



Optimisation automatique des incidences des faisceaux par l'algorithme du simplexe et optimisation des Contrôles qualité par la Maitrise Statistique des Processus (MSP) en Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (RCMI)

Karine Gerard

► To cite this version:

Karine Gerard. Optimisation automatique des incidences des faisceaux par l'algorithme du simplexe et optimisation des Contrôles qualité par la Maitrise Statistique des Processus (MSP) en Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (RCMI). Sciences de l'ingénieur [physics]. Institut National Polytechnique de Lorraine - INPL, 2008. Français. NNT : 2008INPL064N . tel-01748697v2

HAL Id: tel-01748697

<https://theses.hal.science/tel-01748697v2>

Submitted on 1 Dec 2008

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.



Nancy-Université
INPL

DOSI soft



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 en Médecine

présentée par

Karine GERARD

**OPTIMISATION AUTOMATIQUE DES INCIDENCES DES FAISCEAUX
PAR L'ALGORITHME DU SIMPLEXE ET OPTIMISATION DES
CONTROLES QUALITE PAR LA MAITRISE STATISTIQUE DES
PROCESSUS (MSP) EN RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE
PAR MODULATION D'INTENSITE (RCMI)**

Soutenue le 7 novembre 2008 devant la commission d'examen :

Dr. Pierre Aletti	Centre Alexis Vautrin, Nancy	Directeur de thèse
Pr. Philippe Giraud	Hôpital Georges-Pompidou, Paris	Rapporteur
Dr. Jean-Pierre Grandhayé	ERPI-INPL, Nancy	Membre
Pr. François Guillemin	Centre Alexis Vautrin, Nancy	Invité
Dr. Hanna Kafrouni	DOSISOFT, Cachan	Membre
Dr. Dimitri Lefkopoulos	Institut Gustave Roussy, Villejuif	Rapporteur
Dr. Alain Noel	Centre Alexis Vautrin, Nancy	Invité
Pr. Didier Peiffert	Centre Alexis Vautrin, Nancy	Membre
Pr. Maurice Pillet	SYMME, Polytech'Savoie, Annecy	Membre
Pr. Pierre Scalliet	Hôpital Universitaire St Luc, Bruxelles (B)	Membre

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier :

Monsieur le Professeur François GUILLEMIN, directeur du Centre Alexis Vautrin, pour m'avoir permis de réaliser mes travaux de recherche au sein de cet établissement. Je le remercie également pour l'honneur qu'il m'a fait d'accepter d'examiner ce travail.

Monsieur Hanna KAFROUNI, président directeur général de l'entreprise DOSIsoft, pour le soutien financier sans lequel cette thèse n'aurait vu le jour. Je le remercie vivement pour la confiance qu'il a eue en mon travail et pour l'honneur qu'il m'a fait de faire partie de mon jury de thèse.

Monsieur Pierre ALETTI, physicien médical émérite, pour avoir dirigé cette thèse. Je tiens à le remercier particulièrement pour la liberté et la confiance qu'il m'a accordée au cours de ces trois années ainsi que pour son optimisme. Qu'il trouve dans l'accomplissement de ce travail, toute la sympathie et le respect que je lui porte.

Monsieur Jean-Pierre GRANDHAYE, maître de conférence du laboratoire ERPI, pour m'avoir initiée aux statistiques industrielles et pour l'impulsion qu'il a permis de donner à ma thèse. Sans son intervention, le transfert des outils et méthodes de l'industrie vers la radiothérapie, n'aurait pu exister. Je lui suis très reconnaissante pour l'intérêt qu'il a porté à mon travail tout au long de la thèse, ainsi que pour sa disponibilité, pour son aide et pour ses précieux conseils. Son expérience, son travail et son dévouement m'ont permis de concrétiser de nombreux projets. Qu'il soit assuré de mon plus profond respect.

Monsieur le Professeur Philippe GIRAUD, radiothérapeute à l'hôpital Georges-Pompidou et Monsieur Dimitri LEFKOPOULOS, Docteur d'état, responsable du service de radiophysique de l'Institut Gustave Roussy, pour avoir examiné et jugé ce travail. Leurs remarques constructives m'ont permis d'améliorer le manuscrit de la thèse. Qu'ils soient assurés de ma plus profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Maurice PILLET, directeur de recherche au laboratoire SYMME, et Monsieur le Professeur Pierre SCALLIET, radiothérapeute à l'hôpital universitaire Saint Luc de Bruxelles, pour l'honneur qu'ils m'ont fait de faire partie de mon jury de thèse.

Monsieur le Professeur Didier PEIFFERT, radiothérapeute et responsable du service de radiothérapie du Centre Alexis Vautrin, pour l'honneur qu'il m'a fait de faire partie de mon jury de thèse.

Monsieur Alain NOEL, physicien médical et responsable de l'Unité de radiophysique du Centre Alexis Vautrin, pour ses conseils avisés et pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de faire partie de ce jury.

Monsieur Vincent MARCHESI, physicien au Centre Alexis Vautrin, pour son soutien, sa gentillesse et ses conseils irremplaçables. Je le remercie également pour la disponibilité qu'il m'a accordée au cours de ces trois années, ainsi que pour son travail de relecture du manuscrit. Qu'il soit assuré de ma plus sincère reconnaissance.

Monsieur Xavier FRANCERIES, ingénieur R&D de DOSIsoft, pour son aide et ses conseils inégalables en optimisation. Les nombreuses discussions que nous avons eues ont été très enrichissantes. Je le remercie également pour le développement informatique de l'algorithme du simplexe qu'il a effectué. Qu'il soit assuré de ma plus profonde reconnaissance.

Monsieur Pierre SOUVAY, auteur d'un des premiers ouvrages sur la traduction des normes AFNOR en recommandations et utilisation pratique, pour ses réponses constructives à mes interrogations en statistiques.

Monsieur Jérôme HERLEVIN, ingénieur Black Belt Six Sigma, pour ses conseils avisés au cours de ces trois années, et en particulier pour ses conseils pratiques en gestion de projet.

Mademoiselle Samantha WARREN, physicienne à la clinique Sainte-Catherine en Avignon, *for her help in the translation of my article!*

Mademoiselle Jeanne-Luce SAKANGA-SIATEMOKO, étudiante en Master 2 Information Numérique en Entreprise, pour son travail sur la création du « module MSP ». Son sérieux et sa gentillesse ont permis une excellente collaboration.

Monsieur Julien RABINE et monsieur Vincent BRICARD-VIEU, ingénieurs développement de DOSIsoft, pour leur importante contribution au développement informatique du « module MSP ». J'en profite également pour adresser mes sincères remerciements à l'ensemble des salariés de l'entreprise DOSIsoft pour leur sympathie et leur aide pendant ces trois années.

Monsieur Vivien BERNARD, monsieur Guillaume BOTTIUS, monsieur Adrian CHOFFE et mademoiselle Sophie VAN HOOFF, étudiants à l'Ecole Nationale Supérieure en Génie des Systèmes Industriels (ENSGSI) pour leurs travaux sur l'étude des coûts en radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité. Le sérieux et la bonne humeur qui les accompagne ont rendu cette collaboration des plus agréables.

Mademoiselle Isabelle BUCHHEIT, Madame Christine METAYER, Mademoiselle Sandrine HUGER, monsieur Vincent MARCHESI, monsieur Yann METAYER ainsi que Monsieur Alain NOEL, physiciens médicaux au Centre Alexis Vautrin pour leur sympathie, leur soutien et leurs conseils en physique médicale.

Messieurs Damien GUILLAUME, Bruno MAURY et Philippe CANNEAUX, techniciens biomédicaux au Centre Alexis Vautrin, pour leur disponibilité, leurs compétences et leur patience, notamment pour résoudre les problèmes de MLC les lendemains d'une certaine période de manipulations...

Mesdames les manipulatrices du service de radiothérapie du Centre Alexis Vautrin pour leur sympathie. Je tiens à remercier en particulier Madame Catherine RAMPON pour ses explications et « dépannages » en dosimétrie, ainsi que pour sa gentillesse.

Monsieur Azad MOHAMMAD, monsieur Safa ALKHAWAJA, et monsieur Hector PEREZ-PONCE, doctorants au Centre Alexis Vautrin, pour leur sympathie et leur bonne humeur. Je remercie également l'ensemble des stagiaires qui sont passés par le bureau de recherche et qui ont partagé un moment de discussion. Je tiens à remercier en particulier Mademoiselle Salima BEDJEGUELAL, Madame Magatte DIAGNE et Mademoiselle Lucie CHAPRON. Qu'elles soient assurées de ma profonde amitié.

Je dédie cette thèse :

A Jérôme, l'amour de ma vie. Sa présence, son soutien et ses encouragements occupent une place très importante dans l'accomplissement de ces travaux. Merci d'avoir toujours été là pour moi.

A mes parents et à mon frère, qui m'ont soutenue durant toutes ces années. Qu'ils sachent que je les en remercie et que je les aime tendrement.

A la mémoire de mon grand-père.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	7
-------------------------------	----------

INTRODUCTION GENERALE	9
------------------------------	----------

PARTIE 1 : ETAT DE L'ART	13
---------------------------------	-----------

Chapitre I : La Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (RCMI) : état des lieux actuel

I.1. Définition et Intérêt de la RCMI	16
I.2. Applications thérapeutiques de la RCMI	17
I.2.1. Tumeurs de la tête et du cou	17
I.2.2. Tumeurs de la prostate	18
I.3. Planification inverse	19
I.4. Algorithmes d'optimisation inverse	20
I.4.1. Méthodes exhaustives	21
I.4.2. Méthodes itératives déterministes	21
I.4.2.1. Algorithme des gradients	21
I.4.2.2. Programmation linéaire	23
I.4.2.3. Méthode du simplexe de Nelder et Mead	24
I.4.2.4. Méthode de « Gaede et al. »	29
I.4.3. Méthodes itératives stochastiques	30
I.4.3.1. Algorithme du recuit simulé	30
I.4.3.2. Algorithme génétique	31
I.4.3.3. Algorithme des essais particuliers	33
I.4.3.4. Réseaux de Neurones Artificiels (RNA)	33
I.5. Optimisation des matrices de fluence	36
I.5.1. Les critères d'optimisation et la fonction objectif	36
I.5.2. Enoncé du problème d'optimisation des matrices de fluence	38
I.5.3. Algorithmes utilisés dans la littérature pour optimiser les matrices de fluence	38
I.5.4. Problème des minima locaux lors de l'optimisation des matrices de fluence	39
I.6. Méthodes de réalisation des faisceaux modulés	40
I.6.1. Le collimateur multilame (MLC)	40
I.6.1.1. Séquenceur	41
I.6.1.2. Problèmes liés à l'utilisation du MLC	41
I.6.2. L'arc thérapie dynamique	42
I.6.3. La tomothérapie hélicoïdale	42
I.7. Bilan : Les étapes actuelles de préparation d'un traitement en RCMI	44

Chapitre II La détermination des incidences des faisceaux en RCMI

II.1. Détermination des incidences des faisceaux en RCMI : une démarche actuellement personnelle et intuitive	46
II.2. Intérêt d'une optimisation des incidences des faisceaux en RCMI	48
II.2.1. Détermination des incidences des faisceaux en RCMI : un problème en réalité non-intuitif	48
II.2.2. Lien entre optimisation des incidences et nombre de faisceaux	49
II.2.3. Pour quels types de traitements l'optimisation des incidences des faisceaux est-elle bénéfique ?	50
II.3. Optimisation des incidences de faisceaux en RCMI	51
II.3.1. Enoncé du problème d'optimisation des incidences des faisceaux	51
II.3.2. Fonction objectif et problème des minima locaux lors de l'optimisation des incidences des faisceaux	51
II.3.3. Application des méthodes exhaustives à l'optimisation des incidences des faisceaux en RCMI	52
II.3.4. Application des méthodes itératives déterministes à l'optimisation des incidences des faisceaux en RCMI	54

II.3.4.1. Application de la méthode de « Gaede et al. »	54
II.3.4.2. Application de la programmation linéaire	54
II.3.5. Application des méthodes itératives stochastiques à l'optimisation des incidences des faisceaux en RCMI	55
II.3.5.1. Application de l'algorithme du recuit simulé	55
II.3.5.2. Application de l'algorithme génétique	57
II.3.5.3. Application de l'algorithme des essaims particuliers	58
II.3.5.4. Application des Réseaux de Neurones Artificiels (RNA)	58
Chapitre III Les contrôles qualité pré-traitement en RCMI	60
III.1. Réalisation pratique des contrôles qualité pré-traitement	60
III.1.1. Principe de réalisation	60
III.1.2. Particularités des faisceaux modulés à prendre en compte dans le choix des méthodes et des moyens de mesure	61
III.1.2.1. Vérification de la dose absolue	62
III.1.2.2. Vérification de la dose relative	62
III.1.3. Etablissement des tolérances	63
III.1.4. Fréquence des contrôles	64
III.2. Intérêt d'une démarche processus basée sur des principes statistiques pour améliorer l'efficacité (temps et performance) des contrôles pré-traitement	65
III.2.1. Intérêt de la démarche processus	65
III.2.2. Intérêt de l'outil statistique	67
III.3. La Maîtrise Statistique des Processus (MSP)	67
III.3.1. L'ennemi de la qualité : la variabilité des processus	67
III.3.2. Capacité et cartes de contrôles : deux outils fondamentaux complémentaires	69
III.3.3. Objectif de la MSP : mettre les processus sous contrôle	69
III.3.3.1. Les causes aléatoires	69
III.3.3.2. Les causes spéciales ou assignables	70
III.3.3.3. Processus « sous contrôle » et processus « hors contrôle »	70
III.3.4. Définition de la MSP	71
III.3.5. Origine et exemples d'applications de la MSP dans l'industrie	71
III.3.6. Origine et exemples d'applications de la MSP dans la santé	71
III.3.7. Applications de la MSP à la radiothérapie	72
Chapitre IV Problématique générale	74
 PARTIE 2 : OPTIMISATION AUTOMATIQUE DES INCIDENCES DES FAISCEAUX EN RCMI	 76
Chapitre I Analyse du problème d'optimisation des incidences des faisceaux	78
I.1. Matériel : le TPS utilisé	78
I.1.1. Etapes nécessaires à la détermination des matrices de fluence théoriques avec le TPS utilisé	79
I.1.2. Objectifs d'optimisation et facteurs de priorité associés	80
I.1.3. Fonction objectif d'optimisation des matrices de fluences : F_{GC}	82
I.2. Caractérisation du problème d'optimisation des incidences des faisceaux	83
I.2.1. Définition des attentes/objectifs	83
I.2.2. Choix du type de traitement	83
I.2.3. Formulation mathématique du problème	83
I.2.3.1. Définition de la fonction objectif d'optimisation des incidences de faisceaux : F_{OIF}	84
I.2.3.2. Dimension du problème	84
I.3. Analyse et amélioration de la fonction objectif d'optimisation des incidences des faisceaux : F_{OIF}	85
I.3.1. Influence du nombre d'itérations des Gradients Conjugués (GC)	85
I.3.2. Importance de la sensibilité de la F_{OIF}	87
I.3.2.1. Objectif	87
I.3.2.2. Matériel et Méthodes	87
I.3.2.3. Résultats	90
I.3.2.4. Synthèse sur l'étude de la sensibilité de la F_{OIF}	93
I.3.3. Importance des facteurs de priorité attribués aux objectifs dosimétriques	93
I.3.3.1. Objectif	93

I.3.3.2. Matériel et méthodes	93
I.3.3.3. Etude de la $F_{OIF, géom}$ pour des facteurs de priorité identiques (=100) pour tous les OARs	94
I.3.3.4. Etude de la $F_{OIF, géom}$ pour des facteurs de priorité égaux à l'inverse du nombre de points contenus dans la structure (Analyse intuitive)	97
I.3.3.5. Détermination mathématique d'une $F_{OIF, géom}$ permettant de détecter toutes les structures avec la même importance (Analyse mathématique)	99
I.3.3.6. Synthèse et discussion	102
I.4. Etude de la méthode de sélection des faisceaux par analyse des fonctions objectif	104
I.4.1. Objectif	104
I.4.2. Matériel et méthodes	104
I.4.3. Analyse de la fonction objectif « séquentielle »	104
I.4.3.1. Méthode	104
I.4.3.2. Résultats	105
I.4.4. Analyse de la fonction objectif « simultanée »	107
I.4.4.1. Méthode	107
I.4.4.2. Résultats	108
I.4.4.3. Interprétation et discussion du choix de la méthode de sélection des faisceaux	109
I.4.4.4. Analyse complémentaire des fonctions objectif « simultanées »	110
I.4.4.5. Cas particulier : utilisation de la méthode séquentielle pour optimiser l'angle d'un seul faisceau	111
I.5. Choix de la méthode d'optimisation des incidences des faisceaux	113
Chapitre II Mise en œuvre de l'algorithme du simplexe	116
Introduction	116
II.1. Intégration de la méthode du simplexe dans le TPS ISOgray	116
II.1.1. Critères d'arrêt du simplexe	120
II.2. Patients et méthodes d'évaluation des résultats du simplexe	120
II.2.1. « Dossiers Patients » ORL utilisés pour tester puis valider le Simplexe	120
II.2.2. Etablissement des objectifs d'optimisation et des facteurs de priorité pour optimiser les incidences des faisceaux	121
II.2.3. Méthodes d'évaluation des résultats du simplexe	123
II.3. Résultats du simplexe	124
II.3.1. Etablissement des paramètres du simplexe	124
II.3.1.1. Etude du paramètre β de contraction du simplexe ($0 < \beta < 1$)	124
II.3.1.2. Etude du « pas d'initialisation » du simplexe	128
II.3.2. Validation de la méthode d'optimisation du simplexe sur trois dossiers de patients atteints d'un cancer de l'oropharynx	130
II.3.2.1. Simplexe « Situation 1 » : balistique initiale = balistique equi-distribuée (pas de limitation du simplexe)	130
II.3.2.2. Simplexe « Situation 2 et 3 » : balistique initiale = balistique du physicien	141
II.3.2.3. Comparaison des résultats issus de la balistique du physicien, et issus des balistiques des simplexes « S1 », « S2 » et « S3 »	147
II.3.2.4. Synthèse et discussion sur l'étude des trois types de simplexes testés	150
Chapitre III Discussion et conclusion	153
 PARTIE 3 : OPTIMISATION DES CONTROLES QUALITE PRE-TRAITEMENT EN RCMI	 157
Chapitre I Matériels et méthodes utilisés pour les contrôles qualité pré-traitement en RCMI	159
I.1. Matériel utilisé	159
I.1.1. Les logiciels dosimétriques	159
I.1.2. L'accélérateur	159
I.1.3. Les détecteurs	160
I.1.3.1. La Chambre d'Ionisation (CI)	160
I.1.3.2. Le film radiographique	162
I.1.3.3. Le système d'imagerie portale électronique (EPID)	163
I.1.4. Le Fantôme parallélépipédique	168

I.2. Méthode employée	168
I.2.1. Réalisation pratique des contrôles qualité pré-traitement	168
I.2.2. Méthodes d'analyse des résultats	170
I.2.2.1. Vérification de la dose absolue en un point (1D) avec la chambre d'ionisation	170
I.2.2.2. Vérification de la distribution de dose absolue en 2D avec les films radiographiques et l'EPID	170
I.2.3. Problèmes liés à la méthode d'analyse des résultats et intérêt de la Maîtrise Statistique des Processus (MSP)	173
Chapitre II Validation de la mise sous contrôle du processus de délivrance de la dose en RCMI	175
II.1. Une séparation des données nécessaire à l'analyse par MSP	176
II.2. La démarche MSP conduisant à la mise « sous-contrôle » du processus	177
II.3. Evaluation de la capabilité de la Chambre d'Ionisation (CI)	178
II.3.1. Objectif	178
II.3.2. Méthode	178
II.3.3. Résultats	180
II.4. Caractérisation de la distribution des résultats	181
II.4.1. Objectif	181
II.4.2. Méthode	181
II.4.3. Résultats	182
II.5. Suivi du processus à l'aide des cartes de contrôle	184
II.5.1. Objectif	184
II.5.2. Méthode	184
II.5.2.1. Nécessité d'un changement de point de vue : pouvoir de détection de la moyenne	185
II.5.2.2. Principe de construction d'une carte de contrôle	187
II.5.2.3. Choix des cartes de contrôle adaptées à notre problème	189
II.5.3. Résultats et discussion	191
II.6. Evaluation de la capabilité du processus	195
II.6.1. Objectif et définition	195
II.6.2. Méthode	196
II.6.2.1. La capabilité court terme et long terme	196
II.6.2.2. Les indicateurs liés aux tolérances : Pp et Ppk	197
II.6.2.3. L'indicateur lié à la cible : Ppm	198
II.6.2.4. Choix de la valeur seuil des indicateurs Pp, Ppk et Ppm	201
II.6.3. Résultats	201
II.6.4. Discussion	202
II.7. Synthèse et conclusion	204
Chapitre III Amélioration et Rationalisation du processus de vérification de la dose absolue en RCMI	205
III.1. Identification des facteurs de variabilité	205
III.2. Etude de l'influence du gradient de dose à proximité du point de mesure	207
III.2.1. Objectifs	207
III.2.2. Méthode : Mise en place d'un Indicateur de Gradient de Dose (IGD) à proximité du point de mesure	207
III.2.3. Résultats	209
III.2.4. Solutions proposées pour améliorer la performance du processus de vérification de la dose absolue en ORL	210
III.3. Efficacité statistique des cartes de contrôle	211
III.3.1. Objectif	211
III.3.2. Méthode	211
III.3.3. Résultat	213
III.3.4. Discussion	215
Chapitre IV Implémentation de la méthode MSP et Perspectives	217
IV.1. Développement d'un « module MSP »	217
IV.1.1. Objectifs	217
IV.1.2. Méthode : conception du « module MSP »	219
IV.1.3. Résultats	220

IV.1.3.1. Insertion d'un nouveau contrôle et visualisation de l'ensemble des résultats : « Formulaire » et « Journal de bord »	220
IV.1.3.2. Analyse des contrôles pré-traitement à l'aide des outils de la MSP : « Contrôle qualité »	221
IV.2. Perspectives : la MSP peut-elle s'appliquer à la vérification de la dose relative en 2D ?	225
IV.2.1. Méthode : évaluation de la capabilité des détecteurs 2D	225
IV.2.2. Résultats	226
IV.2.2.1. Evaluation de la capabilité des films radiographiques (Méthode R&R)	226
IV.2.2.2. Evaluation de la capabilité de l'EPID (Méthode R&R)	226
IV.2.3. Perspectives	227
Chapitre V Discussion et Conclusion	229
 CONCLUSION GENERALE	 233
 ANNEXES	 239
BIBLIOGRAPHIE	255
LISTE DES TITRES ET TRAVAUX	267

LISTE DES ABREVIATIONS

BEV :	Beam's Eye View : vue depuis une incidence de faisceau donnée (des structures anatomiques et accessoires utilisés (collimateur multilame...))
CAV :	Centre Alexis Vautrin
CI :	Chambre d'Ionisation
DSA :	Distance Source Axe
DSP :	Distance Source Peau
EPID :	Electronic Portal Imaging Device : système d'imagerie portal électronique
EUD :	Equivalent Uniform Dose : dose équivalente uniforme
F _{GC} :	Fonction objectif minimisée par les Gradients Conjugués (GC) pour obtenir la matrice de fluence optimale théorique
F _{OIF} :	Fonction objectif d'Optimisation des Incidences des Faisceaux
F _{OIF, géom} :	Fonction objectif d'Optimisation des Incidences des Faisceaux où les critères géométriques sont renforcés
GC :	Gradients Conjugués
GORTEC :	Groupe d'Oncologie Radiothérapie des tumeurs de la Tête Et du Cou
HAS :	Haute Autorité de Santé
HDV :	Histogramme Dose-Volume
IGD :	Indice de Gradient de Dose
MLC :	MultiLeaf Collimator : collimateur multilame
MSP :	Maîtrise Statistique des Processus
MV :	Mégavolt
NTCP :	Normal Tissue Complication Probability : probabilité de complications des tissus sains
OAR :	Organe à Risques
PLM ;	Programmation Linéaire Mixte
PLNE :	Programmation Linéaire en Nombres Entiers
PTV :	Planning Target Volume : volume cible
RC-3D :	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle
RCMI :	Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité
RNA :	Réseaux de Neurones Artificiels
TCP :	Tumor Control Probability : probabilité de contrôle tumoral
TPS :	Treatment Planning System : système de planification de traitement
UM :	Unité Moniteur
VIF :	Volume d'Intersection de Faisceaux

INTRODUCTION GENERALE

Le nombre de cancers et la mortalité qui en résulte, font que la lutte contre cette maladie est une des principales préoccupations du domaine de la santé et compte parmi les plus grands défis lancés à la médecine. La radiothérapie, qui utilise l'action thérapeutique des rayonnements ionisants pour détruire les tissus tumoraux, constitue une modalité majeure dans le traitement du cancer : plus de 60% des patients sont traités par radiothérapie en France (seule ou en association avec la chimiothérapie ou la chirurgie). L'objectif de la radiothérapie est de délivrer une dose suffisamment élevée aux tissus cancéreux afin de permettre le contrôle local de la tumeur, tout en épargnant au mieux les organes à risques avoisinants, afin de limiter le risque de complications.

Dans cette perspective, la radiothérapie conformationnelle (RC-3D) a proposé au cours des vingt dernières années, plusieurs méthodes de conformation visant à atteindre cet objectif. Dans les années 2000 a ensuite été introduite en France, la Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (RCMI). Cette technique permet, en plus d'adapter précisément la forme des faisceaux à la forme de la tumeur comme cela est fait en RC-3D, de moduler la dose à l'intérieur du faisceau. Ce degré de liberté supplémentaire confère à cette technique un potentiel supérieur par rapport à la RC-3D dans sa capacité à épargner les organes à risques et à couvrir les volumes cibles de façon plus efficace. La RCMI est donc considérée comme une technique de choix pour les irradiations complexes où les volumes cibles présentent une forme concave autour d'organes à risques. Les exemples les plus significatifs étant ceux de la prostate et des tumeurs de la tête et du cou.

Cependant, à l'heure actuelle, encore trop peu de patients peuvent bénéficier de cette technique performante. La cause principale est que la mise en œuvre d'un traitement par RCMI nécessite des moyens humains et matériels importants, tant au niveau de la planification du traitement à l'aide du logiciel de dosimétrie inverse, qu'au niveau des contrôles qualité à effectuer avant le traitement du patient (sur fantôme), pour s'assurer que la dose délivrée par l'accélérateur correspond bien à la dose planifiée par le logiciel. En effet, ces deux opérations étant complexes et très consommatrices de temps, leur réalisation n'est pas toujours compatible avec le taux d'activité élevé des services de radiothérapie. Elles constituent donc souvent un frein à une utilisation plus fréquente de la RCMI pour plus de patients.

L'objectif général de notre travail était de mettre en place des outils et méthodes permettant d'augmenter l'efficacité de la mise en œuvre d'un traitement en RCMI, dans le but d'étendre l'accès à cette technique à une plus grande proportion de patients.

Dans cette perspective, nous avons tout d'abord analysé le principe de fonctionnement actuel de la RCMI en nous attachant en particulier à la méthode de détermination des incidences des faisceaux et à la méthode de réalisation des contrôles qualité (Partie 1).

Etat de l'art (Partie 1)

La détermination des incidences des faisceaux en RCMI est actuellement une étape utilisateur-dépendant. En effet, les Systèmes de Planification de Traitement (TPS) sur le marché ne réalisent pas d'optimisation sur les incidences des faisceaux. Par conséquent, cette étape résulte actuellement d'une démarche intuitive au cours de laquelle l'utilisateur teste différentes balistiques par essais successifs, et ce jusqu'à l'obtention d'une solution qui satisfasse les objectifs dosimétriques établis par le radiothérapeute. Cette démarche ne peut donc pas garantir l'obtention de la solution optimale et est, de plus, très consommatrice de temps.

Nous étudierons donc l'intérêt que représente une optimisation des incidences des faisceaux et nous analyserons les différentes méthodes d'optimisation proposées dans la littérature.

Une fois l'étape de planification de traitement terminée, des contrôles qualité pré-traitement sont mis en œuvre. Ces contrôles nécessitent une charge de travail importante. Ainsi, dès 2003, Marcié *et al.* [1] affirmaient : « la quantité de mesures à réaliser est très importante et un consensus des participants devra définir s'il est possible d'alléger les contrôles après un nombre suffisant de patients traités ». La réponse à cette question reste toutefois encore non élucidée en 2008, faute de méthode scientifique permettant d'y répondre. Les contrôles sont donc en général réalisés pour tous les faisceaux de tous les patients (contrôles à 100%) quel que soit le degré d'apprentissage de la RCMI. Ceci constitue donc un frein au développement de la RCMI.

Après avoir étudié la méthode actuelle d'analyse des contrôles, nous rechercherons dans la littérature, une méthode permettant de répondre de manière rationnelle à cette question.

Les méthodes que nous avons retenues puis mises en œuvre pour augmenter l'efficacité de ces deux étapes majeures de la mise en traitement d'un patient en RCMI, ainsi que les résultats associés, sont exposées distinctement dans la Partie 2 intitulée « Optimisation des incidences des faisceaux », et dans la Partie 3 intitulée « Optimisation des contrôles qualité pré-traitement ».

Optimisation des incidences des faisceaux en RCMI (Partie 2)

L'objectif de cette partie est de développer un algorithme d'optimisation qui permette, à partir d'un minimum d'intervention de l'utilisateur, de déterminer automatiquement les incidences de faisceaux optimales : irradiant suffisamment le volume cible tout en épargnant les organes à risques avoisinants. Il s'agit donc d'obtenir un résultat de qualité au moins équivalente, et si possible meilleure que celle de l'utilisateur, tout en le libérant de cette tâche qui sera effectuée de façon autonome par l'algorithme.

