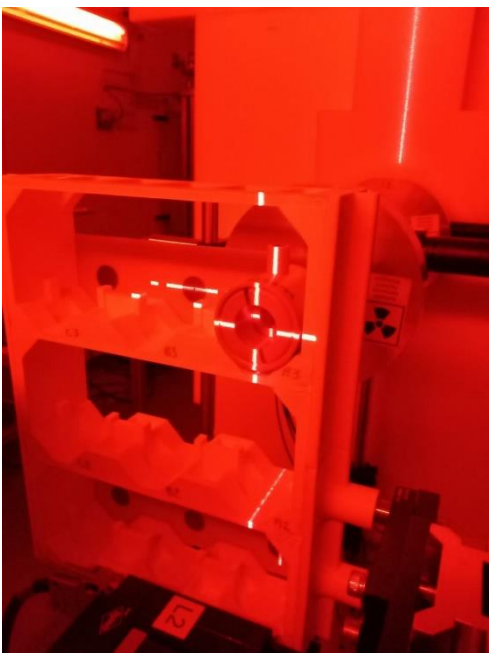




La radiolyse : un beau potentiel

Guillaume BLAIN, ingénieur CNRS

Laboratoire Subatech - Cyclotron ARRONAX - Nantes

guillaume.blain@subatech.in2p3.fr



UNE THÉMATIQUE, DES FEMMES ET DES HOMMES

MON PARCOURS :

- DUT Mesures Physiques
- Entrée au CNRS en 1998
- 4 ans en physique des surfaces
- 6 ans en analyse chimique
- 15 ans en chimie sous rayonnement

Une indispensable équipe



UNE THÉMATIQUE, DEUX LABORATOIRES



- Recherche fondamentale et appliquée
- Physique des particules
- Cosmologie
- Radiochimie
- Energie, santé et environnement
- Technologies associées



- Production de radionucléides innovants
- Recherche appliquée
- Plateforme d'irradiation
- Santé, chimie, physique, détecteurs
- Spatial, histoire de l'art

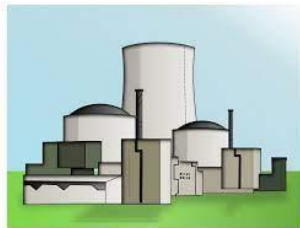
RADIOCHIMIE : KEZAKO

RADIOCHIMIE

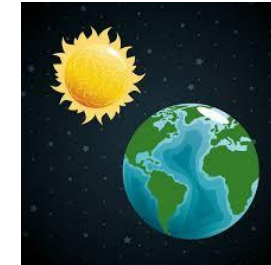
RADIOACTIVITE



Et ça a été cela



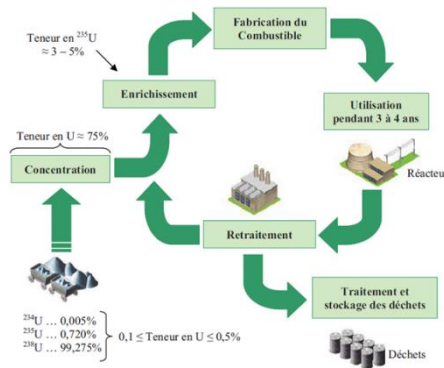
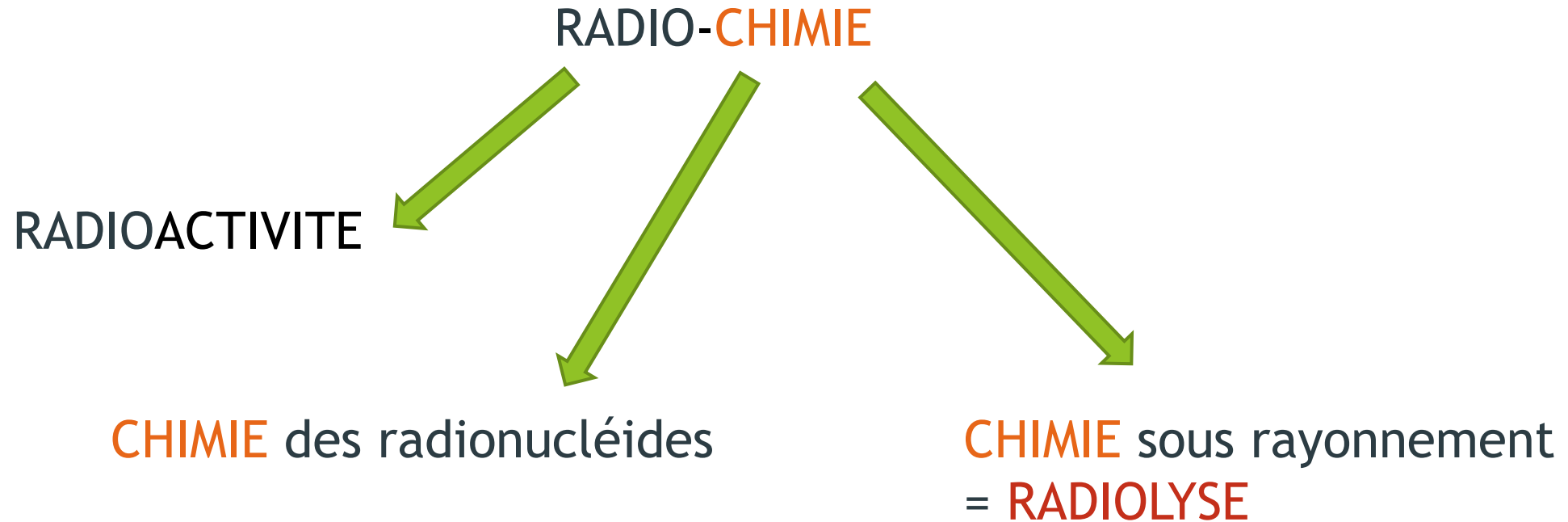
Mais c'est aussi ceci :



Naturelle ou artificielle
Désintégration de noyaux
Activité et demi-vie



RADIOCHIMIE : KEZAKO



U, Pu, Th, Cs, I, Tc, ...
At, Ac, ...

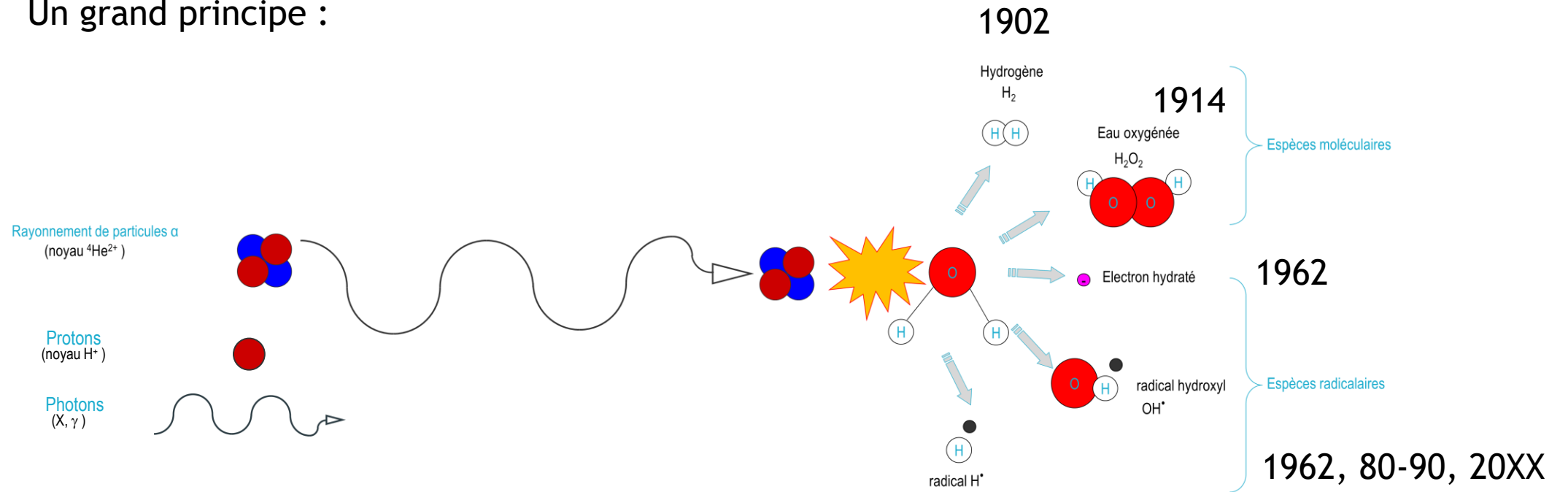
Propriétés Red-Ox
Structure cristalline
Diffusion
Solubilité / Précipitation
Séparation

Ensemble des transformations physico-chimiques induites par l'interaction d'un rayonnement avec la matière :

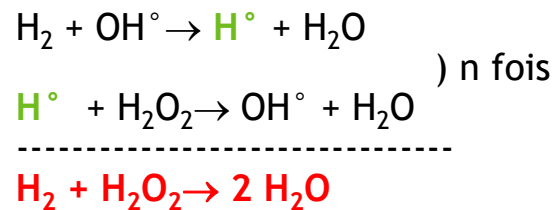
- Création/cassure de liaison
- Oxydation / réduction
- Espèces chimiques nouvelles

RADIOLYSE DE L'EAU

Un grand principe :



Une première contradiction avec les rayons γ :

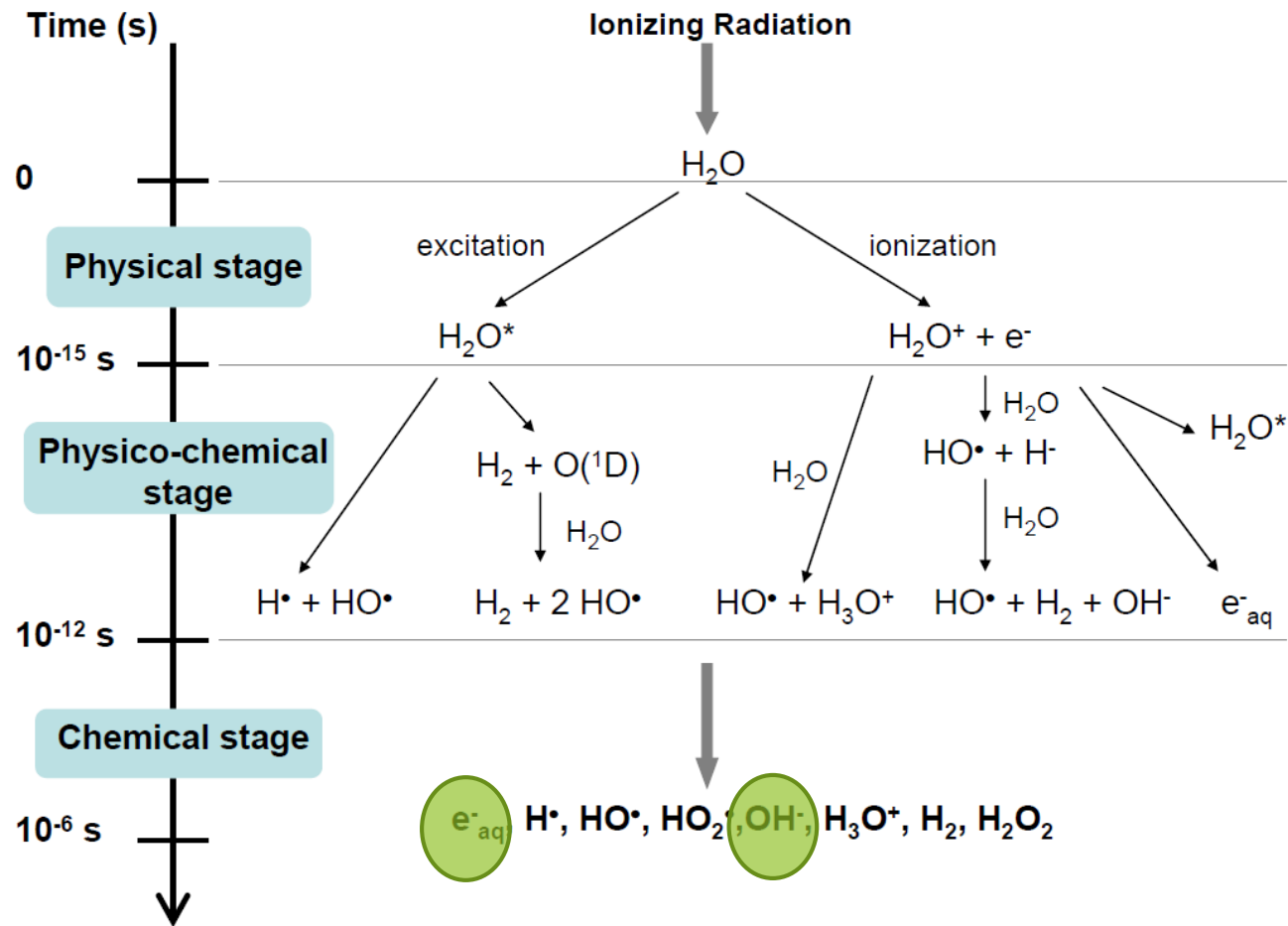


C'est la chaine de Allen

Au final, tout se passe....
... comme si rien ne s'était passé !!

Et pourtant....

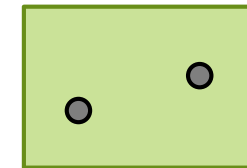
MECANISME DE LA RADIOLYSE DE L'EAU



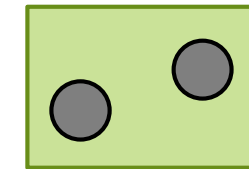
Chimie atypique : inhomogène dans le temps et l'espace

Interaction rayonnement matière

Au point d'interaction



Diffusion, chimie hétérogène

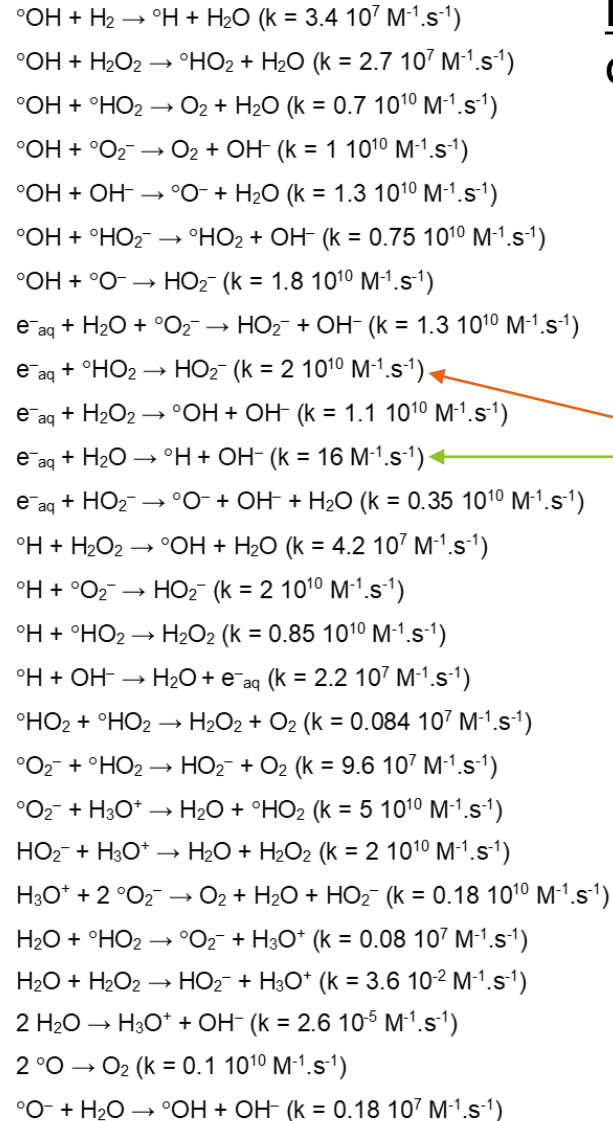


Chimie homogène



H_2O

UN EQUILIBRE COMPLEXE, GRANDE COMPETITION

Etape homogène (hors grappe) ($>10^{-7}$ s)Dépendant de la DOSE :

quantité d'énergie déposée dans 1Kg de matière en Gray(Gy) : $1\text{Gy} = 1\text{J/Kg}$

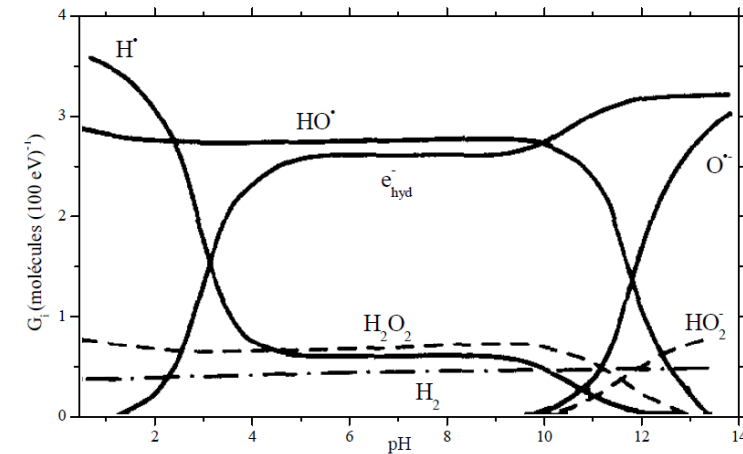
- Quantités produites : nb mol / Energie déposée



Rendement radiolytique : g ou $G(X)t = [X] / (\rho \cdot D)$ en mol/J
ou molec/100eV

- Vitesses de réaction

- pH



N. Getoff, Radiation-induced degradation of water pollutants - State of the art, Radiation Physics and Chemistry, 1996, 47(4), p. 581-593.

