



HAL
open science

Etude d'un modèle biomécanique des mouvements et déformations des organes pelviens et intégration dans le processus du traitement en radiothérapie externe pour le cancer de la prostate

Azad Mohammad

► **To cite this version:**

Azad Mohammad. Etude d'un modèle biomécanique des mouvements et déformations des organes pelviens et intégration dans le processus du traitement en radiothérapie externe pour le cancer de la prostate. Sciences du Vivant [q-bio]. Institut National Polytechnique de Lorraine - INPL, 2011. Français. NNT : 2011INPL058N . tel-00637038

HAL Id: tel-00637038

<https://theses.hal.science/tel-00637038>

Submitted on 29 Oct 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Institut National Polytechnique de Lorraine
Ecole Doctorale IAE+M
Centre de Recherche en Automatique de Nancy
Centre Alexis Vautrin

THESE

pour obtenir le grade de

Docteur de l'Institut National Polytechnique de Lorraine
Spécialité : **RAYONNEMENT ET IMAGERIE MEDICALE**

présentée par

AZAD MOHAMMAD

**ETUDE D'UN MODELE BIOMECHANIQUE DES MOUVEMENTS ET
DEFORMATIONS DES ORGANES PELVIENS ET INTEGRATION DANS LE
PROCESSUS DU TRAITEMENT EN RADIOTHERAPIE EXTERNE POUR LE
CANCER DE LA PROSTATE**

Soutenue le 12 octobre 2011 devant la commission d'examen :

Dr. Pierre ALETTI	Physicien Médical - CAV – CRAN – Nancy	Directeur de thèse
Pr. Pierre BEY	Radiothérapeute - Institut Curie – Paris	Invité
Pr. Olivier CHAPET	Radiothérapeute - CHU de Lyon Sud	Membre
Pr. Luc CORMIER	Urologue – CHU de Dijon	Membre
Dr. Pascal FRANCOIS	Physicien Médical - Institut Curie – Paris	Rapporteur
Pr. Mohamed HABOUSSI	Université Paris-13	Invité
Pr. Christophe HENNEQUIN	Radiothérapeute - Hôpital Saint Louis – Paris	Rapporteur
Dr. Alain NOEL	Physicien Médical - CAV – CRAN – Nancy	Co-directeur de thèse
Pr. Didier PEIFFERT	Radiothérapeute - CAV – Nancy	Invité

REMERCIEMENTS

Monsieur le Docteur Pierre ALETTI, physicien au Centre Alexis Vautrin, pour avoir dirigé cette thèse, pour le temps que vous m'avez consacré, malgré vos nombreuses obligations professionnelles. Le large champ de vos connaissances en physique médicale, et en particulier en cancer de la prostate, ont été d'une grande aide tout au long de ma thèse. Veuillez trouver dans l'accomplissement de ce travail, toute la sympathie et le respect que je vous porte.

Monsieur le Docteur Alain NOEL, physicien au Centre Alexis Vautrin, pour avoir codirigé cette thèse. Je tiens à vous remercier pour vos conseils et votre sympathie.

Monsieur le Docteur Pascal FRANCOIS, physicien à l'Institut Curie, Monsieur le Professeur Christophe HENNEQUIN, radiothérapeute à l'Hôpital Saint Louis, pour avoir examiné ce travail. Leurs observations constructives, m'ont permis de structurer et d'approfondir ce manuscrit. Qu'ils soient assurés de ma plus profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Olivier CHAPET, radiothérapeute au CHU de Lyon Sud, Monsieur le Professeur Luc CORMIER, urologue au CHU de Dijon, qui m'ont fait l'honneur d'être membre de mon jury de thèse.

Monsieur le Professeur Didier PEIFFERT, radiothérapeute au CAV, Monsieur le Professeur Pierre BEY, radiothérapeute à l'institut curie, qui ont accepté l'invitation à la soutenance de ma thèse.

Monsieur Mohamed Haboussi, Professeur en mécanique du solide à l'université Paris-13, Mohamed Bader Boubaker, ex-doctorant au laboratoire LEMTA à l'INPL, pour les discussions et les précieux conseils dans mon travail numérique. Soyez assuré de ma plus profonde reconnaissance.

L'équipe de médecins médicaux du Centre Alexis Vautrin, Vincent MARCHESI, Isabelle BUCHHEIT, Sandrine HUGER, Fleur KUBS, Karine GERARD, Barbara GIRARD, une équipe sans égal, que j'estime beaucoup et n'oublierai jamais. Merci pour votre support, tant professionnel que personnel.

L'équipe de médecins médicaux qui m'ont envoyé une base de donnée d'images CBCT pour accomplir ce travail, (Robin GARCIA et Warren SAMANTHA de l'Institut Sainte Catherine-Avignon ; Claude MALET et Frédéric GASSA du Centre Léon Bérard-Lyon ; Grégory DELPON du Centre René Gauducheau-Saint Herblain ; Christine BOUTRY du clinique du pont du chaume-Montauban), veuillez trouver ici l'expression de notre estime et de notre profond respect.

Mohamad Safa ALKHAWAJA, doctorant au Centre Alexis Vautrin, pour avoir partagé avec moi la souffrance et le bonheur que nous procure la thèse.

Les DQPRM, les stagiaires, et les différents personnes que j'ai eu l'occasion de côtoyer au Centre Alexis Vautrin, tout au long de ces années, pour avoir rendu plus agréable mon passage dans ce pays, la France.

Enfin, je dois remercier du fond du cœur la personne qui m'a supporté pendant tous les années de thèse, et qui à chaque déception me donne l'espoir et le courage à continuer. Sans elle, je ne serais pas arrivé là. Elle est l'amour de ma vie, ma femme *Siham*.

Je dédie ce travail à :

*Mon père, ma mère
Mes petits Sherkoh & Salar, mon amour Siham
Et toute ma famille et mes amis*

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	i
TABLE DES MATIERES	iii
LISTE DES ABREVIATIONS.....	vi
INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE I : CONTEXTE MEDICAL	7
<i>I.1 Introduction</i>	<i>7</i>
<i>I.2 Région pelvienne.....</i>	<i>7</i>
<i>I.3 Cancer de la prostate et son traitement</i>	<i>9</i>
<i>I.4 Impact des erreurs dans la radiothérapie</i>	<i>10</i>
<i>I.5 Conclusion.....</i>	<i>13</i>
CHAPITRE II : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DU MOUVEMENT PROSTATIQUE.....	15
<i>II.1 Introduction</i>	<i>15</i>
<i>II.2 Les erreurs du ciblage dans la radiothérapie de la prostate</i>	<i>16</i>
II.2.1 Les erreurs de délinéation.....	16
II.2.2 Les incertitudes au cours de l'installation et l'immobilisation du patient	17
II.2.3 Les incertitudes liées aux mouvements inter et intra-fractionnels de la prostate.....	17
II.2.3.1 Le mouvement inter-fractionnel de la prostate.....	18
II.2.3.2 Le mouvement intra-fractionnel de la prostate.....	18
<i>II.3 Définitions du volume cible selon ICRU</i>	<i>22</i>
<i>II.4 Le calcul de la marge</i>	<i>22</i>
<i>II.5 Radiothérapie adaptative</i>	<i>25</i>
II.5.1 Mise en œuvre de la radiothérapie adaptative.....	25
<i>II.6 L'imagerie en temps réel, l'évaluation et la localisation.....</i>	<i>27</i>
<i>II.7 Conclusions</i>	<i>29</i>
CHAPITRE III : PARAMETRES D'ANALYSE DOSIMETRIQUE	32
<i>III.1 Introduction</i>	<i>32</i>
<i>III.2 Histogramme dose-volume.....</i>	<i>33</i>
III.2.1 L'histogramme dose-volume différentiel.....	33
III.2.2 L'histogramme dose-volume cumulatif.....	34
<i>III.3 Les Points de doses</i>	<i>34</i>
<i>III.4 Les Paramètres dose-volume</i>	<i>35</i>

III.5 Dose moyenne	35
III.6 Probabilité de Contrôle Tumoral (TCP) et Probabilité de Complication d'un Tissu Normal (NTCP)	35
III.6.1 TCP.....	36
III.6.2 NTCP	36
III.7 L'Equivalent Uniform Dose (EUD)	37
III.7.1 Le modèle EUD volumique (EUD _{vol}).....	38
III.7.2 Le Modèle EUD linéaire quadratique (EUD _{LQ})	38
Chapitre IV : Modélisation de la mobilité prostatique par la méthode éléments finis (MEF).....	41
IV.1 Introduction à la méthode des éléments finis.....	41
IV.1.1 La mécanique des milieux continus	43
IV.1.1.1 L'approche élastique.....	43
IV.1.1.2 Loi de Hooke	45
IV.1.1.2.1 Tenseur des contraintes	47
IV.1.1.2.2 Tenseur des déformations.....	50
IV.1.1.3 Cas des matériaux hyper élastique.....	52
IV.1.1.3.1 Modèle hyperélastique d'Ogden.....	52
IV.1.1.3.2 Modèle hyperélastique Mooney-Rivlin	53
IV.1.1.4 Coefficient de frottement.....	53
IV.2 Le modèle biomécanique de « faisabilité ».....	54
IV.2.1 Définition du modèle biomécanique initial.....	58
IV.2.1.1 Géométrie et maillage	58
IV.2.1.2 Contact entre organes	60
IV.2.1.3 Conditions aux limites cinématiques	60
IV.2.1.4 Conditions aux limites de type statique : le chargement	62
VI.3 Conclusion.....	62
CHAPITRE V : ETUDE DES VARIATIONS DE MOUVEMENT INTERFRACTIONNEL DES ORGANES PELVIENS ET L'IMPACT DOSIMETRIQUE	65
V.1 Introduction	65
V.1.1 Le Cyberknife.....	65
V.1.2 La radiothérapie guidée par la tomographie conique (CBCT)	67
V.1.2.1 Radiothérapie guidée par la tomographie conique de haute énergie (MV CBCT)	67
V.1.2.2 Radiothérapie guidée par la tomographie conique de basse énergie (kV CBCT)	68
V.2 Matériels et Méthodes	69
V.3 Résultats	73
V.3.1 Variations inter-fractionnelles de la position de la prostate.....	73
V.3.1.1 Nouvelles marges PTV	73
V.3.2 Variations inter-fractionnelles du volume de la prostate	81
V.3.3 Variations inter-fractionnelles des volumes de la vessie et du rectum	82
V.3.4 Impact dosimétrique de mouvement des organes pelviens	85
V.4 Discussion	90
V.5 Conclusion.....	96

CHAPITRE VI : MODELISATION DES MOUVEMENTS ET DEFORMATIONS DES ORGANES PELVIENS.....	99
<i>VI.1 Introduction</i>	<i>99</i>
<i>VI.2 Modèle biomécanique de mouvement prostatique.....</i>	<i>102</i>
VI.2.1 Le Modèle Biomécanique « Initial » (MBI).....	104
VI.2.2 Le Modèle Biomécanique « Optimisé » (MBO).....	104
<i>VI.3 Intégration des simulations EF des mouvements pelviens dans le TPS.....</i>	<i>107</i>
<i>VI.4 Résultats de la simulation des modèles « initial et optimisé »</i>	<i>110</i>
VI.4.1 La simulation	110
VI.4.2 Les variations dans les volumes	112
VI.4.3 Les variations dans les déplacements	117
VI.4.3 Les résultats de l'impact dosimétrique des mouvements pelviens	118
VI.4.4 Les résultats de la classification des patients et des modèles	119
<i>VI.5 Discussion et conclusion</i>	<i>121</i>
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	127
BIBLIOGRAPHIE	130
Liste des publications et des communications	137

LISTE DES ABREVIATIONS

<i>CAO</i>	Conception Assistée par Ordinateur
<i>CAV</i>	Centre Alexis Vautrin
<i>CBCT</i>	Tomographie conique (Cone beam computed tomography)
<i>CHU</i>	Centre Hospitalier Universitaire
<i>CT</i>	Computed Tomography
<i>CTV</i>	Volume cible anatomoclinique (Clinical Target Volume)
<i>DRR</i>	Digital Reconstructed Radiography
<i>EF</i>	Eléments finis
<i>EUD</i>	Dose équivalente uniforme (Equivalent Uniform Dose)
<i>Gy</i>	Gray
<i>HDV</i>	Histogramme Dose-Volume (DVH: Dose-Volume Histogramme)
<i>IGRT</i>	Radiothérapie guidée par l'image (Image Guided Radiation Therapy)
<i>IRM</i>	Imagerie par Résonance Magnétique
<i>kPa</i>	kilo Pascal
<i>KV-CBCT</i>	Scanographie à faisceau conique bas-énergie
<i>LQ</i>	Modèle LQ : linéaire quadratique
<i>MV-CBCT</i>	Scanographie à faisceau conique haut-énergie
<i>NTCP</i>	Probabilités de complications aux OAR
<i>OAR</i>	Organe A Risque (OAR: Organ At Risk)
<i>PTV</i>	Volume cible prévisionnel (Planning Target Volume)
<i>RC-3D</i>	Traitement par Radiothérapie Conformationnelle 3D
<i>RCMI</i>	Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (IMRT)
<i>TCP</i>	Probabilité de contrôle tumoral (Tumor Control Probability)
<i>TDM</i>	Tomodensitométrie (ou CT ou Scanner)
<i>TEP</i>	Tomographie à Emission de Positons (PET: Positron Emission Tomography)
<i>TPS</i>	Système de planification de traitement (Treatment Planning System)

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

En France, plus de 40 000 hommes sont touchés par le cancer de la prostate chaque année. La radiothérapie représente une arme thérapeutique indiscutable pour ce cancer. Celle ci consiste à délivrer au volume tumoral une dose de rayonnement létale pour les cellules cancéreuses.

En radiothérapie, la dose de rayonnements est délivrée au patient soit en implantant directement des sources radioactives au sein de la tumeur, on parle alors de curiethérapie, soit en utilisant une source de rayonnement située à l'extérieur du patient : la radiothérapie externe.

En radiothérapie externe, la dose est délivrée au cours de multiples séances quotidiennes d'irradiation pour permettre aux cellules saines contenues dans les volumes irradiés de se réparer entre chacune des séances. L'efficacité du traitement repose sur le fait que les cellules cancéreuses ne vont pas pour leur part se réparer entre chacune des séances d'irradiation.

Pour être efficace et sans complication grave pour le patient, la radiothérapie doit respecter deux contraintes majeures : donner la bonne dose et la donner au bon endroit. Le « bon endroit » est un véritable défi quotidien pour les équipes médicales qui doivent repositionner le patient en stricte conformité avec la prescription décidée lors de la phase de préparation du traitement.

Pour arriver à cet optimum, la radiothérapie moderne est organisée de la manière suivante :

On définit d'abord la position de traitement associée ou non à des dispositifs de contention qui permettront de repositionner au mieux le patient pendant le traitement et d'éviter qu'il ne bouge pendant la délivrance de la dose.

Ensuite il y a la phase de « centrage » au cours duquel une imagerie scanographique 3D du volume à traiter et des tissus sains avoisinants sera réalisée en position de traitement avec tous les accessoires de contention décidés et mis au point pendant la première étape.

Puis le médecin « Radiothérapeute » va « contourer » sur une console de simulation virtuelle l'ensemble des volumes à traiter (tumeurs) et ceux à protéger impérativement de l'irradiation (organes critiques). Pour ce faire il peut également recourir à des imageries complémentaires (IRM, PET...) qui seront « recalées » sur l'imagerie scanographique de référence. Sur la console de simulation virtuelle le médecin décidera également des meilleures incidences et dimensions de faisceaux pour irradier la tumeur de manière homogène tout en protégeant au mieux les organes critiques.

A l'issue du processus de simulation virtuelle l'ensemble des caractéristiques géométriques du traitement seront déterminées. La console devra produire alors des clichés de référence appelés DRR (Digital Reconstructed Radiography) pour chacun des faisceaux mis en jeu, les coordonnées du point de concours des faisceaux (isocentre) et leur

matérialisation sur la peau du patient par des points de repère qui seront tatoués et utilisés pendant le traitement pour un pré-alignement au moyen de lasers de repérage réglés pour être en coïncidence avec l'isocentre de l'appareil de traitement.

L'ensemble des paramètres obtenus pendant ce processus d'optimisation géométrique du traitement sont ensuite transférés vers une console de dosimétrie dont l'objectif est de réaliser un calcul prévisionnel des doses délivrées au patient en simulant les interactions rayonnement-matière.

Cette étape permet également de calculer tous les paramètres dosimétriques pour chacun des faisceaux mis en jeu de manière à délivrer au sein du volume cible la dose prescrite.

Pour le traitement, le malade est installé dans son système de contention réglé en fonction des paramètres décidés au centrage. Il est ensuite aligné sous l'appareil de traitement de sorte que ses points de tatouage coïncident avec les lasers de repérage installés dans la salle de traitement. La géométrie de l'irradiation est ensuite contrôlée par imagerie portale haute énergie et comparée avec les clichés de référence réalisés au centrage.

Enfin, la dose de rayonnement est mesurée par à l'aide de détecteurs « in vivo » pendant l'irradiation.

L'assurance de qualité en radiothérapie est essentielle pour l'efficacité et la sécurité des traitements. Cette assurance de qualité est organisée autour de 2 grands axes : l'assurance de qualité des traitements en eux-mêmes et l'assurance de qualité de chacun des dispositifs médicaux utilisés pour les préparer et les réaliser.

Le défi majeur de ces dernières années concerne le contrôle et l'ajustement de la position du volume cible pendant le traitement grâce à l'introduction d'options de radiothérapie guidée par l'image (Image Guided Radiation Therapy ou IGRT).

Grâce aux progrès réalisés, notamment dans les détecteurs, les périphériques de visualisation et les techniques de traitement d'images, l'imagerie a pris en radiothérapie une place considérable.

la radiothérapie utilise ainsi maintenant des « systèmes experts » associés aux appareils de traitement qui permettent d'automatiser le recalage en temps réel et au quotidien de la position des patients, systèmes rendus parfaitement opérationnels grâce à l'utilisation en traitement d'une imagerie 2D basse énergie peu irradiante et performante et/ou d'une imagerie 3D (basse ou haute énergie) acquise avec des systèmes embarqués sur l'accélérateur.

Le problème fondamental est toujours de contrôler la position du patient avant et pendant le traitement pour permettre d'effectuer des corrections afin qu'elle soit conforme avec une précision modulée suivant les types de traitement à la position de référence déterminée lors de la simulation virtuelle. Ces progrès s'accompagnent également de concepts nouveaux,

tels que l'adaptation du plan de traitement pour tenir compte de manière spécifique des mouvements aléatoires des organes pendant le traitement.

On retrouve désormais les mêmes techniques d'imagerie en amont et en aval du traitement. Les scanners de simulation vont être comparés au scanner de traitement: imagerie embarquée, capteur plan ou barrette détectrice, imagerie 2D basse énergie ou haute énergie (tensions accélératrices de l'ordre du kV ou MV) comparée à des clichés de simulateur ou à des DRR, imagerie 3D basse ou haute énergie comparée au scanner de simulation, imagerie 2D dynamique (fluoroscopie) basse ou haute énergie comparée au scanner dynamique (4D CT)...

Il existe des incertitudes, liées aux appareillages de mesure, aux appareillages de détection, aux opérateurs et au patient lui-même.

Ces incertitudes peuvent être de deux types :

- systématiques, c'est-à-dire intervenant au cours de la préparation du traitement et se répercutant tout au long des séances,
- aléatoires, c'est-à-dire intervenant au cours de la délivrance du traitement.

La conséquence sur la distribution de dose des erreurs systématiques est un décalage des iso-doses tandis que celle des erreurs aléatoires est la génération d'un flou (il s'exprime en fait comme la convolution de la distribution de dose avec la fonction de densité de probabilité des erreurs aléatoires). Dans le schéma 1 qui suit nous avons défini toutes ces incertitudes inhérentes au traitement afin de les limiter au maximum ou d'en tenir compte lors de la délivrance du faisceau.

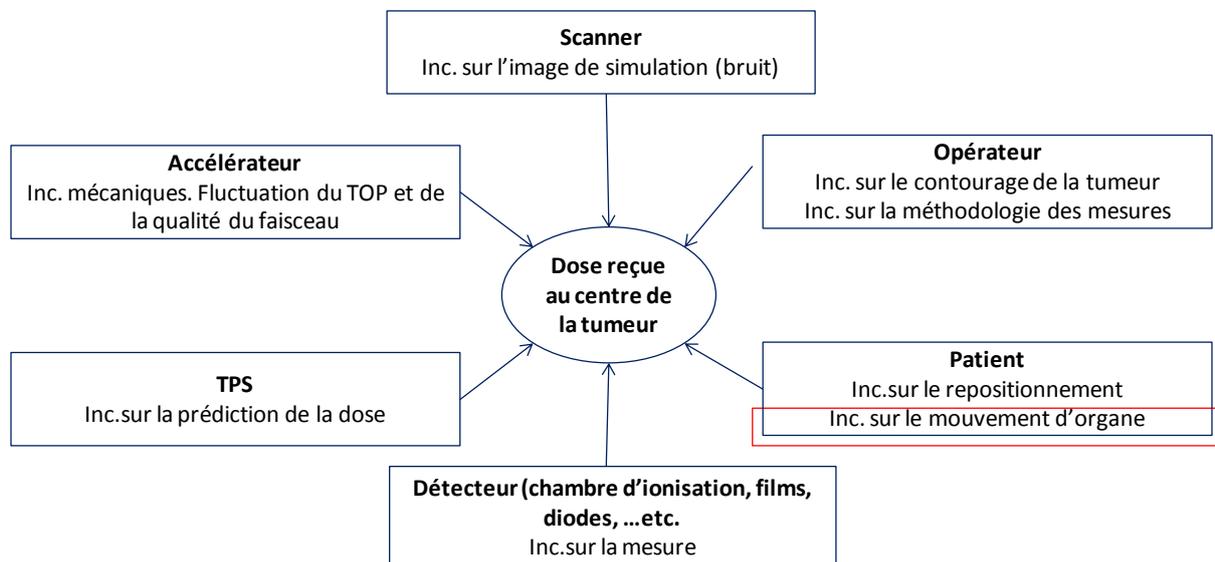


Schéma 1 Origines et nature des incertitudes sur la dose délivrée au centre de la tumeur. (Inc. : incertitude)

En focalisant sur les incertitudes liées au patient, on constate que ces incertitudes sont dues:

- au repositionnement du patient lors de la mise en traitement et de séance en séance

- aux mouvements anatomiques et physiologiques.

Notre travail porte sur le problème des mouvements physiologiques et anatomiques. Son but fut de développer un modèle biomécanique basé sur la méthode des éléments finis représentant des mouvements internes des organes pelviens au cours du traitement des patients ayant du cancer de la prostate en radiothérapie externe. Ce modèle physique permettrait de prévoir les marges de sécurité autour de l'organe cible traité entre dans le processus de contrôle géométrique de la position. L'automatisation ou la mise en œuvre du processus de création de ce modèle peut être considérée comme une maîtrise de la qualité du traitement.

Cette thèse est divisée en six chapitres.

Le premier chapitre aborde le contexte médical de ce travail. Nous étudions dans ce chapitre très brièvement les impacts des erreurs, dues au positionnement du patient et aux mouvements inter et intra fraction de la prostate, sur la qualité du traitement de radiothérapie ainsi que les solutions proposées.

Le deuxième chapitre peut être considéré comme une brève étude bibliographique sur les mouvements des organes dans le cancer de la prostate ainsi que sur les différents types d'incertitudes liées au contournage, à l'installation et l'immobilisation du patient, et dues au mouvement inter et intra fraction. Nous trouverons aussi la définition de la radiothérapie adaptative avec quelques exemples de sa mise en œuvre dans la radiothérapie de la prostate.

Le troisième chapitre a montré les paramètres physiques et radio-biologiques utilisés dans les analyses des résultats issus du travail effectué dans cette thèse. Ces paramètres (HDV, Dmax, V25, EUD, TCP, NTCP, ...) étaient nécessaires à montrer pour pouvoir étudier les conséquences dosimétriques des mouvements des organes pelviens au cours du traitement et par conséquent pour comparer ces variations avec celles fournies par nos modèles biomécaniques.

Le quatrième chapitre a trait aux étapes de la modélisation et de la simulation de la mobilité de la prostate. Ce modèle biomécanique est le modèle de base de notre travail de thèse avec l'optimisation l'intégration de ce modèle dans le processus du traitement du cancer de la prostate en radiothérapie externe.

Dans le cinquième chapitre nous avons étudié les variations des mouvements inter fraction des organes pelviens et l'impact dosimétrique de ces mouvements en utilisant une base de données des images CBCT. Les images CBCT utilisées dans cette partie du travail ont été des références cliniques dans l'optimisation du modèle biomécanique permettant de calculer

des valeurs numériques des changements dans la position de la prostate et dans les volumes de la vessie et du rectum au cours du temps.

Dans le sixième chapitre la modification et l'optimisation de modèle théorique ont été étudiées. L'intégration du modèle biomécanique optimisé a été également réalisée dans le processus du traitement. La proposition de classier des patients et d'utiliser des modèles spécifiques à cette classification a été montrée dans la fin du chapitre.

CHAPITRE I : CONTEXTE MEDICAL

CHAPITRE I : CONTEXTE MEDICAL

I.1 Introduction

Nous abordons ici le contexte médical de ce travail : comment administrer une dose optimale à un organe cible mobile (la prostate) situé dans un environnement anatomique complexe, dans le cadre de la radiothérapie externe, en vue de prédire des marges adéquates autour de l'organe cible ?

Une description de l'environnement anatomique de la prostate est proposée, suivie d'une présentation des techniques de traitement de cancer de la prostate en radiothérapie. A la fin, nous étudions très brièvement les impacts des erreurs, telles que le positionnement du patient et les mouvements inter et intra fraction de la prostate, sur la qualité du traitement, et les solutions proposées dans notre travail de thèse pour prendre en compte ces erreurs.

I.2 Région pelvienne

La région pelvienne (Fig. I.1) est une zone anatomiquement complexe, située à la partie inférieure du bas du ventre et contenue dans une loge osseuse, le bassin.

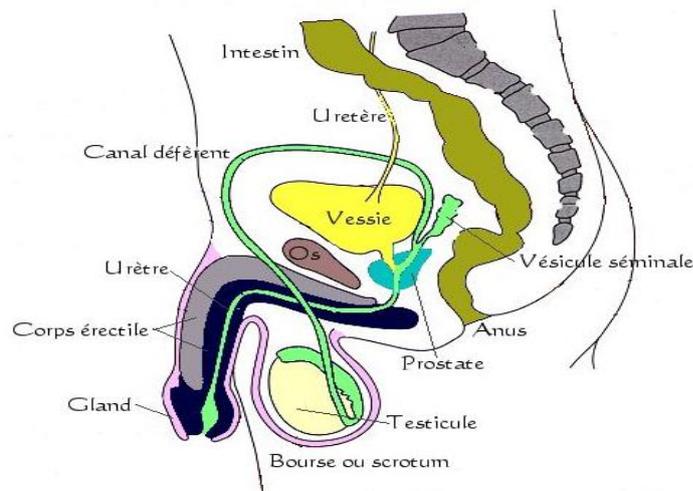


Fig. I.1 Anatomie de la région pelvienne chez l'homme

Dans sa partie supérieure, on y trouve la vessie qui sert de réservoir dans lequel s'écoule l'urine en provenance des deux urètres et qui s'accumule avant d'être évacuée par l'urètre. L'orifice urétral (col de la vessie) se situe à l'angle inférieur de la vessie.

Dans la partie postérieure du pelvis, réside le rectum, court tube d'environ 12cm. Il représente la portion terminale du gros intestin (côlon), juste avant que celui-ci ne débouche à l'extérieur par l'anus. Celui-ci est un petit canal d'environ 4cm de longueur. La paroi du

canal anal est maintenue par des muscles sphinctériens puissants qui en se contractant, procurent tonus et continence.

Les ligaments et les fascias sont abondants dans cet environnement anatomique. Les ligaments se présentent comme des bandelettes ou fibroconjonctives destinées à maintenir en place un ou plusieurs organes : les ligaments servent comme des supports pour les organes et sont généralement liés aux os. Le ligament pubo-vésical en est un.

Les fascias et les membranes sont de minces couches de tissu entourant un organe ou tapissant une cavité. Ils jouent un rôle important dans la stabilisation anatomique des organes et leur séparation : le plancher pelvien en est un. Il s'agit d'une membrane située dans la partie inférieure du bassin et qui forme avec les os le bas de la cavité abdominale. Il est traversé par l'urètre et le rectum chez l'homme. Le plancher pelvien est un dispositif puissant et complexe de muscles, de nerfs et de ligaments. Grâce à ceux-ci, nous contrôlons la fermeture de la vessie, du vagin et des intestins. Ce dispositif maintient en outre les organes en place. Les muscles du plancher pelvien sont habituellement contractés, et leur décontraction permet d'uriner, de déféquer et d'avoir des rapports sexuels.

Enfin, au centre du pelvis de l'homme, demeure la prostate, une petite glande masculine. Elle est située au-dessous de la vessie, adhérant au col vésical par sa base et fixée au diaphragme uro-génital (plancher pelvien) par son apex. Sa face postérieure est en rapport avec la paroi antérieure du tiers inférieur du rectum, celui-ci étant bloqué dans sa partie postérieure par les os de la colonne vertébrale. Elle est traversée presque verticalement par l'urètre. Latéralement, elle est enfoncée dans l'entonnoir formé par les élévateurs de l'anus. Au dessus et en arrière de la prostate, les vésicules séminales sont situées entre la vessie et le rectum.

La prostate grossit lentement entre la naissance et la puberté, puis elle subit une poussée de croissance rapide. Le volume qu'elle atteint vers l'âge de 30 ans demeure stable - un diamètre d'environ 3,5 cm, elle pèse chez l'homme jeune une vingtaine de grammes - jusqu'environ 45 ans, période où elle peut commencer à s'hypertrophier (augmentation de volume des cellules qui la compose). D'après l'étude menée par Philips *et al.* [1] sur 81 prostates « in vitro » atteintes du cancer, appartenant à des personnes âgées entre 40 et 73 ans (moyenne 63,7 ans), le volume de la prostate varie entre 12,8 cm³ et 96,4 cm³ (Table I.1).

	Volume min. (cm ³)	Volume max. (cm ³)	Volume moy. (cm ³)
Prostate	12,8	96,4	31,8
Tumeur	0,3	36,2	3,6

Table I.1 Variabilité inter-patients de la taille de la prostate et du volume tumorale détecté sur la glande.

I.3 Cancer de la prostate et son traitement

Le cancer de la prostate est une tumeur maligne qui se développe aux dépens des tissus glandulaires quand des cellules y mutent pour se multiplier de façon incontrôlée. Celles-ci peuvent s'étendre (se métastaser) en migrant de la prostate jusqu'à d'autres parties du corps (surtout les os et les ganglions lymphatiques). Il survient indépendamment de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP).

De nombreuses techniques de traitement ont été développées afin d'accroître le contrôle tumoral et d'améliorer l'espérance de vie des patients. Ces techniques sont la prostatectomie : chirurgie qui consiste en l'ablation de la prostate, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, la radiothérapie externe et la curiethérapie : technique particulière de la radiothérapie qui consiste à introduire la source d'irradiation directement au contact de la tumeur.

La radiothérapie externe est l'une des techniques thérapeutiques curatives des cancers localisés de la prostate. Elle se résume à l'administration d'une dose de rayonnements, sous forme de faisceaux, pour détruire les cellules cancéreuses. Le nombre de faisceaux est variable selon le protocole ; par exemple 5 faisceaux coplanaires, soient un faisceau postérieur à 0°, deux obliques à 60° et à 300° et deux obliques à 150° et 210°, pour une durée de traitement de l'équipe et l'avancement du traitement ; une possibilité est un patient en décubitus ventral. La mise en place du traitement peut se décomposer en trois étapes distinctes :

- la séance d'imagerie (tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique, etc.) ayant pour but de visualiser la position spatiale de la tumeur,
- la détermination du volume à irradier et des organes à risque,
- le choix de la balistique et le calcul de la dose à la tumeur et aux organes à risque.

Jusqu'au début des années 90, la radiothérapie externe, appelée aujourd'hui radiothérapie conventionnelle, occasionnait des complications essentiellement digestives avec des saignements rectaux et des diarrhées. En effet, il était jusque là difficile de délivrer une forte dose de rayonnements nécessaire pour éradiquer la maladie (65 à 70 Gy) dans la prostate en épargnant les tissus sains avoisinants; ces derniers subissaient les conséquences d'un traitement efficace mais toxique : La complexité de l'environnement anatomique de la prostate tel qu'il a été montré dans le paragraphe précédent, en est le majeur responsable.

Depuis quelques années, grâce à de réels progrès techniques et de très importants progrès informatiques, il est devenu possible de délivrer des doses importantes, c.à.d. de 10 à 15 % plus importantes qu'auparavant, en diminuant de façon très significative les taux de complications urinaires et digestives. Cette nouvelle technique s'appelle la radiothérapie conformationnelle. Elle a les mêmes indications que la radiothérapie conventionnelle et s'en

différence lors de sa préparation et de sa réalisation, par un meilleur plan de traitement et un meilleur contrôle de qualité.

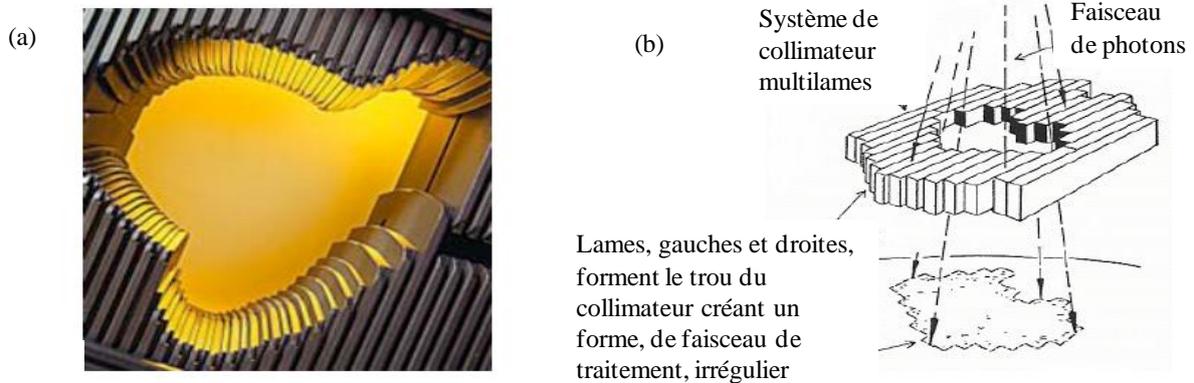


Fig. 1.2 (a) Un système de collimateur multilames¹, (b) la projection d'une ouverture (trou du collimateur) sur un patient².

Techniquement la radiothérapie conformationnelle se différencie de la radiothérapie conventionnelle par l'emploi de l'imagerie scanner 3D, par la réalisation des simulations virtuelles et par l'emploi de collimateurs multilame pour obtenir une forme de faisceau se conformant facilement à la tumeur (Fig. 1.2).

1.4 Impact des erreurs dans la radiothérapie

Malgré les progrès réalisés dans la technique de la radiothérapie, des erreurs peuvent survenir pendant le repositionnement du patient ou pendant la planification de la balistique. Hurkmans *et al.* [2] ont évalué les erreurs de repositionnement et ont proposé des recommandations pratiques en tenant compte des erreurs systématiques et des erreurs aléatoires. Les valeurs utiles de déviations standard - 1 SD = 68% de la Gaussienne - sont estimées à 2,5mm pour la prostate. La détection d'une erreur systématique supérieure à la déviation standard devrait être corrigée.

De même, Keros *et al.* [3] ont montré des erreurs liées à la géométrie de l'organe à traiter suite à la délinéation, celle-ci est une partie intégrante du travail de la planification des balistiques pour le traitement. Les auteurs ont estimé l'incertitude intra-observateur dans la contournage à $1,6 \pm 1,96$ mm.

¹ Varian Medical Systems; <http://www.varian.com/orad/prd056.html>.

² Article : Optimal Multileaf Collimator Leaf Sequencing in IMRT Treatment Planning, Caner Taskın.

Par ailleurs, la mobilité de l'organe contenant le volume tumoral à traiter complique la définition du volume tumoral devant être irradié, notamment quand l'organe interne a un mouvement difficile à contrôler et à prévoir. C'est le cas de la prostate dont la mobilité résulte des interactions concomitantes des organes qui l'entourent ou de l'extérieur, soit :

- les réplétions rectale et vésicale,
- la toux ainsi que les contractions des muscles du plancher pelvien,
- la respiration,
- et le mouvement des membres inférieurs.

Le risque induit par la mobilité de la prostate et des vésicules séminales d'une séance de radiothérapie à l'autre est important. Artignan *et al.* [4] ont synthétisé les travaux déjà menés pour étudier la mobilité interne de la prostate. Il ressort des déviations standard conséquentes, inférieures à 4 mm. Ces mouvements sont étudiés par rapport à un repère fixe lié à la structure osseuse du pelvis.

Pourtant, nombreux sont les travaux déjà menés sur des patients et ayant pour but commun l'évaluation des mouvements de la prostate dans son environnement anatomique. Artignan *et al.* ont récapitulé ces travaux et ont classé les mouvements prostatiques selon deux catégories : ceux susceptibles de survenir tout au long de la radiothérapie (interfraction), soit sur une période de sept semaines environ, et ceux susceptibles de survenir au cours d'une séance d'irradiation (intrafraction), soit sur une période de quelques minutes. Les mouvements prostatiques survenant sur une période équivalente à celle d'une radiothérapie complète sont plus marqués que ceux survenant sur une courte période. Ils surviennent principalement dans le sens antéropostérieur, puis craniocaudal, puis dans la direction droite-gauche (Fig. 1.3 et 1.4). Les déviations standard observées sont de l'ordre de 0,5 à 1mm pour les mouvements les moins amples (droite - gauche), jusqu'à 3mm dans les mouvements les plus importants (antéropostérieurs). Le mouvement de la glande est particulièrement influencé par l'état de réplétion rectale et à un moindre degré par la réplétion et la vacuité vésicale ainsi que les mouvements de rotation des membres inférieurs.

Il existe une rotation autour de l'apex en fonction de la distension rectale, principal facteur de mobilité prostatique. A titre indicatif, on peut trouver un mouvement prostatique de moins de 3mm pendant l'installation du patient au cours de la séance d'irradiation avec un rectum vide.

Suite à toutes ces incertitudes dans : le positionnement, la planification, la délinéation et le mouvement, et aussi suite aux examens cliniques et résultats d'examen complémentaires (imagerie, examen histologique, chirurgie, curage ganglionnaire, etc.), le médecin radiothérapeute détermine, dans la phase préliminaire du traitement, les différents volumes à traiter ainsi que les marges préconisées.

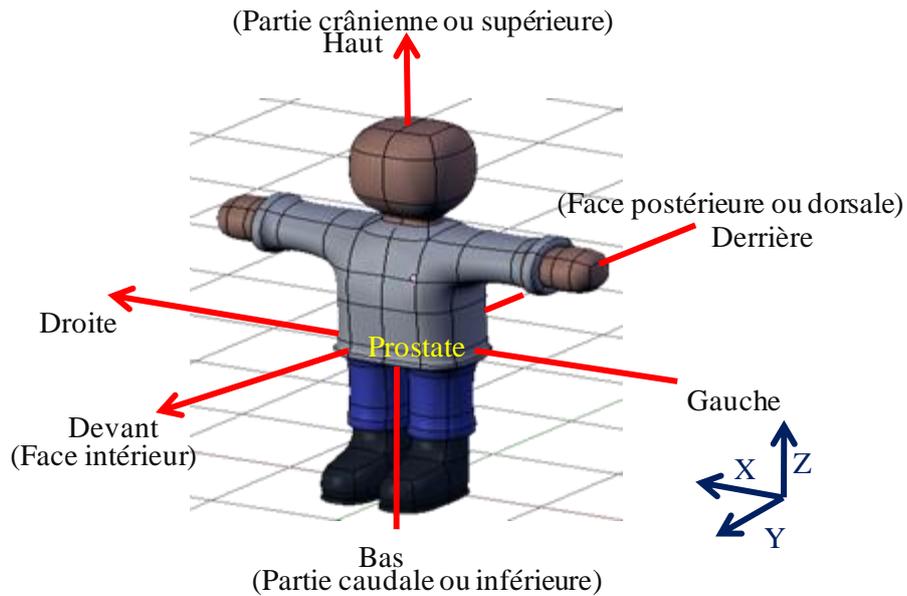


Fig. I.3 Repère local lié à la structure osseuse du pelvis. Le sens des flèches indique le signe positif des déplacements.

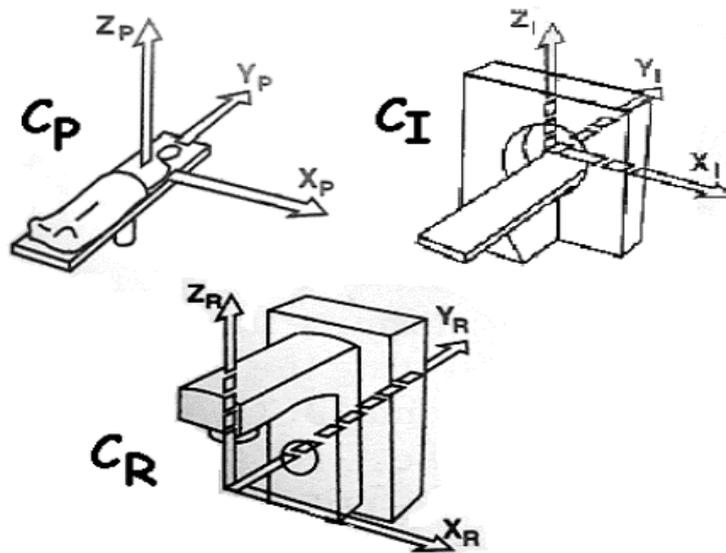


Fig. I.4 Illustration des divers systèmes de coordonnées dont il faut assurer la cohérence pour un repérage correct des volumes cibles d'après le rapport 62 de l'ICRU. CP : système de coordonnées lié au patient par l'intermédiaire d'un point de référence interne. CI : système de coordonnées lié à l'appareil d'imagerie, à relier au patient par un point de référence interne visible sur l'image. CR : système de coordonnées lié à l'appareil de simulation et à l'appareil de radiothérapie, à relier au patient par un point de référence externe.

En résumé, plus les marges sont importantes, plus la probabilité d'irradier les organes à risque est importante. Il convient, par conséquent, de minimiser ces marges afin d'accroître le gain thérapeutique en augmentant la dose à la tumeur et minimiser la dose aux organes

sains à risque. Une détermination des marges peut être ainsi obtenue en considérant la mobilité de la prostate tenant compte des réplétions rectale, vésicale et pulmonaire. Ainsi, l'utilisation d'outils en temps réel pour rendre possible la localisation de la prostate permet la planification d'une irradiation avec une marge optimale et aussi d'envisager de réaliser des marges optimisées en fonction de la connaissance de la mobilité.

Le chapitre II, détaille les erreurs liées au traitement et les marges adéquates proposées pour inclure ces erreurs en se basant sur les méthodes conventionnelles et avancées telle la radiothérapie adaptative, et va aborder les différents problèmes dans la planification du traitement en radiothérapie externe.

I.5 Conclusion

La prédiction d'une marge de sécurité personnalisée adéquate employée autour de la prostate ne peut être qu'en connaissant la position exacte de la prostate pendant les séances de la radiothérapie : cette condition est la problématique médicale qu'on espère résoudre par le biais d'un outil numérique fondé sur les principes de la mécanique des milieux continus.

En effet, les outils de la mécanique des milieux continus sont susceptibles de prendre en compte les interactions de la région pelvienne en vue de simuler numériquement les mouvements à ce niveau anatomique. Ces simulations seront très utiles pour la prédiction de la position de la prostate en temps réel et par la suite pour la prédiction de la marge compte tenu du mouvement de la glande.

Pour atteindre ces objectifs, un modèle biomécanique de prédiction des mouvements et déformations pelviens a été initié par Boubaker *et al.* [5] avec la méthode des éléments finis et nous montrons dans le chapitre IV la démarche employée par cette équipe pour montrer la faisabilité d'un tel modèle que nous avons ensuite optimisé pour des applications cliniques.

CHAPITRE II : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DU MOUVEMENT PROSTATIQUE

CHAPITRE II : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DU MOUVEMENT PROSTATIQUE

II.1 Introduction

Différentes stratégies peuvent être employées afin de minimiser les incertitudes liées à la planification et à la délivrance de la dose en radiothérapie.

Le guidage par l'image (Image guidance : IG) est un composant important de toute stratégie visant à optimiser la précision des traitements et à minimiser les incertitudes liées au traitement. Cela peut être aussi simple qu'une image portale quotidienne de l'anatomie osseuse pour identifier et corriger les erreurs systématiques de l'installation, ou aussi complexe que l'imagerie « en temps réel » des tissus mous qui peut identifier et corriger éventuellement les erreurs aléatoires et systématiques d'installation et les erreurs résultant de la déformation de l'organe cible et des tissus normaux.

On peut utiliser aussi des marqueurs dans la prostate pour repérer plus facilement les déplacements de la prostate mais ne permettant pas de connaître les déformations, ou le mouvement des vésicules séminales (Fig. II.1).

La technique très intéressante et nouvelle du guidage par l'image pour le cancer de la prostate consiste à implanter des micro-marqueurs passifs dans la glande de la prostate [6]. Ces marqueurs permettent le suivi en temps réel de l'organe cible pendant le traitement, et ils pourraient permettre la correction de l'incertitude de la position intra-fractionnelle et pourraient permettre une petite PTV optimisée s'ils sont associés à une technologie de la délivrance du traitement approprié comme le gating.

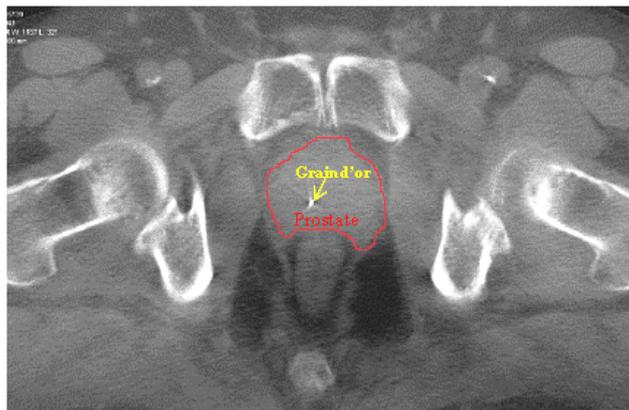


Fig. II.1 Tomographie conique visualisant la prostate et un grain d'or intra-prostatique (le marqueur repère).

L'optimisation du PTV exige une compréhension des principales sources des erreurs dans la planification et la délivrance du traitement. La correction des erreurs et des incertitudes

avec des modifications appropriées et avec l'ajustement des techniques de la planification permet d'avoir un PTV le plus petit possible afin de minimiser la toxicité.

Les principales sources d'incertitude géométrique dans la planification et la délivrance de la dose pour le cancer de la prostate sont : les erreurs inter-observateurs de la délimitation de la cible, et le mouvement et la déformation inter-fraction de la prostate (Fig. 2) et le mouvement et la déformation intra-fraction de la prostate.

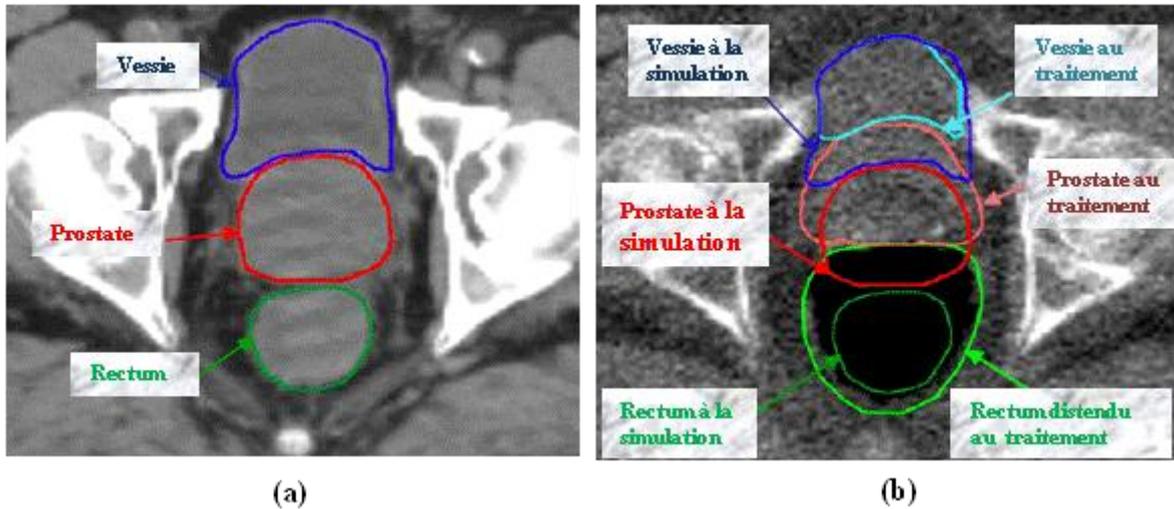


Fig. II.2 Comparaison de l'anatomie pelvienne chez un patient ayant le cancer de la prostate entre le jour de la simulation (CT kilovoltagique) et le jour du traitement (CT mégavoltagique - MVCT). Ces scanners montrent le mouvement et la déformation de la prostate, du rectum et de la vessie qui se traduirait par des variations dans les doses délivrées.

Deux moyens ont été proposés pour rendre compte de l'incertitude dans un PTV adéquat en utilisant des marges basées sur la population, ou en utilisant une stratégie d'adaptative pour mieux adapter le PTV au chaque patient.