Notre travail a consisté dans un premier temps, à déterminer la méthode d'optimisation la mieux adaptée à notre problème. Il s'agissait dans un second temps, de mettre en œuvre cette méthode, c'est-à-dire de l'intégrer dans le module RCMI du TPS ISOgray et de l'évaluer à travers différents tests réalisés en conditions réelles, sur des dossiers de patients atteints d'un cancer de l'oropharynx.

Ainsi, nous présentons tout d'abord (chapitre I) l'étude détaillée du problème d'optimisation des incidences des faisceaux. Cette étude comprend la formulation

mathématique du problème, l'analyse puis l'amélioration des fonctions objectif¹, et enfin l'étude de la méthode de sélection des faisceaux (les uns après les autres ou simultanément), visant à orienter le choix de notre algorithme d'optimisation.

En confrontant l'analyse critique des méthodes d'optimisation inverses présentées dans la littérature avec les résultats obtenus dans ce chapitre, nous avons pu choisir l'algorithme d'optimisation le mieux adapté. Il s'agissait de l'algorithme du simplexe de Nelder et Mead [2] n'ayant pas encore fait l'objet d'application pour optimiser les incidences des faisceaux.

Le chapitre II est consacré à la mise en œuvre de cet algorithme. Nous présentons tout d'abord son intégration dans le TPS ISOgray ainsi que les patients et les méthodes utilisés pour évaluer ses résultats. Nous présentons ensuite la validation de l'algorithme sur trois dossiers de patients atteints d'un cancer de l'oropharynx. Cette validation consiste à comparer les plans de traitement obtenus à partir des balistiques déterminées automatiquement par le simplexe, avec ceux obtenus à partir des balistiques choisies manuellement par le physicien.

Dans le chapitre III, nous discutons les résultats de cette partie puis nous concluons.

Optimisation des contrôles qualité pré-traitement en RCMI (Partie 3)

L'objectif de cette partie est de mettre en œuvre une méthode qui permette de déterminer scientifiquement si une réduction du nombre de contrôles peut être envisagée tout en gardant un niveau de sécurité optimal. L'objectif préliminaire sous jacent à cette question, est donc de s'assurer de la stabilité du processus de délivrance de la dose et de chiffrer sa performance à l'aide d'indicateurs.

Afin de remplir simultanément ces deux objectifs, l'étude de la bibliographie a conduit notre choix vers l'utilisation d'une méthode statistique basée sur une démarche processus : la Maîtrise Statistique des Processus (MSP). Il s'agit d'une méthode initialement développée par l'industrie, et dont les applications en radiothérapie sont quasiment inexistantes à l'heure actuelle. Cette méthode constitue un changement dans la façon d'aborder les contrôles qualité, à partir d'une approche processus : il s'agit de maîtriser le processus global de traitement (incluant tous les patients), afin de maîtriser le traitement individuel de chaque patient. La performance du processus global de traitement sera évaluée à partir des résultats des contrôles qualité pré-traitement de l'ensemble des patients.

Notre travail a consisté à mettre en œuvre la MSP afin d'une part, de sécuriser les traitements en mettant le processus sous contrôle statistique, et d'autre part, de déterminer à partir d'une analyse statistique, si une réduction du nombre de contrôle pouvait être envisagée au lieu de le déterminer uniquement par expérience.

Un grand nombre de données chiffrées permettant une analyse fiable était nécessaire pour réaliser cette étude. Nous avons par conséquent utilisé les résultats des contrôles qualité pré-traitement effectués au Centre Alexis Vautrin (CAV), depuis l'année 2001 (300 patients).

Ainsi, nous présentons tout d'abord (chapitre I) le matériel et les méthodes qui ont été utilisées au CAV pour réaliser les contrôles qualité pré-traitement, lesquels feront l'objet d'analyses statistiques dans les chapitres suivants. Nous avons choisi de nous intéresser dans

¹ Fonction traduisant mathématiquement les objectifs du problème à résoudre. Son évaluation quantifie numériquement la qualité de la solution proposée par l'algorithme. La résolution du problème d'optimisation consiste à déterminer la solution qui, parmi toutes celles testées, permet d'obtenir la valeur optimale de cette fonction objectif (c'est-à-dire la valeur minimale ou maximale, selon le type de problème posé).

un premier temps aux résultats des contrôles de dose absolue effectués avec la chambre d'ionisation (en un point), puisque ce sont ces mesures qui jouent en pré-traitement, un rôle primordial et décisif sur l'éventuelle réalisation du traitement du patient par RCMI.

Nous présentons dans le chapitre II, l'application de la MSP au processus de délivrance de la dose en RCMI pour les traitements de la prostate et de l'ORL. L'objectif principal de ce chapitre est d'évaluer et de quantifier à l'aide d'outils statistiques graphiques (les cartes de contrôle) et à l'aide d'indicateurs chiffrés (les indicateurs de performance), la stabilité de nos processus dans le temps, ainsi que leur performance statistique.

Dans le chapitre III, nous proposons des méthodes permettant d'une part, d'améliorer la qualité du processus de délivrance de la dose, et d'autre part, de déterminer dans le cas d'un processus maîtrisé (stable et performant), quel type de réduction de contrôle pourrait être envisagé.

Le chapitre IV concerne l'implémentation de la méthode MSP dans un module informatique afin de rendre cette méthode accessible à d'autres centres hospitaliers. Par ailleurs, l'information provenant d'une mesure en un point (1D) étant insuffisante dans le cas des champs modulés, elle doit être systématiquement complétée par une mesure en deux dimensions (2D). C'est la raison pour laquelle nous présentons également dans ce chapitre, les perspectives d'utilisation de la méthode MSP pour analyser les résultats issus de détecteurs planaires : films radiographique et système d'imagerie portale électronique.

Enfin, nous concluons cette partie dans le chapitre V.

Ce travail a été soutenu financièrement par l'entreprise DOSIsoft, dans le cadre d'une bourse CIFRE.

PARTIE 1 : ETAT DE L'ART

Introduction

Cette partie présente l'étude bibliographique des trois thèmes englobant nos travaux de recherche. Ainsi, le chapitre I décrit le principe de fonctionnement actuel de la RCMI qui est à la base de notre étude. Le chapitre II s'intéresse en particulier à la détermination des incidences des faisceaux en RCMI, et le chapitre III développe la problématique des contrôles pré-traitement en RCMI.

A la fin de cette partie, nous présenterons la problématique générale de notre travail.

Chapitre I La Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (RCMI) : état des lieux actuel

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 donc 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 des champs d'irradiation après l'acquisition de clichés radiographiques. A partir des repères anatomiques visibles sur ces clichés, le radiothérapeute définit des marges de sécurité pour s'assurer que le champ d'irradiation couvre bien l'ensemble du volume cible. De ce fait, 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.

Il apparaît alors évident qu'une meilleure connaissance anatomique de la région à traiter est indispensable pour augmenter la dose délivrée au volume tumoral tout en conservant une irradiation acceptable des tissus sains. Ceci a été rendu possible à la fois par le développement des techniques d'imagerie (en particulier la tomodensitométrie (scanner), l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la tomographie par émission de positons (TEP)), par 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. En effet, toutes ces évolutions ont permis de réaliser des irradiations de plus en plus adaptées au volume cible. C'est ainsi qu'est né le concept de radiothérapie conformationnelle (RC-3D) [3]. Cette technique est désormais devenue un standard pour un grand nombre d'institutions. 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 [4-6]. Néanmoins, elle présente des limites qui apparaissent essentiellement dans des configurations géométriques particulières où le volume cible présente une forme concave autour d'organes à risques (OARs). 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 majeures pour les organes critiques. L'utilisation des faisceaux modulés en intensité est une des solutions permettant de réaliser ce type d'irradiation.

Dans ce chapitre, nous présentons le principe de fonctionnement actuel de la RCMI. Nous présentons tout d'abord l'intérêt que représente l'utilisation de la RCMI ainsi que ses principales applications thérapeutiques. Nous nous intéressons ensuite à l'étape de planification inverse qui est l'étape spécifique à la RCMI, et nous décrivons les principaux algorithmes d'optimisation qui ont été cités dans la littérature. Nous présentons enfin la problématique inverse de l'optimisation des matrices de fluence et les méthodes pratiques mises en œuvre pour réaliser les faisceaux modulés en intensité.

I.1. Définition et Intérêt de la RCMI

La Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (RCMI) peut se définir comme une variation spatiale volontaire de la fluence de photons, appliquée aux différents points situés à l'intérieur du champ d'irradiation (Figure 1. 1 (B)). Cette modulation de la fluence est réalisée au cours d'une même séance de traitement du patient, par différentes techniques décrites dans la section I.6 (p.40). Afin de définir cette modulation, la fluence du champ est alors discrétisée en petits éléments de volume appelés bixels (pour « beam elements »). A chaque bixel est associé un poids qui peut être soit une fraction de la dose obtenue en faisceau ouvert, soit un nombre d'unités moniteur (UM)² [7]. Les dimensions de chaque bixel déterminent la résolution spatiale de la modulation d'intensité et le nombre de niveaux d'intensité possible pour chaque bixel détermine la résolution en intensité [3].

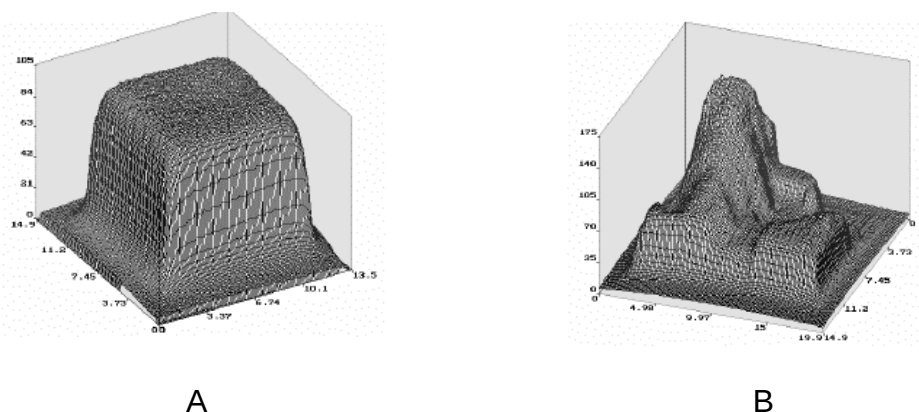


Figure 1. 1 : A. : Exemple de champ homogène obtenu en technique conformationnelle et B. : Exemple de champ modulé obtenu en RCMI pour le traitement d'un cancer ORL [7].

Ainsi, grâce à la modulation de l'intensité à l'intérieur du champ d'irradiation, la RCMI permet d'ajuster la dose absorbée en profondeur de façon à ce que les isodoses élevées soient toutes confinées à l'intérieur du volume tumoral et s'adaptent parfaitement à la forme complexe de celui-ci.

Ceci confère à la RCMI deux avantages prépondérants par rapport à la RC-3D [8] :

1. la possibilité d'augmenter la dose dans la zone tumorale (volume cible), entraînant ainsi un **gain potentiel en efficacité** (meilleur contrôle local) ;
2. la possibilité de diminuer la dose dans les tissus sains proches de la tumeur, entraînant ainsi un **gain en tolérance** (meilleure tolérance globale du traitement, moins de complications) [9-12].

Il faut toutefois noter que pour éviter tout risque de récurrence qui pourrait être dû à une trop forte conformation des faisceaux à la zone irradiée, l'utilisation de la RCMI doit obligatoirement s'accompagner d'une très haute précision du contourage du volume cible, laquelle passe avant tout par l'utilisation de systèmes d'imagerie de qualité (scanner, TEP, IRM...).

En ce qui concerne le traitement du patient lui-même, la conformité des faisceaux ainsi que les variations importantes de la dose à l'intérieur du champ d'irradiation et les fortes doses utilisées en RCMI, nécessitent de limiter les mouvements au maximum et d'assurer un positionnement très précis du patient. Sinon, le moindre déplacement pourrait entraîner des

² Le nombre d'unités moniteur (UM) correspond à une dose de référence dans des conditions de référence (1 UM = 1 cGy dans les conditions de référence).

risques de surdosages ou de sous-dosages. Des moyens de contention particuliers sont donc souvent utilisés. Pour les traitements de la tête et du cou par exemple, le Centre Alexis Vautrin utilise un système thermoformé à cinq points d'attache (Figure 1. 2) qui limite au maximum l'amplitude des mouvements : ils sont inférieurs à 4 mm dans 95% des cas [13].

Enfin, pour les mêmes raisons que celles qui viennent d'être évoquées, l'utilisation de la RCMi implique la mise en place de contrôles qualité rigoureux au niveau de toute la chaîne précédant le traitement du patient ainsi que pendant le traitement du patient. Nous reviendrons en détail sur les contrôles pré-traitement dans le chapitre III.

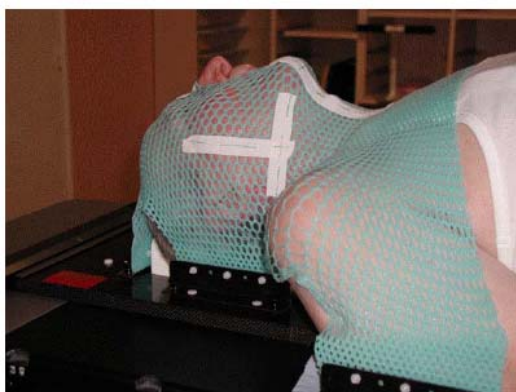


Figure 1. 2 : Photo illustrant le positionnement d'un patient et son maintien grâce à l'utilisation d'un masque thermoformé, dans le cas d'un traitement par RCMi de la tête et du cou.

I.2. Applications thérapeutiques de la RCMi

Actuellement, les indications considérées comme validées pour l'utilisation de la RCMi sont : les tumeurs de la tête et du cou (dans le cas où une protection des glandes salivaires est souhaitable), les tumeurs de la prostate, les tumeurs du rachis et les tumeurs de la base du crâne et de la voûte [8].

Parmi ces indications, les cancers de la tête et du cou (également appelés cancers ORL pour Oto-Rhino-Laryngologiques) et ceux de la prostate pourraient être les indications principales de la RCMi en raison d'une diminution des complications dans les organes avoisinant la tumeur [14]. Nous nous sommes donc intéressés préférentiellement à ces deux localisations.

I.2.1. Tumeurs de la tête et du cou

La planification thérapeutique des traitements des tumeurs de la tête et du cou est complexe du fait de la présence d'organes à risques (glandes parotides, moelle épinière, tronc cérébral, chiasma optique, hypophyse, ...) adjacents au volume tumoral. La difficulté de ce type de traitement est donc de parvenir à bien couvrir le volume tumoral tout en réduisant la dose reçue par ces organes à risques, dont tout surdosage pourrait entraîner notamment des risques de paralysie (dans le cas d'un surdosage de la moelle épinière), de perte de la vision (dans le cas d'un surdosage du chiasma optique), ou encore de xérostomie³ (dans le cas d'un surdosage des glandes parotides). La xérostomie constitue la principale complication touchant pratiquement tous les patients ayant subi une irradiation au niveau des glandes salivaires.

³ Etat de sécheresse de la cavité buccale, liée à une importante diminution ou à une disparition de la sécrétion salivaire, résultant d'une atteinte de la totalité des glandes salivaires.

La RCMI, grâce à sa capacité à ajuster précisément les isodoses élevées autour du volume cible, apparaît comme une technique de choix pour ce type de traitement.

De nombreuses études dosimétriques comparatives ont clairement démontré la supériorité de la technique RCMI par rapport à la RC-3D pour les traitements ORL. Parmi ces études, on peut citer celle de Cozzi *et al.* [12]. Ces auteurs ont montré par une analyse comparative de 26 plans de traitement ORL, que la RCMI permettait une amélioration systématique de la couverture du volume cible par rapport à la RC-3D : le volume recevant 95% de la dose prescrite passe de 85% en RC-3D à 93% en RCMI, sans augmentation de la valeur de dose maximale. Ils ont également observé que la RCMI a permis une réduction significative de la dose reçue par la moelle épinière et par les parotides. Ainsi, pour la moelle épinière, la dose maximale a été réduite de 40 à 30 Gy et pour les parotides, la dose reçue par deux tiers du volume a été réduite de 59 à 41 Gy. Ces réductions significatives de dose aux OARs sont attribuables aux forts gradients de dose réalisables en RCMI ainsi qu'à la précision des équipements d'immobilisation du patient. Ces résultats prouvent donc dosimétriquement, l'intérêt de la RCMI par rapport à la RC-3D.

Néanmoins, à ces études dosimétriques doivent s'ajouter des essais cliniques et des retours d'expériences, de façon à quantifier l'impact de la RCMI sur l'amélioration des traitements des patients. Ainsi, la Haute Autorité de Santé (HAS) a évalué l'intérêt de l'utilisation de la RCMI pour les traitements ORL en terme de taux de survie et de taux de complications, à partir d'un bilan de différentes études publiées entre les années 2000 et 2006 [15-27] (soit un total de 973 patients). Ces résultats confirment l'intérêt de la RCMI dans le traitement des cancers de la sphère ORL, essentiellement en terme d'amélioration de la protection des glandes salivaires par rapport à la technique de RC-3D. En effet, le taux de xérostomie de grade 3-4 était nul dans six études sur sept rapportant l'incidence des complications, avec un flux salivaire et une qualité de la salive après une irradiation par RCMI, comparables à ceux obtenus avant irradiation.

Etant donné que la France est le pays européen pour lequel l'incidence des cancers ORL est la plus élevée (17 000 nouveaux cas par an sur un total de 60 000 en Europe) [28], on perçoit bien la nécessité d'utiliser la technique de radiothérapie la plus optimisée : la RCMI, selon l'HAS [8]. Toutes les tranches d'âges et tous les stades évolutifs sont potentiellement intéressés.

Aux Etats-Unis, pour les carcinomes naso et oropharyngés radiocurables, la RCMI est utilisée en pratique clinique courante [29].

I.2.2. Tumeurs de la prostate

La proximité et le chevauchement du volume tumoral (prostate) et des organes à risques (rectum, vessie et têtes fémorales) rendent difficile la planification thérapeutique des traitements de la prostate avec les techniques d'irradiation classiques sans modulation d'intensité.

L'utilisation de la RCMI, permettant la création d'isodoses concaves épousant la forme de la prostate privée des volumes de recoupe avec le rectum et la vessie, paraît donc judicieuse pour augmenter la dose à la tumeur et réduire la dose reçue par les organes voisins.

Ainsi, Luxton *et al.* [30] ont réalisé une analyse comparative de 32 plans de traitements effectués en RCMI et en RC-3D (22 plans pour une irradiation localisée de la prostate et 10 plans pour une irradiation étendue incluant les ganglions lymphatiques). Ils ont montré que la probabilité de contrôle tumoral (TCP) était supérieure en RCMI, à la fois pour les irradiations localisées et étendues de la prostate. En ce qui concerne les organes à risques, la probabilité de complication des tissus sains (NTCP) était inférieure en RCMI et les

différences observées étaient statistiquement significatives pour le rectum (irradiation localisée et étendue), pour la vessie (irradiation étendue) et les intestins (irradiation étendue).

Ashman *et al.* [11] ont par ailleurs étudié la corrélation entre la morbidité clinique observée et les résultats dosimétriques obtenus pour des traitements par irradiation étendue de la prostate, réalisés en RCMI et en RC-3D. Entre décembre 1996 et janvier 2002, 14 patients ont été traités par RC-3D et 13 par RCMI. Pour chacun des patients traité par RCMI, un plan de traitement en RC-3D a également été réalisé. Les auteurs ont montré que les plans RCMI ont permis de réduire de 60% la proportion de volume d'intestin recevant 45 Gy ($p < 0,001$) et de 90% la proportion de volume de rectum recevant 45 Gy, par rapport à la RC-3D ($p < 0,001$). De plus, parmi les 27 patients traités, seuls 9 (33%) ont eu des complications gastrointestinales de grade II, et un seul de ces 9 patients avait été traité par RCMI. Aucune complication gastrointestinale de grade III et aucune rectite n'a été observée. Les auteurs concluent alors que les résultats dosimétriques de la RCMI sont bien corrélés avec les faibles taux de morbidité.

La RCMI apparaît donc comme une technique de choix pour le traitement des cancers de la prostate.

I.3. Planification inverse

En RCMI, les étapes préliminaires de définition du plan de traitement que sont l'acquisition des données, la détermination des structures d'intérêt et la mise en place de la balistique, sont identiques aux traitements conformationnels standard. La planification inverse, permettant de définir la modulation de fluence optimale, est la première étape qui distingue la RCMI de la RC-3D.

La planification inverse consiste à déterminer, à partir des objectifs cliniques définis par le radiothérapeute (dose à atteindre pour la tumeur et dose à ne pas dépasser pour les organes à risques), la forme des faisceaux modulés. Ce processus d'optimisation est dit inverse par opposition à la planification directe utilisée en radiothérapie conventionnelle ou conformationnelle, où les objectifs cliniques constituent la finalité et non le point de départ du plan de traitement [31] (Figure 1. 3).

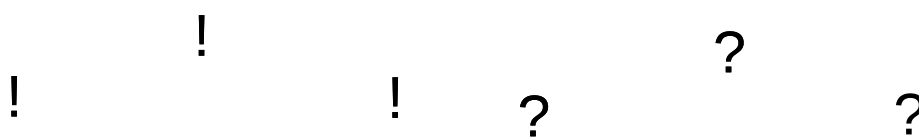


Figure 1. 3 : A. Planification directe (radiothérapie conventionnelle – profils de dose homogènes –) :
Connaissant la configuration des faisceaux (énergie, nombre et orientations des faisceaux, pondérations,
présence ou non de filtres en coins...), quelle est la distribution de dose résultante ?

B. Planification inverse (RCMI – profils de dose non homogènes, modulés en intensité –) :
Connaissant la distribution de dose désirée, quelle est la configuration des faisceaux (forme des profils
d'intensité) permettant d'obtenir la distribution de dose désirée ?

Si en planification directe quelques essais peuvent suffirent pour trouver la distribution de dose optimale en modifiant les paramètres d'entrée de la balistique de traitement (énergie, nombre et orientations des faisceaux, pondérations, filtres en coin...), dans le cas de la planification inverse, une recherche manuelle de la solution optimale serait irréalisable à cause de la complexité de l'espace des solutions constitué des pondérations de milliers de bixels (entre 5000 et 20 000).

Le développement de programmes de planification inverse permettant de résoudre le problème inverse est alors apparu nécessaire. Ces programmes comprennent généralement un algorithme de calcul de dose associé à un algorithme d'optimisation [32-35]. A partir des objectifs cliniques, le logiciel de planification inverse calcule la modulation de chacun des faisceaux (c'est-à-dire les pondérations des bixels) à appliquer pour obtenir la distribution de dose souhaitée. Pour cela, ces algorithmes traduisent mathématiquement le problème à l'aide d'une **fonction objectif** exprimant généralement la différence entre la distribution de dose souhaitée et la distribution de dose calculée [35]. Leur but est donc de minimiser cette fonction objectif afin de déterminer les profils d'intensité modulés optimums.

Idéalement, le système de planification inverse devrait réaliser l'optimisation sur l'ensemble des paramètres de traitement. Or à notre connaissance, seule l'optimisation des intensités des bixels est réalisée. Il n'y a pas à ce jour, d'optimisation sur l'énergie, le nombre et l'orientation des faisceaux à cause du temps de calcul qui est trop important. Ces paramètres sont donc toujours utilisateur-dépendant et doivent être déterminés manuellement.

L'étude de l'optimisation du nombre et des orientations des faisceaux demeure néanmoins un sujet de recherche d'intérêt que nous détaillerons dans le chapitre II (puis dans la Partie 3). Il s'agit également d'un problème d'optimisation inverse qui nécessite l'utilisation d'un algorithme de planification inverse.

La section suivante est donc consacrée aux différents algorithmes d'optimisation présentés dans la littérature, qui peuvent s'appliquer soit à l'optimisation des intensités des bixels, soit à l'optimisation des incidences des faisceaux, soit aux deux. Cette partie décrit le fonctionnement théorique de ces algorithmes. Leurs applications respectives à la résolution de ces problèmes (lorsqu'ils en ont) seront présentées dans les paragraphes suivants.

I.4. Algorithmes d'optimisation inverse

Comme nous l'avons vu précédemment, les algorithmes d'optimisation sont utilisés pour minimiser une fonction objectif qui traduit mathématiquement le problème posé. Selon le type de fonction objectif et le type de problème, différents algorithmes peuvent être utilisés. Ainsi, nous distinguerons :

- Les méthodes exhaustives, qui testent une à une, toutes les combinaisons possibles ;
- Les méthodes itératives, qui ne testent pas toutes les solutions mais font une succession d'approximations pour accélérer la recherche de l'optimum, en commençant par une valeur initiale. Au sein de ces méthodes itératives, on distingue deux classes de méthodes :
 - déterministes : ce sont les méthodes pour lesquelles les mêmes conditions initiales conduisent toujours à la même solution ;
 - stochastiques : ce sont les méthodes qui font entrer une part d'aléatoire dans la résolution du problème, ce qui implique que les mêmes conditions initiales ne conduisent pas nécessairement à la même solution.

I.4.1. Méthodes exhaustives

Ces méthodes, qui consistent à tester toutes les combinaisons possibles sont certes les plus exactes puisque aucune solution n'est écartée, mais elles sont également les plus coûteuses en temps. Dans le cas de problèmes contenant un très grand nombre de variables, leur application peut devenir très difficile.

I.4.2. Méthodes itératives déterministes

I.4.2.1. Algorithme des gradients

L'algorithme des gradients est une méthode locale. Par analogie avec un marcheur en montagne cherchant à rejoindre le fond de la vallée, cet algorithme explore le terrain localement et s'engage vers l'aval. Il suppose qu'il est possible d'évaluer la pente et par voie de conséquence que la fonction objectif est différentiable. Il ne garantit pas l'obtention d'un minimum global mais local.

L'algorithme des gradients consiste à rechercher le minimum de la fonction objectif F_{obj} , en recherchant la variable x qui annule sa dérivée.

$$F_{obj}(x) \min \Leftrightarrow \nabla F_{obj}(x) = 0 \text{ Equation 1. 1}$$

La recherche de x se fera de façon itérative, selon la relation générale des gradients [36] :

$$x_{k+1} = x_k + a \cdot d_k \text{ Equation 1. 2}$$

où k indique le numéro de l'itération, a la taille du pas de recherche (variable ou non) et d_k la direction de descente.

Par exemple, la méthode des gradients dite de plus profonde descente (« steepest descent ») utilise la direction de descente de plus grande pente afin d'atteindre un minimum le plus rapidement possible, soit :

$$d_k = -\nabla_{F_{obj}}(x_k) \text{ Equation 1. 3}$$

D'où :

$$x_{k+1} = x_k - a \cdot \nabla_{F_{obj}}(x_k) \text{ Equation 1. 4}$$

Le processus itératif par la méthode du gradient est représenté sur la Figure 1. 4. Le point de départ est x_0 . Au fur et à mesure des itérations, la valeur de la fonction objectif décroît pour atteindre le minimum à la troisième itération. Notons que lorsque le point de départ est mal situé, l'optimisation peut conduire à un minimum local de la fonction objectif (cf. Figure 1. 4). Le principe même de la recherche de la solution optimale par la technique du gradient (grâce au calcul de dérivées) empêche le processus de s'extirper de ce minimum local. La seule solution consiste alors à changer les conditions de départ.

La méthode d'optimisation utilisant la technique des gradients entraîne donc un risque de trouver des solutions locales, non optimales. On peut alors avoir recours aux méthodes de recherche globales telles que le recuit simulé illustré ci-dessous.

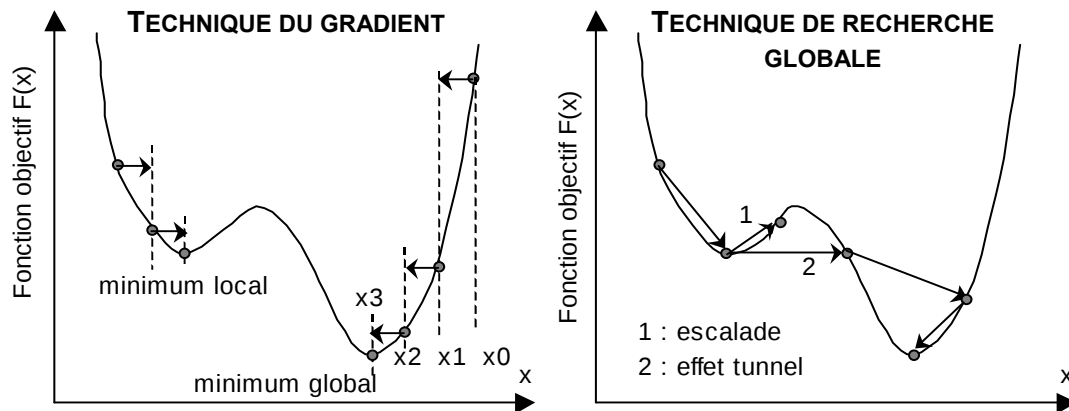


Figure 1. 4 : Principe des algorithmes d'optimisation par la technique du gradient (à gauche) et par la technique du recuit simulé (à droite). x est la variable à optimiser pour obtenir le minimum de la fonction objectif $F(x)$. En fonction du point de départ de l'optimisation, la technique de gradient peut conduire à un minimum local qui ne correspond pas au plan optimal. Les techniques globales permettent de pouvoir sortir d'un minimum local par effet tunnel ou par escalade [37].