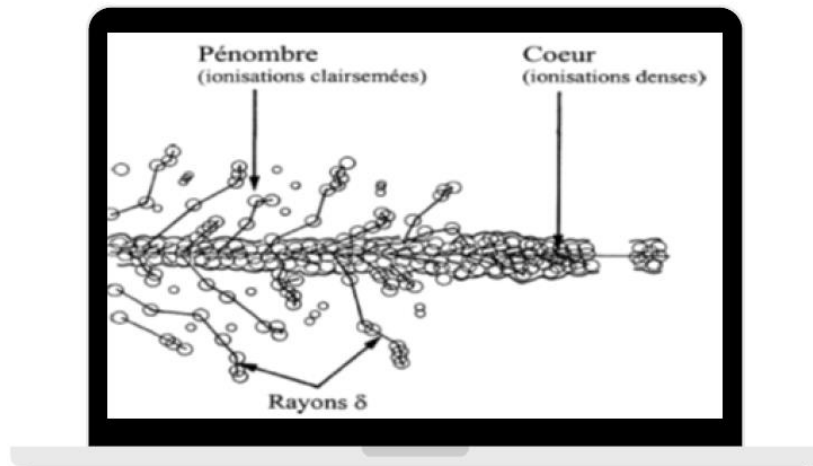
CE QUI INFLUENCE AUSSI LA RADIOLYSE DE L'EAU

ENERGIE & NATURE DU RAYONNEMENT : particules chargées, photons, électrons, et leur énergie



T.E.L : quantité d'énergie cédée par unité de distance en $\text{KeV}/\mu\text{m}$

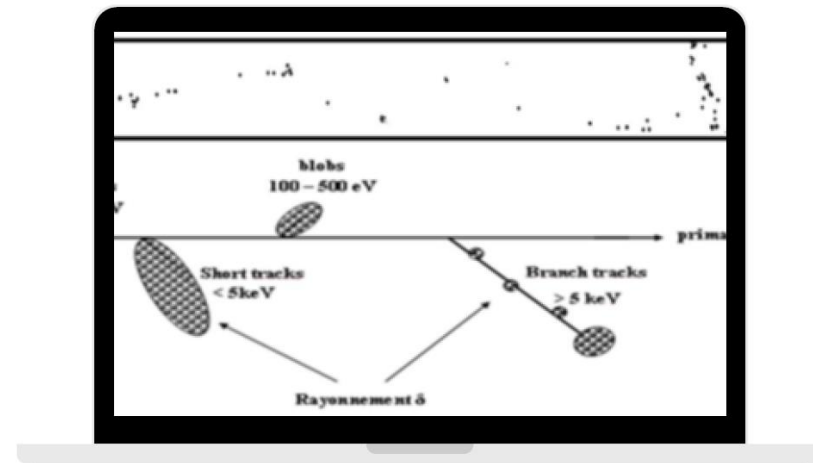
Particules chargées lourdes



Dépôt d'énergie dense et localisé

+ de produits moléculaires

Particules légères et photons



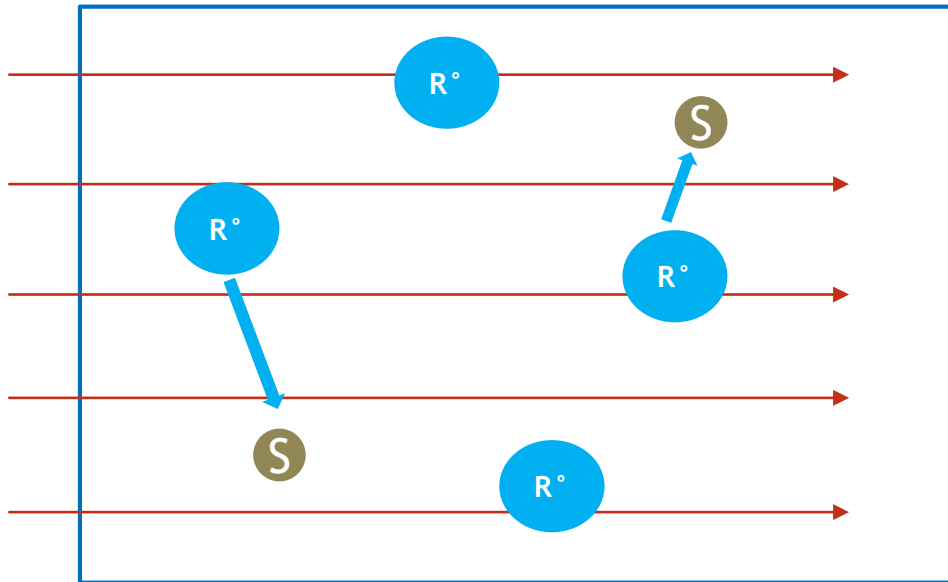
Très pénétrant, souvent homogène, peu d'interaction

+ de radicaux libres

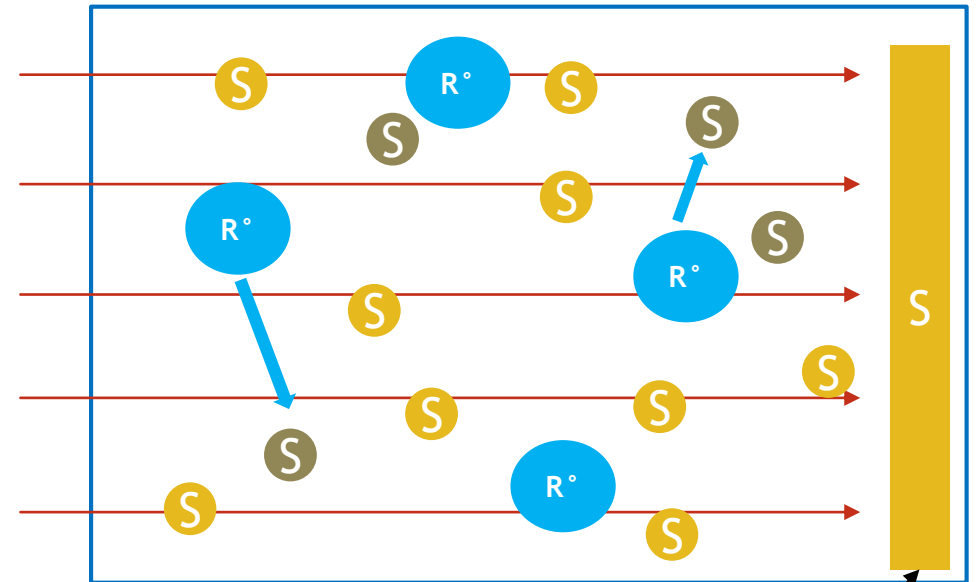
IMPORTANCE DES SOLUTES

O₂, ions, métaux, molécules organiques, ADN, etc...

Si $[S] < 0,1$ à 1 Mol/L



Si $[S] > 0,1$ à 1 Mol/L



Idem si S de grande taille

On ajoute des réactions spécifiques avec les solutés

Système complexe ➡ Modélisation numérique

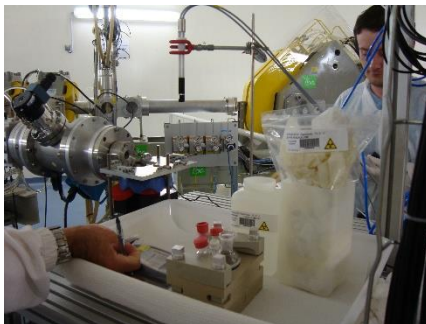
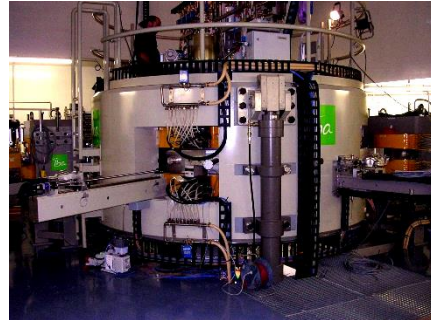
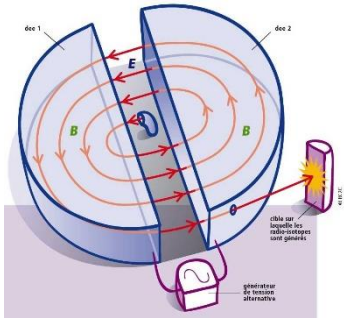
PRODUIRE LES ESPECES RADIOLYTIQUES

- Mettre des éléments radioactifs en solution : effet chimique de l'élément ??



Irradiation externe

CYCLOTRON ARRONAX



@Nantes

Quasi unique au monde

3 particules : H^+ D^+ He^{2+}

Fortes énergies 68MeV

Fortes intensités

1MeV = E d'un électron accéléré avec une tension de 1 000 000 V !!

Modulation temporelle du faisceau

SOURCE RADIOACTIVE GAMMA

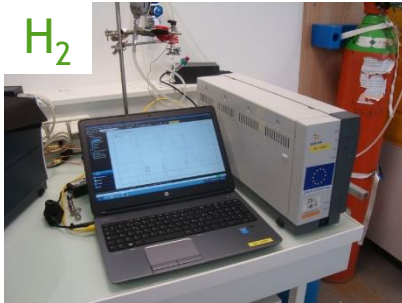


Cs_{137} , Co_{60}
Très grande activité
Grande stabilité

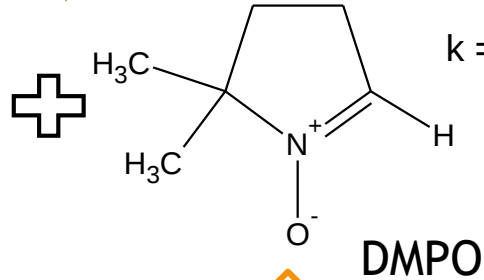
2 INSTALLATIONS RARES

MESURER LES ESPECES RADIOLYTIQUES

LES ESPÈCE STABLES :

Radical
d'intérêt

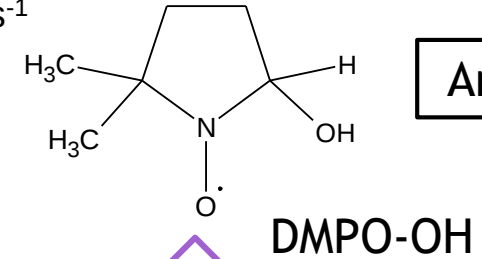
PIEGAGE

Piégeur
diamagnétique
silencieux

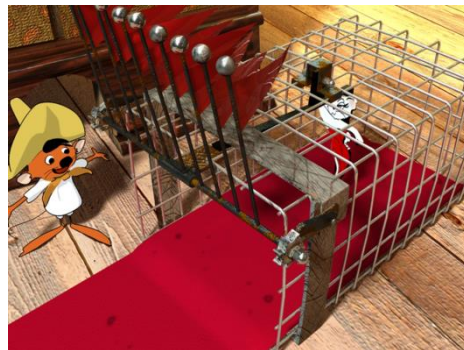
LES RADICAUX :

 $T_{1/2} = 25 \text{ min}$

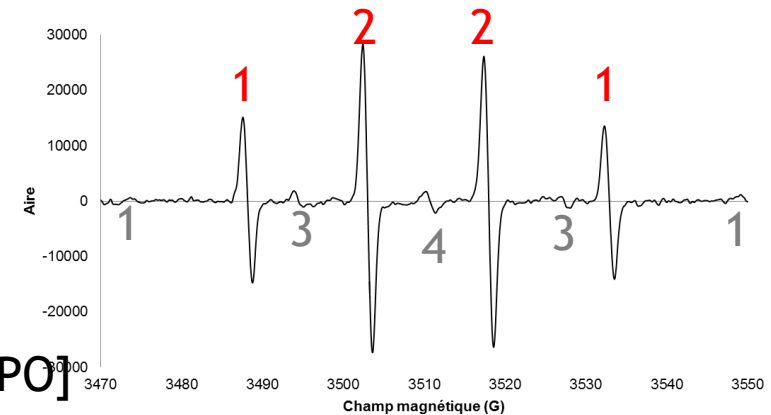
$$k = 1,93 \times 10^9 \text{ L.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}$$



Analyse RPE

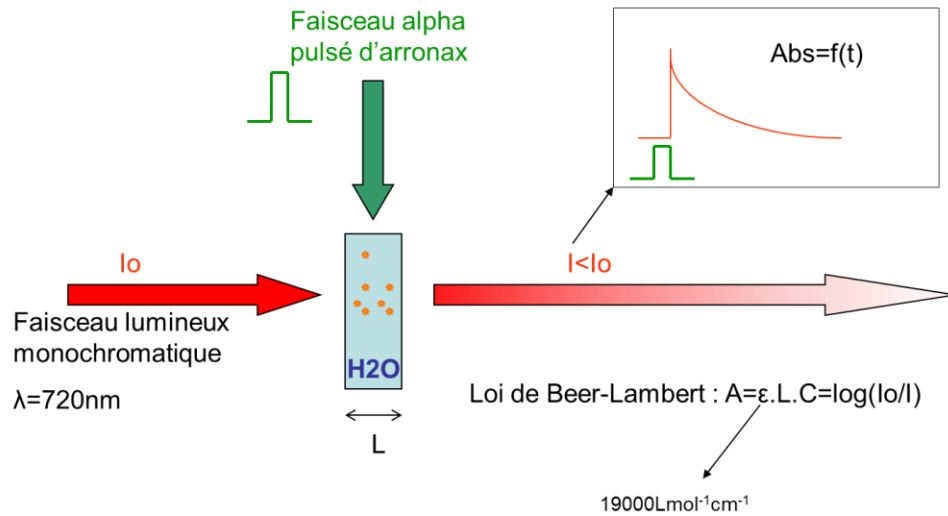
Adduit de spin
Radical
persistantSpectre RPE
typique :