II.2 Les erreurs du ciblage dans la radiothérapie de la prostate

II.2.1 Les erreurs de délimitation

L'incertitude de la délimitation est due soit à la variabilité entre les Oncologues radiothérapeutes ou avec un seul radiothérapeute sur des tracés séquentiels du volume cible.

La raison de cette variabilité est certainement le flou existant au niveau de l'interface entre la prostate et les tissus mous adjacents. Comme dans toutes sources d'incertitude il existe à la fois une composante aléatoire et systématique, bien que la délimitation soit généralement considérée comme un acte d'incertitude systématique, car une partie de la position de la

cible peut être considérée comme contestable. L'amplitude de cette incertitude est liée à l'expérience de l'Oncologue Radiothérapeute et au niveau de contraste entre la cible et les tissus environnants sur les images fournies, ceci dépendant de la modalité d'imagerie employée et de la qualité des images générées. L'imagerie par résonance magnétique (IRM), peut fournir un meilleur contraste entre la prostate et les tissus adjacents que l'imagerie scannographique. Pour ces raisons, l'IRM est utilisée pour délimiter la prostate afin de réduire ainsi les erreurs « inter-observateurs » de la délimitation.

II.2.2 Les incertitudes au cours de l'installation et l'immobilisation du patient

L'immobilisation rigide vise à améliorer la reproductibilité du repositionnement des patients. Cette partie n'est traitée ici dans notre étude.

II.2.3 Les incertitudes liées aux mouvements inter et intra-fractionnels de la prostate

La glande prostatique est un organe mobile [7] dont la variabilité de la position dans le bassin osseux doit être prise en compte pour cibler avec précision la glande au cours du traitement en radiothérapie [8]. Les premières études ont montré que la variabilité de la position de la prostate est largement influencée par les changements dans le remplissage de la vessie et du rectum [7, 9].

Une grande amplitude de mouvement a été observée à la base de la glande qui est attachée à l'apex ; le mouvement dans le plan latéral étant limité par la paroi pelvienne [10-11]. En outre, les vésicules séminales peuvent se déplacer indépendamment de la prostate. Des études plus détaillées ont ensuite montré que les changements du volume rectal ont un impact plus important sur le mouvement de la prostate que les changements du volume de la vessie [11-13] (Fig. II.3).

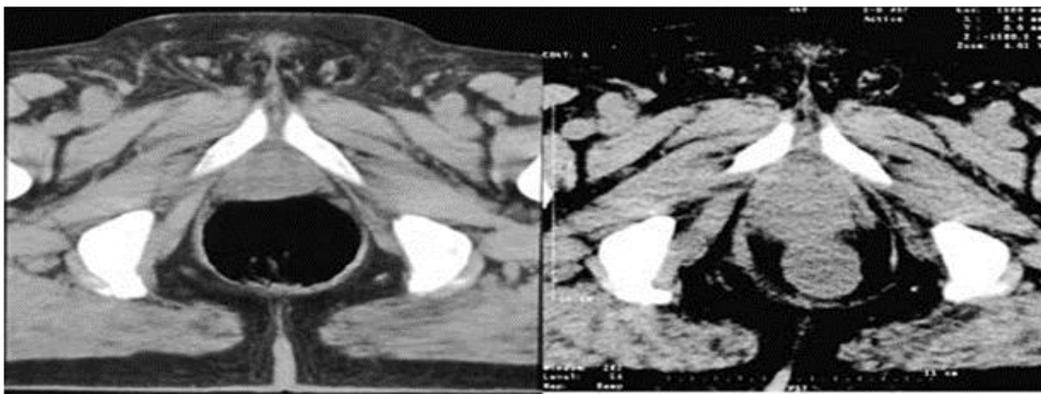


Fig. II.3 Un exemple extrême de la translation et de la déformation de la prostate due à la distension rectale. Les tomodensitométries pelviennes ont été prises à deux jours d'intervalle.

Des études cinématiques en IRM ont également démontré que la glande prostatique se déforme de façon significative [13-14]. Tous ces changements dans le contour et la position de la prostate peuvent se dérouler au cours d'une série de traitement ou lors d'une séance de traitement et doivent être adéquatement comptabilisés dans le PTV pour minimiser le risque de sous-dosage dans le volume cible. Ainsi le volume du traitement nécessaire est beaucoup plus grand que le CTV. C'est pour cela qu'il faut étudier des possibilités destinées à minimiser l'impact du mouvement inter et intra-fractionnel afin d'avoir un PTV plus petit et ainsi une meilleure protection des tissus normaux.

La variation inter-fractionnelle dans la position de la prostate a été étudiée en utilisant les marqueurs fiduciaux et des tomodensitométries séquentielles. Le « ciné-IRM », l'échographie trans-abdominale et les transducteurs passifs implantés montrent le mouvement de la prostate au cours d'une fraction (mouvement intra-fractionnel).

II.2.3.1 Le mouvement inter-fractionnel de la prostate

Les études du mouvement inter-fractionnel de la prostate sont résumées dans le Table II.1. Ces études démontrent que le mouvement de la prostate se produit dans les trois plans, mais tend à être plus important dans les axes AP (Antero-postérieur) et SI (Supero-inférieur), et moins dans l'axe RL (Droite-gauche) où le mouvement est limité par les parois du pelvis. Le potentiel de mouvement dans les axes AP et SI est important, avec des gammes pour les différentes études se situant entre - 17,9 et 16,3 mm pour l'axe AP et entre -16,3 et 10,8 mm pour l'axe SI, respectivement. L'erreur systématique a une plus grande influence sur la marge appropriée. Deux études récentes [15-16] ont rapporté cette composante de l'erreur séparément, et ils rapportent un écart type systématique de 3,5 à 4,8 mm pour l'AP, de 2,3 à 3,5 mm dans l'axe SI, et de 2,0 à 3,3 mm dans l'axe RL. Ces deux études n'ont pas pris en compte la mobilisation systématique du bassin et ont inclus l'erreur d'installation dans les mesures.

II.2.3.2 Le mouvement intra-fractionnel de la prostate

Le mouvement intra-fractionnel se produit entre la fin de l'installation du patient et la fin de l'irradiation. Cet intervalle est habituellement de 5 à 15 minutes pour la radiothérapie standard de la prostate, mais peut être plus long avec des protocoles de traitement très complexes [17].

Le mouvement intra-fractionnel pelvien est limité par l'immobilisation de l'os pelvien [18] et a été observé avec le ciné-IRM [13, 19-20], les ultrasons trans-abdominale [21] ou par le tracking des transducteurs implantés.

Ces mouvements de la prostate comprennent des translations rythmiques liées aux mouvements respiratoires, une translation progressive liée au remplissage de la vessie, et une translation brutale associée à une déformation de la glande en raison du passage rapide des grandes bulles de gaz à l'intérieur du rectum.

L'amplitude du mouvement respiratoire transféré à la prostate est faible, et elle est liée aussi en partie au type de système d'immobilisation et au positionnement du patient.

L'importance des changements dans le volume de la vessie en tant que contributeur important du mouvement inter et intra-fractionnel de la prostate a été diversement décrite [7, 9, 12-13].

L'incertitude intra-fractionnel provoquée par le passage brutal du gaz au long du rectum est le plus important, car il est le plus imprévisible et peut entraîner des mouvements de grande amplitude [13, 19].

Des traitements de patients avec un rectum vide [13] ou avec l'utilisation d'un inhibiteur de péristaltisme [20] ont été réalisés pour réduire le mouvement intra-fractionnel de la prostate. Apprendre aux patients un protocole de préparation quotidien du côlon pour assurer qu'ils se présentent tous les jours pour le traitement avec un rectum vide, peut limiter le mouvement intra-fractionnel de la prostate.

Les études portant sur le mouvement intra-fractionnel de la prostate sont résumées dans le Table II.2.

Le nombre de communications sur le mouvement intra-fractionnel de la prostate est moindre que pour le mouvement inter-fractionnel, cependant les tendances observées sont similaires. Ces rapports montrent que la probabilité d'identifier un écart significatif de la prostate est liée à la durée pendant laquelle le patient est imagé, et que des écarts importants d'un maximum de 13,9 mm ont été enregistrés [22]. La direction des grands mouvements est similaire à ce qui a été observé dans la situation inter-fractionnel, particulièrement suivant les axes AP et SI. Des rapports indiquent que la probabilité de mouvement de la prostate supérieur à 3mm pendant une fraction du traitement est comprise entre 8% et 41% [6, 23-24]. Deux rapports indiquent que : les écarts importants sont plus fréquemment observés [24] ou avec une amplitude nettement supérieur [13] chez les patients avec un rectum plein en comparaison avec un rectum vide.

Auteur/Technique	Point de mesure	Antéro-postérieur (mm)	Supérieur-inférieur (mm)	Droite-gauche (mm)
Crook et al., 1995 Marqueurs [25]	Base	ET 5,3 (-17,9 à 3,6)	ET 5,4 (-16,3 to 6,9)	ET 18 (-3,6 to 3,7)
	Apex	ET 4,4 (-16,7 to 1,9)	ET 5,9 (-13,7 to 6,6)	ET 1,5 (-2,2 to 4,8)
Van Herk et al., 1995 CT [11]	Centre de la masse	ET 2,7 Rotation ET 1,3	ET 1,7 Rotation ET 2,1	ET 0,9 Rotation ET 4,0
Roeske et al., 1995 CT [9]	Centre de la masse de la prostate	(-5,3 à 5,0)	(-4,2 à 6,3)	(-1,2 à 0,2)
	Centre de la masse des vésicules séminales	(-9,3 à 7,6)	(-11,7 à 9,0)	(-4,3 à 5,5)
Rudat et al., 1996 CT [26]	Centre de la masse (le mouvement et le position de la cible est combiné)	ET 6,1	Non déclaré	ET 3,6
Melian et al., 1997 CT [27]	Centre de la masse	ET 4,0	ET 3,1	ET 1,2
Dawson et al., 1998 CT [12]	Prostate	ET 6,3 (12,4 à 12,2)	ET 4,0 (5,4 à 10,3)	ET 2,1 (5,6 à 2,4)
	Vésicules séminales	ET 6,4 (11,3 à 13,8)	ET 3,1 (5,2 à 8,6)	ET 1,9 (3,9 à 3,9)
Wu et al., 2001 Marqueurs [10]	Base	ET 2,9 (-11,8 à 16,4)	ET 2,1 (-6,8 à 10,8)	
	Apex	ET 2,1 (-7,9 à 9,4)	2,1 (-6,7 à 7,2)	
Chung et al., 2004 Marqueurs [28]	Base	ET 4,8 (-12,2 to 14,1)	ET 3,2 (-8,5 à 7,9)	
	Apex	ET 3,5 (-10,4 à 10,3)	ET 2,7 (-7,5 à 8,6)	
Schallenkamp et al., 2005 Marqueurs [29]	Centre de la masse	Médiane 3,7 (0 à 16.3)	Médiane 2,5 (0 à 9.1)	Médiane 1,9 (0 à 15.2)
Dehnad et al., 2005 Marqueurs [15]	Centre de la masse	Aléatoire ET 3,2 Rotationnel ET 1,7	Aléatoire ET 2,2 Rotationnel ET 1,9	Aléatoire ET 2,1 Rotationnel ET 3,6
		Systématique ET 4,8 Rotationnel ET 2,0	Systématique ET 3,5 Rotationnel ET 2,7	Systématique ET 3,3 Rotationnel ET 4,7
van der Heide et al., 2007 Marqueurs [16]	Centre de la masse	Aléatoire ET 4,8 Rotationnel ET 1,7	Aléatoire ET 2,9 Rotationnel ET 2,0	Aléatoire ET 2,2 Rotationnel ET 3,1
		Systématique ET 3,5 Rotationnel ET 2,8	Systématique ET 2,3 Rotationnel ET 2,8	Systématique ET 2,0 Rotationnel ET 6,8

Table II.1 Les études qui relèvent le mouvement inter-fractionnel de la prostate. Toutes les mesures linéaires sont en millimètre (mm) et toutes les mesures de rotation sont en degrés (°). ET=écart type.

Auteur/Technique	Point de mesure	Antéro-postérieur (mm)	Supérieur-inférieur (mm)	Droite-gauche (mm)
Padhani et al. 1999 cine-MRI 7 min [20]	Centre de la masse	Médiane 4,2 (-5 à 14)	Non déclaré	Non déclaré
Huang et al. 2002 Ultrason [21]	Bord de la prostate	ET 1,3 (-4,6 à 6,8)	ET 1,0 (-6,8 à 3,5)	ET 0,4 (-2,4 à 2,5)
Mah et al. 2002 cine-MRI 9 min [19]	Centre de la masse	ET 1,19 (-4,0 à 3,6)	ET 0,73 (-1,3 à 1,9)	ET 0,65 (-4 à 3,6)
Nederveen et al. 2002 Fluoroscopia fiducials 2–3 min [23]	Centre de la masse	Médiane 1,0 Maximum 7,0 8% > 3	Médiane 2,0 Maximum 9,5 21% > 3	Médiane 0,5 Maximum 1,5
Britton et al. 2005 Image fiducials at start and finish of Fraction [30]	Centre de la masse	Médiane 0,2 (-1,7 à 2,0)	Médiane 0,2 (-2,1 à 1,1)	Médiane 0,1 (-1,2 à 0,7)
Ghilezan et al. 2005 ciné-MRI [13]	11 points d'intérêt	Apex ET 1,26 Mid-postérieur ET 1,72	Non déclaré	Non déclaré
	Rectum plein	Base postérieur ET 1,44 Vésicules séminales ET 1,56	Non déclaré	Non déclaré
	Rectum vide	Apex ET 1,04 Mid-postérieur ET 0,79 Base postérieur ET 0,85 Vésicules séminales ET 0,68	Non déclaré	Non déclaré
Willoughby et al. 2006 Implanted transponders 8 min [22]	Centre de la masse	Maximum 13.9	Maximum 9.9	Maximum 1.4
Kupelian et al. 2007 Implanted transponders 8 min [6]	Centre de la masse	All axes combined 41% probability of excursion >3 15% probability of excursion > 5 (for >30 sec)	Non déclaré	Non déclaré

Table II.2 Les études qui relèvent le mouvement intra-fractionnel de la prostate. Toutes les mesures linéaires sont en millimètre (mm) et toutes les mesures de rotation sont en degrés (°).

II.3 Définitions du volume cible selon ICRU

Dans les rapports 50, 62, 71 et 83 de la commission internationale des unités et des mesures radiologiques (ICRU) sont définis les différents volumes cibles en radiothérapie moderne. On trouve entre autres : le volume tumoral macroscopique (GTV), le volume cible clinique (CTV), et le volume cible planifié (PTV) (Fig. II.4).

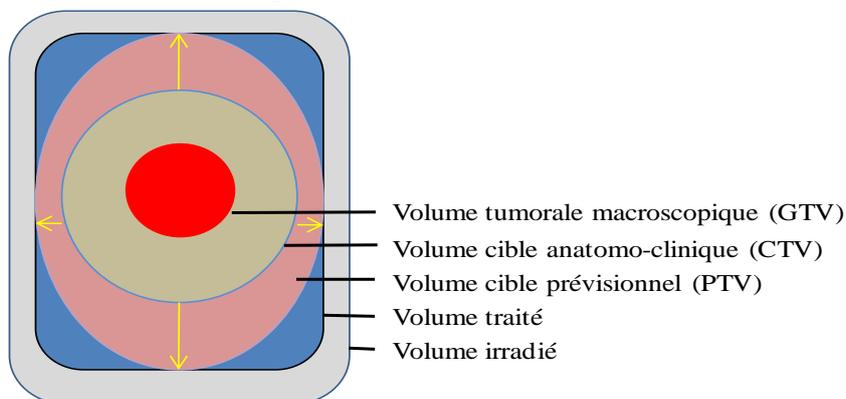


Fig. II.4 Illustration schématique du principe des volumes définis par l'ICRU.

Le GTV est le volume tumoral macroscopique visible sur les images médicales. En raison de la difficulté dans l'imagerie des tumeurs macroscopiques de la prostate, le GTV est difficilement défini pour le cancer de la prostate.

Le CTV est le volume qui comprend les tumeurs macroscopiques plus la maladie microscopique devant être traité avec la dose de prescription. Le CTV du cancer de la prostate est presque toujours définie comme la glande de la prostate.

Le PTV est défini en ajoutant une marge au CTV. Cela représente la marge de l'impact des incertitudes géométriques et permet de délivrer la dose prescrite au CTV. Les incertitudes dans la délimitation de cible, le positionnement du patient, et le mouvement des organes internes doivent être considérés dans la définition du PTV.

La marge CTV-PTV inclus une marge interne qui tient compte des incertitudes physiologiques (par exemple, le remplissage de la vessie et du rectum) et une marge de configuration qui tient compte des incertitudes du positionnement du patient. L'addition de la marge interne au CTV définit un volume nommé le volume cible interne (ITV).

II.4 Le calcul de la marge

La marge du PTV pour le cancer de la prostate ne permet que la dose planifiée dans le PTV soit délivrée en totalité au CTV, en tenant compte de toutes les incertitudes liées au traitement. Cependant, des marges trop grandes entraineront l'irradiation de grands

volumes de PTV, du rectum et de la vessie. Par conséquent, une marge optimale du PTV est la plus petite marge qui maintient une dose acceptable au CTV, en fonction des incertitudes. Actuellement, dans l'utilisation clinique, les marges du PTV sont basées sur une incertitude déterminée pour une population des patients.

Notre problématique serait de pouvoir individualiser les marges pour chaque patient en fonction de critères volumétriques et en s'aidant de la modélisation des mouvements des organes internes.

Le calcul de la marge individualisée a besoin des données pour chaque incertitude et d'un modèle pour déterminer la marge appropriée et ceci à partir de données cliniques obtenues sur une population de patients.

Plusieurs modèles de calcul des marges ont été proposés. Le plus simple modèle "basé sur des données" consiste à supposer une distribution gaussienne des incertitudes et à multiplier les ET (écart type) par 2 pour une couverture géométrique de 95% [31] (Fig. II.5). Ce calcul simple ne sépare pas les incertitudes en composantes aléatoires et systématiques. En revanche, d'autres modèles ont été proposés pour calculer les marges [32].

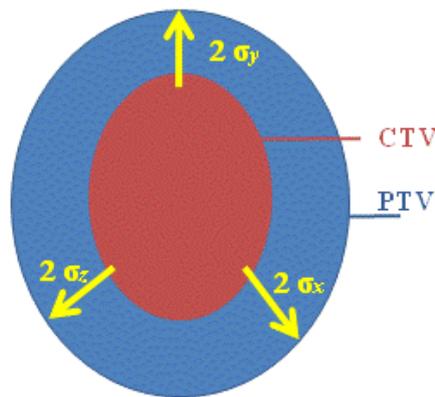


Fig. II.5 Illustration schématique en 3D d'un modèle propose des marges autour le CTV. Le PTV (ellipsoïde bleu) est obtenu en élargissant le CTV (ellipsoïde rouge) par 2 ET dans toutes les directions. La probabilité que le CTV est dans le PTV est de 95%.

Les formules du calcul de la marge [33-35] sont généralement considérées comme les meilleurs compromis entre la complexité et un calcul de la marge robuste et précis.

Le formalisme le plus courant détermine la marge par une somme pondérée de l'incertitude totale aléatoire et systématique en utilisant $2,5 \sum + 0,7 \sigma$. Ces formules ont l'avantage de séparer les composants aléatoires et systématiques et d'ajouter un élément ayant une composante clinique dans le calcul de marge (par exemple : pour 90% des patients la dose minimale au CTV doit être 95% de la dose prescrite).

La figure II.6 montre le rôle des processus guidés par l'image dans la position de la cible et la réduction de la marge du PTV.

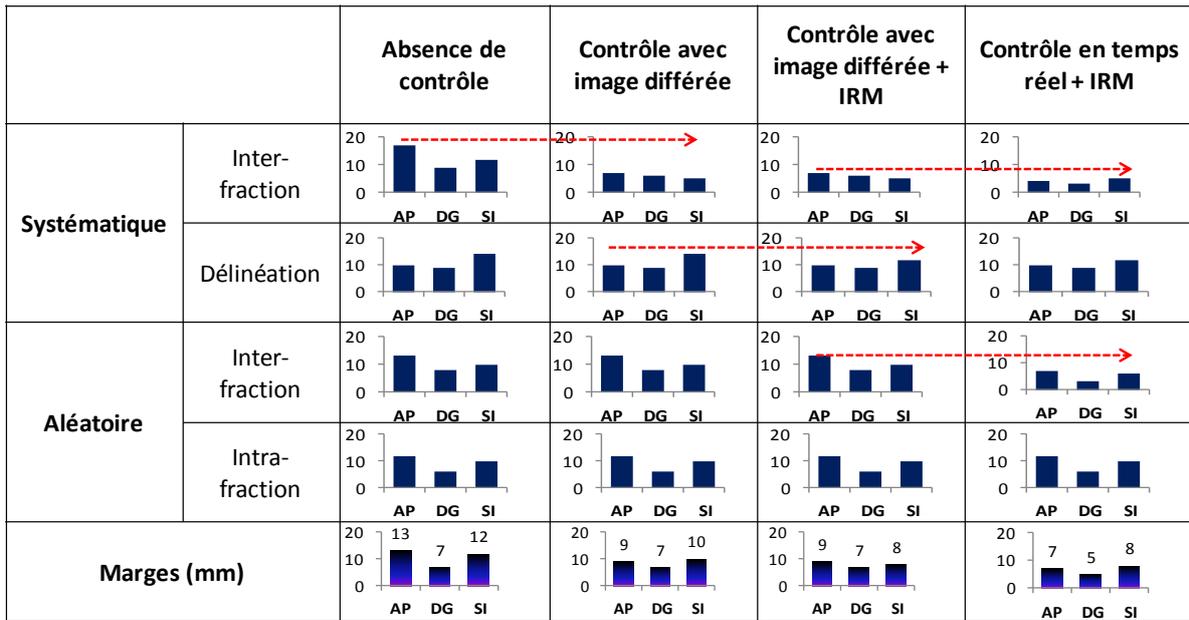


Figure II.6 L'effet sur les marges de PTV. Des interventions destinées à réduire l'incertitude pour la radiothérapie de la prostate.

Tout d'abord, un scénario est considéré avec le positionnement conventionnel du patient et en absence d'imagerie. Dans ce cas, l'incertitude systématique du positionnement est la plus importante. Ceci implique des marges PTV de 7 à 13 mm (le plus important est dans le sens AP).

L'introduction de l'imagerie avec une stratégie de correction simple en off-line permet de réduire l'incertitude systématique du positionnement de sorte que l'incertitude liée à la délimitation du CTV est maintenant devenue l'incertitude dominante, et des marges de 7 à 10 mm (le plus grand est dans les sens SI) deviennent les plus appropriées.

L'imagerie embarquée à l'unité du traitement n'est pas en mesure de réduire cette incertitude de la délimitation. Toutefois, elle peut être réduite grâce à l'amélioration des systèmes d'acquisition d'images, comme l'IRM, au moment de la planification. L'ajout de l'IRM réduit l'incertitude de la délimitation dans l'axe SI, et des marges allant de 7 à 9 mm (le plus grand est dans l'axe AP) sont atteints. Enfin, l'introduction d'un protocole de contrôle par imagerie « en ligne » réduit encore l'incertitude systématique du positionnement et permet également de réduire l'incertitude aléatoire du positionnement. La marge peut maintenant être ramenée à 5 et à 8 mm (la plus grande est dans SI), ce qui représente une amélioration importante grâce aux améliorations de l'image au moment de la planification et du traitement.

II.5 Radiothérapie adaptative

La radiothérapie adaptative se réfère à la description de Yan *et al.* [36] comme « un processus du traitement d'irradiation fait en boucle fermée et où le plan du traitement peut être modifié en utilisant une rétroaction systématique des mesures (Fig. II.7) ». Cette modification du traitement permet une évolution des modèles de marge.

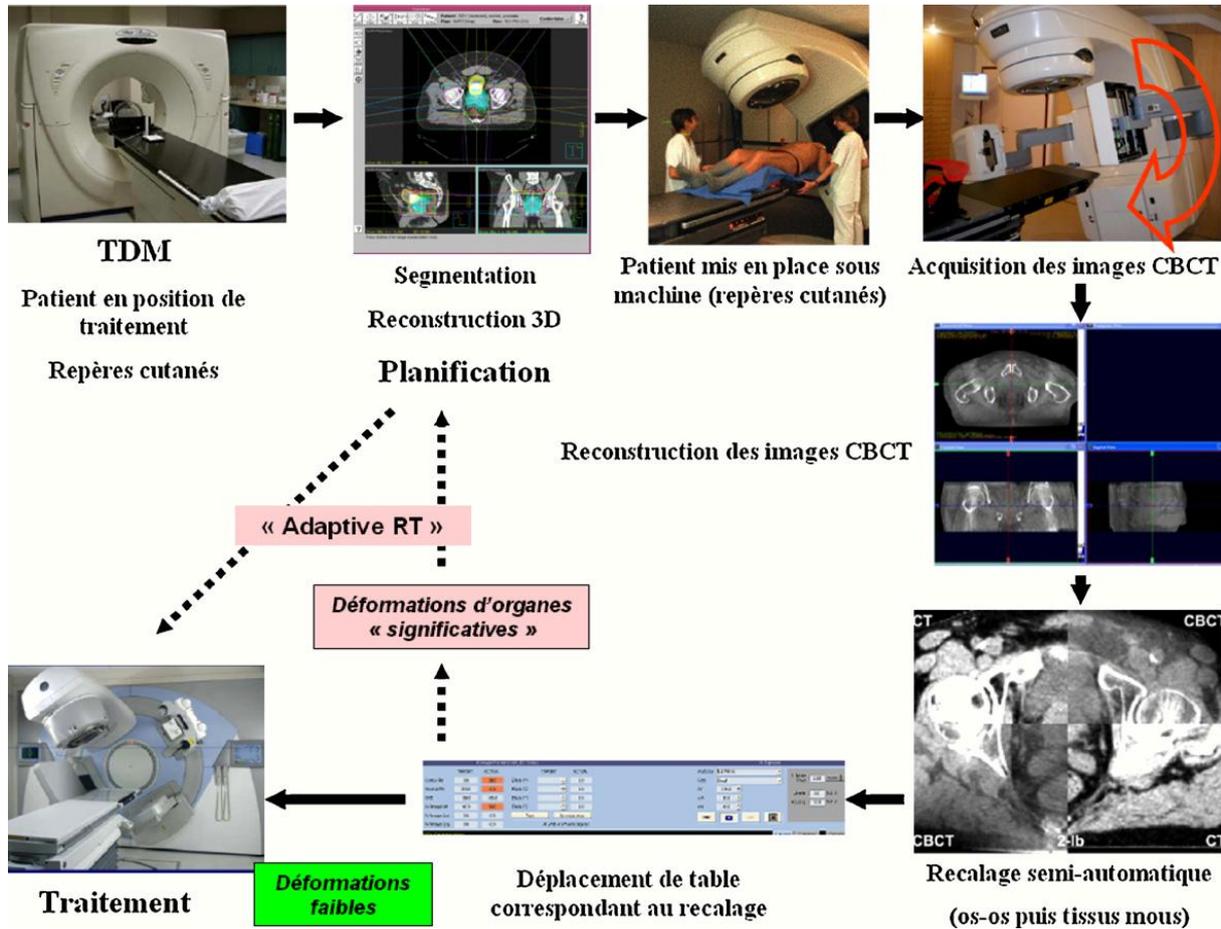


Fig. II.7 Schéma global d'utilisation de la tomographie conique présentant le parcours patient. Dans une situation de déplacement (ou de rotation) de volume-cible illustrée par la prostate, un déplacement de table suffit à recalibrer le volume-cible en position correcte de traitement. En cas de déformation majeure illustrée par une fonte tumorale d'une tumeur ORL, le recalage ne suffit pas et une nouvelle planification se discute [37].

II.5.1 Mise en œuvre de la radiothérapie adaptative

Le programme de radiothérapie adaptative de la prostate a été mis au point à l'hôpital William Beaumont (Territoire du Michigan, États-Unis). Dans la mise en œuvre

clinique initiale, les patients ont été contrôlés par l'imagerie portale pour les quatre à neuf premières séances de traitement [38]. Un algorithme évalue l'incertitude aléatoire et systématique du positionnement. Un plan adaptatif du traitement a été réalisé par une modification des positions des lames du collimateur multilames (MLC) pour tenir compte de ces incertitudes calculées. Cette procédure réduit l'incertitude du déplacement moyen systématique de 4 à 0,5mm. La mise en œuvre clinique du processus [39]40,41] modifie le PTV et entraîne une nouvelle planification du traitement, rendant possible une escalade de la dose pour chaque patient spécifique.

Un algorithme estime l'incertitude et détermine un PTV. La réduction moyenne du volume PTV était de 24% avec une augmentation de la dose prescrite associée de 5%. Cette augmentation de dose est 7,5% de la dose de prescription pour les patients traités par la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (3DCRT) et RCMI. Pour 10% des patients il y avait une augmentation du volume du PTV, par le fait que les procédures de radiothérapie adaptative ont pour objectif de concevoir des marges appropriées, et non seulement les marges plus petites. Deux autres rapports ont montré que la toxicité chronique n'est pas significativement différente entre les patients traités à des niveaux des doses différentes, ce qui implique que cette approche adaptative doit sélectionner de manière appropriée des patients pour l'escalade de dose [40-41].

Le centre anticancéreux régional de Toronto-Sunnybrook (Toronto, Canada) a présenté une approche de la radiothérapie adaptative différente [42]. Pour la première phase du traitement on utilise une technique 3DCRT avec une marge de 10 mm. Pendant cette phase, il est pratiqué une imagerie portale pré et post-traitement avec des marqueurs fiduciaires implantés afin de quantifier le mouvement intrafractionnel.

Contrairement à la complexité de la méthode précédente, une équation simple utilise le mouvement intrafractionnel et l'incertitude résiduelle du positionnement du patient, pour calculer le PTV du patient spécifique, utilisant des concepts géométriques de couverture. La phase 2 utilise un protocole de correction en ligne et de la technique RCMI avec une marge spécifique à chaque patient pour le PTV. Les diminutions des marges ont été spectaculaires, avec une marge moyenne de 4 mm (dans l'axe AP), et 3 mm (dans les axes LR et SI). La simplicité de cette approche facilite grandement la mise en œuvre clinique, bien qu'il soit omis la séparation des composantes aléatoires et systématiques de l'incertitude qui sont importantes dans le calcul de la marge.

L'institut du « Netherlands Cancer » a présenté la mise en œuvre clinique de leur méthode d'adaptative [43]. Il s'appuie sur des protocoles d'imagerie de correction en off-line, utilisant la tomodensitométrie conique avec des faisceaux RX d'énergie basse (kV-CBCT). Le patient est contrôlé par imagerie pour les quatre premières séances et traité avec une marge de 10mm. Les translations et les rotations sont utilisées pour déterminer une prostate et un rectum moyen. Les marges du PTV pour tous les patients sont réduites

d'une valeur de 10 mm autour du CTV de la planification à une valeur de 7mm autour du CTV moyen.

Le mouvement intra-fractionnel n'est pas explicitement considéré par certaines méthodes. Aucune des études ne prend en considération l'incertitude de la délinéation, ce qui augmente considérablement la taille de la marge.

II.6 L'imagerie en temps réel, l'évaluation et la localisation

La radiothérapie guidée par l'image (IGRT) est définie par des contrôles par imagerie fréquents lors d'un traitement. Idéalement, l'IGRT améliore à la fois l'exactitude et la précision de la délivrance de la dose de rayonnements en réduisant l'incertitude liée aux erreurs systématiques et aléatoires de la configuration du patient et du mouvement inter-fractionnel des organes. Ainsi l'IGRT va faciliter les interventions vise à atténuer les effets du mouvement intra-fractionnel et de la déformation des organes.

Une précision accrue dans la thérapie permet de meilleurs résultats du traitement par une réduction significative de la sévérité, du risque de complication et l'amélioration du contrôle des tumeurs entraînant l'offre des possibilités d'exploitation des stratégies alternatives [44-45].

Le système IGRT idéal n'existe pas encore, bien que ses propriétés aient été décrites par Mageras [46]. Il sera intégré à l'unité du traitement pour l'acquisition rapide des images, l'interprétation de ces images et l'action corrective à réaliser et tout ceci en temps « réel ». Ce système devrait entraîner une faible dose d'irradiation supplémentaire délivrée.

Les systèmes actuellement disponibles pour IGRT du cancer de la prostate comprennent :

- la radiographie kV ou la fluoroscopie avec des marqueurs fiduciaires implantés,
- la tomographie kV ou MV (CBCT) permettant d'obtenir une imagerie volumique,
- l'échographie transabdominale,
- des capteurs implantables,
- et l'imagerie optique.

Chacun de ces systèmes est susceptible de fournir des informations sur le mouvement de la cible dans les trois plans. Cependant s'ils permettent de connaître la position de la prostate et de certains tissus sains, ils ne fournissent d'informations sur la déformation des organes cibles et des tissus sains, le mouvement des vésicules séminales.

L'implantation de marqueurs ou de capteurs est une procédure invasive avec un risque d'hémorragie et d'infection et peut provoquer un œdème de la prostate.

Il est ainsi possible de surveiller en permanence le mouvement intra-fractionnel avec la radioscopie de marqueurs implantés, mais le coût de la dose supplémentaire est important. Les capteurs implantés permettent un suivi continu du mouvement prostatique, sans augmentation de la dose du rayonnement et peuvent conduire à des stratégies comme le gating pour atténuer l'effet du mouvement intra-fractionnel de la prostate.

Les capteurs optiques permettent de suivre en permanence le mouvement surfacique, mais fournissent une information indirecte sur le mouvement de la prostate.

La détection optique est plus utile pour synchroniser les mouvements respiratoires lorsqu'ils sont utilisés en conjonction avec un système d'imagerie de la prostate.

L'échographie transabdominale, la tomographie et le CBCT de l'anatomie pelvienne fournissent une évaluation la plus directe sur le mouvement de la prostate et des vésicules séminales, ainsi que sur la déformation de la cible et des tissus sains. Ces systèmes ne peuvent pas être utilisés en mode « continu », et fournissent des informations anatomiques en un seul moment dans le temps, généralement juste avant la délivrance d'une fraction du traitement. C'est donc une « photographie » de l'anatomie à un instant donné.

Le coût de la dose supplémentaire pour ces systèmes à rayons X peut être de 0 à 9 cGy /séance en fonction du système et de la technique employée et du niveau de résolution requis.

L'échographie transabdominale a un avantage clair à cet égard, mais l'efficacité du guidage par ultrasons (l'échographie) est significativement dépendante de la qualité de l'opérateur [47] et peut être affectée par le corps du patient [48]. La pression excessive de la sonde sur l'abdomen a montré un déplacement de la prostate jusqu'à 10 mm [49]. Des différences systématiques dans la position de la prostate ont été observées en comparant les résultats par l'échographie transabdominale et avec utilisation de marqueurs fiduciaires associée à une image RX [47, 50] ; en général on obtient un volume de PTV plus grand avec l'imagerie échographique [51].

La qualité des images tomographiques et CBCT est influencée par l'énergie du faisceau RX, la vitesse d'acquisition, la résolution du système de détection, la dose délivrée, et le champ utilisé. Même dans des conditions optimales, ces images ne seront pas de qualité « diagnostique ». L'avantage acquis dans la visualisation de l'anatomie (os du pelvis) est contrebalancé par une moindre précision dans les tissus mous ce qui pose le problème du recalage des images CBCT avec les images de référence en utilisant les tissus mous.

Moseley *et al.* (20) ont démontré que les thérapeutes pourraient recalibrer les images CBCT d'un objet « non ambigu » comme un repère implanté à une image de référence avec une précision de 0,12 mm.

Les mêmes thérapeutes ont montré une précision de 2,2 mm lorsque le recalage est un recalage des images CBCT à une image numérique CT de référence en utilisant des tissus

mous. Cette étude a aussi comparé l'imagerie MV avec deux images orthogonales utilisant des marqueurs avec un recalage à partir des tissus mous avec des images CBCT.

Cette étude a aussi montré que la dose absorbée était de 8 cGy par séance pour l'imagerie MV versus 2,1 à 3,3 cGy par séance pour l'imagerie CBCT. Le temps d'acquisition des images est de 20 secondes pour l'imagerie MV contre 132 secondes pour l'imagerie CBCT ; la précision était de 0,36 mm pour l'imagerie MV contre 2,2 mm pour l'imagerie CBCT.

L'hôpital Princess Margaret de Toronto, (Canada) a mis en œuvre, en 1997, une technique d'imagerie pour le cancer de la prostate à risque intermédiaire et faible utilisant des marqueurs fiduciaires implantés. Les patients sont planifiés et traités avec un rectum vide et une vessie pleine pour limiter les mouvements intra-fractionnels pelvien et prostatique. Les images MV orthogonales sont acquises tous les jours et les repères (fiduciaires) sont recalés à une image de référence; une correction de la translation dans les trois plans est calculée. Le niveau d'action est de 3 mm (le long de tout axe cardinal), ce qui limite la nécessité d'une correction pour moins de 28% des installations [28]. La dose d'imagerie de 8 cGy /séance est incluse dans le calcul de la dose totale.

Les évaluations publiées de cette technique [10, 17, 28] ont montré que les Oncologues radiothérapeutes peuvent recalibrer des images MV à une image de référence avec une erreur résiduelle de 0,36 mm. Compte tenu d'un niveau d'action de 3 mm, les marges employées de 7 mm en postérieur et 10 mm dans d'autres plans sont plus que suffisantes pour tenir compte des erreurs d'installation des patients, mais sont retenues pour tenir compte des autres sources d'erreur, comme le mouvement intra-fractionnel et l'incertitude de contourage.

L'utilisation du CBCT pour localiser les marqueurs fiduciaires est maintenant disponible sur les machines du traitement. L'image CBCT est utilisée pour localiser les marqueurs de contraste élevé, et non pas des tissus mous. L'acquisition d'image est rapide et irradie le patient avec une faible dose (0,5 cGy par séance. Ce système permet aussi d'obtenir une image volumique du patient.

II.7 Conclusions

Les principales sources d'imprécision dans la planification et la délivrance de la dose au cancer de la prostate sont les incertitudes dans le contourage du volume cible, le positionnement du patient, le mouvement intra-fractionnel de la prostate, le mouvement inter-fractionnel de la prostate.

Ils peuvent être maîtrisés avec des stratégies d'imagerie « off-line » ou « on line ».

Une précision améliorée conduit à réduire les marges au niveau du PTV et permet ainsi de diminuer la toxicité.

En utilisant dans le processus de la planification du traitement des modalités d'imagerie comme l'IRM, on peut diminuer l'incertitude de contourage.

Le mouvement Intra-fractionnel de la prostate peut être diminué par:

- a. L'utilisation de protocoles pour l'intestin et pour le remplissage de la vessie pour limiter la variabilité dans la vessie et la distension rectale,
- b. L'immobilisation du bassin par un dispositif d'immobilisation rigide,
- c. L'immobilisation de la prostate avec un ballon intra-rectal,
- d. La définition de nouvelles stratégies pour suivre le mouvement intra-fractionnel de la prostate en temps réel couplée à des techniques de blocage (gating) pour délivrer le traitement.

Le mouvement inter-fractionnel de la prostate peut être atténué par:

- a. L'utilisation de protocoles pour l'intestin et pour le remplissage de la vessie visant à limiter la variabilité dans la vessie et la distension rectale et vésical
- b. L'utilisation des techniques d'imagerie « on line » pour identifier et corriger les mouvements inter-fractionnels de la prostate.

L'optimisation du PTV peut être atteinte par:

- a. La limitation des sources d'incertitude, permettant de réduire la marge appliquée au CTV autant que possible (réduction du volume PTV),
- b. L'utilisation des techniques de planification de traitement adaptatives pour adapter le volume PTV à chaque patient.

CHAPITRE III : PARAMETRES D'ANALYSE DOSIMETRIQUE

CHAPITRE III : PARAMETRES D'ANALYSE DOSIMETRIQUE

II.1 Introduction

L'objectif de la radiothérapie est de délivrer une dose curative aux tissus tumoraux afin de permettre un contrôle local de la maladie. L'enjeu est de protéger le plus efficacement possible, les organes à risques et les tissus sains à proximité de la zone tumorale irradiée. Le choix d'une stratégie de traitement sera guidé par un compromis entre un contrôle de la maladie et une limitation des effets secondaires indésirables.

La première technique de traitement qui fut introduite est la radiothérapie conventionnelle. Elle consiste en la mise en place « clinique » des champs d'irradiation avec acquisition de clichés radiographiques de simulation. Avec cette technique il est difficile de délivrer une dose élevée, qui est généralement synonyme d'augmentation du contrôle local de la maladie, sans induire des complications aux organes voisins.

Le développement des techniques d'imagerie (en particulier la tomodensitométrie (scanner), l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la tomographie par émission de positrons (TEP)) a permis d'avoir une meilleure connaissance anatomique de la région à traiter. L'amélioration continue des systèmes de planification de traitement, ainsi que par les avancées technologiques dans le domaine des accélérateurs et des dispositifs de collimation (Collimateur multilame : CML) ont permis, en réalisant des irradiations de plus en plus adaptées au volume cible, d'augmenter la dose délivrée au volume tumoral tout en conservant une irradiation acceptable des tissus sains.

C'est ainsi qu'est né le concept de radiothérapie conformationnelle (RC-3D) [52]. Cette technique est désormais devenue un standard pour un grand nombre de services de Radiothérapie. Elle permet une escalade de dose de 10% à 15% par rapport à la radiothérapie conventionnelle, tout en diminuant la dose reçue par les organes voisins [53-55]. Néanmoins, elle présente des limites qui apparaissent essentiellement dans des configurations géométriques particulières où le volume cible a une forme concave autour d'organes à risques (OAR). Dans une telle géométrie, il est en effet impossible d'augmenter la dose délivrée au volume cible sans irradier excessivement les structures sensibles et donc entraîner des complications majeurs pour les organes critiques. Cela peut être le cas de la prostate et du rectum. L'utilisation des faisceaux modulés en intensité (RCMI) est une des solutions permettant de réaliser ce type d'irradiation.

Après l'élaboration de différents plans de traitement en utilisant l'une des techniques présentées auparavant, le radiothérapeute a besoin de critères d'appréciation simples et

objectifs lui permettant de privilégier un plan de traitement par rapport aux autres en quantifiant la dose reçue par les volumes cibles et les organes critiques.

La majorité de ces critères d'évaluation peuvent être déterminés à partir des Histogrammes Dose-Volume (HDV) proposés par les systèmes de planification de traitement et de calcul de dose (TPS).

III.2 Histogramme dose-volume

L'Histogramme Dose Volume (HDV) est un histogramme qui représente la distribution volumique de la dose dans une structure. Il existe deux types d'histogrammes dose-volume :

- 1) Les histogrammes dose-volume différentiels (Fig. III.1)
- 2) Les histogrammes dose-volume cumulatifs (Fig. III.2)

III.2.1 L'histogramme dose-volume différentiel

L'ensemble du volume considéré, qu'il soit tumoral ou à risque, est fragmenté de façon tridimensionnelle en une multitude de sous-unités de volume appelées « Voxels ». Le volume de chaque voxel est suffisamment petit pour que l'on considère que la dose délivrée en son sein est homogène. A chaque voxel correspond un niveau de dose délivrée. L'Histogramme Dose Volume différentiel est la représentation graphique du nombre de voxels correspondant à chaque niveau de dose quelque soit sa répartition géographique.

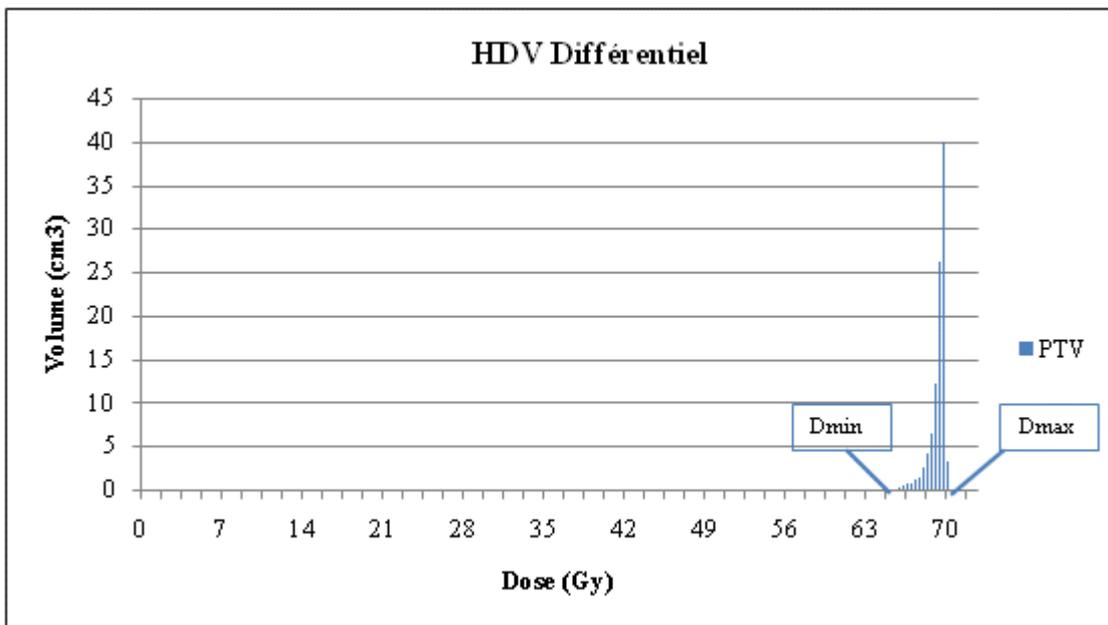


Fig. III. 1 Exemple d'HDV différentiel d'un PTV irradié à la dose de 70 Gy. La dose minimale (Dmin) est de 65 Gy et la dose maximale (Dmax) de 71 Gy.

III.2.2 L'histogramme dose-volume cumulatif

L'Histogramme Dose Volume (HDV) cumulatif représente le volume de l'organe qui reçoit une dose égale ou plus grande que la dose donnée. On repère sur l'axe des y le pourcentage de volume considéré recevant une dose égale ou supérieure à la dose correspondante portée sur l'axe des x. A chaque pas de dose correspond l'ensemble des voxels recevant au moins cette dose, exprimée en pourcentage de l'ensemble du volume. Au premier pas de dose correspond 100% du volume, le dernier pas correspond au volume recevant la dose maximale.

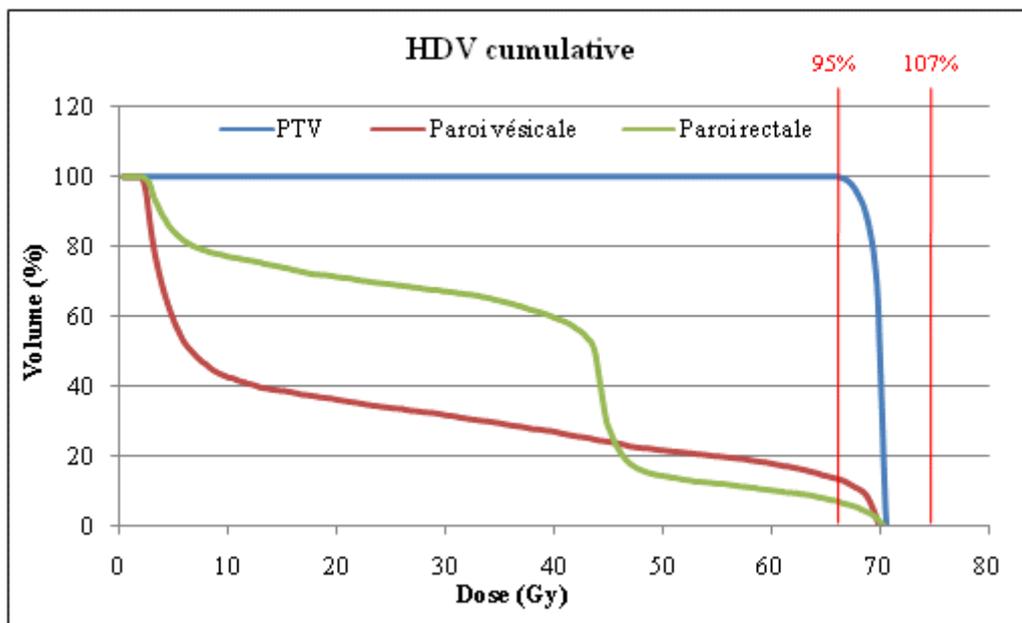


Fig. III.2 Exemple d'HDV cumulatif d'un PTV irradié à 70 Gy et d'organes sains pelviens (paroi vésicale et rectale).

III.3 Les Points de doses

On peut définir 2 points de dose sur chaque HDV: le point de dose maximale (Dmax) et le point de dose minimale (Dmin). Dmax correspond à la dose maximale reçue au sein du volume considéré alors que Dmin correspond à la dose minimale reçue par le volume considéré.

En radiothérapie tridimensionnelle, un volume est considéré cliniquement significatif si son diamètre excède 15mm. Un volume plus petit peut être cependant pris en compte notamment pour des organes de petite taille tels que les yeux, le nerf optique, le larynx, etc...

Quand le point de dose maximum est situé en dehors du PTV, il est identifié comme étant un point chaud ou « hot spot ».

Concernant la dose minimale, il n'existe pas de volume limite recommandé. Cette valeur est importante, particulièrement pour le PTV : Dose minimum à l'intérieur du PTV

III.4 Les Paramètres dose-volume

A partir des HDV, on peut déterminer un pourcentage de volume recevant une dose supérieure ou égale à la dose tolérable définie pour les organes à risque. Les volumes et les doses considérés sont obtenus à partir de l'expérience clinique. Le volume s'exprime en pourcentage avec comme indice la dose limite tolérée. Par exemple, un des indices actuellement utilisé dans la radiothérapie des tumeurs prostatiques est la V_{65} paroi rectale telle que :

. $V_{65} \leq 25\%$, c.à.d. que la fraction du volume de la paroi rectale total recevant plus de 65 Gy ne doit pas excéder 25 %.