Néanmoins, une amélioration significative de la recherche de la solution optimale peut être obtenue par l'emploi de la méthode des gradients conjugués, qui explore un espace de recherche plus grand.

La technique du gradient simple présente une convergence assez lente en théorie, même dans le cas de fonctions objectif bien définies car les directions d'optimisation entre une itération et la suivante, ne sont pas orthogonales. Ceci implique que les résultats de l'optimisation à une itération donnée peuvent partiellement dégrader les résultats de l'optimisation de l'itération précédente. Des méthodes plus performantes ont alors été utilisées : la méthode de Newton qui est basée sur une approximation quadratique de la fonction objectif et sur le calcul de la dérivée seconde par l'intermédiaire du Hessien [32, 36] et la méthode quasi-newtonnienne qui permet d'approximer le hessien à partir des dérivées premières et donc d'éviter le calcul coûteux des dérivées secondes. Zhang *et al.* [38] ont également approximé la matrice du Hessien par sa diagonale. Le gradient conjugué est une amélioration de ces techniques [35, 39]. Il utilise une direction de descente qui combine la direction du gradient à l'itération en cours, et une direction encore non explorée, orthogonale à la direction précédente (dans l'espace de la fonction objectif). Ceci permet au gradient conjugué d'explorer un maximum d'espace, en espérant trouver l'optimum global solution.

En résumé, l'algorithme des gradients permet d'obtenir rapidement une solution, mais cela reste une solution locale. L'utilisation des gradients conjugués permettra d'explorer un espace plus grand et ainsi de se rapprocher davantage de la solution globale sans pour autant garantir son obtention.

Afin d'espérer trouver le minimum global de la fonction objectif, des méthodes dites globales ont été introduites. Avec ces méthodes, la différentiabilité de la fonction objectif n'est pas nécessaire et on évite plus facilement les minima locaux. Ces méthodes présentent néanmoins leurs propres inconvénients.

Toutes les méthodes présentées ci-dessous sont des méthodes globales.

1.4.2.2. Programmation linéaire

Cette méthode consiste à optimiser une fonction objectif linéaire qui est soumise à des contraintes exprimées sous forme d'équations ou d'inéquations elles aussi linéaires (et non incluses dans la fonction objectif).

Tous les problèmes de programmation linéaire peuvent s'énoncer sous la forme suivante : « trouver l'optimum de $z = c^T x$, sous la contrainte $Ax = b$ et $x \geq 0$, où c et x sont des vecteurs de taille n , b un vecteur de taille m , et A une matrice de taille $m \times n$ avec $m \leq n$ ».

L'objectif de la programmation linéaire est d'optimiser la fonction objectif dans un espace des solutions où toutes les contraintes sont remplies. L'algorithme le plus connu pour résoudre ce type de problème est l'algorithme du simplexe de George Dantzig. Cet algorithme ne doit pas être confondu avec l'algorithme du simplexe de Nelder et Mead [2] qui est réservé aux problèmes non linéaires et sera détaillé dans le paragraphe suivant.

Ainsi, l'algorithme du simplexe de George Dantzig est une méthode itérative algébrique où l'on circule séquentiellement sur les sommets (du simplexe) à l'intérieur de la zone solution jusqu'à l'obtention de la solution optimale (Figure 1. 5). Cet algorithme consiste successivement à :

- déterminer une solution de base réalisable ;
- vérifier si la solution actuelle est optimale ;
- déterminer la variable hors base qui va devenir variable de base ;
- déterminer la variable de base qui sortira de la solution ;
- effectuer les opérations linéaires (pivots) selon la technique de Gauss-Jordan.

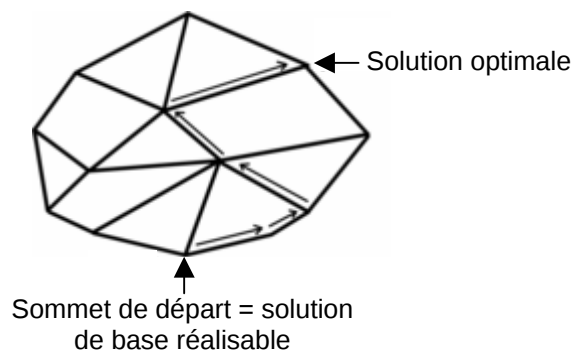


Figure 1. 5 : Schématisation de la méthode du simplexe de George Dantzig.

Le terme programmation linéaire suppose que les solutions à trouver doivent être représentées en variables réelles. S'il est nécessaire d'utiliser des variables discrètes dans la modélisation du problème, on parle alors de programmation linéaire en nombres entiers (PLNE). On peut également combiner l'utilisation de variables réelles et de variables entières, on parle alors de programmation linéaire mixte (PLM).

Ces types de problème (PLNE et PLM) peuvent se résoudre à l'aide d'un algorithme de « séparation et d'évaluation » (« Branch and bound » en anglais) qui est une méthode d'énumération implicite : toutes les solutions possibles du problème peuvent être énumérées (séparation), mais l'analyse des contraintes va permettre d'éviter l'énumération de larges classes de mauvaises solutions (évaluation) [40]. Seules les solutions potentiellement bonnes sont donc énumérées de manière systématique, ce qui rend l'algorithme efficace et permet d'éviter le piège des minima locaux.

Ces algorithmes de résolution de problèmes linéaires, de PLNE et de PLM sont des méthodes exactes efficaces. Cependant, l'inconvénient principal est qu'ils imposent que la fonction objectif et les contraintes auxquelles elle est soumise, soient linéaires.

1.4.2.3. Méthode du simplexe de Nelder et Mead

L'algorithme du simplexe tel que défini par Nelder et Mead en 1965 [2], est une méthode d'optimisation globale, non linéaire dont le but est de déterminer l'optimum d'une fonction objectif dans un espace à N dimensions. Cette méthode utilise un simplexe qui est un polytope de $N+1$ sommets dans un espace à N dimensions, et qui a donné son nom à la méthode. Pour se fixer les idées : dans un espace à 2 dimensions, un triangle est un simplexe à 3 sommets. A chaque sommet correspond une valeur de la fonction objectif. Le but du simplexe de Nelder et Mead est d'améliorer constamment le plus mauvais sommet par différentes opérations géométriques réalisées dans un ordre bien défini.

L'intérêt de cette méthode est que le simplexe (le polytope) va s'adapter lui-même au « paysage local », en s'allongeant en présence de plans inclinés (fonction objectif qui s'améliore) pour accélérer la recherche dans cette direction (*expansion*), en se contractant au voisinage d'un minimum pour décélérer dans cette direction (*contraction*) afin de pouvoir localiser une région optimale et zoomer (contractions multiples) vers l'optimum [41].

Ces différentes propriétés confèrent à la méthode du simplexe, la capacité d'accélérer la recherche de la solution optimale et de déterminer en théorie le minimum global de la fonction objectif. Il s'agit de plus d'une méthode déterministe reconnue pour son efficacité dans l'optimisation de fonctions objectif très bruitées [42] et qui est applicable dans de nombreux domaines [43], étant donné qu'elle permet d'optimiser une fonction objectif quelconque (pas d'*a priori* sur la forme de la fonction objectif) dépendant d'autant de paramètres qu'il est nécessaire [44].

Le détail de la méthode du simplexe de Nelder et Mead est présenté ci-dessous dans un espace à 2 dimensions afin de faciliter la compréhension et la visualisation dans l'espace. Dans ce cas, l'objectif de l'algorithme du simplexe sera donc de déterminer deux paramètres optimaux. Cette méthode peut se découper en quatre grandes parties :

1. Initialisation du simplexe

Il s'agit de définir des valeurs aux paramètres que l'on cherche. Cherchant 2 paramètres, il faut donc construire un simplexe dans un espace à 2 dimensions (c'est-à-dire un triangle) afin d'initialiser la méthode. Pour cela, 3 points correspondants aux 3 sommets, sont nécessaires pour former le triangle. Ces sommets sont définis par leurs coordonnées (x, y) qui représentent une position, nommée P , dans l'espace en 2D.

Il s'agit dans un premier temps, de choisir arbitrairement 2 coordonnées (x,y) déterminant une position que l'on nomme P_1 . C'est à partir de cette position que les 2 autres sommets seront déduits, par l'intermédiaire du « pas d'initialisation » du simplexe, comme suit. Soit $P_1(x, y)$ la première position déterminée arbitrairement.

On en déduit :

$$\begin{cases} P_2([x + \text{"pas initialisation"}], y) \\ P_3(x, [y + \text{"pas initialisation"}]) \end{cases} \text{ Equation 1. 5}$$

La valeur de ce « pas d'initialisation » correspond en fait à une constante que l'on ajoute successivement à l'une des coordonnées constituant un sommet. Cette valeur est déterminée par l'utilisateur. Elle joue un rôle important, car selon sa valeur, les positions de départ seront plus ou moins proches, ce qui implique que la taille du simplexe et l'espace de recherche initial seront plus ou moins grands. Le choix de cette valeur doit donc être réfléchi.

Les trois positions P_1 , P_2 et P_3 forment alors le simplexe dans un espace à 2 dimensions (ici un triangle).

Si l'on note f , la fonction objectif à minimiser, chaque position donnera une valeur différente de f .

2. Classement des positions en fonction de la valeur de f qu'elles fournissent

On note les positions P_i et les fonctions objectif associées f_i , avec l'index i allant de 1 à 3. On classe les positions par ordre croissant des valeurs de f_i qu'elles donnent, soit de la meilleure à la moins bonne. Les deux « meilleurs » points ($i = 1$ et $i = 2$) permettent de calculer le centroïde, ou point barycentre, noté P_b (Figure 1. 6) et calculé tel que :

$$P_b = \bar{P} = \frac{\sum_{i=1}^2 P_i}{2} \text{ Equation 1. 6}$$

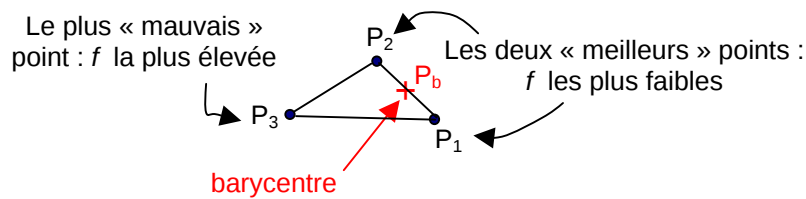


Figure 1. 6 : Simplexe initial

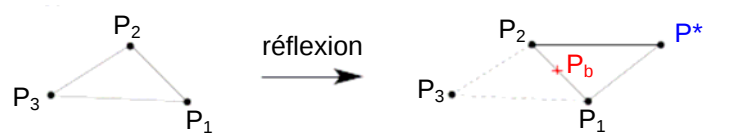
Le but du simplexe est d'améliorer le plus « mauvais » point (ici P_3) par des *réflexions*, *expansions*, *contractions*, *contractions multiples*, par rapport au point P_b .

3. Première opération : réflexion du point P_3 par rapport à P_b

Cette réflexion peut être plus ou moins importante selon la valeur du coefficient α utilisé tel que :

$$\begin{aligned} P^* - P_b &= \alpha(P_b - P_3) \\ \text{d'où} & \quad \text{Equation 1.7} \\ P^* &= (1 + \alpha)P_b - \alpha P_3 \end{aligned}$$

où P^* est le nouveau point calculé résultant de la réflexion, et $\alpha > 0$.

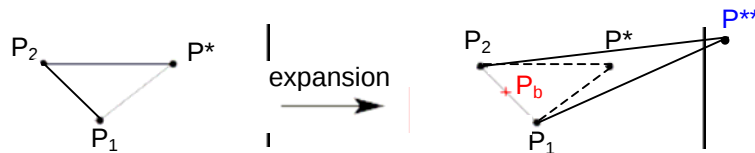


On calcule ensuite $f(P^*)$ et on a trois possibilités :

- Soit $f(P^*) \geq f(P_3)$, auquel cas on passe directement à l'étape 4, car la réflexion ne semble pas permettre de trouver un « meilleur » point que P_3 qui améliorerait la fonction f .
- Soit $f(P^*) < f(P_1)$, ce qui signifie que la réflexion a produit un nouveau minimum : P^* qui est bien « meilleur » que P_1 . Dans ce cas, on calcule par expansion un autre point P^{**} , qui est une réflexion plus grande de P^* , afin de voir si $f(P^{**}) < f(P^*)$. Le but de cette expansion est de pouvoir accélérer la recherche dans cette direction. Cela revient à :

$$\begin{aligned} P^{**} - P_b &= \gamma(P^* - P_b) \\ \text{d'où} & \quad \text{Equation 1.8} \\ P^{**} &= \gamma P^* + (1 - \gamma)P_b \end{aligned}$$

où P^{**} est le nouveau point calculé par expansion de P^* , et $\gamma > 1$.



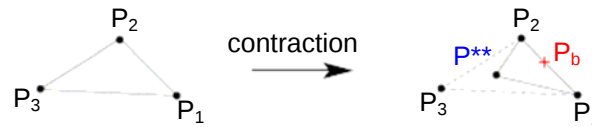
- Si l'on a bien $f(P^{**}) < f(P^*)$, ce qui signifie que l'expansion a produit un nouveau minimum P^{**} qui est encore meilleur que P^* , alors on remplace P_3 par P^{**} et l'on reprend la méthode à l'étape 2.
- Sinon, on remplace P_3 par P^* et l'on reprend la méthode à l'étape 2, puisque P^* permet tout de même d'améliorer la fonction f .
- Soit $f(P_1) < f(P^*) < f(P_3)$, on remplace alors P_3 par P^* et l'on reprend la méthode à l'étape 2.

4. Seconde opération : contraction du point P_3 par rapport à P_b .

Cette contraction peut être plus ou moins importante en fonction de la valeur du coefficient β utilisé tel que :

$$\begin{aligned} P^{**} - P_b &= \beta(P_3 - P_b) \\ \text{d'où} & \quad \text{Equation 1. 9} \\ P^{**} &= \beta P_3 + (1 - \beta)P_b \end{aligned}$$

où P^{**} est le nouveau point calculé, résultant de la contraction, et $0 < \beta < 1$.



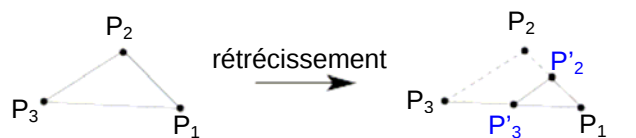
On calcule $f(P^{**})$. On a alors deux possibilités :

- Soit $f(P^{**}) < f(P_3)$, ce qui signifie que le nouveau point P^{**} issu de la contraction, est « meilleur ». Dans ce cas, on remplace P_3 par P^{**} et l'on reprend la méthode à l'étape 2, puisque l'on a trouvé un point améliorant la fonction f .
- Soit $f(P^{**}) \geq f(P_3)$, auquel cas on n'a pas trouvé de « meilleur » point (ni par réflexion ni par contraction). On remplace alors tous les points P_i par de nouveaux points plus proches du meilleur point : P_1 , grâce à des opérations de contractions multiples (également appelées « rétrécissement du simplexe »), obtenus par la relation :

$$P_i = P_1 + \beta(P_i - P_1) \quad \text{Equation 1. 10}$$

où $i = 2, 3$ et $0 < \beta < 1$.

$$\text{Cas particulier pour } \beta=0,5 : P_i = \frac{P_1 + P_i}{2} \quad \text{Equation 1. 11}$$



On reprend ensuite à l'étape 2 avec ces nouveaux points.

Différents critères d'arrêt peuvent être utilisés pour la méthode du simplexe : soit on stoppe les itérations quand l'écart-type des f_i est inférieur à un seuil que l'on a fixé, soit on détermine une arête minimale du simplexe, c'est-à-dire un écart minimal entre les valeurs des sommets, qui stoppe les itérations. Ce critère d'arrêt se place à la seconde étape.

Enfin, notons que les valeurs recommandées par Nelder et Mead pour les coefficients de réflexion (α), contraction (β) et expansion (γ) sont respectivement : **1, 0,5 et 2** [2].

L'exemple détaillé ci-dessus pour deux paramètres, peut être étendu à N paramètres en suivant la même démarche, ce qui nécessite alors la construction d'un polytope (simplexe) à (N+1) sommets dans un espace à N dimensions. Le diagramme récapitulatif des étapes, prenant en compte N paramètres, est représenté sur la Figure 1. 7.

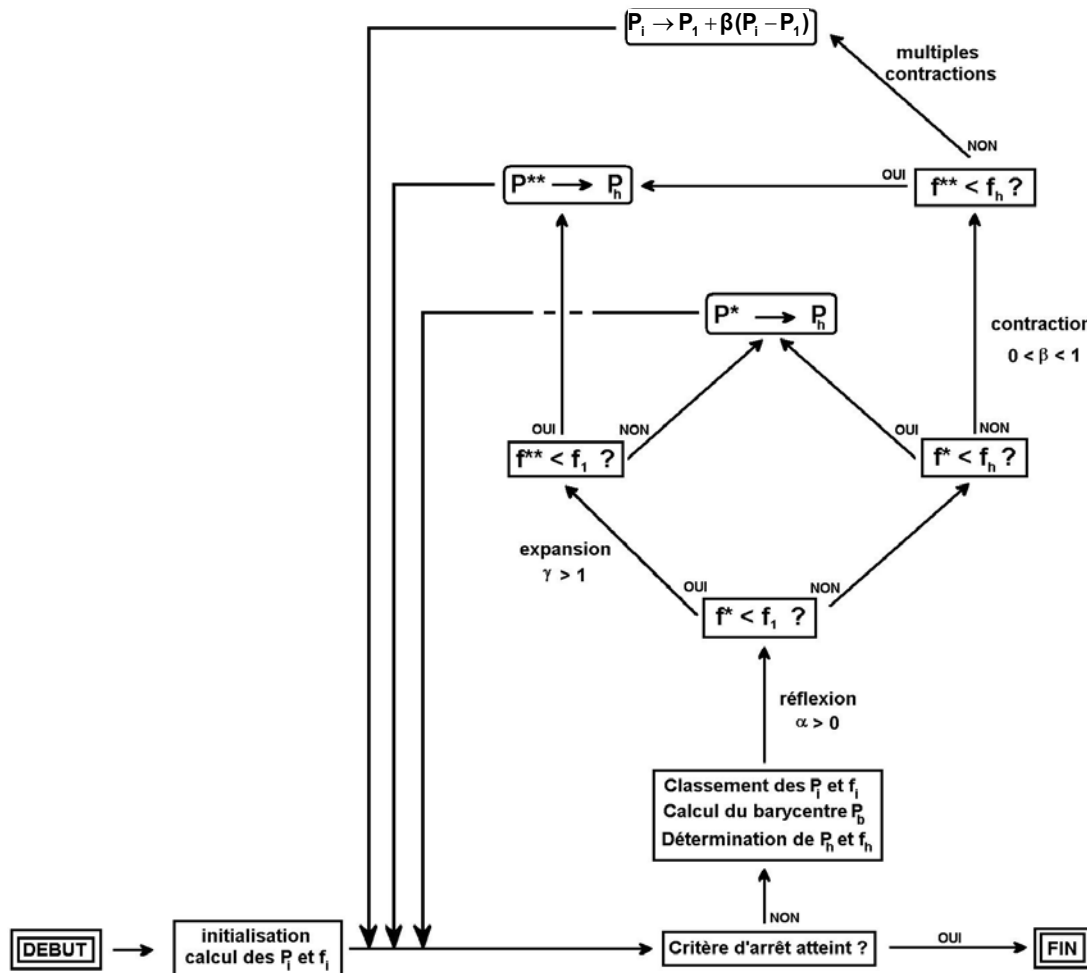


Figure 1. 7 : Diagramme décrivant les différentes étapes de la méthode du simplexe de Nelder et Mead. Les différents sommets du polytope sont notés P_i , associés aux valeurs de la fonction f_i . Le classement des valeurs se fait de manière à ce que f_1 soit la valeur minimale associée au point P_1 et f_{n+1} soit la valeur maximale pour une étude cherchant à optimiser n paramètres. Afin de simplifier l'écriture, la plus haute valeur f_{n+1} a été notée f_h et son point associé P_h [2].

L'avantage de cette méthode du simplexe est qu'il s'agit d'une méthode globale déterministe dont la méthode de détermination de la solution est efficace, en évaluant plusieurs fonctions objectif au cours de la même itération. Il existe néanmoins un cas critique comme le font remarquer Nelder et Mead : « *The success of the criterion depends on the simplex not becoming too small in relation to the curvature of the surface until the final minimum is reached* », c'est-à-dire que la fonction objectif f peut présenter une courbure si faible (presque plate) que cela suffise à atteindre le critère d'arrêt, alors que l'on est encore loin de la solution optimale. La forme de la fonction f , dans l'espace étudié de N dimensions, est donc le facteur principal qui détermine le succès de la méthode.

1.4.2.4. Méthode de « Gaede et al. »

Gaede *et al.* [45] ont mis au point une méthode de recherche systématique **séquentielle** permettant de déterminer à la fois le nombre et les orientations optimales des faisceaux. Il s'agit donc d'une méthode spécifique à ce problème. Son originalité ainsi que les questionnements qu'elle implique (auxquels nous répondrons dans la Partie 2), méritaient de la mentionner même s'il ne s'agit pas d'un algorithme d'optimisation classique.

Cette méthode est basée sur l'hypothèse suivante : « les incidences choisies pour une balistique à N faisceaux sont également candidates pour une balistique à (N+1) faisceaux ». Le principe de l'algorithme est le suivant :

1. L'algorithme débute avec une balistique à 1 faisceau.
 - a. Pour tous les faisceaux séparés de 10° : les intensités des bixels sont optimisées (à l'aide de l'algorithme quasi-newton). Le but est de déterminer l'angle $A1_{\min}$ qui permet d'obtenir le minimum de la fonction objectif (basée sur des critères de dose).
 - b. Cet angle $A1_{\min}$ est fixé.
2. L'algorithme se poursuit avec une balistique à 2 faisceaux.
 - a. L'angle $A1_{\min}$ étant fixé, l'angle $A2$ varie par pas de 10° : les intensités des bixels sont optimisées pour cette balistique à 2 faisceaux. Le but est de déterminer l'angle $A2_{\min}$ qui permet d'obtenir le minimum de la fonction objectif.
 - b. Cet angle $A2_{\min}$ est fixé.

L'algorithme se poursuit sur le même modèle, en fixant un à un les faisceaux d'une balistique à N faisceaux.

Sachant intuitivement que l'hypothèse initiale n'est pas forcément vraie, c'est-à-dire que les incidences d'une balistique à N faisceaux ne sont pas forcément optimales pour une balistique à (N+1) faisceaux (ou (N+2)...), les auteurs introduisent dans le processus de sélection des incidences optimales, une analyse systématique des intensités des bixels. Cette analyse a pour but de vérifier qu'il n'existe pas de faisceaux « inactifs » dans la balistique, c'est-à-dire de faisceaux n'ayant pas un effet significatif sur la distribution de dose, et par conséquent sur la valeur de la fonction objectif.

Un faisceau est considéré « inactif » si les intensités relatives de ses bixels sont négligeables par rapport à celles des autres faisceaux. Si un tel faisceau existe dans la balistique en cours d'évaluation, il est éliminé et retiré de l'espace des solutions. Le processus de sélection des faisceaux optimaux se poursuit alors en recherchant le faisceau permettant de remplacer celui qui a été éliminé. Cette démarche va ainsi permettre, au fur et à mesure des itérations, de réduire l'espace des solutions.

L'algorithme se termine lorsque l'ajout d'un faisceau n'améliore pas significativement le plan de traitement (c'est-à-dire lorsque les intensités relatives des bixels du dernier faisceau sont négligeables par rapport à celles des autres faisceaux) ou lorsque le remplacement d'un faisceau éliminé n'améliore pas le plan. De cette façon, le nombre optimal de faisceaux est également déterminé.

Comme le soulignent les auteurs, bien que cette idée d'éliminer les faisceaux « inactifs » de la balistique soit intuitive, le critère permettant de les détecter est arbitraire et discutable.

I.4.3. Méthodes itératives stochastiques

I.4.3.1. Algorithme du recuit simulé

La méthode du recuit simulé est une méthode de recherche stochastique de la solution optimale, qui fut introduite par les travaux de Metropolis *et al.* [46] et Kirkpatrick *et al.* [47]. Elle consiste à reproduire la façon dont un système thermique possédant un grand nombre de degrés de liberté, atteint un état stable lorsque sa température décroît lentement [48-50]. De nombreuses variantes de cet algorithme existent. L'espace des solutions est parcouru en effectuant des pas de recherche plus ou moins importants (fonction de probabilité) et les solutions trouvées sont conservées avec une probabilité d'autant plus importante qu'elles montrent un gain dans l'optimisation.

Les étapes de fonctionnement de l'algorithme du recuit simulé sont présentées sur la Figure 1. 8. Le principe est le suivant : à partir d'une configuration initiale, les variables à optimiser subissent des variations aléatoires (suivant une distribution normale) à l'intérieur des bornes spécifiées, afin de sélectionner une solution teste. Pour chaque solution ainsi sélectionnée, la fonction objectif est évaluée. La solution en cours de test est acceptée (probabilité $P=1$) si sa fonction objectif est meilleure que celle de la solution précédente (c'est-à-dire si la variation de la fonction objectif, ΔF , est négative). Sinon, la solution est acceptée avec une probabilité non nulle donnée par :

$$P = e^{-\frac{\Delta F}{T}} \quad \text{Equation 1. 12}$$

où ΔF est la variation de la fonction objectif et T est la température du système. La température va ensuite diminuer graduellement selon une loi de décroissance pré-définie, de type $T = T_0 / \ln(1 + i)$ pour la version « classique » du recuit simulé (où i est le numéro d'itération). Au fur et à mesure que la température diminue, la probabilité d'accepter une solution ayant une fonction objectif élevée, diminue. Selon la loi de décroissance de la température utilisée, on peut faire accélérer ou non la recherche [51].

L'une des difficultés d'implémentation de cet algorithme est qu'il faut parvenir à fixer empiriquement et de manière adéquate, la valeur de la température de départ, T_0 , ce qui nécessite souvent plusieurs essais. Elle peut par exemple être choisie supérieure à la fonction objectif la plus élevée calculée sur plusieurs variables sélectionnées aléatoirement. Il faut de plus choisir la loi de décroissance.

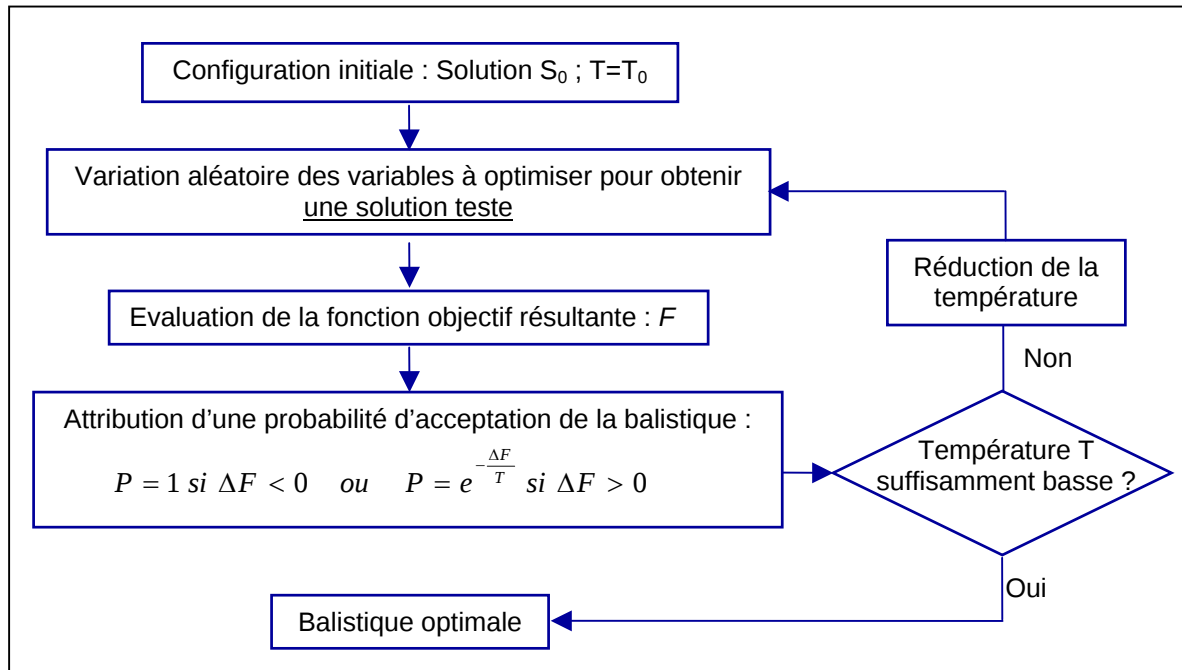


Figure 1. 8 : Principe de fonctionnement général de l'algorithme du recuit simulé.

L'avantage de cette méthode est qu'elle permet de parcourir l'ensemble de l'espace des solutions et d'éviter en théorie, de faire stagner le processus d'optimisation dans une zone de minimum local comme pourrait le faire l'algorithme des gradients [52]. L'inconvénient est qu'elle repose sur une sélection aléatoire des solutions à tester.

De plus, idéalement, un nombre infini d'itérations est nécessaire pour trouver le minimum absolu. En pratique, avec un nombre fini d'itérations on devra se contenter de la meilleure solution obtenue parmi toutes celles examinées. La qualité de cette solution sera d'autant plus proche de la solution optimale que le nombre d'itérations sera important ce qui nécessitera des temps de calcul d'autant plus importants.