Temps de piégeage x [DMPO]



MESURER LES ESPECES RADIOLYTIQUES

➔ RADIOLYSE PULSÉE



Difficulté :

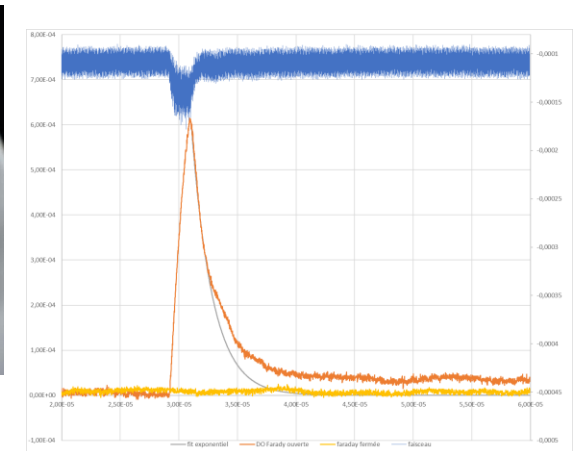
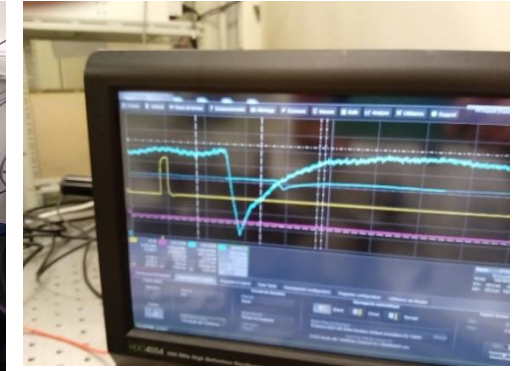
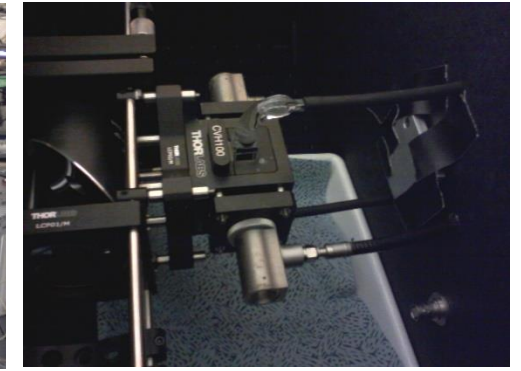
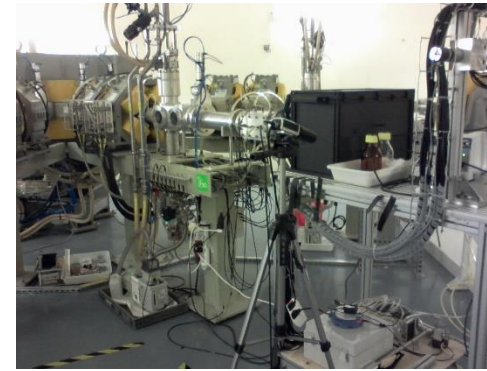
- C (concentration de l'espèce) est très faible
- L'électron hydraté, crée en 10^{-16}s , ne vit que qq dizaines de μs au mieux
- Perturbation par des microbulles d' H_2

Exigeant :

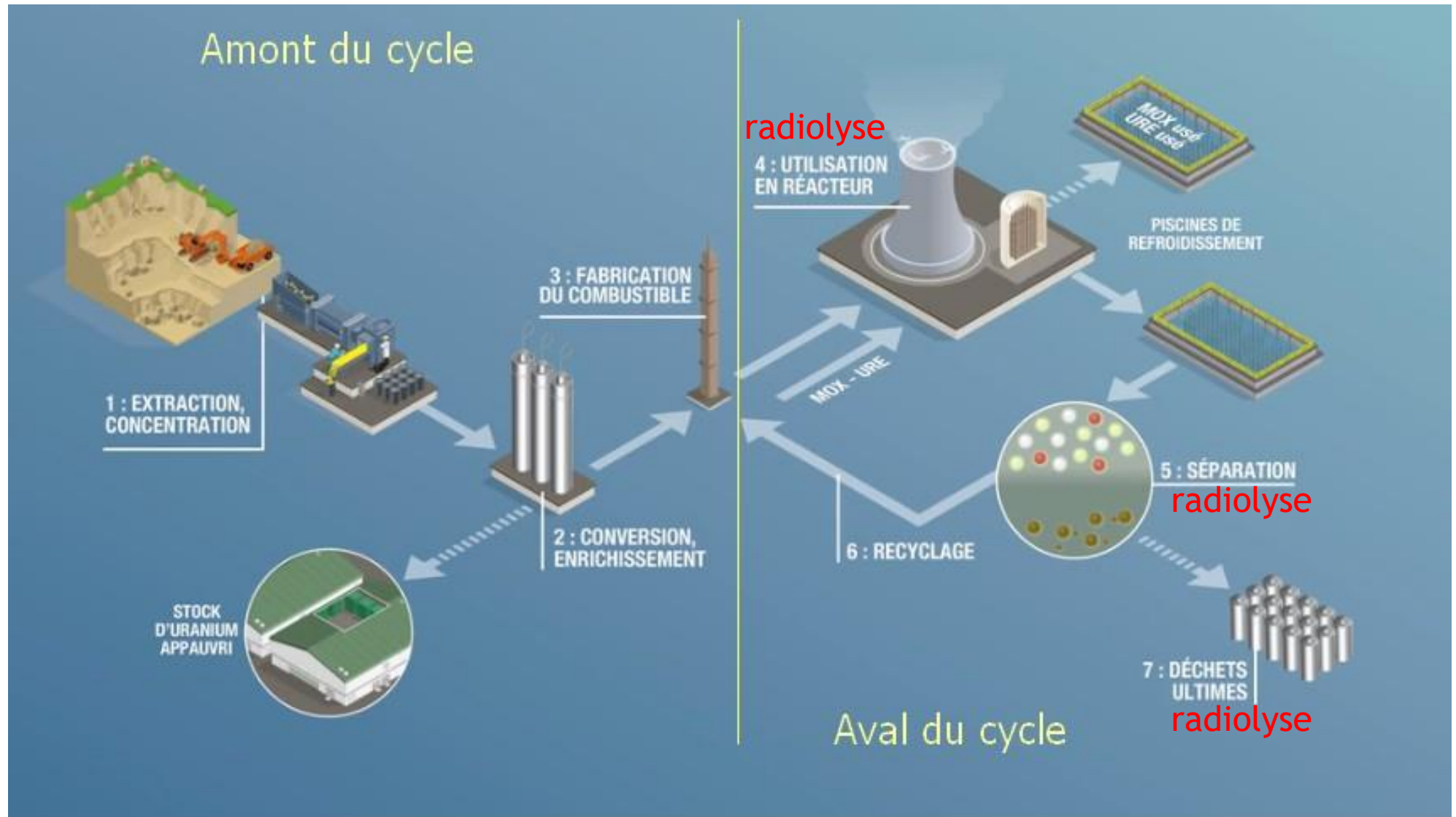
- Haute intensité
- Faisceau modulable à $1\mu\text{s}$
- Synchronisation
- Détection non-commerciale



Nous sommes très peu à réussir



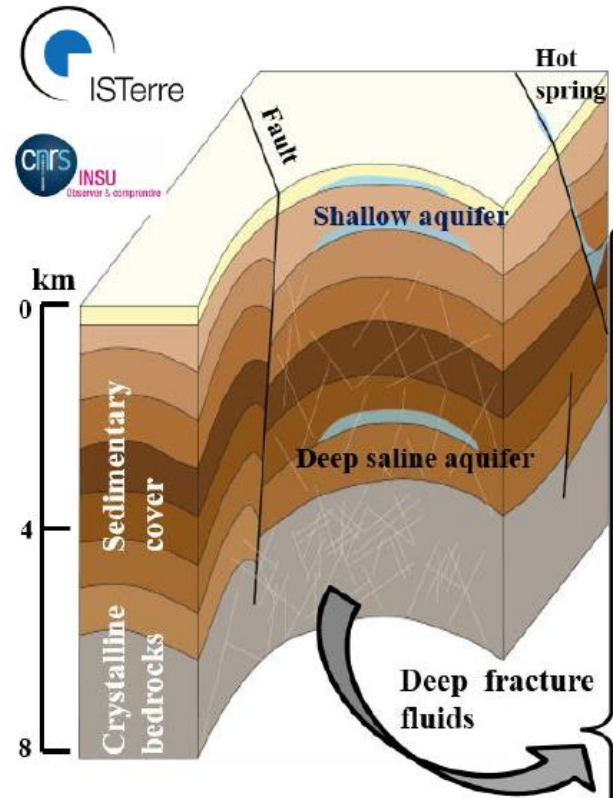
POURQUOI COMPRENDRE LA RADIOLYSE : CYCLE COMBUSTIBLE



Source : cea.fr

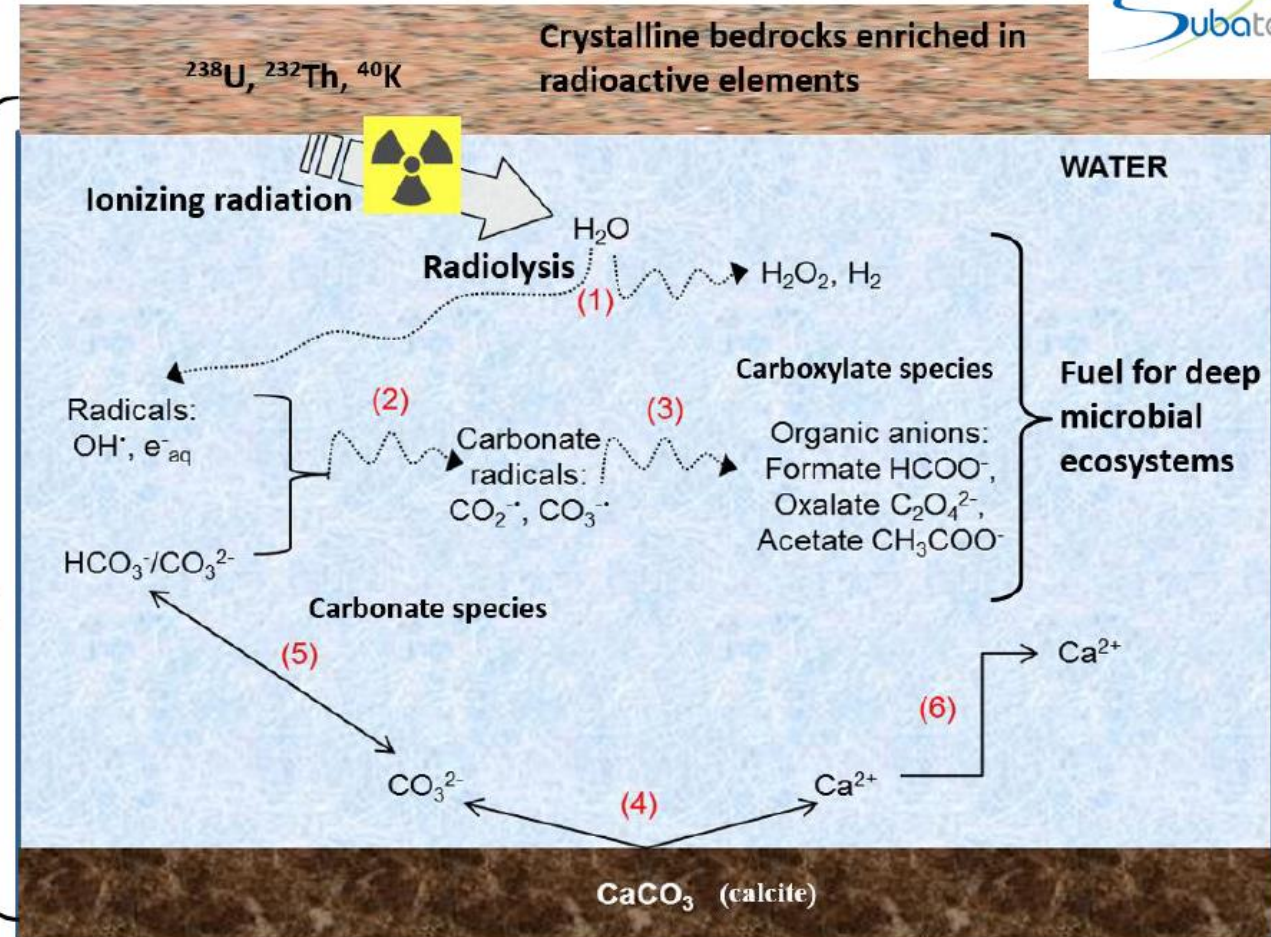
Anticiper les problèmes de corrosion sous rayonnement et d'interférences dans les procédés

POURQUOI COMPRENDRE LA RADIOLYSE : AUX ORIGINES DE LA VIE



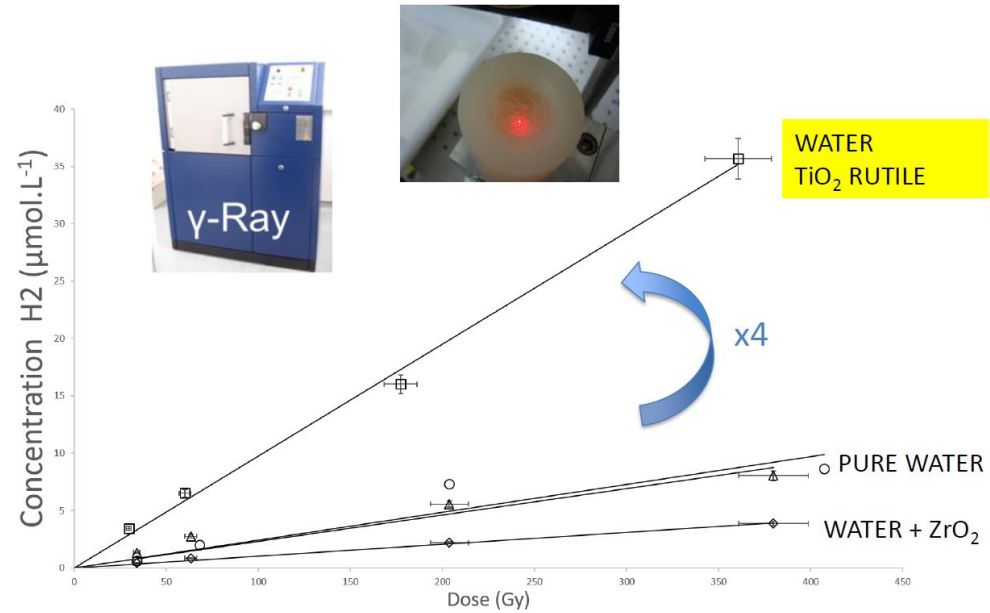
- (1) Radiolysis
- (2) Radical recombination
- (3) Carboxylate species
- (4) Calcite dissolution
- (5) Carbonate species
- (6) Dissolved calcium ion

