



COMMUNIQUE DE PRESSE

28 janvier 2025

Avec le soutien de :



Journée mondiale contre le cancer 4 février 2025



Flash RAdiation THerapy Electron Acceleration

La nouvelle ère de la radiothérapie FLASH s'ouvre à l'Institut Curie

A la veille de la Journée mondiale contre le cancer le 4 février 2025, l'Institut Curie annonce le lancement opérationnel d'un projet d'une envergure inégalée : FRATHEA (*Flash Radiation Therapy Electron Acceleration*) sur son site francilien d'Orsay au cœur du plateau de Saclay. Porté par l'Institut Curie, en collaboration avec le CEA, le projet FRATHEA est financé par France 2030 et par la Région Île-de-France à hauteur de 37 millions d'euros. L'objectif : installer au cœur de l'hôpital de l'Institut Curie à Orsay un irradiateur de faisceaux d'électrons de très hautes énergies (VHEE) et démontrer l'efficacité et la sécurité de la radiothérapie FLASH-VHEE. L'ambition : disposer en 2028 d'une plateforme unique au monde pour démarrer les premiers essais cliniques auprès de patients touchés par des cancers de mauvais pronostic. Cette technologie de rupture vise à soigner les cancers incurables pour lesquels les traitements actuels sont peu efficaces, quand il n'y a pas ou peu de progrès thérapeutiques depuis plusieurs années, à réduire les séquelles des thérapies anti-cancéreuses, alléger et raccourcir les traitements.

Le Pr Alain Puisieux, président du Directoire de l'Institut Curie : « *Berceau historique de la radiothérapie, l'Institut Curie, grâce à ses équipes multidisciplinaires, a acquis une expertise internationale sans pareil dans le domaine de la technologie FLASH. Aujourd'hui, le projet FRATHEA concrétise les travaux de recherche du Dr Vincent Favaudon¹ et le tournant amorcé il y a une dizaine d'années à l'Institut Curie. Notre ambition est de faire naître une dynamique industrielle de rupture au cœur d'un pôle francilien scientifique et médical unique en Europe, et de transformer notre engagement en une réalité clinique pour les patients* ».

En 2050, on devrait dénombrer plus de 35 millions de nouveaux cas de cancer dans le monde soit une augmentation de 77 % par rapport aux 20 millions de cas estimés en 2022 ([OMS](#), 2024), faisant de cette pathologie une préoccupation de santé publique majeure au niveau international, rendant crucial le besoin d'options thérapeutiques nouvelles en cancérologie.

Pour François Jacq, administrateur général du CEA : « *Cette prouesse innovante pourrait changer le quotidien de millions de patients. Notre collaboration avec l'Institut Curie illustre nos expertises historiques respectives en instrumentation numérique, en métrologie et en radiobiologie. FRATHEA traduit notre volonté de développer des technologies de rupture pour relever un des plus grands défis de notre siècle en matière de santé.* »

¹ Radiobiologiste à l'Institut Curie

La radiothérapie FLASH, une découverte made in Curie

Le développement de technologies de radiothérapie innovantes est une des pistes prometteuses et en la matière, la radiothérapie FLASH s'annonce révolutionnaire. C'est dans les laboratoires de l'Institut Curie que l'effet FLASH a été découvert² : des rayons très intenses (une dose d'environ 10 Gray contre 2 Gray en conventionnel) délivrés en moins d'une seconde (moins de 100 millisecondes) qui détruisent les cellules tumorales et épargnent les tissus sains. Depuis plus de 10 ans, les scientifiques de l'Institut Curie explorent et accumulent quantité de résultats scientifiques³ sur cette nouvelle modalité de radiothérapie sur des faisceaux d'électrons de basse énergie ou de protons. Cependant, ils restent confrontés à un obstacle majeur : les rayons d'électrons basse énergie n'ont pas la capacité d'atteindre les tumeurs en profondeur.

Aujourd'hui, pour faire sauter ce verrou technologique, l'Institut Curie mise sur la combinaison du FLASH avec la radiothérapie par électrons de très haute énergie (VHEE pour *Very High Energy Electrons*). Situés dans une gamme d'énergie de 100 à 250 mégaelectronvolts (MeV) contre 10 MeV en conventionnel, ces électrons VHEE présentent des propriétés physiques et biologiques avantageuses dans le traitement des tumeurs profondes. D'une extrême précision, cette nouvelle technologie vise à raccourcir les traitements et cibler en particulier des cancers de mauvais pronostics localisés près d'organes vitaux, jusque-là inaccessibles.

La mise en œuvre préclinique de ces nouveaux faisceaux, très intenses en énergie et extrêmement rapides, confronte l'Institut Curie à des défis technologiques majeurs relevant de champs peu explorés jusqu'alors. Pour les relever, il poursuit une étroite collaboration avec le CEA. Le plan d'action de cette coopération comprend trois volets principaux : développer des méthodes de dosimétrie inédites pour contrôler la dose délivrée par le nouvel irradiateur et démontrer sa sûreté et son efficacité auprès des autorités de régulation (ASNR), concevoir des instruments de mesure innovants et mener conjointement les études radiobiologiques. Delphine Lazaro, directrice de recherche et coordinatrice du projet FRATHEA au sein du CEA, experte en instrumentation et modélisation pour le nucléaire voit en FRATHEA « une extraordinaire opportunité de franchir une nouvelle étape dans le traitement des cancers de mauvais pronostic. Pour ce faire, il nous faudra mobiliser toutes nos compétences dans le champ de la santé afin de réaliser, avec l'Institut Curie, une véritable prouesse technologique pour revisiter les standards, inventer toute une instrumentation de pointe, comprendre les phénomènes physiques et biologiques induits par l'effet FLASH et les employer au mieux, au bénéfice des patients. »

FRATHEA, une plateforme francilienne inédite au cœur d'un site médical et scientifique unique en Europe

Pour mettre en œuvre sa stratégie, l'Institut Curie lance la phase opérationnelle de son projet FRATHEA (*Flash RAdiation THerapy Electron Acceleration*), en collaboration avec le CEA. Ce projet sera financé à hauteur de 37 millions d'euros sur quatre ans : 35 millions obtenus dans le cadre du plan Innovation santé 2030, volet santé de France 2030 et 2 millions en 2023 de la Région Île-de-France au titre de son dispositif « Grands lieux d'innovation » (GLI). Ce dispositif GLI soutient l'émergence de plateformes de R&D et d'expérimentation, de bancs d'essais ou lignes industrielles partagées, d'incubateurs et d'accélérateurs, autant d'infrastructures utiles au transfert de technologie, à la R&D collaborative et à l'innovation des acteurs économiques franciliens.

