), 1993-2013. <https://doi.org/10.1002/mp.15184>
- [56] Froidevaux, P., Grilj, V., Bailat, C., Geyer, W. R., Bochud, F., & Vozenin, M.-C. (2023). FLASH irradiation does not induce lipid peroxidation in lipids micelles and liposomes. *Radiation Physics and Chemistry*, 205, 110733. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2022.110733>
- [57] Gaide, O., Herrera, F., Jeanneret Sozzi, W., Gonçalves Jorge, P., Kinj, R., Bailat, C., Duclos, F., Bochud, F., Germond, J.-F., Gondré, M., Boelhen, T., Schiappacasse, L., Ozsahin, M., Moeckli, R., & Bourhis, J. (2022). Comparison of ultra-high versus conventional dose rate radiotherapy in a patient with cutaneous lymphoma. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 174, 87-91. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.12.045>
- [58] 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>
- [59] 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>
- [60] 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>
- [61] Giuliano et al., 2021. (s. d.). Consulté 8 janvier 2024, à l'adresse <https://inspirehep.net/files/3b20ca588ba4dfd65a06fdecb909d59>
- [62] 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>
- [63] 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>
- [64] 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). 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>
- [65] 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>
- [66] Gondré, M., Jorge, P. G., Vozenin, M.-C., Bourhis, J., Bochud, F., Bailat, C., & Moeckli, R. (2020). Optimization of Alanine Measurements for Fast and Accurate Dosimetry in FLASH Radiation Therapy. *Radiation Research*, 194(6), 573-579. <https://doi.org/10.1667/RR15568.1>
- [67] 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>
- [68] 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>

- [69] 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>
- [70] Hornsey, S., & Alper, T. (1966a). Unexpected Dose-rate Effect in the Killing of Mice by Radiation. *Nature*, 210(5032), Article 5032. <https://doi.org/10.1038/210212a0>
- [71] Hornsey, S., & Alper, T. (1966b). Unexpected Dose-rate Effect in the Killing of Mice by Radiation. *Nature*, 210(5032), 212-213. <https://doi.org/10.1038/210212a0>
- [72] 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>
- [73] Inada, T., Nishio, H., Amino, S., Abe, K., & Saito, K. (1980). High Dose-rate Dependence of Early Skin Reaction in Mouse. *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine*, 38(2), 139-145. <https://doi.org/10.1080/09553008014551031>
- [74] ISO 16645:2016(fr), Radioprotection—Accélérateurs médicaux d'électrons—Exigences et recommandations pour la conception et l'évaluation du blindage. (s. d.). Consulté 8 janvier 2024, à l'adresse <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:16645:ed-1:v1:fr>
- [75] 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>
- [76] Jaccard, M., Petersson, K., Buchillier, T., Germond, J.-F., Durán, M. T., Vozenin, M.-C., Bourhis, J., Bochud, F. O., & Bailat, C. (2017). High dose-per-pulse electron beam dosimetry : Usability and dose-rate independence of EBT3 Gafchromic films. *Medical Physics*, 44(2), 725-735. <https://doi.org/10.1002/mp.12066>
- [77] Jansen, J., Knoll, J., Beyreuther, E., Pawelke, J., Skuza, R., Hanley, R., Brons, S., Pagliari, F., & Seco, J. (2021). Does FLASH deplete oxygen? Experimental evaluation for photons, protons, and carbon ions. *Medical Physics*, 48(7), 3982-3990. <https://doi.org/10.1002/mp.14917>
- [78] Jiaru et al., 2020. (s. d.). Consulté 8 janvier 2024, à l'adresse <https://videos.cern.ch/record/2747969>
- [79] 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>
- [80] 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
- [81] 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>
- [82] Karsch, L., Pawelke, J., Brand, M., Hans, S., Hideghéty, K., Jansen, J., Lessmann, E., Löck, S., Schürer, M., Schurig, R., Seco, 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>
- [83] 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>
- [84] 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>
- [85] Kinj, R., Gaide, O., Jeanneret-Sozzi, W., Dafni, U., Viguet-Carrin, S., Sagittario, E., Kypriotou, M., Chenal, J., Duclos, F., Hebeisen, M., Falco, T., Geyer, R., Gonçalves Jorge, P., Moeckli, R., & Bourhis, J. (2024). 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. *Clinical and Translational Radiation Oncology*, 45, 100743. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2024.100743>
- [86] 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>
- [87] Korysko, P., Dyks, L., Rieker, V., Gilardi, A., Farabolini, W., Dosanjh, M., Sjobak, K., Corsini, R., Robertson, C., & Bateman, J. (2022). Updates, Status and Experiments of CLEAR, the CERN Linear Electron Accelerator for Research. *JACoW IPAC, 2022*, 3022. <https://doi.org/10.18429/JACoW-IPAC2022-THPOMS030>
- [88] Kostjuchenko, V., Nichiporov, D., & Luckjashin, V. (2001). A compact ridge filter for spread out Bragg peak production in pulsed proton clinical beams. *Medical Physics*, 28(7), 1427-1430. <https://doi.org/10.1118/1.1380433>