Bridging the inorganic and organic world via carbonate radiolysis

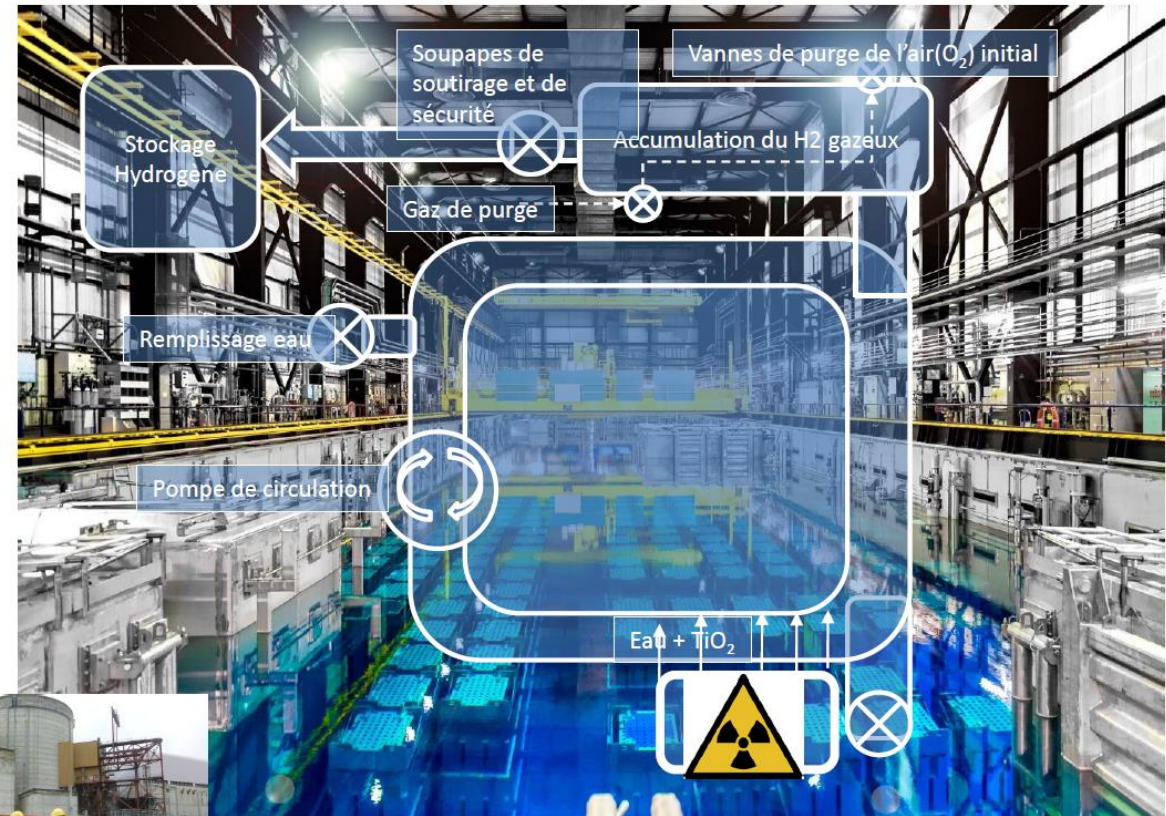


Vandenborre, J., L. Truche, A. Costagliola, E. Craff, G. Blain, V. Baty, F. Haddad, and M. Fattahi, *Carboxylate anion generation in aqueous solution from carbonate radiolysis, a potential route for abiotic organic acid synthesis on Earth and beyond*, Earth and Planetary Science Letters, 564 (2021) 116892.

POURQUOI COMPRENDRE LA RADIOLYSE : DE L'ENERGIE AUTREMENT

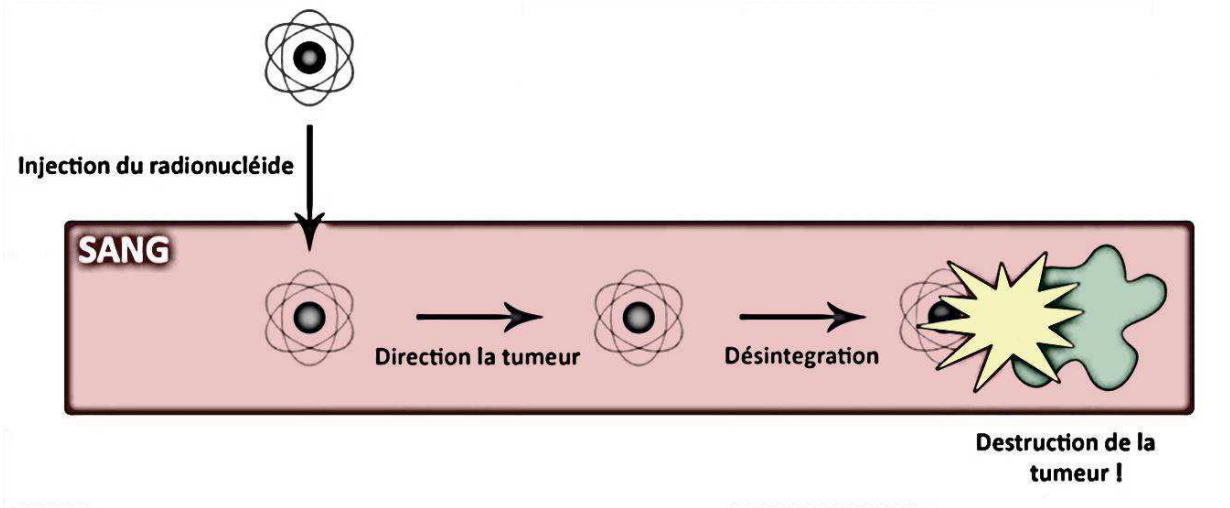


Guillonau, S., 2021. Etude de la production de Dihydrogène par la radiolyse de l'eau en présence d'oxydes. Université de Nantes. STAGE MASTER 1



POURQUOI COMPRENDRE LA RADIOLYSE : CONTRE LE CANCER

RADIOTHERAPIE INTERNE VECTORISEE

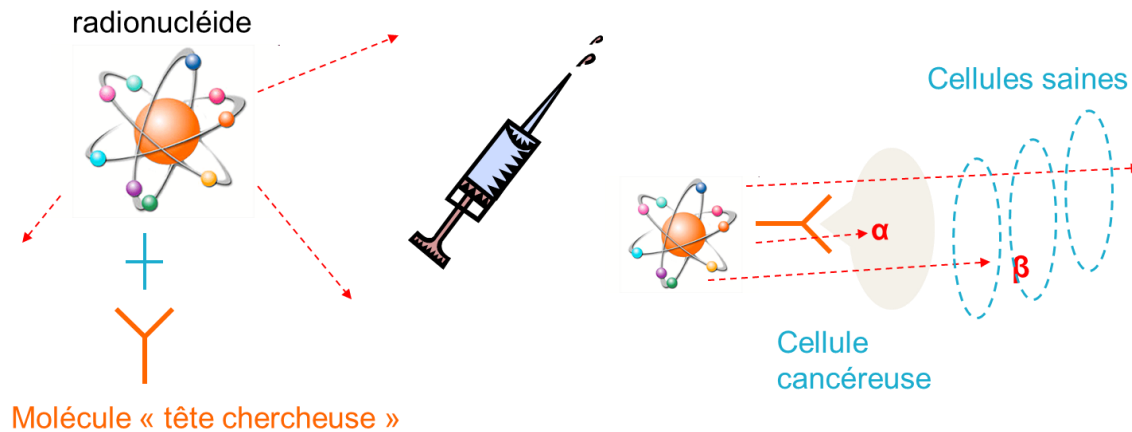


Produire de nouveaux isotopes :

- At211
- Ac225
- Fortes activités α

Radiotoxicité importante recherchée pour la tumeur

Les avantages des émetteurs α



Quels effets de radiolyse sur :

- la tumeur
- les tissus sains
- les procédés de production

AVANCEES RECENTES EN RADIOTHERAPIE EXTERNE : L'EFFET FLASH

► De l'importance des travaux interdisciplinaires

Collaboration FLASHMOD

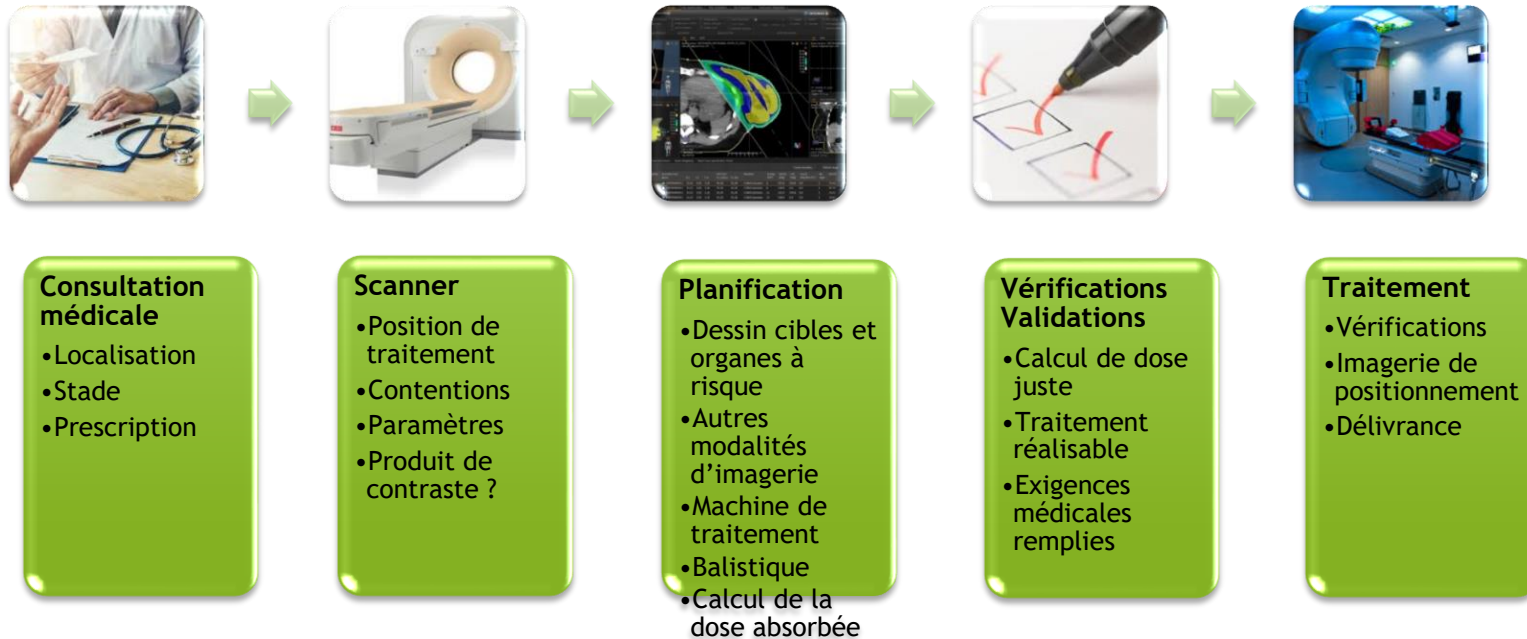


6 disciplines
Plus de 5 laboratoires
Plus de 15 personnes

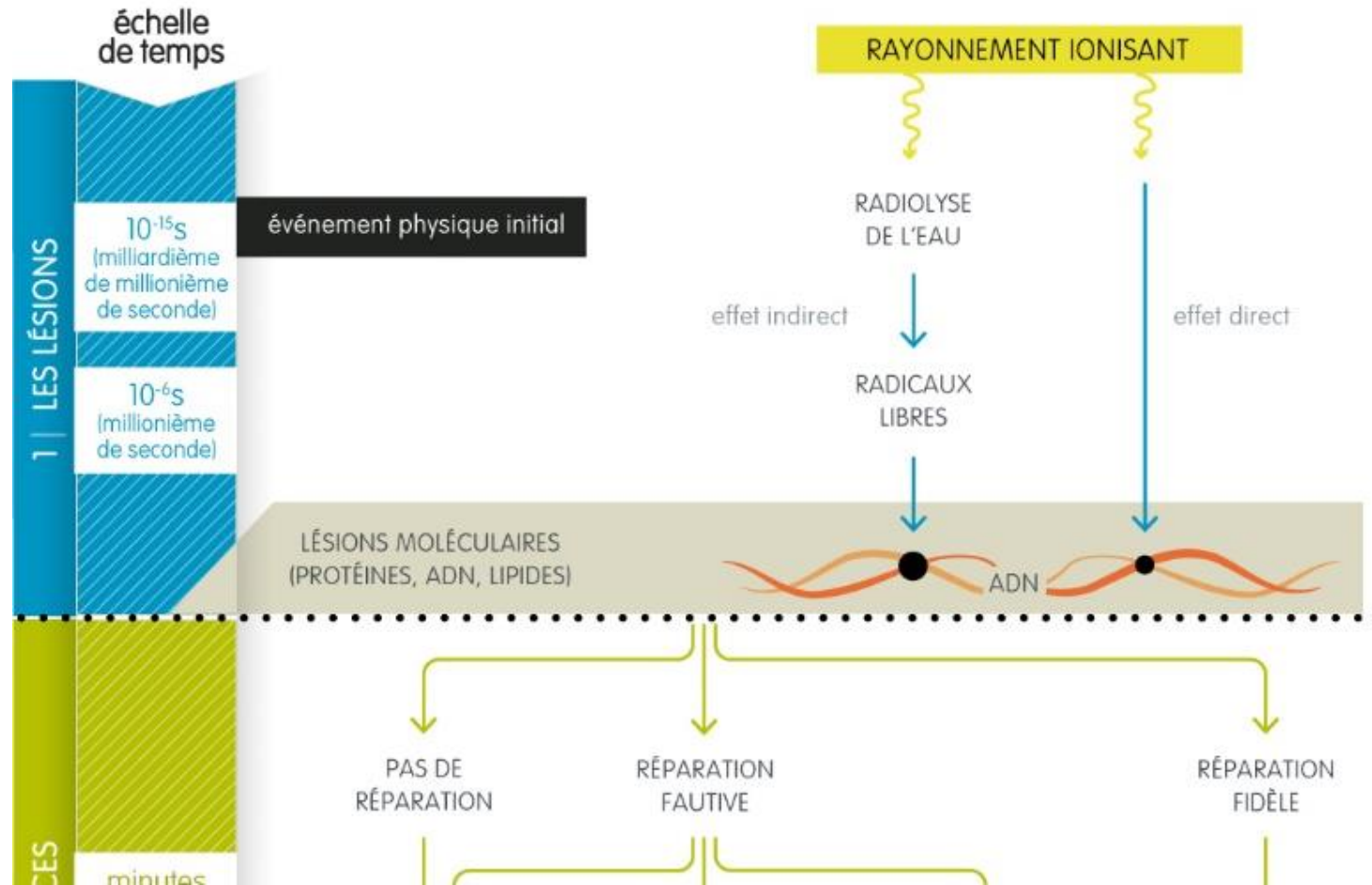
PARCOURS D'UN PATIENT EN RADIOTHERAPIE EXTERNE

- **Objectif :** Délivrer la **dose absorbée** prescrite dans la totalité du volume cible à mieux que **$\pm 5\%$** tout en limitant au maximum l'irradiation des tissus sains avoisinants
- = Délivrer la **bonne dose** au **bon endroit** pour une **efficacité optimale** et une **toxicité minimale**
- **Prescription :** Dose totale, fractionnement, étalement (sein : 50 Gy, 25 fractions de 2 Gy, 5 fractions par semaine ; prostate : 60 Gy, 20 fractions de 3 Gy, 5 fractions par semaine)