1.4.3.2. Algorithme génétique

Les algorithmes génétiques proposent une technique stochastique alternative au recuit simulé. Il s'agit d'une technique d'optimisation globale, qui simule le processus naturel de l'évolution de Darwin dans lequel les meilleurs individus survivent après de nombreuses générations de sélection naturelle et d'opérations génétiques [53].

Le principe de fonctionnement de l'algorithme génétique est présenté sur la Figure 1. 9.

La première étape consiste à créer la population initiale, composée d'individus (ou chromosomes). Cette population d'individus représente un ensemble de solutions candidates à la solution optimale. Chaque individu est constitué d'un génotype qui le caractérise et qui va encoder les éléments du plan de traitement : le phénotype [54].

La qualité de chaque individu est ensuite évaluée à l'aide d'une fonction « Fitness », laquelle permet de classer les individus en fonction de leur capacité à se rapprocher de la solution optimale.

Selon la valeur de la fonction « Fitness » obtenue, à chaque individu est attribuée une probabilité de survie, c'est-à-dire une probabilité d'être sélectionné dans la génération

suivante. Les chromosomes ayant une valeur de fitness plus élevée, sont sélectionnés dans la génération suivante avec une probabilité plus forte.

L'étape suivante consiste en la modification aléatoire de la population ou des individus à l'aide d'opérations génétiques : cross-over (croisement de portion d'individus), mutations (modification de quelques gènes), clonage (duplication des meilleurs individus), création de générations spontanée, délétion ou encore décès d'individus. La génération spontanée d'individus ou la mutation de certains d'entre eux contribue à augmenter la diversité des individus. Cette diversité est nécessaire pour que l'espace de recherche soit suffisamment large pour trouver une solution globale.

Après cette succession d'opérations génétiques, une nouvelle génération d'individus est créée. Tant que le critère d'arrêt n'est pas atteint, on réitère le processus à partir de la deuxième étape : évaluation de la fonction « Fitness ».

L'algorithme s'arrête lorsque sur un nombre de générations successives données, aucun chromosome n'améliore la valeur de fitness. Le chromosome ayant la meilleure valeur de fitness est alors considéré comme la solution optimale.

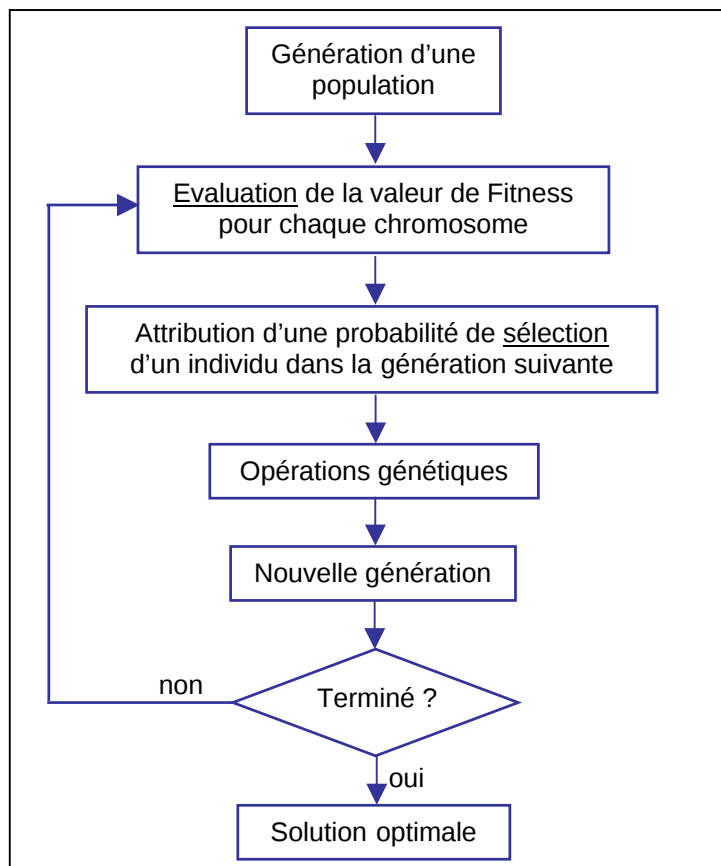


Figure 1. 9 : Principe de fonctionnement de l'algorithme génétique

En conclusion, bien que les algorithmes génétiques semblent attractifs car ils permettent de traiter des problèmes présentant de nombreux minima locaux, leur utilisation nécessite de fixer un grand nombre de paramètres empiriquement (taille de la population de départ, caractère aléatoire de celle-ci, probabilité de mutation, cross-over...), ce qui implique que de nombreux ajustements doivent être faits. La solution dépendra fortement de ceux-ci. Enfin, l'inconvénient majeur de cet algorithme est que la population de départ doit être parfaitement représentative du problème. Idéalement pour en être sûr, il faudrait donc que la population initiale couvre tout le domaine, c'est-à-dire qu'elle soit composée d'une infinité

d'individus. Ceci n'étant pas réalisable en pratique, la détermination de la solution optimale dépendra donc toujours très fortement de la population initiale.

I.4.3.3. Algorithme des essaims particuliers

Comme l'algorithme génétique, l'algorithme des essaims particuliers s'inscrit dans la lignée des algorithmes évolutionnaires. Il s'agit d'une méthode d'optimisation relativement récente qui a été introduite en 1995 par Kennedy et Eberhart [55], pour simuler les interactions sociales. Cette méthode est basée sur la devise suivante : « l'union fait la force ». Elle consiste à envoyer sur le terrain une population d'individus (les agents) qui communiquent et se renseignent sur leurs performances respectives afin de s'engager dans la meilleure direction (pour rechercher l'optimum de la fonction objectif), un peu à la manière des chercheurs de champignons (Figure 1. 10).

Comme pour les algorithmes génétiques, une fonction « fitness » caractérisant la qualité de la solution est ensuite calculée et selon le résultat obtenu, la vitesse de déplacement et la position de chaque agent sont actualisées. Les itérations se poursuivent jusqu'à atteindre le nombre maximum d'itérations fixé ou lorsque le résultat du meilleur agent ne s'améliore plus après un nombre suffisamment élevé d'itérations successives.

Là encore, l'inconvénient principal de cette méthode est que, comme pour les algorithmes génétiques, la solution finale va dépendre de la population initiale des agents, qui se doit d'être la plus représentative possible de l'espace solution. Notons néanmoins que moins de paramètres doivent être ajustés empiriquement que dans le cas de l'algorithme génétique.

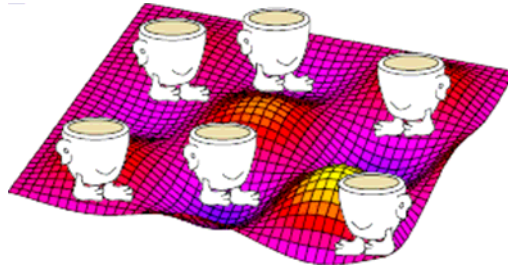


Figure 1. 10 : Exemple d'espace solutions dans lequel évoluent plusieurs agents qui communiquent entre eux afin de déterminer la solution optimale.

I.4.3.4. Réseaux de Neurones Artificiels (RNA)

Les Réseaux de Neurones Artificiels (RNA) constituent un courant bien précis de l'intelligence artificielle, dont l'objectif est de reproduire le mécanisme de l'apprentissage par le cerveau. Ils ressemblent au cerveau sur deux points :

- 1- La connaissance est acquise par le réseau au travers d'un processus d'apprentissage
- 2- Les connexions entre les neurones, connues sous le nom de poids synaptiques, servent à stocker la connaissance.

Un réseau de neurones artificiel est donc constitué d'un ensemble de neurones connectés entre eux par des liaisons affectées de poids (les synapses) [56]. Le schéma d'un neurone artificiel obtenu par analogie avec un neurone biologique est présenté sur la

Figure 1. 11 (A). Différentes architectures de réseaux telles que le réseau multicouches présenté sur la Figure 1. 11 (B), peuvent être définies.

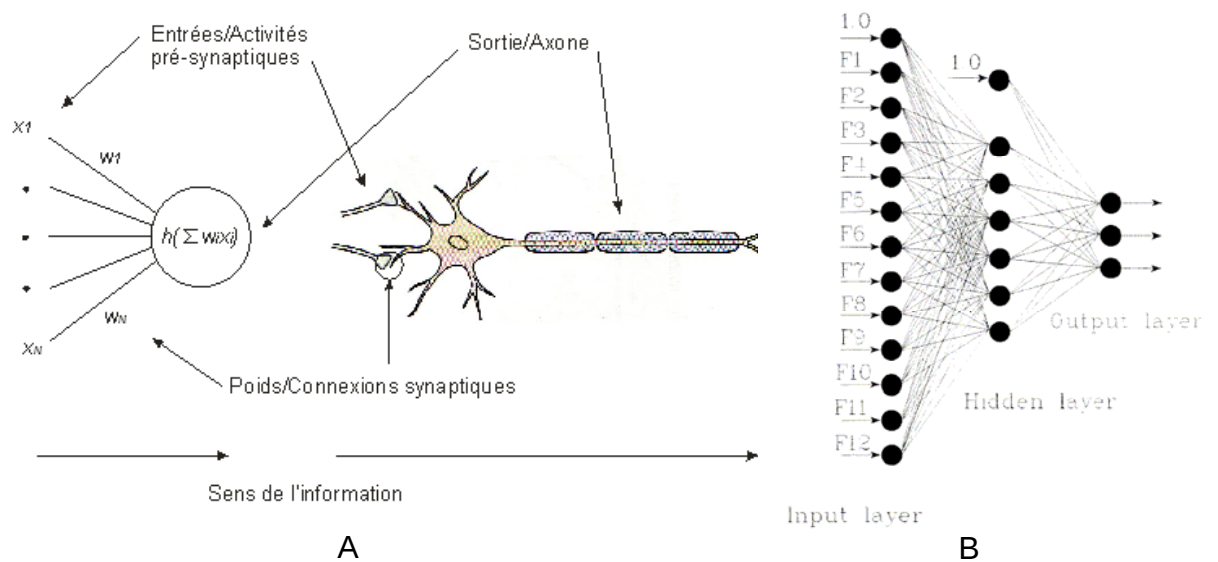


Figure 1.11 : A. Analogie entre un neurone artificiel et un neurone biologique. B. Exemple d'un réseau multicouche composé d'une couche d'entrée, d'une couche de sortie et d'une couche intermédiaire (couche cachée). Il n'y a pas de connexion entre les neurones d'une même couche et les connexions ne se font qu'avec les neurones des couches en aval.

Les RNA sont généralement utilisés dans des situations pour lesquelles on ne dispose pas de formulation mathématique du problème, mais seulement de couples solutions entrées/sorties obtenus à partir d'expériences passées ou simulées. Le but des RNA est d'utiliser cette base de connaissances entrées/sorties pour « entraîner » un algorithme informatique à reproduire les associations constatées entre les entrées et les sorties.

La première phase de développement d'un RNA est donc l'étape d'apprentissage. Cette étape consiste à déterminer les poids optimaux des différentes liaisons de telles sortes que les sorties du réseau de neurones soient, pour les exemples utilisés lors de l'apprentissage, aussi proches que possibles des sorties « désirées ». Il s'agit pour cela, de minimiser une fonction objectif mesurant l'écart entre les réponses calculées par le réseau et les réponses désirées. Cette optimisation peut se faire de manière itérative, selon la méthode de rétropropagation qui consiste à réinjecter l'erreur dans le système, puis à réoptimiser les poids pour minimiser cette nouvelle erreur. Les itérations se poursuivent jusqu'à ce que l'erreur devienne inférieure à une valeur prédéfinie. A l'issue de l'apprentissage, les poids sont fixés : c'est alors la phase d'utilisation qui débute : à toute nouvelle entrée, le RNA doit être capable de faire correspondre une sortie.

L'avantage des RNA est de pouvoir reproduire le raisonnement des experts sans avoir recours à des fonctions objectif dont la formulation permettant de définir précisément et de manière exhaustive, les objectifs du problème, n'est pas évidente à établir. L'inconvénient principal réside dans l'étape d'apprentissage elle-même qui est longue, et nécessite de posséder une base de données la plus complète possible. Une base de données incomplète ne fournira que des résultats approximatifs.

Après avoir exposé les différents types d'algorithmes d'optimisation de manière théorique, nous nous intéressons dans la section suivante, au problème particulier de l'optimisation des matrices de fluence en RCM.

I.5. Optimisation des matrices de fluence

I.5.1. Les critères d'optimisation et la fonction objectif

La grande difficulté du problème d'optimisation réside dans la traduction des objectifs cliniques sous forme de critères mathématiques afin que la fonction objectif représente au mieux le problème réel.

Deux types de critères (ou contraintes) peuvent être utilisés : les critères physiques, qui sont basés sur des contraintes de dose particulières et les critères biologiques, qui sont basés sur les effets biologiques entraînés par l'irradiation.

Les critères physiques se présentent sous la forme de dose minimum ($D_{\min}$) à atteindre et de dose maximum ($D_{\max}$) à ne pas dépasser pour les volumes cibles, et de $D_{\max}$ à respecter pour les organes à risques. De tels critères s'appliquent donc principalement aux volumes cibles et aux organes à risques présentant une réaction à seuil (la moelle épinière par exemple). Pour les organes qui présentent des effets de volumes importants (les parotides ou les poumons par exemple), des critères concernant la relation dose-volume ont été introduits. Ils peuvent s'énoncer ainsi : « x% du volume ne doit pas recevoir une dose supérieure à y Gy » [35].

Bien que ces critères physiques soient utilisés dans la plupart des systèmes de planification inverse actuels, pour certains auteurs [57-59], ils ne suffisent pas à obtenir des résultats totalement satisfaisants d'un point de vue clinique. En effet, l'indication d'une contrainte de type dose-volume ne renseigne pas suffisamment sur les effets biologiques entraînés par l'irradiation. Il a alors été proposé d'utiliser des critères biologiques destinés à quantifier la réussite d'un traitement.

Les critères biologiques peuvent être basés sur les notions de probabilité de contrôle tumoral (« Tumor Control Probability », TCP) et de probabilité de complication des tissus sains (« Normal Tissue Complication Probability », NTCP), qui prédisent respectivement le taux de survie des cellules cancéreuses, et l'impact de la distribution de dose sur les tissus sains environnants. L'établissement de ces valeurs est basé sur le modèle linéaire quadratique et sur l'observation *a posteriori* des effets des rayonnements sur les tissus [60-62]. La qualité d'un plan de traitement sera donnée par le couple TCP/NTCP. Idéalement, on vise TCP = 1 et NTCP = 0.

Le concept de la dose équivalente uniforme (Equivalent Uniform Dose, EUD) introduit par Niemierko, [63] a également été utilisé pour évaluer la qualité d'un plan de traitement à partir de critères biologiques. L'EUD permet, en traduisant une distribution de dose inhomogène en une distribution de dose homogène entraînant le même taux de mort cellulaire, de quantifier la distribution de dose reçue dans une structure donnée en tenant compte de sa sensibilité aux rayonnements. La formule générale de l'EUD, valable à la fois pour les tissus tumoraux et les tissus sains, est la suivante :

$$EUD = \left(\frac{1}{N} \sum_i D_i^a \right)^{\frac{1}{a}} \quad \text{Equation 1. 13}$$

N représente le nombre de voxels dans la structure anatomique d'intérêt, D_i est la dose dans le i ème voxel et a est un paramètre spécifique de la structure d'intérêt qui décrit l'effet dose-volume. Ce paramètre a peut être déterminé empiriquement à partir des données dose-volume publiées par *Emami et al.* [64] (données relativement anciennes), ou à partir de données

similaires établies individuellement par chaque centre. L'avantage de l'EUD est de permettre la conversion d'une distribution de dose en un seul paramètre prenant en compte un Histogramme Dose-Volume (HDV) dans sa totalité (contrairement aux contraintes dose-volume) ainsi que la réponse tissulaire. Son inconvénient principal réside dans la difficulté d'établir des valeurs fiables pour le paramètre α .

Bien que certaines publications [65, 66] montrent l'intérêt d'utiliser ces critères biologiques TCP/NTCP et EUD pour évaluer la qualité d'un plan de traitement, il est important de noter qu'ils sont difficilement utilisables en pratique. En raison des modèles radiobiologiques utilisés qui ne sont pas parfaitement établis d'une part, et d'autre part, car il n'est pas intuitif pour les radiothérapeutes de spécifier des critères d'optimisation en termes d'indicateurs et non en termes de dose. Ils sont donc généralement utilisés comme moyen de comparaison de plans de traitement [67, 68]. Notons toutefois que le Système de Planification de Traitement (TPS) Pinnacle (Phillips) propose une optimisation des matrices de fluence à l'aide d'une fonction objectif basée sur l'EUD [69].

La majorité des systèmes de planification inverse utilisent donc des contraintes physiques traduisant les critères cliniques (dosimétriques) imposés par le radiothérapeute. Ces contraintes sont regroupées sous forme mathématique dans la fonction objectif, laquelle a pour but d'évaluer par une valeur chiffrée, la distribution de dose résultante de l'optimisation.

L'expression la plus simple et la plus fréquemment rencontrée est celle des moindres carrés : une fonction quadratique représentant l'écart entre la dose calculée et la dose prescrite. Dans sa forme la plus simple, basée uniquement sur des critères de dose ($D_{\min}$, $D_{\max}$), elle s'écrit [33, 67] :

$$\text{Si } D_i > D_t : F_{\text{obj(critères de dose)}} = \alpha \sum_{i \in \text{Volumes cibles}} (D_i(x) - D_p)^2 + \beta \sum_{i \in \text{Organes à risques}} (D_i(x) - D_t)^2 \quad \text{Equation 1. 14}$$

$$\text{Sinon : } F_{\text{obj(critères de dose)}} = \alpha \sum_{i \in \text{Volumes cibles}} (D_i(x) - D_p)^2 \quad \text{Equation 1. 15}$$

- $D_i(x)$ est la dose calculée au point i dans une structure donnée, pour l'ensemble des profils modulés (x) ;
- D_p est la dose prescrite (souhaitée) au volume cible ;
- D_t est la dose de tolérance pour les organes à risques.
- α et β représentent respectivement les facteurs de priorité attribués à la contrainte cibles et à la contrainte organes à risques.

Le premier terme de l'Equation 1.14 représente les contraintes appliquées dans les volumes cibles et le second les contraintes appliquées dans les organes à risques.

Lorsque des contraintes de type dose-volume doivent être incluses, la fonction objectif ne sera modifiée que dans le cas où une proportion du volume considérée supérieure à la proportion imposée, est observée [33, 67, 70] (et non plus dès que $D_i > D_t$).

D'après la formulation de la fonction objectif (Equations 1.14 et 1.15), le plan de traitement optimal sera obtenu lorsque la différence entre la dose calculée et la dose prescrite sera nulle. La recherche du plan de traitement optimal passera donc par une recherche de la valeur minimale (idéalement nulle) de la fonction objectif à l'aide d'un algorithme d'optimisation.

1.5.2. Enoncé du problème d'optimisation des matrices de fluence

Pour des raisons de temps de calcul, la dose calculée en fonction de la modulation d'intensité ne peut pas être réalisée en détail. Afin de pallier ce problème et de pouvoir utiliser des algorithmes de résolution de problème inverse, la problématique du calcul de dose est mise sous forme algébrique. Ainsi, le problème peut être formulé tel que : « Sachant que je veux obtenir une distribution de dose $[D]$ dans le patient, quelle doit être la matrice $[x]$ des pondérations de l'ensemble des bixels qui composent le faisceau d'irradiation ? » [31]. Ceci peut être résumé à l'aide de la relation suivante :

$$[D] = [x] \cdot [d] \text{ Equation 1. 16}$$

La prescription de dose $[D]$ est représentée par les contraintes de dose (physiques ou biologiques) : elle est donc connue. L'élément $[d]$ qui représente la contribution en dose d'un bixel pour une pondération élémentaire, est également connu. La solution résidera donc dans la recherche de la matrice optimale $[x]$, constituée par les pondérations de l'ensemble des bixels pour chacun des faisceaux. Cette matrice $[x]$ sera également appelée indifféremment **matrice des intensités des bixels ou matrice de fluence**. En théorie, elle pourrait être obtenue par inversion directe de la matrice $[d]$ en résolvant le système d'équation suivant :

$$[x] = [D] \cdot [d]^{-1} \text{ Equation 1. 17}$$

En pratique, la matrice $[d]$ n'est pas carrée et est constituée de lignes ou colonnes qui peuvent être identiques ou résulter de combinaisons linéaires (déterminant nul). Ceci rend l'inversion mathématique au sens strict, impossible. De plus, la taille des matrices est telle (de 5000 à 20000 éléments pour des cas cliniques classiques) que même une pseudo-inversion matricielle ne peut pas être réalisée.

Il est donc nécessaire d'avoir recours aux méthodes d'optimisation itératives (déterministes ou stochastiques) afin de déterminer la matrice de fluence optimale.

1.5.3. Algorithmes utilisés dans la littérature pour optimiser les matrices de fluence

L'expression générale de la fonction objectif telle que nous l'avons décrite dans les Equations 1.14 et 1.15, est dérivable et un calcul effectif de la dérivée peut être réalisé afin de rechercher le minimum de cette fonction et donc de trouver une solution. Les méthodes des gradients, lesquelles s'appuient sur la détermination de la dérivée de la fonction objectif, peuvent donc être utilisées afin de rechercher un minimum et ainsi trouver la modulation d'intensité des bixels optimale.

La méthode des **gradients conjugués** est la méthode la plus couramment utilisée par les systèmes de planification inverse actuels car elle permet d'obtenir rapidement une solution acceptable. De plus, il s'agit d'une méthode déterministe, c'est-à-dire que des conditions identiques (contraintes d'optimisation, nombre d'itérations...) conduiront toujours à la même solution, ce qui permet une bonne reproductibilité des résultats, appréciable en clinique, contrairement à des méthodes stochastiques de type recuit simulé ou algorithme génétique.

En effet, bien que ces deux algorithmes (recuit simulé et génétique) semblent attractifs car ils permettent en théorie de déterminer le minimum global de la fonction objectif, leur

utilisation pour l'optimisation des matrices de fluence reste encore très limitée. Ceci est principalement dû au fait qu'ils nécessitent de fixer un grand nombre de paramètres empiriquement, et que leur solution dépend toujours d'une certaine part d'aléatoire.

La méthode du recuit simulé a néanmoins été utilisée pour des applications cliniques [71-75], mais n'est utilisée à notre connaissance, que dans un seul TPS commercialisé : Corvus (Nomos). En ce qui concerne l'algorithme génétique, il n'a été appliqué que récemment à la RCMi [76-78], mais encore très peu de publications concernent cette application, du fait de la complexité du problème. Il n'est donc pas implémenté actuellement dans un TPS commercialisé.

1.5.4. Problème des minima locaux lors de l'optimisation des matrices de fluence

Il est reconnu que l'utilisation de fonctions objectif basées sur des critères de dose et de dose-volume entraîne l'apparition de nombreux minima locaux [38, 59]. Deasy *et al.* [79] ont montré que ces minima locaux ne sont pas dus à la non-linéarité de la fonction objectif, mais plutôt à l'utilisation de contraintes dose-volume dont l'effet volume n'est pas évident sur la solution. Il s'agit des cas où l'algorithme a plusieurs choix possibles pour remplir une même contrainte, par exemple : « augmenter la fluence dans ce volume ou dans celui-ci, mais pas dans les deux en même temps » (car sinon la contrainte de l'organe à risques serait violée). Cette étude recommande que les algorithmes de gradients utilisent des stratégies efficaces pour résoudre ce problème et éviter de rester bloqué dans des minima locaux non optimaux.

Wu et Mohan [80] ont par ailleurs affirmé que lorsque l'optimisation ne porte que sur les intensités des bixels, la présence et les conséquences de multiples minima locaux ne sont pas considérées comme des obstacles pour trouver des solutions satisfaisantes à l'optimisation des plans de traitement cliniques, en utilisant la méthode des gradients. En effet, après avoir optimisé un grand nombre de fois, les mêmes plans de traitement dont les intensités étaient initialisées aléatoirement, ils ont montré que les plans convergeaient vers les mêmes distributions de dose. Plus récemment, Llacer *et al.* [81] ont utilisé la même approche, et ont confirmé les résultats de Wu et Mohan. Ainsi, ils ont montré que les plans optimisés par une méthode stochastique (recuit simulé) et par la méthode de Newton donnaient des résultats similaires. Pour Rowbottom et Webb [82], ceci peut s'expliquer par le fait que les minima locaux sont nombreux et très proches les uns des autres. Bortfeld *et al.* [83] ajoutent que les minima locaux peuvent être considérés comme proches de la valeur minimale globale et n'affectent donc pas la qualité du résultat.

Alber *et al.* [84] ont par ailleurs montré que lorsque la fonction objectif est deux fois continuellement différentiable, elle peut avoir des solutions multiples, et par conséquent plusieurs matrices de fluence peuvent conduire à des solutions similaires. Plus récemment, Jeraj *et al.* [85] ont conclu que les erreurs dues aux minima locaux étaient relativement faibles, et typiquement de l'ordre des erreurs de convergence du calcul de la dose. Enfin, Zhang *et al.* [38] ont montré que la probabilité de rester bloqué dans un minimum local est faible si les profils d'intensités sont initialisés uniformément ou aléatoirement au début du processus d'optimisation, ce qui est en général le cas. En revanche dans certaines situations, le processus d'optimisation peut rester bloqué dans un minimum local indésirable. Il s'agit des cas où les matrices d'intensités sont initialisées avec des valeurs résultantes d'une optimisation antérieure dans laquelle la fonction objectif favorisait une autre structure anatomique (disons A). Dans ce cas, il est probable que la nouvelle solution, obtenue en partant de ces matrices d'intensités et avec une fonction objectif largement modifiée : favorisant une autre structure anatomique (disons B), reste bloquée dans le même minimum

local que celui qui favorisait A. Pour éviter ce problème, les auteurs préconisent donc d'initialiser les matrices d'intensités uniformément ou aléatoirement.

En conclusion, il faut être conscient que la fonction objectif d'optimisation des intensités des faisceaux basée sur des critères de dose et de dose-volume, entraîne la présence de minima locaux. Il est donc préférable d'initialiser les matrices d'intensités uniformément ou aléatoirement, avant le début du processus d'optimisation, pour que la probabilité de rester bloqué dans un minimum local soit faible. Néanmoins, les nombreuses études présentées ci-dessus ont montré que la présence de ces minima locaux ne semble pas affecter cliniquement les solutions de l'optimisation des intensités des bixels obtenues par les algorithmes des gradients. Leur utilisation semble donc tout à fait justifiée.

A l'issue du processus d'optimisation inverse, la matrice de fluence idéale (théorique) est obtenue. C'est à partir de celle-ci que la distribution de dose optimale pourra être calculée. Cette fluence théorique doit ensuite être transformée en fluence réelle pour pouvoir procéder à l'irradiation.

I.6. Méthodes de réalisation des faisceaux modulés

On distingue essentiellement trois techniques, permettant de réaliser des irradiations de faisceaux modulés à l'aide de différents matériels, dédiés ou non à la RCMI :

- Un accélérateur linéaire « classique » muni d'un collimateur multilame (MLC) sans rotation simultanée du bras pendant l'irradiation (non exclusivement dédié à la RCMI).
- Un accélérateur linéaire « classique » muni d'un collimateur multilame (MLC) avec rotation simultanée du bras pendant l'irradiation : l'arc thérapie dynamique (non exclusivement dédié à la RCMI) ;
- Un appareil de tomothérapie (dédié à la RCMI) ;

I.6.1. Le collimateur multilame (MLC)

L'utilisation d'un collimateur multilame (MLC) reste actuellement la méthode la plus répandue pour réaliser des faisceaux modulés. Il s'agit d'un élément mécanique fixé à la tête de l'accélérateur linéaire (Varian Medical Systems) ou intégré (Elekta, Siemens) qui permet, à l'aide de lames mobiles en tungstène effectuant des mouvements continus et asynchrones, de définir précisément la forme du champ et d'atténuer les rayonnements en dehors du champ.

Le principe de cette technique est, qu'au cours de l'irradiation, les lames occupent successivement des positions différentes de manière à ne laisser exposer chaque partie du champ (c'est-à-dire chaque bixel) que pendant le nombre d'unités moniteurs (UM) nécessaires pour obtenir la dose voulue au point considéré. C'est ainsi que des champs modulés sont obtenus.

Pour programmer et contrôler le déplacement des lames, un logiciel spécifique appelé « séquenceur » est nécessaire.

I.6.1.1. Séquenceur

Le séquenceur est un système qui permet de traduire la fluence théorique – produite lors de l'étape de planification inverse – en une succession de séquences (formes de champs complexes/positions de lames définies à un instant t) converties en un fichier exploitable par l'ordinateur contrôlant le MLC. Ce fichier contient les informations relatives au déplacement des lames, à leur vitesse et à leur position. Cette étape permet d'établir le lien entre le traitement virtuel planifié sur le TPS et le traitement réel, réalisé au niveau du poste de traitement. Le déplacement des lames peut ensuite s'effectuer selon deux méthodes distinctes : le mode statique et le mode dynamique.

En mode statique (encore appelé mode discontinu ou « step and shoot »), le faisceau de rayons X est interrompu entre deux positions successives des lames appelées « segment ». Dans ce cas, la modulation du faisceau résulte de la superposition d'un grand nombre de petits champs irradiés à faibles doses.

En mode dynamique (encore appelé mode continu ou « sliding window »), les lames se déplacent en continu au cours de l'irradiation. Dans ce cas, le faisceau modulé en intensité résulte du balayage du champ par une fente glissante de forme variable définie par le MLC. C'est la variation de vitesse de déplacement des lames qui va créer les différences de fluence en chaque bixel, générant ainsi le faisceau modulé (Figure 1. 12).