III.5 Dose moyenne

La dose moyenne est la moyenne des doses reçues par chaque voxel de l'organe considéré. Il peut être exprimé par l'équation :

$$D_{mean} = \frac{1}{N} \sum D_{i,j,k} \quad \text{Equation III.1}$$

Où N est le nombre de voxels ; i, j et k représentent les coordonnées du voxel dans la matrice tridimensionnelle ; D est la dose reçue à chaque point de cette matrice considérant le volume V .

Cette équation peut être exprimée sous la forme suivante :

$$D_{mean} = \frac{\sum D_i \cdot V_i}{V_T} \quad \text{Equation III.2}$$

Où D_i est la dose pour chaque élément de volume de l'HDV ; V_i le volume de chaque élément de l'HDV, V_T le volume total de l'organe.

III.6 Probabilité de Contrôle Tumoral (TCP) et Probabilité de Complication d'un Tissu Normal (NTCP)

Les TCP et NTCP sont des modèles mathématiques de régression des histogrammes dose-volume qui vont convertir en modèles de probabilité de contrôle tumoral (TCP) et de probabilité de complications du tissu normal (NTCP) des informations issues des HDV.

III.6.1 TCP

Il existe 2 types de modélisation [56-57]. La première méthode considère une irradiation homogène du volume cible et la TCP correspond à l'équation :

$$TCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{Dose}{D_{50}}\right)^{-K}} \quad \text{Equation III.3}$$

Avec $K = \frac{4}{\Gamma}$ et Γ la pente de la courbe dose-réponse pour 50% de mort cellulaire.

Le deuxième modèle s'applique aux distributions de dose hétérogènes. Le volume tumoral est segmenté en une multitude de sous-unités (voxels) pour lesquelles on considère que l'irradiation est uniforme. Les TCP sont calculés pour chaque élément de volume, pondérés en fonction de la fraction de volume puis additionnés selon l'équation suivante :

$$\ln TCP = \sum \frac{\Delta V}{V_0} \cdot \ln TCP_{(V_0, D_{(x,y,z)})} \quad \text{Equation III.4}$$

Avec V_0 = volume tumoral total et ΔV l'unité de volume de dose D .

De même que pour les NTCP, la représentation de l'équation TCP en fonction de la dose est une sigmoïde.

Dans notre travail de thèse, nous avons utilisé la formule finale de TCP suivante pour l'organe cible (la prostate) :

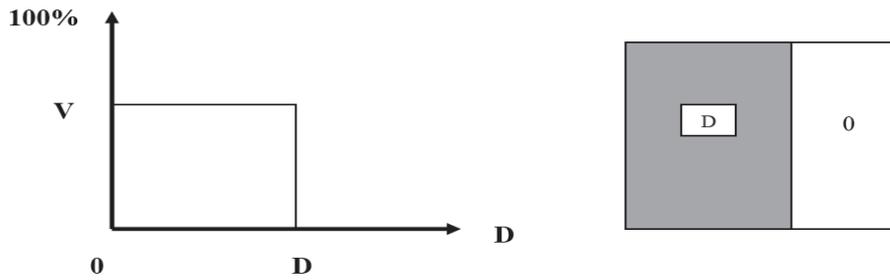
$$TCP = \frac{1}{\sigma_\alpha \sqrt{2\pi}} \int_0^\infty \left(\prod_i \exp[-\rho_{cl} V_i \exp(-\alpha D_i (1 + \frac{\beta}{\alpha} d_i))] \right) \exp[-(\alpha - \bar{\alpha})^2 / 2\sigma_\alpha^2] \cdot d\alpha \quad \text{Equation III.5}$$

Où : ρ_{cl} la densité cellulaire clonogénique ; V_i et D_i sont les valeurs de volume et de la dose de chaque composant de l'histogramme dose volume. $\bar{\alpha}$ est la valeur moyenne de la radiosensibilité de la distribution entre les patients, qui se caractérise par son écart-type σ_α . α est la mort cellulaire létale ; β est la mort cellulaire par l'accumulation des lésions sublétales; d_i la dose par fraction.

III.6.2 NTCP

Il s'agit d'une méthode développée initialement par Lyman et Wolbarst [46, 57] pour déterminer la probabilité de complication d'un tissu sain recevant une distribution de dose non-uniforme.

Considérant la fonction $C(D, V)$ définissant la probabilité qu'une complication interviendra si la fraction V d'un organe sain est irradiée uniformément à une dose D , l'HDV correspondant à cette distribution de dose est le suivant :



L'algorithme de réduction de l'HDV proposé par les auteurs est :

$$NTCP = C(D,V) = (2\pi)^{-\frac{1}{2}} \cdot \int_{-\infty}^{\infty} e^{-\frac{t^2}{2}} dt \quad \text{Equation III.6}$$

où $t = \frac{D - TD_{(V)50/5}}{m}$ représente la déviation standard du point (D,V) par rapport au $TD_{50/5}(V)$ qui est la dose de tolérance pour 50% de complication à 5 ans lors de l'irradiation uniforme de l'organe en totalité. m caractérise la pente de la fonction dose-réponse pour la $TD_{50/5}$.

$TD_{50/5}(V)$ varie avec V tel que : $TD_{50/5}(V) = TD_{50/5}(1)/V^n$

n caractérise l'effet du volume (plus n est proche de 1, plus l'effet du volume est grand).

Au final, la représentation de la NTCP en fonction de la dose est une sigmoïde.

Il existe des adaptations de cette méthode à l'irradiation d'organes non uniforme. On peut extrapoler l'HDV de façon à ce que l'organe reçoive une dose effective (D_{eff}) qui est inférieure ou égale à la dose maximale de l'organe. Kutcher et Burman [58] modifient l'HDV de façon à ce qu'une fraction de l'organe (V_{eff}) reçoive la dose maximale.

III.7 L'Equivalent Uniform Dose (EUD)

Les distributions de dose sont rarement uniformes pour les volumes cibles situés en bordure d'une zone de faible densité et plus spécialement dans le cas de la modulation d'intensité, ainsi que pour les organes critiques. Il est ainsi difficile d'avoir une idée précise sur le résultat biologique du traitement. Le concept de l'EUD paraît intéressant afin d'estimer le résultat biologique d'une irradiation inhomogène dans un volume d'intérêt. Sa définition est la suivante : « La dose uniforme équivalente à une distribution de dose quelconque est la dose (en Gy), qui, répartie uniformément sur le volume cible donne la survie du même nombre de clonogènes ».

Nous avons vu que les coordonnées de l'HDV permettent de connaître la quantité de dose reçue pour chaque élément de volume. Les modèles d'EUD vont intégrer les distributions de ces éléments de volumes en considérant leurs caractéristiques radiobiologiques.

Il existe 2 modèles permettant de tenir compte des éléments de volume ($EUD_{\text{volumique}}$) mais également de la dose par fraction ($EUD_{\text{linéaire quadratique}}$). En effet, dans une distribution de

dose hétérogène, la dose par fraction varie d'un voxel à l'autre. Il est donc intéressant d'utiliser également la version Linéaire Quadratique de l'EUD (EUD_{LQ}).

III.7.1 Le modèle EUD volumique (EUD_{vol})

La formule la plus utilisée de l'EUD volumique est la formule suivante [59-63]:

$$EUD = \left(\sum_{i=1}^N v_i \cdot D_i^a \right)^{1/a} \quad \text{Equation III.7}$$

Où v_i et D_i sont les valeurs de volume et de dose de chaque élément de l'histogramme dose volume. Le paramètre « a » auquel nous nous sommes particulièrement intéressés, détermine la valeur de la radiosensibilité du volume étudié. Il peut être déterminé cliniquement. Il est négatif pour les tumeurs et positif pour les tissus sains. N est le nombre d'éléments de l'histogramme dose volume.

III.7.2 Le Modèle EUD linéaire quadratique (EUD_{LQ})

L'EUD est la dose uniforme, en Gy, équivalente à une distribution de dose quelconque, qui, répartie uniformément sur le volume cible donne la survie du même nombre de clonogènes. Conformément au modèle linéaire quadratique, la fraction de survie à la dose référence de 2 Gy peut être définie par :

$$SF(2Gy) = \exp\left(\frac{D_{ref}}{D_0}\right) \quad \text{Equation III.8}$$

où D_0 est la dose létale moyenne et définit la radiorésistance des cellules.

La fraction de survie pour une dose D est définie par :

$$SF(D) = (SF_2)^{\frac{D}{D_{ref}}} \quad \text{Equation III.9}$$

Les données permettant d'étudier la dose reçue par une somme d'éléments de volume d'un organe donné ou d'une tumeur sont représentées par les coordonnées des HDV (v_i, D_i).

Si on suppose que les cellules clonogènes sont réparties uniformément, la fraction de survie du volume est la moyenne des fractions de survie de chaque élément du volume sur l'HDV. Nous considérons chaque élément de volume comme étant suffisamment petit pour être irradié uniformément.

Donc :

$$SF(D) = \sum_{i=1}^N v_i \cdot SF(D_i) \quad \text{Equation III.10}$$

Où N est le nombre de sous-volumes ; et v_i est l'élément de volume correspondant à la dose D_i .

Si l'on se réfère à l'équation (III.9) prenant en compte le modèle linéaire quadratique, celle-ci équivaut à :

$$SF(D) = (SF_2)^{\frac{D \cdot \left(\frac{\alpha}{\beta} + \frac{D}{N_f}\right)}{D_{ref} \cdot \left(\frac{\alpha}{\beta} + D_{ref}\right)}} \quad \text{Equation III.11}$$

Où N_f est le nombre de fractions.

La définition de l'EUD_{LQ}, telle qu'elle est définie par Niemerko [60] et prenant en compte l'effet de la dose par fraction, s'écrit:

$$EUD_{LQ} = \frac{N_f}{D_{ref}} \cdot \left[-\frac{\alpha}{\beta} + \sqrt{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)^2 + 4 \cdot \left(\frac{\alpha}{\beta} + D_{ref}\right) \cdot \frac{\ln A}{\ln(SF_2)}} \right] \quad \text{Equation III.12}$$

Avec

$$A = \sum_{i=1}^N v_i \cdot \rho_i \cdot (SF_2)^{\frac{D_i \cdot \left(\frac{\alpha}{\beta} + \frac{D_i}{N_f}\right)}{D_{ref} \cdot \left(\frac{\alpha}{\beta} + D_{ref}\right)}} / \sum_{i=1}^N v_i \cdot \rho_i \quad \text{Equation III.13}$$

Où SF_2 : la fraction de cellules survivantes in N_f fraction; D_{ref} est la dose de référence par fraction de 2Gy.

Au final, l'utilisation de ces concepts (EUD, NTCP, et TCP) permet une optimisation de la qualité du traitement par des comparaisons dosimétriques et balistiques. En outre, dans notre étude, nous avons utilisé ces concepts pour étudier les conséquences dosimétriques des mouvements pelviens au cours du traitement et par conséquent pour comparer ces variations issues de données cliniques avec celles calculées par nos modèles biomécaniques (chapitres V et VI).

Chapitre IV : Modélisation de la mobilité prostatique par la méthode éléments finis (MEF)

Chapitre IV : Modélisation de la mobilité prostatique par la méthode éléments finis (MEF)

IV.1 Introduction à la méthode des éléments finis

La méthode des éléments finis (MEF) est un outil informatique qui, en sciences médicales, numérise et approxime le comportement biomécanique de tissus organiques ou de biomatériaux, soumis à différentes forces ou charges [64-66]. Il existe d'autres méthodes de simulation (masse-ressort, différences finies, etc.) mais elle reste la plus répandue pour l'analyse numérique de la biomécanique. L'industrie utilise cette méthode, depuis longtemps, afin d'étudier et d'optimiser des produits manufacturés dès leur phase de conception. Elle réduit les longues phases de prototypage. Depuis une quinzaine d'années le rapprochement entre ingénieurs et médecins a permis d'étendre son champ d'application aux sciences médicales.

La MEF est donc un outil de calcul, relevant d'un logiciel spécifique qui analyse les contraintes et les déformations d'un biomatériau soumis à différentes sollicitations mécaniques [66]. Le principe est d'utiliser les résultats d'une analyse d'images en 2D ou 3D modélisant un tissu ou un organe solide et/ou déformable soumis à des sollicitations diverses. La première étape consiste à modéliser l'échantillon d'étude par une structure découpée en un nombre fini de sous-ensembles appelés éléments (on parle de « discrétisation spatiale ») afin d'obtenir un modèle approché de l'objet étudié. Ces éléments (Fig. V.1), généralement hexaédriques ou tétraédriques (géométrie tridimensionnelle), sont constitués d'un nombre fini de points appelés « nœuds » ; tous les éléments sont interconnectés par ces nœuds et forment ainsi « le maillage » de la structure initiale.

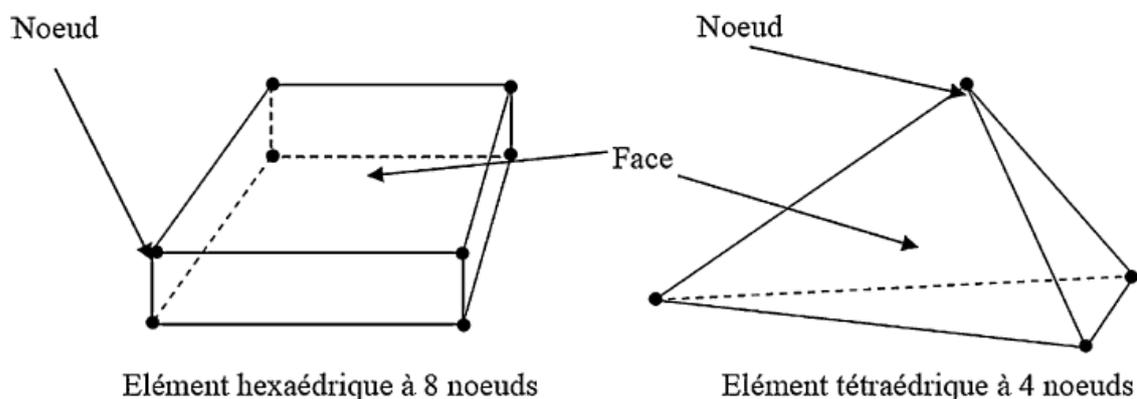


Fig. IV.1 Eléments à géométrie tridimensionnelle

Les équations fondamentales de la mécanique des milieux continus sont alors résolues au niveau de chacun des éléments et fournissent un champ de solutions en chacun des nœuds du maillage. La modélisation s'effectue à partir d'images issues de l'imagerie médicale (TDM ou IRM) par exemple au format DICOM. Ces images sont exploitées par un logiciel de segmentation manuelle ou automatique de l'échantillon d'étude afin d'élaborer un modèle maillé en éléments finis.

Lors de la deuxième étape, le modèle est exporté vers le logiciel de calcul par éléments finis. Les principaux logiciels d'analyse en recherche biomécanique commercialisés sont Abaqus, MSC Mentat Marc, Ansys. Il s'agit de logiciels de calcul de structures généralistes qui ont été utilisés pour des applications spécifiques en biomécanique. Dans cette étape, tous les paramètres nécessaires pour reproduire le plus fidèlement, lors de la simulation, les conditions d'expérimentations *in vivo* sont à renseigner :

1. les géométries et maillage des différents constituants ;
2. la loi de comportement biomécanique de l'organe à simuler ;
3. les conditions aux limites : il s'agit de renseigner toutes les conditions en effort et en déplacement relatives au type d'essai biomécanique ou encore aux forces de traction musculaire.

La troisième étape est le calcul à l'aide du logiciel de modélisation par éléments finis. Le logiciel va résoudre un système d'équations mécaniques (généralement à l'aide de méthodes itératives coûteuses en temps et capacités de calcul), et va déterminer le déplacement (ou la vitesse) des nœuds du maillage. Ce déplacement correspond à celui de la matière en ce point, sous l'action des conditions aux limites imposées. Les déplacements, déformations ou contraintes en tout point du maillage peuvent ensuite être déduites à partir de ces valeurs. La durée du calcul dépend essentiellement du nombre d'éléments et du pas de temps sélectionné. Une discrétisation fine, qui optimise la précision de la simulation, peut augmenter considérablement le temps de calcul.

L'évolution des capacités de calcul des ordinateurs (processeur et mémoire cache) permet aujourd'hui une puissance de calcul considérable pour des modèles en trois dimensions de plus en plus précis. Les résultats issus du calcul sont analysés de deux façons : sous forme graphique et sous forme de courbes. La représentation graphique visualise la déformation du modèle sous l'effet des différentes charges appliquées. Toutes les variables recherchées (contraintes, vecteurs de déplacement, points de contact, etc.) peuvent être observées, sous formes d'« iso-valeurs » (champs de couleur) associées à des échelles de valeurs. La présentation sous forme de courbes trace l'évolution de grandeurs mécaniques locales (contraintes ou endommagement local en un point) ou globales (effort global exercé sur la pièce en fonction du déplacement par exemple).

IV.1.1 La mécanique des milieux continus

Nous avons vu que la méthode « éléments finis » pouvait être divisée en quatre étapes :

- (1) la détermination des propriétés des matériaux et les équations les gouvernant localement,
- (2) l'assemblage de ces équations,
- (3) la définition et l'intégration des conditions limites et
- (4) la résolution du système ainsi obtenue.

Nous avons vu que la déformation d'un corps résulte des contraintes qui lui sont appliquées, et vice et versa. Ces deux points de vue expriment le lien qui existe entre contraintes et déformations dans la nature. La description de cette connexion est plus ou moins complexe selon le matériau étudié. Physiquement, ce lien est modélisé par une loi de comportement propre à chaque matériau. Cette loi de comportement est déterminée expérimentalement, au cours de tests visant à caractériser le matériau, en lui appliquant un chargement mécanique et en mesurant la déformation résultante. Ces tests sont appelés tests de rhéologie. A partir de ces expériences, les équations du comportement du matériau peuvent être définies.

Les matériaux sont classés suivant différents critères : leurs propriétés (élastique, visqueux, plastique...), leur comportement linéaire ou non, leur dépendance au temps ou non, leur état physique (solide, liquide...), leur homogénéité ou non... Dans cette partie, nous focalisons sur les matériaux élastiques. D'autres types sont possibles et envisageables pour la modélisation d'autres phénomènes.

IV.1.1.1 L'approche élastique

La méthode des éléments finis est basée sur la mécanique des milieux continus qui permet de décrire le comportement d'un corps qui se déforme et se déplace sous l'influence de contraintes externes [67]. Cette déformation, ainsi que les contraintes qu'elle engendre à l'intérieur du matériau, doivent permettre de calculer le mouvement résultant du corps étudié conformément au principe fondamental de la dynamique appelé aussi conservation de la quantité de mouvement. Dans cette partie, nous allons nous placer dans le cas d'un modèle élastique.

Les matériaux élastiques linéaires sont les matériaux les plus utilisés, que ce soit dans l'industrie (par exemple dans la conception des avions) ou dans la recherche (par exemple dans la modélisation éléments finis des os). Sous une contrainte, un corps élastique se déforme proportionnellement à cette contrainte. La particularité des matériaux élastiques fait que, lorsque cette contrainte cesse, le corps reprend sa forme initiale.

L'état de déformation d'un corps élastique est caractérisé par le tenseur de déformation de Green-Lagrange ε tandis que l'état de contrainte du milieu est défini par le tenseur de contrainte σ .

Pour résoudre un problème donné, il est nécessaire de définir les conditions limites du phénomène étudié pour déterminer ε et σ .

Le tenseur de déformation de Green-Lagrange ε s'obtient à partir du champ de déplacement U , selon l'équation aux dérivées partielles suivante :

$$\varepsilon = \frac{1}{2}(\nabla U^T + \nabla U + \nabla U^T \nabla U) \quad \text{Equation IV.1}$$

Dans le cas où la déformation est petite (inférieure à 10 %), le terme du second ordre de ε peut être négligé. On parle alors d'élasticité en «petites déformations» ou d'élasticité linéaire (par opposition aux «grandes déformations») :

$$\varepsilon_l = \frac{1}{2}(\nabla U^T + \nabla U) \quad \text{Equation IV.2}$$

Le calcul de ε et σ , pour des conditions aux limites données, est rendu possible par l'intermédiaire de deux équations. La première est l'équation d'équilibre local ou équation fondamentale de la dynamique:

$$\rho \ddot{U} = f + \text{div} \sigma \quad \text{Equation IV.3}$$

où ρ est la masse volumique du milieu continu et f est la densité de forces volumiques (par exemple la force de gravité). $\text{div} \sigma$ correspond aux forces volumiques internes résultant des forces surfaciques.

La seconde équation vient de l'hypothèse que l'on fait pour décrire la relation liant les contraintes et les déformations. Cette relation s'appelle la loi de comportement du matériau et s'écrit :

$$\sigma = h(\varepsilon) \quad \text{Equation IV.4}$$

où h est la fonction déterminant le comportement du matériau (élastique, hyperélastique...). Par exemple, dans le cas d'un matériau isotrope et linéaire, h est une matrice composée de deux coefficients indépendants (loi de Hooke). Les propriétés d'élasticité sont donc totalement définies à l'aide de ce couple de coefficients : soit les coefficients de Lamé, soit le module de Young et le coefficient de Poisson. Les plus utilisés sont le module de Young, E , caractérisant la raideur du matériau, et le coefficient de Poisson, ν , représentant sa déformation transverse en fonction de la déformation appliquée.

Les solutions analytiques des problèmes d'élasticité linéaire sont difficiles à obtenir, à part dans des cas très particuliers. C'est pour cela que la méthode des éléments finis est souvent utilisée pour obtenir une solution numérique approchée après discrétisation de la structure. Quelque soit le type de matériau, la théorie de la mécanique des milieux continus ne change pas. Seules les inconnues et l'équation du comportement diffèrent.

IV.1.1.2 Loi de Hooke

La loi de Hooke est une loi de comportement élastique linéaire des solides soumis à une déformation de faible amplitude. Hooke désirait obtenir une théorie des ressorts, en soumettant ces derniers à des forces croissantes successives. De sa loi deux aspects sont importants : la linéarité et l'élasticité.

Ces deux aspects ne sont pas identiques, la linéarité exprime « l'allongement est proportionnel à la force », l'élasticité exprime que cet effet est réversible et permet donc de revenir à l'état initial tel un ressort soumis à de faibles forces. L'élasticité a une limite, qui est indépendante de la notion de linéarité, Hooke n'a considéré que la phase élastique et linéaire, donc proportionnelle et réversible.

C'est en quelque sorte une analogie avec l'allongement $l - l_0$ d'un ressort de constante de raideur K soumis à une force F :

l : longueur du ressort étiré ou comprimé ;

l_0 : longueur du ressort à vide.

Pour un ressort on a

$$F = K \times (l - l_0) \quad \text{Equation IV.5}$$

Afin de s'abstraire de la forme de la pièce, et notamment de ses dimensions, on divise la force par l'aire de la section de la pièce, grandeur que l'on appelle contrainte σ (exprimée en Pa), et on divise l'allongement par la longueur initiale, grandeur que l'on appelle déformation ou allongement relatif ε (sans dimension).

On note l'allongement relatif ε

$$\varepsilon = \frac{l - l_0}{l_0} \quad \text{Equation IV.6}$$

On note la contrainte σ (homogène à une pression)

$$\sigma = \frac{F}{S} \quad \text{Equation IV.7}$$

L'analogie de la constante de raideur du ressort est donc le module de Young E .

La loi de Hooke s'exprime alors sous la forme :

$$\sigma = E \cdot \varepsilon \quad \text{Equation IV.8}$$

où E est le module de Young, une caractéristique du matériau, loi valable pour l'étirement ou la compression d'une pièce, les autres dimensions étant libres de s'étendre.

La linéarité provient du fait que l'on est en faible déformation, on peut donc faire une approximation linéaire de la loi réelle (développement limité au premier ordre). Il s'agit en fait d'approcher le potentiel interatomique par une parabole.

Dans le cas d'une pièce de forme complexe, la loi de déformation globale n'a aucune raison d'être linéaire, mais par contre, chaque élément infinitésimal de matière se déforme lui de manière linéaire.

Dans le cas d'un matériau isotrope, si l'on reprend en compte le coefficient de Poisson ν , la loi de Hooke devient :

$$\sigma_{ij} = \frac{E}{1 + \nu} \left(\varepsilon_{ij} + \frac{\nu}{1 - 2\nu} \varepsilon_{kk} \delta_{ij} \right) \quad \text{Equation IV.9}$$

avec δ_{ij} le symbole de Kronecker et ε_{kk} est une notation abrégé de la trace du tenseur des déformations (somme des termes diagonaux du tenseur).

On peut aussi l'écrire sous forme matricielle :

$$\boldsymbol{\sigma} = \frac{E}{1 + \nu} \left(\boldsymbol{\varepsilon} + \frac{\nu}{1 - 2\nu} \text{Tr}(\boldsymbol{\varepsilon}) \mathbf{I} \right) \quad \text{Equation IV.10}$$

Les relations ci-dessus peuvent être inversées pour donner :

$$\varepsilon_{ij} = \frac{1}{E} [(1 + \nu) \sigma_{ij} - \nu \sigma_{kk} \delta_{ij}] \quad \text{Equation IV.11}$$

ou, sous forme matricielle (en appliquant la trace à la relation plus haut):

$$\boldsymbol{\varepsilon} = \frac{1}{E} ((1 + \nu) \boldsymbol{\sigma} - \nu \text{Tr}(\boldsymbol{\sigma}) \mathbf{I}) \quad \text{Equation IV.12}$$

La forme explicite très simple de ces relations (donnant les déformations en fonction des contraintes) montre bien la signification physique du module d'Young E et du coefficient de Poisson ν .

Dans le cas d'un matériau anisotrope, on définit la contrainte et la déformation localement par un tenseur 3x3, le tenseur des contraintes $[\sigma_{ij}]$ et le tenseur des déformations $[\varepsilon_{ij}]$. Le comportement élastique du matériau est alors modélisé par un tenseur d'ordre 4 $[C_{ijkl}]$ contenant 81 coefficients élastiques. Le nombre de coefficients indépendants est réduit à 21 en tenant compte de la symétrie des tenseurs de contraintes et de déformations, et de la stabilité énergétique du tenseur.

On a :

$$\sigma_{ij} = C_{ijkl} \cdot \varepsilon_{kl} \quad \text{Equation IV.13}$$

en appliquant la sommation sur les indices (Convention de sommation d'Einstein).

Du fait de ces propriétés de symétrie, le tenseur C_{ijkl} peut être représenté sous la forme d'une matrice 6x6, où les directions représentent les directions de la déformation.

$$\begin{pmatrix} \sigma_{11} \\ \sigma_{22} \\ \sigma_{33} \\ \sigma_{23} \\ \sigma_{13} \\ \sigma_{12} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} C_{1111} & C_{1122} & C_{1133} & C_{1123} & C_{1113} & C_{1112} \\ C_{2211} & C_{2222} & C_{2233} & C_{2223} & C_{2213} & C_{2212} \\ C_{3311} & C_{3322} & C_{3333} & C_{3323} & C_{3313} & C_{3312} \\ C_{2311} & C_{2322} & C_{2333} & C_{2323} & C_{2313} & C_{2312} \\ C_{1311} & C_{1322} & C_{1333} & C_{1323} & C_{1313} & C_{1312} \\ C_{1211} & C_{1222} & C_{1233} & C_{1223} & C_{1213} & C_{1212} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \varepsilon_{11} \\ \varepsilon_{22} \\ \varepsilon_{33} \\ \varepsilon_{23} \\ \varepsilon_{13} \\ \varepsilon_{12} \end{pmatrix}$$

.....Equation IV.14

Pour simplifier l'écriture, on adopte souvent une notation de 1 à 6, appelée notation de Voigt, avec les axes de compression/traction notés de 1 à 3 et les axes de cisaillement notés de 4 à 6.

IV.1.1.2.1 Tenseur des contraintes

Le tenseur des contraintes est une représentation utilisée en mécanique des milieux continus pour caractériser l'état de contrainte, c'est-à-dire les efforts intérieurs mis en jeu entre les portions déformées du milieu. Le terme a été introduit par Cauchy vers 1822.

Comme les efforts intérieurs sont définis pour chaque surface coupant le milieu (on parle d'ailleurs également d'efforts surfaciques), le tenseur est défini localement, en chaque point du solide. L'état de contrainte du solide est donc représenté par un champ tensoriel. On parle aussi de ce fait de champ de contrainte.

Dans le cadre de l'élasticité linéaire, le champ de contrainte est relié au champ de déformation par la loi de Hooke généralisée, c'est-à-dire que l'on peut écrire l'équation tensorielle (et non algébrique) $\sigma = E\varepsilon$.

Prenons une base $(\vec{e}_1, \vec{e}_2, \vec{e}_3)$ et un point M de la pièce. Considérons un cube de matière autour de M, d'arête infinitésimale $dx = a$, et dont les arêtes sont parallèles aux axes du repère (Fig. IV.2).

Numérotons ses faces :

les faces i et $-i$ sont les faces normales à \vec{e}_i , en partant du centre du cube, \vec{e}_i pointe vers i , la face $-i$ étant la face opposée

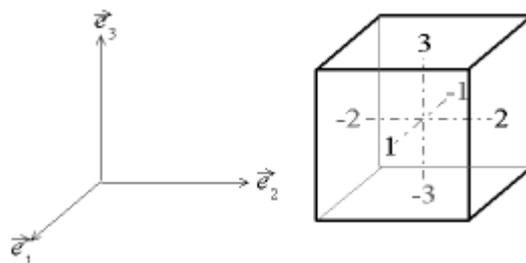


Fig. IV.2 Numérotation des faces du cube

Dans un premier temps, nous ne considérons que les faces numérotées positivement.

Sur la face j s'exerce un vecteur-force \vec{F}_j qui a trois composantes :

$$\vec{F}_j = \begin{pmatrix} F_{1j} \\ F_{2j} \\ F_{3j} \end{pmatrix} \quad \text{Equation IV.15}$$

F_{ij} étant la composante selon \vec{e}_i du vecteur-force s'exerçant sur la face j.

La surface de chaque facette étant a^2 , on peut définir neuf composantes σ_{ij} homogènes à des contraintes (Fig. IV.3):

$$\sigma_{ij} = \frac{F_{ij}}{a^2} \quad \text{Equation IV.16}$$

On décrit donc l'état de contrainte par le tenseur

$$T(M) = \begin{pmatrix} \sigma_{11} & \sigma_{12} & \sigma_{13} \\ \sigma_{21} & \sigma_{22} & \sigma_{23} \\ \sigma_{31} & \sigma_{32} & \sigma_{33} \end{pmatrix} \quad \text{Equation IV.17}$$

T est un tenseur d'ordre 2, à 3 lignes et 3 colonnes. Il est défini localement pour un point M donné.

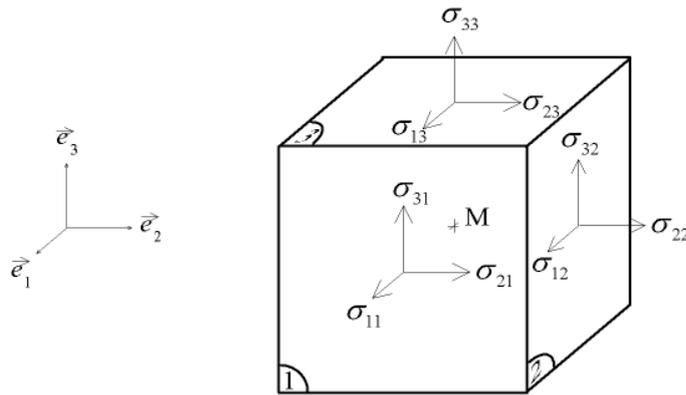


Fig. IV.3 Indices des composantes du tenseur

En mécanique, on n'utilise pas toujours la notation généralisée (\vec{e}_i) pour la base. Si l'on note la base $(\vec{x}, \vec{y}, \vec{z})$, les composantes du tenseur se notent alors :

$$T(M) = \begin{pmatrix} \sigma_{xx} & \sigma_{xy} & \sigma_{xz} \\ \sigma_{yx} & \sigma_{yy} & \sigma_{yz} \\ \sigma_{zx} & \sigma_{zy} & \sigma_{zz} \end{pmatrix} \quad \text{Equation IV.18}$$

Les termes hors diagonale correspondant à du cisaillement, on les note souvent τ_{ij} , les composantes du tenseur se notent alors :

$$T(M) = \begin{pmatrix} \sigma_{xx} & \tau_{xy} & \tau_{xz} \\ \tau_{yx} & \sigma_{yy} & \tau_{yz} \\ \tau_{zx} & \tau_{zy} & \sigma_{zz} \end{pmatrix} \quad \text{Equation IV.19}$$

En statique, le tenseur des contraintes est toujours symétrique, c'est-à-dire que : $\sigma_{ij} = \sigma_{ji}$, ce qui traduit l'équilibre en moment d'un volume infinitésimal. Le tenseur s'écrit donc :

$$\mathbf{T}_{ij} = \begin{pmatrix} \sigma_{11} & \sigma_{12} & \sigma_{13} \\ \sigma_{12} & \sigma_{22} & \sigma_{23} \\ \sigma_{13} & \sigma_{23} & \sigma_{33} \end{pmatrix} \quad \text{Equation IV.20}$$

Du fait de cette symétrie, on peut écrire le tenseur comme un vecteur, selon la notation de Voigt : en définissant

$$\sigma_1 = \sigma_{11}, \sigma_2 = \sigma_{22}, \sigma_3 = \sigma_{33};$$

$$\sigma_4 = \sigma_{23}, \sigma_5 = \sigma_{31}, \sigma_6 = \sigma_{12};$$

On peut alors mettre le tenseur sous la forme :

$$\mathbf{T}_i = \begin{pmatrix} \sigma_1 \\ \sigma_2 \\ \sigma_3 \\ \sigma_4 \\ \sigma_5 \\ \sigma_6 \end{pmatrix} \quad \text{Equation IV.21}$$

Ceci facilite l'écriture de la loi de Hooke généralisée. On voit aussi que l'espace des contraintes est un espace vectoriel à six dimensions.

Il existe (au moins) une base orthonormée de l'espace dans laquelle le tenseur des contraintes est une matrice diagonale :

$$\mathbf{T}_{ij} = \begin{pmatrix} \sigma_1 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_2 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_3 \end{pmatrix} \quad \text{Equation IV.22}$$

Ceci résulte de la symétrie de ce tenseur. Les valeurs σ_1 , σ_2 et σ_3 sont appelées contraintes principales (il ne faut pas les confondre avec les contraintes en notation de Voigt).

Les contraintes principales permettent de déterminer les invariants du tenseur :

$$\begin{aligned} I_1 &= \sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3 = \text{tr}(\mathbf{T}_{ij}); \\ I_2 &= \sigma_1\sigma_2 + \sigma_2\sigma_3 + \sigma_1\sigma_3 = \text{tr}(\text{com}(\mathbf{T}_{ij})); \\ I_3 &= \sigma_1\sigma_2\sigma_3 = \det(\mathbf{T}_{ij}). \end{aligned} \quad \text{Equation IV.23}$$

Notons que l'on a :

$$p = \frac{I_1}{3} \quad \text{Equation IV.24}$$

Le tenseur des contraintes peut se décomposer en une somme de deux tenseurs : le déviateur (s_{ij}) et la pression isostatique $p \cdot (\delta_{ij})$:

$$T_{ij} = \begin{pmatrix} s_{11} & s_{12} & s_{13} \\ s_{12} & s_{22} & s_{23} \\ s_{13} & s_{23} & s_{33} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} p & 0 & 0 \\ 0 & p & 0 \\ 0 & 0 & p \end{pmatrix} \quad \text{Equation IV.25}$$

Le déviateur a les mêmes directions principales que le tenseur des contraintes, on a alors dans ce repère :

$$s_{ij} = \begin{pmatrix} s_1 & 0 & 0 \\ 0 & s_2 & 0 \\ 0 & 0 & s_3 \end{pmatrix} \quad \text{Equation IV.26}$$

On peut définir des invariants pour le déviateur :

$$\begin{aligned} J_1 &= s_1 + s_2 + s_3 = \text{tr}(s_{ij}) = 0 ; \\ J_2 &= -s_1s_2 - s_2s_3 - s_1s_3 ; \\ J_3 &= s_1s_2s_3 = \det(s_{ij}). \end{aligned} \quad \text{Equation IV.27}$$

Notons que l'on a aussi :

$$\begin{aligned} J_1 &= s_{11} + s_{22} + s_{33} ; \\ J_2 &= -\frac{1}{2} \sum_{i,j} s_{ij}s_{ji} \\ &= \frac{1}{6} ((\sigma_{11} - \sigma_{22})^2 + (\sigma_{22} - \sigma_{33})^2 + (\sigma_{33} - \sigma_{11})^2 + 6(\sigma_{12}^2 + \sigma_{23}^2 + \sigma_{13}^2)) \\ &= \frac{1}{6} ((\sigma_1 - \sigma_2)^2 + (\sigma_2 - \sigma_3)^2 + (\sigma_1 - \sigma_3)^2) \\ &= \frac{1}{3} I_1^2 - I_2 ; \\ J_3 &= \frac{1}{3} \sum_{i,j,k} s_{ij}s_{jk}s_{ki} \\ &= \frac{2}{27} I_1^3 - \frac{1}{3} I_1 I_2 + I_3. \end{aligned} \quad \text{Equation IV.28}$$

Ces invariants sont utiles pour définir le domaine élastique et la contrainte de comparaison.

IV.1.1.2.2 Tenseur des déformations

Le tenseur des déformations est un tenseur symétrique d'ordre 2 servant à décrire l'état de déformation local résultant de contraintes (efforts internes).

L'état de déformation d'un solide est décrit par un champ de tenseur, c'est-à-dire que le tenseur des déformations est défini en tout point du solide. On parle de ce fait de champ de déformation.

Dans le cadre de l'élasticité linéaire, le tenseur des déformations est relié au tenseur des contraintes par la loi de Hooke généralisée.

Le tenseur des déformations vise à caractériser en un point la variation de longueur d'un segment suite à la transformation subie par le milieu. La déformation du milieu peut être

décrite par la fonction (supposée suffisamment régulière) qui, à un point A du milieu, associe son transformé A' :

$$\overrightarrow{OA'} = \Phi(A, t) \quad \text{Equation IV.29}$$

Soit un segment AB qui se transforme en A'B'. Le tenseur des déformations permet de quantifier $\|\overrightarrow{A'B'}\|^2 - \|\overrightarrow{AB}\|^2$.

On a en effet :

$$\overrightarrow{OA'} = \Phi(A, t) \quad \text{Equation IV.30}$$

On peut donc écrire :

$$\overrightarrow{OB'} = \overrightarrow{OA'} + F \cdot \overrightarrow{AB} + o(\|\overrightarrow{AB}\|) \quad \text{Equation IV.31}$$

où

$F = \text{grad}(\Phi) = \frac{\partial \Phi}{\partial A}$ est le gradient de la transformation Φ . D'où :

$$\overrightarrow{AB'} = F \cdot \overrightarrow{AB} + o(\|\overrightarrow{AB}\|)$$

On obtient donc, au premier ordre :

$$\|\overrightarrow{A'B'}\|^2 - \|\overrightarrow{AB}\|^2 = \overrightarrow{AB} (F^T \cdot F - \text{Id}) \overrightarrow{AB} \quad \text{Equation IV.32}$$

On pose :

$$E = \frac{1}{2} (F^T \cdot F - \text{Id}) \quad \text{Equation IV.33}$$

E est l'opérateur des déformations de Green-Lagrange. Il s'agit d'un tenseur symétrique réel, donc diagonalisable dans une base orthonormée. Les directions propres sont appelées directions principales de déformation.

Si on introduit le vecteur déplacement

$$u(A, t) = \overrightarrow{AA'} = \Phi(A, t) - \overrightarrow{OA} \quad \text{Equation IV.34}$$

on obtient :

$$F = \text{Id} + \frac{\partial u}{\partial A} \quad \text{Equation IV.35}$$

en notant $\frac{\partial u}{\partial A}$ la dérivée partielle de u et donc :

$$E = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u^T}{\partial A} \cdot \frac{\partial u}{\partial A} + \frac{\partial u}{\partial A} + \frac{\partial u^T}{\partial A} \right) \quad \text{Equation IV.36}$$

Si l'on fait l'hypothèse des petites déformations, on néglige les termes du second ordre et on obtient le tenseur des déformations linéarisé :

$$\varepsilon = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u}{\partial A} + \frac{\partial u^T}{\partial A} \right) \quad \text{Equation IV.37}$$

Sous forme de composantes dans une base orthonormée :

$$\varepsilon_{ij} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) \quad \text{Equation IV.38}$$

IV.1.1.3 Cas des matériaux hyper élastique

Un matériau est élastique lorsque son état de contrainte ne dépend que des déformations dans cette configuration, et non de déformations antérieures. Lorsque ce même matériau se déforme à température constante ou à entropie spécifique constante, il peut être considéré comme un matériau hyperélastique. Le comportement non linéaire d'un tel matériau est donc régi par des lois spécifiques reliant les contraintes aux déformations.

Ces contraintes peuvent s'obtenir par dérivation d'une densité d'énergie de déformation par unité de volume W , fonction des déformations mesurées par rapport à un état de référence sans contraintes.

La fonction W correspond donc respectivement à une densité d'énergie libre et à la densité d'énergie interne. Dans le cas des matériaux isotropes, la symétrie du tenseur permet d'écrire W en fonction des trois invariants I_1 , I_2 et I_3 du tenseur de déformation :

$$W = W(I_1, I_2, I_3) \quad \text{Equation IV.39}$$

Les trois invariants I_i s'écrivent en termes des composantes du tenseur de Cauchy-Green:

$$\begin{cases} I_1 = \text{tr}(C) \\ I_2 = \frac{1}{2} [\text{tr}(C)^2 - \text{tr}(C^2)] \\ I_3 = \det(C) \end{cases} \quad \text{Equation IV.40}$$

IV.1.1.3.1 Modèle hyperélastique d'Ogden

Ogden [68] est l'un des premiers à proposer d'écrire la densité d'énergie en faisant intervenir les élongations principales portées à des puissances réelles. Ceci a permis de dissocier la contribution de chacune des dilatations. Il propose pour cela une combinaison linéaire des invariants définis comme suit :

$$W = \sum_{k=1}^N \mu_k \left(\frac{\lambda_1^{\alpha_k} + \lambda_2^{\alpha_k} + \lambda_3^{\alpha_k} - 3}{\alpha_k} \right) \quad \text{Equation IV.41}$$

où I_i représentent les étirements principaux, a_i, m_i représentent des constantes de matériau et N représente le nombre de termes dans la fonction, est considérée comme l'une des fonctions les plus efficaces pour définir la plage de grande déformation des matériaux du type caoutchouc. La fonction de pénalité utilisée dans la formulation du modèle d'Ogden prend la forme de celle qui est utilisée dans le modèle de Mooney-Rivlin.

IV.1.1.3.2 Modèle hyperélastique Mooney-Rivlin

Pour des matériaux hyperélastiques incompressibles ou presque incompressibles, le modèle de Mooney-Rivlin prend la forme polynomiale suivante (Mooney, 1940):

$$W = \sum_{i+j=n}^N C_{ij} I_1 - 3^i I_2 - 3^j \quad \text{Equation IV.42}$$

où les C_{ij} sont les paramètres matériaux.

La fonction de densité d'énergie de déformation de Mooney-Rivlin est exprimée ainsi :

$$W_1 = A(I - 3) + B(II - 3) + X\left(\frac{1}{III^2} - 1\right) + Y(III - 1)^2$$

$$W_2 = C(I - 3)(II - 3) + D(I - 3)^2 + E(II - 3)^2 + F(I - 3)^3$$

$$W = W_1 + W_2 \quad \text{Equation IV.43}$$

où $I, II,$ et III sont des invariants du tenseur de déformation de Cauchy-Green et peuvent être exprimés en fonction des rapports d'étirements principaux ; A, B, C, D, E et F sont des constantes de matériaux de Mooney et

$$X = 0.5A + B$$

$$Y = \frac{[A(5\nu - 2) + B(11\nu - 5)]}{[2(1 - 2\nu)]} \quad \text{Equation IV.44}$$

Le modèle de matériau de Mooney-Rivlin peut être utilisé avec des éléments volumiques et des coques épaisses.

IV.1.1.4 Coefficient de frottement

En physique, le frottement (ou friction) est une interaction qui s'oppose à la persistance d'un mouvement relatif entre deux systèmes en contact. Le frottement peut être étudié au même titre que les autres types de force. Son action est caractérisée par une norme et une orientation, ce qui en fait un vecteur. L'orientation de la force de frottement agit en sens inverse du déplacement du corps qui subit une autre force.

En focalisant sur le frottement statique, sa définition est : il est une force qui tend à garder un corps en état statique. Il dépend du poids apparent du corps et du coefficient de frottement statique, évalué en fonction de la nature des surfaces en contact.

Lorsqu'une force est appliquée sur un objet au repos, la composante parallèle à la surface de la force est compensée par la force de frottement statique jusqu'à la valeur maximale de cette dernière.

Mathématiquement, le frottement statique f_s est plus petit ou égal au coefficient de frottement statique μ_s multiplié par le poids apparent N (Fig. IV.4) :

$$f_s \leq \mu_s N$$

Equation IV.45

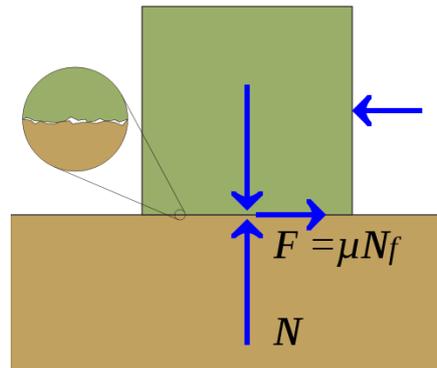


Fig. IV.4 Le frottement s'oppose au mouvement relatif entre les deux corps

IV.2 Le modèle biomécanique de « faisabilité »

Nous décrivons dans ce chapitre les étapes principales réalisées en collaboration avec une équipe du biomécanicien du laboratoire LEMTA-Nancy pour construire un modèle biomécanique [5](génération de la géométrie, conditions aux limites et de contact, intégration des lois constitutives), qui simule la mobilité des organes de la région pelvienne, et qui est nommé « le modèle initial » car il a été élaboré à partir de données d'un patient décédé.

Nous avons du modifier ce « modèle initial » car notre travail est basé sur des données cliniques de patients traités pour un cancer de la prostate pour pouvoir prédire les mouvements des organes pelviens au cours des séances du traitement et en conséquent à calculer les marges adéquates PTV et ainsi nous approcher au mieux de la réalité clinique.

Nous commençons d'abord par présenter des travaux de modélisation déjà menés par d'autres équipes de recherche. Ces travaux concernent la modélisation du mouvement et des déformations de la prostate humaine dans son environnement anatomique.

Mohamed *et al.* [69] ont développé un modèle biomécanique qui simule le mouvement et les déformations de la prostate résultant de l'insertion d'une sonde transrectale ; cette sonde a pour rôle l'introduction des grains radioactifs à l'intérieur de la prostate. Ils ont réalisé un fantôme, assimilant la région pelvienne à un volume homogène

de tissu mou (12 cm x 16 cm x 12 cm) où baignent la prostate représentée sous forme d'un œuf (3 cm x 3 cm x 3,5 cm) et le rectum sous forme d'un cylindre de rayon 0,5 cm situé à 0,25 cm en dessous de la prostate. Les autres organes, telles que la vessie et les vésicules séminales sont représentés dans le modèle par des conditions aux limites. Les tissus ont été considérés comme incompressibles, et l'élasticité initiale de la prostate a été approchée par un module d'Young de 2kPa, soit 10 fois moins que celle du reste du tissu. Un modèle hyperélastique homogène de type Mooney-Rivlin a été utilisé pour modéliser le comportement mécanique de la prostate et son entourage.

Des insertions ont été effectuées avec des angles et des profondeurs variables et le comportement du milieu, ainsi que les déformations de la prostate, ont été observés : ces résultats expérimentaux ont permis d'avoir une base de données statistique, combiné ultérieurement avec le modèle EF (éléments finis). Ils ont de même servi à la validation des résultats du modèle EF; celui-ci reproduit approximativement les propriétés mécaniques et matérielles du fantôme. D'après les auteurs Mohamed *et al.* [69], les résultats numériques (code des éléments finis Abaqus) et expérimentaux sont comparables.

Yan *et al.* [70] ont généré le volume du rectum à partir des images en coupes CT en tenant compte de sa paroi (épaisseur non nulle). Puis, ils ont construit le modèle éléments finis en utilisant un comportement isotrope élastique linéaire et compressible (module d'Young³ de 0,5 Pa et coefficient de Poisson⁴ 0,3). Les simulations du modèle EF ont été confrontées aux images scanner, acquises avant et après le traitement, et mettent en évidence le mouvement du rectum.

Crouch *et al.* [71] ont modélisé les déformations de la prostate par un modèle EF programmé sur MATLAB. Le code qu'ils ont obtenu a l'avantage de ne pas être important en temps de calcul. Dans l'intention de valider leur modèle, les auteurs ont construit un fantôme qui reproduit approximativement l'anatomie de la région pelvienne. On y trouve ainsi le rectum, la vessie, la prostate, les vésicules séminales et les os. Les organes ont été moulés à partir de matériaux différents, de telle sorte qu'on peut facilement les distinguer sur les images scanner. Ainsi, il a été possible de cerner les déformations de l'ensemble sous l'effet du gonflement d'un ballon inséré à l'intérieur du rectum. L'avantage de ce fantôme est qu'il tient compte du volume de la prostate et de sa couche extérieure. Ainsi, les valeurs de module d'Young $E = 60\text{kPa}$ et $E = 10\text{kPa}$ ont été affectées respectivement pour le volume intérieur et la couche extérieure. Le coefficient de Poisson a été choisi de façon uniforme égale à 0,495. La modélisation géométrique du système a été générée d'une manière

³ Le module de Young ou module d'élasticité (longitudinale) ou encore module de traction est la constante qui relie la contrainte de traction (ou de compression) et la déformation pour un matériau élastique isotrope.