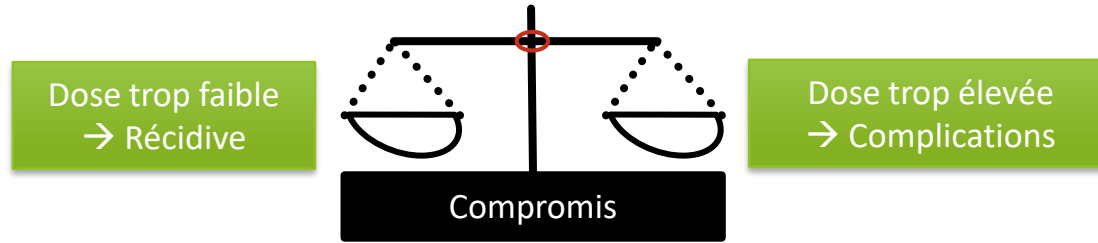
Débits de dose conventionnels : quelques Gy/min



BALANCE BÉNÉFICE / RISQUE



FENETRE THERAPEUTIQUE



TRAITEMENT

=

Provoquer la mort des cellules
tumorales tout en limitant les effets
secondaires sur les tissus sains

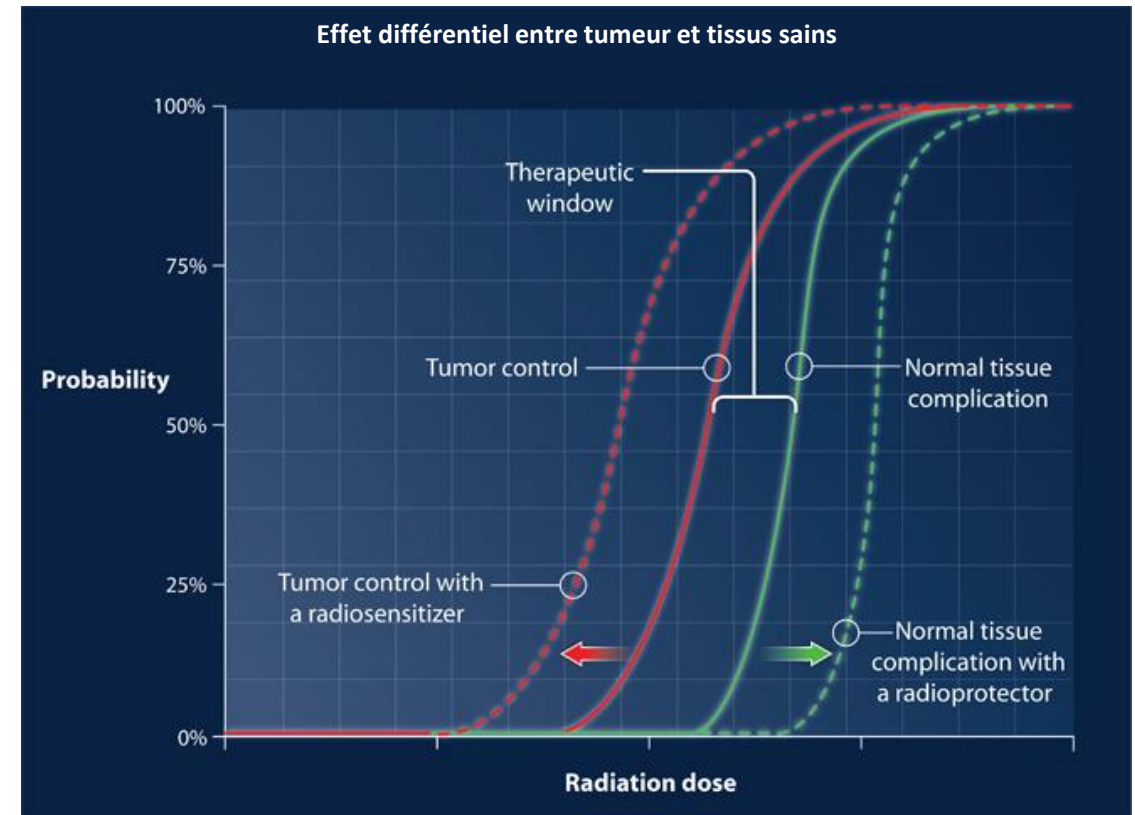
RECHERCHE

=

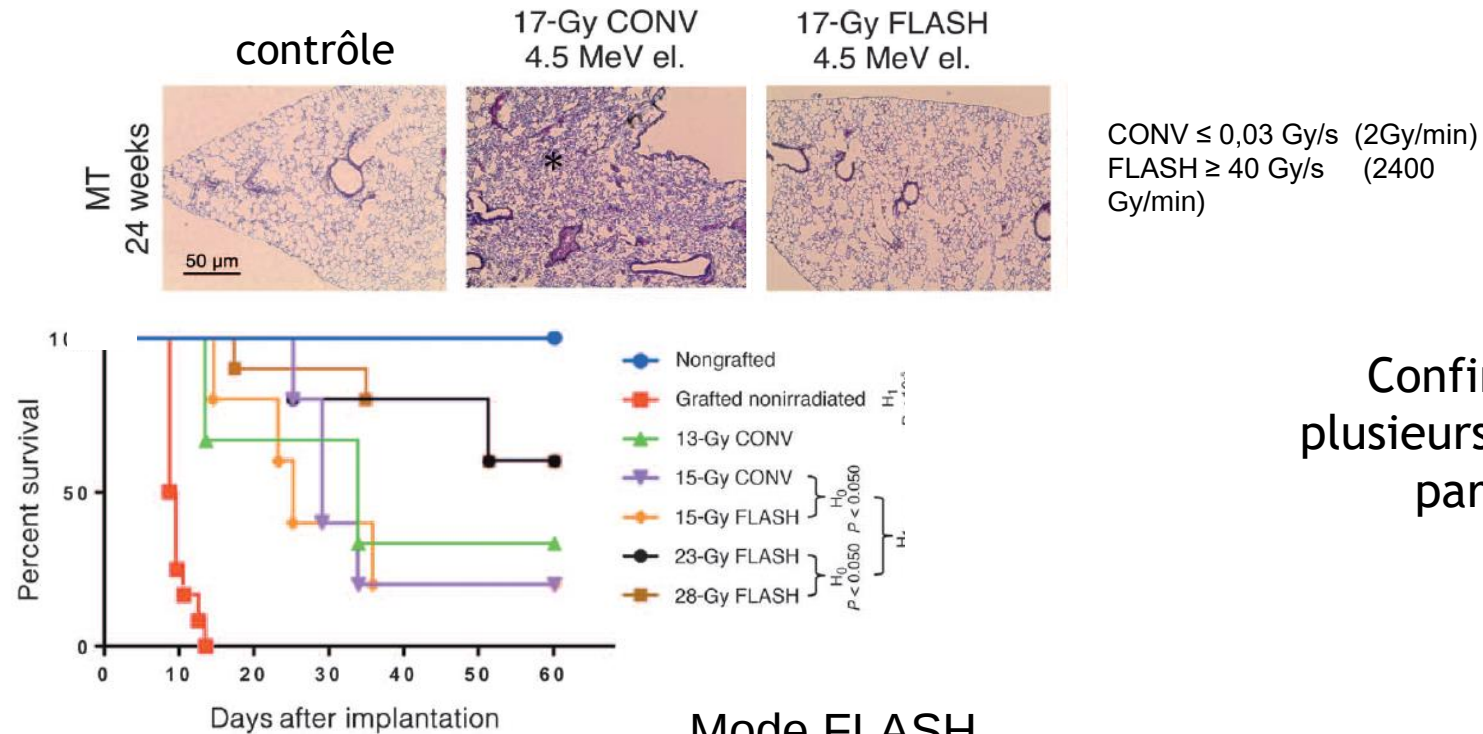
Augmenter la sensibilité de la tumeur
ou
Augmenter la résistance des tissus sains



RADIOTHERAPIE FLASH

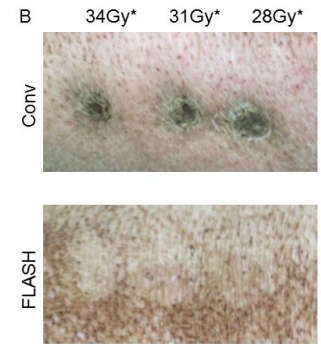


2014 : DECOUVERTE DE L'EFFET FLASH

Premiers constats sur souris – Favaudon *et al.* 2014

Mode FLASH

Protection des poumons de la fibrose radio-induite
Même efficacité tumorale sur plusieurs modèles



Confirmé pour
plusieurs modèles et
particules



Favaudon *et al.* Sci. Transl. Med. 2014 Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice.

2020 : UNE DEFINITION, UNE QUESTION

« FLASH radiotherapy is the delivery of ultra-high dose rate radiation several orders of magnitude higher than what is currently used in conventional clinical radiotherapy » (Hughes and Parsons, 2020)

❑ Ultra-haut débit de dose ou UHDR

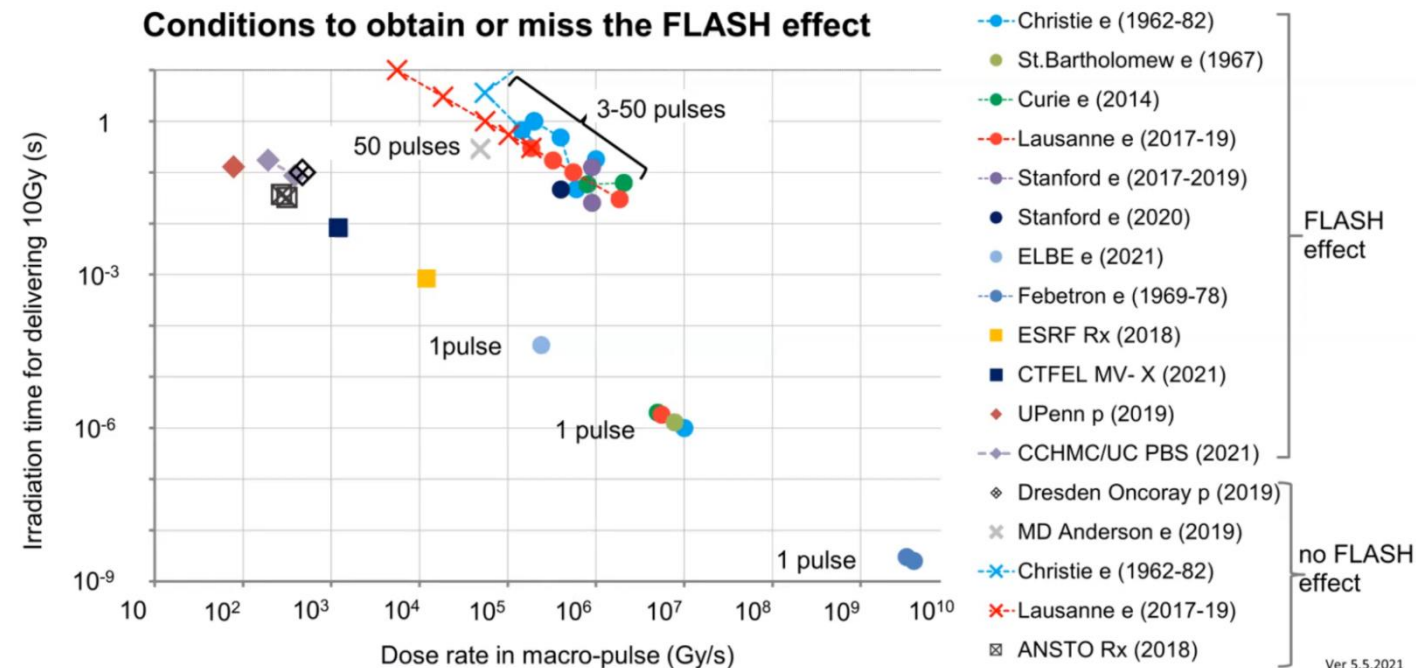
❑ $> 40 \text{ Gy/s}$ ou 2400 Gy/min , traitements conventionnels $\sim < 10 \text{ Gy/min}$

❑ Observations *in vivo* de l'effet FLASH

❑ Epargne du tissu sain

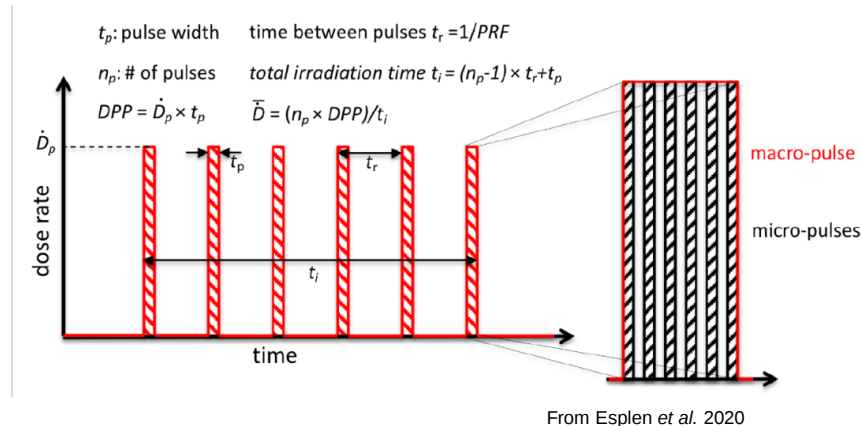
❑ Efficacité tumorale

POURQUOI ?



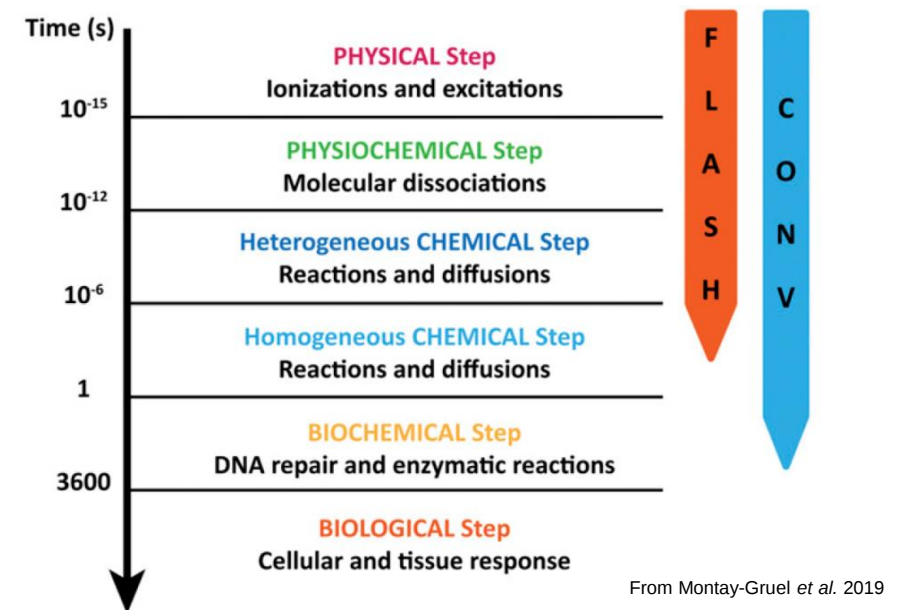
QUESTIONNEMENT MULTIPLE

QUELS SONT LES PARAMETRES QUI INFLUENCENT L'EFFET FLASH EN TERMES DE FAISCEAU ?