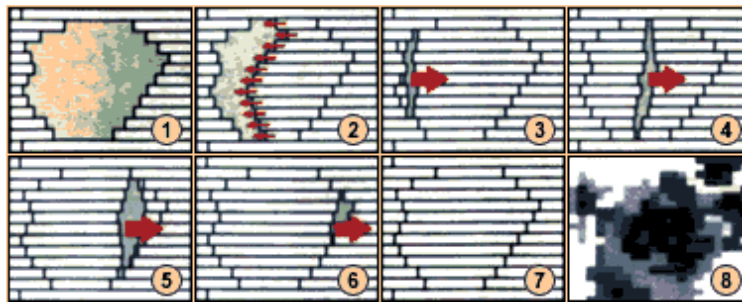


Figure 1. 12 : Technique de la fenêtre glissante (« sliding window »)

I.6.1.2. Problèmes liés à l'utilisation du MLC

Malgré cette approche séduisante, l'utilisation du collimateur multilame n'est pas sans poser quelques problèmes mécaniques et dosimétriques.

En effet, si la transmission du faisceau à travers les lames n'a que peu d'influence sur des irradiations statiques, elle devient importante pour des irradiations dynamiques car les lames peuvent se trouver dans le champ d'irradiation pendant un temps assez long. La dose mesurée sous les lames dans de telles configurations peut donc être importante. Les caractéristiques géométriques de certaines lames dont le bout est arrondi (MLC de Varian Medical Systems par exemple) induisent également des « fuites » (transmission non nulle) même quand celles-ci sont fermées. L'influence de ces paramètres sur la mesure est telle qu'il est essentiel d'en tenir compte lors des irradiations dynamiques, pour éviter des différences importantes entre les distributions de dose calculées par le système dosimétrique et celles mesurées.

D'autres caractéristiques des lames ont été étudiées. La synchronisation des lames, qui peut créer des sous dosages dans les distributions de dose (effet « tongue and groove »), la

prise en compte de la pénombre, le débit de fluence et la normalisation du temps d'irradiation, sont autant de phénomènes qui ont fait l'objet d'études spécifiques [86].

Comme le MLC constitue le dernier élément sur lequel repose la qualité du traitement en RCMI, il est nécessaire de contrôler régulièrement son bon fonctionnement, c'est-à-dire de vérifier le positionnement des lames et la stabilité de la transmission de la dose à travers les lames et à travers le bout arrondi de celles-ci [7, 87]. En effet, ces caractéristiques mécaniques et dosimétriques du MLC doivent être connues et précises, car elles sont utilisées par le système de planification de traitement, pour le calcul de la dose.

La modulation d'intensité des faisceaux peut être réalisée à l'aide du MLC sans rotation simultanée du bras de l'accélérateur comme nous venons de le présenter, ou avec rotation simultanée du bras de l'accélérateur : c'est l'arc-thérapie dynamique.

1.6.2. L'arc thérapie dynamique

L'arc thérapie dynamique est une technique d'irradiation circulaire qui couple la rotation simultanée du bras de l'accélérateur sur 360° et le mouvement des lames du MLC (effectuant des « allers-retours », par méthode segmentée), permettant ainsi de créer des faisceaux modulés. Cette méthode est décrite depuis plusieurs années mais son application en pratique semble seulement prendre son essor depuis peu de temps, notamment grâce à la commercialisation de la technologie « Arc-thérapie modulée volumétrique » (volumetric modulated arc therapy, en anglais (VMAT)), commercialisée sous le même nom de « VMAT » par Elekta, et sous le nom de « RapidArc » par Varian Medical Systems [88]. Dans ce cas, la modulation se fait par la superposition de plusieurs arcs ayant des formes de champs différentes. Grâce au système d'imagerie embarquée, le positionnement du patient peut être directement contrôlé avant le début de la séance de traitement en effectuant une acquisition cone beam CT en kilovolt. De plus, l'irradiation étant continue sur 360°, une seule rotation du bras est nécessaire et l'utilisateur n'a plus à se préoccuper du choix des incidences des faisceaux optimales. Il doit simplement définir les objectifs d'optimisation, comme il le fait classiquement en RCMI sans rotation simultanée du bras de l'accélérateur. Après avoir défini ces objectifs, trois paramètres sont ajustés automatiquement pour définir précisément la distribution de dose désirée : la vitesse de rotation, la forme des faisceaux et le débit de dose.

1.6.3. La tomothérapie hélicoïdale

La tomothérapie hélicoïdale est une technique émergente de radiothérapie qui utilise un nouveau type d'accélérateur mis au point par l'équipe de Mackie à l'Université du Wisconsin [89] (HI-ART, TomoTherapy, Inc. Madison WI). Cette technique utilise la technologie du scanner pour réaliser une irradiation circulaire continue qui combine l'utilisation de la modulation de l'intensité, une délivrance des rayons guidée par imagerie scanographique de haute énergie (celle-ci permet un positionnement précis du patient) ainsi que la rotation de l'accélérateur et la translation de la table pendant l'irradiation.

Le principe de l'appareil est présenté sur la Figure 1. 13. La base du système est constituée de la structure d'un scanner GE Highspeed sur lequel est placé une section accélératrice pour délivrer des faisceaux de traitement de 6MV. Le faisceau est modulé par un collimateur constitué de 64 lames. Ce système de lames est binaire, c'est-à-dire que les lames sont ouvertes ou fermées. La durée de l'ouverture est proportionnelle à l'intensité de l'irradiation désirée pour chaque proportion de faisceau. Afin de limiter les doses reçues en dehors du champ du fait des durées d'irradiation importantes, l'épaisseur des mâchoires et des

lames du collimateur ont été augmentées. En plus de pouvoir délivrer une irradiation par modulation d'intensité, le système HI-ART a la possibilité d'obtenir des images scanographiques mégavolt de la position du patient avant chaque séance. Du fait du contrôle du positionnement par imagerie scanographique et de la correction possible par une fusion d'images, les marges entre le volume cible anatomo-clinique et le volume cible planifié peuvent être réduites [8].

Ce type d'appareil est de plus en plus commercialisé ; 4 centres français en sont équipés depuis 2006, et plusieurs ont prévu de s'en équiper au cours de l'année 2009.

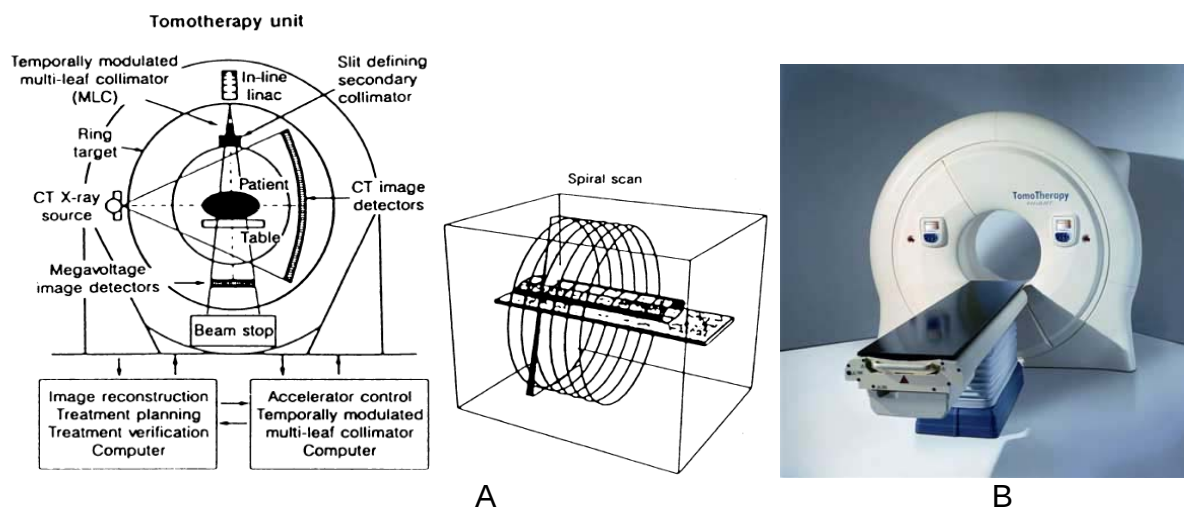


Figure 1. 13 : A. Schéma de principe de l'appareil de tomothérapie hélicoïdale avec un système tomodynamométrique intégré [90]. B. Photographie de l'appareil TomoTherapy Hi-Art System™.

Au terme de ce chapitre I, il apparaît que la RCMi est une technique de traitement complexe associant matériel de haut niveau technologique et systèmes de planification inverse toujours plus performants, permettant de réaliser des irradiations complexes et précises.

Par conséquent, des contrôles de qualité rigoureux vérifiant chacun des éléments de la chaîne de traitement (accélérateur, collimateur multilame, TPS...), doivent être mis en place pour s'assurer du bon déroulement du traitement du patient. En particulier, lorsque l'étape de planification dosimétrique est terminée, des contrôles pré-traitement – visant à s'assurer que la dose mesurée en sortie de l'accélérateur dans un fantôme, correspond bien à la dose planifiée par le TPS – doivent être effectués puis validés, avant de pouvoir procéder au traitement du patient.

I.7. Bilan : Les étapes actuelles de préparation d'un traitement en RCMI

Le schéma récapitulatif ci-dessous résume l'ensemble des étapes actuelles de préparation d'un traitement en RCMI. Ces étapes peuvent se découper en deux grandes étapes principales : la planification du traitement et les contrôles de qualité pré-traitement, qui constituent les deux grands axes de notre étude.

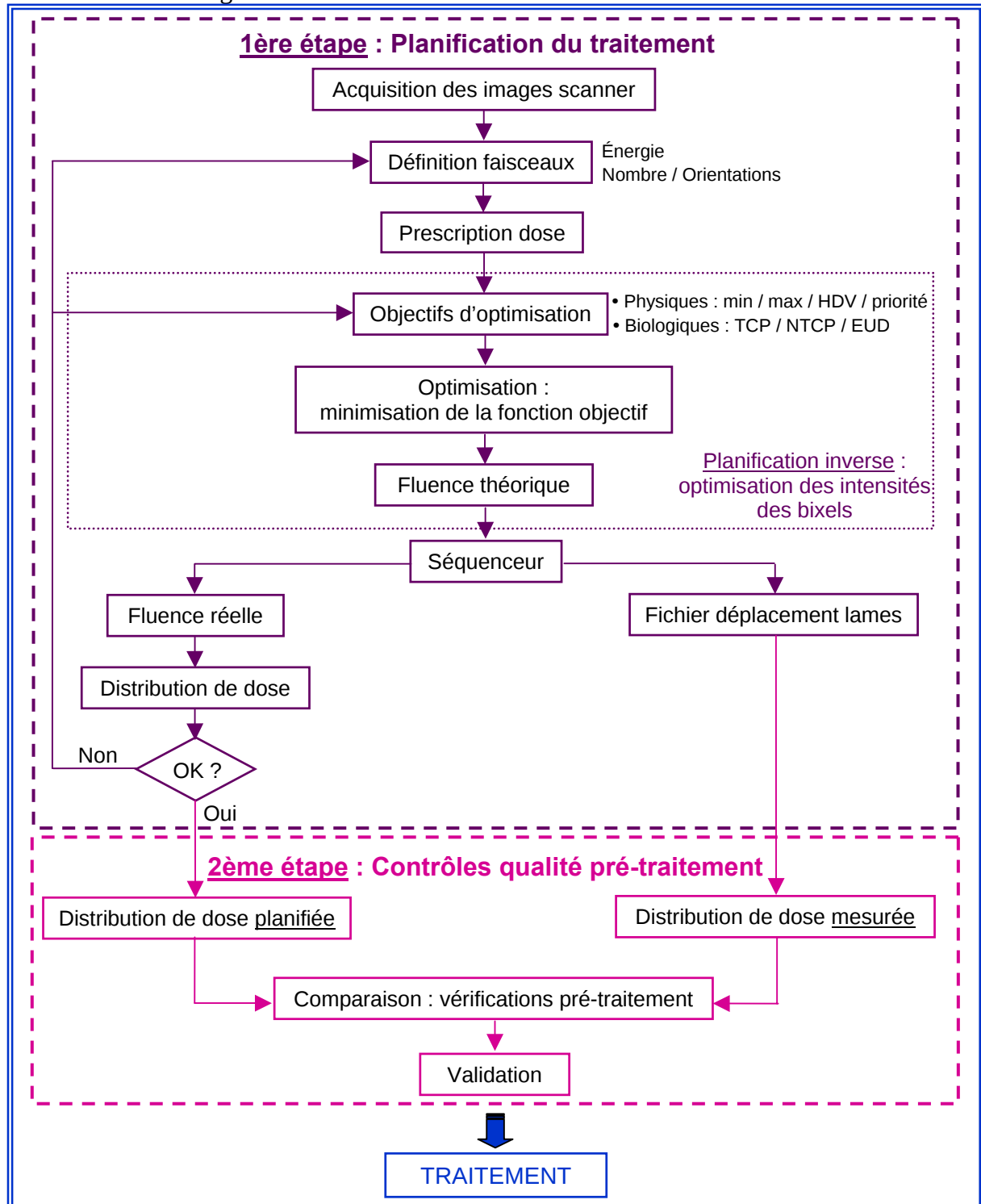


Figure 1. 14 : Schéma récapitulatif résumant l'ensemble des étapes actuelles de préparation d'un traitement en RCMI.

Les étapes de réalisation d'un plan de traitement en RCMI peuvent se décomposer de la façon suivante :

Une fois le contourage, du ou des volume(s) cible(s) et des organes à risques effectué, l'utilisateur détermine les caractéristiques des faisceaux, c'est-à-dire le nombre et l'énergie des faisceaux utilisés, ainsi que leurs orientations qu'il détermine selon sa propre expérience et son intuition. Il entre ensuite la dose totale prescrite par le radiothérapeute ainsi que le nombre total de fractions nécessaires au traitement du patient. Ces étapes sont communes aux traitements planifiés en RC-3D.

Intervient ensuite l'étape de planification inverse spécifique à la RCMI. L'utilisateur choisit alors les objectifs d'optimisation (ou contraintes), traduisant les objectifs cliniques. Partant de l'ensemble des données spécifiées par l'utilisateur, le système de planification inverse calcule, à l'aide d'un algorithme d'optimisation, les matrices de fluences à appliquer pour que les objectifs cliniques soient atteints. Le résultat du système de planification inverse est une matrice de fluence théorique à appliquer pour que la distribution de dose soit optimale.

Le séquenceur transcrit ensuite cette fluence théorique en fichiers de position des lames. Parallèlement, cette fluence théorique est également transcrite en fluence réelle, laquelle tient compte des caractéristiques mécaniques et dosimétriques du collimateur multilame utilisé (nombre et épaisseur des lames, vitesse maximale de déplacement des lames et surtout transmission à travers les lames).

Le système de planification directe utilise ce dernier résultat pour calculer la distribution de dose délivrée au patient.

- Si le résultat dosimétrique n'est pas satisfaisant, c'est-à-dire qu'il ne remplit pas les objectifs cliniques, l'utilisateur est amené à modifier les contraintes d'optimisation et/ou les orientations des faisceaux, jusqu'à obtenir satisfaction (plusieurs « allers-retours » sont souvent nécessaires).
- Si le résultat dosimétrique est satisfaisant, des contrôles de qualité pré-traitement visant à valider toute la chaîne de préparation du traitement, sont effectués. Ces contrôles permettent de s'assurer que la dose mesurée en sortie de l'accélérateur dans un fantôme, correspond bien à la dose planifiée par le TPS. Après validation de ces contrôles : le traitement du patient peut commencer.

Bien que tous les systèmes de planification inverse disponibles sur le marché, optimisent les matrices de fluence à l'aide des algorithmes précédemment décrits, le choix des incidences des faisceaux est quant à lui, toujours utilisateur-dépendant et très consommateur de temps. Ceci est certainement dû à la complexité du problème entraînant des temps de calcul très importants en RCMI.

Ce problème du choix des incidences de faisceaux optimales en RCMI, constitue donc un domaine de recherche d'intérêt auquel nous nous sommes intéressés et dont l'analyse de la bibliographie est présentée dans le chapitre II.

Chapitre II La détermination des incidences des faisceaux en RCMI

Introduction

La question du choix des incidences des faisceaux joue un rôle primordial dans la qualité de la planification du traitement d'un patient, quelle que soit la technique de traitement utilisée : RC-3D ou RCMI.

La détermination du nombre de faisceaux optimal ainsi que de leurs orientations, dépend d'une combinaison complexe de différents facteurs : de l'anatomie du patient, de la prescription de dose, du niveau d'homogénéité désiré dans le volume cible, de la géométrie du volume cible, des tolérances aux organes à risques ainsi que de la position et des caractéristiques des tissus sains avoisinants.

En RCMI, à ces nombreux facteurs s'ajoute la modulation des faisceaux, laquelle augmente la complexité du problème car, comme nous le verrons plus tard, les incidences optimales deviennent moins intuitives [45, 91-93] et l'espace des solutions est considérablement agrandi. En effet, puisque pour chaque balistique testée, une optimisation des matrices de fluence doit être réalisée, le nombre de variables intervenant dans la détermination du couple solution « balistique/intensités des bixels » augmente.

Dans ce chapitre, nous présentons tout d'abord la méthode actuelle de détermination des incidences des faisceaux basée sur l'expérience et l'intuition de l'utilisateur. Nous montrerons ensuite en quoi une optimisation et une automatisation de cette étape paraissent nécessaires afin d'une part, d'améliorer la solution obtenue manuellement et d'autre part, de réduire le temps de planification. Nous analyserons enfin les différentes méthodes d'optimisation des incidences des faisceaux décrites dans la littérature.

II.1. Détermination des incidences des faisceaux en RCMI : une démarche actuellement personnelle et intuitive

Actuellement, les systèmes de planification de traitement inverses ne permettent pas une recherche automatique des incidences de faisceaux optimales. Cette étape est donc réalisée manuellement par l'utilisateur, lequel va intuitivement raisonner à partir de critères géométriques, comme en radiothérapie conformationnelle classique sans modulation d'intensité, conduisant majoritairement à une configuration de faisceaux equi-espacés. Ainsi, il va rechercher les incidences qui permettent de couvrir la plus grande proportion de volume cible tout en excluant au maximum les organes à risques avoisinants. Pour ce faire, il utilise généralement un outil du TPS, le « Beam's eye view » (BEV) (Figure 1. 15), permettant d'apprécier les structures vues depuis une incidence de faisceau donnée [94-96].

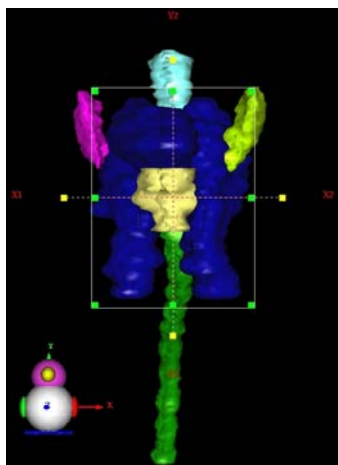


Figure 1. 15 : Exemple du BEV du faisceau d'angle 0° d'un plan de traitement de l'oropharynx (TPS ISOgray, DOSIsoft).

Etant donné que dans les TPS actuels, les incidences de faisceaux doivent être choisies avant de passer à l'étape d'optimisation des intensités, il est impossible de tenir compte de la modulation des faisceaux pour déterminer les incidences optimales. La seule solution pour un utilisateur très expérimenté est donc « d'imaginer » approximativement les fluences pour en tenir compte dans le choix de la balistique. Cette solution n'étant pas évidente, ce sont donc majoritairement des critères géométriques qui sont pris en compte par l'utilisateur.

Une fois la balistique choisie, l'utilisateur établit les objectifs (contraintes) d'optimisation. Les intensités des bixels sont alors optimisées par un algorithme d'optimisation et la distribution de dose résultante est calculée. En fonction du résultat obtenu, l'utilisateur peut être amené à modifier les objectifs d'optimisation et/ou les incidences des faisceaux. Il va ensuite réoptimiser les intensités des bixels, évaluer le résultat et poursuivre ce cycle jusqu'à obtenir un résultat qui remplit les objectifs cliniques.

Selon la complexité de la géométrie à irradier, de nombreux allers-retours entre le choix de la balistique et l'optimisation des intensités des bixels peuvent être nécessaires jusqu'à l'obtention d'une solution cliniquement satisfaisante. Une infinité de combinaisons « balistique/intensités des bixels » étant possibles, le choix définitif des incidences des faisceaux résultera de l'appréciation de la solution par l'utilisateur, de son expérience en RCMi, ainsi que des différents essais successifs qu'il aura réalisés.

Toutes les solutions ne pouvant être testées, la solution optimale ne peut donc pas être garantie et elle restera utilisateur-dépendant, soumise à la subjectivité de l'utilisateur. La méthode actuelle de détermination des incidences des faisceaux est donc une démarche intuitive, très consommatrice de temps et qui ne peut garantir l'obtention de la solution optimale.

II.2. Intérêt d'une optimisation des incidences des faisceaux en RCM

II.2.1. Détermination des incidences des faisceaux en RCM : un problème en réalité non-intuitif

Bien que la démarche classique actuelle de détermination des incidences des faisceaux en RCM soit basée sur l'expérience et l'intuition de l'utilisateur, comme nous venons de le voir, certains auteurs ont démontré que dans certains cas, les meilleurs résultats pouvaient être ceux contraires à l'intuition.

En effet, Stein *et al.* [91] ont constaté que pour certaines géométries où l'organe à risques (OAR) est partiellement inclus dans le volume cible (cas du rectum, pour un traitement de la prostate par exemple), les faisceaux provenant de la direction de cet OAR peuvent permettre une meilleure homogénéité de la dose dans le volume cible, tout en maintenant une dose acceptable dans l'OAR (les intensités des bixels traversant l'OAR étant faibles par rapport aux intensités en dehors de l'OAR). Les auteurs expliquent ce phénomène de la façon suivante : les faisceaux qui sont susceptibles de produire le plus de dommage à l'OAR s'ils ne sont pas « modifiés » (c'est-à-dire modulés), sont également les plus efficaces pour contrôler la dose reçue par cet OAR, s'ils sont modulés. Il faut néanmoins être conscient que cette conclusion ne peut pas être généralisée car elle dépend notamment de la définition de la fonction objectif et de la méthode d'optimisation utilisées.

Similairement, Craft *et al.* [92] et Gaede *et al.* [45], après comparaisons de plans de traitement, arrivent à la conclusion que les meilleurs plans de traitement ne sont pas forcément ceux dont les incidences sont intuitives ou equi-espacées. Pugachev *et al.* [93] affirment également qu'en RCM, les faisceaux qui interceptent une grande proportion de tissus sains et d'OARs, ne sont pas forcément des « mauvais » faisceaux qui doivent systématiquement être retirés des balistiques. En effet, certains faisceaux doivent parfois traverser les OARs afin d'obtenir un compromis optimal entre une couverture du volume cible et une protection des OARs. Ainsi, ils déclarent que c'est un critère de dose et/ou de dose-volume qui doit être substitué au critère géométrique, afin de caractériser les dommages causés sur les OARs. Selon eux, ce sont ces critères dosimétriques qui doivent être utilisés pour mesurer la qualité d'un faisceau.

Il est toutefois important de mentionner que le fait d'orienter un faisceau directement dans la direction d'un organe à risques, peut entraîner une très forte modulation du faisceau lorsque le différentiel des contraintes de dose entre cet organe et les structures adjacentes (volume cible par exemple), est très élevé. En effet, les bixels traversant l'organe à risque auront de très faibles intensités tandis que ceux situés à l'extérieur auront de très fortes intensités pour compenser le manque de dose à délivrer au volume cible. Or, un faisceau très fortement modulé risque d'entraîner plus d'incertitudes au niveau :

- du calcul de la dose par le TPS (variation importante de la vitesse de déplacement des lames et nombreuses positions intermédiaires des lames) ;
- du traitement du patient (le positionnement du patient a ici une très grande influence sur la précision du traitement, d'où la nécessité de contentions adaptées) ;
- de la mesure de la dose sur fantôme (en particulier si un détecteur ponctuel est utilisé).

Enfin, un faisceau très modulé risque d'entraîner un nombre d'UM calculé plus important, ce qui pourrait conduire à une augmentation de la dose intégrale délivrée au patient, et donc à une augmentation de la dose délivrée aux tissus sains.

Un compromis entre qualité et précision optimale du traitement doit donc être trouvé [97, 98].

A travers ces exemples, on comprend bien que le choix des incidences des faisceaux en RCMI n'est pas toujours intuitif et que le seul critère de choix géométrique n'est plus suffisant (contrairement à la RC-3D) : un critère dosimétrique doit être ajouté pour déterminer les incidences optimales. Ceci met donc en évidence la nécessité d'optimiser les incidences des faisceaux en RCMI, sur la base de ces critères.

II.2.2. Lien entre optimisation des incidences et nombre de faisceaux

Soderstrom *et al.* [99] et Stein *et al.* [91] déclarent que l'optimisation des incidences des faisceaux est d'autant plus nécessaire que le nombre de faisceaux utilisé est faible. Ainsi, ils affirment que si moins de cinq faisceaux sont utilisés, le choix de leurs incidences est déterminant pour le résultat du traitement et en contre partie, que si un nombre de faisceaux supérieur à cinq est utilisé, des incidences equi-espacées suffisent pour obtenir un bon résultat.

Ceci ne peut néanmoins pas être généralisé à tous les types de traitements. En effet, dans le cas d'une tumeur de la tête et du cou par exemple, certains organes à risques sont distants du volume cible et peuvent avoir une faible tolérance aux radiations. Il peut s'agir de la parotide controlatérale par exemple, dans le cas d'une irradiation post-opératoire du lit tumoral de la parotide. Dans de telles situations, Rowbottom *et al.* [100], contrairement à Stein *et al.*, montrent que le plan réalisé à l'aide de trois faisceaux dont les incidences ont été optimisées, donne de meilleurs résultats que les plans de traitement réalisés avec 7 (ou 9) faisceaux equi-espacés. En effet, bien que les HDVs du volume cible, de la cochlée et de la cavité orale soient similaires pour les deux plans, les doses reçues par la parotide controlatérale, la moelle épinière et le cerveau sont considérablement réduites avec le plan à 3 faisceaux optimisés (Figure 1. 16). Sachant que ces patients ont une probabilité de survie à long terme, il est très important de maintenir la dose aux organes à risques aussi faible que possible.

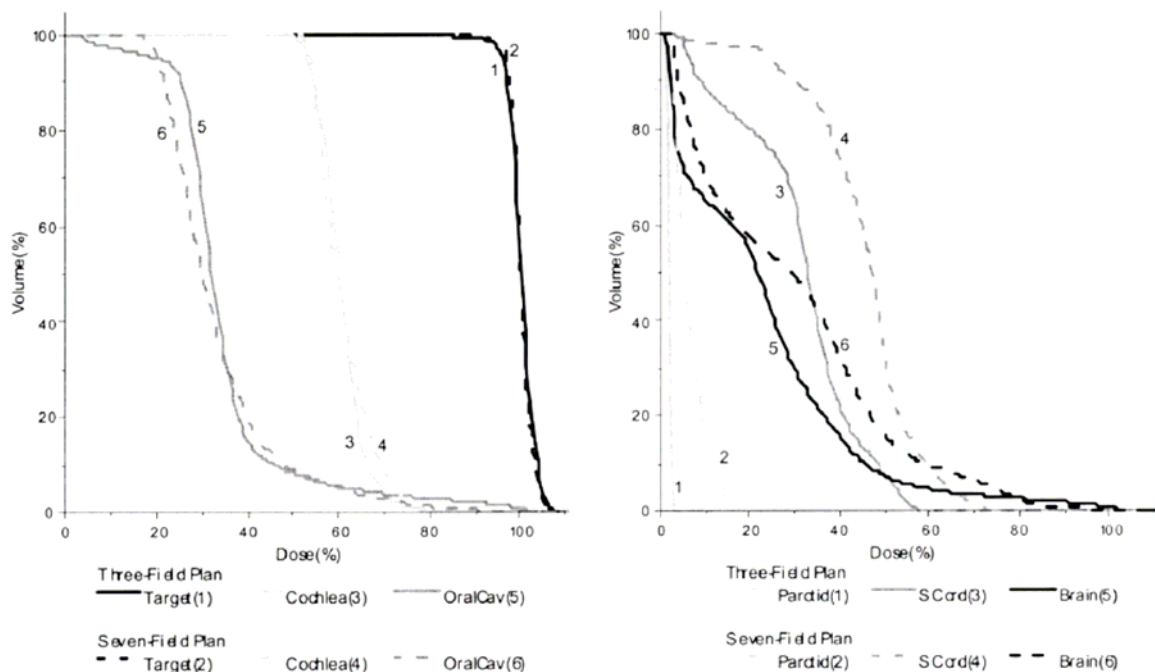


Figure 1. 16 : Comparaison des HDV de deux plans de traitement RCMI : l'un utilisant 3 faisceaux d'orientations optimisées (trait continu) et l'autre utilisant 7 faisceaux equi-espacés (trait pointillé). Si les résultats des deux plans sont similaires pour le volume cible, la cochlée et la cavité orale (à gauche), ils sont nettement meilleurs pour la parotide controlatérale, la moelle épinière et le cerveau avec le plan à 3 faisceaux optimisés (à droite) [100].