- [89] Kranzer, R., Schüller, A., Bourgouin, A., Hackel, T., Poppinga, D., Lapp, M., Looe, H. K., & Poppe, B. (2022). Response of diamond detectors in ultra-high dose-per-pulse electron beams for dosimetry at FLASH radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 67(7). <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ac594e>
- [90] Karsch L, Beyreuther E, Burris-Mog T, Kraft S, Richter C, Zeil K, Pawelke J (2012). Dose rate dependence for different dosimeters and detectors: TLD, OSL, EBT films, and diamond detectors. *Medical Physics*, 39(5). <https://doi.org/10.1118/1.3700400>
- [91] Labarbe, R., Hotoiu, L., Barbier, J., & Favaudon, V. (2020). A physicochemical model of reaction kinetics supports peroxy radical recombination as the main determinant of the FLASH effect. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 153, 303-310. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.06.001>
- [92] 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 irradiations. *Journal of Instrumentation*, 17(08), P08018. <https://doi.org/10.1088/1748-0221/17/08/P08018>
- [93] 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
- [94] Lee, E., Lourenço, A. M., Speth, J., Lee, N., Subiel, A., Romano, F., Thomas, R., Amos, R. A., Zhang, Y., Xiao, Z., & Mascia, A. (2022). Ultrahigh dose rate pencil beam scanning proton dosimetry using ion chambers and a calorimeter in support of first in-human FLASH clinical trial. *Medical Physics*, 49(9), 6171-6182. <https://doi.org/10.1002/mp.15844>
- [95] 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>
- [96] Levy, K., Natarajan, S., Wang, J., Chow, S., Eggold, J. T., Loo, P. E., Manjappa, R., Melemenidis, S., Lartey, F. M., Schüller, E., Skinner, L., Rafat, M., Ko, R., Kim, A., H Al-Rawi, D., von Eyben, R., Dorigo, O., Casey, K. M., Graves, E. E., ... Rankin, E. B. (2020). Abdominal FLASH irradiation reduces radiation-induced gastrointestinal toxicity for the treatment of ovarian cancer in mice. *Scientific Reports*, 10(1), 21600. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78017-7>
- [97] 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>
- [98] Limoli, C. L., & Vozenin, M.-C. (2023). Reinventing Radiobiology in the Light of FLASH Radiotherapy. *Annual Review of Cancer Biology*, 7(1), 1-21. <https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-061421-022217>
- [99] Lin, B., Huang, D., Gao, F., Yang, Y., Wu, D., Zhang, Y., Feng, G., Dai, T., & Du, X. (2022). Mechanisms of FLASH effect. *Frontiers in Oncology*, 12, 995612. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.995612>
- [100] 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>
- [101] Liu, K., Palmiero, A., Chopra, N., Velasquez, B., Li, Z., Beddar, S., & Schüller, 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>
- [102] 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>
- [103] Lourenço, A., Subiel, A., Lee, N., Flynn, S., Cotterill, J., Shipley, D., Romano, F., Speth, J., Lee, E., Zhang, Y., Xiao, Z., Mascia, A., Amos, R. A., Palmans, H., & Thomas, R. (2023). Absolute dosimetry for FLASH proton pencil beam scanning radiotherapy. *Scientific Reports*, 13(1), 2054. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-28192-0>
- [104] 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>
- [105] Marinelli, M., di Martino, F., Del Sarto, D., Pensavalle, J. H., Felici, G., Giunti, L., De Liso, V., Kranzer, R., Verona, C., & Verona Rinati, G. (2023). A diamond detector based dosimetric system for instantaneous dose rate measurements in FLASH electron beams. *Physics in Medicine and Biology*, 68(17). <https://doi.org/10.1088/1361-6560/acead0>
- [106] Mascia, A. E., Daugherty, E. C., Zhang, Y., Lee, E., Xiao, Z., Sertorio, M., Woo, J., Backus, L. R., McDonald, J. M., McCann, C., Russell, K., Levine, L., Sharma, R. A., Khuntia, D., Bradley, J. D., Simone, C. B., II, Perentesis, J. P., & Breneman, J. C. (2023). Proton FLASH Radiotherapy for the Treatment of Symptomatic Bone Metastases : The FAST-01 Nonrandomized Trial. *JAMA Oncology*, 9(1), 62-69. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.5843>