> Première étape du projet FRATHEA : la sélection du partenaire industriel pour la construction et l'installation de l'irradiateur médical FLASH-VHEE au cœur du site hospitalier de l'Institut Curie à Orsay. Une procédure d'appel d'offres est actuellement en cours et l'industriel sera sélectionné à l'été 2025.

> La seconde phase du projet prévoit la construction, l'assemblage et l'installation de l'irradiateur FLASH-VHEE sur le site d'Orsay, un site historique où Frédéric Joliot avait fait construire le premier accélérateur à protons dans les années 50.

² Voir Fiche 1 - Histoire d'une découverte révolutionnaire à l'Institut Curie

³ Voir Fiche 3 – Liste des publications

Avantage majeur : l'équipement hors norme de FRATHEA sera installé dans des espaces d'ores et déjà bien identifiés et en cours d'aménagement au cœur même du centre de protonthérapie de l'Institut Curie, couvrant une vaste surface. Ces locaux réunissent toutes les conditions et les infrastructures requises pour la mise en place de l'irradiateur FLASH VHEE, notamment du point de vue de la sûreté et de la sécurité. En parallèle, **chercheurs et cliniciens de l'Institut Curie, avec les équipes du CEA, mèneront les études de dosimétrie, physique, radiobiologie... afin de préparer en amont le déploiement, les différents schémas de traitements et les futures études de radiothérapie FLASH-VHEE.**

> Enfin, la phase ultime du projet consistera à réaliser **des études précliniques pour démontrer la sécurité et l'efficacité de la radiothérapie FLASH-VHEE qui n'existe actuellement pas en France.** Les équipes du projet FRATHEA mèneront un travail collaboratif et synergique pour prouver que la nouvelle plateforme expérimentale en place est sûre, efficace et surtout permettra en particulier de répondre rapidement à des besoins thérapeutiques jusqu'à présent sans solution satisfaisante.

« L'Institut Curie dispose aujourd'hui du plateau technique de radiothérapie le plus complet d'Europe. Premier centre de protonthérapie en France, l'Institut Curie est doté d'équipements de pointe et leader des recherches sur la radiothérapie FLASH », déclare le Pr Gilles Créhange, chef du département de Radiothérapie oncologique de l'Institut Curie et coordonnateur du projet FRATHEA. « Demain, grâce au soutien financier de l'État via France 2030 qui permet la mise en œuvre de notre projet FRATHEA, nous franchissons un nouveau cap : celui de prouver les bénéfices cliniques de la radiothérapie FLASH VHEE et de pouvoir d'ici quelques années disposer d'une plateforme pour traiter les patients atteints de cancers les plus à risque et les plus inaccessibles. Mieux guérir, moins subir et mieux vieillir s'il fallait résumer tous les espoirs cliniques autour du FLASH ».

L'espoir d'ouvrir des essais cliniques à horizon 2028

Une fois le projet FRATHEA achevé, l'Institut Curie disposera **d'une plateforme expérimentale ouverte à divers partenaires académiques ou privés, dans la lignée des autres grands lieux d'innovation franciliens.** Elle réunira des équipements, modèles biologiques et outils technologiques de pointe afin d'accélérer les phases de développement et les essais cliniques pour tout type de traitement en particulier en oncologie. **Cancer du poumon, du pancréas, tumeurs cérébrales, pédiatriques, ré-irradiations : les premières cibles thérapeutiques pour le FLASH-VHEE seront des cancers dont les traitements ne sont pas assez efficaces ou encore trop toxiques et pour lesquels on n'observe pas ou peu de progrès thérapeutiques depuis plusieurs années.**

« Le lancement opérationnel du projet FRATHEA illustre la formidable dynamique d'innovation de l'Institut Curie, notamment en radiothérapie, domaine pour lequel nous déployons une stratégie d'investissements de 56 millions d'euros sur 6 ans. Si la force de ce projet de rupture repose sur une expertise historique, pluridisciplinaire et reconnue des équipes de l'Institut Curie, l'installation de notre plateforme FLASH-VHEE au plus près des patients, au cœur même d'un site hospitalier, rend ce projet unique au niveau mondial », déclare le Pr Steven Le Guill, directeur de l'Ensemble hospitalier de l'Institut Curie.

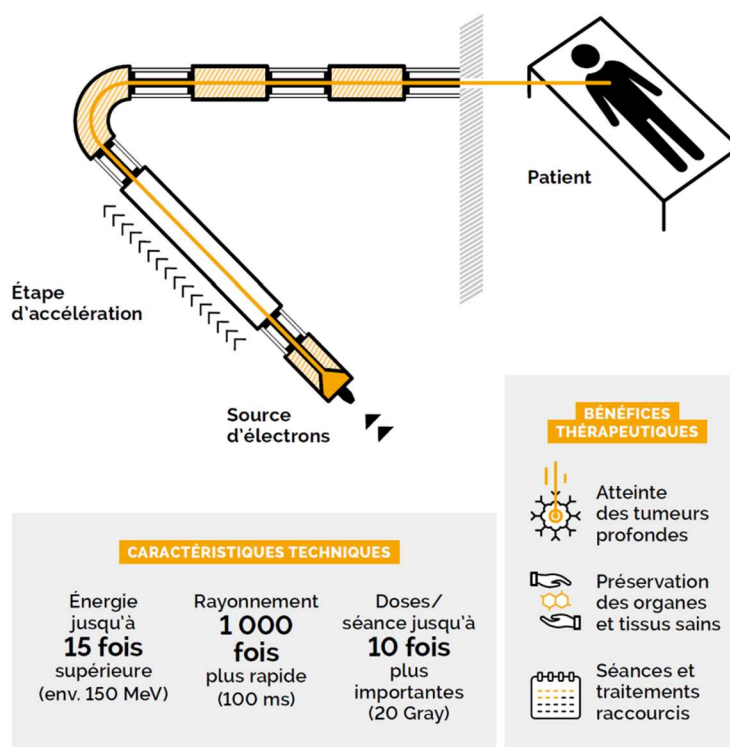
Le soutien financier déterminant de France 2030 et de la Région Île-de-France