⁴ Le coefficient de Poisson permet de caractériser la contraction de la matière perpendiculairement à la direction de l'effort appliqué.

automatique par des programmes effectuant la segmentation, l'enregistrement des coordonnées des contours et la discrétisation. Les déformations observées sur le fantôme et les résultats numériques ont été comparés avec une bonne concordance.

Bharatha *et al.* [72] ont travaillé sur l'amélioration de la qualité de l'IRM de 0,5 tesla par superposition et recalage d'images médicales avec les simulations numériques par EF. Leur objectif a été d'identifier efficacement le CTV durant la curiethérapie. Un modèle géométrique a été construit à partir d'images préopératoires acquises par IRM. Seule la prostate a été discrétisée, les autres organes pelviens étant présents dans le calcul EF à travers les conditions aux limites qu'ils imposent. Dans ce travail, la glande a été considérée comme un milieu élastique linéaire hétérogène et sa déformation a été calculée en variant le module d'Young et le coefficient de Poisson.

Dans le travail de Jaillet *et al.* [73], les volumes des organes pelviens (rectum, vessie et prostate) ont été générés à partir d'images en coupes CT et remplis par la suite par des particules de formes sphériques. Les particules les plus volumineuses sont réservées à l'intérieur des organes, et les fines vers l'extérieur. Selon la rigidité/élasticité du tissu biologique, les interactions sont décrites par un potentiel de Lennard-Jones (interactions entre particules), la raideur et la viscosité sont modélisées respectivement par des ressorts et des amortisseurs. Les auteurs ont réussi à modéliser la réplétion rectale et vésicale en augmentant le volume des petites particules et en rajoutant d'autres particules plus petites. En ce qui concerne les chargements, des pressions externes, des forces de poids et de forces d'interaction entre particules sont introduites dans ce modèle. D'après l'auteur, le modèle est simple et les résultats concordent avec la réalité. Le modèle a été considéré comme une étape de départ qui précède la mise en place d'un modèle dynamique.

Alterovitz *et al.* [74] ont développé un modèle EF en 2D de la région pelvienne à partir d'une coupe sagittale. En affectant un module de 60kPa à la prostate et 30kPa au reste de l'environnement anatomique, des simulations numériques du mouvement de la glande, causé par le retrait de la sonde endorectale, ont été réalisées. Les résultats sont comparés aux images acquises par IRM en coupe sagittale pré et post insertion endorectale de la sonde. De même que les auteurs précédents, mais en 3D, Hensel *et al.* [75] ont construit leur modèle EF en utilisant des propriétés élastiques linéaires issues des résultats de Bharatha *et al.* [72].

En résumé, le but des travaux que nous venons de citer est la prédiction du mouvement et de déformation de la prostate dans son environnement anatomique. Le modèle de Mohamed *et al.* [69] semble être le plus pertinent: les auteurs ont alimenté leur modèle avec des données statistiques, ce qui paraît judicieux compte tenu des grandes disparités de propriétés des tissus biologiques mesurées.

Auteur	Contexte	But	Méthode	Environnement de travail	Anatomie	Chargement	Imagerie	Propriétés mécaniques (Module d'Young, Coefficient de Poisson)
Jaillet (1998)	Radiothérapie	Modélisation du mouvement de la prostate	Interaction des particules	Patient	V, R, OB et P (3D)	Distension de R et V	CT	-
Boubaker (2009)								P (60 kP ; 0,49)
Yan (1999)		Quantification journalière du mouvement du rectum par confrontation des simulations EF et les images CT			R (3D)	Respiration, pression par les organes environnants, etc.		R (0,5 Pa ; 0,3)
Mohamed (2002)	Curiethérapie	Analyse du réalisme du modèle EF associé à un modèle statistique afin de prévoir le mouvement/déformation de la prostate durant l'insertion endorectal	Modélisation EF	Maquette	R (cylindre) et P (forme d'un œuf) (3D)		IRM & CT	P (2 kP ; 0,49) et environnement (10 kP ; 0,49) Mooney-Rivlin
Crouch (2003)	Traitement (superposition /recalage etc.) d'images médicales	Automatisation des procédés d'enregistrement et de simulation des organes humains en grandes déformations			V, R, OB, SV et P (3D)	Simulation d'insertion endorectale de ballon/sonde/spirale	CT	P (60 kP ; 0,495) et environnement (10 kP ; 0,495)
Alterovitz (2006)		Amélioration du traitement d'images médicales pour une détection meilleure du cancer de prostate en utilisant l'IRM en Radiothérapie			Anatomie pelvienne en 2D	IRM	P (60 kP) et environnement (30 kP)	
Hensel (2007)		Identification efficace du CTV durant la curiethérapie par recalage à priori d'images en se basant sur la méthode EF			Patient		V, R, OB et P (3D)	IRM & CT
Bharatha (2001)						P, V, VS et R (3D)	IRM	Plusieurs Modules d'Young et de Coeff. De Poisson pour P

Table IV.1 Tableau récapitulatif de quelques approches numériques pour modéliser le mouvement ainsi que la déformation de la prostate dans son environnement anatomique. Abréviations CT : Computed Tomography, IRM : Imagerie par Résonance Magnétique, V : Vessie, P : Prostate, R : Rectum, OB : Os de Pubis, VS : Vésicules Séminalles.

Dans notre travail de thèse nous optimisons le modèle biomécanique « initial » qui a été créé par Boubaker *et al.* [5]. Ce modèle optimisé susceptible de prédire le mouvement de la prostate dans son environnement anatomique suite aux distensions rectale, vésicale et pulmonaire. Le modèle initial est alimenté par des données expérimentales à savoir les propriétés matérielles, les pressions internes, les épaisseurs et les géométries d'organes pelviens.

La méthode des éléments finis est adoptée dans le modèle initial comme l'outil mécanique qui servira à calculer le mouvement des organes pelviens en temps réel. La méthode des éléments finis fait partie des outils de simulation numérique par des méthodes d'approximation : il s'agit de trouver une solution approchée à des problèmes de géométrie, chargements complexes, et lois de comportement faisant intervenir des équations aux

dérivés partielles, en les remplaçant par des problèmes plus simples de résolution de système linéaires. L'idée de base consiste à subdiviser la structure de forme complexe en éléments simples dont on connaît a priori le comportement mécanique.

IV.2.1 Définition du modèle biomécanique initial

Le modèle biomécanique a été construit à partir des informations suivantes:

- a. la géométrie du système anatomique étudié (organes pelviens)
- b. le comportement du matériau (des tissus biologique)
- c. les conditions aux limites et de chargement

IV.2.1.1 Géométrie et maillage

Pour obtenir la géométrie des organes pelviens, les étapes suivantes ont été suivies dans le modèle initial :

1. Acquisition d'images par CT scan.
2. Délimitation des organes (Fig. IV.5).
3. Conversion des contours en nuages de points.
4. Transfert des nuages de points dans un logiciel de CAO tel que « CATIA⁵ » (Fig. IV.6.a), et construction des géométries (Fig. IV.6 .b).
5. Discrétisation de la géométrie en éléments pour le calcul EF (Fig. IV.7).

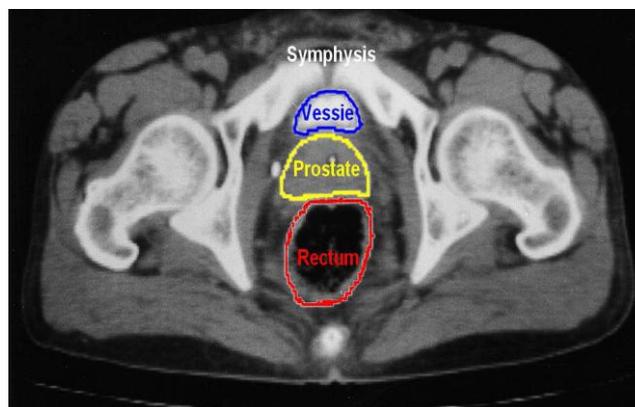


Fig. IV.5 Image CT d'une coupe transversale du pelvis masculin, avec les trois organes contourés : prostate, rectum et vessie.

⁵ CATIA « Conception Assistée Tridimensionnelle Interactive Appliquée » est un logiciel de conception assistée par ordinateur (CAO). CAO comprend l'ensemble des logiciels et des techniques de modélisation géométrique permettant de concevoir, de tester virtuellement - à l'aide d'un ordinateur et des techniques de simulation numérique - et de réaliser des produits manufacturés et les outils pour les fabriquer.

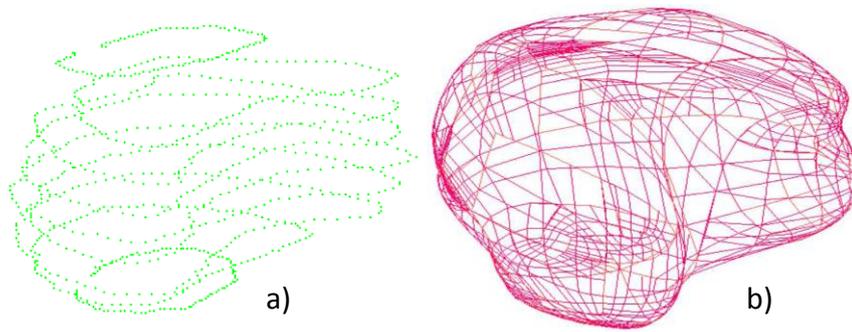


Fig. IV.6 Géométrie de la prostate : a) Nuage des points importé au CAO, b) Courbes obtenues par le logiciel « Marc Mentat⁶ ».

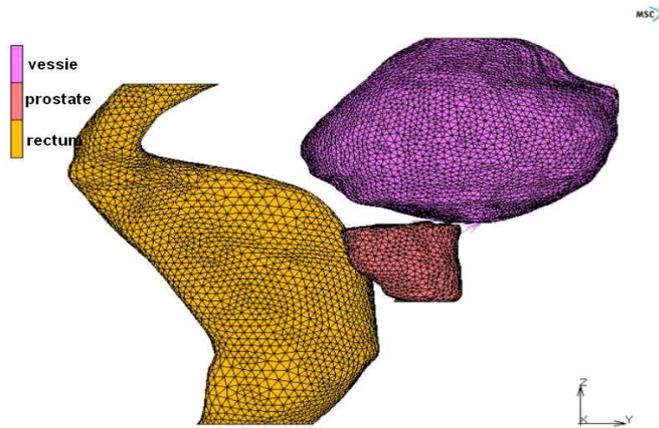


Fig. IV.7 Géométrie et sa discrétisation

La délimitation des images est faite manuellement par des Oncologues radiothérapeutes. Après quoi, les contours sur les coupes transversales sont enregistrés en fichiers de nuages de points dans des dossiers à part : chaque dossier correspond à un organe et contient plusieurs fichiers, cet étape a été faite dans le logiciel de la planification du traitement en radiothérapie externe « ISOgray » au Centre Alexis Vautrin. Ces données (nuages de points) sont par la suite importées dans le logiciel de CAO « Catia ». La création de la surface extérieure se fait normalement, à moins d'une complexité de la géométrie d'organe qui engendre l'encombrement des nuages des points et par la suite l'entrecroisement et la non-fermeture des surfaces.

En ce qui concerne le maillage, le « mailleur » automatique du logiciel EF, ou bien l'intermédiaire de "Altair Hyper Mesh" conçu pour discrétiser d'une manière efficace et homogène les structures complexes, ont été utilisées. La qualité de la discrétisation est

⁶ **Marc Mentat** : un logiciel qui offre une solution complète (prétraitement, résolution, et post-traitement) d'analyse par éléments finis non linéaire implicite.

déterminante dans le calcul, surtout lorsque des éléments « coques » avec des géométries non régulières sont utilisés.

Le modèle construit est 3D (Fig. IV.7) et contient environ 20 000 éléments. Il représente les trois organes pelviens en contact mutuel, soit la prostate, la vessie et le rectum. Vue la structure anatomique du rectum et de la vessie, la structure « coque » a été choisie pour modéliser le comportement des parois de ces organes. Cependant, l'épaisseur de la coque a été difficile à préciser puisque, dans la littérature, les valeurs des épaisseurs des parois vésicale et rectale ont été très controversées. La valeur de 3mm a été toutefois adoptée pour l'épaisseur des parois rectale et vésicale dans le modèle, en cohérence avec les données de la littérature en moyenne. La prostate étant un organe plein, elle a été modélisée comme un solide volumique (Fig. IV.7).

IV.2.1.2 Contact entre organes

Les organes pelviens sont en contact deux à deux. Le contact a lieu entre un nœud du premier corps et une facette (d'un élément) du deuxième corps déformable : c'est ce qui est appelé un contact unilatéral. Dès que le nœud approche la facette d'une certaine distance, les deux corps sont considérés en contact. Le nombre des nœuds en contact évolue d'un incrément (intervalle de temps) à autre. Un nœud qui n'est pas dans le domaine de contact (ou pénétration) par rapport à un corps ne sera pas considéré parmi les nœuds de contact.

En réalité, le contact se manifeste par une non-interpénétration numérique et un certain frottement entre les surfaces. Ce dernier est généralement caractérisé par ce qui est appelé un coefficient de frottement statique. Dans la littérature, il était difficile de trouver des mesures de coefficient de frottement entre les organes biologiques, notamment les organes pelviens. C'est pour quoi, pour simplifier le calcul, on adoptera pour le contact une valeur très faible du coefficient de frottement, soit 0,05, qui est inspirée du travail de Loring *et al.* [76], a été choisi dans le modèle initial.

IV.2.1.3 Conditions aux limites cinématiques

Les conditions aux limites (Fig. IV.8) étaient de types cinématique (déplacements imposés) ou bien force/statique (efforts imposés). Boubaker *et al.* ont utilisé les observations anatomiques de Keros *et al.* [3] et des discussions avec les médecins de CHU et CAV de Nancy pour cerner qualitativement la nature d'interactions dans la région pelvienne ainsi que les conditions aux limites (présence de zones rigides, impossibilité de mouvement dans certaines directions).

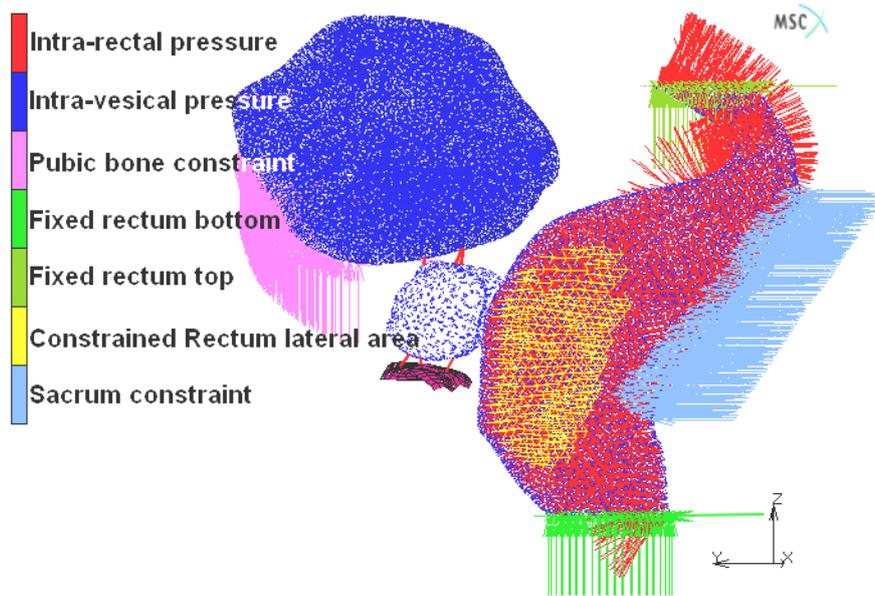


Fig. IV.8 Conditions aux limites appliquées au modèle initial

Il est ressorti de ces observations que la vessie vient en appui contre les os du pubis. Sa capacité d'expansion vers la partie inférieur-antérieure du pelvis est donc limitée. Un blocage a été alors appliqué visant à limiter le déplacement de la vessie dans cette zone (Pubic bone constraint, Fig. IV.8).

L'apex de la prostate (sa partie inférieure) est maintenu par des muscles rigides (plancher pelvien), ce qui limite aussi son déplacement. Il a fallu alors introduire une surface rigide en dessous de la prostate, qui maintient l'apex par des éléments de type poutre. De même, sa base (sa partie supérieure) est liée à la vessie par l'urètre. Il était donc possible d'utiliser des liens entre nœuds de type rigide ou de type élastique (ressort), linéaire ou non-linéaire, avec un nombre de degrés de liberté à définir, pour modéliser l'adhésion de l'apex de la prostate à la membrane urogénitale et sa base à la vessie.

Des éléments de type « poutre », pouvant se déformer par flexion et extension ou rétrécissement selon les propriétés élastiques et la section qui leurs sont affectés pour représenter ces liens, ont été adoptés dans le modèle dit « initial ». Ces éléments poutres ont été alors introduits entre la prostate et la vessie et entre la prostate et la membrane urogénitale, comme le montre la Fig. IV.8.

Le rectum quant à lui est entouré de muscles. Par conséquent, une contrainte adéquate a été appliquée (Rectum lateral area) pour minimiser son expansion latérale. Le bas du rectum, appelé anneau-rectal, composé de muscles rigides, empêche tout déplacement (Fixed rectum bottom). De même, le haut du rectum (Fixed rectum top) a été fixé. Une contrainte de blocage a été appliquée dans la partie postérieure de cet organe dans la direction antérieur-postérieur (Sacrum constraint) pour modéliser la présence de la colonne vertébrale.

VI.2.1.4 Conditions aux limites de type statique : le chargement

Des pressions de distension (Intra-rectal pressure & Intra-vesical pressure, Fig. IV.8) ont été appliquées à l'intérieur du rectum et de la vessie d'une manière uniforme et évolutive. Les valeurs de pressions internes inhérentes aux distensions vésicale et rectale de 0,5 kPa pour la vessie et 1 kPa pour le rectum, ont été donc retenues dans le modèle « initial ».

VI.3 Conclusion

Boubaker *et al.* ont exploité les observations anatomiques, à savoir les données cystométriques⁷ du CHU Brabois (Vandœuvre-lès-Nancy) et les mesures de Keros *et al* [3] sur un patient décédé, pour valider leurs résultats numériques et affiner les paramètres matériau de la vessie et du rectum selon la démarche suivante :

- ✓ Dans un premier temps, les valeurs "brutes" ont été identifiées à partir des essais de traction réalisés sur des échantillons porcins.
- ✓ Par comparaison aux données cystométriques et aux observations anatomiques, Boubaker *et al.* ont pu "valider" une loi de comportement pour chacun des organes pelviens.

En appliquant une pression intra-vésicale de 0,5 kPa, une pression intra-rectale de 1 kPa et en attribuant une valeur de 3 mm aux épaisseurs des parois, Boubaker *et al.* ont constaté que les simulations concordent avec les données expérimentales quand ils utilisent les lois constitutives suivantes :

$$\sigma_{\text{vessie}} = 10^{-4} (\lambda^{10,36} - \lambda^{-5,18}) ; \sigma_{\text{rectum}} = 16.10^{-3} (\lambda^{11,15} - \lambda^{-5,57})$$

Où : σ la contrainte (rapport force/surface) appliquée en uniaxiale ; λ l'élongation (rapport longueur finale/longueur initiale de l'éprouvette) selon la direction de la traction.

Par la suite, ces paramètres ont été intégrés dans le modèle biomécanique constitué de la prostate, le rectum, la vessie et quelques ligaments. Une surface rigide a été rajoutée en-dessous de la prostate pour modéliser le plancher pelvien. Les conditions aux limites cinématique ont été appliquées pour prendre en compte les blocages induits par l'environnement anatomique. Les déplacements numériques ont été alors comparés aux mesures de Keros *et al.* [3]. Une concordance a été alors obtenue quand aux déplacements de la prostate avec un écart relatif de 8%.

⁷ La cystométrie : Mesure de la capacité vésicale et de la pression correspondant au besoin normal ou impérieux d'uriner.

Les limitations du modèle biomécanique initial concernent la géométrie, la nature du chargement et les lois constitutives. D'ailleurs, même la démarche utilisée pour créer le modèle biomécanique à partir des images scanner était longue et fastidieuse.

Les limitations du modèle initial sont attribuées aux facteurs suivants :

- Interactions : il fallait prendre en compte les réplétions rectale et vésicale de façon concomitante avec l'effet de la respiration. Les autres effets comme la toux et les contractions pelviens sont aussi importantes dans un modèle biomécanique complet.
- Environnement anatomique : plusieurs entités anatomiques ont du être reproduites dans le modèle. Le remplissage employé pour simuler la respiration n'est pas représentatif de la forte hétérogénéité du milieu pelvien.
- Caractérisation des tissus biologiques : des essais de traction en biaxial sont essentiels pour identifier les lois de comportement. Par ailleurs, il est important de mener des mesures sur des échantillons humains.
- Lois de comportement : il était important de prendre en considération l'hétérogénéité et l'anisotropie des tissus biologiques dans les lois constitutives.

Un modèle complet devait donc pallier ces limites. De plus, il fallait arriver à automatiser tout le processus de construction de la géométrie, la modélisation et la simulation, pour faciliter la mise en place d'un outil numérique capable de calculer le mouvement de la prostate en temps réel, ou à la rigueur l'emplacement de la prostate. La réduction des marges sera alors possible à la condition d'utiliser un système de dosimétrie qui puisse intégrer le mouvement de la prostate selon les prédictions calculées en temps réel, grâce à un outil métier dévolu à cette tâche.

Enfin, le fait que ce modèle biomécanique « initial » ait été créé à partir d'une base de données des images CT d'un patient décédé représente un départ critique pour ce modèle qui devrait prévoir les mouvements des organes pelviens de patients vivants.

**CHAPITRE V : ETUDE DES VARIATIONS DE
MOUVEMENT INTERFRACTIONNEL DES ORGANES
PELVIENS ET L'IMPACT DOSIMETRIQUE**

CHAPITRE V : ETUDE DES VARIATIONS DE MOUVEMENT INTERFRACTIONNEL DES ORGANES PELVIENS ET L'IMPACT DOSIMETRIQUE

V.1 Introduction

Pour prendre en compte l'incertitude de la mise en place et du mouvement de la cible (la tumeur) il est de pratique courante d'entourer le volume cible clinique (CTV) avec une marge, cela se traduit par la création du volume cible de planification (PTV). Il devient ainsi plus difficile d'épargner les tissus adjacents à un volume cible.

L'objectif de l'optimisation de la planification de traitement en radiothérapie est de maintenir ces marges aussi réduites que possible pour diminuer les volumes de tissus normaux irradiés.

La radiothérapie moderne offre des outils qui peuvent avoir un impact sur les différentes incertitudes et donc sur les marges nécessaires (PTV). La radiothérapie guidée par l'image (IGRT) est l'un de ces outils qui utilise l'imagerie dans la salle du traitement avant ou même pendant le traitement pour s'assurer que la cible est correctement placée dans le faisceau d'irradiation.

La radiothérapie guidée par l'image (IGRT) comprend plusieurs techniques récentes : le Cyberknife, et la scanographie à faisceau conique « haute énergie » ou « basse énergie » (MV-CBCT ou KV-CBCT). Ces techniques permettent l'utilisation de l'imagerie « on line » pour tenir compte les mouvements des organes et les variations de la mise en place du patient en fournissant plusieurs images de l'anatomie du patient au cours du traitement.

V.1.1 Le Cyberknife

Le Cyberknife est un système dit de radio-chirurgie, car il fait converger un grand nombre de faisceaux de petites dimensions et concentrer la dose sur des petits volumes [77]. Ce système est basé sur un accélérateur linéaire émettant des rayons X de 6 MV, monté sur un bras robotisé de grande mobilité (six degrés de liberté), qui permet d'orienter le faisceau dans un grand nombre de directions (Fig. 2.1). Ce bras robotisé a par ailleurs une très grande précision de positionnement (de l'ordre de 0,2 mm). La taille du faisceau peut varier de 0,5 à 6 cm, selon le réglage du collimateur cylindrique disposé en sortie de l'accélérateur.

Le traitement par Cyberknife est fractionné en au plus cinq séances, au cours desquelles 100 à 200 faisceaux étroits sont réalisés. Le bras robotisé reste en place pendant un temps très court (10 à 15 secondes), avant de changer de position et de direction. Par ailleurs, un système d'imagerie, constitué de deux tubes à rayons X fixés au plafond de la salle de traitement, associés à deux détecteurs implantés dans le sol, acquiert des images de haute

résolution. On mesure alors les écarts entre ces images et celles du scanner de planification. Ces écarts sont soit translationnels, soit rotationnels. Le bras robotisé adapte alors, à chacun de ses déplacements, sa position et son orientation afin de compenser ces écarts.

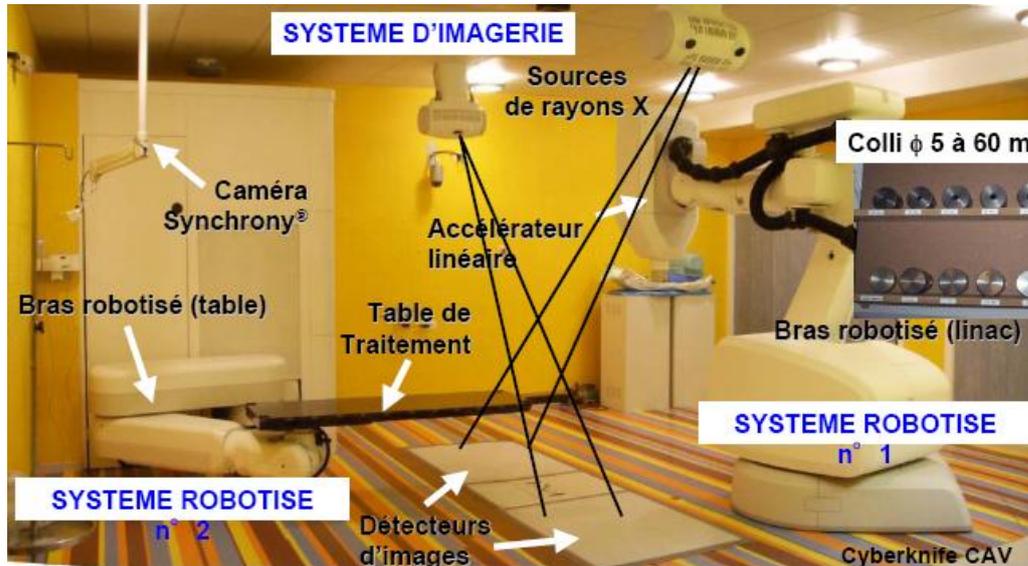


Fig. V.1 Le système robotisé Cyberknife au Centre Alexis-Vautrin

Le Cyberknife peut ainsi délivrer une forte dose par séance sur un petit volume dans un schéma hypofractionné dans le cancer de la prostate en respectant au mieux les organes à risques de voisinage (essentiellement la face antérieure du rectum).

Avec le système Cyberknife on peut donc obtenir des Histogrammes Dose Volume excellents pour le rectum et la vessie avec une bonne couverture de la cible par rapport à la technique de modulation d'intensité (RCMI), et avec des hétérogénéités de dose comme dans les plans utilisant la technique de radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) [78-79] (Fig. 2.2).

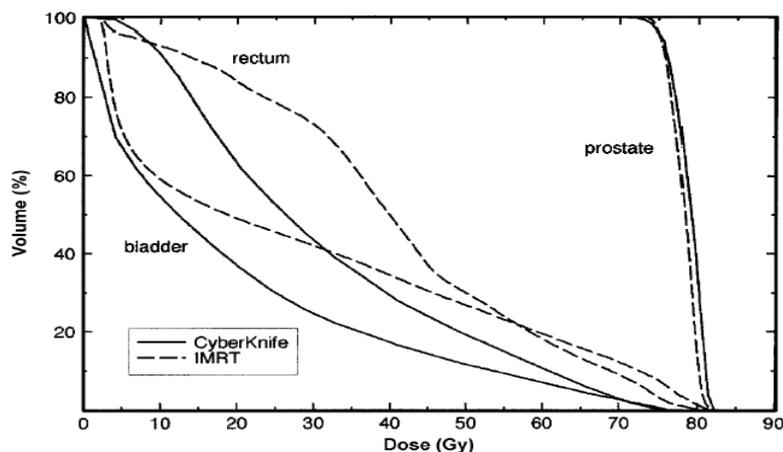


Fig. V.2 Comparaison des HDV entre le plan du Cyberknife et le plan d'IMRT pour le même patient pour l'organe cible (la prostate) et les tissus normaux (la vessie et le rectum). Les deux plans ont été normalisées pour délivrer 74Gy par l'isodose qui englobe complètement l'organe cible.

Ce système a été installé au Centre Alexis Vautrin depuis peu du temps et l'objectif de son utilisation est limité aux tumeurs extra-crâniennes, en particulier les cancers primitifs ou secondaires du poumon et du foie localisés, et aux irradiations stéréotaxiques intracrânielles. Ainsi, nous n'avons pas pu étudier le mouvement de la prostate avec ce système parce qu'il n'est pas utilisé pour le traitement de ce cancer dans notre hôpital.

V.1.2 La radiothérapie guidée par la tomographie conique (CBCT)

Nous avons donc recherché un autre système pour nous aider à étudier les mouvements internes des organes pelviens aux cours des séances du traitement.

La radiothérapie guidée par la tomographie conique (CBCT) utilise la technologie des détecteurs bidimensionnels intégrée dans les accélérateurs linéaires.

Les images volumiques peuvent ainsi être utilisées pour vérifier et corriger le positionnement du patient en le comparant à celui déduit de la scanographie de planification [80]. Les faisceaux de haute (MV) et basse (kV) énergies sont utilisés pour cette technique.

L'expérience clinique indique que les données de la radiothérapie guidée par la tomographie conique permettent d'identifier les erreurs de positionnement, les déformations anatomiques et les changements physiologiques. Pendant le processus de positionnement du patient, les images de tomographie conique tridimensionnelle sont superposées avec les données de la scanographie de planification à l'aide de logiciels de recalage manuel ou automatique qui calculent les déplacements dans les directions x, y, z (les rotations peuvent être aussi calculées) [81].

Nous allons présenter brièvement les deux techniques de ce système : MV CBCT et KV CBCT.

V.1.2.1 Radiothérapie guidée par la tomographie conique de haute énergie (MV CBCT)

Le système MV CBCT combine un système d'imagerie portale doté d'un détecteur optimisé pour les énergies du faisceau de traitement et un faisceau à très faible débit de dose synchronisé avec le détecteur [82] (Fig. 2.3). Le système génère à faible dose des images tomographiques du patient en position de traitement permettant la vérification du positionnement et la détection des éventuels changements de forme des structures internes.

Parmi les spécificités du système MV CBCT, la plus attrayante est l'absence d'équipement additionnel, puisqu'il est intégré à l'unité de traitement, ce qui laisse un espace opérationnel plus important autour du patient et limite les problèmes techniques supplémentaires.

Le système MV CBCT est associé à une station contrôlant le déroulement des opérations. Cette dernière permet l'acquisition automatique des images de projections (images portales), la reconstruction de l'image tridimensionnelle de tomographie conique et la superposition de celle-ci avec l'image scanographique tridimensionnelle de planification. Cet

alignement tridimensionnel détermine le vecteur de correction à apporter à la position du patient. La dose requise pour l'acquisition d'une image de tomographie conique de haute énergie dépend de l'application clinique. Elle est typiquement de 2 à 5 cGy par séance pour les alignements quotidiens, et de 5 à 10 cGy pour l'étude de l'évolution des tumeurs.



Fig. V.3 Système tomographie conique de haute énergie (MV CBCT)

V.1.2.2 Radiothérapie guidée par la tomographie conique de basse énergie (kV CBCT)

Ce système est constitué d'une source de basse énergie (kV) et d'un détecteur bidimensionnel monté sur le bras de l'accélérateur linéaire, avec l'axe du système d'imagerie de basse énergie (kV) perpendiculaire ou dans le même axe que celui du faisceau thérapeutique. La dose liée à ce système d'imagerie est comparable à celle de la scanographie classique [83] (Fig. 2.4).

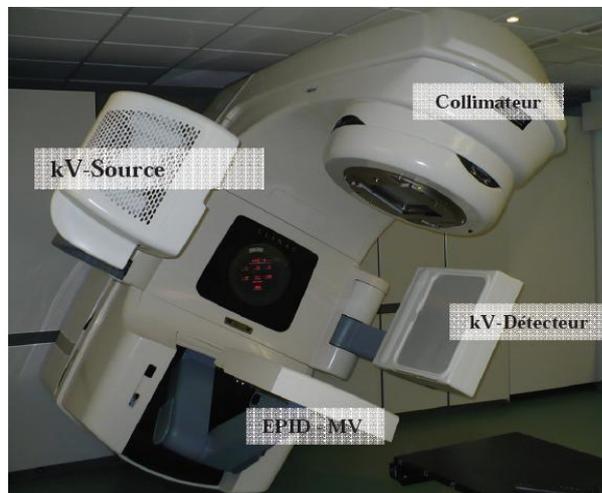


Fig. V.4 Accélérateur linéaire équipé d'un imageur portal à haute énergie (MV EPID) et d'un imageur embarqué (source et détecteur) basse énergie (kV) (le système de tomographie conique de basse énergie (KV CBCT)).

Le système CBCT a été installé au Centre Alexis Vautrin récemment, c'est pour quoi nous avons commencé ce travail de thèse avec une base de données d'images CBCT importées d'

autres services de radiothérapie en France, pour étudier les mouvements inter-fractionnels des organes pelviens (prostate, rectum et vessie) et ainsi que l'impact dosimétrique sur le plan du traitement.

Notre étude des mouvements inter-fractionnels a compris les variations dans la position de la prostate et dans les volumes de la vessie et du rectum d'une séance à l'autre. En revanche, des paramètres dosimétriques physiques tels que Dmax, Dmoy, HDV, V25, etc. et radio-biologiques tels que l'EUD, TCP et NTCP ont été utilisés pour étudier l'impact dosimétrique des mouvements pelviens (prostate, rectum et vessie).

V.2 Matériels et Méthodes

La tomographie à faisceau conique (CBCT) intégrée avec un accélérateur linéaire est l'un des moyens les plus prometteurs pour réaliser un guidage par l'image en radiothérapie. Autrement dit, ce système peut aider à étudier les mouvements internes des organes (pelviens dans notre étude) et en conséquence de créer de nouvelles modalités de traitement plus conformationnelles au volume tumoral.

Pour notre étude sur les variations inter-fractionnelle des mouvements des organes pelviens nous avons utilisé des images CBCT (avec les images CT de planification) obtenues à partir de plusieurs centres médicaux en France.

Nous avons ainsi créé collaboré avec : l'Institut Sainte Catherine-Avignon, le Centre Léon Bérard-Lyon, le Centre René Gauducheau-Saint Herblain, la Clinique du Pont du Chaume-Montauban, pour obtenir une base de données d'images CBCT (Voir Table V.1).

Cette base de données comporte des images CBCT de 12 patients à raison de 10 séries d'images CBCT par patient et d'une série d'images CT utilisée pour la dosimétrie prévisionnelle par patient. Les images CBCT de mauvaise qualité (ex. présence d'artefact) (Fig. V.5), pour lesquelles le contourage des organes pelviens (surtout la prostate) a été difficile ont été éliminées, c'est pour cela que nous avons pu utiliser seulement que 10 séries d'images CBCT par patient dans ce travail de thèse.

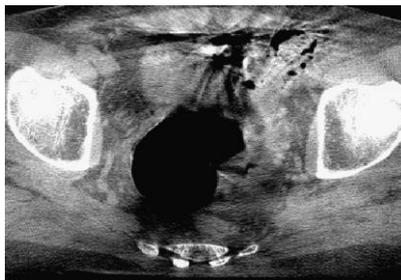


Fig. V.5 Images CBCT d'un de nos patients avec les artefacts causés par le déplacement d'air dans le rectum.

Les scanographies de planification permettant l'acquisition des données anatomiques des patients en position d'irradiation ont été réalisées à l'aide des :

- a) Scanographe General Electric™.

b) Scanographe quadridimensionnel dédié Philips « Big Bore » à large tunnel.

Pour les images CBCT, la radiothérapie guidée par l'image tridimensionnelle (RTGI) a été réalisée avec :

- a) L'accélérateur linéaire Clinac 2100C/D[®] de la société Varian[™] avec un système d'imagerie embarquée dit On Board Imager[®] (OBI[®]) entièrement robotisé et comprenant un tube RX basse énergie ainsi qu'un détecteur plan au silicium amorphe montés à 90° de l'axe du faisceau de traitement.
- b) L'accélérateur linéaire « Synergy » d'Elekta[™] équipé du système d'acquisition volumique XVI « Xray Volumique Imaging System ».

N° de Patient	Appareil CT + nombre de coupes	Appareil CBCT + nombre de coupes	Conditions d'acquisition
1	General Electric, 121 coupes, coupe= 2,5mm	CBCT-KV, Clinac 2100C/D de Varian, 55 coupes	sans injection de produit de contraste, rectum vide
2, 3, 4, 5	General Electric, 157 coupes	CBCT-KV, Clinac 2100C/D de Varian, 55 et 64 coupes	avec injection de produit de contraste, vessie pleine
6, 7, 8, 9, 10, 11	CMS, Inc. XiO, 99 coupe, coupe = 3mm	CBCT-KV, Clinac 2100C/D de Varian, coupe = 2,5mm, 54 coupes	avec injection de produit de contraste, vessie pleine
12	Philips « Big Bore », 112 coupe	CBCT-KV, Elekta « XVI », 88 coupes	Non renseigné

Table V.1 Tableau récapitulatif de la répartition des patients utilisés dans ce travail de thèse.

Les données CT importées de ces centres varient de 112 à 157 coupes (couvrant la zone anatomique pelvienne) d'épaisseur allant de 2,5mm à 3mm pour chaque patient. L'épaisseur de coupe pour la visualisation des images CBCT a varié de 1mm à 3mm. Le nombre de coupes varient ainsi de 55 à 88 par examen.

Globalement les patients ont reçu comme consigne d'avoir la vessie soit pleine, soit vide selon le protocole du centre avant le scan CT, et aussi avant chaque séance du traitement (CBCT).

Les CT de planification dosimétrique ont été effectués avec ou sans injection de produit de contraste selon le protocole du centre. Ces données varient d'un centre à l'autre selon ses propres protocoles.

Un protocole d'évaluation médico-économique de la radiothérapie guidée par l'image pour les cancers prostatiques non opérés a été mis en place par l'Institut national du cancer en 2007 dans le cadre du programme de soutien aux innovations thérapeutiques et coûteuses (STIC), avec pour objectif principal d'évaluer un potentiel bénéfique en termes de survie sans récurrence biochimique d'un contrôle avec recalage du volume cible prostatique quotidien par comparaison à une fréquence de contrôle hebdomadaire.

A partir de ce protocole, le repositionnement de chaque patient a été contrôlé en prenant des images CBCT lors des trois premiers jours du traitement et puis de manière hebdomadaire. Les images volumiques par tomographie conique ont été obtenues par reconstruction de projections acquises sur 200° (angle de départ 270°, angle de fin 110° dans le sens horaire), à raison d'une projection par degré. Cette procédure d'acquisition dure normalement 45 secondes. Ces images CBCT peuvent montrer une bonne quantité d'information des tissus mous, les variations anatomiques des structures telles que la prostate peuvent donc être étudié.

Puis, ces images (CT et CBCT) ont été transférées (par les centres mentionnés auparavant) avec le système P2E (Plateforme d'Echange et d'Evaluation) développé par la société Aquilab™. Ce système permet de faire des échanges sécurisés entre des sites distants utilisant le standard de communication DICOM RT. Le système Aquilab est notamment couramment utilisé dans les protocoles d'études cliniques pour réaliser l'assurance de qualité des essais. Le Centre Alexis Vautrin en est équipé et nous échangeons régulièrement des dossiers de patients avec d'autres centres (CT, RTDose, RTStructure, PET, etc...).

Après avoir reçu les images CBCT et CT par le logiciel ArtiView® du système P2E, celles ci ont été transférées vers le système TPS (Treatment Planning System) « ISOgray™ » de la société Dosisoft utilisé dans notre centre pour la planification du traitement par la technique de la radiothérapie conformationnelle.

Toutes les images CT et CBCT ont été envoyés à une console ISOgray™, puis recalées automatiquement (Fig. V.6). Ce recalage était un recalage rigide et monomodal réalisé à l'aide des repères osseux pelviens. L'intérêt de ce recalage vient de la suppression des effets de la variation inter-fractionnelle du repositionnement du patient dans la salle de traitement.

La prostate, la vessie et le rectum de l'ensemble des images CT et CBCT ont été contourés par un oncologue-radiothérapeute à l'aide du logiciel Isogray.

Dans notre étude, un seul et même radio-oncologue a effectué les contours de CTV, de la vessie et du rectum sur la CT de simulation et sur chaque CBCT afin d'exclure l'incertitude inter-opérateurs. Dans cette étude, l'incertitude dans la définition de CTV sur les images CBCT n'a pas été estimée. Cette erreur dans son grand partie peut être attribuée à la difficulté rencontrée lors de contourage au bord des coupes de CBCT. Le contour des organes sur l'image CBCT a encore une précision légèrement inférieure à l'image CT. La précision des contours est parfois plus faible en raison des défauts halo (voir ex. Fig. V.5). Halo vaut dire ici une lumière produite par la réflexion des rayons sur une région de l'image).

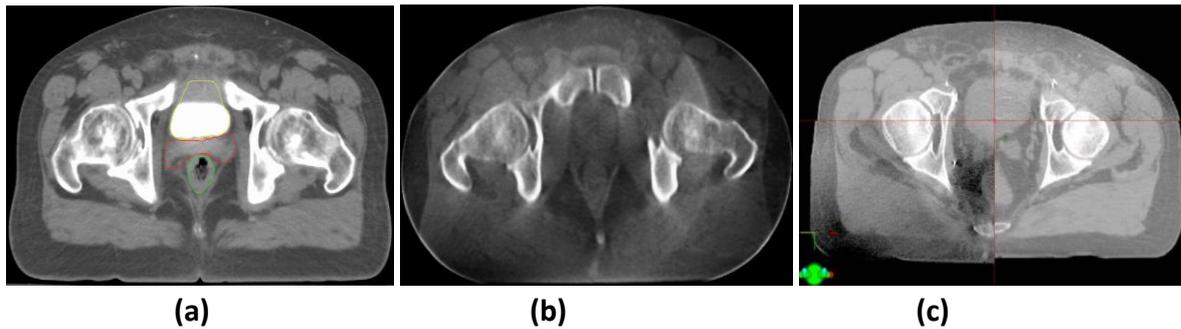


Fig. V.6 (a) Scanographe de la planification du traitement (CT référence) obtenu avant le début de la radiothérapie, (b) Tomographe à faisceau conique obtenu sur la table du traitement, immédiatement avant le début de séance du traitement en radiothérapie, (c) Recalage en off-line d'images CT et CBCT.

Un CTV composé de la glande prostatique a ensuite été créé. Une marge de 10 mm autour du CTV, sauf en postérieur (côté rectum) où la marge est de 5 mm, a été utilisée pour définir le PTV (marges utilisées couramment au Centre Alexis Vautrin de Nancy). Pour les organes à risque, la vessie externe était contournée en totalité et prise en compte comme telle. Pour le rectum, son contour externe était pris en compte aussi, en hauteur 2 cm au dessus et en dessous du CTV.

Une planification dosimétrique pour une irradiation conformationnelle de la prostate (70Gy prescrite) délivrée en 35 séances, utilisant quatre faisceaux fixes (0° , 180° , 270° , 90°) a été réalisée.

Les doses, les balistiques, les volumes, les indications et les contraintes dosimétriques aux volumes cibles et aux organes à risque pour l'irradiation externe de la prostate appliquées au centre Alexis Vautrin sont inspirés des protocoles et des travaux suivants : Cox (1999) [84], Bolla (2005) [85], Thompson (2006) [86], GETUG 14 (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Génitales), Jereczek-Fossa (2007) [87], Partin (1997) [88], Partin (2001) [89], Bey (2000) [90], Pollack (2002) [53], Roach (2003) [91], Beckendorf (2011) [92].

V.3 Résultats

V.3.1 Variations inter-fractionnelles de la position de la prostate

Ce protocole nous a permis de quantifier les déplacements de la prostate sur le CBCT par rapport à sa position sur le CT. Cette quantification a été faite en calculant la différence du centre de la masse (COM) des structures de la prostate après le recalage.

Le déplacement du centre de la masse dans les directions de l'axe antérieur-postérieur (AP), supérieur-inférieur (SI), et de droite à gauche (DG) a été quantifié. Nous comparons dans la table (V.2) nos résultats d'écart type du centre de masse de la prostate (CTV) avec d'autres études.

Auteur	Mouvement de prostate		
	DG (mm)	AP (mm)	SI (mm)
Azad <i>et al.</i> (travail actuel)	-0,3 (0,7)	0,8 (2,5)	-0,4 (1,3)
Song <i>et al.</i> [93]	-0,4 (0,6)	3,3 (3,7)	0,9 (2,0)
Vigneult <i>et al.</i> [94]	1,4 (1,4)	2,7 (2,3)	3,0 (2,1)
Crook <i>et al.</i> [25]	0,5 (1,5)	-6,0 (4,1)	-5,9 (5,0)
Wu <i>et al.</i> [10]	N/A	0,7 (2,3)	0,6 (2,1)

Table V.2 Résumé des travaux publiés sur le mouvement de la prostate par rapport aux données observées dans notre étude : moyennes et écart-type (entre parenthèses), dans chaque direction.

V.3.1.1 Nouvelles marges PTV

Les résultats du centre de la masse de la prostate ont été utilisés, en outre, pour proposer des nouvelles marges autour du CTV. La méthode employée est expliquée ci après.

Dans le but d'établir un nouveau PTV, Antolak et Rosen [32] ont suggéré d'ajouter au CTV une marge correspondant à 1,65 fois la valeur de la déviation standard (SD) ou écart type de la marge d'erreur afin d'assurer dans 95% du temps que chaque point à la surface du CTV se retrouve au sein du PTV.

Stroom [33] a montré aussi un modèle du calcul de la marge PTV qui assure au moins 95% de la dose à 99% (en moyen) du CTV, ce modèle égal à $2\Sigma + 0,7\sigma$.

Ces auteurs émettaient l'hypothèse préalable que les mouvements du CTV se répartissaient selon une distribution Gaussienne dans les 3 plans de l'espace.

Nos résultats montrent en revanche que la distribution du mouvement du centre de la masse de la prostate (CTV) suit une distribution Gaussienne dans les trois axes (Fig. V.7 et V.8).

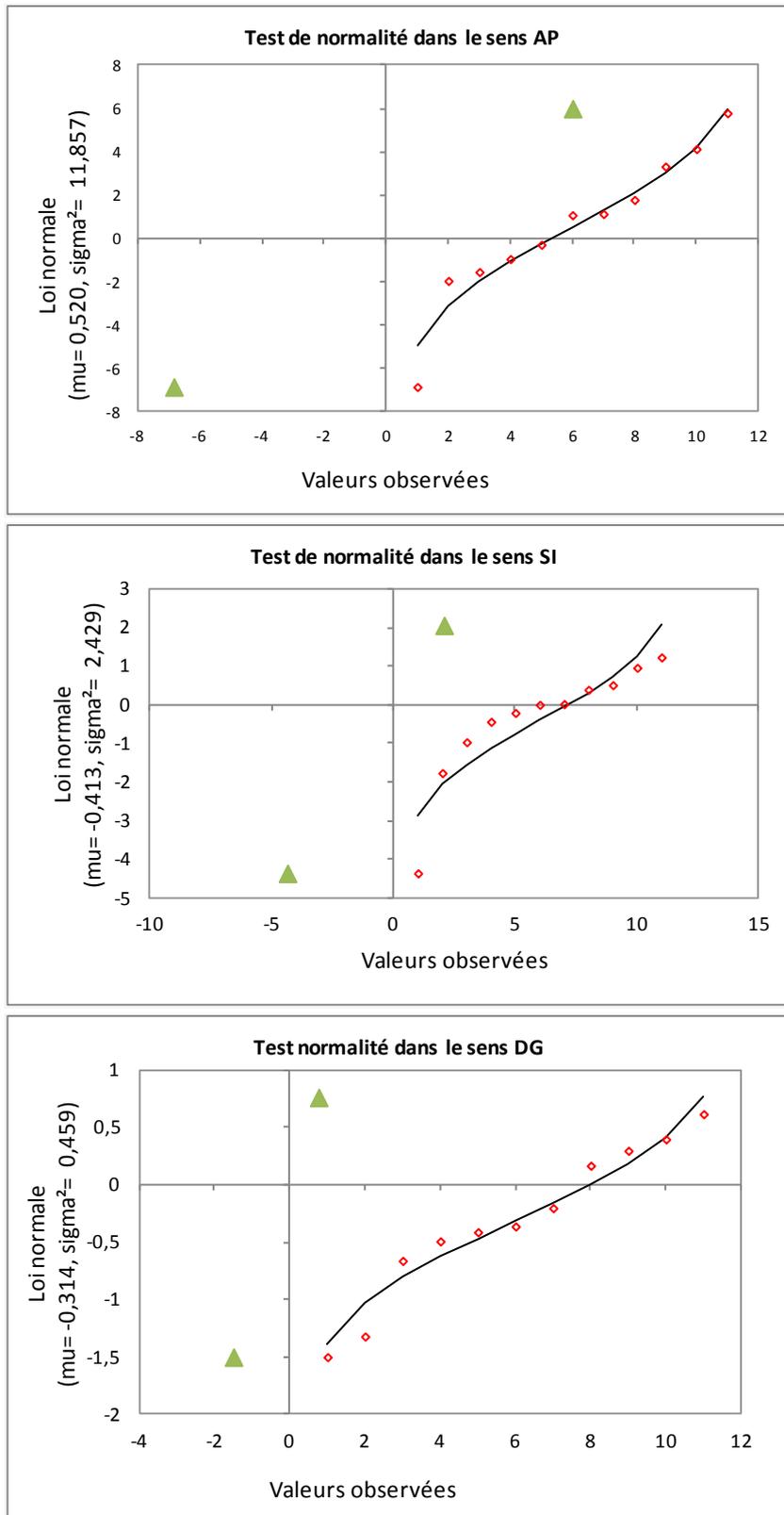


Fig. V.7 Test de normalité (Test de Shapiro-Wilk) de la distribution du mouvement de la prostate au cours du temps pour tous les patients représentant une taille d'échantillon de 12.