- [107] 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\*Physics*, 118(1), 253-261. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.07.024>
- [108] 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>
- [109] 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>
- [110] McManus, M., Romano, F., Lee, N. D., Farabolini, W., Gilardi, A., Royle, G., Palmans, H., & Subiel, A. (2020). The challenge of ionisation chamber dosimetry in ultra-short pulsed high dose-rate Very High Energy Electron beams. *Scientific Reports*, 10(1), 9089. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65819-y>
- [111] 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>
- [112] Moeckli, R., Gonçalves Jorge, P., Grilj, V., Oesterle, R., Cherbuin, N., Bourhis, J., Vozenin, M.-C., Germond, J.-F., Bochud, F., & Bailat, C. (2021). Commissioning of an ultra-high dose rate pulsed electron beam medical LINAC for FLASH RT preclinical animal experiments and future clinical human protocols. *Medical Physics*, 48(6), 3134-3142. <https://doi.org/10.1002/mp.14885>
- [113] Montay-Gruel, P., Acharya, M. M., Gonçalves Jorge, P., Petit, B., Petridis, I. G., Fuchs, P., Leavitt, R., Petersson, K., Gondré, M., Ollivier, J., Moeckli, R., Bochud, F., Bailat, C., Bourhis, J., Germond, J.-F., Limoli, C. L., & Vozenin, M.-C. (2021a). Hypofractionated FLASH-RT as an Effective Treatment against Glioblastoma that Reduces Neurocognitive Side Effects in Mice. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 27(3), 775-784. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-0894>
- [114] Montay-Gruel, P., Acharya, M. M., Gonçalves Jorge, P., Petit, B., Petridis, I. G., Fuchs, P., Leavitt, R., Petersson, K., Gondré, M., Ollivier, J., Moeckli, R., Bochud, F., Bailat, C., Bourhis, J., Germond, J.-F., Limoli, C. L., & Vozenin, M.-C. (2021b). Hypofractionated FLASH-RT as an Effective Treatment against Glioblastoma that Reduces Neurocognitive Side Effects in Mice. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 27(3), 775-784. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-0894>
- [115] 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>
- [116] 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 the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 129(3), 582-588. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.08.016>
- [117] 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>
- [118] 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>
- [119] 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>
- [120] 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>
- [121] 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/acm2.13433>
- [122] O'Leary, M., Boscolo, D., Breslin, N., Brown, J. M. C., Dolbnya, I. P., Emerson, C., Figueira, C., Fox, O. J. L., Grimes, D. R., Ivosev, V., Kleppe, A. K., McCulloch, A., Pape, I., Polin, C., Wardlow, N., & Currell, F. J. (2018). Observation of dose-rate dependence in a Fricke dosimeter irradiated at low dose rates with monoenergetic X-rays. *Scientific Reports*, 8(1), 4735. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21813-z>

