

## Proposition de thèse – 2025-2028

**Thématique :** Physique des rayonnements ionisants appliquée au médical

**Sujet de thèse :** Étude de la dose biologique et du contrôle tumoral en radiothérapie interne vectorisée avec émetteurs alpha : Modélisation multi-échelles et expérimentation *in vitro*

**Directeur de thèse :** Prof. Michaël Beuve

**Téléphone :** +33 4 72 44 83 63

**Email :** michael.beuve@univ-lyon1.fr

**Adresse :** IP2I Lyon – Bureau V13  
Domaine Scientifique de la Doua – Bât. Paul Dirac  
4 rue Enrico Fermi – 69622 Villeurbanne Cedex - France

### Contexte

En France, plus de la moitié des patients atteints de cancer sont traités par radiothérapie. Parmi les radiothérapies innovantes, certaines permettent d'optimiser la dose de radiation délivrée à la tumeur tout en minimisant l'irradiation des tissus sains. C'est notamment le cas de la radiothérapie interne vectorisée avec émetteurs alpha (RIV alpha), dont les récents essais cliniques ont produit des résultats extrêmement prometteurs. Un des principaux avantages de cette technique est sa capacité à cibler et à irradier de manière systémique des lésions métastatiques.

L'équipe PRISME de l'Institut de Physique des 2 Infinis de Lyon (IP2I), composée à la fois de physiciens et de biologistes, s'intéresse à ces radiothérapies innovantes depuis une quinzaine d'années. Elle a lancé un grand programme national de modélisation des effets des rayonnements sur le vivant, intitulé "MyLife", et collabore étroitement avec plusieurs équipes françaises (LPSC Grenoble, LPC Clermont-Ferrand, IJClab Orsay, ISTCT Caen, ARRONAX Nantes...) ainsi qu'internationales (Rosario en Argentine, Pavie en Italie, Grenade en Espagne...). Un enjeu majeur pour le développement de la RIV alpha est la construction d'outils de dosimétrie à la fois physique et biologique puisqu'actuellement la prescription se limite à une activité injectée dans le patient. Aussi, l'équipe PRISME s'est engagée dans le développement d'une modélisation multi-échelle de la dose biologique et du contrôle tumoral pour la RIV alpha et l'acquisition de données biologiques via le développement de systèmes d'irradiation cellulaire.

La thèse proposée s'inscrira dans le cadre de projet. Le ou la doctorante prendra en charge les aspects de modélisation et de simulations numériques et pourra également s'investir sur les aspects instrumentaux et expérimentaux en fonction de ses aptitudes.

### Description du travail demandé

Le volet modélisation vise à prédire des cartographies de dose biologique dans les volumes tumoraux et des probabilité de contrôle tumoral pour les patients et pour les petits animaux

(études pré-cliniques). La thèse se basera sur les travaux antérieurs réalisés sur des micro-tumeurs (IP2I-LPSC 2021-2024) et l'approche multi-échelle développée par l'équipe PRISME en hadronthérapie, allant de l'échelle nanométrique à l'échelle macroscopique du patient. Plus précisément, le ou la doctorante utilisera une chaîne de simulation pour générer des géométries de tissus à l'échelle cellulaire (CPOP), simuler le transport des particules alpha à l'échelle nano et microscopique (Geant4, Geant4-DNA et LPCHEM), prédire la dose biologique à multi-cellulaire (NanOx) puis à l'échelle macroscopique de la tumeur (GATE/Geant4) pour en déduire des cartographies de dose biologique et des probabilités de contrôle tumoral. Une étape clé consistera à paramétrer et évaluer la précision de cette modélisation par des données biologiques *in vitro* obtenues sur différents systèmes d'irradiation cellulaire : irradiateur à source alpha de l'IP2I, la plateforme d'irradiation BioALTO de l'IJClab (équipée de la ligne Radiograaff développée à l'IP2I), ainsi que des expériences impliquant des cellules marquées avec des radiopharmaceutiques (projet AlphaBioDose financé par la MITI du CNRS, 2024-2026). Le travail de modélisation comprendra donc également la validation des simulations de ces dispositifs expérimentaux développés dans le cadre de travaux antérieurs.

Sur le plan expérimental, l'étudiant.e explorera les potentialités de l'irradiateur alpha de l'IP2I, en testant à la fois des configurations d'irradiation standard et innovantes. Il devra procéder à une caractérisation précise du flux et du spectre d'énergie des particules alpha, et proposer des améliorations grâce à des simulations numériques. Selon l'avancée du projet de thèse, l'étudiant.e pourra également contribuer à l'adaptation de la ligne Radiograaff sur la plateforme BioALTO, ainsi qu'à sa caractérisation dosimétrique. Enfin, il participera à la conception d'un détecteur de fluence transportable pour des comparaisons dosimétriques inter-plateformes et aux calibrations des instruments pour les expériences de radiobiologie menées à Lyon, Orsay, GANIL (Caen) et au CNAO (Pavie, Italie).