Selon Bruno Bonnell, secrétaire général pour l'investissement, « le plan d'investissement de l'État France 2030 a été conçu pour permettre à des technologies innovantes de se développer sur le territoire afin de faire de la France un pays leader dans différents domaines stratégiques, parmi lesquels la santé. Avec le projet FRATHEA, nous investissons pour permettre de faire sauter des verrous technologiques dans le domaine de la radiothérapie et ainsi apporter une forte amélioration de la prise en charge des malades en même temps qu'une réduction des coûts de traitement. En complément de notre investissement, l'accompagnement par l'Agence de l'innovation en santé doit permettre d'apporter la preuve de concept de cette technologie, de la mettre à la disposition du monde de la recherche et d'en faciliter l'appropriation au bénéfice du plus grand nombre ».

Pour Valérie Pécresse, présidente de la Région Île-de-France : « *Le projet FRATHEA s'inscrit pleinement dans les priorités stratégiques de la Région Île-de-France, qui vise à faire de notre territoire un hub d'innovation à l'échelle européenne, notamment en matière de santé et en particulier sur l'oncologie. Cette technologie « flash thérapie », développée par les chercheurs de l'Institut Curie, est porteuse d'espoirs et ouvre de nouvelles perspectives pour guérir certains types de cancer qui, jusqu'à présent, restaient sans solution thérapeutique efficace. En soutenant ce projet porté par l'Institut Curie, la Région Île-de-France est fière de contribuer à participer à la lutte contre le cancer et améliorer la santé des patients ».*



LA RADIOTHÉRAPIE FLASH - VHEE



Découvrez le projet FRATHEA en images :

[FRATHEA : la nouvelle ère de la radiothérapie Flash s'ouvre à l'Institut Curie - YouTube](#)

©ImagesAltourProduction

Contacts presse :

Institut Curie :

Elsa Champion - elsa.champion@curie.fr / 07 64 43 09 28

Myriam Hamza - myriam.hamza@havas.com / 06 45 87 46 51

Secrétariat général pour l'investissement / Agence de l'innovation en santé :

presse.sgpi@pm.gouv.fr / florence.gaudin@pm.gouv.fr

A propos de l'Institut Curie

L'Institut Curie, 1er centre français de lutte contre le cancer, associe un centre de recherche de renommée internationale et un ensemble hospitalier de pointe qui prend en charge tous les cancers y compris les plus rares. Fondé en 1909 par Marie Curie, l'Institut Curie rassemble sur 3 sites (Paris, Saint-Cloud et Orsay) plus de 3 800 chercheurs, médecins et soignants autour de ses 3 missions : soins, recherche et enseignement. Fondation reconnue d'utilité publique habilitée à recevoir des dons et des legs, l'Institut Curie peut, grâce au soutien de ses donateurs, accélérer les découvertes et ainsi améliorer les traitements et la qualité de vie des malades.

Pour en savoir plus : curie.fr, [Facebook](#), [LinkedIn](#), [Instagram](#), [BlueSky](#)

A propos du CEA

Fort d'un modèle unique, le CEA est un organisme public de recherche dont la raison d'être est d'éclairer la décision publique et de donner aux entreprises françaises et européennes ainsi qu'aux collectivités les moyens scientifiques et technologiques de mieux maîtriser des mutations sociétales majeures autour des transitions énergétique et numérique, de la santé du futur ainsi que de la défense et la sécurité globale. Cette raison d'être s'appuie sur trois grandes valeurs qui guident l'action du CEA et de ses équipes : curiosité, coopération et conscience des responsabilités.

Pour en savoir plus : cea.fr, [Facebook](#), [LinkedIn](#)

À propos de France 2030

- **Traduit une double ambition** : transformer durablement des secteurs clefs de notre économie (santé, énergie, automobile, aéronautique ou encore espace) par l'innovation technologique, et positionner la France non pas seulement en acteur, mais bien en leader du monde de demain. De la recherche fondamentale, à l'émergence d'une idée jusqu'à la production d'un produit ou service nouveau, France 2030 soutient tout le cycle de vie de l'innovation jusqu'à son industrialisation.
- **Est inédit par son ampleur** : 54 Md€ seront investis pour que nos entreprises, nos universités, nos organismes de recherche, réussissent pleinement leurs transitions dans ces filières stratégiques. L'enjeu : leur permettre de répondre de manière compétitive aux défis écologiques et d'attractivité du monde qui vient, et faire émerger les futurs leaders de nos filières d'excellence. France 2030 est défini par deux objectifs transversaux consistant à consacrer 50 % de ses dépenses à la décarbonation de l'économie, et 50% à des acteurs émergents, porteurs d'innovation sans dépenses défavorables à l'environnement (au sens du principe Do No Significant Harm).
- **Est mis en œuvre collectivement** : pensé et déployé en concertation avec les acteurs économiques, académiques, locaux et européens pour en déterminer les orientations stratégiques et les actions phares. Les porteurs de projets sont invités à déposer leur dossier via des procédures ouvertes, exigeantes et sélectives pour bénéficier de l'accompagnement de l'Etat.
- **Est piloté par le Secrétariat général pour l'investissement** pour le compte du Premier ministre et mis en œuvre par l'Agence de la transition écologique (ADEME), l'Agence nationale de la recherche (ANR), Bpifrance et la Banque des Territoires.