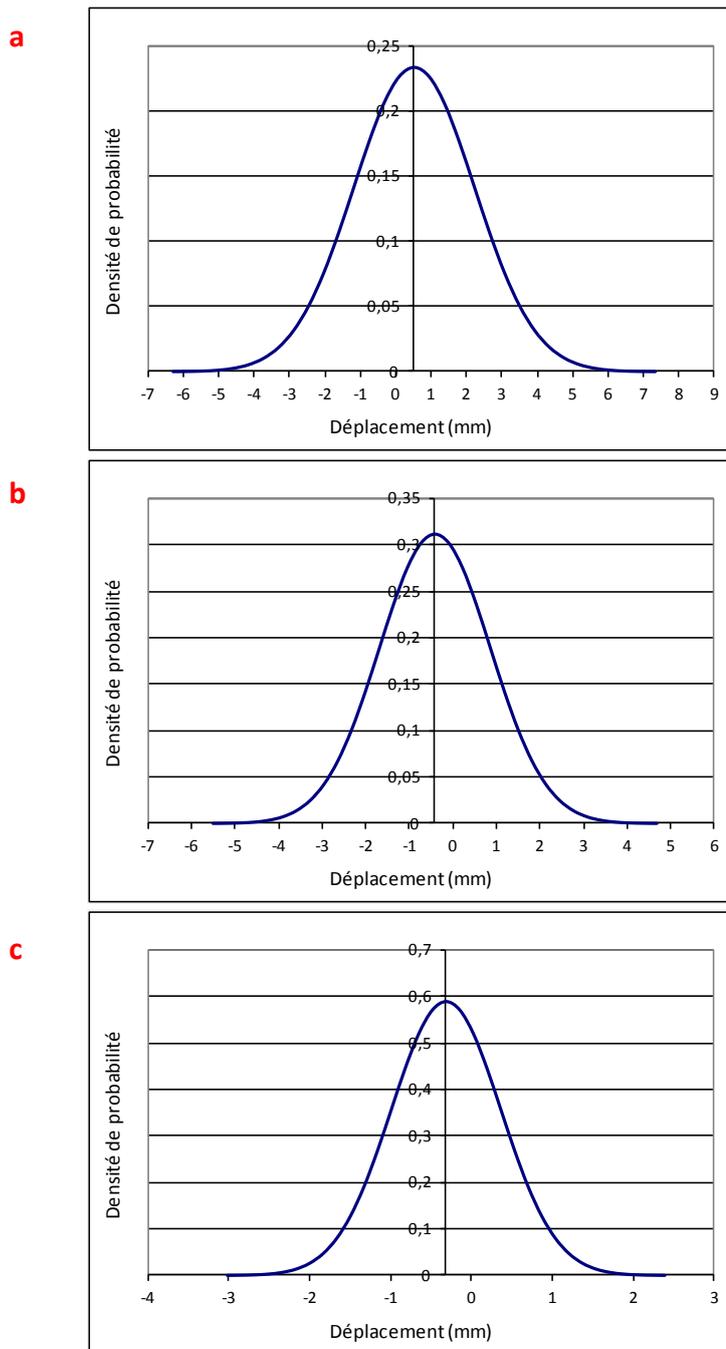


Fig. V.8 Courbes de Gauss de déplacement relative de COM de la prostate au cours des séances du traitement (déplacements calculées d'après les images CBCT) par rapport la position initiale sur le CT de planification dans les sens a) AP, b) SI, c) DG pour tous les patients.

En fait, le test de normalité utilisé est le Test de Shapiro-Wilk ; ce test très populaire est particulièrement puissant pour les petits effectifs ($n < 50$). En statistiques, le Test de Shapiro–Wilk teste l'hypothèse nulle selon laquelle un échantillon x_1, \dots, x_n est issu d'une population normalement distribuée. Si la valeur p (en anglais p-value) est inférieure au niveau alpha choisi, alors l'hypothèse nulle est rejetée (i.e. on conclut que les données ne

sont pas issues d'une population normalement distribuée). Si la valeur p est supérieure au niveau alpha choisi, alors on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle selon laquelle les données sont issues d'une population normalement distribuée. La valeur p est donc le plus petit niveau auquel on rejette l'hypothèse nulle. Elle exprime la probabilité d'obtenir les mêmes résultats, ou des valeurs plus extrêmes, si l'hypothèse nulle était vraie. D'ailleurs, en statistiques, un résultat est dit statistiquement significatif lorsqu'il est improbable qu'il puisse être obtenu par un simple hasard. Habituellement, on utilise un seuil de probabilité de 0,01 à 0,05, ce qui signifie que le résultat observé a moins de 5% de chances d'être obtenu par hasard. Il est donc jugé significatif.

Par opposition, un résultat non significatif est un résultat qui a probablement (à plus de 5% de chances) été obtenu par hasard.

L'intervalle de confiance de nos valeurs de déplacement relative de COM de la prostate au cours des séances du traitement (déplacements calculées d'après les images CBCT) par rapport la position initiale sur le CT de planification dans les sens, est : $[0,52 \pm 1,01]$, $[-0,41 \pm 0,76]$ et $[-0,31 \pm 0,40]$ dans les sens AP, SI et DG respectivement.

Auteur	Marges proposées	Nouvelles marges (mm) dans 3 sens					
		D	G	S	I	A	P
Antalok <i>et al.</i> [32]	$1,65\sigma$	2	2	4	4	3	3
Stroom <i>et al.</i> [33]	$2\Sigma + 0,7\sigma$	3	3	7	7	8	8
Van Herk <i>et al.</i> [35]	$\sqrt{2,7^2\Sigma^2 + 1,6^2\sigma^2} - 2,8$	1	1	6	6	6	6
Marges utilisées au Centre Alexis Vautrin		10	10	10	10	10	5

Table V.3 Nouvelles marges obtenues en utilisant les formules de marge proposées par Antalok, Stroom et Van Herk. Les sens : D-Droite, G-Gauche, S-Supérieur, I-Inférieur, A-Antérieur, P-Postérieur.

Cette conclusion de la normalité de la distribution du mouvement de la prostate au cours du temps donc nous a permis de créer trois nouveaux protocoles de nouvelles marges autour du CTV et les comparer avec le protocole du CAV (Centre Alexis Vautrin) (voir table V.3).

Dans notre étude, la variation de la position de la prostate a été déterminée en termes d'erreur systématique et aléatoire. Les incertitudes dans le mouvement de la prostate peuvent être donc divisées en déviations aléatoires et systématiques.

Dans notre analyse du mouvement de la prostate, la déviation du déplacement moyen de la position de la prostate a été mesurée et qui peut être interprété comme une erreur aléatoire analogue à l'erreur aléatoire connue dans l'analyse de la variabilité du positionnement du patient. Une éventuelle erreur systématique (causée par une déviation du déplacement moyen de la position de la prostate de celle mesuré lors de la

planification de la prostate) est susceptible d'avoir un impact plus important sur la distribution de dose 3D calculée que les erreurs aléatoires.

Les erreurs systématiques ont été calculées comme la moyenne des moyennes des déplacements mesurés pour chaque patient. Les erreurs aléatoires ont été calculées comme la tendance moyenne des erreurs de se produire sur chaque erreur de déplacement moyenne.

Les erreurs systématiques Σ et les erreurs aléatoires σ qui sont proposées dans les formules mentionnées dans la table V.3, ont été donc calculées à partir des moyennes des déplacements du centre de la masse de la prostate dans les trois sens sur nos 12 patients.

Les deux formules utilisées pour calculer ces erreurs sont les suivantes :

$$\Sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (M_i - \bar{M})^2}{(n-1)}} \quad \text{Equation V.1}$$

Où : n le nombre des patients ; M_i la moyenne des erreurs d'un patient ; \bar{M} la moyenne des erreurs de 12 patients.

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n DS_i^2}{n}} \quad \text{Equation V.2}$$

Où : DS_i est la déviation standard des erreurs sur 12 patients.

Le protocole de la planification dosimétrique pour une irradiation conformationnelle de la prostate (70Gy prescrite) a été appliqué sur le CT d'un de nos patients en utilisant ces trois nouvelles marges autour du CTV (Fig. V.9-11).

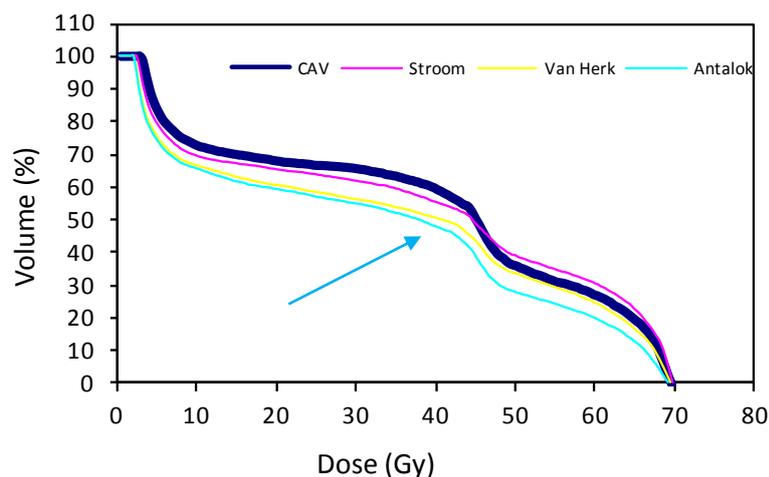


Fig. V.9 Les HDV des parois rectales obtenues en appliquant les marges autour du CTV obtenues par les trois formules et la comparaison avec le protocole du CAV.

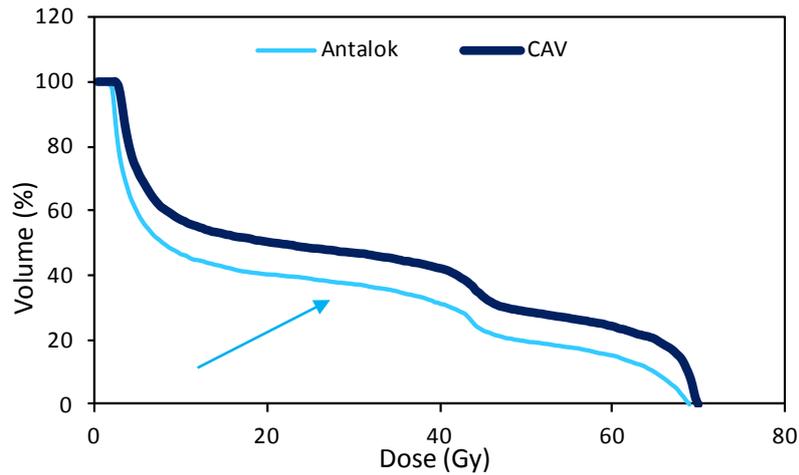


Fig. V.10 HDV des parois vésicales obtenues en appliquant les nouvelles marges, avec la formule Antalok, autour du CTV et la comparaison avec le protocole du CAV.

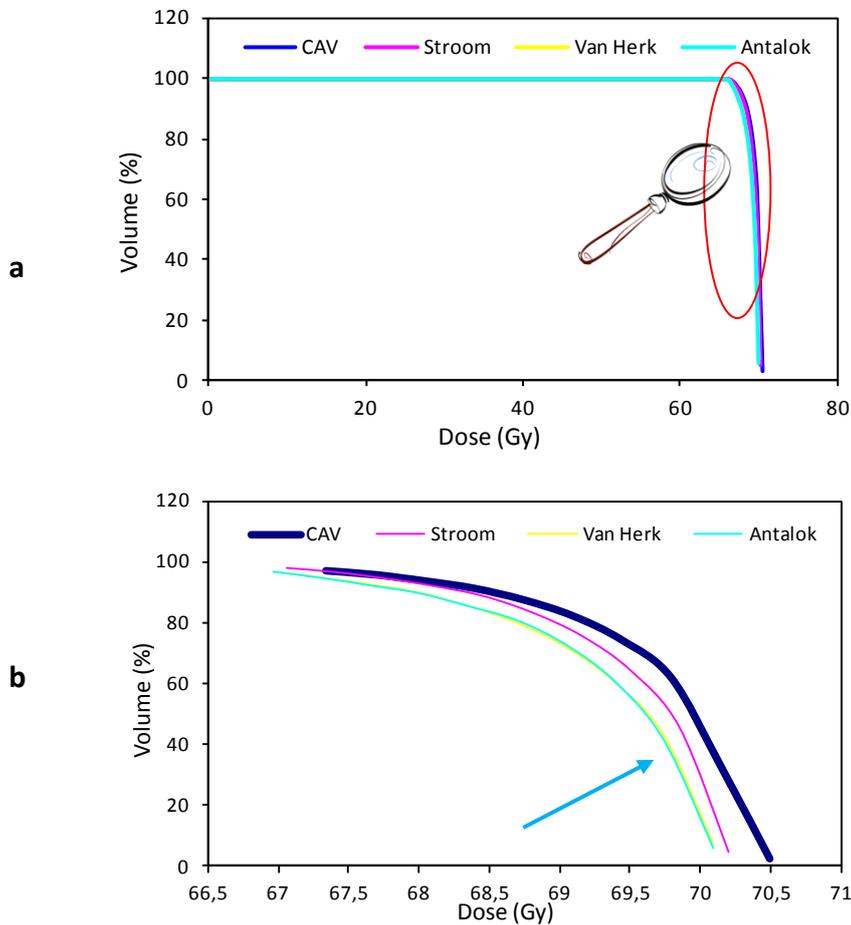


Fig. V.11 Les HDV du PTV obtenus en appliquant trois nouvelles marges autour du CTV sur un CT d'un patient et la comparaison avec le résultat obtenu avec le protocole du CAV. La figure b est zoomée dans la partie supérieure-droite de la figure a.

Les résultats des HDV des parois rectales obtenus avec les nouvelles marges nous montrent que les résultats calculés à partir de la formule de Antalok sont intéressants, ce qui nous a entraînés à continuer l'analyse avec les concepts radio-biologiques.

Les concepts radio-biologiques expliqués dans le chapitre III, c.à.d. l'EUD, le TCP et le NTCP, ont été utilisés dans nos calculs pour continuer la comparaison entre nos résultats des nouvelles marges.

Nous rappelons les deux modèles d'EUD ainsi que leurs équations utilisés dans notre étude.

$$EUD_{vol} = \left(\sum_{i=1}^N v_i \cdot D_i^{\frac{1}{n}} \right)^n \quad \text{Equation V.3}$$

Cette forme volumique a été utilisée pour les organes sains (la vessie et le rectum).

$$EUD_{LQ} = \frac{N_f}{D_{ref}} \cdot \left[-\frac{\alpha}{\beta} + \sqrt{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)^2 + 4 \cdot \left(\frac{\alpha}{\beta} + D_{ref}\right) \cdot \frac{\ln A}{\ln(SF_2)}} \right] \quad \text{Equation V.4}$$

Cette forme linéaire quadratique de Niemerko [60] a été utilisée pour l'organe cible (la prostate).

En revanche la formule NTCP de Lyman-Kutcher-Burman [57] a été utilisée pour calculer ce paramètre pour les organes sains (la vessie et le rectum).

$$NTCP = (2\pi)^{-1/2} \int_{-\infty}^{+\infty} \exp\left(-\frac{t^2}{2}\right) dt \quad \text{Equation V.5}$$

Où: $t = [D - TD_{(50/5)}(v)] / [m \cdot TD_{(50/5)}(v)]$; $TD_{50}(1) = TD_{50}(v) \cdot v^n$

D'un autre côté la formule de TCP proposée dans les travaux de Nahum a été utilisée pour calculer ce paramètre pour la prostate.

$$TCP = \frac{1}{\sigma_\alpha \sqrt{2\pi}} \int_0^\infty \left(\prod_i \exp[-\rho_{cl} V_i \exp(-\alpha D_i (1 + \frac{\beta}{\alpha} d_i))] \right) \exp[-(\alpha - \bar{\alpha})^2 / 2\sigma_\alpha^2] \cdot d\alpha \quad \text{Equation V.6}$$

Les paramètres biologiques utilisés dans les formules d'EUD, de NTCP et de TCP concernant les organes pelviens (prostate, vessie, rectum) sont résumés dans la table V.4. Compte tenu de la disparité dans les valeurs de ces paramètres constatées dans la littérature, les valeurs calculées ou présentées dans les travaux de : Lori *et al.* [95], Nahum *et al.* [96] sont utilisées dans ce travail de thèse.

Paramètre	Rectum	Vessie	Prostate
α/β	3	3	10
TD_{50}	81,8	80	
m	0,22	0,5	
n	0,29	0,11	
α (Gy) ⁻¹			0,29
σ_α (Gy) ⁻¹			0,07
SF ₂			0,6
ρ_{cl} (colonogène par cm ³)			10 ⁷

Table V.4 Paramètres biologiques concernant la vessie, le rectum et la prostate.

Nous résumons dans les procédures suivantes la méthode utilisée dans notre étude pour calculer les EUD, TCP, et NTCP.

Après avoir planifié le traitement en utilisant notre protocole de planification conformationnelle du cancer de la prostate dans le système TPS (logiciel ISOgray), les coordonnées des courbes d'HDV de chaque organe sont enregistrées automatiquement dans des fichiers « *.DOSIHDV ». Ces fichiers contiennent les coordonnées des HDV cumulatives et différentielles. Une macro a été développée pour lire et stocker ce fichier « *.DOSIHDV » dans un fichier Excel.

Une matrice à deux dimensions contenant les valeurs V_i et D_i , (V_i =volume et de D_i = la dose de chaque élément de l'histogramme dose volume), a été ensuite stockée dans un fichier Excel. Les valeurs V_i « 201 valeurs » sont fournies par les fichiers « *.DOSIHDV » et les valeurs D_i sont calculées dans le fichier Excel par une méthode normalisée. La méthode normalisée, elle vaut dire que la valeur de dose D_i correspondant au volume V_i est obtenue en multipliant le numéro de voxel correspondant au volume V_i par la dose maximum distribuée à cet organe, et ensuite divisée par le numéro maximum de voxels qui égal à 201 dans notre cas (ce numéro est fixé par le logiciel ISOgray utilisé dans notre centre pour la planification du traitement en radiothérapie conformationnelle du cancer de la prostate).

Les valeurs V_i et D_i avec les paramètres biologiques appropriés ont été ensuite insérées dans les formules de l'EUD, de NTCP et de TCP pour comparer les résultats obtenus selon la formule de Antalok sur un CT d'un de nos patients avec les résultats obtenus selon le protocole du CAV.

Les formules mathématiques « telles que les intégrales » qui sont utilisés dans les formules de TCP et de NTCP ont été calculées par le logiciel « Maple », un logiciel propriétaire de calcul formel.

Les procédures décrites précédemment et concernant le calcul des valeurs d'EUD, de TCP et de NTCP sont utilisées dans le reste de ce mémoire.

Les résultats présentés dans les figures (V.12 ; a-c) nous montrent ainsi un gain d'environ 4Gr dans la valeur d'EUD au niveau de la paroi rectale et de la paroi vésicale et en conséquent un gain moyen d'environ 3% dans la valeur de NTCP. En revanche il y a une petite diminution de 0,4Gy dans la valeur d'EUD au niveau du PTV et une perte de 0,5% dans la valeur de TCP. Ce résultat obtenu sur un CT de nos 12 patients peut être généralisé pour nous permettre d'envisager d'appliquer nos nouvelles marges, obtenues avec la formule Antalok, en clinique au lieu de protocole actuel appliqué au centre Alexis Vautrin.

Au final, nous avons constaté donc que la prostate subit un mouvement aléatoire dans un environnement anatomique complexe; c'est-à-dire qu'il n'y a pas de position stable ; en conséquence, son traitement peut générer des complications au niveau des organes avoisinants. Dans cette optique, il est devenu nécessaire, lors du traitement de ce cancer, de prendre des marges adéquates prenant en compte la mobilité de la prostate notamment celle d'origine mécanique.

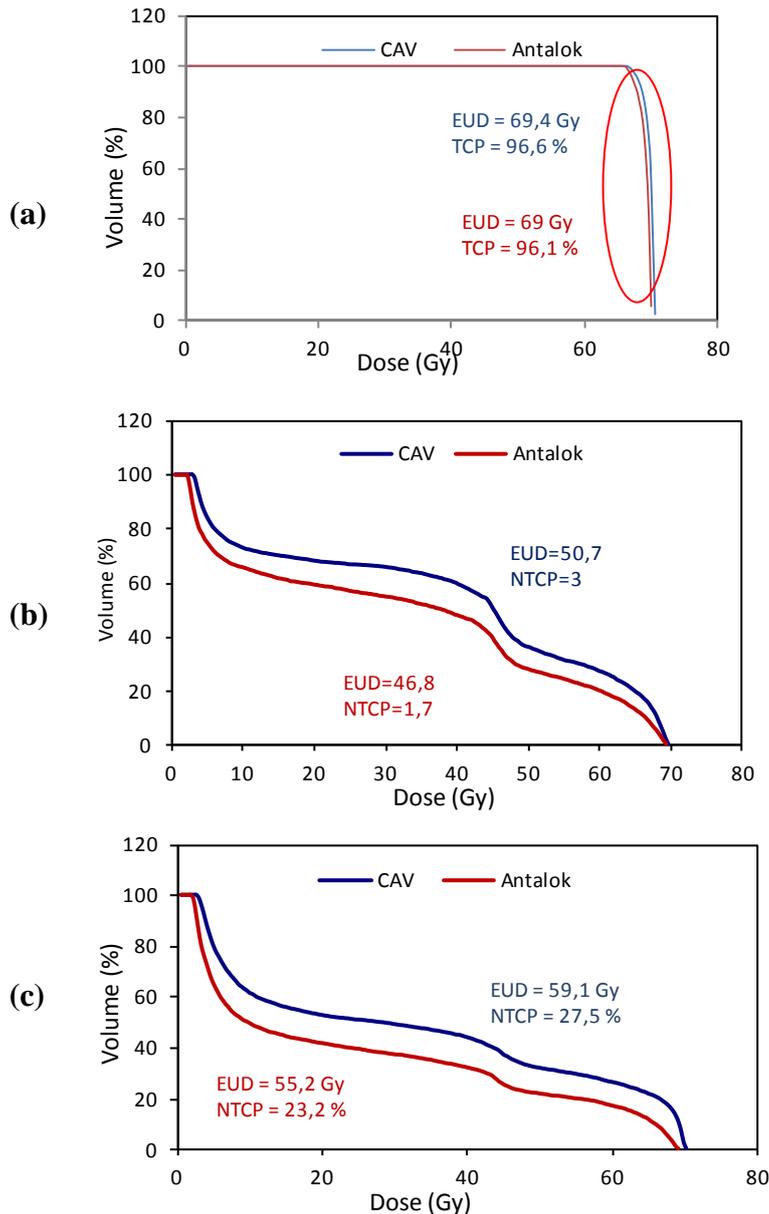


Fig. V.12 Comparaison des HDV a) du PTV, b) de la paroi rectale et c) de la paroi vésicale de CT du patient n°2 selon deux protocoles (notre nouvelle protocole créé en appliquant le formule Antalok sur nos résultats de variations des déplacements de la prostate, et le protocole actuelle de CAV), avec les valeurs d'EUD, de NTCP et de TCP.

V.3.2 Variations inter-fractionnelles du volume de la prostate

D'un point de vue urologique, la prostate est considérée comme un organe solide indéformable, c.à.d. qu'elle ne subit pas des variations dans le volume d'une séance de traitement à l'autre en radiothérapie. En revanche et de notre côté, nous avons constaté à partir de nos résultats cliniques (les images CBCT) que la prostate a subi une petite déformation et de petits changements dans son volume (voir figure V.13, 14).



Fig. V.13 Les dix contours de la prostate faits sur les 10 CBCT (en rouge) et le PTV initial (en bleu) fait sur le CT initial, pour l'un de nos patients.

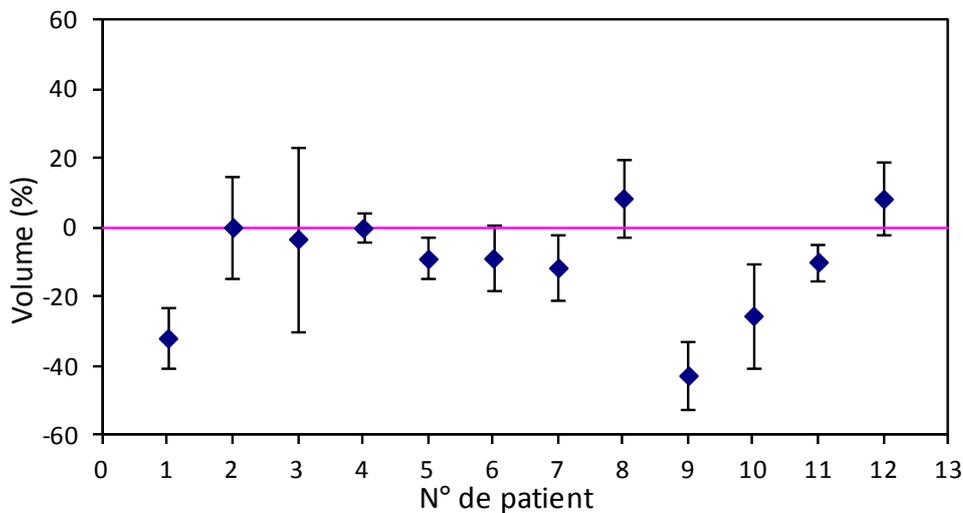


Fig. V.14 Moyenne et écart type des variations relatives des volumes de la prostate, obtenues à partir d'images CBCT au cours de 10 séances du traitement par rapport à ses volumes initiales sur le CT. Résultats de 12 patients.

Frank *et al.* [97] et Mohan *et al.* [98] ont également montré la variabilité dans le volume de la prostate d'une session à l'autre.

Nos résultats montrent des variations relativement importantes justifiant ce genre de contrôle et des études précises sur les marges.

V.3.3 Variations inter-fractionnelles des volumes de la vessie et du rectum

Cette partie de travail nous a donné une idée concrète de la façon de la variabilité du volume géométrique de la vessie et du rectum d'une séance à l'autre (Fig. V.15-18). Le protocole mentionné auparavant a été utilisé dans ce but.

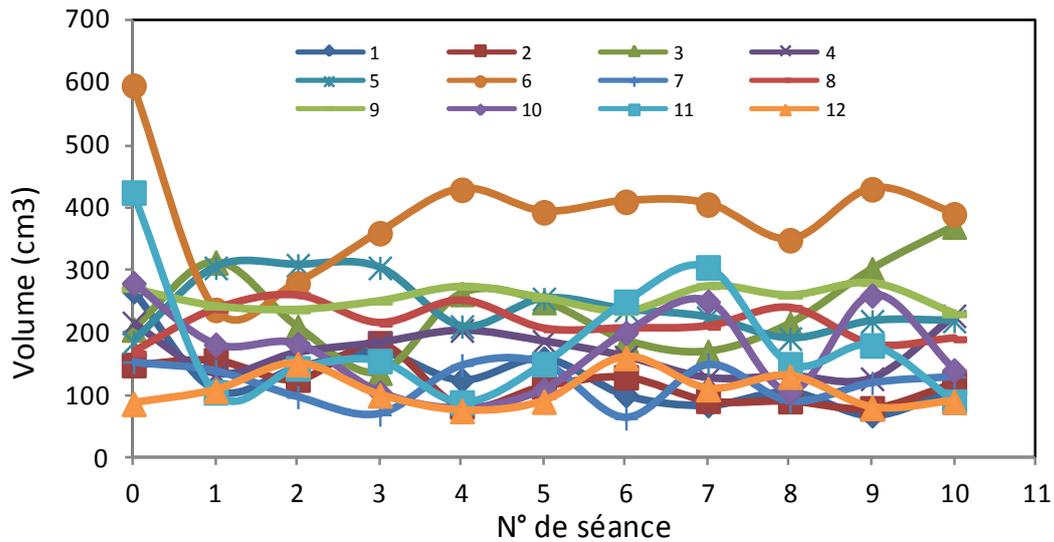


Fig. V.15 Les variations du volume de la vessie au cours du temps en fonction des images CBCT pour 12 patients. Les valeurs des volumes au temps zéro représentent le CT initial (le CT de la planification du traitement).

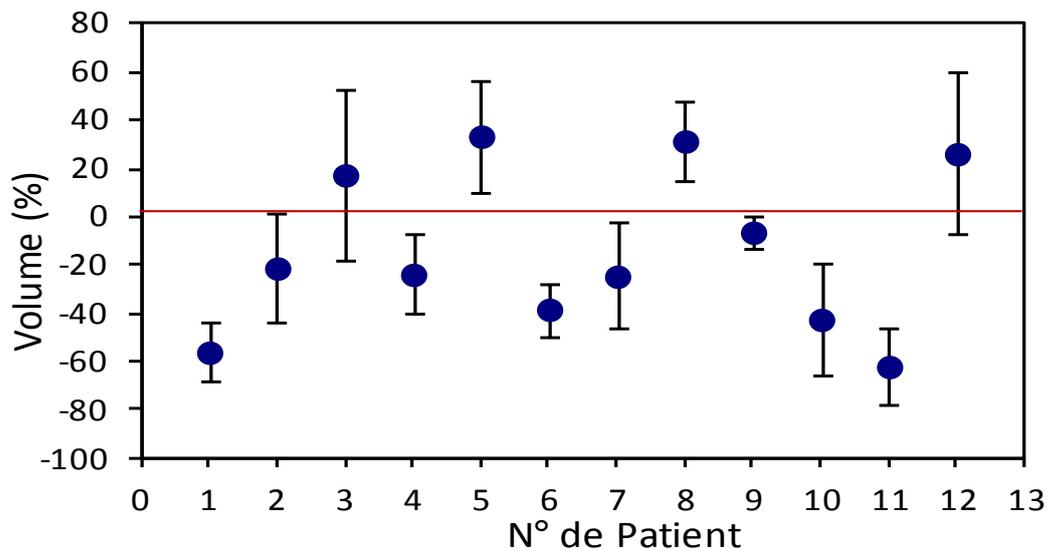


Fig. V.16 Les variations relatives du volume de la vessie au cours des séances du traitement obtenues avec les images CBCT, par rapport le CT initial de la planification. Les valeurs moyennes avec l'écart type sont tracées.

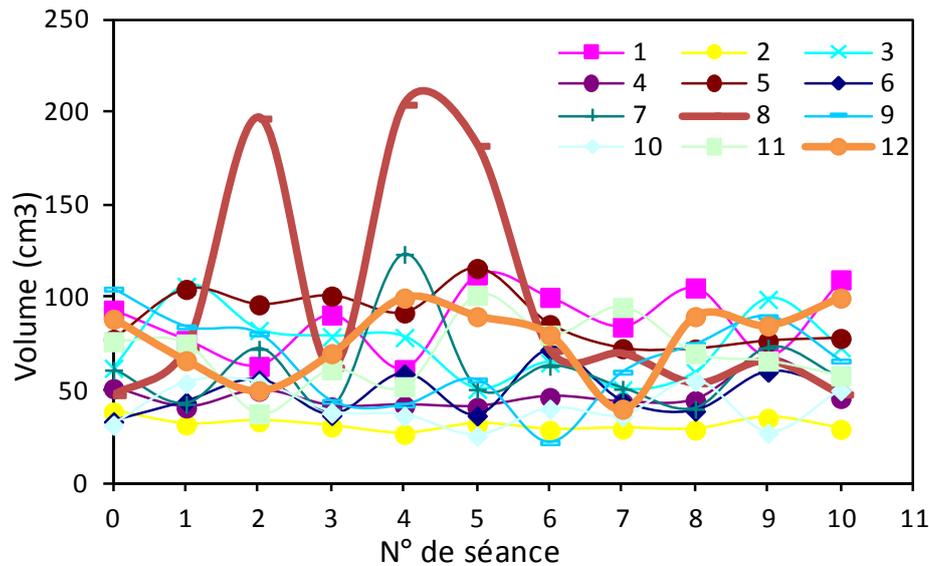


Fig. V.17 Les variations du volume du rectum au cours du temps en fonction des images CBCT pour 12 patients. Les valeurs des volumes au temps zéro représentent le CT initial (le CT de la planification du traitement).

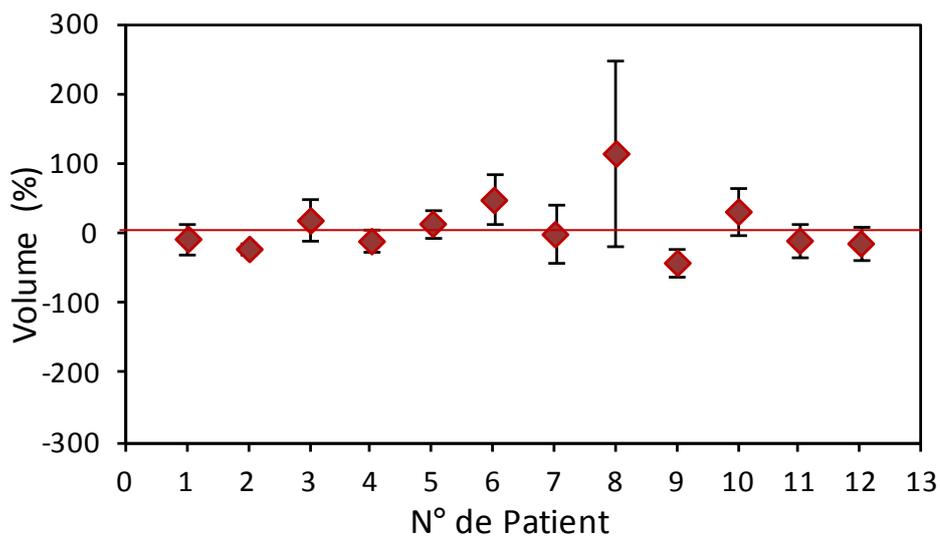


Fig. V.18 Les variations relatives du volume du rectum au cours des séances du traitement obtenues avec les images CBCT, par rapport le CT initial de la planification. Les valeurs moyennes avec l'écart type sont tracées.

Nos résultats sur les variations des volumes de la prostate, de la vessie et du rectum d'une séance à l'autre, sont intéressants en tant que tels mais aussi pour l'étude de l'optimisation du modèle biomécanique comme nous le verrons plus tard dans le chapitre suivant.

V.3.4 Impact dosimétrique de mouvement des organes pelviens

Nous allons montrer les résultats de l'impact dosimétrique de mouvement inter-fractionnel des organes pelviens sur les trois organes (la prostate, le rectum et la vessie), calculés à partir de notre base de données des images CBCT (voire table V.5).

Ces résultats cliniques obtenus avec les images CBCT sont ensuite utilisés comme une référence pour comparer nos résultats numériques obtenus par le modèle biomécanique comme nous le verrons dans le chapitre suivant.

Les questions suivantes étaient toujours à l'esprit lorsque nous avons commencé à travailler sur l'impact des mouvements pelviens:

- a) L'impact de ces mouvements des organes pelviens implique-t-elle nécessairement une radiothérapie adaptative pour tous les patients?
- b) La création d'un modèle de prévision des mouvements pelviens basé sur nos résultats des images CBCT peut-elle nous aider à prendre une décision comme : tel patient a-t-il besoin d'une radiothérapie adaptative ?, et ceci avant de commencer le traitement?
- c) Notre modèle biomécanique développé et optimisé, évolué dans le chapitre suivant peut-il prédire de façon acceptable ces mouvements pelviens au cours du traitement du cancer de la prostate ?

Ces questions sont les principaux axes de notre travail et nous essayons de trouver des réponses à ces questions au travers de ce mémoire de thèse.

En revenant aux résultats de l'impact dosimétrique des mouvements pelviens qui sont donnés dans la table (V.5) et qui sont obtenus en appliquant toujours notre protocole de traitement radiothérapique conformationnelle du cancer de la prostate (70 Gy prescrite).

Ces résultats peuvent être analysés en utilisant les contraintes actuelles du Centre CAV (Centre Alexis Vautrin) appliquée à l'organe cible et aux organes à risque (voir table V.6).

En ce qui concerne le PTV, la valeur de la dose minimale dans le PTV calculée sur les images CT de tous les patients est inférieure de 1Gy à la valeur prévue par le protocole. La différence entre la valeur de la dose minimale du PTV calculée à partir des images CT et à partir des images CBCT est petite ($\leq 1\%$).

Pour la dose maximale délivrée au PTV, les différences entre les calculs à partir des images CT et à partir des images CBCT sont aussi petites ($\leq 1\%$), et sont dans les tolérances que nous avons définies. Les observations faites sur les résultats de la dose maximale s'appliquent également sur la dose moyenne reçue par le PTV.

N° de patient	PTV		
	Dose min. (Gy)	Dose max. (Gy)	Dose moy. (Gy)
1	66,1 (65,4±0,3)	71,1 (71,5±0,3)	69,7 (69,5±0,1)
2	66,1 (66±0,4)	70,5 (70,6±0,4)	69,5 (69,7±0,4)
3	65,6 (65,6±0,3)	70,5 (70,2±0,3)	69,4 (69,4±0,2)
4	65,9 (65,7±0,4)	70,8 (70,8±0,4)	69,9 (70±0,4)
5	65,7 (65,9±0,2)	71,1 (71±0,1)	71,1 (70±0)
6	65,5 (66±1,4)	70,4 (70,6±0,1)	69,6 (69,7±0,2)
7	65,8 (65,5±0,9)	70,4 (70,3±0,1)	69,9 (69,7±0,2)
8	65,6 (65,8±1,2)	70,4 (70,6±0,1)	69,9 (69,6±0,2)
9	65,5 (64,9±1,2)	70,8 (71,2±1,5)	69,5 (69,5±0,1)
10	65,9 (65,1±0,7)	70,8 (70,5±0,1)	69,9 (69,7±0,1)
11	65,5 (65,1±0,2)	70,8 (70,8±0,1)	69,9 (70±0,1)
12	66,4 (66,6±0,1)	72 (72,1±0,1)	70,3 (70,4±0,1)

N° de patient	Paroi rectale		Paroi vésicale	
	Dose max. (Gy)	V65 (%)	Dose max. (Gy)	V62 (%)
1	71 (71,4±0,3)	22(40,0±4,8)	70,6 (70,1±0,4)	22(32,6±6,0)
2	69,7 (70,2±0,6)	22(35,0±5,3)	70,2 (70,2±0,3)	22(29,2±5,9)
3	70,2 (70±0,2)	18(19,8±2,1)	70 (70,1±0,2)	20(18,7±3,7)
4	70,6 (70,6±0,4)	29(28,8±2,6)	70,3 (70,5±0,4)	25(35,9±4,9)
5	70,5 (70,4±0,1)	30(24,0±3,1)	71 (71±0,1)	48(38,0±4,1)
6	70,4 (70,4±0,2)	42(24,6±5,3)	70 (70±0,2)	10(18,3±1,6)
7	70,2 (69,9±0,2)	22(18,7±5,3)	70,3 (70,1±0,1)	28(33,6±9,0)
8	70,4 (70,5±0,1)	20(16,3±3,4)	69,9 (70±0,1)	18(16,0±4,9)
9	73,8 (69,8±1,5)	50(20,8±5,2)	70,1 (70,4±1,8)	25(49,6±12,5)
10	70,6 (70,5±0,2)	25(18,2±1,1)	70,4 (70,2±0,1)	17(37,2±8,2)
11	70,6 (70,4±0,1)	28(9,2±2,0)	70,5 (70,6±0,1)	19(19,0±1,7)
12	70,9 (71,1±0,1)	18(21,0±1,4)	71,3 (71,2±0,2)	40(36,5±2,1)

Table V.5 Les résultats du protocole de radiothérapie pour le PTV, la paroi rectale et la paroi vésicale. Les valeurs de CT initiale et les moyenne ± l'écart type (entre parenthèses) des 10 CBCT de 12 patients sont représentés.

PTV	Paroi rectale	Paroi vésicale
Hétérogénéité +7 % à -5 % de la dose prescrite	Dmax ponctuelle ≤ 70Gy	Dmax ponctuelle ≤ 70Gy
Dmin ≥ 66,5Gy Dmax ≤ 74,9Gy	≤25 % vol. reçoit une dose ≥ 65Gy	≤ 50 % vol. reçoit une dose ≥ 62Gy

Table V.6 Les contraintes dosimétriques appliquée à l'organe cible et aux organes à risque (OAR) au Centre Alexis-Vautrin.

Au niveau des organes à risque, Dmax est un paramètre intéressant à corrélérer avec la survenue de complications. Nous montrons ainsi dans la table (V.5) les résultats de la paroi rectale et de la paroi vésicale de cet indice. Les valeurs de la dose maximale délivrée à la

paroi rectale et à la paroi vésicale montrent une surestimation de 1Gy par rapport aux valeurs prescrites dans nos contraintes pour 92% des patients. Les valeurs de la dose maximale obtenues à partir d'images CBCT pour tous les patients et pour la paroi rectale et vésicale sont très proches de celles obtenues pour le CT initial.

D'autres indices ont été employés, V_{65} pour la paroi rectale et V_{62} pour la paroi vésicale, et ont été étudiées pour évaluer l'impact dosimétrique des mouvements pelviens (prostate, rectum et vessie).

Les contraintes définies pour ces deux indices du CAV sont les suivantes :

Pour le rectum : V_{65} est le volume recevant plus de 65 Gy inférieur à 25%.

Pour la vessie : V_{62} est le volume recevant plus de 62 Gy inférieur à 50%.

Pour la paroi rectale (V_{65}) :

à partir des images CT, 42% des patients sont dans la tolérance,

à partir des images CBCT, 67% des patients sont dans la tolérance.

Globalement, pour les images CT et CBCT il y a une diminution dans les valeurs de V_{65} dans 58% des patients.

En conséquence, les résultats de V_{65} à partir des images CBCT sont meilleures que les valeurs obtenues à partir des images CT au niveau de la paroi rectale. Ce résultat nous amène à penser clairement que la planification initiale du traitement à partir des images CT peut être changée. Nous pouvons donc décider qu'une nouvelle planification est nécessaire en début du traitement pour tous les patients.

Pour la paroi vésicale, les valeurs de V_{62} ont été dans la tolérance pour toutes les images CT et CBCT. Nous constatons qu'il y a une différence intéressante entre les valeurs calculées à partir des images CT et celles calculées à partir des images CBCT. En général, les valeurs calculées à partir des images CT sont meilleures que celles calculées à partir des images CBCT.

Les valeurs de V_{65} et de V_{62} montrent donc clairement l'impact des variations dans les volumes de la paroi et de la paroi vésicale (Fig. V.15-18) au cours du traitement sur le plan dosimétrique (table V.5).

Nous avons également étudié l'impact dosimétrique des mouvements des organes pelviens (rectum, vessie et prostate) en utilisant les concepts d'HDV, d'EUD, TCP, et de NTCP (voir table V.7).

Les résultats de NTCP des parois rectales et vésicales et le TCP de la prostate peuvent être comparés aux travaux de Song *et al.* [93]. Song a montré que les valeurs de TCP au cours du temps sont proches des valeurs de TCP du CT initial pour la majorité des patients (une étude sur 5 patients) à l'aide de la technique de recalage sur les tissus mous et/ou avec la technique de recalage osseuse. Comme il est noté dans la table (V.7), la différence dans les valeurs de TCP a été généralement $\leq 2\%$ sur 92% de nos patients.

En termes de NTCP, la différence dans les valeurs de NTCP pour la paroi vésicale est $\leq 2\%$ sur tous les patients. Des résultats similaires peuvent être remarqués pour la paroi rectale, mais

seulement sur 75% de nos patients, pour le reste (25%), la différence entre la valeur de NTCP de CT initial et les valeurs des CBCT peut atteindre 6%.

Comme il est montré également dans la table (V.7), la différence dans les valeurs d'EUD était d'environ 2% (sur 92% des patients), 1,5% (sur tous les patients) pour la paroi vésicale et la prostate, respectivement. La différence dans les valeurs d'EUD de la paroi rectale entre le CT initiale et les CBCT peut atteindre 10% dans 50% des patients et 2% chez les patients restants.

Une comparaison entre les résultats d'EUD et de NTCP de la paroi rectale montre l'intérêt d'utiliser le NTCP comme un facteur jugeant de l'efficacité d'une technique ou d'une méthode dans l'optimisation de la planification du traitement en radiothérapie.

D'autre part, nous avons calculé l'aire (superficie) sous l'HDV pour tous les volumes étudiés (voir table V.7), au lieu de comparer les HDV sur une seule figure (Fig. V.19) difficile pour la compréhension des résultats. Nous constatons que la différence entre les valeurs de l'aire sous l'HDV à partir des images du CT initial et pour les images CBCT a été significative pour 67% des patients pour la paroi vésicale et pour 34% des patients pour la paroi rectale. Cela signifie que, dans ces cas, l'HDV des images du CT initial est le mieux adapté et optimisé pour le traitement. En revanche, les résultats de l'aire sous l'HDV de la prostate entre les valeurs de CT et les CBCT étaient proches, cela signifie que dans le cas de la prostate (l'organe cible dans le traitement) le TCP et l'EUD sont plus intéressants à étudier que les HDV.

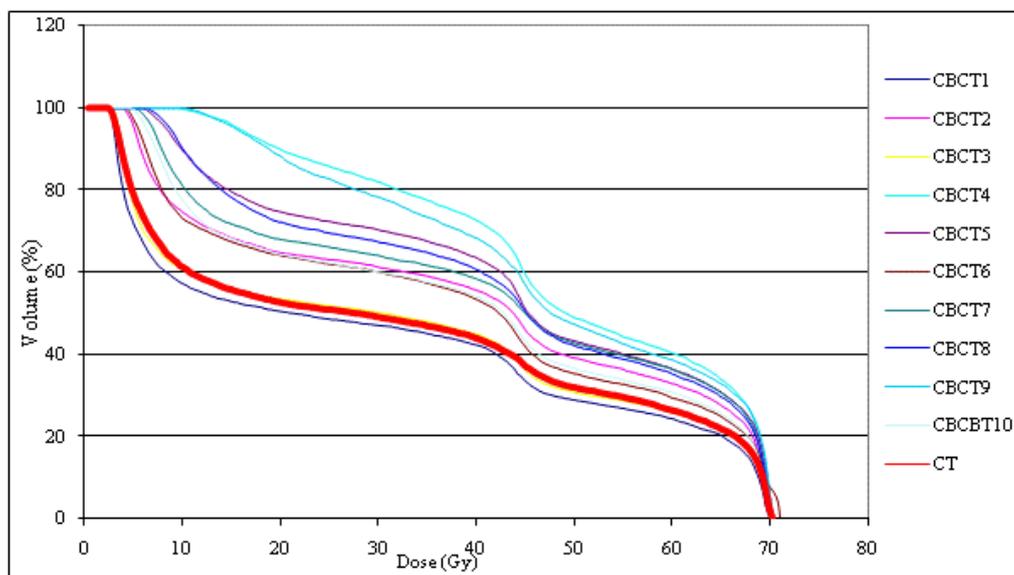


Fig. V.19 Exemple représente les variations de l'HDV d'une séance à l'autre de la paroi vésicale d'un de nos patients. Courbe rouge représente l'HDV du CT initial et les autres représentent les HDV obtenues au cours du traitement en réalisant les images CBCT.

Table V.7 Résultats de l'EUD, de TCP, de NTCP, et de l'aire sous l'HDV pour le CTV, pour la paroi rectale et la paroi vésicale. Valeurs utilisant l'imagerie CT et moyennes \pm l'écart type (entre parenthèses) utilisant les 10 CBCT de 12 patients.