- [123] Oraiqat, I., Zhang, W., Litzenberg, D., Lam, K., Ba Sunbul, N., Moran, J., Cuneo, K., Carson, P., Wang, X., & El Naqa, I. (2020). 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>
- [124] 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.
- [125] Palumbo et al., 2023. (s. d.). Consulté 8 janvier 2024, à l'adresse <https://inspirehep.net/files/fb0d072a917dfdacbbe9a48a2e2e137e>
- [126] 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>
- [127] 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>
- [128] 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>
- [129] Petersson, K., Adrian, G., Butterworth, K., & McMahon, S. J. (2020). A Quantitative Analysis of the Role of Oxygen Tension in FLASH Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 107(3), 539-547. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.02.634>
- [130] 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>
- [131] Pimpinella M, Andreoli S, De Angelis C, Della Monaca S, D'Arienzo M, Menegotti L. Output factor measurement in high dose-per-pulse IORT electron beams. *Phys Med*. 2019 May;61:94-102. doi: 10.1016/j.ejmp.2019.04.021.
- [132] Poirier, Y., Mossahebi, S., Becker, S. J., Koger, B., Xu, J., Lamichhane, N., Maxim, P. G., & Sawant, A. (2021). Radiation shielding and safety implications following linac conversion to an electron FLASH-RT unit. *Medical Physics*, 48(9), 5396-5405. <https://doi.org/10.1002/mp.15105>
- [133] Poirier, Y., Xu, J., Mossahebi, S., Therriault-Proulx, F., & Sawant, A. (2022). Technical note : Characterization and practical applications of a novel plastic scintillator for online dosimetry for an ultrahigh dose rate (FLASH). *Medical Physics*, 49(7), 4682-4692. <https://doi.org/10.1002/mp.15671>
- [134] Poppinga, D., Kranzer, R., Farabolini, W., Gilardi, A., Corsini, R., Wyrwoll, V., Looe, H. K., Delfs, B., Gabrisch, L., & Poppe, B. (2020). VHEE beam dosimetry at CERN Linear Electron Accelerator for Research under ultra-high dose rate conditions. *Biomedical Physics & Engineering Express*, 7(1). <https://doi.org/10.1088/2057-1976/abcae5>
- [135] Prax, G., & Kapp, D. S. (2019). A computational model of radiolytic oxygen depletion during FLASH irradiation and its effect on the oxygen enhancement ratio. *Physics in Medicine & Biology*, 64(18), 185005. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab3769>
- [136] 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 Biology and Related Studies in Physics, Chemistry, and Medicine*, 15(6), 571-574. <https://doi.org/10.1080/09553006914550871>
- [137] Rahman, M., Ashraf, M. R., Gladstone, D. J., Bruza, P., Jarvis, L. A., Schaner, P. E., Cao, X., Pogue, B. W., Hoopes, P. J., & Zhang, R. (2022). Treatment Planning System for Electron FLASH Radiation Therapy : Open-Source for Clinical Implementation. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*, 112(4), 1023-1032. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.10.148>
- [138] 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>
- [139] Rahman, M., Kozelka, J., Hildreth, J., Schönfeld, A., Sloop, A. M., Ashraf, M. R., Bruza, P., Gladstone, D. J., Pogue, B. W., Simon, W. E., & Zhang, R. (2023). Characterization of a diode dosimeter for UHDR FLASH radiotherapy. *Medical Physics*, 50(9), 5875-5883. <https://doi.org/10.1002/mp.16474>