Plus d'informations sur : <https://www.gouvernement.fr/france-2030> | @SGPI_venir

À propos de la Région Île-de-France :

La Région Île-de-France fait figure de leader en France et dans l'Union Européenne en matière d'innovation grâce à l'un des écosystèmes les plus performants du monde : 1ère région économique d'Europe, principal hub de startups en Union Européenne avec 8000 startups représentant 40 % des startups françaises, 80 % des fonds levés et la quasi-totalité des licornes valorisées à plus d'1 Milliard d'euro. Ces résultats exceptionnels sont le produit d'une politique régionale qui encourage le déploiement massif du numérique éducatif, le financement de projets et de lieux d'innovation répartis sur tout le territoire francilien, ou encore l'animation et la mise en réseau des différents acteurs de l'innovation francilienne.

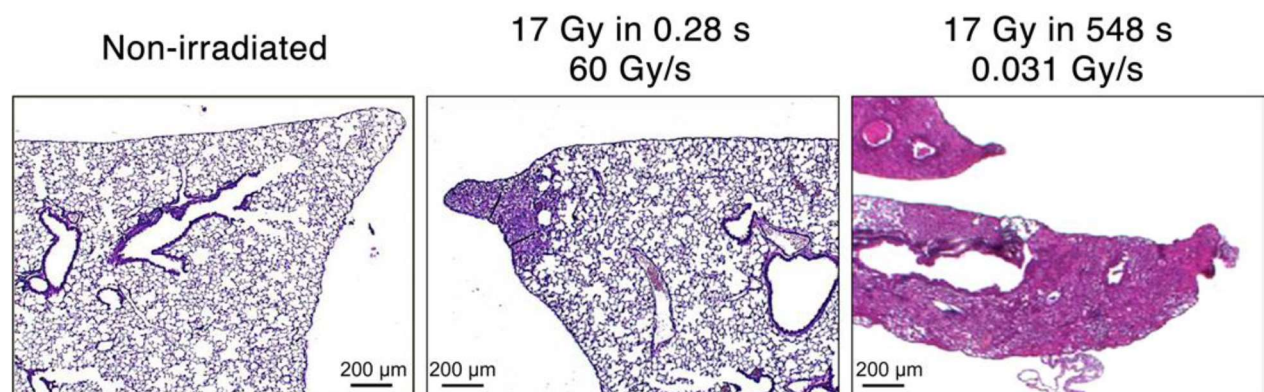
Histoire d'une découverte révolutionnaire à l'Institut Curie

La radiothérapie est, avec la chirurgie, le traitement curatif le plus efficace pour guérir les tumeurs solides et plus de la moitié des patients atteints de cancer doivent y recourir. Si des progrès considérables ont été réalisés dans le domaine en termes d'imagerie, de balistique et de dosimétrie au cours des dernières décennies, les modalités de délivrance des doses n'ont pas beaucoup évolué. **Cependant, la découverte de l'effet « Flash » dans les laboratoires de l'Institut Curie suscite un véritable changement de paradigme en radiothérapie.** Retour sur cette découverte.

La découverte : frapper la tumeur vite et fort

Tout commence en 1995 : le Dr Vincent Favaudon, chercheur radiobiologiste Inserm à l'Institut Curie. Il observe un effet inattendu du fractionnement de la dose sur des cellules *in vitro* qu'il appelle l'effet « W ». **Après plusieurs années de travaux et les premières communications en 2009, il publie en 2014 dans *Science Translational Medicine* des résultats majeurs démontrant « l'effet Flash » dans un modèle préclinique⁴. Il met en évidence que des rayons très intenses, délivrés dans des temps très courts, ont le même effet antitumoral qu'une radiothérapie classique avec deux avantages cruciaux : épargner les tissus sains et diminuer considérablement les temps de traitement.** En radiothérapie conventionnelle, le débit de dose se situe autour du Gray par seconde avec des fractions quotidiennes de 2 grays cumulés, tandis que le FLASH (ultra-haut débit de doses) délivre une dose d'irradiation supérieure ou égale à 10 Gy pendant un temps très court inférieur à 100 ms (1 000 à 10 000 fois plus rapide que la radiothérapie conventionnelle).

En 2014, les travaux du Dr Favaudon ont montré, dans des modèles précliniques, qu'une dose de 15 Gy administrée de manière conventionnelle pour traiter une tumeur du poumon entraînait systématiquement entre 8 semaines et 6 mois après l'irradiation l'apparition d'une fibrose pulmonaire (complication majeure et tardive de la radiothérapie). Avec une irradiation FLASH, aucune fibrose n'apparaissait en-dessous de 20 Gy. Cet effet protecteur était également observé sur l'apoptose (mort programmée des cellules produite suite à des dommages non réparés de l'ADN), les capillaires sanguins et sur les lésions cutanées. En revanche, l'efficacité antitumorale restait la même dans tous les modèles précliniques. **L'irradiation "FLASH" protège donc les tissus sains de la survenue d'effets secondaires de manière très sélective.**

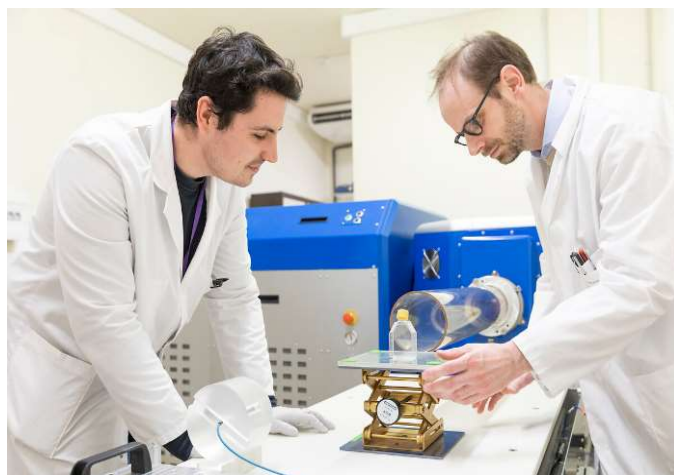


Effet sur du tissu pulmonaire sain d'une irradiation de 17 Gy administrée en 0.28 s, soit un débit de dose 60 Gy/s (image du centre) et en 548 s, soit un débit de dose de 0.031 Gy/s (image de droite). Le tissu irradié avec un très haut débit de dose a le même aspect que le tissu non irradié, alors que celui irradié à faible débit de dose est totalement altéré.