Paroi vésicale			
N° de patient	EUD (Gy)	NTCP (%)	L'aire sous l'HDV (%.Gy)
1	60 (60,4 \pm 1,3)	30,9 (31,2 \pm 1,1)	2791 (3666 \pm 429)
2	59,1 (60,7 \pm 1,2)	30,1 (31,5 \pm 1,1)	3190 (4057 \pm 566)
3	57,8 (57,5 \pm 1)	28,9 (28,7 \pm 0,9)	2761 (2671 \pm 381)
4	60 (61,6 \pm 0,9)	30,9 (32,3 \pm 0,8)	3596 (4440 \pm 336)
5	63,7 (62,2 \pm 0,6)	34,2 (32,8 \pm 0,5)	5318 (4400 \pm 336)
6	54,8 (56,4 \pm 1)	26,4 (27,8 \pm 0,8)	1686 (2204 \pm 336)
7	59,8 (60,5 \pm 1,6)	30,7 (31,3 \pm 1,5)	3276 (3885 \pm 823)
8	58,3 (56,8 \pm 1,3)	31 (29,5 \pm 0,9)	2781 (2259 \pm 376)
9	58,3 (57,3 \pm 1)	29,1 (28,3 \pm 1,2)	2746 (2515 \pm 215)
10	59,7 (62,9 \pm 2,8)	29,6 (30,2 \pm 0,8)	3355 (4637 \pm 953)
11	57,3 (61,9 \pm 3,2)	30,1 (31,2 \pm 1,3)	2345 (4012 \pm 761)
12	58,2 (57,6 \pm 2,3)	31,2 (30,8 \pm 1,1)	2510 (3524 \pm 612)
Paroi rectal			
N° de patient	EUD (Gy)	NTCP (%)	L'aire sous l'HDV (%.Gy)
1	51,7 (57,9 \pm 1,2)	4,4 (9,3 \pm 1,6)	4008 (5064 \pm 301)
2	50,7 (57,1 \pm 1,6)	4,2 (8,5 \pm 1,2)	3816 (5087 \pm 355)
3	48,8 (50 \pm 1,6)	3,3 (3,9 \pm 0,5)	3668 (3810 \pm 272)
4	54,9 (55 \pm 1)	6,8 (6,9 \pm 0,7)	4755 (4977 \pm 166)
5	56,1 (54,3 \pm 1)	7,7 (6,3 \pm 0,6)	4875 (4626 \pm 243)
6	60 (52,7 \pm 2,1)	11,1 (5,4 \pm 1,4)	5608 (4162 \pm 372)
7	53,8 (52,1 \pm 2,4)	6,1 (5,5 \pm 1,5)	4957 (4631 \pm 393)
8	55,3 (50,7 \pm 2)	7,2 (5,8 \pm 1,4)	5232 (4191 \pm 501)
9	57,3 (48,1 \pm 4,1)	8,4 (7,2 \pm 1,3)	5336 (4087 \pm 601)
10	66,4 (56,2 \pm 3,2)	9,5 (10,2 \pm 0,8)	6545 (5264 \pm 549)
11	55,4 (54,3 \pm 1)	10,5 (11,2 \pm 1,7)	5225 (5214 \pm 243)
12	52 (53 \pm 2,1)	11 (10,2 \pm 0,3)	5350 (5350 \pm 212)
CTV			
N° de patient	EUD (Gy)	TCP (%)	L'aire sous l'HDV (%.Gy)
1	70,2 (70 \pm 0,1)	96,9 (97,1 \pm 0,5)	7004 (6988 \pm 11,3)
2	69,9 (70,1 \pm 0,3)	96 (97 \pm 0,4)	6978 (6996 \pm 32,8)
3	69,9 (69,8 \pm 0,1)	95,6 (97 \pm 0,6)	6979 (6965 \pm 13,2)
4	70,1 (70,2 \pm 0,3)	97 (98 \pm 0,4)	6994 (7007 \pm 34,4)
5	70,3 (70,2 \pm 0,3)	98 (98,5 \pm 0,5)	7026 (7018 \pm 5)
6	70 (70 \pm 0,1)	96,9 (97,1 \pm 0,5)	6982 (6989 \pm 8)
7	69,1 (69,9 \pm 0,1)	95,1 (97,2 \pm 0,5)	6986 (6983 \pm 9,8)
8	69,3 (70 \pm 0,1)	92,4 (97,4 \pm 0,1)	6985 (6989 \pm 17,4)
9	70,3 (69,8 \pm 0,4)	98,5 (97,3 \pm 0,5)	6959 (6975 \pm 32)
10	69,5 (70 \pm 0,1)	96 (97,4 \pm 0,1)	6996 (6984 \pm 15,8)
11	70,2 (70,1 \pm 0,1)	97,6 (97,5 \pm 0,2)	7008 (7009 \pm 12,5)
12	70,1 (70 \pm 0,1)	97 (97,5 \pm 0,7)	7001 (7002 \pm 12)

En outre, dans notre étude, nous n'avons pas utilisé ces concepts (HDV, TCP, NTCP, EUD) pour évaluer les plans du traitement, mais plutôt pour étudier les conséquences dosimétriques des mouvements pelviens au cours du traitement et par conséquent de comparer ces variations avec celles fournies par nos modèles biomécaniques (voir le chapitre suivant).

V.4 Discussion

Après avoir montré les résultants de mouvement inter-fractionnel des organes pelviens et l'impact dosimétrique de ce mouvement pour les 12 patients, nous allons discuter et comparer nos résultats avec ceux d'autres études dans ce domaine :

- Bylund *et al.* [99] ont étudié le mouvement inter-fractionnel de la prostate sur un total de 984 images de MV CBCT quotidienne pour 24 patients. La stratégie de ce travail a été basée sur deux axes :

- 1) un calcul, avant traitement, des déplacements de la table du traitement lors de repositionnement du patient se basant sur un recalage physique de l'ensemble de données de l'image MV CBCT sur l'image CT de la planification, a été utilisé comme une mesure du mouvement inter-fractionnel quotidien,

- 2) un recalage osseux a été réalisé compensant le désalignement osseux (accompli lors l'axe 1 du travail).

En fait, cet auteur a proposé la procédure de calcul des déplacements de la table de traitement, en se basant sur un recalage physique des structures osseuses, dans l'intention de mesurer le déplacement du mouvement de l'organe cible (la prostate). Mais comme il est connu actuellement que l'organe cible se déplace indépendamment des structures osseuses pelviennes, l'auteur a utilisé la procédure du recalage osseux mais en off-line pour n'étudier que les vrais mouvements internes de la prostate.

La conclusion de ce travail peut être résumée ainsi:

- 1) l'imagerie MV CBCT est un moyen non invasif pour surveiller et corriger quotidiennement le mouvement inter-fractionnel de la prostate,
- 2) la mesure du mouvement inter-fractionnel faite avec les images MV CBCT est similaire à d'autres mesures, en particulier dans la direction AP où le mouvement est le plus grand,
- 3) les images MV CBCT acquises au cours des 6 premiers jours du traitement peuvent être utilisées pour réduire les marges du traitement dans l'axe AP d'environ 50%, en éliminant tous les désalignements osseux.

Nous avons suivi, dans une partie de notre travail, la même stratégie concernant le calcul des marges de traitement à partir des mesures de variations inter-fractionnel de la prostate d'une séance à l'autre. Cette mesure qui a été faite en employant la méthode du recalage

osseux en off-line de l'imagerie CBCT sur l'imagerie CT afin de ne garder que les effets des mouvements des organes internes pelviens.

A partir de nos résultats, nous avons donc vu que le mouvement inter-fractionnel de la prostate est plus grand dans l'axe AP (résultat similaire à celle de Bylund). En revanche, une réduction intéressante dans la marge du traitement du PTV est réalisable quand nous ne prenons que l'effet du mouvement interne de la prostate et quand la procédure du positionnement ou repositionnement du patient sur la table du traitement est parfaitement effectuée.

- Quelques études récentes (Reddy et al. [100], Heemsbergen et al. [101]) ont suggéré que les déplacements de la prostate du côté postérieur sont plus importants lorsque le rectum est distendu le jour de la planification du traitement sur le CT initial, et vice versa. Le déplacement antéro-postérieure de la prostate est ainsi lié au volume du rectum le jour de la planification du traitement sur le CT. En fait, le thème de ces études sur les facteurs qui influencent le mouvement de la prostate est un thème actuel et intéressant parce qu'il aide à mieux comprendre les implications de l'ampleur et de la fréquence du mouvement de la prostate sur les marges du traitement.

Nous avons donc, et à partir de la stratégie proposée par ces études, étudié la relation entre les déplacements de la prostate et le volume du rectum (Fig. V.20).

Nous avons ainsi trouvé une faible corrélation entre le déplacement de la prostate et la taille du rectum (le volume dans notre étude). Notre résultat est similaire à celui observé par l'équipe de Bylund. Bien que les travaux référencés par Reddy soutiennent l'hypothèse que les grands volumes rectaux observés au cours de la planification du traitement sont corrélés avec les futurs déplacements prostatiques en postérieur, nous n'avons pas observé dans notre étude cette corrélation. Cela donne à penser que des études plus larges utilisant l'imagerie quotidienne « on line » avec un contourage rectale quotidien sont nécessaires pour répondre à cette question importante.

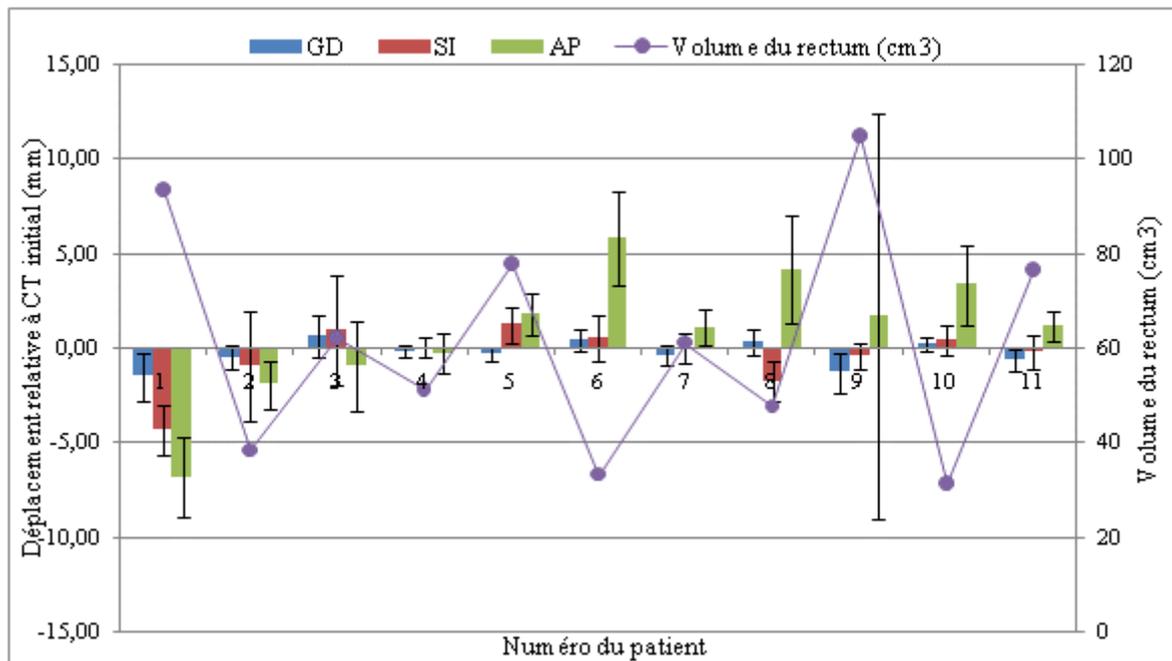


Fig. V.20 Etude de la corrélation entre les déplacements de la prostate au cours du traitement et le volume du rectum contourné sur de CT de la planification. Les valeurs moyennes du centre de masse de la prostate de 11 patients sur 10 séances du traitement dans les trois axes avec ses écarts type reliés en fonction de volume du rectum initial ont été tracés.

- Peng *et al.* [102] ont caractérisé quantitativement les variations inter-fractionnels et leur impact dosimétrique en radiothérapie pour le cancer de la prostate, en utilisant une base de données de 486 tomodensitométries (CT) quotidiennes acquises pour 20 patients atteints du cancer de la prostate et traités avec un repositionnement guidé par CT quotidien en employant un système combiné de l'accélérateur linéaire avec un CT-sur-rail.

La méthode suivie dans le travail de ce auteur était de contourer la prostate, le rectum et la vessie sur chacune des données CT quotidiennement et les comparer avec ceux du CT de la planification. La dose délivrée a été reconstruite comme pour le plan initial sur le CT quotidien en tenant compte du repositionnement approprié.

Les résultats retenus de ce travail peuvent résumés dans les points suivants :

- les distributions de la dose délivrées quotidiennement étaient généralement inférieures à la distribution de la dose prévue (planifiée) pour la couverture de la cible et/ou pour l'épargnant de la structure normale. Par exemple, pour environ 5% des séances de traitement, le volume de la prostate recevant 100% de la dose prescrite a diminué d'une façon spectaculaire (15-20%) par rapport à sa valeur planifiée. En revanche, nous avons vu dans notre travail que pour le PTV, 59% de nos patients reçoit une dose moyenne, aux cours des séances du traitement, similaire ou inférieure à la dose prescrite ce qui rend nos résultats comparables, dans un de ses parties, aux celles observés par l'équipe de Peng.

b) L'ampleur des variations inter-fractionnels et leur effet dosimétrique montrent, statistiquement, que le repositionnement standard actuel du patient utilisant l'alignement de la prostate pourrait être suffisant pour les deux tiers des séances, mais pour le reste des séances, une stratégie de correction « online », telle que le replanification « online », est nécessaire. Notre idée a été ainsi de créer et d'optimiser un modèle biomécanique pour nous aider à prédire les mouvements pelviens au cours du temps et à décider quel patient a vraiment besoin une correction géométrique et/ou dosimétrique « online ».

- Frank *et al.* [97] ont quantifié également la variabilité inter-fractionnelle dans les positions de la prostate au cours des séances de la radiothérapie par modulation d'intensité (RCMI) en utilisant un système combiné d'une tomographie (CT) avec l'accélérateur linéaire et ils ont évalué aussi l'impact des changements des volume du rectum et de la vessie.

Franck a trouvé que le volume moyen du rectum au cours du traitement était de 35 à 140cm³ et était plus grand que le volume rectal mesuré sur le CT de la planification dans 61% des images CT quotidiennes (Examens effectués au cours des séances du traitement). Il a trouvé également que le volume de la vessie moyenne au cours du traitement était de 120 à 381cm³, et que pour 90% des volumes de la vessie calculés sur les images CT quotidiennes étaient plus petits que les volumes de la vessie mesurés sur le CT de planification.

Dans notre travail nous avons trouvé que le volume moyen du rectum par patient au cours du traitement était de 30 à 102cm³ et était plus grand que le volume rectal mesuré sur le CT de la planification dans 42% des images CBCT quotidiennes.

Nous avons trouvé également que le volume de la vessie moyenne au cours du traitement était de 110 à 368cm³, et que 60% des volumes de la vessie calculés sur les CBCT quotidiennes étaient plus petits que les volumes de la vessie mesurés sur le CT de planification.

D'une autre part, Franck a montré que les changements dans le volume rectal sont corrélés avec les déplacements antérieure (AP) et supérieure (SI) de la prostate dans 73% et 27% des images CBCT quotidiennes, respectivement. Il a montré aussi que les variations AP et SI de la prostate étaient corrélés avec les changements du volume de la vessie dans 27% et 13% des scans quotidiens.

Nous avons aussi trouvé dans notre travail qu'il y a une corrélation entre les changements dans le volume du rectum et de la vessie avec les déplacements AP et SI de la prostate (Fig. V.21).

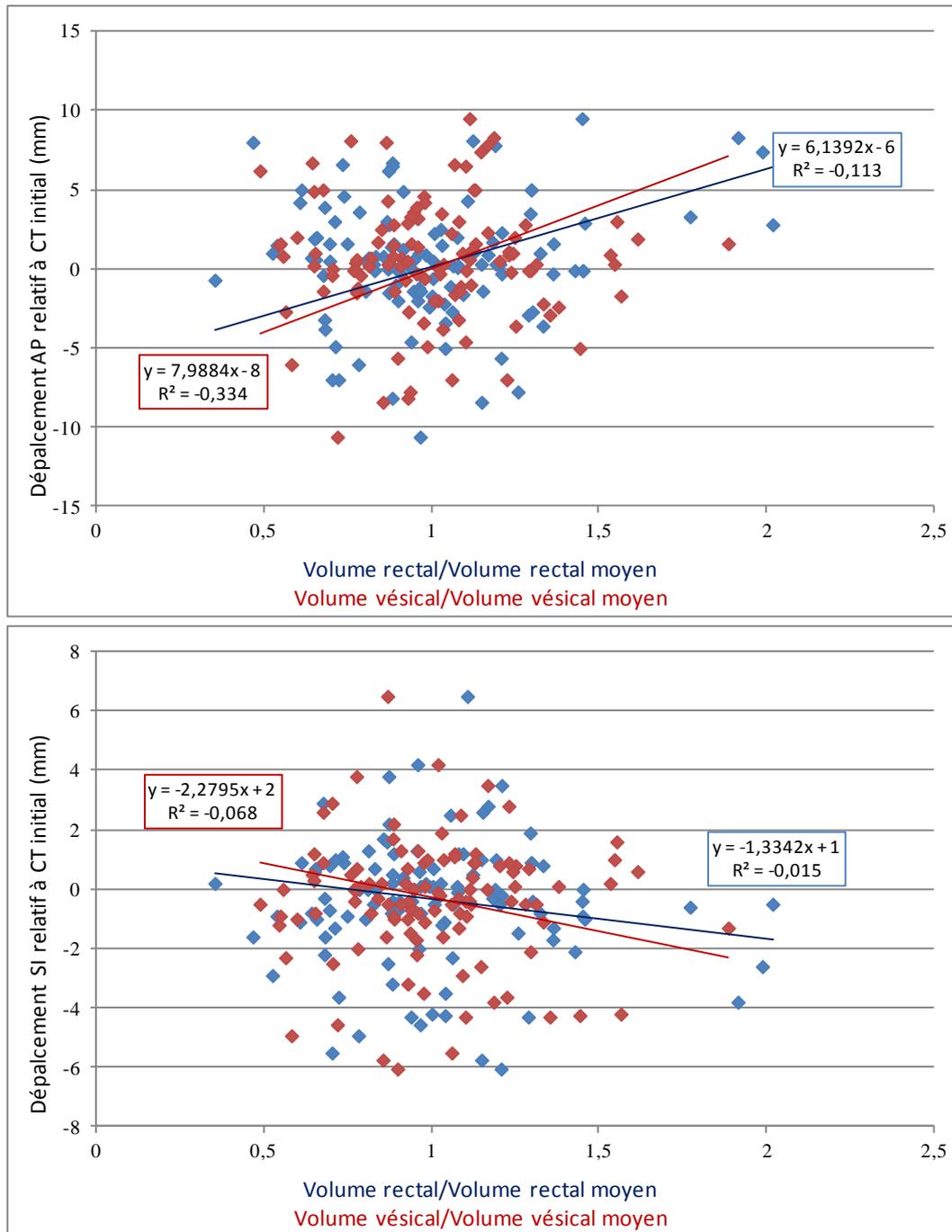


Fig. V.21 La variabilité aléatoire antérieur-postérieure (AP) et supérieur-inférieur (SI) de la prostate en fonction du changement du remplissage rectal et vésicale (données combinés de tous nos patients).

Nous avons constaté que les variations de position de la prostate au cours du traitement étaient le plus grandes dans le sens AP, où elle pourrait atteindre 11mm (Fig. V.22a) et le moins dans l'axe latéral (Fig. V.22c).

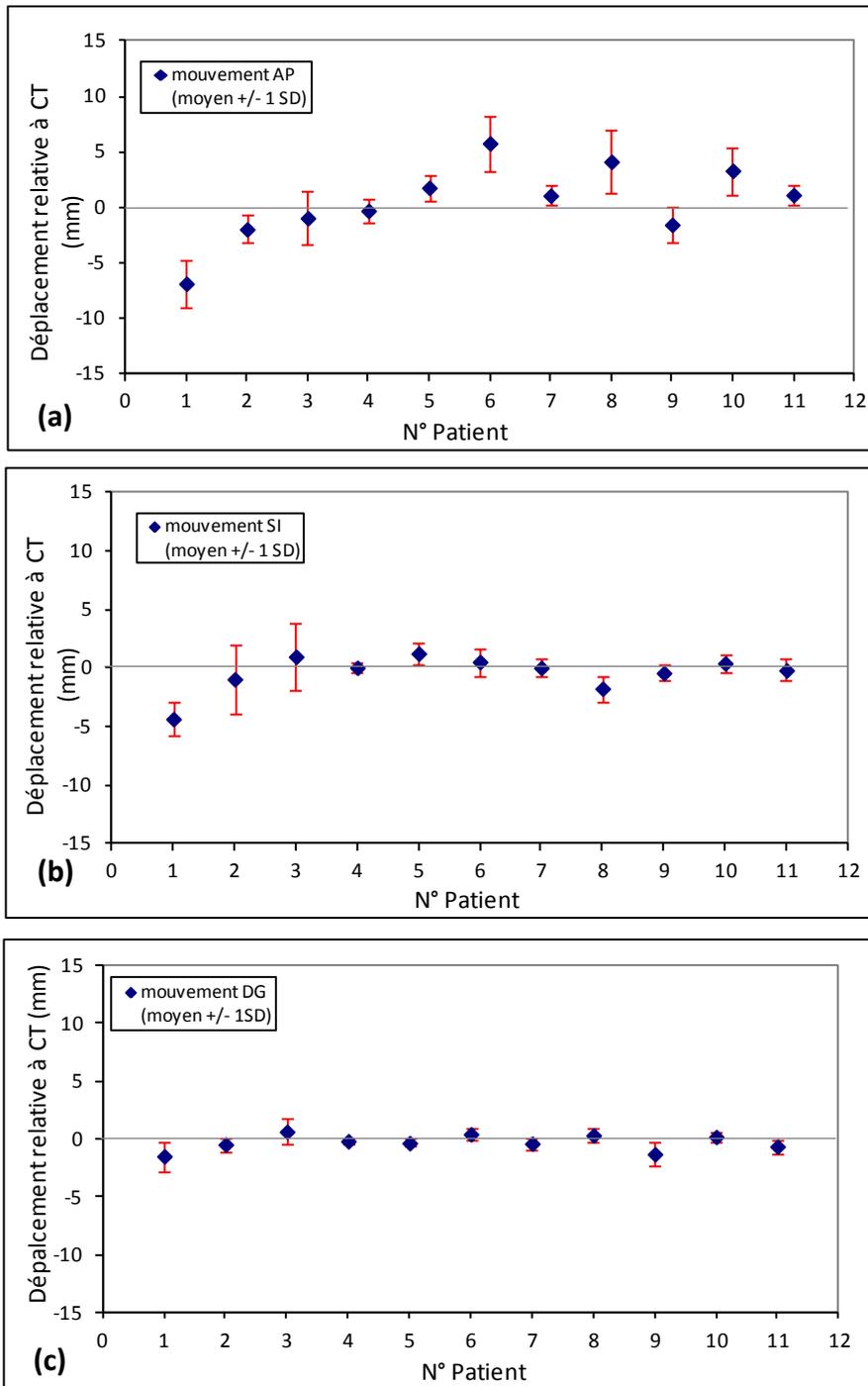


Fig. V.22 Le déplacement de la prostate dans les 3 directions (moyennes et +/- écart type) :

(a) antéro-postérieure (AP) (les valeurs positives représentent les déplacements en antérieur et les valeurs négatives représentent les déplacements en postérieur),

(b) supérieur-inférieur (SI) (les valeurs positives représentent les déplacements en supérieur et les valeurs négatives représentent les déplacements en inférieur),

(c) latérales (gauche-droite (GD)) (les valeurs positives représentent les déplacements vers la droite et les valeurs négatives représentent les déplacements vers la gauche).

En revanche, nos résultats sur les déplacements de la prostate, qui sont calculés à partir des variations du centre de la masse de la prostate au cours des séances de CBCT, nous ont permis de calculer des nouvelles marges PTV (voir table V.2). Nous avons trouvé que des marges isotropes de 2 mm, 4 mm, 7 mm pouvaient couvrir le mouvement interne de la prostate dans 90% du temps dans les directions DG, SI, et AP, respectivement. La fréquence de la prostate « ratée » en fonction de la taille de marge est représentée sur la figure V.23.

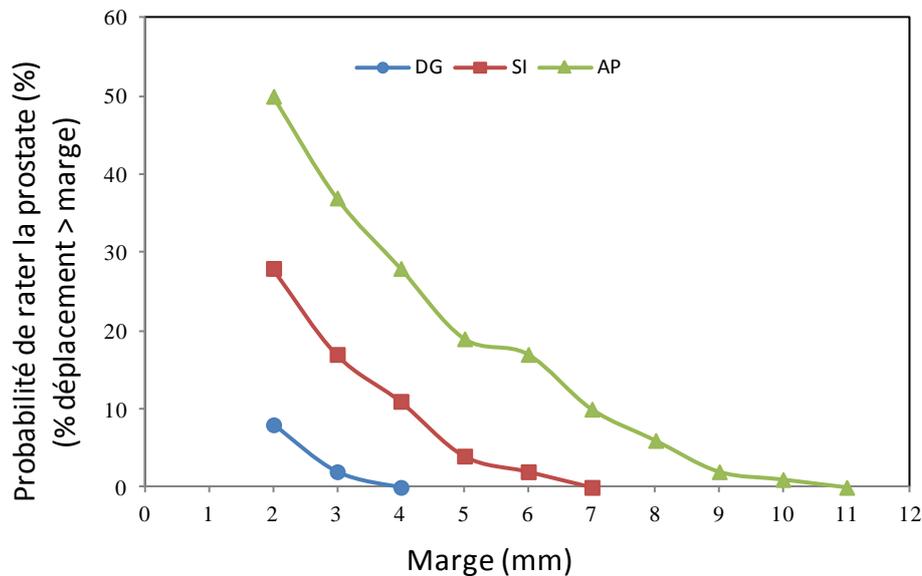


Fig. V.23 Probabilité de rater la prostate en fonction de la taille de la marge. La variation interne de la prostate seulement a été prise en considération.

Nos nouvelles marges montrées dans la table (V.2) et qui sont calculées à partir du modèle Antalok (2, 4, 3 mm dans les directions DG, SI, AP respectivement) semblent donc plus appropriées au traitement.

V.5 Conclusion

Dans cette partie de notre travail nous avons analysé et quantifié la variabilité dans la position de la prostate et dans les volumes rectal et vésical au cours de la radiothérapie conformationnelle du cancer de la prostate. Les résultats ont été obtenus en étudiant une base de données de 10 images CBCT/par patient acquises directement avant les séances du traitement.

Le mouvement dominant de la prostate s'est produite dans la direction AP, puis dans la direction SI.

Nos résultats indiquent que, sans moyen de localisation de la prostate et en ne tenant pas compte des incertitudes de repositionnement, des marges isotropes des 3 mm, 7 mm, 8 mm

dans les directions AP, SI, et latérale, respectivement, de la prostate pourrait se révéler suffisantes.

Les positions de la prostate sont affectées par l'ensemble de la distension rectale et vésicale. La différence systématique entre le volume du rectum et la vessie sur le CT de planification et sur le CBCT (ou CT) quotidien au cours des séances de radiothérapie mérite une attention. Ces changements critiques dans les volumes des organes soulèvent la question de la pertinence des histogrammes dose-volume calculée uniquement sur la base de l'imagerie de planification du traitement. Nous avons étudié l'effet dosimétrique de ces variations anatomiques au cours de RT pour pouvoir faire des prédictions plus précises de la tolérance des tissus sains.

Enfin, les images CBCT utilisées dans cette partie du travail ont été servies pour afin d'optimiser le modèle biomécanique initial (voir chapitre VI) et en conséquence pour obtenir des valeurs numériques des changements dans la position de la prostate et dans les volumes de la vessie et du rectum au cours du temps.

Dans le chapitre suivant, une comparaison entre les résultats CBCT (résultats cliniques) et les résultats de notre modèle biomécanique optimisé (résultats numériques) est montrée:

Pour le déplacement du centre de masse de la prostate au cours du temps par rapport à sa position initiale dans les trois directions,

pour les variations des volumes de la vessie et le rectum d'une session à l'autre et pour l'impact dosimétrique des mouvements.

CHAPITRE VI : MODELISATION DES MOUVEMENTS ET DEFORMATIONS DES ORGANES PELVIENS

CHAPITRE VI : MODELISATION DES MOUVEMENTS ET DEFORMATIONS DES ORGANES PELVIENS

VI.1 Introduction

La prostate subit un mouvement aléatoire dans un environnement anatomique complexe; ne possédant pas une position stable, son traitement peut générer des complications au niveau des organes avoisinants. Dans cette optique, il devient nécessaire, lors du traitement de ce cancer, d'englober non seulement la tumeur, mais aussi des marges prenant en compte la mobilité de l'organe et l'ensemble des erreurs liées à la préparation et à la mise en place du traitement. Cependant, les radiothérapeutes utilisent des marges autour du volume tumoral de la glande qui peuvent empiéter sur les organes sains voisins. Il convient donc de réduire ces marges en prenant en compte la mobilité de la prostate, notamment celle d'origine mécanique.

A cette fin médicale, des recherches sont engagées, depuis quelques années au Centre Alexis Vautrin de Nancy ayant pour objectif ultime la minimisation des risques de complications au niveau des organes avoisinants, tout en augmentant le gain thérapeutique du traitement pour le cancer de la prostate.

Le travail de thèse de Keros *et al.* [3] au CAV fait partie de ces recherches. Il a porté sur l'analyse, la compréhension et la quantification de la mobilité de la prostate dans son environnement anatomique. Keros *et al.* ont mené une étude expérimentale sur une personne défunte, qui consistait à faire varier le volume des poumons, du rectum et de la vessie et à observer la réaction des organes et plus particulièrement celle de la prostate (Fig. VI.1). Les marges ont été mesurées avant et après la quantification du mouvement de la glande dû aux distensions rectale, vésicale et pulmonaire. Ainsi, ce premier travail a montré que l'utilisation d'outils en temps réel pour localiser la prostate permet une planification d'une nouvelle irradiation avec une marge améliorée. Ce travail a constitué ensuite le point de départ pour l'étude menée par Boubaker *et al.* [5] sur la modélisation des mouvements et déformations des organes pelviens au cours du temps.

Cette étude stipule que les organes anatomiques peuvent être considérés soit comme des corps rigides (tels que les os) soit comme des corps déformables (tels que la prostate et le rectum), caractérisés par leurs propriétés mécaniques, à savoir l'élasticité, la viscosité et l'anisotropie. Ces corps interagissent entre eux sous l'effet des efforts extérieurs comme la pression due à la respiration, les pressions intra-rectale et intra-vésicale. Ils sont soumis à des blocages imposés par les os et les ligaments (Fig. VI.2). Il en résulte des déformations et/ou des déplacements de ces entités anatomiques, occasionnant des contacts directs entre eux, avec un coefficient de frottement qui peut être variable. La mécanique des milieux continus est apparue alors comme un cadre de modélisation adéquat, susceptible de

prendre en compte ces interactions en vue de simuler numériquement les mouvements au sein de la région pelvienne, et notamment ceux de la prostate.

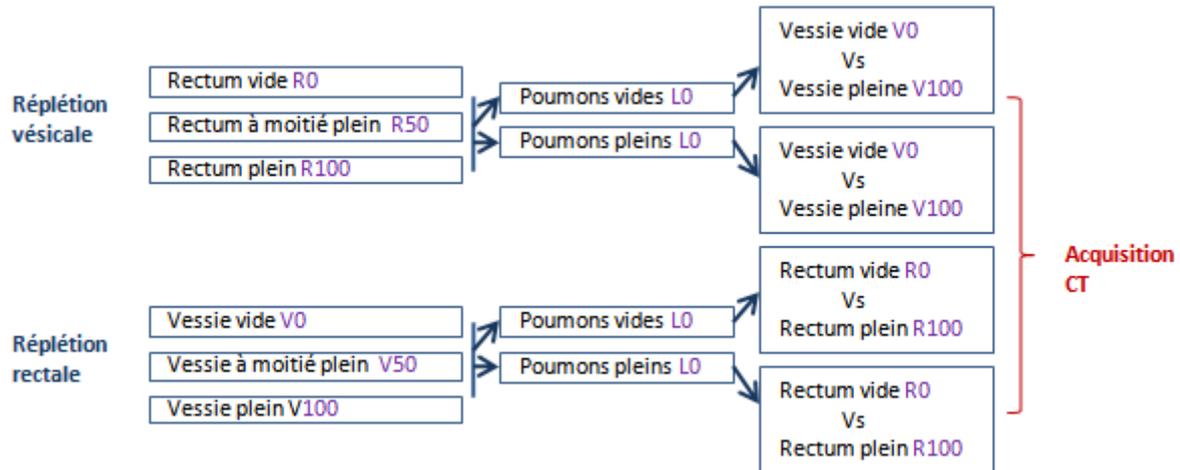


Fig. VI.1 Les différentes configurations de réplétions réalisées par Keros *et al.* (2006) dans son expérience permettant de cerner le mouvement des organes pelviens, notamment celui de la prostate.

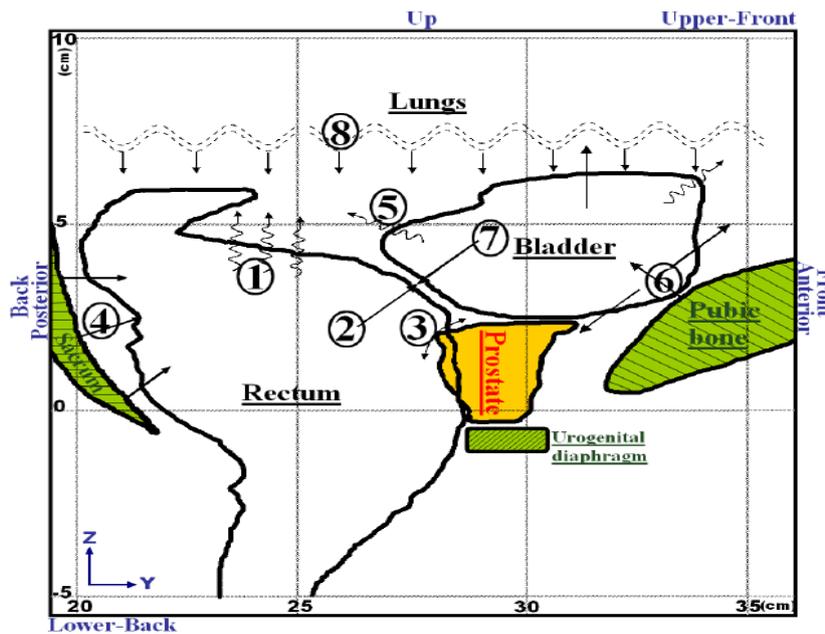
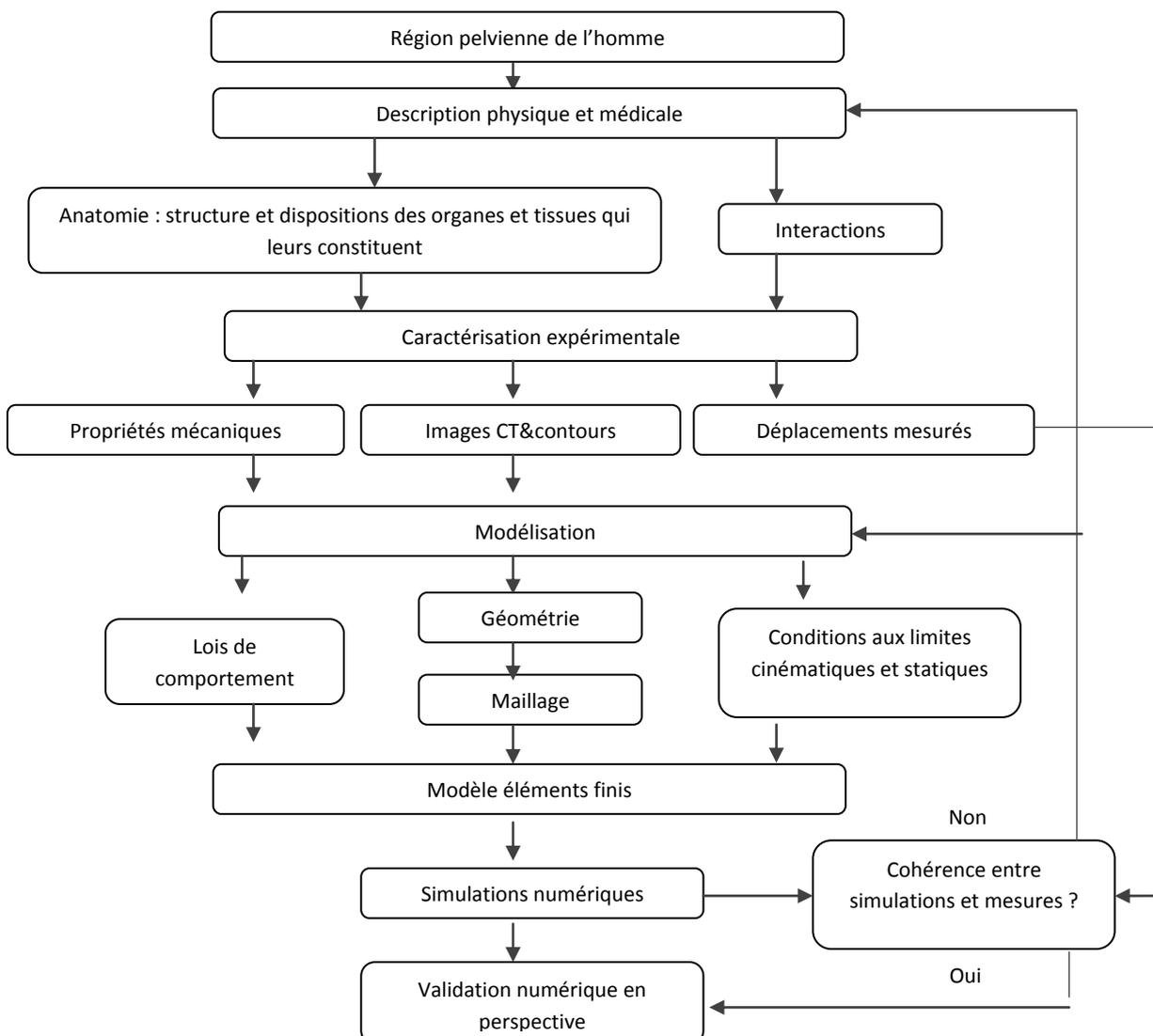


Fig. VI.2 Schéma de l'anatomie et des interactions de la région pelvienne chez l'homme : représentation des forces (contact) (\rightarrow) et déformations (\rightarrow) associés aux organes de la région pelvienne. 1 : Zone d'expansion rectale sous contrainte pulmonaire ou vésicale opposée au rectum. 2 : Force de compression rectale face à la vessie. 3 : Zone de bascule prostatique. 4 : Réaction du Sacrum. 5 : Zone d'expansion vésicale sous contrainte pulmonaire et rectale. 6 : Réaction de l'os de pubis. 7 : Force de compression vésicale face au rectum. 8 : Pression (compression) exercée par les poumons.

L'Organigramme VI.1 explique la méthodologie suivie pour arriver à un premier modèle biomécanique qui peut être résumé par les étapes suivantes:

- Acquisition des images scanner et construction de la géométrie à partir de ces images.
- Exportation de la géométrie vers un logiciel d'éléments finis (EF) et discrétisation de la géométrie.
- Caractérisation des propriétés mécaniques des tissus biologiques et identification des paramètres des lois constitutives.
- Modélisation des conditions aux limites de type effort et déplacement imposés.
- Définition des conditions de contact entre organes.
- Simulations numériques : analyse, validation et critique du modèle.
- Propositions d'améliorations de l'approche biomécanique développée.



Organigramme VI.1 : Méthodologie du modèle biomécanique initial de la mobilité des organes de la région pelvienne.

Compte tenu du fait que la mobilité de la glande prostatique n'est pas contrôlée dans l'état actuel de la recherche, des marges de sécurité deviennent nécessaires. Celles-ci englobent la tumeur, avec la contrainte de ne pas empiéter sur les organes à risque avoisinants. Cette dernière précaution conduit à vouloir réduire les marges, ce qui pourrait être possible dès lors que le mouvement de prostate en temps réel est connu de façon suffisamment précise.

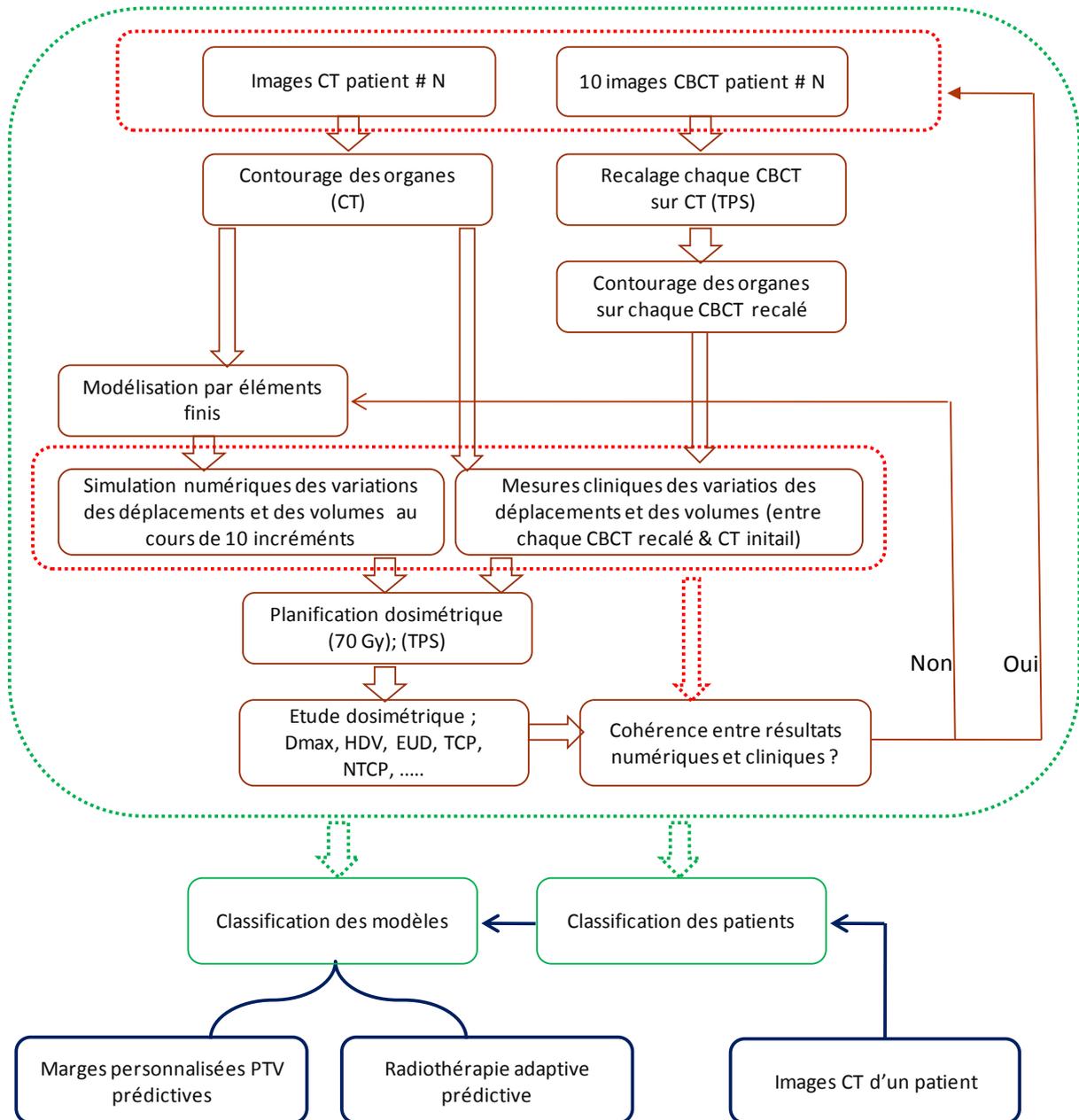
Notre travail s'inscrit donc dans la continuité des travaux des thèses de Keros (2005) et Boubaker (2009) portant sur la mesure du mouvement des organes de la région pelvienne. Son objectif principal est la modification et l'optimisation de la modélisation numérique par éléments finis du mouvement et de la déformation des organes pelviens. Notre modèle optimisé doit répondre à la problématique posée qui est de réduire les marges autour du volume tumoral de la glande ou de créer des marges personnalisés. Ce modèle optimisé doit satisfaire dans certaines exigences liées à la mobilité de la prostate dans son environnement anatomique.

VI.2 Modèle biomécanique de mouvement prostatique

La méthodologie suivie dans notre thèse pour modifier et optimiser le modèle biomécanique « initial », est montrée dans l'organigramme 2 et peut être résumée dans les étapes principales suivantes :

- Exporter les images CT et CBCT d'un patient vers le logiciel de la planification dosimétrique en radiothérapie externe « ISOgray »
- Contourer les organes pelviens (prostate, rectum, vessie) sur les images CT et CBCT
- Recaler les images CBCT sur les images CT
- Introduire les contours dessinés sur les images CT dans le premier modèle biomécanique et ensuite optimiser ce modèle en se basant sur les données des variations volumiques vésicales et rectales obtenues en utilisant 10 séries des images CBCT pour chaque patient
- Mesurer les variations volumiques vésicales et rectales ainsi que les positions de la prostate à partir des images CBCT
- Simuler les variations volumiques vésicales et rectales ainsi que les positions de la prostate à partir du modèle biomécanique optimisé
- Faire une planification dosimétrique sur les images CT en utilisant le protocole du CAV de 70 Gy de la prostate et ensuite établir une étude dosimétrique
- Intégrer les données résultantes de la simulation du modèle dans le logiciel de la planification dosimétrique et ensuite faire aussi une étude dosimétrique
- Comparer les quantités physiques et dosimétriques entre les résultats cliniques et numériques et ensuite continuer le travail avec d'autres patients si la comparaison est cohérente ou sinon ré-optimiser le modèle biomécanique

- Créer une classification des patients en se basant sur les résultats obtenus à partir des images CBCT
- Créer également une classification des modèles biomécaniques optimisées correspondant aux classifications des patients



Organigramme VI.2 : Méthodologie suivie dans notre travail pour créer et optimiser un modèle biomécanique de mobilité des organes de la région pelvienne pour un patient. Des marges personnalisées ou de la radiothérapie adaptative peuvent être prédites à partir d'un modèle optimisé.

VI.2.1 Le Modèle Biomécanique « Initial » (MBI)

Dans ce chapitre, nous allons rappeler brièvement l'ensemble des données utilisées pour construire ce modèle. La méthode des éléments finis est adoptée comme un moyen mécanique pour calculer le mouvement des organes pelviens en temps réel. La géométrie du système anatomique étudié, le comportement des tissus biologiques et les conditions aux limites et les chargements étaient les éléments nécessaires pour créer le modèle.

Pour la géométrie des organes pelviens, les mesures suivantes ont été prises:

- La délimitation des organes d'intérêt sur l'ensemble des images CT, la conversion des contours aux nuages de points, le transfert des nuage de points de chaque organe dans le logiciel de CAO tel que « CATIA », la construction des géométries, et la discretisation des géométries pour le calcul par la méthode des éléments finis EF.
- Les contours ont été réalisés « manuellement » avec le système de la planification du traitement « ISOgray » en radiothérapie externe par les radiothérapeutes.

Un système de maillage automatique a été utilisé pour discrétiser de manière efficace et homogène les structures complexes avec le logiciel « MSC Mentat Marc ».

Les lois de comportement de la vessie et du rectum étaient représentées par le modèle Ogden d'ordre 1 permettant de décrire la non-linéarité du comportement élastique de ces tissus dans les grandes déformations. Le module Ogden a été sélectionné à 0,0424 et à 0,0412 MPa, pour la vessie et le rectum respectivement.

Un module d'Young de 60 KPa et un coefficient de Poisson égal à 0,49 ont été suffisants pour modéliser le comportement élastique, linéaire et isotrope de la prostate. Ces comportements sont justifiés par le fait que la prostate ne subit que de petites déformations dans son environnement anatomique.

Compte tenu de la structure anatomique du rectum et de la vessie, la structure de la coque est choisie pour modéliser le comportement des parois de ces organes. La valeur de 3 mm est prise pour les parois rectales et vésicales dans ce modèle. La prostate est un organe plein, il est modélisé comme un volume solide.

Les conditions aux limites étaient des déplacements ou des contraintes imposées. Ces conditions ont été détaillées dans le chapitre de l'état de l'art.

Les pressions intra-rectal et intra-vésical ont été appliquées à l'intérieur du rectum et de la vessie d'une manière uniforme et évolutive. Les valeurs de ces pressions internes étaient de 0,5 kPa pour la vessie et 1 KPa pour le rectum.

VI.2.2 Le Modèle Biomécanique « Optimisé » (MBO)

Nous expliquons ici les étapes employées pour optimiser le modèle biomécanique « initial ». Ce modèle « initial » créé à partir des données d'un patient décédé (Keros *et al.*), pour prédire les mouvements et les déformations des organes pelviens au cours du temps, n'était

pas suffisamment précis pour répondre à des besoins cliniques. Nous avons donc été amenés à modifier ce modèle « initial » en utilisant une base de données des résultats cliniques obtenus avec les images CBCT.

Les premières modifications apportées au modèle « initial » (MBI) ont porté sur les valeurs des pressions intra-rectales et intra-vésicales, qui ont été appliquées d'une manière uniforme et évolutive.

D'autres modifications ont porté sur la charge et sur les fonctions de chargement appliquées sur la surface de la vessie et du rectum. Nous avons obtenu ces fonctions de chargement à partir d'un lissage des courbes des variations volumiques de la vessie et du rectum au cours du temps en basant sur les images CBCT. Nous avons appliqué ces nouveaux types de charges pour simuler le gonflement et la contraction des volumes du rectum et de la vessie d'une façon comparable à la réalité clinique. Les fonctions de chargement ont été obtenues à partir des courbes de tendance dans le logiciel « Excel » (Fig. VI.3) et ensuite des fonctions moyennes de type polynomial sinusoïdal ont été obtenues avec le logiciel des éléments finis « MSC Marc » (Fig. VI.4).