- [140] Rahman, M., Trigilio, A., Franciosini, G., Moeckli, R., Zhang, R., & Böhlen, T. T. (2022a). 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>
- [141] Report No. 151 – Structural Shielding Design and Evaluation for Megavoltage X- and Gamma-Ray Radiotherapy Facilities (2005)—NCRP | Bethesda, MD. (2018, juillet 17). <https://ncrponline.org/shop/reports/report-no-151-structural-shielding-design-and-evaluation-for-megavoltage-x-and-gamma-ray-radiotherapy-facilities-2005/>
- [142] 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>
- [143] 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>
- [144] 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>
- [145] Schüller, E., Acharya, M., Montay-Gruel, P., Loo, B. W., Vozenin, M.-C., & Maxim, P. G. (2022). Ultra-high dose rate electron beams and the FLASH effect : From preclinical evidence to a new radiotherapy paradigm. *Medical Physics*, 49(3), 2082-2095. <https://doi.org/10.1002/mp.15442>
- [146] 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>
- [147] 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 UHPulse—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>
- [148] 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>
- [149] SFPN N° 27. (s. d.). Consulté 8 janvier 2024, à l'adresse [https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/\\_Public/48/072/48072268.pdf](https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/48/072/48072268.pdf)
- [150] 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.
- [151] 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>
- [152] Spruijt, K., Mossahebi, S., Lin, H., Lee, E., Kraus, J., Dhabaan, A., Poulsen, P., Lowe, M., Ayan, A., Spiessens, S., Godart, J., & Hoogeman, M. (2024). Multi-institutional consensus on machine QA for isochronous cyclotron-based systems delivering ultra-high dose rate (FLASH) pencil beam scanning proton therapy in transmission mode. *Medical Physics*, 51(2), 786-798. <https://doi.org/10.1002/mp.16854>
- [153] Stephan, F., Gross, M., Grebinyk, A., Aboulbanine, Z., Amirkhanyan, Z., Budach, V., Ehrhardt, V. H., Faus-Golfe, A., Frohme, M., Germond, J.-F., Good, J. D., Grüner, F., Kaul, D., Krasilnikov, M., Leavitt, R., Leemans, W., Li, X., Loisch, G., Müller, F., ... Zips, D. (2022). FLASHlab@PITZ : New R&D platform with unique capabilities for electron FLASH and VHEE radiation therapy and radiation biology under preparation at PITZ. *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, 174-187. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2022.10.026>
- [154] 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>
- [155] 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>
- [156] Taylor, P. A., Moran, J. M., Jaffray, D. A., & Buchsbaum, J. C. (2022). A roadmap to clinical trials for FLASH. *Medical Physics*, 49(6), 4099-4108. <https://doi.org/10.1002/mp.15623>
- [157] 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 : 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>
- [158] 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>
- [159] van Marlen, P., Daele, 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>
- [160] Vanreusel, V., Gasparini, A., Galante, F., Mariani, G., Pacitti, M., Cociorb, M., Giammanco, A., Reniers, B., Reulens, N., Shonde, T. B., Vallet, H., Vandenbroucke, D., Peeters, M., Leblans, P., Ma, B., Felici, G., Verellen, D., & de Freitas Nascimento, L. (2022). Point scintillator dosimetry in ultra-high dose rate electron « FLASH » radiation therapy : A first characterization. *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)*, 103, 127-137. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2022.10.005>
- [161] Verhaegen, F., Wanders, R.-G., Wolfs, C., & Eekers, D. (2021). Considerations for shoot-through FLASH proton therapy. *Physics in Medicine & Biology*, 66(6), 06NT01. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/abe55a>
- [162] Villoing, D., Koumeir, C., Bongrand, A., Guertin, A., Haddad, F., Métivier, V., Poirier, F., Potiron, V., Servagent, N., Supiot, S., Delpon, G., & Chiavassa, S. (2022). Technical note : Proton beam dosimetry at ultra-high dose rates (FLASH): Evaluation of GAFchromic™ (EBT3, EBT-XD) and OrthoChromic (OC-1) film performances. *Medical Physics*, 49(4), 2732-2745. <https://doi.org/10.1002/mp.15526>
- [163] 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>
- [164] Vozenin, M.-C., De Fornel, P., Petersson, K., Favaudon, V., Jaccard, M., Germond, J.-F., Petit, B., Burki, M., Ferrand, G., Patin, D., Bouchaab, H., Ozsahin, M., Bochud, F., Bailat, C., Devauchelle, P., & Bourhis, J. (2019). The Advantage of FLASH Radiotherapy Confirmed in Mini-pig and Cat-cancer Patients. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 25(1), 35-42. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3375>
- [165] Vozenin, M.-C., Hendry, J. H., & Limoli, C. L. (2019). Biological Benefits of Ultra-high Dose Rate FLASH Radiotherapy : Sleeping Beauty Awoken. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 31(7), 407-415. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2019.04.001>
- [166] 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>
- [167] 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 linear accelerators. *Medical Physics*, 44(12), 6610-6620. <https://doi.org/10.1002/mp.12615>
- [168] 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>
- [169] 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>
- [170] 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>
- [171] Winterhalter, C., Togno, M., Nesteruk, K. P., Emert, F., Psoroulas, S., Vidal, M., Meer, D., Weber, D. C., Lomax, A., & Safai, S. (2021). Faraday cup for commissioning and quality assurance for proton pencil beam scanning beams at conventional and ultra-high dose rates. *Physics in Medicine and Biology*, 66(12). <https://doi.org/10.1088/1361-6560/abfbf2>
- [172] 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>
- [173] Yang, Y., Wang, J., Gao, F., Liu, Z., Dai, T., Zhang, H., Zhu, H., Wang, T., Xiao, D., Zhou, K., Zhou, Z., Wu, D., Du, X., & Bai, S. (2024). FLASH radiotherapy using high-energy X-rays : Current status of PARTER platform in FLASH research. *Radiotherapy and Oncology*, 190, 109967. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2023.109967>
- [174] Zhang, G., Gao, W., & Peng, H. (2022). Design of static and dynamic ridge filters for FLASH-IMPT : A simulation study. *Medical Physics*, 49(8), 5387-5399. <https://doi.org/10.1002/mp.15717>
- [175] Zhou, S., Zheng, D., Fan, Q., Yan, Y., Wang, S., Lei, Y., Besemer, A., Zhou, C., & Enke, C. (2020). Minimum dose rate estimation for pulsed FLASH radiotherapy : A dimensional analysis. *Medical Physics*, 47(7), 3243-3249. <https://doi.org/10.1002/mp.14181>