⁴ Voir Fiche 3 – Liste des publications

Il aura fallu plusieurs années de recherche fondamentale à Vincent Favaudon et son équipe pour accumuler suffisamment de données et démontrer sans équivoque cet effet FLASH. Depuis, de nombreuses équipes dans le monde ont reproduit ces résultats, dans différents modèles, démontrant à chaque fois **une efficacité antitumorale inchangée et une protection contre notamment la fibrose pulmonaire, la perte de mémoire, la protection des intestins...**

Un dispositif expérimental inédit pour valider les applications cliniques



ElectronFlash 4000 installé à Orsay. Maxime Dubail, doctorant, à gauche et Charles Fouillade à droite, radiobiologiste dans l'équipe Réparation, radiation et thérapies innovantes anticancer de l'Institut Curie (Unité Signalisation, radiobiologie et cancer (UMR3347 / U1021)). © Institut Curie / VOISIN Thibaut

La découverte de l'effet FLASH dès 2009 a été réalisée sur un accélérateur d'électrons basse énergie installé dans les laboratoires du centre de recherche de l'Institut Curie à Orsay : le kinetron (accélérateur linéaire d'électrons). En 2021, un nouveau dispositif prototype fabriqué en Italie par la société SIT (ElectronFlash4000, image ci-contre) lui a succédé pour y mener des études physiques, physico-chimiques, radiobiologiques pour appréhender les processus en jeu dans l'irradiation FLASH par comparaison à l'irradiation conventionnelle. De telles études qui sont indispensables et préalables au passage aux prochaines générations d'accélérateurs d'électrons et de fait au passage en clinique.

Des recherches multidisciplinaires en radiobiologie et radiophysique

Les équipes de l'Institut Curie à Orsay concentrent leurs efforts sur l'étude des mécanismes physiques, physico-chimiques, biologiques sous-jacents à l'effet FLASH (dose optimale, débit de dose, oxygénation...). Ils scrutent les compartiments physiologiques, les différentes voies moléculaires, cellulaires, génétiques... afin d'élucider les mécanismes en jeu sous l'effet de radiations à ultra-haut débit de dose pour comprendre ce qui différencie tumeurs et tissus sains du point de vue de la réponse au rayonnement. Pourquoi les tissus sains se régénèrent-ils sous l'effet d'une radiothérapie FLASH tandis qu'ils ne le font pas en conventionnel ? Les pistes sont multiples et l'une d'elle repose sur le rôle de l'oxygène dont on sait qu'il est un puissant radiosensibilisant.

Les équipes de l'Institut Curie participent à de nombreuses recherches visant à porter la technique au stade des essais cliniques ([voir liste des publications, FICHE 3](#)).



Le site d'Orsay : des accélérateurs de particules toujours plus modernes et performants

En 75 ans, le campus d'Orsay s'est transformé en l'un des centres internationaux d'innovation scientifique dans le domaine de la physique nucléaire en particulier. Il regroupe de nombreux instituts de recherche et parmi eux : le Centre de Protonthérapie d'Orsay (CPO) et les laboratoires de l'Institut Curie.

Les accélérateurs de particules

Les accélérateurs de particules utilisent des champs électriques pour accélérer des particules chargées, comme les électrons et les protons, qui sont des composants de l'atome, et des champs magnétiques pour contrôler leur trajectoire. On distingue deux types d'accélérateurs : les linéaires où les particules sont accélérées en ligne droite vers une cible, et les circulaires où elles suivent une trajectoire circulaire et entrent en collision. Ces collisions libèrent une grande quantité d'énergie, permettant de créer de nouvelles particules ou de modifier des noyaux atomiques.

Une annexe de l'Institut du radium à Orsay

Dans les années 50, le projet de synchrocyclotron à protons impulsé par Irène Joliot-Curie, alors directrice du laboratoire Curie de l'Institut du radium, prend naissance à Orsay. Son installation s'achèvera en 1958. Par ailleurs, Frédéric Joliot-Curie y fait déplacer -depuis le Collège de France- un deuxième accélérateur circulaire : le cyclotron historique dont il a fait l'acquisition dès 1937 et qui sera également utilisé à Orsay jusqu'en 1966.

Des accélérateurs pour traiter les cancers

De 1991 à mai 2010, le Centre de Protonthérapie d'Orsay (CPO) de l'Institut Curie a permis le traitement d'environ 5 000 patients. En 2010, le CPO a été rénové avec un nouvel accélérateur de particules, beaucoup plus performant pour décupler son activité clinique dédiée au traitement des patients par protonthérapie (tumeurs oculaires et pédiatriques majoritairement).

Aujourd'hui, c'est au cœur des installations d'Orsay et du CPO que le nouvel irradiateur FLASH-VHEE sera mis en place, à l'endroit même où Frédéric Joliot Curie avait installé un cyclotron il y a plusieurs décennies...

Pour en savoir plus : <https://musee.curie.fr/blog/les-joliot-curie-et-la-naissance-du-campus-d-orsay>

Fiche 2

Avec le soutien de :



Le projet FRATHEA en détail :

Flash RAdiation Therapy Electron Acceleration

Augmenter le taux de guérison et réduire les effets secondaires induits par les radiations grâce à la combinaison de la radiothérapie FLASH avec des électrons à très haute énergie (VHEE, very high energy electron) : c'est tout l'enjeu du projet FRATHEA porté par l'Institut Curie, en collaboration avec le CEA.