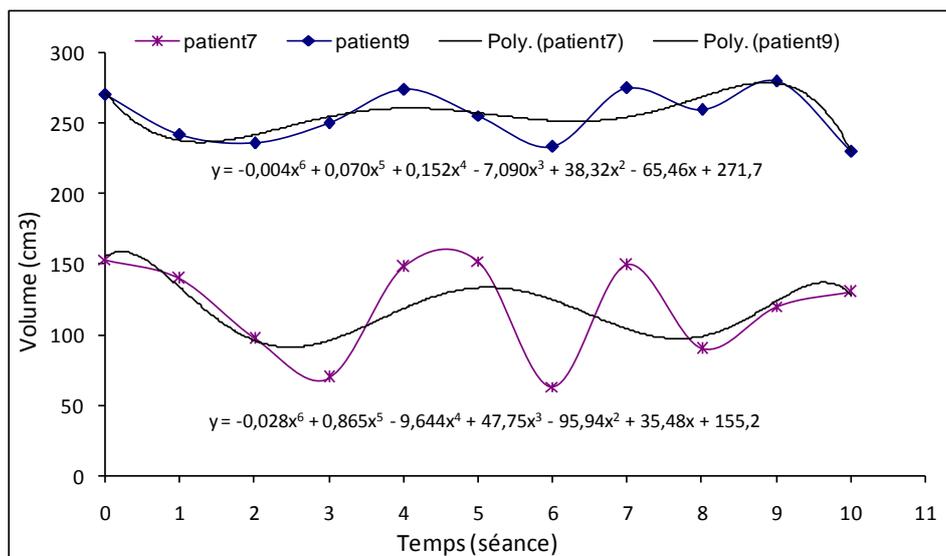


Fig. VI.3 Courbes polynomiales des tendances obtenues pour deux courbes des variations des volumes vésicaux au cours des séances du traitement en utilisant 10 images CBCT pour deux patients.

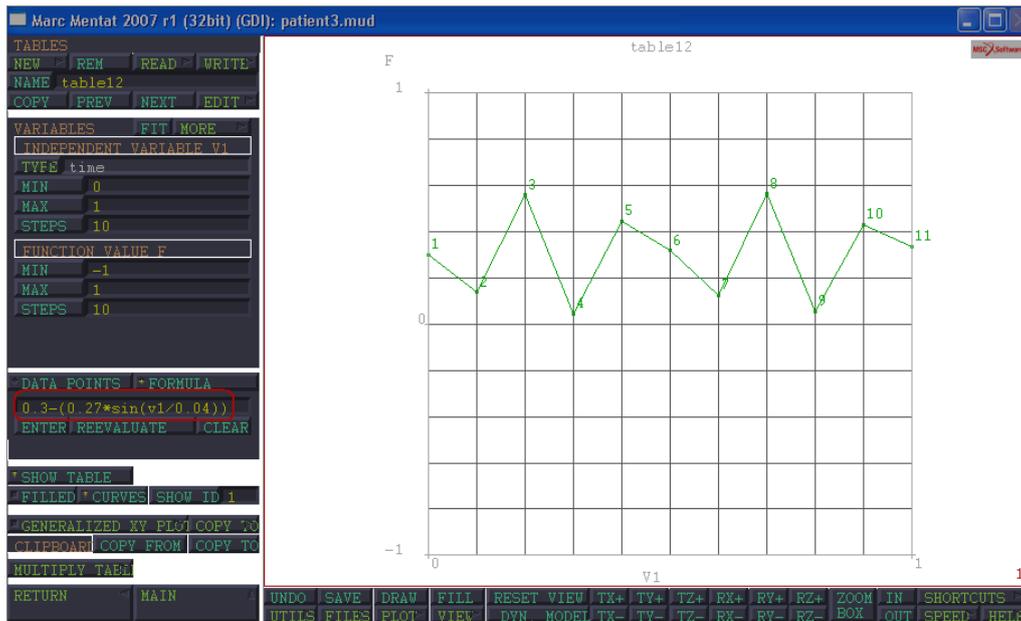


Fig. VI.4 Illustration montre la méthode utilisée dans notre thèse pour obtenir les fonctions de chargements à partir du logiciel MSC Marc.

Les nouvelles fonctions de chargement étaient donc de type polynomial sinusoïdal:

$$P \cdot y \quad \text{Equation VI.1}$$

Où:

P représente la pression appliquée aux parois rectales ou vésicales,

$$y = a \pm (b \cdot \sin(w \cdot x)) \quad \text{Equation VI.2}$$

où: y représente le coefficient multiplicatif variant en fonction des paramètres suivantes : a, b, w, et x.

a, b et w sont les paramètres de lissage et leurs valeurs varient avec le patient et l'organe; a = 0 à 0,3, b = 0,27 à 30 et w = 17 à 25.

x représente le facteur du temps qui varie entre 0 et 1 et qui peut simuler 10 séances de traitement dans notre cas.

En plus des pressions intra-rectale et intra-vésicale, des forces extérieures ont été appliquées dans les trois directions sur la vessie (Table VI.1). Ces forces simulant les valeurs de contact entre la vessie et le rectum et ses environnements, ont été estimées lors de notre travail de modélisation dans le but d'optimiser la prédiction des mouvements des organes pelviens au cours du temps.

L'autre indice, qui a joué un rôle majeur en vue de rétrécissement et de gonflement des volumes de la vessie et du rectum, est la taille de la maille pour laquelle la valeur de 10 mm était la meilleure pour la simulation. Cette taille a également été appliquée à la prostate pour les mêmes raisons mentionnées précédemment.

En revanche, le changement le plus intéressant a été fait pour la prostate ; dans le modèle « initial » la prostate était considérée comme un organe solide indéformable.

A partir de nos résultats cliniques utilisant les images CBCT, nous constatons que la prostate a subi une petite déformation et de petits changements dans son volume (voir Fig. V.13 dans le chapitre précédent).

Paramètre	Rectum		Vessie		Prostate	
	MBI	MBO	MBI	MBO	MBI	MBO
Pression (kPa) + Fonction de chargement	1 $F(t) = c.t$	2 to 2.5 $F(t)=a\pm b.Sin(wt)$	0.5 $F(t) = c.t$	0.2 to 1.5 $F(t)=a-b.Sin(wt)$	-	-
Force (kN) + Fonction de chargement	-	-	-	1.5 $F(t)=a+b.Sin(wt)$	-	0.1 to 0.3 $F(t)=a+b.sin(wt)$
Taille de maille (mm)	2	10	2	10	2	10

Table VI.1 Les modifications apportées au modèle initial. MBI = le modèle initial ; MBO = le modèle optimisé.

Frank *et al.* et Mohan *et al.* ont montré également une variabilité dans le volume de la prostate d'une séance à l'autre. Les travaux de ces auteurs confirment donc nos résultats. Ces résultats nous ont amenés à appliquer des forces dans les trois directions sur la surface de la prostate pour avoir des simulations similaires, autant que possible, à la réalité clinique. Par conséquent, les valeurs des forces de 1,5 KN, 0,1 à 0,3 KN avec des fonctions de chargement de type polynomial sinusoidal ont été appliquées à la vessie et à la prostate, respectivement. Des valeurs des pressions de 2 à 2,5 kPa, 0,2 à 1,5 kPa avec des fonctions de chargement de type polynomial sinusoidal aussi ont été appliquées à la surface du rectum et de la vessie, respectivement.

VI.3 Intégration des simulations EF des mouvements pelviens dans le TPS

Après avoir modélisé les mouvements et les déformations des organes pelviens avec le logiciel EF, et avoir étudié les déplacements et les variations des volumes résultant de ces mouvements, nous avons également étudié l'impact dosimétrique de ces mouvements résultants de la simulation. Pour cela, nous avons utilisé un logiciel intermédiaire « 3DReshaper », qui est un logiciel pour scanner 3D (une version d'essai nous a été proposée par la société Technodigit). 3DReshaper® est un logiciel de traitement de nuages de points issus d'une grande diversité de systèmes de mesure ou de technologies : scanners 3D, digitaliseurs, MMT, etc. Ce logiciel nous a aidé à obtenir des coupes planaires des nuages des points résultants des simulations EF.

Des fonctions simples et puissantes du 3DReshaper ont été indispensables surtout dans l'étape du traitement des nuages des points. Les étapes suivantes détaillent notre stratégie employant 3DReshaper, pour la modélisation et l'intégration des résultats de la modélisation dans le processus de radiothérapie externe (voir Fig. VI.5 et Organigramme VI. 2):

- a) Importation des nuages des points (les contours des organes) du logiciel de la planification du traitement en radiothérapie externe « Isogray® » vers le logiciel CAO « Catia® » (pour créer les maillages et les surfaces géométriques) et enregistrement du travail effectué avec l'extension « *.stl ».

Le fichier STL est le format 3D standard utilisé dans l'industrie du Prototypage rapide. Ce format de fichier est supporté par de nombreux logiciels CAO et il décrit la géométrie de surface d'un objet en 3 dimensions.

- b) Importation des fichiers « *.stl » vers le logiciel « 3DReshaper® » pour optimiser le maillage et créer des surfaces des organes et le travail a été enregistré aussi avec l'extension « *.stl ».
- c) Importation des fichiers vers le logiciel de modélisation Élément Finis « MSC Marc » pour modéliser les mouvements et les déformations des organes pelviens. Finalement, nous avons obtenu les nuages des points « après la modélisation », et nous avons importé ces nuages vers « 3DReshaper » pour créer des coupes planaires avec ses coordonnées x, y, z.

En fait, dans le fichier « *.dat » du logiciel « MSC Marc », nous trouvons les coordonnées 3D de tous les nœuds des structures pelviens, c.à.d. de toutes les coordonnées des nuages des points des organes résultants de la modélisation.

- d) Après l'obtention de ces coupes planaires, remplacement par les contours déjà réalisés dans le logiciel TPS dans la radiothérapie externe « ISOgray ».
- e) Application du protocole de la planification dosimétrique pour la radiothérapie conformationnelle de la prostate (la dose prescrite: 70Gy) pour étudier l'impact dosimétrique des mouvements pelviens.

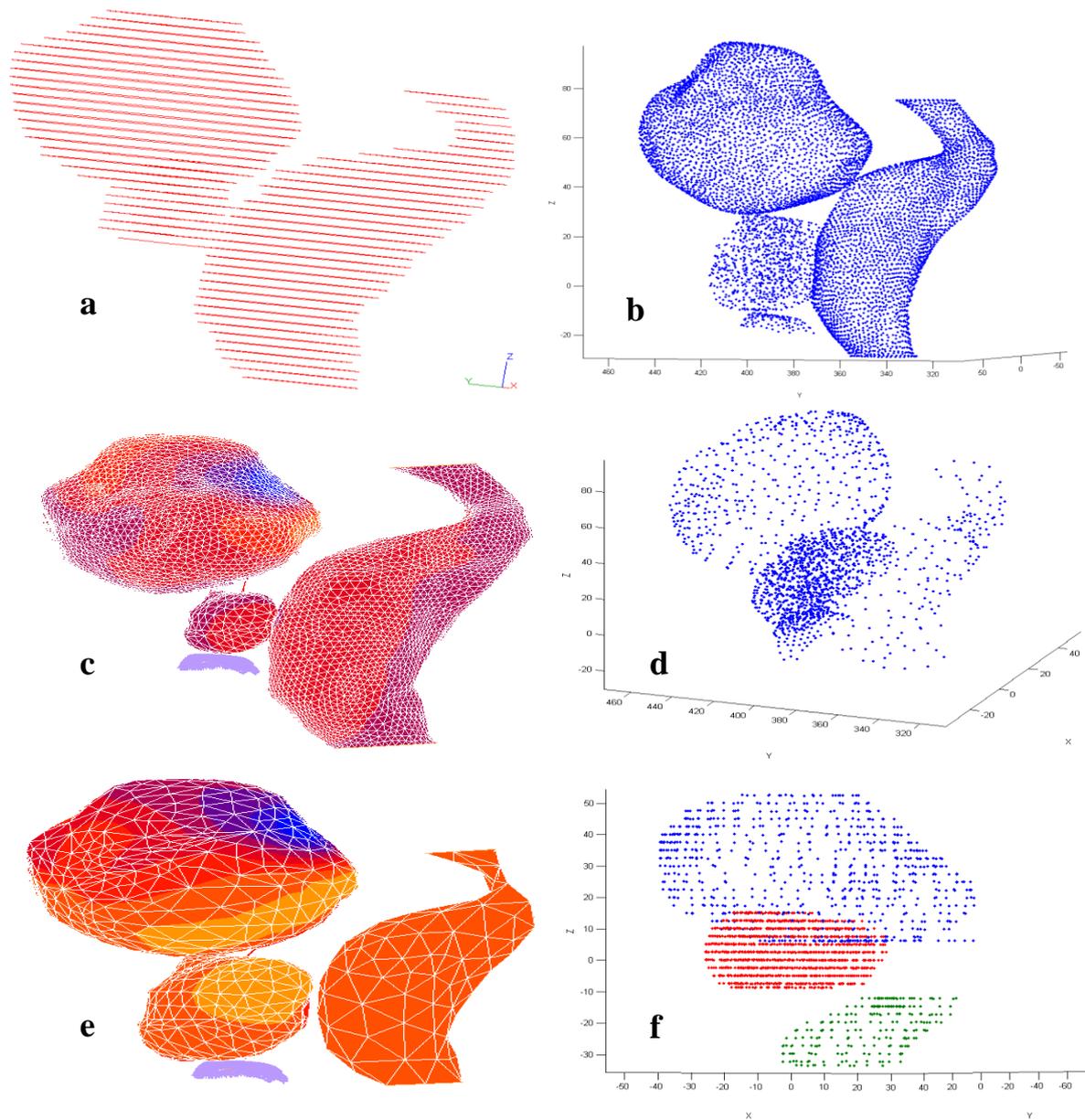


Fig. VI.5 Quelques étapes de la construction des modèles MBI et MBO. (a) contours des organes pelviens obtenues à partir du logiciel TPS « ISOgray », (b) nuages des points des organes pelviens du modèle MBI obtenues avec le logiciel CAO « CATIA », (c) MBI, (d) nuages des points des organes pelviens du modèle MBO, (e) MBO, (f) contours des organes pelviens obtenues avec le logiciel « 3DReshaper ».

VI.4 Résultats de la simulation des modèles « initial et optimisé »

VI.4.1 La simulation

Nous commençons d'abord par présenter les résultats des simulations des mouvements des organes pelviens obtenues avec nos deux modèles : le modèle MBI et le modèle MBO, et qui sont présentés dans la figure VI.6.

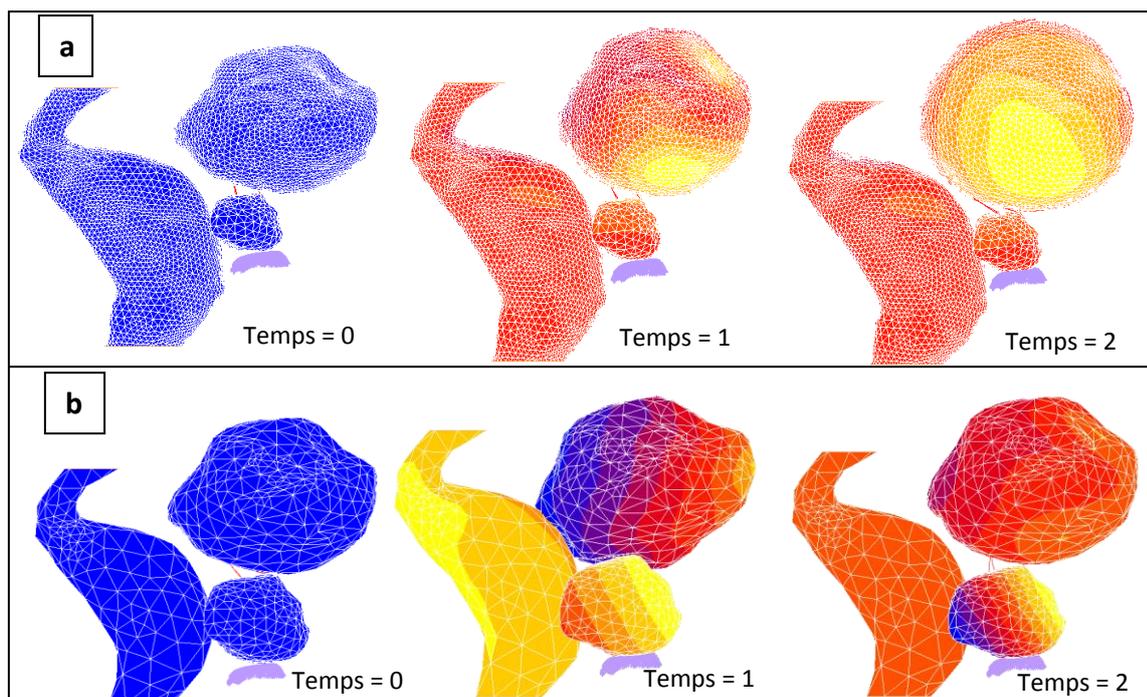


Fig. VI.6 Les résultats des simulations de la modélisation des mouvements et des déformations pelviens au cours du temps. a) la simulation selon MBI. b) la simulation selon MBO. La couleur bleu correspond à un déplacement nul.

L'impact des modifications apportées à « MBI » au niveau de la taille de la maille apparaît clairement dans notre « MBO » (Fig. VI.6-b). La taille de la maille qui égale à 10 mm dans « MBO », ce qui est assez grande par rapport à celle du MBI, qui est d'environ 2 mm, a été nécessaire dans notre « MBO » pour gonfler et contracter les volumes du rectum et de la vessie d'une façon comparable à la réalité clinique. Le choix d'une taille de maille de plus de 10 mm rend les résultats « EF » inutiles. En revanche, une taille de maille de moins de 2 mm ne nous aide pas à faire les optimisations appropriées et souhaitées dans le modèle. Par conséquent, l'augmentation de taille de maille jusqu'à 10 mm permet de résoudre notre problème, qui est le fait de modifier (gonfler et contracter) les volumes des organes pelviens, et en même temps, de réduire considérablement le nombre des points dans l'espace.

Par exemple, le nombre des points sur de la surface de la vessie égale à 910 points dans un « MBO en comparaison avec 6876 point dans le « MBI ». D'autre part, la diminution dans le nombre des points rend le calcul par la méthode éléments finis plus rapide.

Le temps de calcul dépend donc et largement du nombre de mailles associé à chaque organe. En revanche, afin d'avoir une simulation à la fois rapide et précise dans la représentation de la déformation des tissus, la combinaison des deux approches peut être bénéfique. En contrepartie, l'utilisation d'une taille de maille grande dans cette étude ne doit pas avoir des effets considérables sur la qualité des simulations numériques. En revanche, un maillage affiné n'est pas acquis dans tous les cas pour avoir une solution précise.

Nous pouvons aussi expliquer cette approche basée sur l'augmentation de la taille moyenne des éléments finis comme suit, il ressort des résultats numériques prédits par le modèle initial que cette dernière sous-estime la rigidité globale du système pelvien. Donc, pour augmenter cette rigidité globale, nous proposons d'agrandir la taille des éléments finis, en sachant que cette procédure est évidemment très approximative elle peut être améliorée par une meilleure modélisation des matériaux et des caractéristiques géométriques du système pelvien.

En fait, la méthode utilisée ici pour déterminer un maillage approprié s'appelle un maillage adaptatif, c'est-à-dire après avoir calculé une solution approchée du problème proposé, nous souhaitons savoir si cette solution est une bonne approximation de la solution réelle et en cas de négative, nous souhaitons déduire de la connaissance d'un nouveau maillage qui permettrait de calculer une solution approchée plus précise [103].

Il convient de mentionner que les mailles dans le « MBI » sont construites avec des éléments de coque mince bilinéaire triangulaire pour le rectum et la vessie. La prostate a subi un maillage volumique en utilisant des éléments solides tétraédrique. En revanche, les éléments de coque triangulaire ont été utilisés dans le « MBO » pour tous les organes.

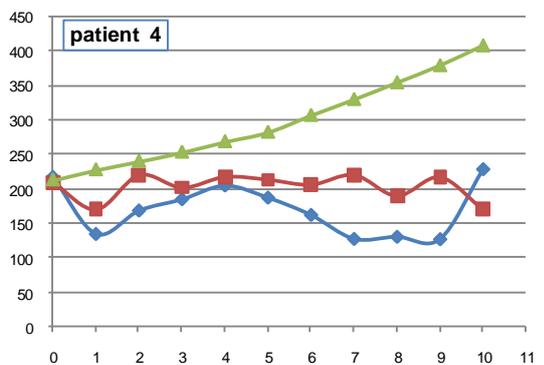
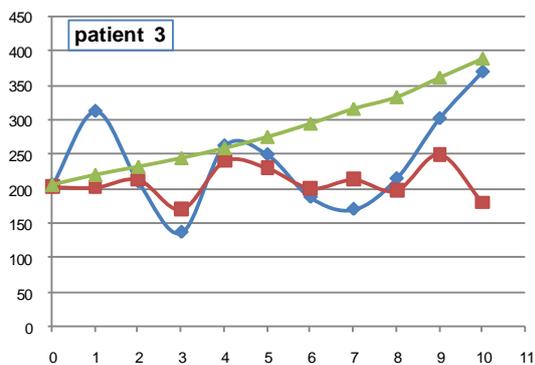
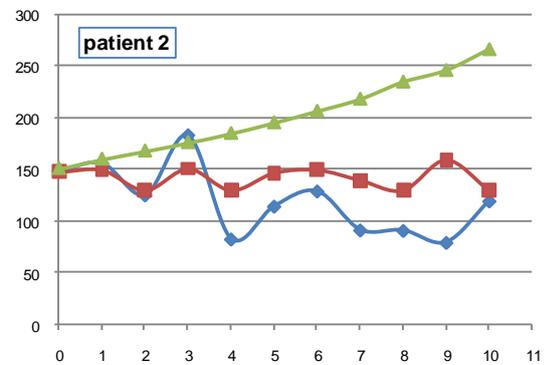
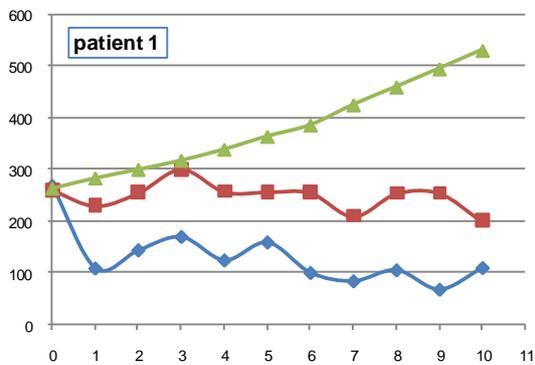
Nous avons constaté au cours de notre travail sur l'optimisation du modèle biomécanique « initial » que la taille de maille a une influence sur le taux de compression des volumes des organes pelviens : plus la taille de maille est grande, plus la simulation atteint des taux de compression importants. Ce qui a fait que l'on a eu besoin d'une grande taille de maille pour simuler correctement une compression aux très grandes déformations (surtout pour la vessie et le rectum). Cette conclusion paraît paradoxale car en principe, la précision des résultats augmente lorsque l'on affine le maillage.

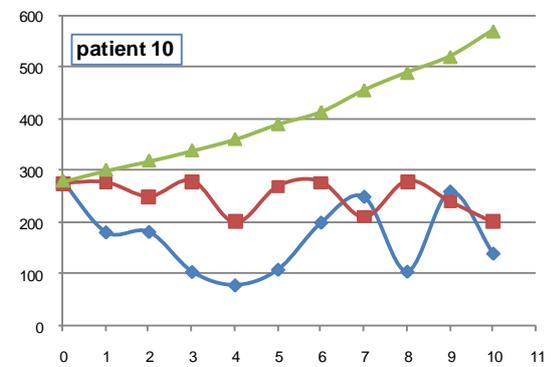
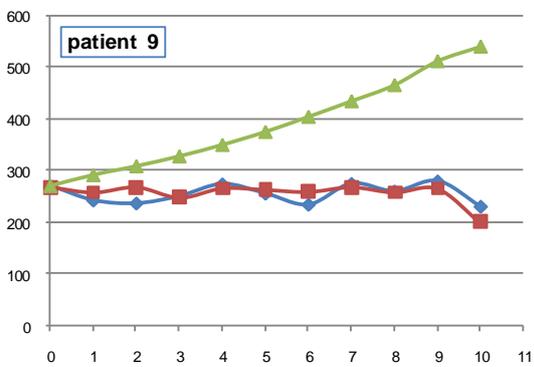
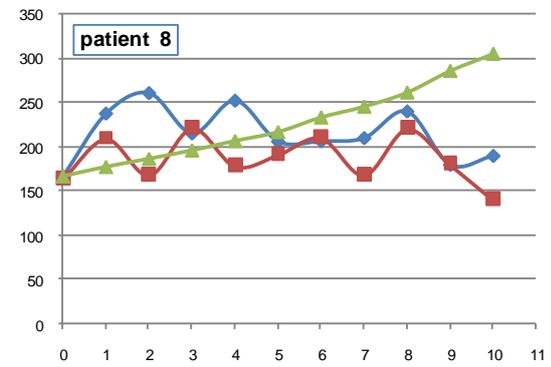
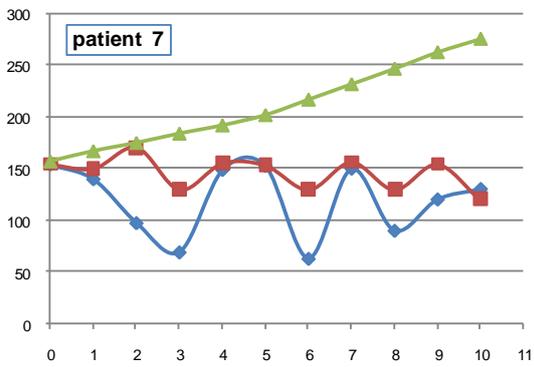
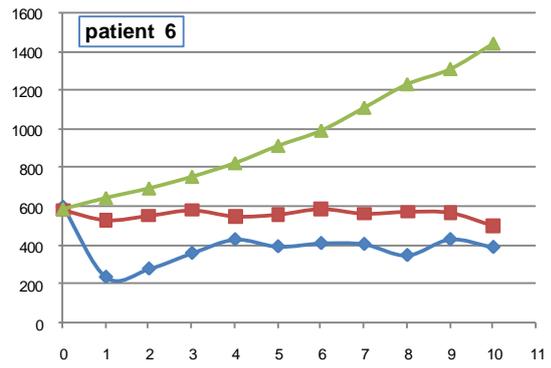
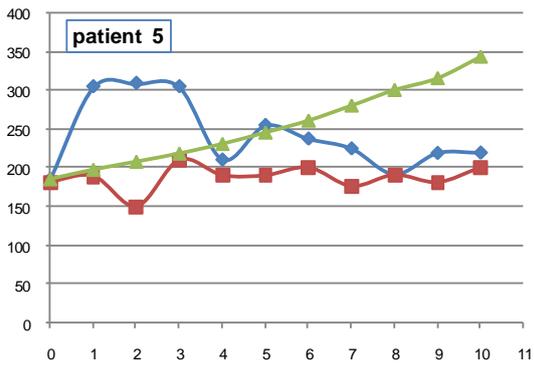
D'autre part, le temps de simulation (t) est discrétisé en plusieurs pas de temps (Δt), ou autrement dit plusieurs incréments ; ce pas du temps est un paramètre important (voir Fig. VI.4). Avec une taille de maille de 10mm, nous nous sommes intéressés au pas du temps constant égal à 0,1s, c.à.d. que nous avons travaillé dans le modèle optimisé avec 10 incréments.

Une comparaison adéquate des résultats de la simulation de notre modèle « optimisé » avec les résultats cliniques des images CBCT (10 CBCT = 10 séances du traitement) était la cause pour laquelle nous avons choisi un nombre précis des incréments (10 incréments) dans le calcul par éléments finis de notre modèle optimisé.

VI.4.2 Les variations dans les volumes

Nous commençons par la présentation des résultats des comparaisons entre les variations volumiques du rectum et de la vessie au cours des séances du traitement, calculées à partir des images cliniques CBCT et celles simulés par les modèles biomécaniques « initiaux » et « optimisés » (voir Fig. VI.7 et VI.8).





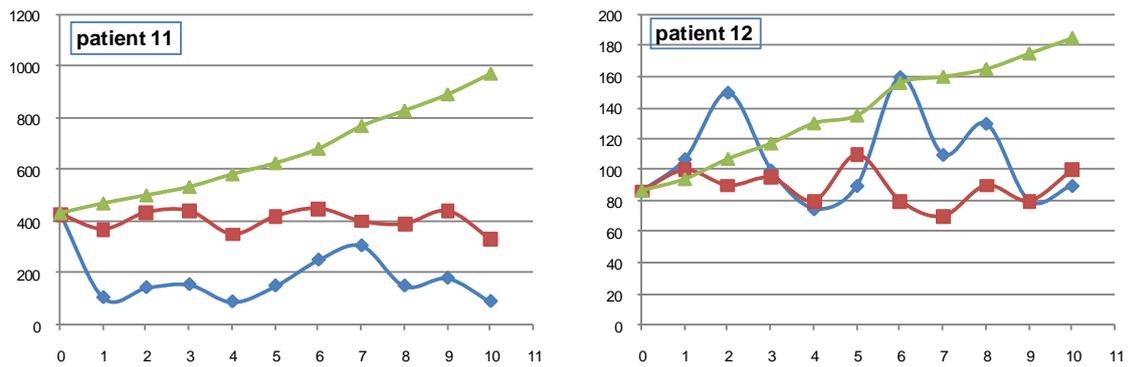
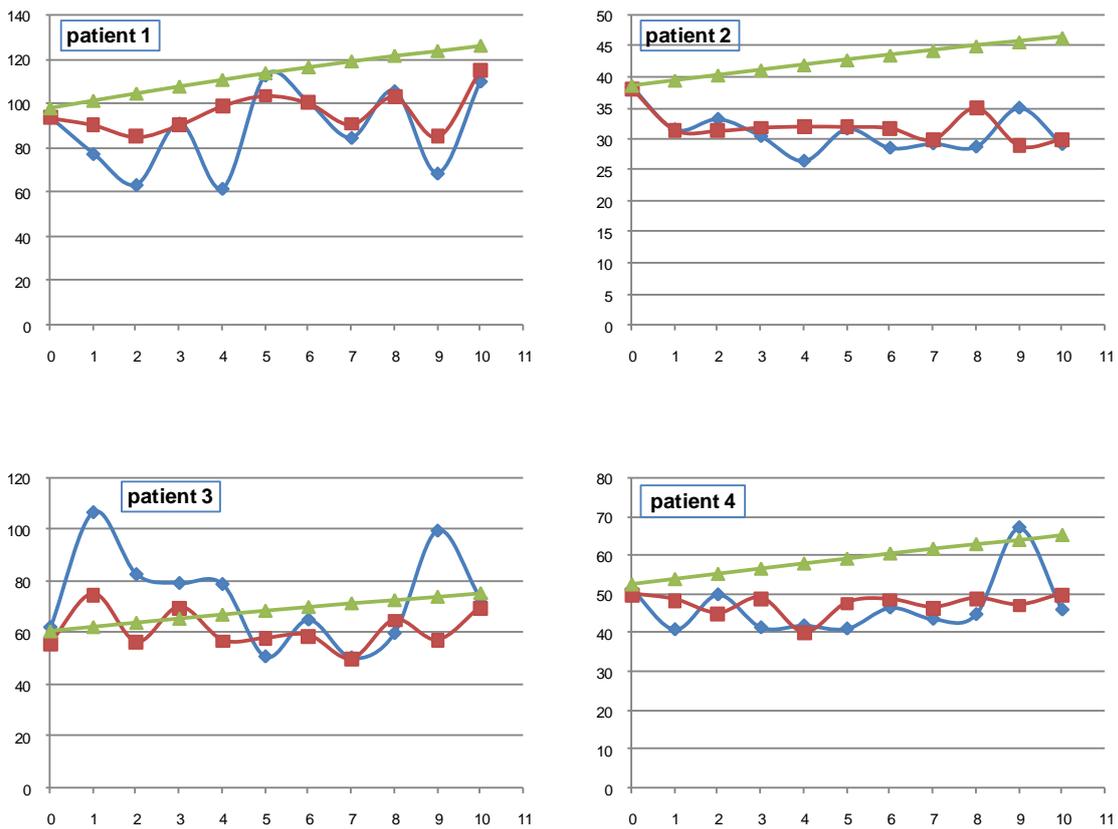
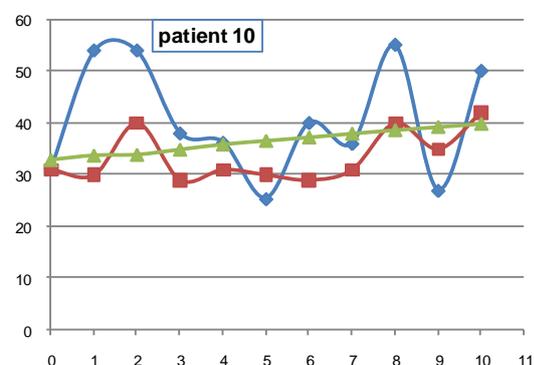
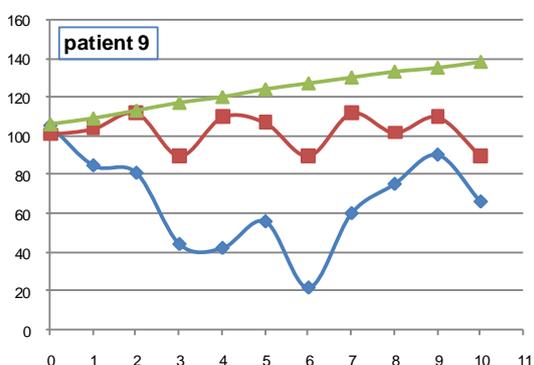
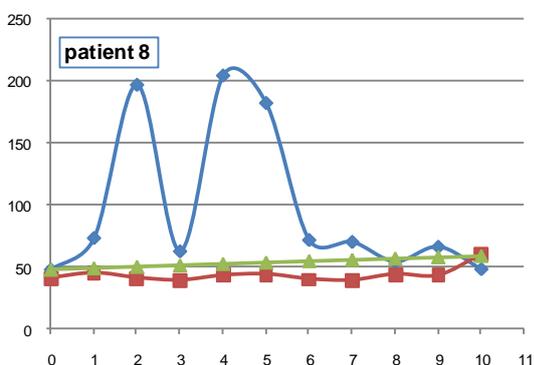
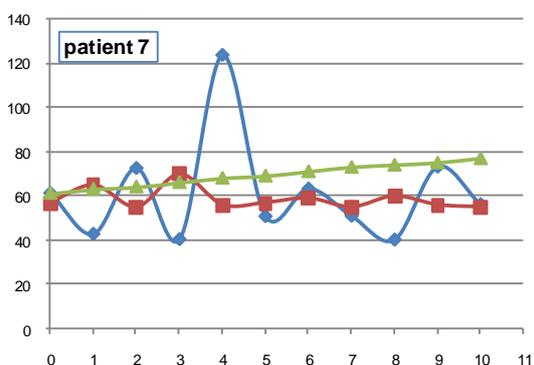
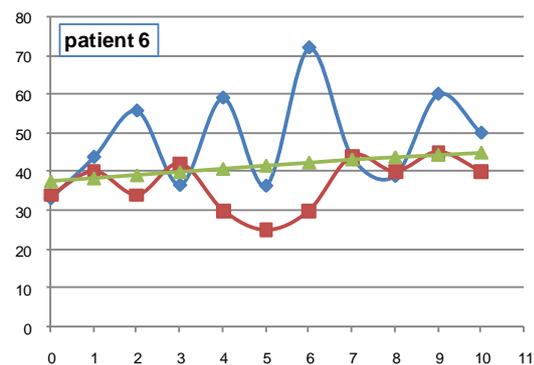
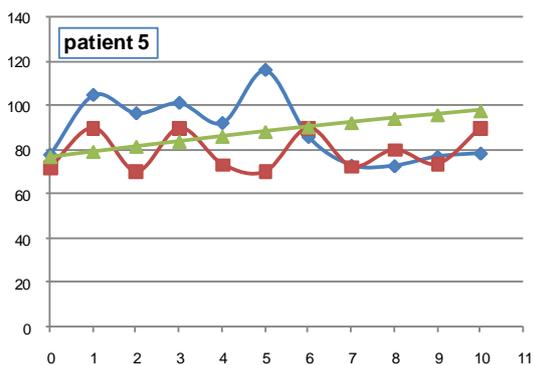


Fig. VI.7 Comparaison des variations des volumes de la vessie des 12 patients au cours de 10 séances du traitement entre les images CBCT "résultats cliniques", et les MBI et MBO "résultats numériques". L'axe X = temps (séance), l'axe Y = volume (cm³), la ligne bleu = CBCT, la ligne verte = MBI, la ligne rouge = MBO.





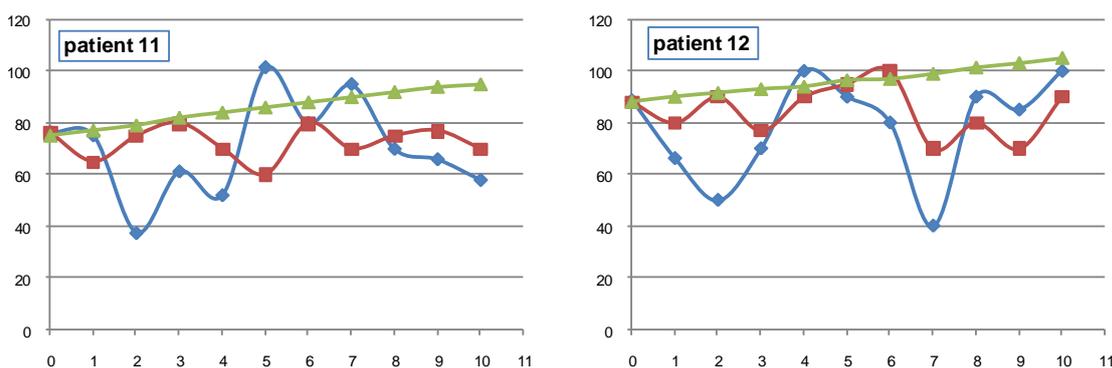


Fig. VI.8 Comparaison des variations des volumes du rectum des 12 patients au cours de 10 séances du traitement entre les images CBCT "résultats cliniques", et les « MBI » et « MBO » "résultats numériques". L'axe X = temps (séance), l'axe Y = volume (cm³), la ligne bleue = CBCT, la ligne verte = MBI, la ligne rouge = MBO.

Nous constatons à partir des figures VI.7 et VI.8 que le modèle initial « MBI » n'est pas précis pour prédire les mouvements des organes pelviens d'une séance du traitement à l'autre en radiothérapie parce qu'il est créé à partir des fonctions de chargement linéaires croissantes appliquée à la paroi du rectum et de la vessie et qui donnent des résultats inexploitable en radiothérapie du cancer de la prostate.

Ces deux figures montrent que quand il y a un grand changement dans le volume de la vessie et du rectum d'une séance à l'autre, le modèle optimisé « MBO » ne peut pas prévoir ces changements avec précision en raison que le « MBO » a été créé pour prédire une diminution ou un accroissement simple dans les volumes.

D'un autre côté, nous avons utilisé dans notre étude, le coefficient de corrélation et le test de Student comme facteurs statistiques. Le coefficient de corrélation a été utilisé afin de comparer la similitude dans la forme des courbes obtenues à partir de nos modèles (MBI et MBO) et des images CBCT. Si deux courbes est la même forme, le coefficient est égal à 1. Cependant, le test de Student permet de comparer deux échantillons à l'aide de leurs moyennes quand la probabilité associée au test de Student approche la valeur 1, cela signifie que les deux échantillons ont des moyennes similaires.

Ainsi, à partir des résultats présentés dans la figure VI.7, nous constatons que le modèle « optimisé » peut prédire les variations du volume de la vessie au cours du temps avec une précision moyenne de 50 cm³ dans le cas des variations simples. Dans le cas des variations importantes dans les volumes de la vessie au cours du temps, nous avons besoin d'adapter le modèle pour prédire les variations à partir de la première ou deuxième image CBCT.

Nous notons également dans la figure VI.8 que le modèle optimisé peut prédire l'évolution du volume du rectum dans le temps avec une meilleure précision par rapport à la prévision des variations dans la vessie.

Patient	Test de Student		Coefficient de corrélation	
	Vessie	Rectum	Vessie	Rectum
1	2,94e-06	2,12e-01	4,34e-01	7,32e-01
2	4,60e-02	4,61e-01	3,21e-01	3,71e-01
3	2,10e-01	5,55e-02	2,24e-01	4,97e-01
4	1,30e-02	7,43e-01	-9,47e-02	7,61e-02
5	1,20e-03	8,59e-02	-1,26e-01	4,90e-02
6	8,00e-06	1,31e-02	3,94e-01	-1,35e-01
7	2,90e-02	7,28e-01	4,79e-01	-4,80e-01
8	2,60e-02	9,91e-03	3,22e-01	-1,69e-01
9	8,80e-01	1,33e-04	5,56e-01	3,85e-01
10	2,90e-03	6,21e-02	3,44e-02	5,68e-01
11	2,09e-06	7,04e-01	4,91e-01	-4,24e-01
12	6,50e-02	3,47e-01	-1,44e-01	4,09e-01

Table VI. 2 Comparaison des valeurs de test de Student et du coefficient de corrélation du rectum et de la vessie selon les résultats du modèle optimisé « MBO » par rapport aux résultats obtenues à partir des images CBCT.

Toutefois, le modèle optimisé prédit les changements de volume de la vessie et du rectum avec des valeurs du test de Student allant de $2,09e-06$ à $8,80e-01$ et de $1,33e-04$ à $7,43e-01$, respectivement, entre les volumes moyennes cliniques et numérique (Fig. VI.9). D'autre part, les valeurs moyennes du coefficient de corrélation sont 0,24 et 0,16 pour les changements volumiques de la vessie et du rectum, respectivement, dans le modèle optimisé.

VI.4.3 Les variations dans les déplacements

Nous montrons aussi dans la figure VI.9, les résultats de l'écart-type des déplacements du centre de masse de la prostate au cours du temps par rapport à sa position initiale, selon notre protocole de CBCT, et les résultats des la simulation des modèles « MBI » et « MBO ».

La figure VI.9 montre que les résultats des « écart-types » des déplacements de la prostate au cours du traitement prédits par la simulation de notre modèle optimisé (MBO) sont très proches de ceux réels qui calculés à l'aide des images cliniques CBCT avec une précision de 0,30, 0,20, 0,10 mm dans les directions droite-gauche (DG), supérieur-inférieur (SI) et antéro-postérieure (AP), respectivement.

Les résultats prédits par le modèle initial (MBI) dans les directions SI et AP sont très loin des résultats cliniques (obtenus avec les images CBCT). D'un autre côté, le modèle initial peut prédire le mouvement de la prostate dans l'axe DG avec une précision de 0,5 mm.

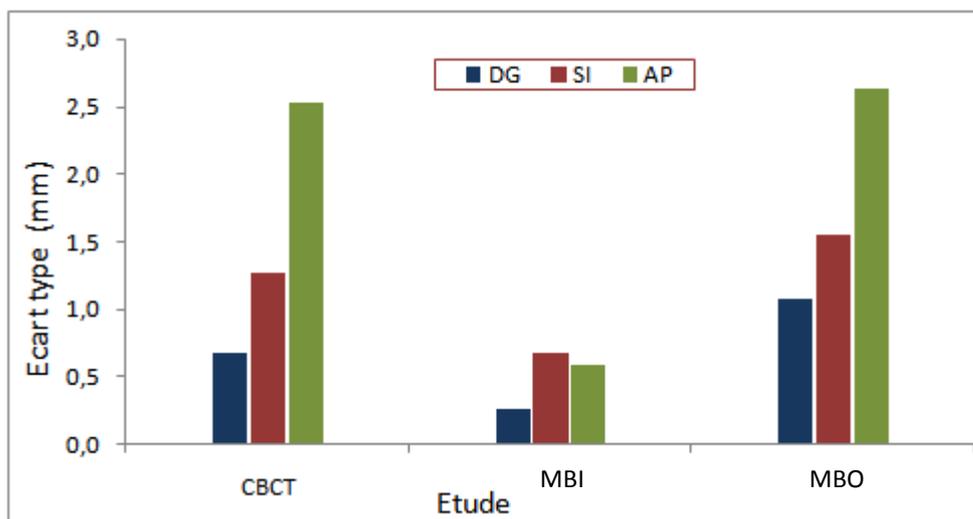


Fig. VI.9. L'écart-type des déplacements du centre de masse de la prostate au cours du temps par rapport à sa position initiale, selon trois études: CBCT, MBI et MBO.

VI.4.3 Les résultats de l'impact dosimétrique des mouvements pelviens

Nous montrons dans la table VI.3 les résultats de l'impact dosimétrique des mouvements pelviens des cinq patients prédites par notre modèle optimisé.

Ces résultats démontrent une grande similitude avec les résultats calculés avec les images CBCT (voir la table V.6 dans le chapitre précédent).

Les résultats de cinq patients sont seulement représentés dans ce paragraphe en vue de la difficulté rencontrée dans l'intégration des résultats de simulation du modèle optimisé dans la TPS.

N° du patient	CTV		Paroi vésicale		Paroi rectale	
	EUD (Gy)	TCP (%)	EUD (Gy)	NTCP (%)	EUD (Gy)	NTCP (%)
1	70.90±0.60	96.10±0.70	60.39±1.30	31.19±1.08	57.89±1.77	8.85±2.12
2	71.10±0.80	96.20±0.90	61.10±2.10	32.30±1.20	52.20±2.20	6.50±1.20
3	70.50±0.50	97.60±1.10	58.10±1.10	29.50±1.20	49.10±1.10	3.40±0.60
4	70.90±0.60	97.50±0.70	62.30±1.30	31.20±0.20	55.20±1.50	7.10±0.90
5	70.90±0.80	97.90±0.70	63.50±0.90	33.20±0.70	55.60±1.60	7.10±0.50

Table VI.3 Résumé des valeurs de l'EUD, du TCP de la prostate et de l'EUD, lu NTCP de la paroi rectale et vésicale prédits par nos MBO. Les Moyennes et les écarts-types des 10 incréments de charge (intervalle de temps) pour cinq patients sont répertoriées.

VI.4.4 Les résultats de la classification des patients et des modèles

Nous avons classifié les 12 patients ayant des images CBCT en 4 groupes. Ces groupes sont obtenus en étudiant la relation entre le déplacement moyen de la prostate dans la direction AP relative à CT initial et les volumes du rectum et de la vessie comme il est montré dans la table VI.4. Dans cette procédure nous explorons si les paramètres qui pourraient être obtenus à partir de la CT de planification pourraient être utilisés pour l'estimation de la position de la prostate au cours du temps.

Groupe des patients	(Volume rectal - volume vésicale/10) (cm3)	Déplacement moyen relative de prostate - direction AP (mm)	Marges proposées selon Antalok (mm) dans les trois directions		
			DG	SI	AP
1	30 à 45	0,5 à 1	3	6	5
2	22 à 30	2 à 4	2	4	5
3	45 à 80	4 à 7	2	3	5
4	45 à 70	1 à 2	2	2	4

Table VI.4 Classifications des patients selon les critères des volumes et des déplacements.

La classification montrée dans la table VI.4 résulte de la figure VI.10 qui montre la relation entre les critères des volumes et des déplacements de nos 12 patients.

Cette classification nous a encouragé ensuite à classier nos modèles biomécaniques optimisés à 4 groupes aussi similaires à celle de la classification des patients mais avec des critères de la modélisation (table VI.5).

Nous pouvons donc à partir de nos classifications (patients et modèles) modéliser les mouvements pelviens d'un patient quelconque à partir de la connaissance de ses critères biologiques (les volumes vésicale et rectale calculés sur ses images CT initial).

Nous classifions le patient dans l'un des 4 groupes (table VI.4) et nous modélisons ensuite selon les critères mentionnés dans le groupe de modèle correspondant (table VI.5).

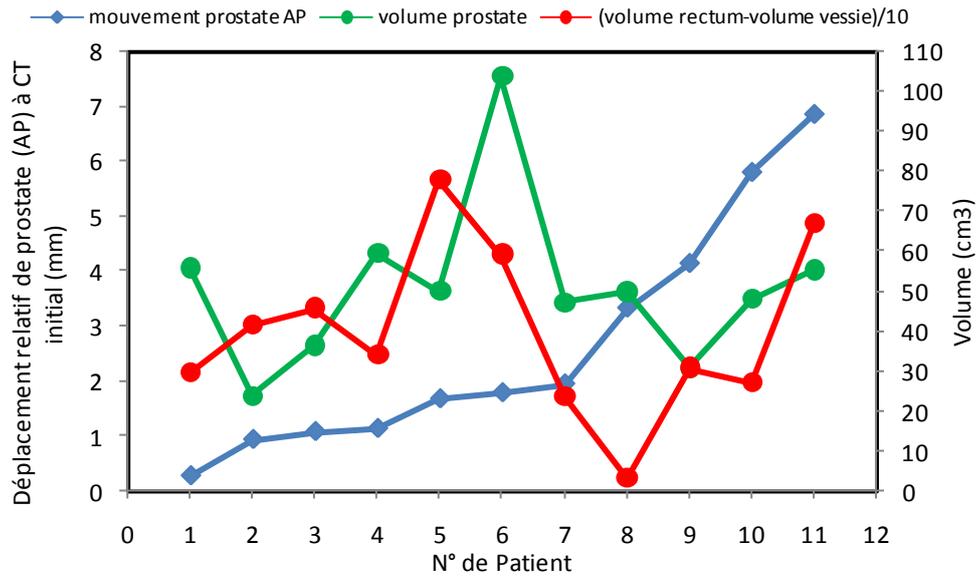


Fig. VI.10 Classification des patients selon des critères biologiques (les volumes et les déplacements).