- ☐ Particule ?
- ☐ Débit dans le pulse ?
- ☐ Débit moyen ?
- ☐ ...

QUELS SONT LES MECANISMES EN JEU POUR OBTENIR L'EFFET FLASH EN TERMES DE REACTIONS PHYSICO-CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES ?



- ☐ Diminution de l'O₂ ?
- ☐ Stress oxydatif ?
- ☐ Recombinaison des radicaux ?
- ☐ ...

L'INDISPENSABLE INTERDISCIPLINARITE

Equipe Accélérateur
Equipe Instrumentation



Département de Radiothérapie
Département de Physique médicale
Equipe de Radiobiologie



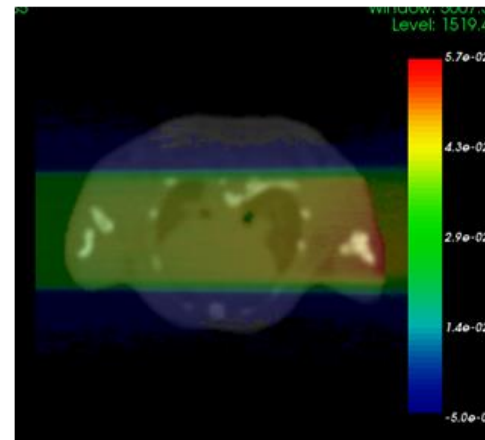
**Un environnement idéal pour
étudier cette nouvelle modalité**

Equipe PRISMA
Equipe Radiochimie, Groupe Radiolyse

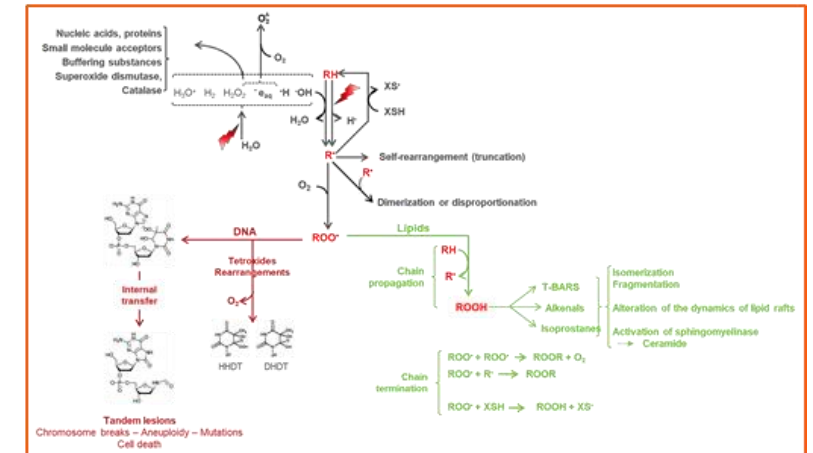


Notre projet à Nantes

Radiobiologie

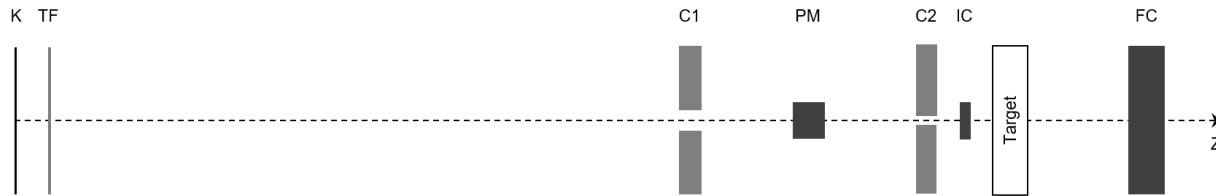


Radiolyse



PRODUIRE DES FAISCEAUX DE PARTICULE ADAPTES

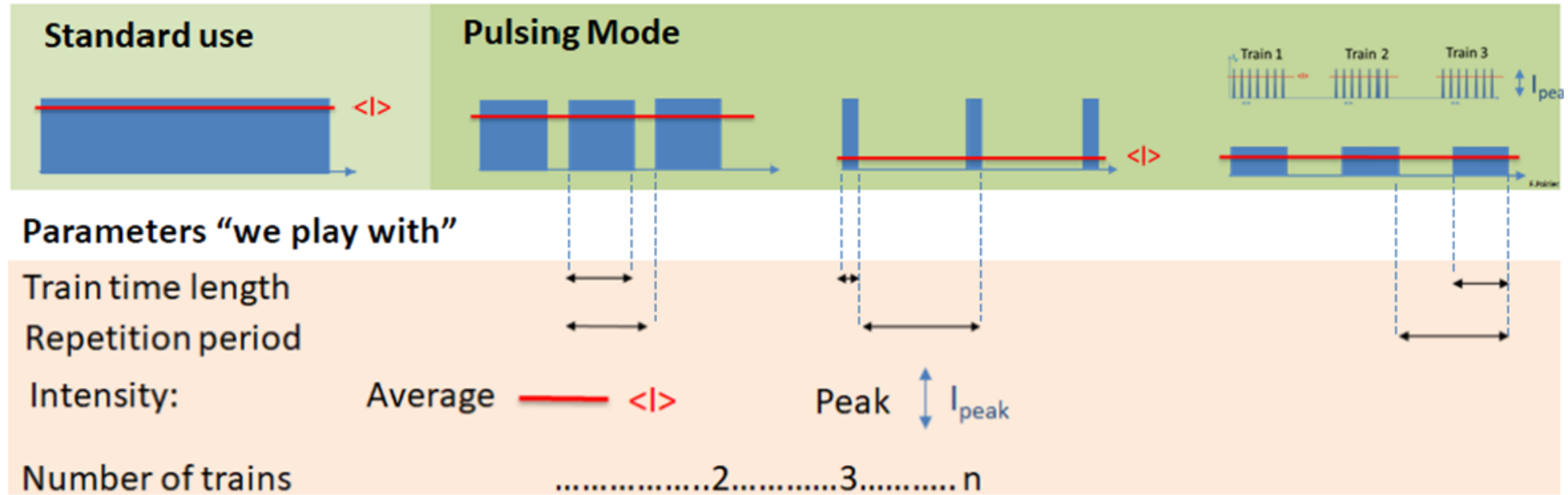
- ❑ Développement d'un commutateur pour changer le mode de débit (CONV/UHDR)
 - Système de pulsation permettant de modifier la structure des pulses d'irradiation de quelques μ s à quelques secondes (Poirier *et al.* 2019)
- ❑ Faisceau protons de 68 MeV
 - Energie adaptée aux applications visées
 - Diamètre du faisceau de 10 à 15 mm



TF = 52- μ m tungsten foil
 C1 & C2 = Aluminum collimators
 PM = photomultiplier tube for UHDR dose readings
 IC = ionization chamber for CONV dose readings
 FC = Farady cup for PM and IC calibration



STRUCTURE TEMPORELLE DES FAISCEAUX



De Freddy Poirier, Arronax

Cyclotron ARRONAX capable de produire un faisceau à ultra haut débit de dose en protons et en alpha

Une flexibilité rare dans le monde des irradiateurs !!!

Possibilité de faire varier le nombre de pulses, la durée des pulses, l'intensité, ...

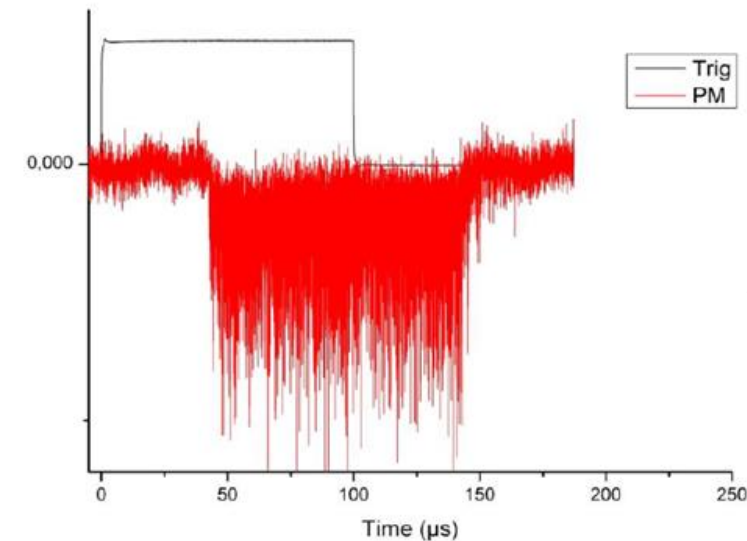
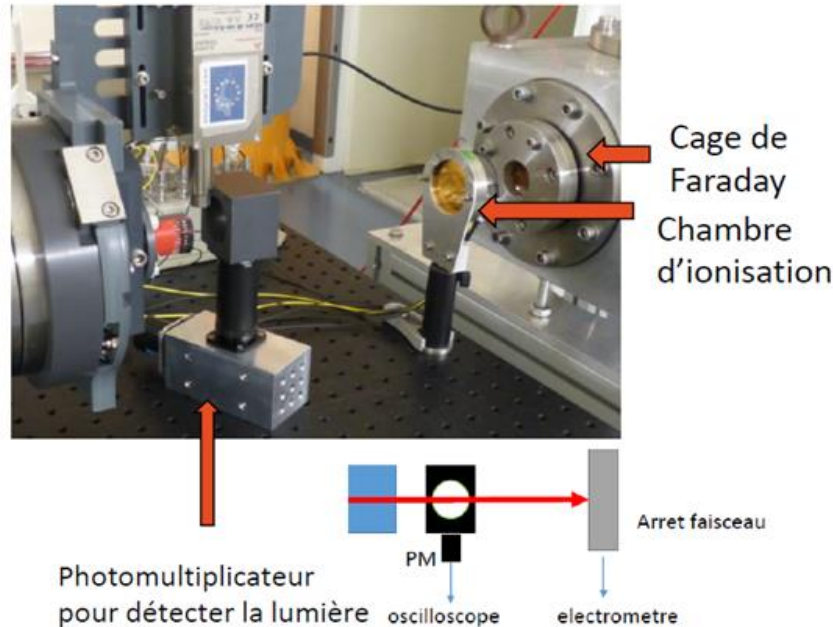
Arronax : une opportunité pour étudier l'effet de la structure du pulse d'irradiation

MESURER ET MAITRISER LA DOSE

❑ Mise en place d'un système de dosimétrie adapté aux ultra hauts debits de dose

Villoing D. et al. Proton beam dosimetry at ultra-high dose rates (FLASH): Evaluation of GAFchromic (EBT3, EBT-XD) and OrthoChromic (OC-1) film performances. Med Phys. 2022 Feb 18. doi: 10.1002/mp.15526.
 Villoing D. et al. 1er prix *Poster discussion. Flash Radiotherapy & Particle Therapy (FRPT) conference, Vienna, December 2021.*

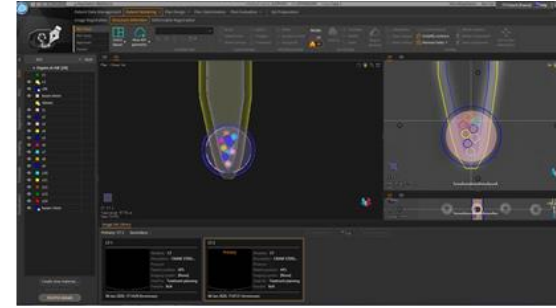
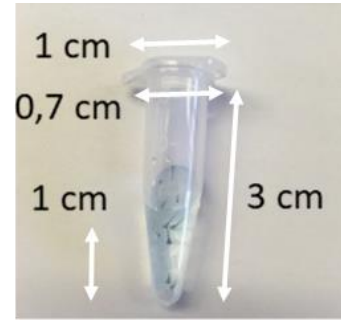
Dosimétrie par film (OC-1)



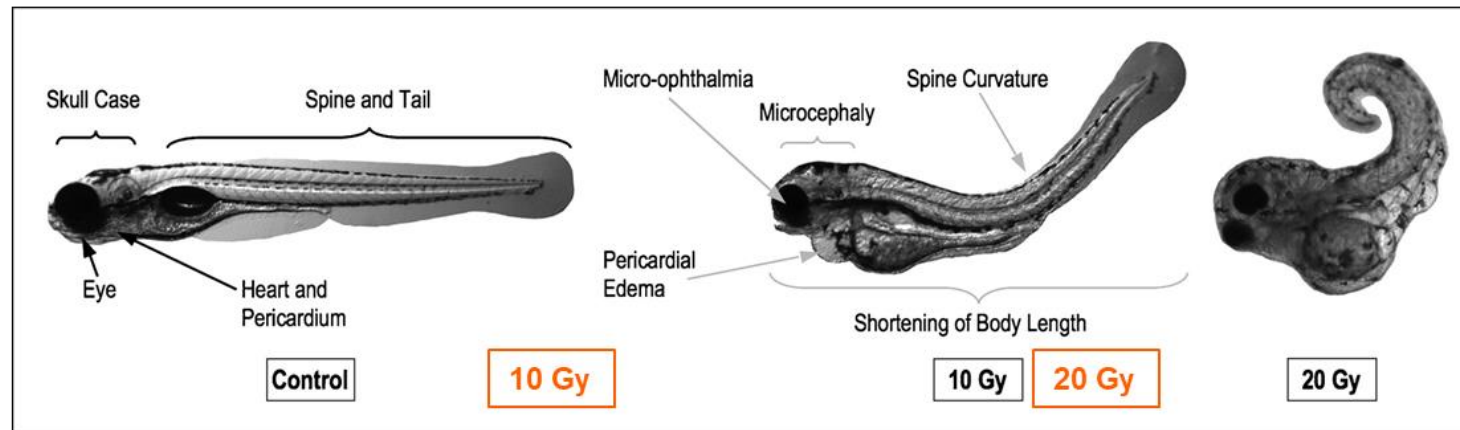
2021

Dosimétrie du faisceau possible, au moins en temps différé

MODELE BIOLOGIQUE : POISSON-ZEBRE



Objectif : observer le développement de l'embryon en fonction du débit



CONV
UHDR

Effet-FLASH obtenu à Nantes par notre collaboration

2022

Saade G, et al - Ultrahigh-Dose-Rate Proton Irradiation Elicits Reduced Toxicity in Zebrafish Embryos. *Adv Radiat Oncol.* 2022 Nov 19;8(2):101124.

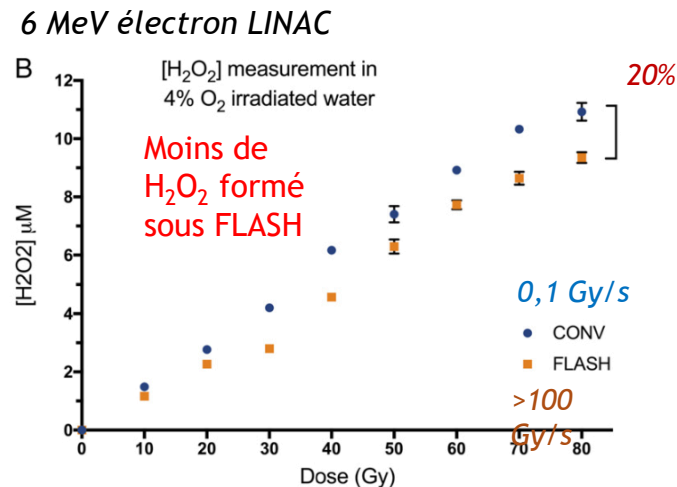
APPORT DE LA RADIOLYSE : HYPOTHESE

Hypothèse : formation moins importante de ROS (Reactive Oxygen Species).