Wang *et al.* [101] et Pugachev *et al.* [102] rejoignent également les conclusions de Rowbottom *et al.*, à savoir que les plans de traitement utilisant un nombre de faisceaux importants (supérieur à 5) et dont les incidences ne sont pas optimisées ou sont equi-espacées, peuvent souvent donner des résultats dosimétriques inférieurs à ceux obtenus par des plans utilisant un nombre de faisceaux plus faible mais dont les incidences sont optimisées. En effet, il faut garder à l'esprit qu'utiliser un grand nombre de faisceaux ne résout pas tous les problèmes et peut surtout avoir des conséquences indésirables dues à la dispersion des faibles doses dans des volumes de tissus sains plus importants [101, 103]. De plus, augmenter le nombre de faisceaux contribue à augmenter le temps de traitement du patient et par suite, à accroître le nombre de contrôles de qualité ainsi que la probabilité de mouvements du patient pendant l'irradiation. Certaines études se sont intéressées à l'éventuel impact que pourrait avoir une irradiation prolongée sur la survie des cellules. En particulier, une étude a montré à partir de calculs théoriques, qu'une diminution de la probabilité de contrôle tumoral (TCP) peut être observée pour les tumeurs prostatiques si les temps d'irradiation excèdent 20-30 minutes [104].

Il apparaît donc que la sélection des incidences des faisceaux joue un rôle très important et que son influence sur le plan final ne doit pas être sous-estimée même lorsqu'un grand nombre de faisceaux est utilisé.

Précisons que ces résultats ne concernent pas les techniques d'arc thérapie dynamique ou de tomothérapie, qui ont pour principe d'utiliser un très grand nombre de faisceaux, et qui, grâce à leurs technologies particulières et aux algorithmes d'optimisation intégrés, permettent de réaliser une irradiation optimale qui est de plus très rapide (environ 3 minutes d'irradiation pour la technique d'arc thérapie dynamique par exemple). Néanmoins, bien que ces techniques permettent une précision accrue du traitement, elles soulèvent le problème des faibles doses que reçoivent les tissus sains. En effet, en augmentant le nombre de faisceaux, le risque – statistique – de second cancer augmente, même s'il s'agit de très faibles doses [105]. Des recherches sont donc actuellement en cours pour mesurer ces doses et évaluer les risques biologiques.

II.2.3. Pour quels types de traitements l'optimisation des incidences des faisceaux est-elle bénéfique ?

Du fait de la complexité des traitements ORL (organes à risques adjacents au volume tumoral), de nombreux auteurs se sont intéressés préférentiellement à cette localisation pour évaluer l'effet d'une optimisation des incidences des faisceaux. Ils ont montré son intérêt dans l'amélioration de la qualité des plans de traitement, en terme d'augmentation de la dose à la tumeur et de réduction de la dose aux organes à risques, par rapport à l'utilisation de faisceaux equi-espacés ou déterminés manuellement [51, 100, 102, 106-108].

En ce qui concerne les traitements de la prostate en revanche, le point de vue des auteurs divergent. Certains considèrent qu'une optimisation des incidences permet d'améliorer les résultats par rapport à ceux obtenus avec une balistique equi-distribuée ou déterminée manuellement, [51, 109-111] alors que d'autres partent du principe que des faisceaux equi-espacés suffisent [102, 112]. L'intérêt d'une optimisation des incidences des faisceaux pour les traitements de la prostate n'est donc pas clairement établi. Schreibmann *et al.* [113] ont même montré, après étude de la variabilité inter-patients des configurations de faisceaux optimales de 15 plans de traitement de la prostate, que des « class-solutions » (catégories) pour les configurations utilisant 3 faisceaux et pour ceux en utilisant de 5 à 9 peuvent être définies. En effet, ils ont montré que la différence entre les plans obtenus à partir des « class-solutions » et ceux obtenus à partir d'une optimisation individuelle pour chaque patient, est cliniquement insignifiante.

Certains auteurs ont également évalué l'impact de l'utilisation de faisceaux non coplanaires dans des cas très différents incluant : un cancer de la parotide, de la prostate, du nasopharynx, du sinus paranasal ainsi qu'une tumeur paraspinale. En ce qui concerne le cancer de la parotide et de la prostate, Rowbottom *et al.* [100] et Pugachev *et al.* [102] n'ont pas observé d'amélioration par rapport à l'utilisation de faisceaux coplanaires d'incidences optimisées. En revanche, dans les cas de la tumeur du nasopharynx, du sinus paranasal et de la tumeur paraspinale, Pugachev *et al.* [102] et Wang *et al.* [114] (pour 8 plans de traitements sur 10) ont montré une amélioration significative des distributions de dose, essentiellement en termes de meilleure homogénéité de la couverture du volume cible et de réduction de la dose aux organes à risques. Les auteurs en déduisent que l'efficacité de l'utilisation de faisceaux non coplanaires dépend de l'anatomie et de la localisation de la tumeur. Il faut toutefois noter que bien que l'utilisation de faisceaux non coplanaires permette un degré de liberté supplémentaire dans le choix de la balistique optimale, elle augmente considérablement les temps de calcul (car l'espace des solutions est agrandi), et en pratique clinique, oblige le manipulateur à rentrer dans la salle de traitement pour la mise en place de chaque faisceau, ce qui augmente également les temps de traitement.

Après avoir mis en évidence l'intérêt que représente l'optimisation des incidences des faisceaux en RCMI, nous allons analyser les différentes méthodes d'optimisation décrites dans la littérature.

II.3. Optimisation des incidences des faisceaux en RCMI

II.3.1. Enoncé du problème d'optimisation des incidences des faisceaux

Le problème d'optimisation des incidences des faisceaux est un problème inverse puisque le point de départ du problème constitue l'objectif recherché. Il peut s'énoncer de la façon suivante : « Sachant que je veux obtenir une distribution de dose remplissant les objectifs cliniques de traitement du patient, quelles sont les incidences de faisceaux optimales dont la modulation des bixels permet d'obtenir la distribution de dose désirée ? ».

L'intérêt de mettre au point une méthode d'optimisation des incidences des faisceaux est de pouvoir déterminer les incidences optimales en tenant compte du résultat de l'optimisation des intensités, ce qui, comme on l'a vu précédemment, était impossible manuellement. L'inter-dépendance entre les incidences des faisceaux et les intensités des bixels fait de ce problème d'optimisation des incidences des faisceaux, un problème complexe dont l'espace des solutions est très important.

Bien que de nombreux auteurs se soient attachés à la résolution de ce problème en proposant différentes méthodes, il reste toujours un problème ouvert, puisqu'à ce jour aucun TPS ne permet l'optimisation des incidences des faisceaux en RCMI.

II.3.2. Fonction objectif et problème des minima locaux lors de l'optimisation des incidences des faisceaux

De manière similaire à l'optimisation des matrices de fluence, la fonction objectif utilisée pour optimiser les incidences des faisceaux est généralement basée sur des critères dosimétriques soit physiques (de type dose et dose-volume), soit biologiques (basés sur l'EUD ou le couple TCP/NTCP). La détermination des incidences de faisceaux optimales passera donc par l'optimisation, c'est-à-dire la minimisation de cette fonction objectif à l'aide d'un algorithme d'optimisation. Selon les méthodes employées, les étapes d'optimisation des

intensités des bixels et des incidences des faisceaux pourront être réalisées successivement ou simultanément.

Or, nous avons vu précédemment que l'utilisation de fonctions objectif basées sur des critères de dose et de dose-volume, entraîne la présence de nombreux minima locaux. Si dans le cas d'une optimisation seule des intensités des bixels, de nombreux auteurs ont montré que les solutions locales peuvent être tout à fait satisfaisantes car proches de la solution globale, ce n'est plus vrai dans le cas d'une optimisation des incidences des faisceaux [79, 99]. Ainsi, il a été montré que l'espace des solutions du problème d'optimisation des incidences n'est pas convexe et qu'un grand nombre de minima locaux existent [115, 116].

Afin de contourner ce problème, les auteurs ont donc eu majoritairement recours à des méthodes de recherche globales telles que les méthodes exhaustives et itératives (déterministes et stochastiques). L'algorithme des gradients (méthode locale) est exclu pour ce problème car il conduit généralement à des solutions locales.

L'application de ces différentes méthodes à l'optimisation des incidences des faisceaux, est présentée dans les paragraphes suivants.

II.3.3. Application des méthodes exhaustives à l'optimisation des incidences des faisceaux en RCMI

Ces méthodes consistent à tester toutes les combinaisons possibles d'incidences de faisceaux afin de déterminer la balistique optimale. Plus le nombre de faisceaux utilisé sera grand, plus les combinaisons seront nombreuses. Pour se donner un ordre d'idée, si l'on veut examiner toutes les combinaisons possibles existant entre 3 faisceaux, il faudra tester $C_{36}^3 = 7140$ combinaisons (en supposant que l'on teste sur 360° , tous les faisceaux séparés de 10°). Et si l'on cherche de même à évaluer toutes les combinaisons possibles entre 9 faisceaux modulés, il faudra évaluer $C_{36}^9 = 94\,143\,280$ combinaisons !

Cette méthode exhaustive a notamment été utilisée par Wang *et al.* [101]. Elle consistait à explorer toutes les combinaisons possibles de 3, 5 et 7 faisceaux, parmi un choix de 36, 24, 19 et 18 incidences de faisceaux equi-espacés, en utilisant un générateur de combinatoires (C_n^p) pour explorer toutes les possibilités. Pour chaque balistique testée, les intensités des bixels ont été optimisées à l'aide d'un algorithme de gradient : la méthode de Newton, minimisant une fonction objectif basée sur des critères de dose et dose-volume. Etant donné le nombre important de combinaisons à tester, une approximation du calcul de la dose consistant à ne considérer que le rayonnement primaire et non le rayonnement diffusé, a été utilisée. De plus, tous ces calculs ont du être parallélisés pour être réalisables dans un temps fini.

De cette méthode exhaustive, les auteurs en retirent certains enseignements :

- l'espace des solutions constitué par les angles, peut être exploré exhaustivement en testant toutes les combinaisons possibles entre 3 faisceaux (< 3 faisceaux : résultats incorrects et > 3 faisceaux : résultats identiques à l'utilisation de 3 faisceaux) (Figure 1. 17) ;
- les meilleurs plans en termes de résultats de la fonction objectif, sont ceux qui ne possèdent pas de faisceaux opposés. Notons que même si ce résultat était déjà connu, cette étude a permis de le vérifier numériquement.

A partir de ces conclusions, les auteurs ont développé une méthode de recherche multiple qui peut se définir comme une recherche exhaustive accélérée, dans le sens où

l'espace des solutions a été réduit conformément aux résultats précédents. Cette méthode consiste donc à explorer toutes les combinaisons possibles de 3 faisceaux, parmi un choix de 18 uniformément espacés par pas de 10° et excluant les faisceaux opposés. Seuls les 100 meilleurs plans correspondant aux 100 meilleures fonctions objectif sont ensuite conservés et une probabilité est attribuée à chaque angle constituant ces plans. Cette probabilité correspond au nombre de fois que chaque angle a été utilisé. Les meilleurs angles (probabilité supérieure à un seuil) sont alors sélectionnés et fixés, et les moins bons (probabilité inférieure à un seuil) sont éliminés de l'espace des solutions (Figure 1. 17). Tant que le nombre de faisceaux dont les incidences optimales ont été fixées, est inférieur au nombre de faisceaux désirés, d'autres incidences sont recherchées dans l'espace qui exclu les solutions les plus défavorables.

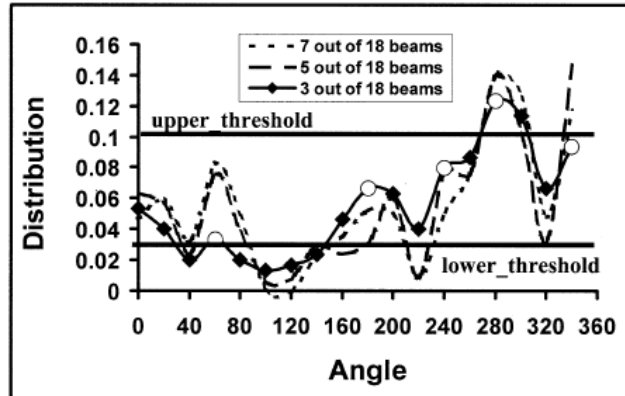


Figure 1. 17 : Schéma de Wang *et al.* [101] montrant, pour les 100 meilleurs plans de traitements à 3, 5 et 7 faisceaux, que les angles ayant la plus forte probabilité de sélection sont les mêmes pour une balistique à 3, 5 et 7 faisceaux. Les seuils supérieurs et inférieurs représentés, sont ceux utilisés pour distinguer les meilleurs angles (probabilité supérieure au seuil) des moins bons (probabilité inférieure au seuil).

Cette méthode, appliquée à deux plans de traitement du poumon et à un plan de traitement de la prostate, a montré des résultats très similaires à ceux obtenus avec la méthode de recherche exhaustive. Il faut toutefois noter que davantage de comparaisons doivent encore être faites pour valider la méthode de recherche exhaustive accélérée.

Cette dernière présente par ailleurs plusieurs inconvénients. L'un des principaux, est qu'elle repose sur l'établissement de deux seuils définis empiriquement par l'utilisateur pour distinguer les meilleurs angles des moins bons, ce qui ne permet pas de garantir que cette répartition soit la plus judicieuse. De plus, les angles considérées comme « meilleurs » d'après ce seuil, sont choisis manuellement par l'utilisateur ; dans le cas où deux faisceaux très proches sont au dessus du seuil, c'est à l'utilisateur de déterminer lequel des deux doit être conservé ou si les deux doivent l'être. Enfin, dans le but de réaliser une optimisation plus précise, l'espace des solutions dans lequel les incidences sont déterminées devrait sans doute être plus grand, c'est-à-dire que l'angle séparant deux faisceaux adjacents devrait être inférieur à 10° .

Potrebko *et al.* [112] ont également utilisé une méthode exhaustive afin de déterminer l'incidence optimale du premier faisceau d'une balistique equi-distribuée, dans le cas des traitements de la prostate en RCM. Partant de l'hypothèse que la plupart des plans de traitement de la prostate utilisent des faisceaux equi-distribués, ils cherchent simplement à optimiser l'orientation du premier faisceau dont dépendront les suivants. Pour cela, ils vont donc tester systématiquement toutes les balistiques de 5 et 7 faisceaux modulés dont les incidences de départ ($(0^\circ 72^\circ 144^\circ 216^\circ 288^\circ)$ et $(0^\circ 51^\circ 102^\circ 153^\circ 204^\circ 255^\circ 306^\circ)$) seront incrémentées par pas de 5° jusqu'à ce que l'angle du premier faisceau soit égal à l'angle de départ du second faisceau. La particularité de cette méthode est qu'elle ne nécessite pas

l'utilisation d'une fonction objectif et ne se base que sur un critère géométrique : la minimisation du volume d'intersection des faisceaux (VIF) dans un organe à risques donné (pas de critère dosimétrique comme dans la plupart des études). Ces auteurs ont en effet montré que le VIF dans un organe à risques, est proportionnel au volume de cet organe recevant une dose maximale. La balistique optimale sera donc celle permettant un VIF minimal.

Cette méthode d'optimisation des incidences semble intéressante car relativement rapide et simple à mettre en oeuvre. Cependant, le critère géométrique ne peut concerner qu'un organe à risques à la fois, c'est-à-dire que la même démarche doit être réitérée pour chaque organe à risques à prendre en compte. Des compromis doivent donc être faits par l'utilisateur, si plusieurs organes à risques doivent être épargnés. De plus, cette méthode ne tient pas compte de la couverture du volume cible. Elle ne semble donc permettre qu'une optimisation partielle.

A moins de « ruser », comme le propose Potrebko *et al.*, en utilisant des critères géométriques et des faisceaux equi-espacés, les méthodes exhaustives sont très coûteuses en temps de calcul. La plupart des auteurs ont donc eu recours à des méthodes de recherches non-exhaustives, itératives, visant à réduire le temps d'optimisation pour être compatible avec une utilisation en routine clinique.

II.3.4. Application des méthodes itératives déterministes à l'optimisation des incidences des faisceaux en RCMI

II.3.4.1. Application de la méthode de « Gaede et al. »

Gaede *et al.* [45] ont suggéré une méthode séquentielle de sélection des faisceaux optimaux (décrite p.29). Cette méthode a été appliquée à 3 fantômes géométriques définis en deux dimensions et représentant la géométrie des traitements de la prostate, du cerveau et du poumon. Chaque plan de traitement dont les incidences ont été optimisées par cette technique, a été comparé à un plan standard utilisant des faisceaux equi-espacés. Les résultats montrent des améliorations obtenues par les balistiques optimisées, en termes d'uniformité de couverture du volume cible et en termes de réduction de dose aux organes à risques tout en utilisant un nombre de faisceaux inférieur à celui utilisé par les plans equi-espacés. Notons néanmoins que les incidences optimales déterminées par l'algorithme sont de loin, non equi-espacées et non-intuitives dans le cas du fantôme simulant un plan de traitement de poumon par exemple. En effet, les angles sont tous compris entre 200° et 340° et on retrouve des faisceaux très proches, espacés de seulement 10° (faisceaux à 200° et à 210°). Les auteurs ont montré que le retrait de l'un ou de l'autre de ces faisceaux très proches entraînait une détérioration de la qualité du plan. On peut tout de même supposer qu'une telle balistique pourrait entraîner une augmentation de la dose à la peau et de la dose reçue par les tissus sains, ainsi que la présence de « points chauds » (points de dose très élevée, supérieure à la prescription).

II.3.4.2. Application de la programmation linéaire

Certaines publications récentes ont suggéré l'utilisation de la programmation linéaire et de la programmation linéaire mixte utilisant des variables entières et des variables continues afin d'optimiser simultanément les orientations et le nombre de faisceaux ainsi que les intensités des bixels [117].

L'utilisation de ces méthodes nécessite cependant une redéfinition de la fonction objectif afin de la rendre linéaire. Pour ce faire, les critères de dose et de dose-volume habituellement inclus dans la fonction objectif, peuvent être redéfinis par des contraintes d'inégalités linéaires (non incluses dans la fonction objectif) auxquelles peuvent s'ajouter des contraintes sur le nombre maximal de faisceaux à utiliser, sur l'espacement minimal entre deux faisceaux consécutifs, sur l'exclusion des faisceaux opposés....

La fonction objectif à minimiser peut alors être basée sur différents critères tels que la minimisation de la dose moyenne reçue dans les organes à risques [110, 118], la minimisation des intensités des faisceaux permettant de satisfaire toutes les contraintes sur le volume cible et les organes à risques (afin de couvrir suffisamment le volume cible et de réduire la dose à l'extérieur de ce volume)... Cette méthode permet donc, grâce à l'utilisation de la fonction objectif et des contraintes, d'augmenter le nombre de critères d'optimisation, et de les diversifier.

Craft *et al.* [92] ont par ailleurs utilisé la programmation linéaire pour effectuer une recherche *globale* afin de sélectionner les meilleures balistiques. Ils ont ensuite affiné la solution en effectuant une recherche *locale* à l'aide de l'algorithme des gradients dit méthode de quasi-newton, en supposant que la fonction objectif était convexe localement. Ils ont ainsi montré que la recherche locale a permis une amélioration de la fonction objectif de 6% sur un fantôme test représentant un cancer du pancréas.

II.3.5. Application des méthodes itératives stochastiques à l'optimisation des incidences des faisceaux en RCMI

II.3.5.1. Application de l'algorithme du recuit simulé

L'algorithme du recuit simulé a très souvent été cité dans la littérature pour optimiser les incidences de faisceaux dans le cas des traitements par RCMI.

Utilisé dans sa forme la plus directe (Figure 1. 8 p.31), cet algorithme consiste à sélectionner aléatoirement les combinaisons de faisceaux à tester (les balistiques), puis à optimiser les matrices de fluence pour chacune de ces balistiques sélectionnées. Chaque balistique est ensuite conservée avec une certaine probabilité.

Cette application directe de l'algorithme nécessite toutefois des temps de calcul très importants, non compatibles avec une utilisation en routine clinique. Pugachev *et al.* [102] ont ainsi estimé à 105h et à 210h le temps nécessaire pour déterminer la balistique optimale composée respectivement de 9 faisceaux coplanaires et de 9 faisceaux non coplanaires à partir de l'algorithme du recuit simulé qu'ils ont développé.

De nombreux auteurs ont alors essayé d'améliorer la vitesse de convergence vers la solution optimale, par différents moyens.

Djajaputra *et al.* [51] ont par exemple utilisé un recuit simulé accéléré (« Fast Simulated Annealing » en anglais, utilisant une loi de décroissance rapide de la température $T = T_0 / (1 + i)$ où i est le numéro de l'itération, et déterminant les combinaisons de faisceaux à tester selon une distribution de Cauchy-Lorenz et non selon une distribution normale), couplé à une méthode d'optimisation des intensités accélérée grâce à un algorithme de calcul de dose plus rapide (un kernel compact est calculé pour chaque angle, avant d'entrer dans la boucle du recuit simulé). Ces différentes accélérations ont permis à Djajaputra *et al.* d'obtenir des balistiques optimales en 1 à 2h pour des traitements de la prostate, et en 13 à 17h pour des traitements ORL.

D'autres auteurs tels que Rowbottom *et al.* et Pugachev *et al.* ont introduit des critères *a priori* visant à réduire au préalable l'espace des solutions, avant d'entrer dans la boucle d'optimisation des angles du recuit simulé.

Ainsi, Rowbottom *et al.* [100], partant de l'hypothèse qu'une optimisation des incidences des faisceaux doit permettre d'éviter les organes à risques distants de la tumeur et ayant une faible tolérance aux radiations, ont décidé d'éliminer de l'espace des solutions, tous les faisceaux passant par ces organes à risques. Ils ont donc développé une fonction objectif qui évalue la qualité de chaque faisceau individuellement, en regard de ce critère. Celle-ci détermine la dose primaire déposée dans un organe à risques donné pour un angle de bras et de table donnés (prise en compte des faisceaux non-coplanaires). Un seuil permettant d'éliminer les fonctions objectif trop élevées (déposant une dose primaire non négligeable dans l'organe à risques) est alors défini. L'espace des solutions est alors réduit à l'espace dans lequel aucun faisceau ne traverse d'organes à risques à faibles tolérances aux radiations. Un algorithme de recuit simulé accéléré (tel qu'utilisé par Djajaputra *et al.* [51]) prend ensuite le relais afin de déterminer la balistique optimale ; sa fonction objectif est basée sur des critères de dose et de dose-volume. Les auteurs ont montré que l'utilisation de 3 faisceaux d'orientations optimisées a permis d'améliorer les résultats obtenus avec 7 (ou 9) faisceaux equi-distribués, dans le cas d'une tumeur de la glande parotide (cf. Figure 1. 16 p.49). L'avantage de cette technique est qu'elle permet d'accélérer la recherche de la solution optimale grâce à la réduction au préalable, de l'espace des solutions. Néanmoins, elle impose qu'aucun faisceau ne traverse un organe à risques à faible tolérance aux radiations alors que dans certaines situations cela pourrait s'avérer intéressant (cf. paragraphe II.2.1 p.48). De plus, ces faisceaux sont éliminés individuellement, sans tenir compte de l'influence que pourraient avoir les autres faisceaux dans la balistique et sans tenir compte de la tolérance de dose autorisée pour les organes à risques. Enfin, le seuil permettant d'éliminer ou non les faisceaux en fonction de leur valeur de fonction objectif, est défini empiriquement.

Pugachev *et al.* [93, 107] ont réalisé une étude similaire où l'élimination au préalable de faisceaux considérés comme « mauvais », est basée sur le score BEVD (Beam's Eye View Dosimetric). Ce score évalue, pour chaque angle discrétisé par pas de 5°, la dose maximale délivrable au volume cible tout en respectant les tolérances des organes à risques. L'écart entre la dose délivrée (calculée par cette méthode), et la dose prescrite au volume cible est ensuite quantifiée. Le score BEVD s'exprime sous la forme suivante :

$$S_i = \frac{1}{N_T} \sum_{n \in T_{\text{target}}} \left(\frac{d_{ni}}{D_T^P} \right)^2 \quad \text{Equation 1. 18}$$

S_i est le score BEVD du faisceau d'orientation i , N_T est le nombre de voxels dans le volume cible, d_{ni} représente la dose délivrée au voxel n par le faisceau d'orientation i et D_T^P représente la prescription de dose au volume cible.

Dans une étude préliminaire, Pugachev *et al.* [107] déterminaient manuellement les incidences optimales en choisissant celles dont les scores BEVD étaient optimaux, puis si le nombre total de faisceaux requis n'était pas atteint, ils recherchaient, toujours manuellement, d'autres orientations suffisamment espacées et dont les scores étaient relativement élevés par rapport aux autres. De cette façon, ils obtenaient une balistique considérée comme optimale.

Ils ont ensuite automatisé cette méthode en calculant, avant l'étape d'optimisation des intensités des bixels, la probabilité qu'avait chaque balistique d'être la balistique optimale, en se basant sur le score BEVD obtenu pour chacun des faisceaux de cette balistique [93]. Dans le cas où cette probabilité était faible, l'algorithme ne passait pas à l'étape suivante (optimisation des intensités des bixels) et une nouvelle balistique à tester était alors fournie par le recuit simulé. L'incorporation de ces connaissances *a priori* dans l'algorithme

d'optimisation des incidences des faisceaux, a permis de réduire considérablement son temps d'exécution et sa vitesse de convergence. L'utilisation du critère BEVD permet par ailleurs de s'assurer que tous les faisceaux utilisés couvrent suffisamment le volume cible et que les tolérances des organes à risques ne sont pas dépassées. Ce critère semble bien représenter l'objectif clinique mais pourrait être amélioré en incluant des contraintes dose-volume.

Néanmoins, le problème de cette méthode, comme celle de Rowbottom *et al.*, est que le score de chaque faisceau est analysé individuellement : l'inter-dépendance des faisceaux constituant la balistique n'est donc pas prise en compte. Comment peut-on garantir que la combinaison de n faisceaux individuellement optimums, permettent de déterminer la balistique optimale ? En effet, il ne paraît pas du tout évident qu'un faisceau ayant un excellent score BEVD lorsqu'il est le seul utilisé soit également optimal lorsqu'il est utilisé en combinaison avec d'autres faisceaux. Inversement, un faisceau pourrait avoir un score très faible lorsqu'il est le seul utilisé, et se révéler indispensable lorsqu'il est utilisé en combinaisons avec d'autres.

Wang *et al.* [101] ont ainsi démontré, en comparant leurs résultats à ceux de Pugachev *et al.*, que l'utilisation du seul critère BEVD évaluant la qualité de chaque faisceau individuellement, ne conduit pas à la sélection des mêmes angles que ceux choisis en testant de manière exhaustive toutes les combinaisons existant par exemple entre 2 ou 3 faisceaux. Ceci semble donc provenir du fait que l'inter-dépendance des faisceaux, n'est pas prise en compte. Par conséquent, l'utilisation de critères évaluant la qualité de chaque faisceau sans tenir compte de l'influence des autres faisceaux constituant la balistique, ne semble pas adaptée pour déterminer la balistique optimale.

II.3.5.2. Application de l'algorithme génétique

Li *et al.* [111], Schreibmann *et al.* [119] et Hou *et al.* [108] ont développé des algorithmes génétiques permettant d'optimiser les incidences des faisceaux.

La population aléatoire initiale constituée de n chromosomes possédant m gènes, correspond ici à n balistiques possédant m faisceaux d'angles distincts (tous les gènes d'un chromosome sont différents). La capacité de chaque chromosome à se rapprocher de la balistique optimale est alors évaluée par la fonction « Fitness » basée sur des critères de dose et de dose-volume, c'est-à-dire que pour chaque balistique, les intensités des bixels sont optimisées. Lorsque le critère d'arrêt est atteint, le chromosome ayant la meilleure valeur de « Fitness » est alors considéré comme la meilleure balistique.

Les auteurs montrent que cette méthode a permis d'améliorer les distributions de dose obtenues manuellement par essais successifs ou utilisant des faisceaux equi-distribués. Néanmoins, cette méthode nécessite un très grand nombre d'évaluation de la fonction objectif, puisque celle-ci doit être évaluée pour chaque balistique et à chaque itération. Du fait de la taille très importante du problème, ces appels à la fonction objectif peuvent ralentir considérablement l'algorithme. Par ailleurs, comme nous l'avons déjà souligné, le problème engendré par cette méthode est que la population de départ doit être parfaitement représentative du problème. Idéalement pour en être sûr, il faudrait donc que la population initiale couvre tout le domaine, c'est-à-dire qu'elle contienne toutes les combinaisons possibles d'orientation de faisceaux. Ceci n'étant pas réalisable en pratique, la détermination de la solution optimale dépendra donc toujours très fortement de la population initiale.

II.3.5.3. Application de l'algorithme des essaims particuliers

Une première étude utilisant l'algorithme des essaims particuliers pour optimiser les incidences des faisceaux en RCMI, a été récemment réalisée par Li *et al.* [120]. Chaque agent représentait une balistique potentiellement solution, et les matrices de fluence de chaque balistique étaient optimisées séparément par un algorithme des gradients conjugués. Li *et al.* ont montré la faisabilité de cette méthode sur deux cas cliniques (prostate et ORL), et les résultats révèlent une amélioration de la distribution de dose par rapport aux plans dont les orientations de faisceaux ont été déterminées manuellement. Ils affirment que cette technique est une technique prometteuse, au moins aussi performante, voire plus, que l'algorithme génétique auquel on peut la comparer, mais que de nombreux développements sont encore nécessaires avant de pouvoir l'utiliser en clinique.