Démarré en 2024, ce projet d'envergure est financé pour une durée de quatre ans à hauteur de 37 millions d'euros (35 millions dans le cadre du plan Innovation santé 2030, volet santé de France 2030, dont le financement sera opéré pour le compte de l'État par l'ANR, et 2 millions par la Région Île-de-France au titre des grands lieux d'innovation). FRATHEA réunit les équipes multidisciplinaires de l'Institut Curie et du CEA sur le site de l'Institut Curie à Orsay qui, avec l'aide de l'industriel sélectionné dans le projet, visent à faire de la **France l'un des acteurs de premier plan dans la conception et le déploiement d'équipements innovants de radiothérapie.**

Les défis technologiques nouveaux et inexplorés du passage en clinique de la radiothérapie FLASH-VHEE nécessitent un changement radical dans la conception de l'irradiateur médical mais aussi de nouvelles méthodes de dosimétrie. Le projet FRATHEA a pour objectif de développer en 2028 une plateforme expérimentale unique, sûre et efficace pour des traitements par FLASH-VHEE en oncologie.

Les équipes de l'Institut Curie et du CEA engagées dans ce projet de rupture devront fournir des outils, des instruments, des tests innovants pour élaborer des protocoles et suivis de traitements optimaux afin d'assurer d'une utilisation clinique contrôlée. **In fine, cette technologie permettra non seulement de diminuer les coûts mais surtout de réduire la durée et le nombre de séances, un avantage inestimable pour la qualité de vie des patients.**

De plus, les scientifiques s'attacheront à étudier la combinaison de cette nouvelle génération de dispositifs médicaux avec d'autres techniques de traitement du cancer. Enfin, du fait de la complexité du projet, il devra réunir les meilleurs experts du domaine et prévoir des formations auprès des différents personnels.

Des équipes pluridisciplinaires expertes

Pour s'adapter à cette nouvelle modalité de FLASH-VHEE utilisant un débit de dose 10 000 fois supérieur à celui utilisé en radiothérapie conventionnelle, de nouvelles méthodes doivent nécessairement être implémentées. Ainsi, la mise en œuvre du projet FRATHEA fait appel aux expertises pluridisciplinaires de l'Institut Curie et du CEA : des physiciens qui développent des composants d'accélérateurs et des équipements d'imagerie ou de dosimétrie⁵, des physiciens médicaux pour la planification et la simulation des traitements, des radiobiologistes qui testent les systèmes sur des tumeurs et des modèles animaux, des cliniciens qui mettent au point de nouveaux protocoles de traitement.

⁵ Détermination des doses de rayons X ou d'autres radiations à administrer en radiothérapie ainsi que sa répartition au niveau de la zone tumorale.

Neuf groupes de travail unis et connectés

Neuf groupes travaillent sur le projet FRATHEA :

- ✓ Sélection de l'industriel puis construction et installation de l'irradiateur FLASH-VHEE au cœur du site hospitalier de l'Institut Curie à Orsay
Au-delà de la réalisation de la procédure d'appel d'offres achat innovant pour la sélection de l'industriel – lequel sera connu à l'été 2025 -, l'un des groupes de travail est dédié au **développement du démonstrateur FLASH-VHEE selon les spécifications techniques définies par le cahier des charges**. À noter que l'instrument inédit devra fournir différentes configurations expérimentales quant aux modalités de délivrance du faisceau (FLASH, conventionnel, mini-faisceaux...) et ce, afin d'explorer différentes modalités en fonction des différentes indications thérapeutiques.
En parallèle, un autre groupe est chargé de mener à bien toutes les opérations nécessaires à l'hôpital pour **adapter la salle blindée où le démonstrateur sera installé**.
- ✓ Deux autres groupes menés par les équipes du CEA sont responsables **des études de radioprotection et de dosimétrie** absolument essentielles pour répondre aux exigences de sécurité en vigueur. Les équipes investies ici s'assureront de la mise en place du blindage nécessaire à la radioprotection au niveau du démonstrateur. D'autres études de **radioprotection** seront réalisées pour permettre au système FLASH-VHEE et à son environnement de répondre aux critères de rayonnement dans l'utilisation clinique. Par ailleurs, un autre groupe de travail développera **une instrumentation complète pour la dosimétrie, indispensable à la maîtrise des doses délivrées pendant les traitements par FLASH-VHEE**.
- ✓ Des études de radiobiologie et de radiophysique
Dernière ligne droite du projet FRATHEA : la validation de l'effet FLASH – c'est-à-dire de l'efficacité antitumorale et de l'absence de toxicité pour les tissus sains - du démonstrateur grâce à **des expériences sur différents types de modèles in vitro et précliniques**. Toujours dans l'optique de préparer les essais cliniques, un groupe de travail est chargé de mener des études de physique médicale afin de **fournir des outils de calcul pour simuler des traitements précliniques sur le démonstrateur**. Les scientifiques impliqués devront identifier les défis et les opportunités dans les étapes initiales du développement des dispositifs en termes de physique médicale et de spécifications techniques pour les applications précliniques et cliniques.
- ✓ Ultime étape pour préparer les essais cliniques.
Des essais cliniques préliminaires seront réalisés en **simulant différentes configurations du démonstrateur (disposition et nombre de faisceaux, angles et tailles, type de délivrance, etc.) sur la base de cas cliniques et d'un système de référence d'indications possibles** (en particulier dans les cancers du pancréas, du poumon, des tumeurs cérébrales, pédiatriques...). L'objectif est d'illustrer le potentiel des traitements FLASH-VHEE en clinique avant la mise en place des premiers essais chez les patients.

Fiche 3

Liste des publications phares de l'Institut Curie sur la radiothérapie FLASH

Les équipes de l'Institut Curie sont engagées dans de nombreux travaux multidisciplinaires pour valider et explorer cet effet FLASH dans toutes ses dimensions et surtout permettre son passage en clinique dans les années à venir.