[176] 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>

## 11. ANNEXE 1. QUESTIONNAIRE RADIOTHERAPIE FLASH

Questionnaire adressé au cours de l'été 2023 aux fournisseurs et distributeurs d'accélérateurs et/ ou TPS dans le domaine de la RT-UHDD <sup>44</sup>.

### Etude sur la radiothérapie FLASH

L'IRSN réalise actuellement une étude sur les accélérateurs délivrant des faisceaux en mode FLASH.

Dans ce cadre, afin d'établir un état des lieux des dispositifs et des outils disponibles pour la délivrance de la dose et la planification du traitement, nous souhaiterions recueillir auprès de vous des informations

#### A. Introduction

Le questionnaire radiothérapie FLASH comporte 6 parties concernant :

1. Les accélérateurs : le nom du dispositif médical proposé, type de particules et paramètres physiques,
2. Les dosimètres recommandés et spécifique pour la radiothérapie FLASH,
3. Le TPS associé à cette machine,
4. Les essais cliniques,
5. La radioprotection des travailleurs et du public,
6. L'autorisation pour utiliser des images.

Ces parties peuvent être remplies indépendamment ou partiellement en fonction des informations dont vous disposez.

Nous ne souhaitons recueillir que des informations à caractère ***non confidentiel***. Merci de ne communiquer que des informations de nature publique.

**Il pourrait être plus simple et rapide de remplir ce questionnaire au cours d'un échange en visioconférence, au cours d'un rendez-vous à définir à votre convenance.**

- L'enquête sera clôturée le 10 juillet 2023.

**Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) :**

*Les données personnelles vous concernant et qui permettront de répondre aux finalités ci-dessus sont : le nom de la structure et de la ville, votre email ou votre numéro de téléphone pour vous contacter si besoin.*

*Vos coordonnées seront supprimées fin 2023, les autres données seront conservées 5 ans.*

*Elles ne feront pas l'objet de transferts hors du territoire de l'Union Européenne.*

*Ce traitement sera ajouté au registre des traitements de l'IRSN.*

*Conformément à la réglementation applicable, vous pouvez accéder et obtenir copie des données vous concernant. Vous disposez également des droits de rectification, d'effacement, de limitation ou d'opposition.*

*Vous pouvez faire valoir vos droits en contactant le délégué à la protection des données : [donnees.personnelles@irsn.fr](mailto:donnees.personnelles@irsn.fr)*

<sup>44</sup> Les sociétés suivantes ont répondu aux sollicitations de l'IRSN : IBA, Varian, IntraOp®, RaySearch Laboratories.