Groupes des modèles	Pression intra-rectale (KP)	Pression intra-vésicale (KP)	Force sur vessie (x,y,z) (KN)	Force sur prostate (KN)
1	0,0025 ; $f(t)=0,3+0,27\sin(t/0,04)$	-0,0002 ; $f(t)=0,3-0,27\sin(t/0,04)$	-0,0015 ; $f(t)=0,3+0,27\sin(t/0,04)$	0,0002 ; $f(t)=0,3+0,27\sin(t/0,04)$
2	0,0025 ; $f(t)=0,3-0,27\sin(t/0,04)$	-0,0002 ; $f(t)=0,3-0,27\sin(t/0,04)$	-0,0015 ; $f(t)=0,3+0,27\sin(t/0,04)$	0,0002 ; $f(t)=0,3+0,27\sin(t/0,04)$
3	0,002 ; $f(t)=0,3+0,27\sin(t/0,04)$	-0,0002 ; $f(t)=0,3+0,27\sin(t/0,04)$	-0,0015 ; $f(t)=0,3-0,27\sin(t/0,04)$	0,0002 ; $f(t)=0,3+0,27\sin(t/0,04)$
4	0,0025 ; $f(t)=0,3+0,27\sin(t/0,04)$	5^{-7} ; $f(t)=0,3+0,27\sin(t/0,04)$	-0,001 ; $f(t)=0,3-0,27\sin(t/0,04)$	5^{-7} ; $f(t)=0,3-0,27\sin(t/0,04)$

Table VI.5 Classifications de nos modèles biomécaniques optimisées selon les conditions appliqués aux modèles.

VI.5 Discussion et conclusion

Dans le monde du vivant de nombreux phénomènes plutôt complexes sont observés. Pour la compréhension des phénomènes complexes du monde des vivants, il est nécessaire d'établir des modèles (modélisation) afin de faire progresser les connaissances. Ces modèles constituent une simplification du système étudié, ils permettent d'effectuer des simulations destinées à prévoir le comportement dans d'autres situations (physiologiques).

La modélisation est un établissement de modèles théoriques. Le modèle est en revanche une représentation mathématique d'un objet ou d'un processus.

Nous rappelons qu'il y a différents types de modèles: modèles géométriques ; modèles numérique/mécanique (ex. modèles type éléments finis dédiés aux calculs de structures).

Les modélisations numériques par la Méthode des Eléments Finis (MEF) sont de plus en plus utilisées pour décrire et prédire le comportement mécanique des systèmes biologiques.

En effet ces méthodes sont parfaitement adaptées pour intégrer la complexité de la géométrie et les lois de comportement des différents tissus biologiques (hétérogénéité, anisotropie, non linéarité...).

Etant donné la complexité des phénomènes, il est nécessaire pour obtenir des modèles prédictifs de restreindre le domaine d'application et limiter les objectifs.

La définition de la Méthode des Eléments Finis est un outil permettant la résolution numérique des équations mathématiques décrivant le problème physique étudié.

Le principe de cette méthode consiste à subdiviser un milieu continu en un milieu discret constitué de sous domaines (éléments finis) formant une partition (maillage) reliés entre eux par des points remarquables appelés "nœuds" (Fig. VI.11). En d'autres terme, on discrétise le modèle géométrique en sous domaine éléments finis.

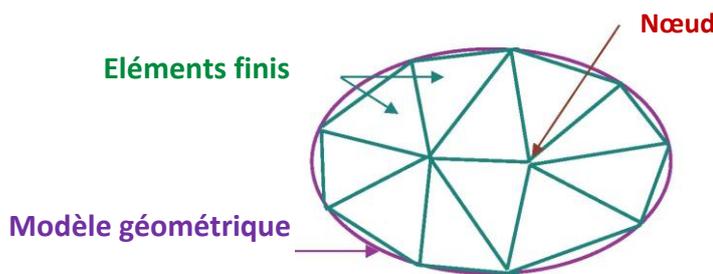


Fig. VI.11 Maillage dans la méthode éléments finis

Dans chaque élément, on définit une approximation adéquate de la solution permettant de résoudre le problème en fonction uniquement des valeurs de la solution aux nœuds. Les nœuds des éléments n'ont pas de signification physique particulière, mais sont basés sur des considérations de précision de l'approximation.

On établit aux nœuds « sommets des éléments » les relations forces-déplacements, en tenant compte des conditions de charges et d'appuis imposées à la structure. On obtient

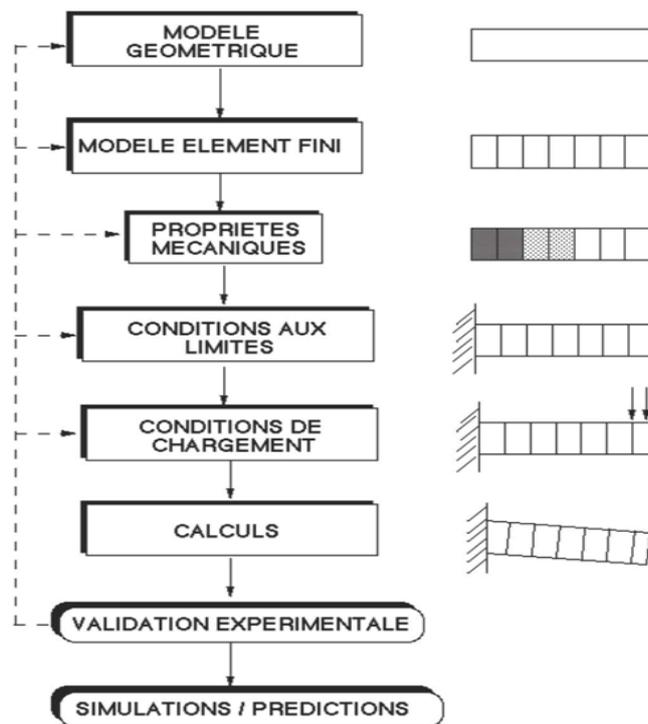
alors un système d'équations linéaires de grande dimension, dont la résolution numérique conduit à la valeur du déplacement en chaque nœud. Le champ des contraintes est alors déterminé à partir du champ des déplacements.

Nous avons toujours posé la question suivante au début de notre travail de thèse : pourquoi un modèle ? La réponse est de décrire le comportement mécanique de la structure étudiée (ici, les mouvements des organes pelviens au cours du temps) et de prédire son comportement dans des situations physiques/mécaniques – physiologiques. Par exemple, une structure qui se déforme sous l'action d'un chargement, on veut décrire le problème mécanique et effectuer une modélisation numérique afin de : 1) décrire le comportement de la structure, 2) effectuer des prédictions si les conditions de chargement ou aux limites changent.

En toute rigueur, une étape de comparaison entre les résultats de calculs et les résultats issus de l'expérimentation permet de valider le modèle élément fini.

Par la suite, le modèle étant validé, les modifications de caractéristiques mécaniques, 'conditions de chargement et aux limites' dans certains cas peuvent être simulées à des fins prédictifs.

L'organigramme VI.3 résume les étapes générales d'une modélisation numérique :



Organigramme VI.3 Etapes générales d'une modélisation numérique

Dans notre travail, et pour vérifier la validité de notre modèle « optimisé » au niveau de prédiction des mouvements des organes pelviens au cours du temps, nous avons comparé

les variations des volumes vésicales et rectales mesurées par les images CBCT avec celles simulées par nos modèles biomécaniques optimisés. Une comparaison entre les résultats des déplacements de la prostate dans les trois directions mesurés par les images avec celles prédites par nos modèles optimisés a été faite également.

D'ailleurs, nous avons considéré dans notre travail que les 10 images CBCT équivalent à 10 séances du traitement et nous l'ont utilisé comme une échelle du temps. Ce choix approximatif a été fait pour montrer la performance du modèle biomécanique à prédire les mouvements au cours du temps ; parce que dans le modèle c'est nous qui définis le temps; il peut être une séance du traitement ou une minute du traitement ..., il dépend de notre besoin ou notre but du modèle.

Les comparaisons entre les volumes ont été aussi évaluées statistiquement en utilisant le coefficient de corrélation et le test de Student.

Les résultats de ces comparaisons nous ont montré qu'il y a une bonne concordance entre les résultats cliniques mesurés et les résultats numériques simulés.

Une étude a été faite pour comparer les marges PTV calculées à partir des données des déplacements de la prostate mesurés par les images CBCT avec celles calculées à partir des déplacements de la prostate prédites par nos modèles optimisés.

Donc, si nous arrivons à avoir des marges PTV prédites par nos modèles comparables à celles calculées via l'utilisation des images cliniques réelles CBCT, nous pouvons conclure en disant que nos modèles biomécaniques peuvent utiliser comme des outils prédictifs des marges PTV dans le processus du traitement du cancer de la prostate en radiothérapie externe.

Les mouvements des organes pelviens et les marges PTV prédites par les modèles biomécaniques peuvent être utilisés par les radiothérapeutes dans la décision de radiothérapie adaptative ou un traitement personnalisé.

Une classification des patients et des modèles biomécaniques a été d'ailleurs faite pour faciliter et préciser le travail. C.à.d. chaque patient ayant un cancer de la prostate et ayant des propriétés de certains de ses volumes des organes pelviens va être modélisé selon un modèle biomécanique correspondant à ses propriétés pour avoir à la fin des prédictions adéquates des ses mouvements et les marges PTV.

Les marges ont été calculées à partir de trois formules proposés par Antalok, Stroom et Van Herk (voir table VI.2 au chapitre précédent) en se basant sur les résultats des erreurs systématiques Σ et des erreurs aléatoires σ des déplacements de la prostate dans les trois directions au cours du temps.

Nous avons montré dans le chapitre précédent que les marges PTV calculées avec la formule Antalok en utilisant les images CBCT, donnent de meilleurs résultats pour irradier la prostate d'une façon d'épargner en maximum les tissus sains (rectum et vessie) par rapport aux

marges utilisées couramment dans notre centre CAV et par rapport aux marges calculées avec les autres formules mentionnées. C'est pour cette raison que nous n'avons comparé que les marges calculées avec cette formule dans notre travail de modélisation.

Nous avons d'ailleurs trouvé qu'il y a une bonne concordance entre les résultats de l'écart type des déplacements du centre de masse de la prostate au cours du temps par rapport à sa position initiale, selon les images CBCT et les résultats de nos modèles biomécaniques optimisés « MBO ». Cette concordance atteint presque 100 % dans la direction antéro-postérieure (AP) (Fig. VI.9).

En fait, cette parfaite concordance ne s'applique pas sur les résultats des marges PTV obtenues à partir des modèles biomécaniques et des images CBCT, en utilisant la formule de Antalok (Fig. VI.12).

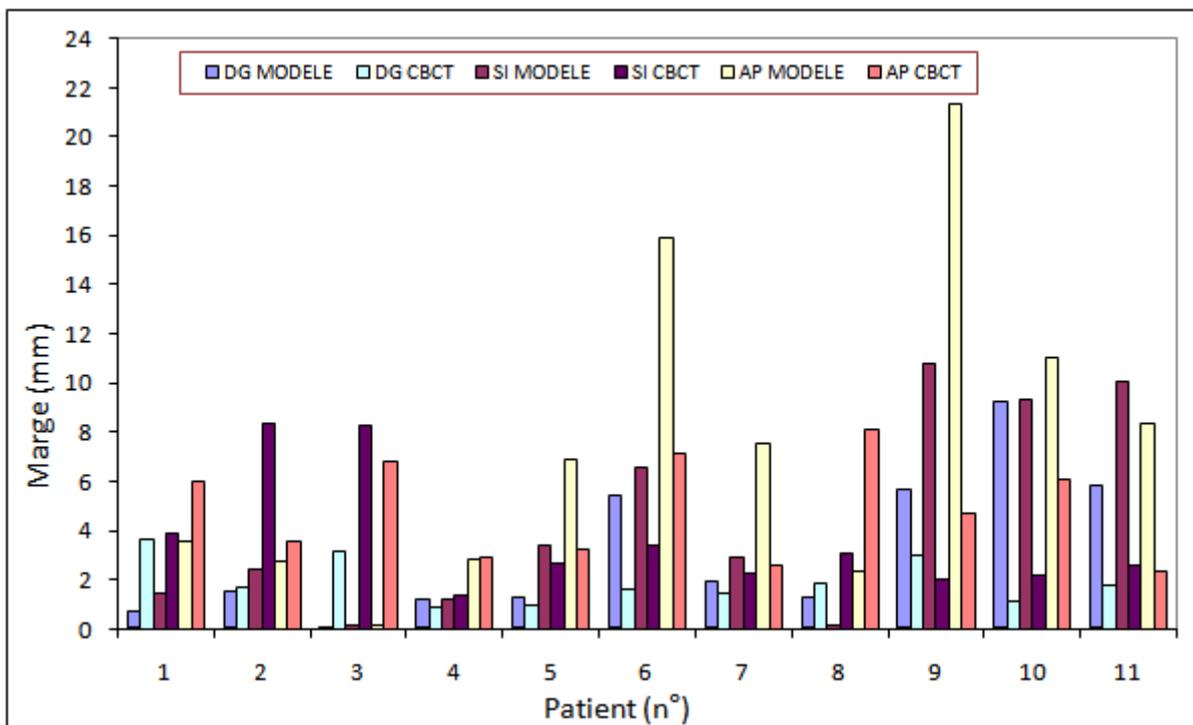


Fig. VI.12 Marges personnalisées PTV, obtenues à partir de 1) Modèle biomécanique 2) Images CBCT, en utilisant la formule d'Antalok.

Nous remarquons donc qu'il y a une concordance dans 45 % des cas dans la direction Droite-Gauche et en revanche la différence entre les deux marges peut arriver à 3,5 mm sauf dans quelques cas exceptionnels comme dans le patient 10 puisque elle est arrivée à 9 mm.

La concordance est moins remarquable dans la direction Antéro-postérieure (une concordance parfaite existe dans 36 % des cas) et la différence moyenne entre les deux marges dans les cas extrêmes est d'environ 7 mm. La même chose s'applique aux résultats dans la direction AP, une concordance parfaite dans 18 % seulement des cas peut être

atteindre, la différence moyenne entre les deux marges dans les cas extrêmes est d'environ 6 mm sauf dans le cas du patient 9 où elle arrive à 17 mm.

Une autre analyse concernant les marges peut être faite en comparant les marges mesurées utilisant les images cliniques (CT & CBCT), via la formule Antalok, classifiées en quatre groupes de patients avec celles simulées ou prédites par les modèles biomécanique optimisées (voir Table VI.5).

Groupe Patients et Modèles	Marges proposées (calculées à partir des images CT & CBCT) (mm)			Marges numériques (prédites par les modèles) (mm)		
	DG	SI	AP	DG	SI	AP
1	3	6	5	1	2	3
2	2	4	5	2	3	6
3	2	3	5	2	2	5
4	2	2	4	7	10	14

Table VI.5 Marges calculées à partir des images cliniques avec celles prédites par les modèles biomécaniques optimisés en fonction des groupes de patients.

La table VI.5 montre que les modèles biomécaniques optimisés permettent de prédire les marges PTV avec une très bonne précision pour les groupes 2 et 3, un peu moins bonne pour le groupe 1 en particulier dans l'axe SI. En ce qui concerne le groupe 4, la précision est insuffisante; cette imprécision devrait nous conduire, dans le futur, à recueillir une base de données d'images CBCT d'un plus grand nombre de patients pour mieux optimiser le modèle pour ce groupe.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Dans cette thèse, nous avons recherché un modèle de simulation des mouvements et déformations des organes pelviens au cours du temps, pour améliorer la qualité du traitement des cancers de la prostate par rayons ionisants. Nous avons montré que la recherche de simulation pour l'aide au traitement ionisant des tumeurs nécessite un modèle volumique de précision, et plus particulièrement dans le cas des cancers prostatique où les tumeurs ont une mobilité non-négligeable.

Dans le premier chapitre, nous décrivons des solutions, telles que les systèmes de contention pour tenter de réduire les déplacements. Cependant, ces techniques de contention ne prennent pas en compte les mouvements internes des organes. Nous avons ainsi proposé des techniques de prévision des déplacements des organes concernés.

Nous avons choisi rechercher un modèle de simulation des déplacements des organes pelviens au cours des séances du traitement (mouvements inter fractions). Pour ce faire, nous nous sommes alors intéressés plus en détails à la prostate, au rectum et à la vessie.

Nous avons ainsi proposé d'optimiser un modèle biomécanique théorique (le modèle « initial »), créé par une équipe du laboratoire LEMTA de l'université de Nancy, décrivant les mouvements des organes pelviens, ainsi que ses paramètres caractéristiques, à savoir la pression et le volume à partir de données cliniques de patients. Ce modèle était directement issu de la mécanique des milieux continus et intégrait les caractéristiques physiologiques.

Ainsi, nous avons conclu aussi que la modélisation à mettre en place doit être volumique (3D), rapide, précise, avec une possibilité de gérer les interactions et une prise en compte explicite des paramètres physiologiques.

Dans le deuxième chapitre, nous avons cité quelques études bibliographiques montrant l'impact dosimétrique des erreurs dues aux mouvements inter et intra fractions de la prostate. Ces études nous ont montré la nécessité de prendre en considération ces mouvements pendant les séances du traitement. En générale, plusieurs solutions ont été proposées, le plus connu actuellement est la radiothérapie adaptative.

Les indices physiques et radio-biologiques utilisés dans l'analyse de nos résultats ont été étudiés dans le troisième chapitre.

Dans le quatrième chapitre, nous avons décrit ce modèle théorique: géométrie, reconstruction et différents types de maillages ainsi que les problèmes liés.

Dans le cinquième chapitre, nous avons étudié les mouvements inter-fractionnels des organes pelviens et l'impact dosimétrique de ces mouvements pour 12 patients ayant le

cancer de la prostate. Les résultats sont obtenus en analysant une base de données des images CBCT acquise directement avant les séances du traitement en radiothérapie externe. Nous avons observé que le mouvement dominant de la prostate s'est produit dans la direction AP, le mouvement suivant a été plus grand dans la direction SI. Nous avons pu aussi de proposer des marges PTV isotropes suffisantes des 3 mm, 7 mm, 8 mm dans les directions AP, SI, et latérale, respectivement, sans la localisation directe et adéquate de la prostate ou les techniques d'immobilisation des patients.

Dans le sixième chapitre, nous avons optimisé le modèle biomécanique théorique. Nous avons obtenu des valeurs numériques des changements dans la position de la prostate ainsi que dans les volumes de la vessie et du rectum au cours du temps. Ces valeurs numériques ont été comparées avec les résultats CBCT cliniques montrés dans le chapitre précédant. Nous avons trouvé à partir de ces comparaisons qu'il y a une bonne concordance entre les résultats des déplacements du centre de masse de la prostate au cours du temps par rapport à sa position initiale.

Les patients ont aussi pu être classés en groupes correspondants à différents paramètres du modèle biomécanique. Nous pouvons donc à partir de nos classifications (patients et modèles) modéliser les mouvements pelviens d'un patient quelconque à partir de la connaissance de ses critères biologiques (les volumes vésicale et rectale calculés sur ses images CT initial). Nous pouvons ainsi classer un patient dans un groupe et utiliser le modèle approprié pour prédire les mouvements.

Ces modèles biomécaniques optimisés peuvent encore être améliorés en utilisant une base de données plus importante d'images CBCT de patients (ce qui n'était pas possible à l'époque de ce travail) et en intégrant éventuellement d'autres facteurs afin de prédire les mouvements des organes pelviens avec plus de précision.

Les perspectives dans ce travail peuvent donc être définies selon les étapes suivantes :

- a) Continuer de classer les groupes des patients et des modèles avec une base de données des patients plus importante,
- b) Optimiser encore les modèles biomécaniques créés dans ce travail en utilisant ou en essayant d'autres logiciels de la modélisation numérique hormis « MSC » et « Abaqus » comme par exemple le logiciel « COMSOL MultiphysicsTM ». Autres améliorations peuvent proposés en ajoutant par exemple des paramètres prenant en compte les effets de la respiration sur le fonctionnement du modèle biomécanique.
- c) Automatiser tous les étapes de la construction du modèle jusqu'à son application dans le clinique. Cette perspective peut être réalisée en employant plusieurs logiciels intermédiaires tels que « 3DReshaper^R » ou « Mimics^R », et en utilisant en même temps des langages des programmations déjà proposés dans le logiciel de

« Matlab^R ». Les étapes de cette automatisation peuvent être résumées dans ces points suivants principaux:

- 1) Réaliser le recalage des images CBCT et CT avec un logiciel de dosimétrie relié directement avec un logiciel de modélisation : via plusieurs logiciels en commençant par Excel et se terminant avec « Matlab », « 3DReshaper » et « Catia » utilisant un logiciel de programmation « C++ ».
- 2) Introduire les résultats de la modélisation directement dans le logiciel de la dosimétrie. Ce point peut être aussi réalisable avec un langage de programmation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Phipps, S., T.H. Yang, F.K. Habib, R.L. Reuben, and S.A. McNeill, *Measurement of tissue mechanical characteristics to distinguish between benign and malignant prostatic disease*. Urology, 2005. **66**(2): p. 447-50.
2. Hurkmans, C.W., P. Remeijer, J.V. Lebesque, and B.J. Mijnheer, *Set-up verification using portal imaging; review of current clinical practice*. Radiother Oncol, 2001. **58**(2): p. 105-20.
3. Keros, L., V. Bernier, P. Aletti, V. Marchesi, D. Wolf, and A. Noel, *Qualitative estimation of pelvic organ interactions and their consequences on prostate motion: study on a deceased person*. Med Phys, 2006. **33**(6): p. 1902-10.
4. Artignan, X., M. Rastkhah, J. Balosso, P. Fournernet, O. Gilliot, and M. Bolla, *[Quantification of prostate movements during radiotherapy]*. Cancer Radiother, 2006. **10**(6-7): p. 381-7.
5. Boubaker, M.B., M. Haboussi, J.F. Ganghoffer, and P. Aletti, *Finite element simulation of interactions between pelvic organs: predictive model of the prostate motion in the context of radiotherapy*. J Biomech, 2009. **42**(12): p. 1862-8.
6. Kupelian, P., T. Willoughby, A. Mahadevan, T. Djemil, G. Weinstein, S. Jani, et al., *Multi-institutional clinical experience with the Calypso System in localization and continuous, real-time monitoring of the prostate gland during external radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **67**(4): p. 1088-98.
7. Ten Haken, R.K., J.D. Forman, D.K. Heimbürger, A. Gerhardsson, D.L. McShan, C. Perez-Tamayo, et al., *Treatment planning issues related to prostate movement in response to differential filling of the rectum and bladder*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991. **20**(6): p. 1317-24.
8. Pickett, B., M. Roach, 3rd, L. Verhey, P. Horine, C. Malfatti, C. Akazawa, et al., *The value of nonuniform margins for six-field conformal irradiation of localized prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. **32**(1): p. 211-8.
9. Roeske, J.C., J.D. Forman, C.F. Mesina, T. He, C.A. Pelizzari, E. Fontenla, et al., *Evaluation of changes in the size and location of the prostate, seminal vesicles, bladder, and rectum during a course of external beam radiation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. **33**(5): p. 1321-9.
10. Wu, J., T. Haycocks, H. Alasti, G. Ottewell, N. Middlemiss, M. Abdoell, et al., *Positioning errors and prostate motion during conformal prostate radiotherapy using on-line isocentre set-up verification and implanted prostate markers*. Radiother Oncol, 2001. **61**(2): p. 127-33.
11. van Herk, M., A. Bruce, A.P. Kroes, T. Shouman, A. Touw, and J.V. Lebesque, *Quantification of organ motion during conformal radiotherapy of the prostate by three dimensional image registration*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. **33**(5): p. 1311-20.
12. Dawson, L.A., K. Mah, E. Franssen, and G. Morton, *Target position variability throughout prostate radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **42**(5): p. 1155-61.
13. Ghilezan, M.J., D.A. Jaffray, J.H. Siewerdsen, M. Van Herk, A. Shetty, M.B. Sharpe, et al., *Prostate gland motion assessed with cine-magnetic resonance imaging (cine-MRI)*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **62**(2): p. 406-17.
14. Nichol, A.M., K.K. Brock, G.A. Lockwood, D.J. Moseley, T. Rosewall, P.R. Warde, et al., *A magnetic resonance imaging study of prostate deformation relative to implanted gold fiducial markers*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **67**(1): p. 48-56.
15. Dehnad, H., A.J. Nederveen, U.A. van der Heide, R.J. van Moorselaar, P. Hofman, and J.J. Lagendijk, *Clinical feasibility study for the use of implanted gold seeds in the prostate as reliable positioning markers during megavoltage irradiation*. Radiother Oncol, 2003. **67**(3): p. 295-302.

16. van der Heide, U.A., A.N. Kotte, H. Dehnad, P. Hofman, J.J. Lagendijk, and M. van Vulpen, *Analysis of fiducial marker-based position verification in the external beam radiotherapy of patients with prostate cancer*. *Radiother Oncol*, 2007. **82**(1): p. 38-45.
17. Moseley, D.J., E.A. White, K.L. Wiltshire, T. Rosewall, M.B. Sharpe, J.H. Siewerdsen, et al., *Comparison of localization performance with implanted fiducial markers and cone-beam computed tomography for on-line image-guided radiotherapy of the prostate*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. **67**(3): p. 942-53.
18. Serago, C.F., S.J. Buskirk, T.C. Igel, A.A. Gale, N.E. Serago, and J.D. Earle, *Comparison of daily megavoltage electronic portal imaging or kilovoltage imaging with marker seeds to ultrasound imaging or skin marks for prostate localization and treatment positioning in patients with prostate cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. **65**(5): p. 1585-92.
19. Mah, D., G. Freedman, B. Milestone, A. Hanlon, E. Palacio, T. Richardson, et al., *Measurement of intrafractional prostate motion using magnetic resonance imaging*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **54**(2): p. 568-75.
20. Padhani, A.R., V.S. Khoo, J. Suckling, J.E. Husband, M.O. Leach, and D.P. Dearnaley, *Evaluating the effect of rectal distension and rectal movement on prostate gland position using cine MRI*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. **44**(3): p. 525-33.
21. Huang, E., L. Dong, A. Chandra, D.A. Kuban, Rosen, II, A. Evans, et al., *Intrafraction prostate motion during IMRT for prostate cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **53**(2): p. 261-8.
22. Willoughby, T.R., P.A. Kupelian, J. Pouliot, K. Shinohara, M. Aubin, M. Roach, 3rd, et al., *Target localization and real-time tracking using the Calypso 4D localization system in patients with localized prostate cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. **65**(2): p. 528-34.
23. Nederveen, A.J., U.A. van der Heide, H. Dehnad, R.J. van Moorselaar, P. Hofman, and J.J. Lagendijk, *Measurements and clinical consequences of prostate motion during a radiotherapy fraction*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **53**(1): p. 206-14.
24. Nichol, A.M., P.R. Warde, G.A. Lockwood, A.K. Kirilova, A. Bayley, R. Bristow, et al., *A cinematic magnetic resonance imaging study of milk of magnesia laxative and an antiflatulent diet to reduce intrafraction prostate motion*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. **77**(4): p. 1072-8.
25. Crook, J.M., Y. Raymond, D. Salhani, H. Yang, and B. Esche, *Prostate motion during standard radiotherapy as assessed by fiducial markers*. *Radiother Oncol*, 1995. **37**(1): p. 35-42.
26. Rudat, V., P. Schraube, D. Oetzel, D. Zierhut, M. Flentje, and M. Wannemacher, *Combined error of patient positioning variability and prostate motion uncertainty in 3D conformal radiotherapy of localized prostate cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996. **35**(5): p. 1027-34.
27. Melian, E., G.S. Mageras, Z. Fuks, S.A. Leibel, A. Niehaus, H. Lorant, et al., *Variation in prostate position quantitation and implications for three-dimensional conformal treatment planning*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. **38**(1): p. 73-81.
28. Chung, P.W., T. Haycocks, T. Brown, Z. Cambridge, V. Kelly, H. Alasti, et al., *On-line aSi portal imaging of implanted fiducial markers for the reduction of interfraction error during conformal radiotherapy of prostate carcinoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. **60**(1): p. 329-34.
29. Schallenkamp, J.M., M.G. Herman, J.J. Kruse, and T.M. Pisansky, *Prostate position relative to pelvic bony anatomy based on intraprostatic gold markers and electronic portal imaging*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **63**(3): p. 800-11.
30. Britton, K.R., Y. Takai, M. Mitsuya, K. Nemoto, Y. Ogawa, and S. Yamada, *Evaluation of inter- and intrafraction organ motion during intensity modulated radiation therapy (IMRT) for localized prostate cancer measured by a newly developed on-board image-guided system*. *Radiat Med*, 2005. **23**(1): p. 14-24.

31. Tinger, A., J.M. Michalski, A. Cheng, D.A. Low, R. Zhu, W.R. Bosch, et al., *A critical evaluation of the planning target volume for 3-D conformal radiotherapy of prostate cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998. **42**(1): p. 213-21.
32. Antolak, J.A., Rosen, II, C.H. Childress, G.K. Zagars, and A. Pollack, *Prostate target volume variations during a course of radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998. **42**(3): p. 661-72.
33. Stroom, J.C., H.C. de Boer, H. Huizenga, and A.G. Visser, *Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. **43**(4): p. 905-19.
34. van Herk, M., P. Remeijer, C. Rasch, and J.V. Lebesque, *The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. **47**(4): p. 1121-35.
35. van Herk, M., P. Remeijer, and J.V. Lebesque, *Inclusion of geometric uncertainties in treatment plan evaluation*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **52**(5): p. 1407-22.
36. Yan, D., F. Vicini, J. Wong, and A. Martinez, *Adaptive radiation therapy*. *Phys Med Biol*, 1997. **42**(1): p. 123-32.
37. de Crevoisier, R., R. Garcia, G. Louvel, M. Marguet, C. Lafond, and V. Bodez, *[Cone beam CT based image guided radiotherapy: implementation and clinical use]*. *Cancer Radiother*, 2009. **13**(6-7): p. 482-9.
38. Yan, D., E. Ziaja, D. Jaffray, J. Wong, D. Brabbins, F. Vicini, et al., *The use of adaptive radiation therapy to reduce setup error: a prospective clinical study*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998. **41**(3): p. 715-20.
39. Martinez, A.A., D. Yan, D. Lockman, D. Brabbins, K. Kota, M. Sharpe, et al., *Improvement in dose escalation using the process of adaptive radiotherapy combined with three-dimensional conformal or intensity-modulated beams for prostate cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. **50**(5): p. 1226-34.
40. Brabbins, D., A. Martinez, D. Yan, D. Lockman, M. Wallace, G. Gustafson, et al., *A dose-escalation trial with the adaptive radiotherapy process as a delivery system in localized prostate cancer: analysis of chronic toxicity*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **61**(2): p. 400-8.
41. Vargas, C., D. Yan, L.L. Kestin, D. Krauss, D.M. Lockman, D.S. Brabbins, et al., *Phase II dose escalation study of image-guided adaptive radiotherapy for prostate cancer: use of dose-volume constraints to achieve rectal isototoxicity*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **63**(1): p. 141-9.
42. Cheung, P., K. Sixel, G. Morton, D.A. Loblaw, R. Tirona, G. Pang, et al., *Individualized planning target volumes for intrafraction motion during hypofractionated intensity-modulated radiotherapy boost for prostate cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **62**(2): p. 418-25.
43. Nuver, T.T., M.S. Hoogeman, P. Remeijer, M. van Herk, and J.V. Lebesque, *An adaptive off-line procedure for radiotherapy of prostate cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. **67**(5): p. 1559-67.
44. Martin, J.M., T. Rosewall, A. Bayley, R. Bristow, P. Chung, J. Crook, et al., *Phase II trial of hypofractionated image-guided intensity-modulated radiotherapy for localized prostate adenocarcinoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. **69**(4): p. 1084-9.
45. Kupelian, P.A., V.V. Thakkar, D. Khuntia, C.A. Reddy, E.A. Klein, and A. Mahadevan, *Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: long-term outcomes*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **63**(5): p. 1463-8.
46. Mageras, G.S., *Introduction: management of target localization uncertainties in external-beam therapy*. *Semin Radiat Oncol*, 2005. **15**(3): p. 133-5.

47. Langen, K.M., J. Pouliot, C. Anezinos, M. Aubin, A.R. Gottschalk, I.C. Hsu, et al., *Evaluation of ultrasound-based prostate localization for image-guided radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **57**(3): p. 635-44.
48. Morr, J., T. DiPetrillo, J.S. Tsai, M. Engler, and D.E. Wazer, *Implementation and utility of a daily ultrasound-based localization system with intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **53**(5): p. 1124-9.
49. Dobler, B., S. Mai, C. Ross, D. Wolff, H. Wertz, F. Lohr, et al., *Evaluation of possible prostate displacement induced by pressure applied during transabdominal ultrasound image acquisition*. Strahlenther Onkol, 2006. **182**(4): p. 240-6.
50. McNair, H.A., S.A. Mangar, J. Coffey, B. Shoulders, V.N. Hansen, A. Norman, et al., *A comparison of CT- and ultrasound-based imaging to localize the prostate for external beam radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **65**(3): p. 678-87.
51. Scarbrough, T.J., N.M. Golden, J.Y. Ting, C.D. Fuller, A. Wong, P.A. Kupelian, et al., *Comparison of ultrasound and implanted seed marker prostate localization methods: Implications for image-guided radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **65**(2): p. 378-87.
52. Rosenwald, J.C., G. Gaboriaud, and D. Pontvert, [*Conformal radiotherapy: principles and classification*]. Cancer Radiother, 1999. **3**(5): p. 367-77.
53. Pollack, A., G.K. Zagars, G. Starkschall, J.A. Antolak, J.J. Lee, E. Huang, et al., *Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **53**(5): p. 1097-105.
54. Zelefsky, M.J., S.A. Leibel, P.B. Gaudin, G.J. Kutcher, N.E. Fleshner, E.S. Venkatramen, et al., *Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **41**(3): p. 491-500.
55. Bey, P., V. Beckendorf, P. Aletti, and V. Marchesi, [*Conformal radiotherapy in prostate cancer: for whom and how?*]. Cancer Radiother, 2002. **6**(3): p. 147-53.
56. Niemierko, A. and M. Goitein, *Implementation of a model for estimating tumor control probability for an inhomogeneously irradiated tumor*. Radiother Oncol, 1993. **29**(2): p. 140-7.
57. Lyman, J.T. and A.B. Wolbarst, *Optimization of radiation therapy, III: A method of assessing complication probabilities from dose-volume histograms*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1987. **13**(1): p. 103-9.
58. Kutcher, G.J. and C. Burman, *Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1989. **16**(6): p. 1623-30.
59. Cho, B.C., M. van Herk, B.J. Mijnheer, and H. Bartelink, *The effect of set-up uncertainties, contour changes, and tissue inhomogeneities on target dose-volume histograms*. Med Phys, 2002. **29**(10): p. 2305-18.
60. Niemierko, A., *Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose*. Med Phys, 1997. **24**(1): p. 103-10.
61. Terahara, A., A. Niemierko, M. Goitein, D. Finkelstein, E. Hug, N. Liebsch, et al., *Analysis of the relationship between tumor dose inhomogeneity and local control in patients with skull base chordoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. **45**(2): p. 351-8.
62. Thieke, C., T. Bortfeld, A. Niemierko, and S. Nill, *From physical dose constraints to equivalent uniform dose constraints in inverse radiotherapy planning*. Med Phys, 2003. **30**(9): p. 2332-9.
63. Tome, W.A. and J.F. Fowler, *On cold spots in tumor subvolumes*. Med Phys, 2002. **29**(7): p. 1590-8.
64. Chaskalovic, J., *Finite element methods for engineering sciences : theoretical approach and problem solving techniques*. Extended ed. ed. 2008, Berlin: Springer. xii, 255 p.

65. Sabonnadère, J.-C. and J.-L. Coulomb, *Finite element methods in CAD*. 1987, London: North Oxford Academic. viii,194p.
66. Batoz, J.-L. and G. Dhatt, *Modélisation des structures par éléments finis*. 1990, Paris: Hermes.
67. Zienkiewicz, O.C., R.L. Taylor, O.C.B. Zienkiewicz, O.C.S.m. Zienkiewicz, and O.C.F.d. Zienkiewicz, *The finite element method*. 5th ed. ed. 2000, Oxford: Butterworth-Heinemann. 3 v.
68. Ogden, R.W., *Non-linear elastic deformations*. 1984, Chichester: E. Horwood : Halsted Press. xiv, 532 p.
69. Mohamed, A., C. Davatzikos, and R. Taylor, *A Combined Statistical and Biomechanical Model for Estimation of Intra-operative Prostate Deformation*, in *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention — MICCAI 2002*. 2002. p. 452-460.
70. Yan, D., D.A. Jaffray, and J.W. Wong, *A model to accumulate fractionated dose in a deforming organ*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. **44**(3): p. 665-75.
71. Crouch, J.R., S.M. Pizer, E.L. Chaney, Y.C. Hu, G.S. Mageras, and M. Zaider, *Automated finite-element analysis for deformable registration of prostate images*. *IEEE Trans Med Imaging*, 2007. **26**(10): p. 1379-90.
72. Bharatha, A., M. Hirose, N. Hata, S.K. Warfield, M. Ferrant, K.H. Zou, et al., *Evaluation of three-dimensional finite element-based deformable registration of pre- and intraoperative prostate imaging*. *Med Phys*, 2001. **28**(12): p. 2551-60.
73. Jailliet, F., B. Shariat, and D. Vandorpe, *Deformable object reconstruction with particle systems*. *Computers & Graphics*, 1998. **22**(2-3): p. 189-194.
74. Alterovitz, R., K. Goldberg, J. Pouliot, I.C. Hsu, Y. Kim, S.M. Noworolski, et al., *Registration of MR prostate images with biomechanical modeling and nonlinear parameter estimation*. *Med Phys*, 2006. **33**(2): p. 446-54.
75. Hensel, J.M., C. Menard, P.W. Chung, M.F. Milosevic, A. Kirilova, J.L. Moseley, et al., *Development of multiorgan finite element-based prostate deformation model enabling registration of endorectal coil magnetic resonance imaging for radiotherapy planning*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. **68**(5): p. 1522-8.
76. Loring, S.H., R.E. Brown, A. Gouldstone, and J.P. Butler, *Lubrication regimes in mesothelial sliding*. *J Biomech*, 2005. **38**(12): p. 2390-6.
77. Lefkopoulos, D., I. Ferreira, A. Isambert, C. Le Pechoux, and F. Mornex, *[Present and future of the image guided radiotherapy (IGRT) and its applications in lung cancer treatment]*. *Cancer Radiother*, 2007. **11**(1-2): p. 23-31.
78. Hannoun-Levi, J.M., K. Benezery, P.Y. Bondiau, E. Chamorey, S. Marcie, and J.P. Gerard, *[Robotic radiotherapy for prostate cancer with CyberKnife]*. *Cancer Radiother*, 2007. **11**(8): p. 476-82.
79. King, C.R., J. Lehmann, J.R. Adler, and J. Hai, *CyberKnife radiotherapy for localized prostate cancer: rationale and technical feasibility*. *Technol Cancer Res Treat*, 2003. **2**(1): p. 25-30.
80. de Crevoisier, R., A. Isambert, A. Lisbona, V. Bodez, M. Marguet, F. Lafay, et al., *[Image-guided radiotherapy]*. *Cancer Radiother*, 2007. **11**(6-7): p. 296-304.
81. Isambert, A., I.H. Ferreira, A. Bossi, A. Beaudré, L.E. Nicula, and D. Lefkopoulos, *Dose délivrée au patient lors de l'acquisition d'images par tomographie conique de haute énergie*. *Cancer/Radiothérapie*, 2009. **13**(5): p. 358-364.
82. Sorcini, B. and A. Tilikidis, *Clinical application of image-guided radiotherapy, IGRT (on the Varian OBI platform)*. *Cancer/Radiothérapie*, 2006. **10**(5): p. 252-257.
83. Isambert, A., I.H. Ferreira, L.E. Nicula, G. Bonniaud, and D. Lefkopoulos, *Contrôle qualité d'un système d'imagerie cone beam mégavoltage*. *Cancer/Radiothérapie*, 2008. **12**(8): p. 781-787.
84. Cox, J.D., M.J. Gallagher, E.H. Hammond, R.S. Kaplan, and P.F. Schellhammer, *Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after*

- radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(4): p. 1155.
85. Bolla, M., H. van Poppel, L. Collette, P. van Cangh, K. Vekemans, L. Da Pozzo, et al., *Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911)*. *Lancet*, 2005. **366**(9485): p. 572-8.
 86. Thompson, I.M., Jr., C.M. Tangen, J. Paradelo, M.S. Lucia, G. Miller, D. Troyer, et al., *Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial*. *JAMA*, 2006. **296**(19): p. 2329-35.
 87. Jerezek-Fossa, B.A. and R. Orecchia, *Evidence-based radiation oncology: definitive, adjuvant and salvage radiotherapy for non-metastatic prostate cancer*. *Radiother Oncol*, 2007. **84**(2): p. 197-215.
 88. Partin, A.W., M.W. Kattan, E.N. Subong, P.C. Walsh, K.J. Wojno, J.E. Oesterling, et al., *Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update*. *JAMA*, 1997. **277**(18): p. 1445-51.
 89. Partin, A.W., L.A. Mangold, D.M. Lamm, P.C. Walsh, J.I. Epstein, and J.D. Pearson, *Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium*. *Urology*, 2001. **58**(6): p. 843-8.
 90. Bey, P., C. Carrie, V. Beckendorf, C. Ginestet, P. Aletti, G. Madelis, et al., *Dose escalation with 3D-CRT in prostate cancer: French study of dose escalation with conformal 3D radiotherapy in prostate cancer-preliminary results*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. **48**(2): p. 513-7.
 91. Roach, M., 3rd, M. DeSilvio, C. Lawton, V. Uhl, M. Machtay, M.J. Seider, et al., *Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(10): p. 1904-11.
 92. Beckendorf, V., S. Guerif, E. Le Prise, J.M. Cosset, A. Bougnoux, B. Chauvet, et al., *70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. **80**(4): p. 1056-63.
 93. Song, W., B. Schaly, G. Bauman, J. Battista, and J. Van Dyk, *Image-guided adaptive radiation therapy (IGART): Radiobiological and dose escalation considerations for localized carcinoma of the prostate*. *Med Phys*, 2005. **32**(7): p. 2193-203.
 94. Vigneault, E., J. Pouliot, J. Laverdiere, J. Roy, and M. Dorion, *Electronic portal imaging device detection of radioopaque markers for the evaluation of prostate position during megavoltage irradiation: a clinical study*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. **37**(1): p. 205-12.
 95. Iori, M., G.M. Cattaneo, E. Cagni, C. Fiorino, G. Borasi, C. Riccardo, et al., *Dose-volume and biological-model based comparison between helical tomotherapy and (inverse-planned) IMAT for prostate tumours*. *Radiother Oncol*, 2008. **88**(1): p. 34-45.
 96. Mayles, P., A.E. Nahum, and J.-C. Rosenwald, *Handbook of radiotherapy physics : theory and practice*. 2007, New York ; London: Taylor & Francis. 1432 p., [20] p. of plates.
 97. Frank, S.J., R.J. Kudchadker, D.A. Kuban, R. De Crevoisier, A.K. Lee, R.M. Cheung, et al., *A volumetric trend analysis of the prostate and seminal vesicles during a course of intensity-modulated radiation therapy*. *Am J Clin Oncol*. **33**(2): p. 173-5.
 98. Mohan, R., X. Zhang, H. Wang, Y. Kang, X. Wang, H. Liu, et al., *Use of deformed intensity distributions for on-line modification of image-guided IMRT to account for interfractional anatomic changes*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **61**(4): p. 1258-66.
 99. Bylund, K.C., J.E. Bayouth, M.C. Smith, A.C. Hass, S.K. Bhatia, and J.M. Buatti, *Analysis of interfraction prostate motion using megavoltage cone beam computed tomography*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. **72**(3): p. 949-56.

100. Reddy, N.M., D. Nori, W. Sartin, S. Maiorano, J. Modena, A. Mazur, et al., *Influence of volumes of prostate, rectum, and bladder on treatment planning CT on interfraction prostate shifts during ultrasound image-guided IMRT*. *Med Phys*, 2009. **36**(12): p. 5604-11.
101. Heemsbergen, W.D., M.S. Hoogeman, M.G. Witte, S.T. Peeters, L. Incrocci, and J.V. Lebesque, *Increased risk of biochemical and clinical failure for prostate patients with a large rectum at radiotherapy planning: results from the Dutch trial of 68 Gy versus 78 Gy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. **67**(5): p. 1418-24.
102. Peng, C., E. Ahunbay, G. Chen, S. Anderson, C. Lawton, and X.A. Li, *Characterizing Interfraction Variations and Their Dosimetric Effects in Prostate Cancer Radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010.
103. Ern, A. and J.-L. Guermond, *Elements finis Texte imprimée théorie, applications, mise en oeuvre*. *Mathématiques [et] applications*. 2002, Berlin Heidelberg New York: Springer. IX-430.

Liste des publications et des communications

Communication Poster

Mohammad A., Marchesi V., Noel A., Aletti P. « Etude préliminaire de l'impact dosimétrique des mouvements prostatiques en utilisant les images Cone-Beam CT (CBCT) ». 47ème Journées Scientifiques de la Société Française de Physique Médicale, Marseille, 4-6 juin 2008.

Mohammad A., Noel A., Aletti P. « Intégration de la modélisation des mouvements prostatiques dans le processus de radiothérapie ». Doctoriales de Lorraine, Ventron, 23-30 mai 2008. (3^{ème} prix de poster).

Mohammad A., Noel A., Aletti P. « Intégration du mouvement prostatique dans le processus de radiothérapie ». 5^{ème} Journée Claude Huriet de la Recherche Médicale, Nancy, 14 décembre 2009.

Mohammad A., Haboussi M., Boubaker M. B., Noel A., Aletti P. « EVALUATION OF FEM SIMULATION FOR PELVIC ORGANS MOTION MODELING IN PROSTATE CANCER 3DCRT USING CBCT SCANS». 29th Annual ESTRO Meeting (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology), Barcelone, Espagne, September 12-16, 2010.

Communication Orale

Mohammad A., Haboussi M., Boubaker M. B., Noel A., Aletti P. « Utilisation des images CBCT pour évaluer un modèle biomécanique de prévision des mouvements des organes pelviens au cours des traitements de radiothérapie externe ». 49ème Journées Scientifiques de la Société Française de Physique Médicale, Bordeaux, 19-21 mai 2010.

Articles

Azad Mohammad, Mohamed Haboussi, Pierre Aletti « Evaluation of FE simulation for pelvic organs motion modeling using CBCT scans in prostate cancer 3DCRT ». Soumis à Radiotherapy and Oncology.

AUTORISATION DE SOUTENANCE DE THESE
DU DOCTORAT DE L'INSTITUT NATIONAL
POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

oOo

VU LES RAPPORTS ETABLIS PAR :

Monsieur François PASCAL, Directeur de Recherche, Institut Curie, PARIS

Monsieur Christophe HENNEQUIN, Professeur, Hôpital Saint-Louis, PARIS

Le Président de l'Institut National Polytechnique de Lorraine, autorise :

Monsieur MOHAMMAD Azad

à soutenir devant un jury de l'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE,
une thèse intitulée :

**"Etude d'un modèle biomécanique des mouvements et déformations des organes
pelviens et intégration dans le processus du traitement en radiothérapie externe pour le
cancer de la prostate. "**

en vue de l'obtention du titre de :

DOCTEUR DE L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

Spécialité : « **Automatique, Traitement du Signal et des Images, Génie Informatique** »

Fait à Vandoeuvre, le 07 octobre 2011

Le Président de l'I.N.P.L.,

F. LAURENT



Etude d'un modèle biomécanique des mouvements et déformations des organes pelviens et intégration dans le processus du traitement en radiothérapie externe pour le cancer de la prostate

Azad MOHAMMAD

Résumé - L'un des objectifs de l'optimisation de la planification du traitement du cancer de la prostate en radiothérapie est de maintenir les marges ajoutées au volume cible clinique (CTV) aussi réduites que possible pour diminuer les volumes de tissus normaux irradiés. Plusieurs méthodes ont été proposées pour définir ces marges : 1) Les méthodes basées sur l'observation des mouvements obtenue par différents systèmes d'imagerie, 2) Des méthodes prédictives des mouvements des organes: à partir d'un modèle représentant les mouvements des organes pelviens, un calcul d'une marge personnalisée peut être réalisé. Nous avons ainsi développé et optimisé un modèle biomécanique par éléments finis de la prostate, de la vessie et du rectum. Ce modèle décrit le mouvement et la déformation des organes pelviens lors du remplissage de certains organes comme la vessie et le rectum. Une évaluation de ce modèle permettant de prédire les mouvements de la prostate au cours des différentes séances de radiothérapie, est montrée en utilisant une série d'images CBCT (Cone Beam Computerized Tomography).

Mots-clefs : Cancer de la prostate, Méthode éléments finis, CBCT, Modélisation des mouvements pelviens

Study of a biomechanical model of the movements and deformations of the pelvic organs and integration in the process of radiotherapy treatment for prostate cancer

Summary - One of the goals of optimizing treatment planning of prostate cancer radiation therapy is to maintain the margins added to the clinical target volume (CTV) as small as possible to reduce the volumes of normal tissue irradiated. Several methods have been proposed to define these margins: 1) Methods based on the observation of movements obtained by different imaging systems, 2) The predictive methods of the movement of organs, from a model representing the motions of pelvis organs, a calculation of a margin can be made. We have developed and optimized a finite element biomechanical model of the prostate, bladder and rectum. This model describes the movement and deformation of the pelvic organs during the filling of certain organs such as the bladder and rectum. An evaluation of this model to predict the movement of the prostate during the various sessions of radiotherapy is shown using a series of CBCT images (Cone Beam Computerized Tomography).

Keywords: Prostate cancer, finite element method, CBCT, Modeling pelvic movements