2024

1. **Differential Remodeling of the Oxylipin Pool After FLASH Versus Conventional Dose-Rate Irradiation In Vitro and In Vivo.** Portier L, Daira P, Fourmaux B, Heinrich S, Becerra M, Fouillade C, Berthault N, Dutreix M, Londoño-Vallejo A, Verrelle P, Bernoud-Hubac N², Favaudon V. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2024 Aug 1;119(5):1481-1492. doi: 10.1016/j.ijrobp.2024.01.210.
2. **Maria Grazia Ronga : Etude et modélisation de la radiothérapie par électrons de très haute énergie (VHEE).** Thèse CIFRE (IC/Thales) soutenue le 11/04/2024. <https://theses.fr/2024UPAST036>
3. **Conformation techniques for ultra-high dose rate very high energy electrons (VHEE) radiation therapy.** M. G. Ronga, U. Deut, F Gesualdi, A. Bonfrate, A. Patriarca, E. Jouglar, R. Ferrand, G. Créhange, I. Buvat, P. Girault, L. De Marzi. *Soumis dans Phys Med Biol (Oct 2024)*
4. **Technical Note: Comparison of secondary radiation dose contribution between pencil beam scanning, scattered proton and VHEE radiotherapy.** MG Ronga, F Gesualdi, A. Bonfrate, A. Patriarca, R. Ferrand, G. Créhange, I. Buvat, L De Marzi. *Soumis dans Med Phys (oct 2024)*

2023

5. **Characterization of Ultra-High-Dose Rate Electrons Beams with ElectronFLASH Linac.** 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. *Applied Sciences*. 2023, 13(1), 631; <https://doi.org/10.3390/app13010631>.
6. **Radiation-induced immune response in novel radiotherapy approaches FLASH and spatially fractionated radiotherapies.** Bertho A, Iturri L, Prezado Y. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2023;376:37-68.
7. **Secondary radiation dose modeling in passive scattering and pencil beam scanning very high energy electron (VHEE) radiation therapy.** Deut U, Ronga MG, Bonfrate A, De Marzi L. *Med Phys*. 2023 Jul;50(7):4491-4504. doi: 10.1002/mp.16443. Epub 2023 May 25. PMID: 37227704
8. **Very high-energy electron dose calculation using the Fermi-Eyges theory of multiple scattering and a simplified pencil beam model.** Ronga MG, Deut U, Bonfrate A, De Marzi L. *Med Phys*. 2023 Dec;50(12):8009-8022. doi: 10.1002/mp.16697. Epub 2023 Sep 20. PMID: 37730956
9. **Chapter Two - Radiation-induced immune response in novel radiotherapy approaches FLASH and spatially fractionated radiotherapies.** Bertho A, Iturri L, Prezado Y. *International Review of Cell and Molecular Biology*. Volume 376, 2023, Pages 37-68.
10. **Lung Organotypic Slices Enable Rapid Quantification of Acute Radiotherapy Induced Toxicity.** Dubail M, Heinrich S, Portier L, Bastian J, Giuliano L, Aggar L, Berthault N, Londoño-Vallejo JA, Vilalt, M, Boivin G, Sharma RA, Dutreix M, Fouillade C. *Cells* 2023, oct 11, 12, 2435. <https://doi.org/10.3390/cells12202435>

2022

11. **Radiobiology of the FLASH effect.** Friedl AA, Prise KM, Butterworth KT, Montay-Gruel P, Favaudon V. *Med Phys*. 2022 Mar;49(3):1993-2013.
12. **Model studies of the role of oxygen in the FLASH effect.** Favaudon V, Labarbe R, Limoli CL. *Med Phys*. 2022 Mar;49(3):2068-2081.

13. **Combining FLASH and spatially fractionated radiation therapy: The best of both worlds.** Schneider T, Fernandez-Palomo C, Bertho A, Fazzari J, Iturri L, Martin OA, Trappetti V, Djonov V, Prezado Y. *Radiother Oncol*. 2022 Aug 8;S0167-8140(22)04226-8.
14. **A Comprehensive Analysis of the Relationship Between Dose Rate and Biological Effects in Preclinical and Clinical Studies, From Brachytherapy to Flattening Filter Free Radiation Therapy and FLASH Irradiation.** Beddok A, Lahaye C, Calugaru V, De Marzi L, Fouillade C, Salvador S, Fontbonne JM, Favaudon V, Thariat J. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022 Aug 1;113(5):985-995.
15. **Practice-oriented solutions integrating intraoperative electron irradiation and personalized proton therapy for recurrent or unresectable cancers: Proof of concept and potential for dual FLASH effect.** Calvo FA, Ayestaran A, Serrano J, Cambeiro M, Palma J, Meiriño R, Morcillo MA, Lapuente F, Chiva L, Aguilar B, Azcona D, Pedrero D, Pascau J, Delgado JM, Aristu J, Prezado Y. *Front Oncol*. 2022 Nov 14;12:1037262.
16. **Perspectives in linear accelerator for FLASH VHEE: Study of a compact C-band system.** 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, Patera V, Patriarca A, Pensavalle J, Perondi F, Remetti R, Sarti A, Spataro B, Torrisi G, Vannozzi A, Giuliano L. *Phys Med*. 2022 Dec;104:149-159.

2021

17. **First theoretical determination of relative biological effectiveness of very high energy electrons.** Delorme R, Masilela TAM, Etoh C, Smekens F, Prezado Y. *Sci Rep*. 2021 May 27;11(1):11242.
18. **Model studies of the role of oxygen in the FLASH effect.** Favaudon V, Labarbe R, Limoli CL. *Med Phys*. 2021 Aug 18. doi: 10.1002/mp.15129
19. **Radiobiology of the FLASH effect.** Friedl AA, Prise KM, Butterworth KT, Montay-Gruel P, Favaudon V. *Med Phys*. 2021 Aug 23. doi: 10.1002/mp.15184
20. **Back to the Future: Very High-Energy Electrons (VHEEs) and Their Potential Application in Radiation Therapy.** Ronga MG, Cavallone M, Patriarca A, Leite AM, Loap P, Favaudon V, Créhanche G, De Marzi L. *Cancers (Basel)*. 2021 Sep 30;13(19):4942. doi: 10.3390/cancers13194942. PMID: 34638424 Free PMC article. Review.
21. **Dosimetry and radioprotection evaluations of very high energy electron beams.** Masilela TAM, Delorme R, Prezado Y. *Sci Rep*. 2021 Oct 12;11(1):20184.