En tout état de cause, vous disposez du droit d'introduire une réclamation auprès de la CNIL.

## B. Questionnaire

**Nom de la structure / fabricant / constructeur.**

Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.

**Email ou numéro de téléphone de contact en cas de besoin de clarification quant aux réponses apportées.**

Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.

### 1. Les accélérateurs

**1.a. Nom du dispositif médical proposé.**

Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.

**1.b. Quelle est la finalité d'utilisation du dispositif : est-il dédié pour effectuer de la recherche en radiobiologie ou développer à des fins de traitement de patient par radiothérapie FLASH ?**

Choisissez un élément.

**1.c. Le dispositif médical dispose-t-il du marquage « CE » ? Si non, est-il envisagé et à quelle échéance ?**

Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.

**1.d. S'agit-il d'un accélérateur linéaire ou d'un cyclotron ?**

Choisissez un élément.

**1.e. les sources de rayonnements des faisceaux sont-elles des électrons ou des protons ?**

Choisissez un élément.

**1.f. S'agit-il d'une irradiation pulsée ou continue ?**

Choisissez un élément.

**1.g. Quelles sont les énergies et les paramètres physiques en mode FLASH et, le cas échéant, en mode conventionnel (débit de dose, durée de pulse, etc) ?**

Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.

**1.h. Système de surveillance du faisceau en mode FLASH : Est-ce que l'accélérateur est équipé par un dosimètre du monitoring de faisceaux, notamment une chambre à ionisation ou transformateur de courant intégré (bobines par induction), si oui lequel ?**

Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.

### 2. Mesure de la dose : recommandations et spécificités pour la radiothérapie FLASH

**2.a. Fournissez-vous des recommandations aux utilisateurs pour réaliser les tests de réception et les exigences/tolérances dosimétriques associées ?**

Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.

**2.b. Fournissez-vous des procédures spécifiques pour le contrôle de qualité, y compris dans le cas où l'accélérateur fonctionne en deux modes (conventionnel et à haut débit de dose FLASH) ?**

Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.

**2.c. Fournissez-vous ou recommandez-vous un dosimètre adapté / spécifique pour réaliser la recette de l'équipement et le contrôle de qualité (chambre à ionisation ou autre détecteur) ?**

Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.

### 3. Système de planification du traitement

**Disponibilité du TPS : avez-vous un TPS dédié pour la radiothérapie FLASH ? Si oui, quel est le modèle de calcul de dose ?**

Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.

### 4. Radioprotection des travailleurs et du public

**4.a. Quelles préconisations fournissez-vous aux futurs utilisateurs concernant la radioprotection des travailleurs et du public, notamment pour la construction du bunker et le blindage ?**

Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.

**4.b. Quelles sont les indications importantes pour la radioprotection, notamment les substances radioactives produites par les réactions photonucléaires dans les pièces de l'équipement ainsi que dans les accessoires fournis et l'activation de l'air (génération d'ozone lors de l'irradiation) ?**

Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.

### 5. Essais cliniques

**Avez-vous ou connaissez-vous des essais cliniques en cours ou à venir utilisant ce dispositif de radiothérapie FLASH ?**

Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.

### 6. Autorisation donnée à l'IRSN pour utiliser des images de votre dispositif médical dans un rapport

**Afin d'illustrer notre rapport, nous sollicitons votre autorisation pour la reproduction d'images représentant votre dispositif, issues soit de votre site internet soit que vous pourrez nous communiquer.**

Choisissez un élément.

Merci de prendre le temps de répondre à ce questionnaire sur la radiothérapie FLASH. Vos réponses aideront à mieux cerner les derniers développements dans ce domaine.