II.3.5.4. Application des Réseaux de Neurones Artificiels (RNA)

Bien que cette approche soit intéressante, elle est encore très peu utilisée en radiothérapie. A notre connaissance, aucun auteur n'a encore utilisé les RNA pour optimiser les incidences des faisceaux en RCMI. En revanche, Hosseini *et al.* [121] et Rowbottom *et al.* [122] ont utilisé cette méthode pour pré-optimiser les plans des traitements ORL et prostate en radiothérapie conformationnelle sans modulation d'intensité. La base de connaissances était constituée en entrée, des informations géométriques et volumétriques de la tumeur et des organes à risques, et en sortie, de la balistique considérée optimale par un groupe d'experts radiothérapeutes/physiciens. Pour Hosseini *et al.*, la balistique de sortie était constituée des angles de bras, des angles des filtres en coin et des pondérations tandis que pour Rowbottom *et al.*, elle était uniquement constituée des incidences des faisceaux, les pondérations étant optimisées séparément par un algorithme de recuit simulé.

Une fois l'étape d'apprentissage terminée, les auteurs ont montré que les RNA étaient capables de classer toute nouvelle entrée en fonction de ses informations géométriques et volumétriques, et de lui associer un plan de traitement (incidences des faisceaux, angles des filtres en coin et pondérations) parmi ceux de la base de connaissances établie. Ils ont donc montré leur faisabilité en radiothérapie conformationnelle classique.

Une fois l'apprentissage terminé, les auteurs affirment que la solution optimale sera trouvée plus rapidement qu'avec les méthodes algorithmiques basées uniquement sur la minimisation d'une fonction objectif. Néanmoins, cette méthode présente de nombreux inconvénients liés à la phase d'apprentissage. En effet, afin d'obtenir une base de connaissances la plus compétente possible, les RNA nécessitent un nombre de données patients très élevé. Il s'agit de plus d'établir une base de connaissances par localisation (ORL, sein, prostate...) et de disposer pour chacune d'elles, d'une gamme importante de paramètres d'entrée différents permettant de représenter le plus grand nombre de cas possibles. L'application de cette méthode en clinique contraindrait donc chaque hôpital à se constituer sa propre base de données, ce qui poserait le problème d'homogénéité des méthodes de traitement d'un centre à l'autre. Par ailleurs, cette méthode ne semble plus adaptée dès lors que la RCMI est utilisée, du fait du trop grand nombre de paramètres constituant les « entrées » et les « sorties » : les combinaisons entre incidences de faisceaux et matrices de fluence sont en effet, quasiment infinies.

Pour ces différentes raisons, nous avons écarté l'éventualité d'utiliser cette méthode pour optimiser les incidences des faisceaux en RCMI.

Dès la mise en place de la RCMI dans les années 1995 aux Etats-Unis, la question du choix du nombre de faisceaux et de leurs incidences a été soulevée. Comme nous l'avons montré, il s'agit d'un problème complexe et non intuitif, auquel de nombreux auteurs ont essayé d'apporter des solutions grâce à l'utilisation de méthodes d'optimisation très variées. Cette optimisation devrait permettre à la fois d'améliorer la qualité des résultats obtenus manuellement, et de libérer du temps physicien consacré à l'étape de planification.

Lorsque la balistique de traitement est établie et que le plan de traitement résultant est conforme aux objectifs cliniques, validé conjointement par un médecin et un physicien, des contrôles de qualité destinés à vérifier la réalisation pratique du plan de traitement, sont réalisés. Ces contrôles pré-traitement constitue notre deuxième axe de travail dont l'étude de la bibliographie est présentée dans le chapitre III.

Chapitre III Les contrôles qualité pré-traitement en RCMI

Introduction

La Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (RCMI) génère des distributions de dose caractérisées par des régions de fortes et faibles doses et de forts et faibles gradients de dose à l'intérieur du champ d'irradiation. Il en résulte des distributions de dose complexes en trois dimensions qui peuvent entraîner des difficultés de réalisation du calcul de la dose par le TPS d'une part, et de la délivrance de la dose par l'accélérateur d'autre part. Pour cela, des contrôles qualité pré-traitement (sur fantôme) visant à s'assurer que la distribution de dose planifiée par le TPS correspond effectivement à la distribution de dose mesurée en sortie de l'accélérateur, sont donc réalisés.

Dans ce chapitre nous nous intéresserons tout d'abord à la réalisation pratique des contrôles qualité pré-traitement en RCMI. Nous verrons ensuite l'intérêt que représente l'utilisation d'une démarche processus basée sur des principes statistiques pour améliorer l'efficacité (temps et performance) des contrôles pré-traitement. Nous introduirons enfin la Maîtrise Statistique des Processus (MSP) et les principaux concepts sur lesquels elle est basée.

III.1. Réalisation pratique des contrôles qualité pré-traitement

III.1.1. Principe de réalisation

La première étape de réalisation des contrôles pré-traitement consiste à créer dans le TPS, un « plan de traitement hybride » qui servira à la simulation de toutes les conditions expérimentales utilisées pour cette étape de vérification. Il s'agit pour cela de créer sur le TPS, un fantôme identique à celui utilisé pour les mesures de vérification. Ce fantôme peut être soit directement modélisé sur le TPS (à l'aide des outils de contourage), soit obtenu grâce à l'acquisition scanner d'un fantôme réel. Les fluences modulées calculées du plan de traitement du patient sont ensuite exportées vers le plan hybride sans aucune modification. Le nombre d'Unités Moniteurs (UM) de chaque faisceau étant conservé dans le plan hybride, la dose résultante doit être recalculée à l'intérieur du fantôme.

La seconde étape de réalisation des contrôles pré-traitement qui consiste à mesurer la dose dans le fantôme, peut alors être effectuée. Pour cela, deux méthodes peuvent être utilisées :

- la méthode dite « faisceau par faisceau » qui consiste à contrôler séparément chaque faisceau d'irradiation nécessaire au traitement du patient, en repositionnant systématiquement l'angle du bras de l'accélérateur à 0°. Cette méthode requiert préférentiellement l'utilisation d'un fantôme homogène parallélépipédique.
- la méthode dite de vérification globale qui consiste à reproduire le plan de traitement complet du patient dans le fantôme, et à vérifier la dose cumulée résultant de l'ensemble des faisceaux, chaque faisceau conservant l'angle réel du bras de l'accélérateur utilisé pour le traitement du patient. Cette méthode requiert préférentiellement l'utilisation d'un fantôme cylindrique (ou anthropomorphique).

Ces deux méthodes de vérifications étant équivalentes, le choix de l'une ou l'autre appartient à l'utilisateur [123, 124].

La dernière étape consiste à comparer la dose planifiée, calculée par le TPS, avec la dose mesurée en sortie de l'accélérateur par l'une de ces deux méthodes. L'écart entre les doses est enfin évalué par rapport aux tolérances pré-établies.

III.1.2. Particularités des faisceaux modulés à prendre en compte dans le choix des méthodes et des moyens de mesure

Du fait de la présence de gradients de dose complexes en trois dimensions, la vérification des distributions de dose en RCMI nécessite l'utilisation de méthodes et de moyens de mesures adaptés afin d'obtenir des résultats avec une bonne précision. Idéalement, un détecteur tridimensionnel serait donc recommandé et les caractéristiques idéales qu'il devrait posséder sont les suivantes [123] :

- un matériau équivalent « tissus » ;
- une sensibilité élevée ;
- une haute résolution spatiale ;
- une réponse indépendante à l'énergie, au débit de dose, à l'orientation du faisceau ;
- une réponse linéaire dans une large gamme de dose.

Bien que de nouveaux détecteurs permettant de mesurer précisément la dose de manière bidimensionnelle (matrices 2D, dosimétrie portale) ou tridimensionnelle (gels dosimétriques), soient apparus sur le marché, ils ne sont pas encore considérés comme détecteurs de référence pour les mesures en RCMI et tous les centres n'en sont pas encore équipés. Par conséquent, les vérifications dosimétriques pré-traitement en RCMI nécessitent traditionnellement de procéder à des mesures en dose absolue et en dose relative à l'aide de différents détecteurs fournissant des informations complémentaires sur la valeur de la dose. En effet, la chambre d'ionisation étant le détecteur de référence pour les mesures de dose absolue en RCMI [124-126], on est obligé de lui adjoindre l'utilisation d'un détecteur bidimensionnel mesurant la dose relative en différents plans transversaux du patient (et reconstruisant ainsi le patient en 3D) ou d'un détecteur tridimensionnel. Il s'agit alors de vérifier d'une part la bonne correspondance entre les distributions de doses relatives calculées et mesurées, et d'autre part le bon accord entre la dose absolue calculée et la dose absolue mesurée en un point défini, dans un fantôme.

La validation finale du plan de traitement se fait donc actuellement en combinant les mesures de la dose absolue avec celles de la dose relative, sachant que, comme l'affirme Zefkili *et al.* [123], ce sont les mesures de la dose absolue qui jouent en pré-traitement **un rôle primordial et décisif** sur l'éventuelle réalisation du traitement par RCMI. En effet, si les écarts entre la dose absolue mesurée et la dose absolue calculée dépassent le niveau de tolérance préalablement fixé, le plan de traitement doit être abandonné au profit d'un nouveau plan calculé ou d'un traitement conformationnel non modulé.

III.1.2.1. Vérification de la dose absolue

Actuellement, la chambre d'ionisation cylindrique à cavité d'air est toujours le détecteur de référence pour mesurer la dose absolue en RCMI [124-126]. Toutefois, son utilisation nécessite quelques précautions du fait de la modulation des faisceaux. En effet, cette dernière peut entraîner la présence d'un gradient de dose élevé à proximité du point de mesure ainsi qu'un défaut d'équilibre électronique latéral [123], qui sont autant de critères préconisant l'utilisation d'une chambre d'ionisation de très petit volume. Il faut néanmoins garder à l'esprit qu'un volume de faible dimension peut aussi entraîner des incertitudes sur le positionnement et sur la lecture obtenue. En effet, le signal recueilli est d'autant plus faible que le volume de mesure est petit, ce qui va réduire le rapport signal/bruit [37]. Leybovitch *et al.* [127] ont étudié l'influence du volume de détection en comparant trois chambres d'ionisation de volumes différents : 0,6 ; 0,125 et 0,009 cm³, et ont montré que la sensibilité de la chambre diminue avec le volume de détection et que le courant de fuite peut réduire de manière significative le nombre de charges collectées dans le cas d'une chambre à faible sensibilité, c'est-à-dire à faible volume. Ce phénomène se réduit fortement dès lors que le volume de détection augmente, grâce à l'augmentation du signal recueilli qui n'est plus perturbé. En conclusion les auteurs affirment que, bien que les détecteurs de faibles volumes permettent une excellente précision sur la position du point de mesure, leur utilisation reste délicate du fait de la faible amplitude du signal recueilli. Le choix du volume de détection résulte donc de compromis et est un critère à considérer en priorité pour le choix d'une chambre d'ionisation.

D'autres détecteurs tels que le détecteur diamant, les semi-conducteurs, les MOSFETs, les dosimètres thermoluminescents, ou les films radiographiques peuvent également être utilisés pour effectuer des mesures de dose absolue, mais leur utilisation nécessite de prendre beaucoup de précautions. Actuellement, de nombreuses études montrent également la faisabilité et l'intérêt de l'utilisation de la dosimétrie portale [128-131] ainsi que des matrices 2D de chambres d'ionisation ou de diodes [132, 133] pour la vérification en dose absolue des champs modulés. L'avantage de ces détecteurs est que, contrairement à la chambre d'ionisation, ils permettent d'obtenir une information de la distribution de dose en 2 dimensions, et contrairement aux films radiographiques, leur réponse peut être immédiatement analysée et est très stable. Ils constitueront certainement très prochainement les détecteurs de référence pour les mesures en RCMI.

III.1.2.2. Vérification de la dose relative

Traditionnellement, les vérifications des distributions de dose relatives sont effectuées à l'aide des films, lesquels présentent une résolution spatiale très élevée. Toutefois, la mise sur le marché de nouveaux détecteurs semble faire évoluer les pratiques vers l'utilisation préférentielle de détecteurs dont la réponse peut immédiatement être analysée. Il s'agit essentiellement des matrices de détecteurs 2D ainsi que de la dosimétrie portale précédemment citées. Par ailleurs, plusieurs équipes ont montré l'intérêt de la dosimétrie par gel dosimétrique utilisant l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) pour permettre une analyse dosimétrique volumique (3D) [134, 135]. Cette méthode est cependant difficilement applicable en routine clinique car sa mise en oeuvre est complexe et elle nécessite que le service de radiothérapie ait accès à une IRM.

III.1.3. Etablissement des tolérances

Pour les techniques de traitement conformationnelles « classiques » sans modulation d'intensité et utilisant des faisceaux de photons de hautes énergies produits par des accélérateurs linéaires, l'incertitude globale de la mesure de la dose absolue par chambre d'ionisation, est connue. En effet, elle a été estimée précisément à chaque étape du traitement, depuis l'étalonnage du faisceau jusqu'à la délivrance de la dose. L'incertitude relative ainsi estimée est de 5,1% en considérant l'analyse des résultats cliniques (c'est-à-dire retrait des incertitudes des quantités et des constantes physiques fondamentales). Les résultats intermédiaires conduisant à ce chiffre sont présentés dans l'annexe A. de la CIPR 86 [136]. Par suite, des niveaux de tolérances ont pu être définis dans le cadre du réseau européen de contrôle de qualité EQUAL-ESTRO : un écart de $\pm 3\%$ entre la dose calculée par EQUAL et la dose mesurée par le centre a été défini comme niveau de tolérance optimal et un écart compris entre ± 3 et $\pm 5 \%$ comme niveau de tolérance acceptable.

Pour les techniques de traitement particulières et complexes telles que la RCMI, on ne trouve pas en revanche, de documents spécifiant précisément l'incertitude de la mesure globale de la dose, la seule indication étant de considérer une incertitude plus grande que celle établie pour les techniques « classiques ». Ainsi, l'annexe A. de la CIPR 86 souligne « lorsque les patients sont traités avec des procédures sophistiquées [on peut supposer que la RCMI fait partie de cette catégorie], les incertitudes (et la probabilité des erreurs dans la délivrance d'un traitement) sont supposées augmenter, de telle sorte que le chiffre de 5% peut être assez souvent dépassé ». De même, Ezzell *et al.* [126] dans un rapport de l'AAPM publié en 2003, affirment, à propos des contrôles de qualité pré-traitement en RCMI : “there is a developing consensus that a reasonable action level for ion chamber measurements in high dose, low gradient regions is 3% to 4% , with the understanding that small field and localized gradients may cause additional uncertainties in some cases.” On comprend là encore, la difficulté d'établir une tolérance en RCMI, puisque l'on ne sait pas chiffrer les incertitudes entraînées par les petits champs et les gradients de dose très souvent présents dans les faisceaux modulés. Comme l'affirmaient Budgell *et al.* en 2005 [137], on peut dire qu'en 2008 il n'y a toujours pas de consensus officiel sur ce qu'on appelle « tolérances acceptables » en RCMI, ni pour l'utilisation des films, ni pour l'utilisation de la chambre d'ionisation.

Par conséquent, les tolérances rapportées dans la littérature pour les mesures de doses absolues et relatives en RCMI, sont variables et généralement comprises entre ± 3 et $\pm 6 \%$ d'écart entre la dose calculée et la dose mesurée, selon la valeur du gradient de dose et la méthode dosimétrique utilisée [1, 138-141]. Enfin, quand bien même des tolérances sont suggérées, il n'est pas clairement spécifié si ces tolérances doivent être appliquées pour la méthode « faisceau par faisceau » ou pour la méthode globale. De plus, il n'est pas clairement spécifié si toute la distribution de dose doit satisfaire la tolérance, ou seulement une portion majoritaire de celle-ci (cas des mesures en 2D).

En France, le document de référence concernant l'établissement des tolérances en RCMI pour les tumeurs ORL, est l'article écrit par le GORTEC (Groupe d'Oncologie Radiothérapie des tumeurs de la Tête Et du Cou) [123]. Cet article préconise différentes tolérances selon le type de mesure (dose absolue ou dose relative) et le mode de vérification (analyse faisceau par faisceau ou analyse globale) utilisés.

Ces tolérances ont été établies à partir des résultats des contrôles qualité pré-traitement de 108 patients réalisés par 12 centres français et belges (étude effectuée en 2004), soit un total de 811 faisceaux. L'écart entre la dose calculée et la dose mesurée a été évalué pour chaque faisceau à l'aide de la méthode « faisceau par faisceau ». Sur la base de ces données, les auteurs ont défini un niveau de tolérance acceptable en recherchant la valeur

correspondant à 2 écarts-types de la distribution de ces écarts considérée normale, et représentant donc 95% des valeurs. Ils recommandent alors un niveau de tolérance de $\pm 4\%$ entre la dose calculée et la dose mesurée par chambre d'ionisation, lorsque la méthode « faisceau par faisceau » est utilisée.

En ce qui concerne le niveau de tolérance sur la dose totale cumulée délivrée par l'ensemble des faisceaux de traitement conservant leurs incidences réelles, il a été proposé à $\pm 5\%$ afin de prendre en compte l'effet de gravité dû à la rotation du bras ainsi que la variation relative de la dose/UM en fonction de l'angle du bras de l'accélérateur. Une condition supplémentaire sur la tolérance autorisée pour chaque faisceau a été ajoutée, à savoir : l'écart entre la dose calculée et la dose mesurée peut être supérieur à $\pm 4\%$ pour un ou deux faisceaux, à conditions que l'écart de la dose cumulée calculée et de la dose cumulée mesurée, soit inférieur à 5%.

III.1.4. Fréquence des contrôles

De même que pour l'établissement des tolérances, il n'existe pas de textes officiels ou de recommandations concernant la fréquence de réalisation des contrôles de qualité pré-traitement en RCMI. Celle-ci est généralement déterminée par chaque équipe, en fonction de l'expérience et de la confiance acquise en RCMI. Ainsi, on distingue généralement la période d'apprentissage de la technique de la période de routine.

Pendant la période d'apprentissage de la RCMI, il est communément admis que les contrôles doivent être plus fréquents et plus complets que dans la période de routine [123, 137]. Ainsi, le GORTEC conseille par exemple d'effectuer les contrôles systématiquement avant la première séance de traitement du patient ainsi que périodiquement pendant le traitement du patient, de manière quotidienne ou hebdomadaire [123].

Pendant la période de routine, il est généralement recommandé d'effectuer les contrôles avant la première séance de traitement du patient [123, 124]. Cependant, dès 2003, Marcié *et al.* [1] affirmaient : « la quantité de mesures à réaliser est très importante et un consensus des participants devra définir s'il est possible d'alléger les contrôles après un nombre suffisant de patients traités ». En 2004, le GORTEC précise qu'après la période d'apprentissage, si les contrôles doivent être allégés, ils devront être relayés par des contrôles périodiques plus génériques tels que le contrôle du collimateur multilame (MLC) [123] en mode dynamique par la méthode des fentes glissantes dynamiques [7] ou par la méthode du « garden fence » [87]. Cette question de la nécessité des contrôles lorsqu'un niveau suffisant de la technique a été atteint, a par ailleurs fait l'objet d'un débat publié en 2003 [142, 143], et reste d'actualité.

A notre connaissance, seuls Budgell *et al.* [137] ont suggéré un protocole clair et progressif de réduction des vérifications pré-traitement, lequel est constitué des trois phases suivantes :

- pour le premier groupe de patients (10 au minimum), ils suggèrent que des contrôles complets incluant des mesures par chambre d'ionisation et par films radiographiques échantillonnant la distribution de dose 3D dans le patient (soit plusieurs films), soient réalisés.
- pour le second groupe de patients (30 au minimum), ils suggèrent qu'un programme réduit de mesures soit établi en contrôlant uniquement une seule distribution de dose en 2D avec les films radiographiques (soit un seul film), tout en poursuivant les mesures avec la chambre d'ionisation
- enfin, ils affirment que si les résultats ont été cohérents et dépourvus d'erreurs significatives pendant les étapes précédentes, alors les vérifications pré-traitement pourraient être allégées, à condition que des « barrières de sécurité » telles que le

contrôle d'un « plan standard RCMI » à intervalles réguliers ou la vérification occasionnelle d'un plan de traitement, soient mises en place pour s'assurer qu'aucune dérive du TPS ou de l'accélérateur n'ait eu lieu.

Bien que cohérente, cette procédure repose sur l'expérience acquise dans le sens où la « cohérence » des résultats et la définition d'une « erreur significative » ne sont pas quantifiés. De plus, le nombre de patients constituant chaque groupe a été déterminé empiriquement.

Il n'existe donc pas, à notre connaissance, d'étude démontrant objectivement si une réduction du nombre de contrôles peut être envisagée ou non.

En grande majorité en France, en période de routine, ces contrôles pré-traitement sont donc effectués systématiquement avant la première séance de traitement du patient et pour tous les faisceaux nécessaires à son traitement : on pratique donc le contrôle à 100%, qui nécessite des moyens humains et matériels importants (détaillés dans le chapitre IV et dans la Partie 3).

En conclusion, bien que de nombreuses études s'intéressent à la mise en place de nouvelles procédures et de nouveaux détecteurs toujours mieux adaptés aux contrôles pré-traitement en RCMI, nous avons pu constater qu'il existe peu d'études sur la nécessité de ces contrôles. Comme le soulignait Niemierko en 2004 [144], il y a beaucoup d'informations décrivant « comment réaliser ces contrôles » mais peu expliquant « pourquoi ils doivent être faits ».

III.2. Intérêt d'une démarche processus basée sur des principes statistiques pour améliorer l'efficacité (temps et performance) des contrôles pré-traitement

III.2.1. Intérêt de la démarche processus

Actuellement, la méthode d'analyse des contrôles qualité pré-traitement consiste à analyser individuellement chaque contrôle (soit le résultat de la vérification « faisceau par faisceau » soit le résultat de la vérification globale) en évaluant l'écart entre la dose calculée et la dose mesurée, par rapport aux tolérances pré-établies par l'utilisateur (également appelées limites de spécification). Généralement on procède de la façon suivante :

- lorsque le résultat est à l'intérieur des tolérances, le contrôle est validé ;
- lorsque le résultat est à l'extérieur des tolérances : la cause responsable de ce résultat est recherchée et des actions correctives visant à rétablir le résultat à l'intérieur des tolérances, sont entreprises.

Cette méthode donne donc tout pouvoir aux tolérances, alors que, comme nous venons de le voir, elles sont établies empiriquement selon l'expérience acquise en RCMI, par chaque établissement.

Il s'agit de plus d'une analyse binaire (intérieur – extérieur des tolérances) qui permet bien de situer le résultat présent, mais qui ne donne pas d'information permettant d'expliquer

pourquoi la valeur est dans les tolérances ou pourquoi elle n'y est pas. Cette méthode ne permet donc pas d'améliorer la performance globale du processus⁴ de contrôle qualité [145].

En effet, si l'on prend l'exemple d'un résultat de contrôle situé dans les tolérances comme le montre la Figure 1. 18, l'analyse individuelle nous conduira à valider ce contrôle (puisque'il est à l'intérieur des tolérances) sans se rendre compte que cette valeur appartient en fait à un processus dont la valeur moyenne est décentrée par rapport à la cible ou dont la dispersion est beaucoup trop importante, prédisant une forte proportion de valeurs hors tolérances. Ce manque d'information provient du fait que chaque valeur est analysée individuellement sans tenir compte de l'historique des valeurs passées. Il est alors impossible de détecter une tendance dans l'évolution du processus, et par conséquent d'anticiper une dérive. Seule l'analyse *a posteriori* des valeurs hors tolérances pourra être réalisée.

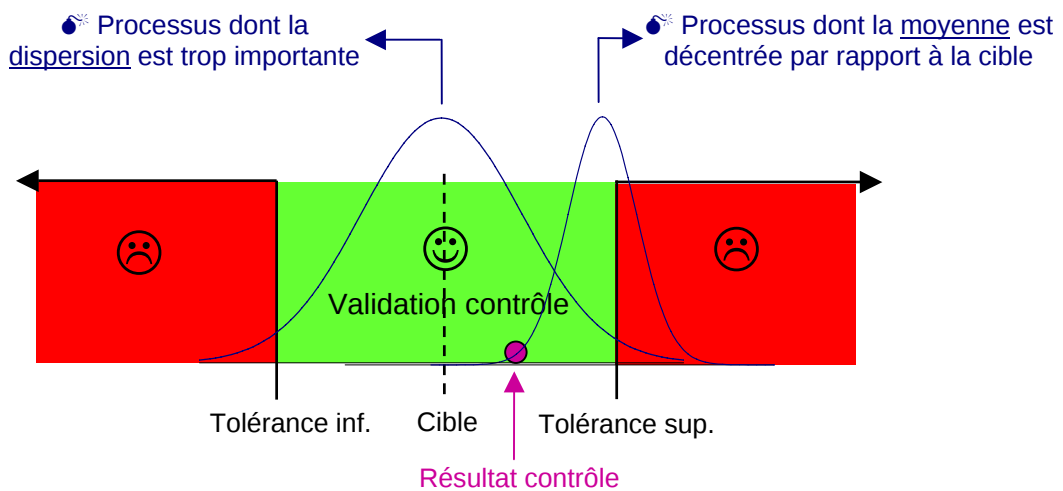


Figure 1. 18 : Schéma montrant qu'une analyse individuelle des résultats des contrôles ne permet pas de mettre en évidence une dérive de l'ensemble des valeurs due par exemple à un décentrage de la moyenne ou à une dispersion trop importante.

Cet exemple montre bien qu'en plus d'analyser séparément chaque valeur, il faut tenir compte du fait qu'elles appartiennent toutes au même processus de contrôle qualité. C'est donc en suivant le comportement du processus dans le temps, lequel tient compte de l'historique des valeurs passées, que l'on pourra prédire l'évolution des valeurs individuelles suivantes. Ce changement de point de vue est donc nécessaire pour passer d'une analyse *a posteriori* à une analyse *a priori*.

Notons également sur l'aspect technique, que le suivi du processus permet de simplifier l'analyse des données puisqu'au lieu d'analyser individuellement toutes les valeurs, seuls trois paramètres sont à présent suffisant pour décrire le comportement global du processus : la forme de la distribution des valeurs, son centrage (la position de sa valeur moyenne) et sa dispersion.

⁴ Selon la définition de l'ANAES, un processus est un ensemble complexe de tâches à effectuer pour réaliser une activité.

III.2.2. Intérêt de l'outil statistique

L'outil statistique permet, à partir d'échantillons de valeurs, d'estimer les paramètres du processus global (moyenne et écart-type par exemple) afin de prévoir son évolution et notamment sa proportion de valeurs hors tolérances. Ceci permettra donc d'anticiper les dérives et de prendre des décisions avant que les valeurs ne soient hors tolérances.

De plus, comme nous l'avons évoqué précédemment, le contrôle pré-traitement est une opération qui mobilise des ressources humaines et matérielles importantes pouvant constituer un frein au développement clinique de la RCMI, alors qu'*a priori* il n'apporte pas de valeur ajoutée à la technique elle-même. De ce fait, comme cela a été suggéré par différents auteurs, il serait intéressant de pouvoir diminuer le nombre de contrôles tout en conservant un niveau de qualité et de fiabilité optimums. L'outil statistique permet d'envisager une réponse rationnelle à cette question, puisqu'il permet d'estimer la population totale à partir d'échantillons.

Il apparaît donc judicieux d'utiliser une démarche processus couplée à l'utilisation des statistiques afin d'une part, d'augmenter la sécurité en anticipant les dérives, et d'autre part, de déterminer statistiquement si une réduction du nombre de contrôle peut être envisagée tout en conservant un niveau de qualité optimal.

La méthode permettant simultanément de remplir ces deux objectifs est **la Maîtrise Statistique des Processus (MSP)** qui est une méthode statistique basée sur une démarche processus. Cette méthode, initialement développée par l'industrie, a notamment fait l'objet d'un document publié par l'HAS en 2004 [146], visant à montrer l'intérêt de cette méthode encore trop peu utilisée dans le domaine de la santé, pour étudier le comportement des processus.

III.3. La Maîtrise Statistique des Processus (MSP)

III.3.1. L'ennemi de la qualité : la variabilité des processus

L'approche de la Maîtrise Statistique des Processus (MSP) définit la qualité comme une caractéristique ou un ensemble de caractéristiques qui font qu'un produit ou un service est satisfaisant pour le client, c'est-à-dire conforme à ses tolérances, à ses spécifications [147].

Or l'ennemi de la qualité est la variabilité [145], laquelle peut se manifester tout au long du processus, au niveau d'un ou plusieurs éléments fondamentaux le constituant : Main d'œuvre, Matière, Milieu, Méthodes et Machines (théorie des 5 M d'Ishikawa) (Figure 1. 19).

Il est donc nécessaire de maîtriser la variabilité du processus pour réduire les coûts de non-qualité et par conséquent, pour augmenter la qualité.