2020

22. **FLASH Irradiation spares lung progenitor cells and limits the incidence of radio-induced senescence.** C. Fouillade, S. Curras-Alonso, L. Giuranno, E. Quellenec, S. Heinrich, S. Bonnet-Boissinot, S. Leboucher, M. Bohec, S. Baulande, M. Vooijs, P. Verrelle, M. Dutreix, JA. Londoño-Vallejo, V. Favaudon. *Clin Cancer Res*. 2020 Mar 15;26(6):1497-1506.
23. **FLASH and minibeam radiation therapy: the effect of microstructures on time and space and their potential application to proton therapy.** Mazal A, Prezado Y, Ares C, de Marzi L, Patriarca A, Miralbell R, Favaudon V. *Br J Radiol*. 2020 Mar;93(1107):20190807.
24. **The european joint research project UHPulse – methodology for advanced radiotherapy using particle beams with ultra-high pulse dose rates.** Schuller 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, Schonfeld A, McEwen M, Gomez F, Solc J, Bailat C, Linhart V, Jakubek J, Pawelke J, Borghesi M, Kapsch RP, Knyziak A, Boso A, Olsovcova V, Kottler C, Poppinga D, Ambrozova I, Schmitzer CS, Rossomme S, Vozenin MC. *Physica Medica*. 2020 Dec; 80:134-150. doi: 10.1016/j.ejmp.2020.09.020
25. **A physicochemical model of reaction kinetics supports peroxy radical recombination as the main determinant of the FLASH effect.** Labarbe R, Hotoiu L, Barbier J, Favaudon V. *Radiother Oncol*. 2020 Dec;153:303-310.

2019

26. **The Advantage of FLASH Radiotherapy Confirmed in Mini-pig and Cat-cancer Patients.** Marie-Catherine Vozenin, Pauline De Fornel, Kristoffer Petersson, Vincent Favaudon, Maud Jaccard, Jean-François Germond, Benoit Petit, Marco Burki, Gisèle Ferrand, David Patin, Hanan Bouchaab, Mahmut Ozsahin, François Bochud, Claude Bailat, Patrick Devauchelle, Jean Bourhis (2019 Jan 1). *Clinical cancer research*: 25(1):35-42
27. **Time-resolved dosimetry of pulsed electron beams in very high dose-rate, flash irradiation for radiotherapy preclinical studies.** V. Favaudon, J-M. Lentz; S. Heinrich, A. Patriarca; L.

De Marzi, C. Fouillade, M. Dutreix. *Nuclear Inst. And Methods in Physics Research*, 2019 A 944 (162537).

28. [Simulation and experimental validation of a prototype electron beam linear accelerator for preclinical studies](#) *Physica Medica* - 01/04/2019

29. [Radiothérapie flash à très haut débit de dose : point sur les avancées récentes](#) *Cancer/Radiothérapie* - 01/10/2019

2018

30. **Experimental Set-up for FLASH Proton Irradiation of Small Animals Using a Clinical System.** 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Nov 1;102(3):619-626.

2017

31. **Hope of High dose-rate radiotherapy.** Fouillade C, Favaudon V, Vozenin MC, Romeo PH, Bourhis J, Verrelle P, Devauchelle P, Patriarca A, Heinrich S, Mazal A, Dutreix M. *Bull Cancer*. 2017 Apr;104(4):380-384.
32. **Irradiation in a flash: Unique sparing of memory in mice after whole brain irradiation with dose rates above 100Gy/s.** Pierre Montay-Gruel, Kristoffer Petersson, Maud Jaccard, Gaël Boivin, Jean-François Germond, Benoit Petit, Raphaël Doenlen, Vincent Favaudon, François Bochud, Claude Bailat, Jean Bourhis, Marie-Catherine Vozenin. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2017 May 27: 365-369

2015

33. **The radiotherapy FLASH to save healthy tissues.** Favaudon V, Fouillade C, Vozenin MC. *Med Sci (Paris)*. 2015 Feb;31(2):121-3.
34. **Ultrahigh dose-rate, « flash » irradiation minimizes the side-effects of radiotherapy.** Favaudon V, Fouillade C, Vozenin M-C. *Cancer radiothérapie : journal de la Société française de radiothérapie oncologique*. 2015 Aug 17: 526-31

2014

35. **Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice.** Favaudon V, Caplier L, Monceau V, Pouzoulet F, Sayarath M, Fouillade C, Poupon MF, Brito I, Hupé P, Bourhis J, Hall J, Fontaine JJ, Vozenin MC. *Sci Transl Med*. 2014 Jul 16; 6(245):245ra93.

2011

36. Pouzoulet F, Caplier L, Sayarath M, Fontaine JJ, Vozenin-Brotans MC, Favaudon V (invited speaker). **Ultra-high dose-rate, pulse irradiation to reduce the complications of radiotherapy.** ESTRO Meeting on the Prediction, Recognition, Evaluation and Eradication of Normal Tissue Effects in Radiotherapy (PREVENT). Brussels, March 20-21, 2011.
37. Favaudon V (invited speaker). **Potentiel des très hauts débits de dose en radiothérapie.** 10th CIRFA Congress, Anglet, France, 11 -16 September 2011.

2009

38. **« Apport de la radiobiologie à la pratique clinique. Potentiel des très hauts débits de dose en radiothérapie ».** 20e Congrès National de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), Paris, October 21-23, 2009. Plenary conference. Vincent Favaudon, presenter. Gold medal of the SFRO.

2000

39. **Hyperfast, early cell response to ionizing radiation.** Ponette V, Le Péchoux C, Deniaud-Alexandre E, Fernet M, Giocanti N, Tourbez H, Favaudon V *Int J Radiat Biol*. 2000 Sep;76(9):1233-43. doi: 10.1080/09553000050134465. PMID: 10993634.