#### **Compétences :**

- Bonnes connaissances de la physique des rayonnements ionisants
- Intérêt pour les thématiques à l'interface de la physique, la biologie et la santé
- Programmation C++ (essentiel) et Python (souhaitable)
- Esprit critique et capacité d'analyse et de synthèse
- Des connaissances en simulations Monte Carlo (GATE / Geant4) seraient un atout pour ce sujet
- Un bon niveau d'anglais pour la lecture et rédaction d'articles scientifiques serait apprécié
- Une expérience d'utilisation de détecteurs de rayonnements ionisants serait également un atout

## PhD thesis proposal – 2023-2026

**Research field:** Ionizing Radiation Physics Applied to Medicine

**Thesis title:** Study of Biological Dose and Tumor Control in Targeted Alpha Therapy: Multi-scale Modeling and *In Vitro* Experimentation

**Supervisor:** Prof. Michaël Beuve

**Phone:** +33 4 72 44 83 63

**Email:** michael.beuve@univ-lyon1.fr

**Address:** IP2I Lyon – Bureau V13  
Domaine Scientifique de la Doua – Bât. Paul Dirac  
4 rue Enrico Fermi – 69622 Villeurbanne Cedex - France

### Context

In France, more than half of cancer patients are treated with radiotherapy. Among the innovative radiotherapies, some allow for the optimization of radiation doses delivered to the tumor while minimizing the irradiation of healthy tissues. This is particularly the case with Targeted Alpha Therapy (TAT), whose recent clinical trials have produced extremely promising results. One of the main advantages of this technique is its ability to target and systematically irradiate metastatic lesions.

The PRISME team at the Institute of Physics of the 2 Infinities of Lyon (IP2I), composed of both physicists and biologists, has been interested in these innovative radiotherapies for about fifteen years. The team launched a large national program for modeling the effects of radiation on living organisms, called "MyLife," and collaborates closely with several French teams (LPSC Grenoble, LPC Clermont-Ferrand, IJClab Orsay, ISTCT Caen, ARRONAX Nantes...) as well as international teams (Rosario in Argentina, Pavia in Italy, Granada in Spain...).

A key challenge in the development of Targeted Alpha Therapy is the construction of both physical and biological dosimetry tools, as current prescriptions are limited to the amount of injected activity in the patient. The PRISME team is committed to developing a multi-scale model of biological dose and tumor control for TAT and acquiring biological data through the development of cellular irradiation systems.

The proposed thesis will fit within this project. The PhD student will be responsible for the modeling and numerical simulations aspects and may also engage in instrumental and experimental work depending on their skills.

### Description of the Work Required

The modeling work will aim to predict biological dose maps in tumor volumes and tumor control probabilities for patients and small animals (preclinical studies). The thesis will build

on previous work on micro-tumors (IP2I-LPSC 2021-2024) and the multi-scale approach developed by the PRISME team in hadron therapy, spanning from the nanometric scale to the macroscopic scale of the patient.

More specifically, the PhD student will use a simulation chain to generate tissue geometries at the cellular scale (CPOP), simulate alpha particle transport at the nano and microscopic scales (Geant4, Geant4-DNA, and LPCHEM), predict the biological dose at the multicellular level (NanOx), and then at the macroscopic scale of the tumor (GATE/Geant4) to produce biological dose maps and tumor control probabilities. A key step will be to parameterize and evaluate the accuracy of this model using in vitro biological data obtained from various cellular irradiation systems: the IP2I alpha source irradiator, the BioALTO irradiation platform at IJClab (equipped with the Radiograaff line developed at IP2I), and experiments involving radiopharmaceutical-labeled cells (AlphaBioDose project funded by CNRS MITI, 2024-2026).

The modeling work will also include validating simulations of these experimental setups developed in previous work.

On the experimental side, the student will explore the potential of the IP2I alpha irradiator by testing both standard and innovative irradiation configurations. They will need to precisely characterize the flux and energy spectrum of alpha particles and propose improvements using numerical simulations. Depending on the progress of the thesis project, the student may also contribute to the adaptation of the Radiograaff line on the BioALTO platform and its dosimetric characterization. Finally, they will participate in the design of a portable fluence detector for inter-platform dosimetric comparisons and the calibration of instruments for radiobiology experiments conducted in Lyon, Orsay, GANIL (Caen), and at CNAO (Pavia, Italy).

**Required Skills:**

- Strong knowledge of ionizing radiation physics
- Interest in topics at the interface of physics, biology, and health
- Proficiency in C++ programming (essential) and Python (preferred)
- Critical thinking and strong analytical and synthesis skills
- Knowledge of Monte Carlo simulations (GATE/Geant4) would be an asset for this project
- A good level of English for reading and writing scientific papers would be appreciated
- Experience with ionizing radiation detectors would also be an asset