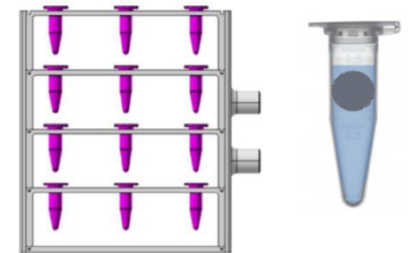
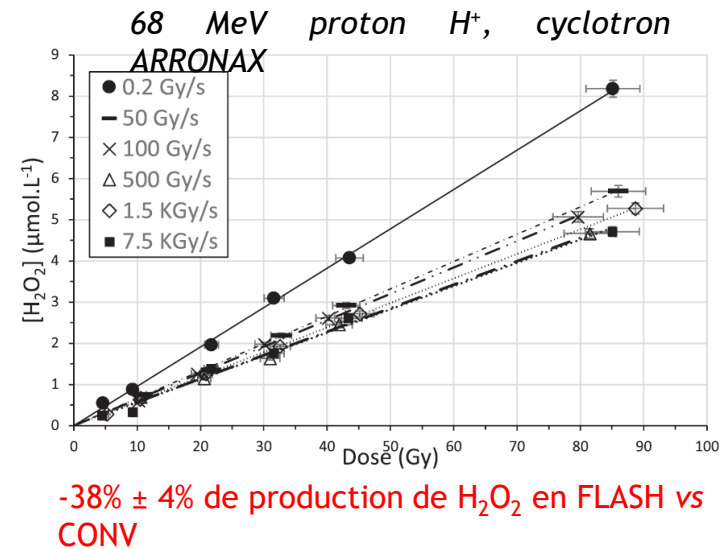
Radiolyse de l'eau : $\text{H}_2\text{O} \rightsquigarrow e_{\text{aq}}^-, \text{H}^\bullet, \text{HO}^\bullet, \text{O}_2^{\bullet-}, \text{HO}^-, \text{H}_3\text{O}^+, \text{H}_2, \text{H}_2\text{O}_2$ $\text{HO}^\bullet + \text{HO}^\bullet \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$

Suivi de H_2O_2 en condition FLASH vs CONV :

P. Montay-Gruel et al., 2019 [1]



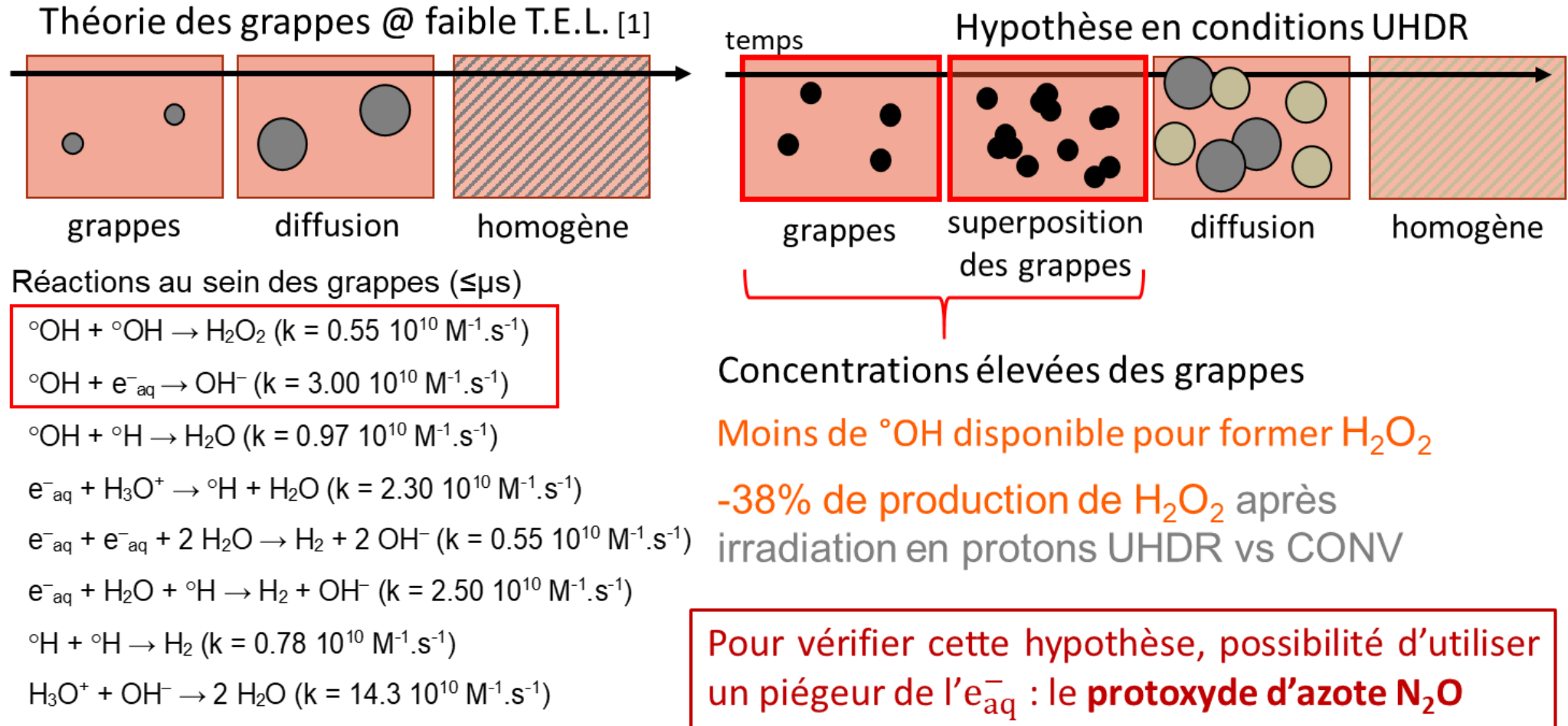
G. Blain et al., 2022 [2]



[1] P. Montay-Gruel et al., 2019, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116 (22), 10943-10951.

[2] G. Blain et al., 2022, *Radiation Research*, 198, doi: 10.1667/RADE-22-00021.1.

APPORT DE LA RADIOLYSE : HYPOTHESE

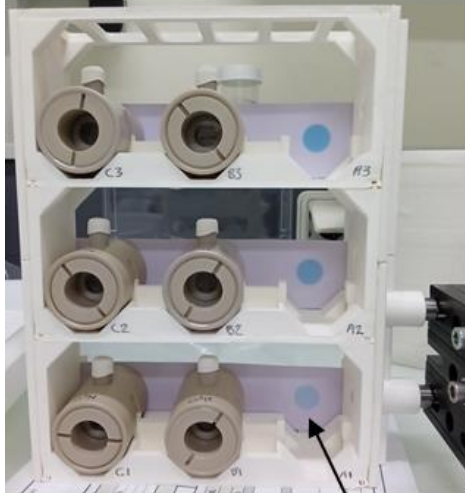


[1] Hatano, Y., Katsumura, Y., Mozumder, A., 2011. *Charged Particle and Photon Interactions with Matter*. CRC Press, Boca Raton, USA.

L'EXPERIENCE DE TOUS POUR REALISER... L'EXPERIENCE

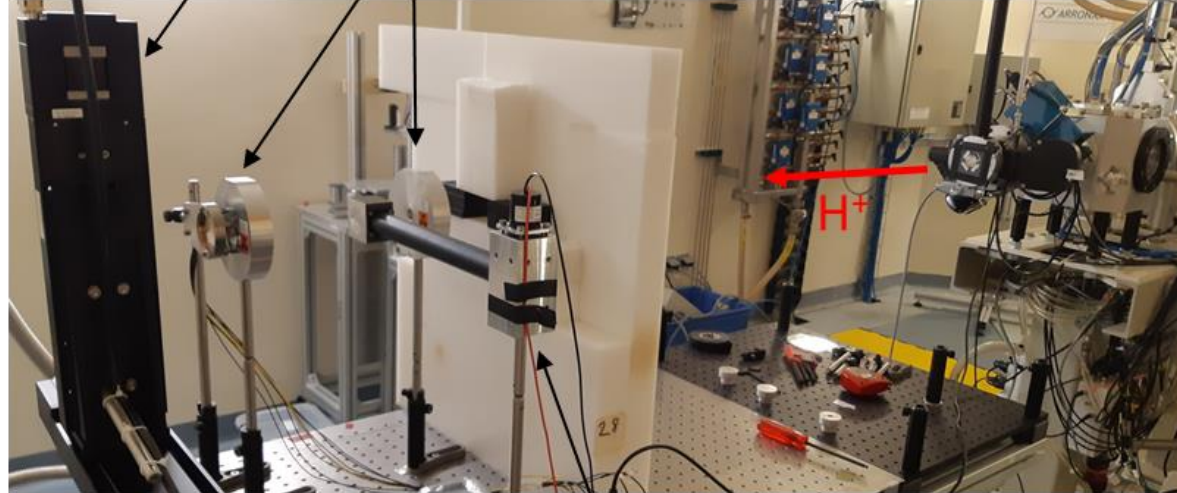
METHODOLOGIE

Portoir cellule



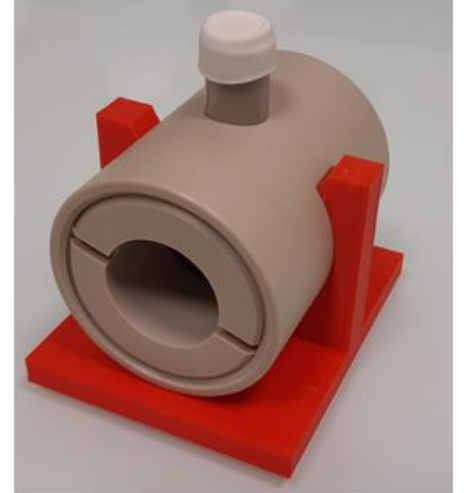
Bras mécanique

Collimateurs



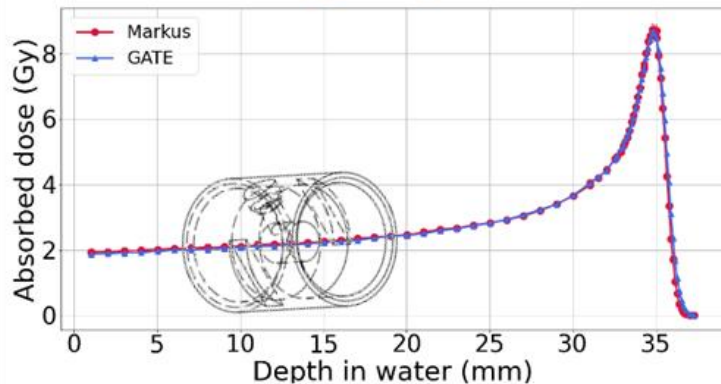
Ligne faisceau proton

Cellule radiolyse



Film Orthochromic OC-1 (confirmation dose)

Photomultiplicateur (détermination dose)

Pic de Bragg H^+ 67,5 MeV

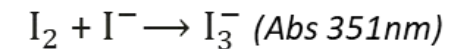
Paramètres étudiés :

Débit de dose : CONV $\sim 0,2$ Gy/s
UHDR 40-6000 Gy/s

Atmosphère : Air
Protoxyde d'azote N_2O
Argon

Mesures :

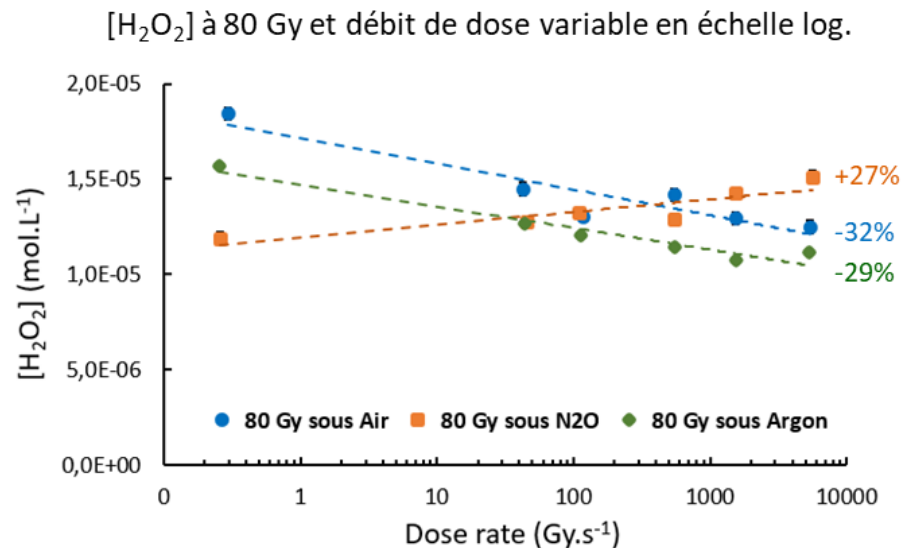
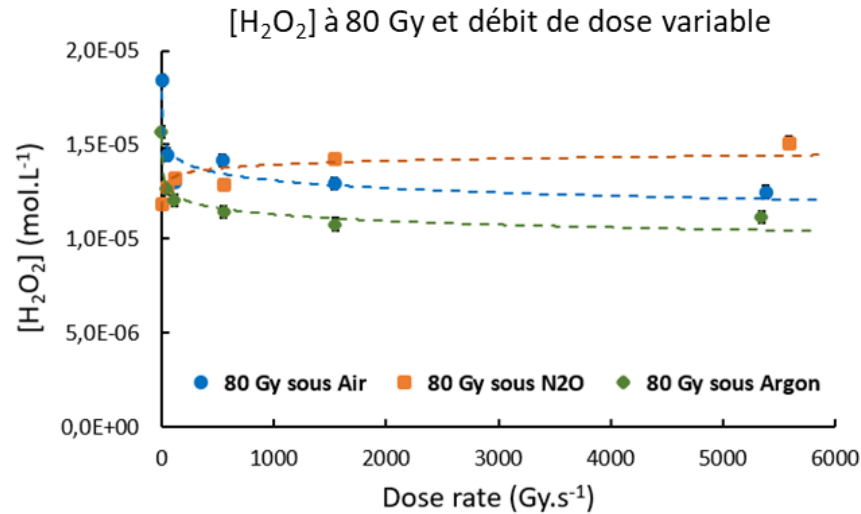
$[H_2O_2]$ par dosage de Ghormley [1]



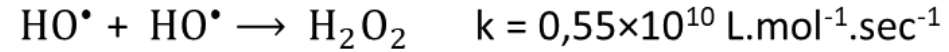
Rendement radiolytique $G(H_2O_2)$

$$G(H_2O_2) = \frac{d(n(H_2O_2))}{d(dose)} \text{ (mol/J)}$$

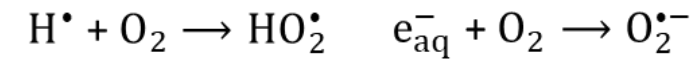
L'EXPERIENCE DE TOUS POUR REALISER... L'EXPERIENCE



DISCUSSION



En présence de O₂:



Sous Air : chute de 32% de [H₂O₂] en UHDR

Sous Argon : absence de O₂, même tendance que sous Air mais avec [H₂O₂] plus faible

Sous N₂O : perte de la baisse de [H₂O₂]



Confirme le rôle important de l'électron aqueux e_{aq}^- dans l'étape de mécanisme radiolytique

Absence de $\text{HO}^\bullet + e_{\text{aq}}^- \rightarrow \text{HO}^-$ donc H₂O₂ ↗ avec DD

VERS UN MECANISME : APPORT DES MODELES NUMERIQUES

Réactions, constantes cinétiques, G-values
+ code Monte-CARLO = calcul ab-initio

ConstructSecondOrderReactionExtended

```
* H + * H → H2 k=0.5e10
eaq + H+ + H2O → H2 + OH- k=2.5e10
eaq + eaq + 2H2O → H2 + 2OH- k=0.636e10
H3O+ + OH- → 2H2O k=1.13e11
* OH + * H → H2O k=1.55e10
* OH + * OH → H2O2 k=0.55e10
eaq + * OH → OH- k=2.95e10
eaq + H2O2 → OH- + * OH k=1.10e10
eaq + H3O+ → H+ + H2O k=2.11e10
```

//extended part

```
H + O- → OH- k=2.00e10
H3O+ + O3- → OH + O2 k=9.00e10
H + HO2 → H2O2 k=1.00e10
H + O2- → HO2- k=1.00e10
OH + O2- → O2 + OH- k=1.07e10
eaq + O2- → H2O2 + OH- + OH- k=1.3e10
eaq + HO2- → O- + OH- k=3.51e9
eaq + O- → OH- + OH- k=2.31e10
H3O+ + O2- → HO2 k=4.78e10
H3O+ + HO2- → H2O2 k=5.00e10
H3O+ + O- → OH k=4.78e10
eaq + HO2 → HO2- k=1.29e10
OH + OH- → O- k=6.30e9
OH + HO2 → O2 k=7.90e9
OH + HO2- → HO2 + OH- k=8.32e9
OH + O- → HO2- k=1.00e9
OH + O3- → O2- + HO2 k=8.50e9
OH- + HO2 → O2- k=5.0e10
H2O2 + OH- → HO2- k=1.3e10
H2O2 + O- → HO2 + OH- k=5.55e8
H2 + O- → H + OH- k=1.21e8
O2 + O- → O2 + OH- + OH- k=6.0e8
HO2- + O- → O2- + OH- k=3.5e8
O- + O- → H2O2 + OH- + OH- k=1.0e8
O- + O3- → O2- + O2- k=7.0e8
H + OH- → eaq k=2.51e7
H + H2O2 → OH k=3.50e7
OH + H2O2 → HO2 k=2.88e7
OH + H2 → H k=3.28e7
HO2 + HO2 → H2O2 + O2 k=9.80e5
HO2 + O2- → HO2- + O2+ k=9.70e7
O2- + O2- → H2O2 + O2 + 2OH- k=1.00e2
```

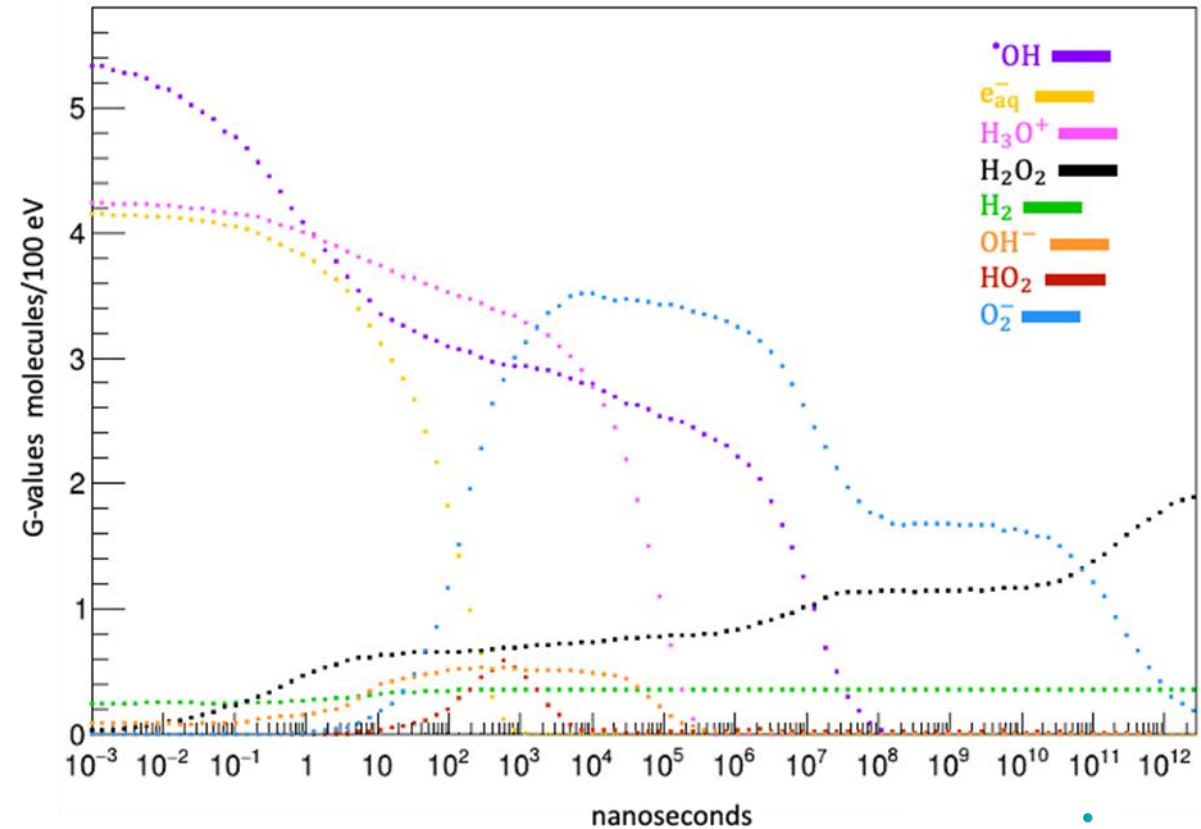
ConstructWaterScavengerReaction

```
O3- + H2O → O- + O2 k=2.66e3
HO2 + H2O → H3O+ + O2- k=7.14e5
H + H2O → eaq + H3O+ k=6.32e0
eaq + H2O → H + OH- k=1.58e1
O2- + H2O → HO2 + OH- k=0.15e0
HO2- + H2O → H2O2 + OH- k=1.36e6
O- + H2O → OH + OH- k=1.36e6
eaq + H3O+ → H + H2O k=2.25e10
O2- + H3O+ → HO2 + H2O k=4.78e10
OH- + H3O+ → 2H2O k=1.13e11
HO2- + H3O+ → H2O2 + H2O k=4.78e10
O- + H3O+ → OH + H2O k=4.78e10
O3- + H3O+ → OH + O2 + H2O k=9.0e10
H3O+ + OH- → 2H2O k=1.13e11
H + OH- → H2O + eaq k=2.49e7
OH + OH- → O- + H2O k=1.27e10
H2O2 + OH- → HO2- + H2O k=1.27e10
HO2 + OH- → O2- + H2O k=1.27e10
```

ConstructOxygenScavengerReaction

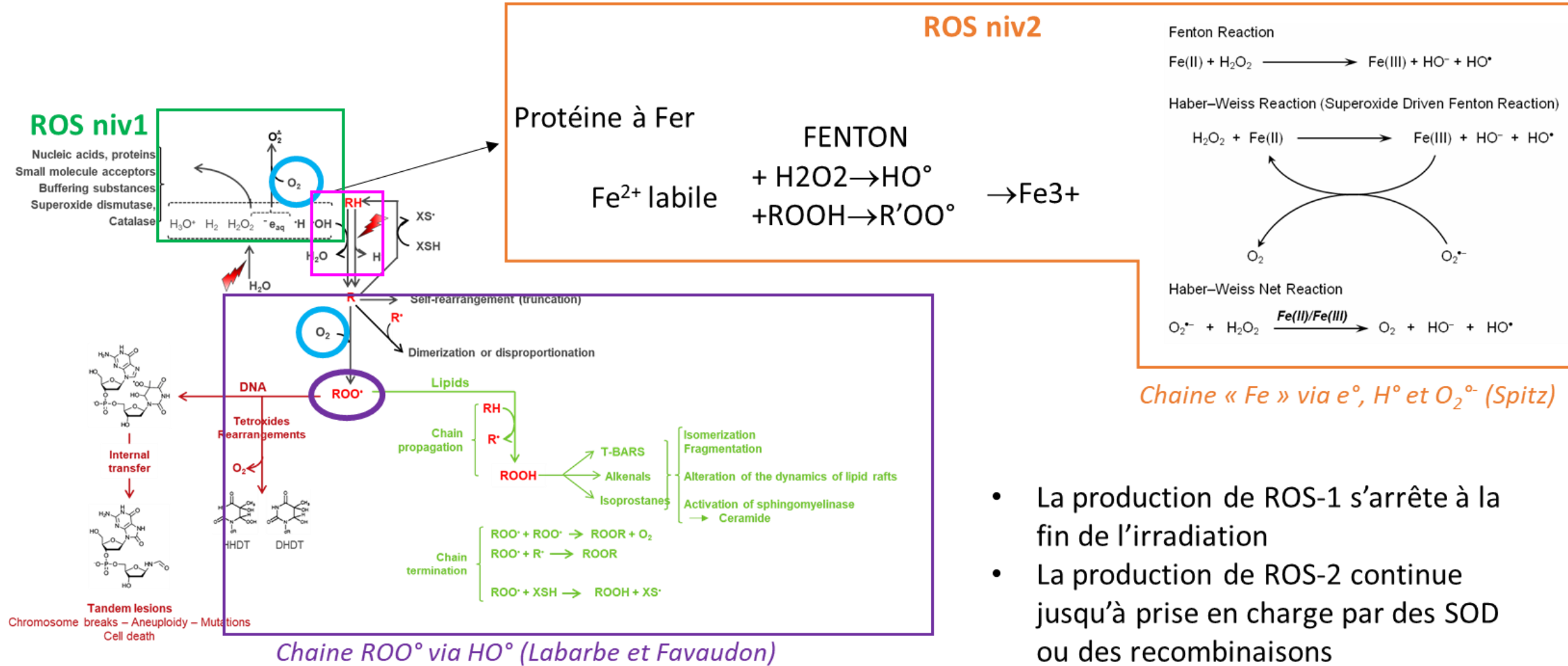
```
eaq + O2 → O2- k=2.3e10
H + O2 → HO2 k=1.3e10
O- + O2 → O3- k=3.7e9
```

Reproduit la cinétique de vie des espèces



Travail complexe, et des données expérimentales manquent
Le lien modélisateur - expérimentateur est ESSENTIEL

PROPOSITION DE MECANISME A LA CROISEE DES DISCIPLINES



- La production de ROS-1 s'arrête à la fin de l'irradiation
- La production de ROS-2 continue jusqu'à prise en charge par des SOD ou des recombinaisons

LE COUP D'APRES ?

Mesure du rendement $G(e^\circ \text{hyd})$ en CONV et FLASH :

Effet FLASH avec des particules plus lourdes ?

Implémentation des modèles radiochimiques en cours...

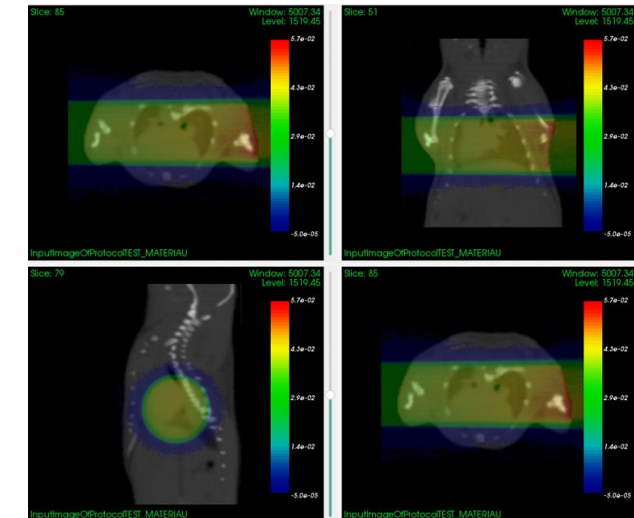
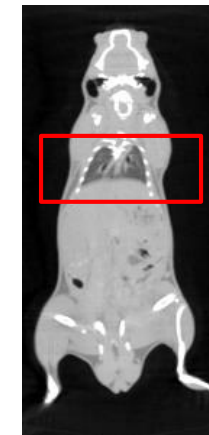
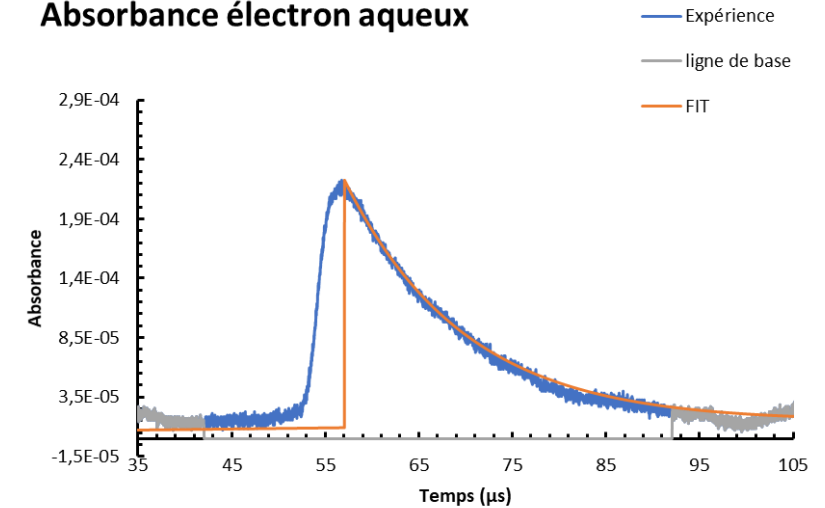
D'autres modèles biologiques, à 2 échelles :

- Petit animal (souris)
- ADN

Fractionnement des doses

Modélisation de répartition de dose à des organismes complexes

Absorbance électron aqueux



POURQUOI ? Des petits pas vers les réponses

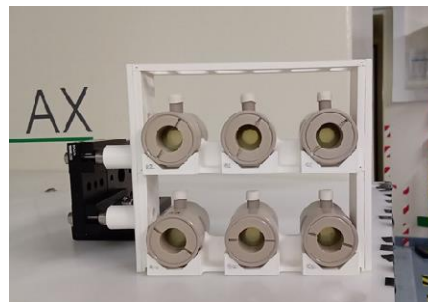
MILLE MERCI A VOUS ! Et également à :



Sophie CHIAVASSA, PhD (*physique médicale*)
Grégory DELPON, PhD (*physique médicale*)
Youssef GHANNAM, M2 (*radiothérapie*)
Vincent POTIRON, PhD (*radiobiologie*)
Gaëlle SAADE, PhD student (*radiobiologie*)
Stéphane SUPIOT, MD, PhD (*radiothérapie*)



Manon EVIN, M2 (*physique médicale*)
Ferid HADDAD, PhD (*physique nucléaire*)
Charbel KOUMEIR, PhD (*physique nucléaire*)
Freddy POIRIER, PhD (*accélérateur*)



Guillaume BLAIN, IR (*radiochimie*)
Quentin MOUCHARD, PhD (*physique nucléaire*)
Vincent METIVIER, PhD (*physique nucléaire*)
Noël SERVAGENT, PhD (*ingénierie*)
Mohammad GHALEI, PhD (*radiochimie*)
Emeline CRAFF, PhD student (*radiochimie*)
Johan VANDENBORRE, PhD (*radiochimie*)



Lydia Maigne, PhD (*physique médicale*)
Giovanna Rosa FOIS, PhD (*physique appliquée*)