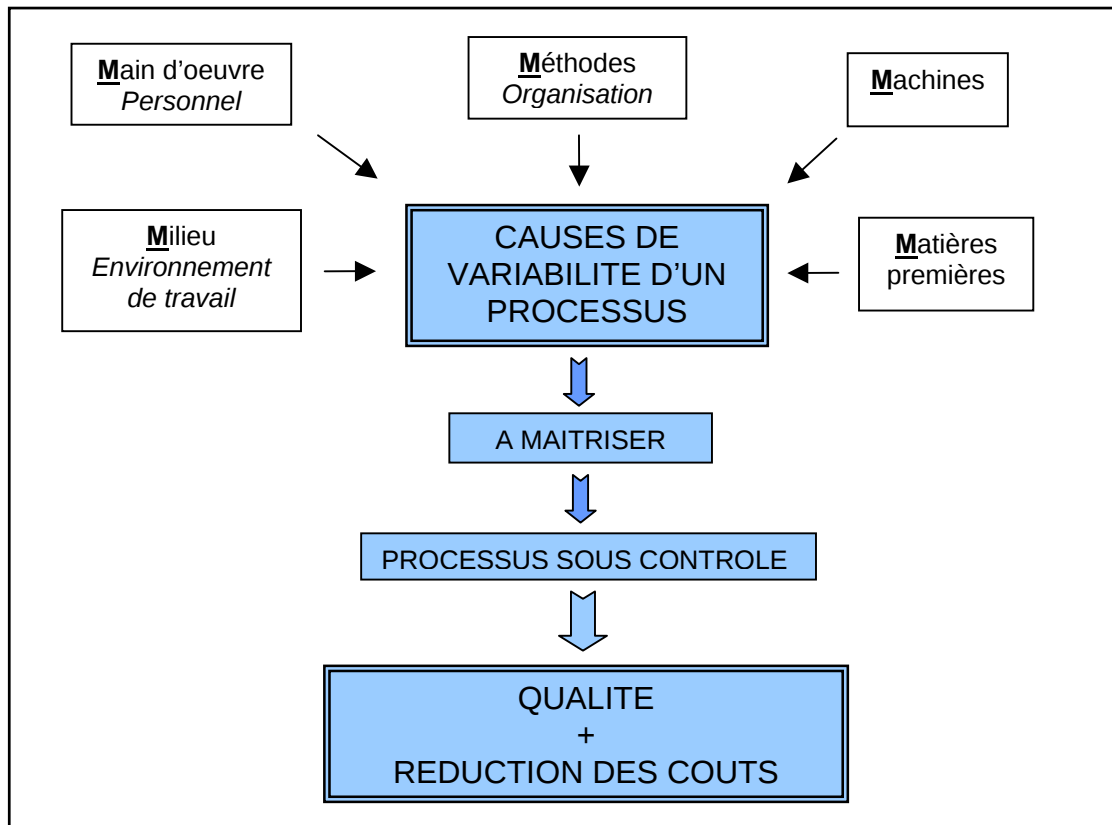


Figure 1. 19 : Schéma représentant les idées directrices conduisant à l'amélioration de la qualité avec la méthode MSP

Ceci implique deux actions principales :

- La mise en place d'indicateurs permettant de suivre la qualité du processus dans le temps ;
- La détection puis la suppression des effets des causes de variabilité perturbant le processus.

Ces deux actions peuvent être réalisées conjointement à l'aide de deux outils fondamentaux de la MSP :

- **Les indicateurs de capacité⁵ ;**
- **Les cartes de contrôles.**

⁵ Capacité : terme francisé de l'anglais « capability », spécifique à la Maîtrise Statistique des Processus.

III.3.2. Capabilité et cartes de contrôles : deux outils fondamentaux complémentaires

Une étude de **capabilité** permet de définir, à l'aide d'**indicateurs chiffrés**, si le processus de production (quel qu'il soit), est apte à fournir un produit ou un service avec le niveau de qualité requis, c'est-à-dire apte à produire des valeurs respectant les tolérances du client.

Les **cartes de contrôle** permettent quant à elles, à l'aide de graphiques visualisant l'évolution du processus dans le temps, de détecter, voire d'anticiper les effets des causes de variabilité perturbant le processus (les causes assignables), afin de maintenir et d'améliorer sa capabilité. Le lecteur pourra se reporter à la Figure 3. 17 p.188 pour visualiser un exemple de carte de contrôle.

III.3.3. Objectif de la MSP : mettre les processus sous contrôle

De multiples causes de variabilité résultant de la combinaison des facteurs des 5 M viennent influencer le processus. On distingue deux catégories de causes de variabilité : les causes communes ou aléatoires et les causes spéciales ou assignables.

III.3.3.1. Les causes aléatoires

Ce sont des causes inhérentes au processus lui-même, et qui se caractérisent généralement par :

- o une loi normale (ou loi de Gauss) ;
- o leur nombre très important ;
- o leurs variations faibles en règles générale ;
- o leur indépendance les unes des autres ;
- o leur omniprésence.

Ces causes aléatoires sont généralement incontrôlables et sont responsables des petites variations du processus. Leur comportement se modélise par une loi normale (Figure 1. 20) dont les caractéristiques sont connues : si la moyenne des valeurs est centrée sur la cible (objectif fixé) alors 99,73% des valeurs doivent être comprises dans l'intervalle [moyenne - 3 écart-types ; moyenne + 3 écart-types].

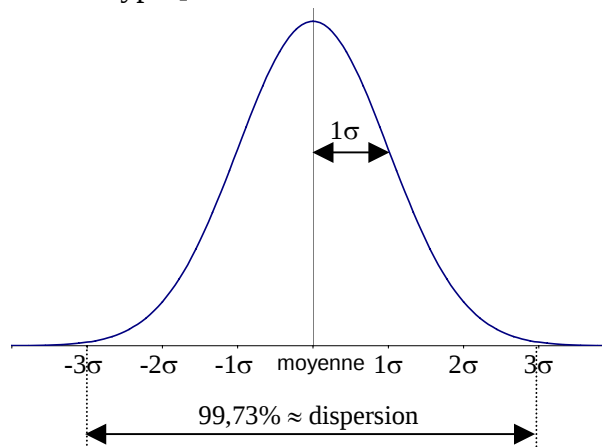


Figure 1. 20 : Exemple d'une distribution normale montrant le lien existant entre l'écart-type σ et la proportion de valeurs.

III.3.3.2. Les causes spéciales ou assignables

Ce sont des causes non-inhérentes au processus dont les effets viennent perturber l'évolution normale du processus. Il en résulte une dispersion variable dans le temps. Ces causes assignables se caractérisent généralement par :

- o leur faible nombre
- o les effets significatifs qu'elles produisent sur le processus ;
- o leur présence ponctuelle (puisqu'on les élimine au fur et à mesure qu'elles se présentent)

Ces causes assignables sont identifiables (à l'aide des cartes de contrôle) et se traduisent par des variations non aléatoires conduisant à des valeurs en dehors de l'intervalle [moyenne - 3 écart-types ; moyenne + 3 écart-types].

Contrairement aux causes aléatoires, l'apparition d'une cause assignable nécessite une intervention sur le processus.

III.3.3.3. Processus « sous contrôle » et processus « hors contrôle »

Un processus sous contrôle (ou stable, ou maîtrisé) est un processus qui n'est soumis qu'à des causes de variabilité aléatoires et dont la répartition des valeurs suit une loi normale. Son évolution est donc prévisible à l'intérieur d'un intervalle connu : [moyenne - 3 écart-types ; moyenne + 3 écart-types] pour 99,73% de ces valeurs [148].

Un processus hors contrôle (ou instable, ou non maîtrisé) est un processus qui est soumis à des causes assignables (en plus des causes aléatoires) et dont la répartition des valeurs ne suit pas une loi normale. Son évolution est donc imprévisible [148].

La figure ci-dessous représente l'exemple d'un processus « sous contrôle » et d'un processus « hors contrôle ».

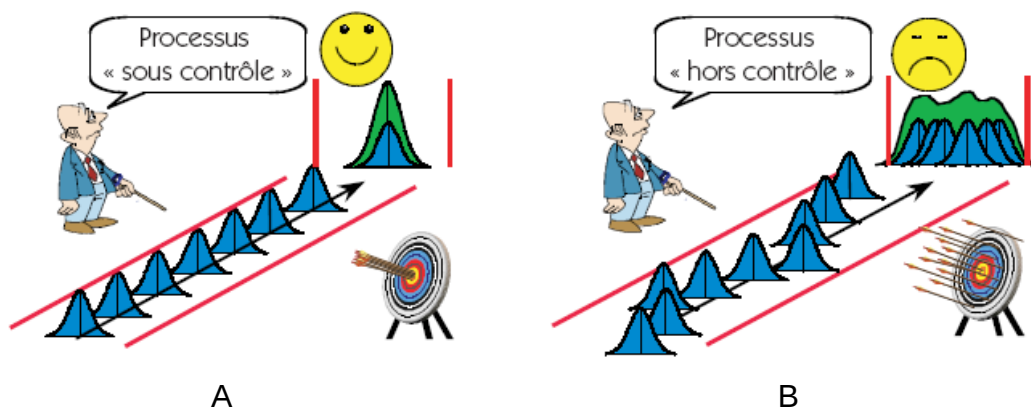


Figure 1. 21 : A. Exemple d'un processus sous contrôle, soumis uniquement à des causes de variabilité aléatoire conduisant à une distribution normale et à des valeurs centrées sur la cible.

B. Exemple d'un processus hors contrôle (à droite) soumis à des causes assignables qui perturbent le processus, conduisant à une distribution non normale et à un mauvais cadrage de la cible [148].

La maîtrise de la variabilité dont nous avons montré précédemment la nécessité, consiste donc à mettre tous les processus sous contrôle : c'est l'objectif de la MSP !

III.3.4. Définition de la MSP

Après avoir défini les principaux enjeux de la MSP, sa définition en découle naturellement.

Il s'agit d'une méthode préventive de gestion de la qualité qui vise à amener le processus au niveau de qualité requis et à l'y maintenir grâce à un système de surveillance basé sur une analyse statistique. L'analyse étant réalisée au cours de l'élaboration du processus, elle va ainsi permettre d'anticiper les dérives (à l'aide des cartes de contrôle) et d'appliquer des actions correctives avant de produire des valeurs hors tolérances.

La MSP fait donc évoluer le contrôle d'une méthode *a posteriori* (contrôle du produit fini) à une méthode d'anticipation (contrôle en cours d'élaboration) et s'inscrit dans le cadre d'une démarche d'amélioration continue de la qualité [146].

III.3.5. Origine et exemples d'applications de la MSP dans l'industrie

La MSP a pour origine les travaux de Shewhart [149] à la fin des années 1920, lorsque celui-ci propose de déceler les causes de non-qualité d'un produit à partir de tests statistiques sous forme graphique. C'est ainsi qu'est né le concept de la carte de contrôle.

Tout d'abord oubliée, ce n'est que dans les années 70, sous l'impulsion du Dr. W. Edwards Deming [150], consultant américain au Japon, que la MSP a été utilisée de façon intensive par l'industrie japonaise, et à partir des années 80 en Europe, notamment grâce au constructeur automobile FORD qui publia l'un des premiers ouvrages de synthèse connus du grand public sur la MSP [151]. En France, ce n'est qu'à partir de 1984 que l'industrie a réellement pris conscience des bénéfices importants qu'elle pourrait réaliser en matière de qualité en utilisant les outils statistiques. Depuis la fin des années 1990, l'arrivée de l'approche Six Sigma [152], qui est une méthode générale d'amélioration dynamique de la qualité incluant des outils de management, a permis de réaffirmer l'importance de la MSP non seulement pour son intérêt dans la qualité des produits, mais aussi pour un aspect purement économique. Comme l'affirme Maurice Pillet [148], « Faire de la MSP permet de produire des produits de meilleure qualité – moins chers ».

Ainsi, l'entreprise Michelin a su par exemple, tirer profit de l'application de la MSP, pour :

- passer du contrôle systématique à 100%, au contrôle par échantillonnage ;
- diminuer les tolérances de 0,2 à 0,05 mm ;
- réduire le nombre de produits non-conformes de 9% à 1%.

Ceci a eu pour conséquences :

- Une productivité en hausse de 50% ;
- Une maintenance allégée.

III.3.6. Origine et exemples d'applications de la MSP dans la santé

Dans le domaine de la santé, on peut penser, comme l'affirme l'HAS [146], que c'est lors de l'inauguration du *National Demonstration Project in Quality Improvement in Health Care* à Boston (Etats-Unis) qu'a été démontré pour la première fois, l'intérêt d'appliquer la méthode MSP à la santé. En effet, une étude associant 21 organisations de santé (principalement des établissements de santé) à 21 secteurs qualité d'entreprises industrielles (Ford, HP, NASA, IBM, XEROX, etc.) de septembre 1987 à juin 1988, a montré l'efficacité des méthodes qualité de l'industrie (dont fait partie la MSP) pour l'amélioration de la qualité en santé, les économies générées et l'importance de suivre des indicateurs de processus non cliniques (délai d'attente, critère qualité du dossier patient, etc.).

Malgré cette première introduction séduisante, ce n'est que récemment et très ponctuellement, que la MSP a commencé à être appliquée à la santé. La plupart des références sont postérieures à 1995 et essentiellement d'origine anglo-saxonne, mais sont très variées. On peut par exemple citer l'utilisation de la MSP pour le suivi des patients asthmatiques [153]. En suivant le débit expiratoire de pointe par cartes de contrôle, la MSP a notamment permis de prendre des décisions cliniques appropriées, de prévoir et d'anticiper le risque d'asthme sévère, d'obtenir une meilleure adhésion du patient pour le suivi de sa maladie et une amélioration de l'échange avec le praticien. Une autre application de la MSP concerne l'analyse de la qualité des soins anesthésiques [154]. En suivant le taux d'événements peropératoires indésirables, indicateur caractérisant la qualité de l'anesthésie, les auteurs ont montré comment les cartes de contrôle permettent de déterminer si un processus est stable, si une intervention est nécessaire et si les efforts d'amélioration de la qualité ont produit les effets recherchés.

De façon générale, la MSP appliquée au domaine de la santé semble permettre une amélioration du suivi des processus, et la difficulté semble plutôt résider dans le choix pertinent d'un indicateur représentatif du processus, que dans l'utilisation de la MSP elle-même.

III.3.7. Applications de la MSP à la radiothérapie

Bien que de nombreuses études aient pour thème l'amélioration des contrôles de qualité en radiothérapie, peu d'études se sont intéressées à la minimisation des variations dans un processus d'assurance qualité. Ainsi, à notre connaissance, seulement 3 publications ont utilisé la MSP en radiothérapie.

Holli *et al.* [155] ont utilisé une méthode spécifique de la MSP : la méthode R&R (Répétabilité⁶ et Reproductibilité), pour étudier la variabilité de la planification du traitement du sein après mastectomie entre radiothérapeutes. Ils ont ainsi estimé la variabilité du positionnement des champs photons tangentiels opposés ainsi que la variabilité du choix des énergies électrons déterminées en fonction de l'épaisseur de la paroi du sein. Pour cela, 11 radiothérapeutes ont évalué 3 fois 3 dossiers chacun, entre 2 et 4 semaines d'intervalle, sans savoir qu'ils analysaient plusieurs fois les mêmes dossiers. Cette étude a permis d'identifier 4 sources différentes de variabilité : la variabilité inter-médecins (reproductibilité), la variabilité intra-médecin (répétabilité) et la variabilité inter-patients (variabilité), ainsi que la combinaison des trois. En conclusion, cette étude révèle que certains dossiers nécessitent plus d'attention que d'autres pour établir un plan de traitement optimal, et que certains radiothérapeutes ont besoin d'une formation supplémentaire.

Pitkanen *et al.* [156] ont réalisé une étude similaire pour étudier la variabilité du contourage du volume cible par les médecins, dans le cas de traitements du cancer du sein après chirurgie conservatrice. Les PTV (Planning Target Volume) ont été contourés par 11 radiothérapeutes sur les coupes scanner de 4 patients. Les cartes de contrôle utilisées dans cette étude ont montré que la variabilité inter-médecins du contourage du volume cible, était inacceptable.

Enfin, Pawlicki *et al.* [157] ont appliqué la MSP au contrôle qualité quotidien de la calibration du faisceau de l'accélérateur ainsi qu'à la vérification des caractéristiques de symétrie et d'homogénéité du faisceau. Ils ont ainsi utilisé des cartes de contrôles pour établir des seuils d'action permettant de différencier les causes aléatoires inhérentes au processus de contrôle de qualité, des causes assignables, potentiellement sources d'erreur. Cette étude a montré que l'utilisation de ces seuils d'action, contrairement à l'utilisation des indicateurs

⁶ Répétabilité : terme technique francisé de l'anglais « Repeatability ».

classiques : moyenne et écart-type, a permis à la fois d'identifier des causes assignables et de décider quand il est nécessaire d'intervenir sur le processus ou quand il est nécessaire d'acquérir davantage de données avant d'agir. Ici, la MSP a donc permis de rationaliser les actions de réglage ou de dérèglement du processus, c'est-à-dire d'éviter de régler quand il ne faut pas (entraînant un risque potentiel de dérèglement), ou de ne pas régler lorsqu'il le faut (entraînant un risque potentiel de valeurs hors tolérances).

Remarque : L'ensemble des termes spécifiques à la MSP présentés dans ce chapitre, ainsi que ceux qui seront utilisés par la suite dans la Partie 3, ont été regroupés dans un glossaire simplifié présenté en annexe (ANNEXE 1 p.241).

Chapitre IV Problématique générale

Nous avons vu dans une première partie, que la Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (RCMI) est reconnue comme une technique de choix notamment pour les traitements des cancers de la prostate et de la sphère ORL, afin d'augmenter le contrôle local de la tumeur tout en réduisant la dose reçue par les organes à risques avoisinants.

Cependant, à l'heure actuelle, encore trop peu de patients peuvent bénéficier de cette technique performante. En effet, si l'on prend l'exemple du Centre Alexis Vautrin (CAV) qui fut le premier centre français à avoir mis en œuvre cette technique en 2001, la proportion de traitements réalisés en 2007 par RCMI, est de seulement 6% sur l'ensemble des traitements effectués (tous types de traitements et toutes techniques confondues). On constate toutefois que la proportion des traitements RCMI de la prostate et de l'ORL a bien augmenté depuis l'année 2001 : 22% des traitements ORL et 55% des traitements de la prostate ont été réalisés en RCMI au CAV en 2007. Cependant, l'augmentation de cette proportion ainsi que la possibilité d'étendre l'application de la RCMI à d'autres types de traitement, est freinée par la charge de travail que représente la préparation d'un traitement, tant au niveau de la planification dosimétrique, qu'au niveau des contrôles de qualité à réaliser avant le traitement du patient.

En effet, au niveau de la partie « radiophysique » du travail, on estime que le physicien passe entre 1h20 (prostate) et 6h30 (ORL complexe type nasopharynx) pour planifier un traitement en RCMI. Notons que cette différence de temps explique pourquoi la proportion des traitements de l'ORL par RCMI, est plus faible que celle des traitements de la prostate. On estime de plus que le physicien passe environ 2h30 pour réaliser le contrôle qualité pré-traitement d'un patient à l'aide de la chambre d'ionisation et des films radiographiques ; ces contrôles représentent environ 1h d'immobilisation de l'accélérateur. Au total, on estime que la préparation d'un traitement en RCMI requiert entre 3h50 et 9h, dont 1h d'immobilisation de l'accélérateur, pour ce qui concerne la partie « radiophysique ».

L'objectif général de notre travail est de mettre en place des outils et des méthodes permettant d'augmenter l'efficacité de la mise en œuvre d'un traitement en RCMI, dans le but d'étendre l'accès à cette technique à une plus grande proportion de patients. Dans cette perspective, deux axes de travail ont été déterminés.

Notre premier axe de travail concerne l'optimisation et l'automatisation du choix de la balistique de traitement (Partie 2) qui, comme nous l'avons montré, est actuellement une démarche intuitive, très consommatrice de temps et qui ne peut garantir l'obtention de la solution optimale.

Notre objectif est donc de développer un algorithme d'optimisation qui permette de déterminer automatiquement les incidences de faisceaux optimales : irradiant suffisamment le volume cible tout en épargnant les organes à risques avoisinants. Le but est d'obtenir un résultat de qualité équivalente et si possible meilleure que celle de l'utilisateur, tout en lui faisant gagner du temps (puisque pendant que l'algorithme s'exécute, l'utilisateur peut effectuer d'autres tâches).

L'étude de la bibliographie nous a permis de voir qu'aucun algorithme n'était parfaitement adapté à ce problème. Le choix de notre méthode d'optimisation, présentée dans le chapitre II, s'est donc fait conjointement après analyse de la bibliographie, et après évaluation de l'espace des solutions et étude des fonctions objectif.

L'algorithme retenu a ensuite été implémenté et intégré dans le TPS ISOgray (DOSIsoft, France). L'influence des différents paramètres de cet algorithme a été évaluée puis ces paramètres ont été fixés de la façon la plus optimale possible.

Afin de valider l'utilisation de cette méthode, une étude dosimétrique comparative réalisée sur des plans de traitement ORL a enfin été réalisée.

Notre second axe de travail concerne l'optimisation des contrôles de qualité pré-traitement (Partie 3), pour lesquels très peu d'études se sont intéressées à la nécessité de leur réalisation alors qu'on note une tendance générale vers une réduction du nombre de contrôles, du fait que ceux-ci sont très lourds à mettre en œuvre.

Notre objectif est de mettre en œuvre une méthode qui permette de déterminer scientifiquement si une réduction du nombre de contrôles peut être envisagée tout en gardant un niveau de sécurité optimal, au lieu de le déterminer uniquement par expérience. L'objectif sous-jacent est de s'assurer de la stabilité du processus de délivrance de la dose et de sa performance, à l'aide d'indicateurs. Il s'agit donc à la fois d'augmenter l'efficacité des contrôles pré-traitement et de garantir une sécurité optimale des traitements.

Pour cela, nous avons utilisé une méthode d'analyse statistique ayant déjà fait ses preuves dans l'industrie : la Maîtrise Statistique des Processus (MSP). Cette méthode propose une nouvelle façon d'aborder les contrôles de qualité, à partir d'une approche processus : il s'agit de maîtriser le processus global de traitement (incluant tous les patients), afin de maîtriser le traitement individuel de chaque patient.

Nous avons tout d'abord appliqué cette méthode aux mesures ponctuelles de dose absolue, effectuées avec la chambre d'ionisation, car ce sont ces mesures de dose absolue qui jouent en pré-traitement un rôle primordial et décisif sur l'éventuelle réalisation du traitement par RCMI.

Après évaluation de nos résultats à l'aide des outils de la MSP (notamment à l'aide des cartes de contrôle et des indicateurs de capacité), nous avons pu répondre statistiquement à la question de la nécessité des contrôles en RCMI, à savoir : « lorsqu'une expérience suffisante de la technique a été atteinte, est-il toujours nécessaire de contrôler systématiquement tous les faisceaux de tous les patients ? » Notons que la réponse à cette question ayant été établie d'après les seuls résultats du Centre Alexis Vautrin, elle ne sera valable que pour ce centre. L'idée serait donc que chaque centre réalise une étude MSP à partir de ses propres données, afin de pouvoir rationnellement décider si une réduction du nombre de contrôles peut être envisagée ou non.

Nous avons également développé, en collaboration avec DOSIsoft, un outil informatique appelé « module MSP », qui intègre les différentes spécificités de notre travail. Ce module a pour but de permettre l'analyse en temps réel des résultats des contrôles de qualité, à l'aide des outils de la MSP (cartes de contrôles et indicateurs de capacité).

Enfin, ayant mis en évidence les incertitudes de mesure engendrées par un détecteur ponctuel, il nous a semblé nécessaire d'étudier la faisabilité d'utilisation de cette technique pour les mesures en 2D réalisées à l'aide des films radiographiques et à l'aide de l'imageur portal, dont nous avons participé activement à la mise en œuvre.

PARTIE 2 : OPTIMISATION AUTOMATIQUE DES INCIDENCES DES FAISCEAUX EN RCMI

Introduction

Cette partie est consacrée à l'optimisation des incidences des faisceaux en RCMI. L'objectif est de mettre en œuvre un outil d'optimisation automatique des incidences des faisceaux et de l'intégrer dans le TPS ISOgray existant (DOSIsoft, France). Cet outil a pour but d'obtenir des résultats de qualité au moins équivalente et si possible meilleure que ceux obtenus manuellement par l'utilisateur, tout en permettant un gain de temps.

Dans cette perspective, nous présenterons tout d'abord (chapitre I) l'analyse du problème d'optimisation des incidences des faisceaux que nous avons faite.

Cette analyse a nécessité dans un premier temps, une description du TPS utilisé puisque l'algorithme d'optimisation des incidences des faisceaux devait s'intégrer dans celui-ci, puis une formulation mathématique du problème. Dans un second temps, la fonction objectif d'Optimisation des Incidences des Faisceaux (F_{OIF}) a été analysée à travers différents tests :

- l'étude de l'influence du nombre d'itérations des Gradients Conjugués (GC) ;
- l'étude de la sensibilité de la F_{OIF} ;
- l'étude des facteurs de priorité associés aux objectifs dosimétriques.

Ces tests avaient pour but de conduire à des améliorations de la F_{OIF} afin de la rendre représentative du problème posé et de l'adapter en vue d'une optimisation par un algorithme. Afin d'orienter le choix de cet algorithme, nous avons ensuite étudié la méthode de sélection des faisceaux en répondant à la question suivante : peut-on les sélectionner les uns après les autres, ou doivent-ils être sélectionnés simultanément ?

En confrontant l'analyse critique des méthodes d'optimisation inverse présentées dans la littérature, ainsi que les résultats obtenus, nous avons pu choisir l'algorithme d'optimisation le mieux adapté à notre problème.

Le chapitre II est consacré à la mise en œuvre de cet algorithme et à son intégration dans le TPS ISOgray. Après avoir étudié et fixé les paramètres spécifiques à cette méthode, nous l'avons ensuite validée en comparant les résultats obtenus automatiquement par cette méthode avec ceux obtenus manuellement par le physicien, sur trois patients atteint d'un cancer de l'oropharynx.

Dans le chapitre III, nous discuterons et nous conclurons cette partie.

Chapitre I Analyse du problème d'optimisation des incidences des faisceaux

Introduction

Dans ce chapitre nous présentons tout d'abord le matériel utilisé puis nous caractérisons le problème d'optimisation des incidences des faisceaux en le formulant mathématiquement. Nous analysons ensuite les fonctions objectif afin de les adapter à l'optimisation par un algorithme quel qu'il soit, puis nous étudions la question de la sélection des faisceaux, à savoir : peuvent-ils être sélectionnés les uns après les autres ou doivent-ils être sélectionnés simultanément ? Enfin, grâce aux résultats obtenus et à l'analyse des algorithmes présentés dans la littérature, nous concluons sur le choix de l'algorithme d'optimisation que nous avons retenu.

I.1. Matériel : le TPS utilisé

Le système de planification de traitement que nous avons utilisé est le TPS ISOgray de la société DOSIsoft (Cachan, France). Cette société – précédemment connue sous le nom de DOSIgray – avait déjà initié un travail sur l'optimisation inverse au cours de la thèse de Laure Vieilleigne en 1999, dans le cadre d'une collaboration entre l'Institut Gustave Roussy, l'Hôpital Tenon et DOSIgray [158]. Ce logiciel utilisait un algorithme basé sur la décomposition en valeurs singulières (SVD). Malgré des résultats prometteurs, cette méthode a depuis été remplacée au profit de la méthode des gradients conjugués, dans le TPS ISOgray.

Le TPS ISOgray est actuellement commercialisé et permet la planification des traitements en radiothérapie conventionnelle et conformationnelle ainsi qu'en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. Lorsque nous avons commencé nos travaux, il était encore en cours de développement pour la planification des traitements en RCMI.

L'algorithme d'optimisation des incidences des faisceaux que nous devons développer, devait s'appuyer sur le résultat de l'optimisation inverse produit par ISOgray, laquelle détermine la fluence théorique optimale. En effet, cette fluence théorique est directement reliée à l'incidence de chaque faisceau de la balistique, pour un algorithme d'inversion donné et une prescription (ensemble d'objectifs dosimétriques) donnée.

Comme nous l'avons vu dans la Partie 1, le passage de cette fluence théorique à la fluence réelle, tenant compte des caractéristiques mécaniques et dosimétriques du MLC, est ensuite réalisé durant l'étape de séquençage. Le but de cette étape est d'obtenir une fluence réelle aussi proche que possible de la fluence théorique. Cette étape spécifique de séquençage constitue donc un processus indépendant qui obéit à une problématique différente de celle de l'optimisation des incidences des faisceaux.

Pour cette raison, et également pour ne pas introduire d'effet perturbateur qui ne serait plus dû à l'optimisation des incidences des faisceaux, mais à l'étape de séquençage elle-même, nous avons fait le choix de séparer les problèmes et de restreindre l'étude de l'optimisation des incidences des faisceaux, à la fluence théorique.

1.1.1. Etapes nécessaires à la détermination des matrices de fluence théoriques avec le TPS utilisé

Une fois le contourage du ou des volume(s) cible(s) réalisé, l'utilisateur détermine la configuration des faisceaux. Il fixe pour cela trois paramètres : l'énergie, le nombre et les orientations des faisceaux.

Débuté ensuite l'étape de planification inverse, spécifique à la RCMI. Afin d'atteindre les objectifs cliniques fixés par le radiothérapeute, l'utilisateur détermine des objectifs d'optimisation (également appelés contraintes d'optimisation), qui sont dans le TPS ISOgray, basés sur des critères physiques de dose et de dose-volume, et leur attribue des facteurs de priorité.

Ces objectifs sont alors traduits mathématiquement dans la fonction objectif représentant l'écart quadratique entre la dose calculée et la dose désirée, telle que présentée dans l'Equation 2.1 (p.82).

L'utilisateur spécifie ensuite le nombre d'itérations pendant lesquelles cette fonction objectif sera minimisée par l'algorithme d'optimisation. L'algorithme utilisé dans ISOgray est celui des Gradients Conjugués que l'on nommera par la suite « GC ».

L'intérêt de l'utilisation des GC pour ce type de problème, a été présenté précédemment (Partie 1, paragraphe I.5.3) : reproductibilité de la solution obtenue car c'est une méthode déterministe, grande exploration de l'espace des solutions, et convergence rapide. Il s'agit de plus de l'algorithme le plus souvent employé pour la résolution du problème inverse en RCMI. Bien que ce soit une méthode locale, il a été montré que dans le cas d'une optimisation des intensités des bixels, la détermination d'une solution locale n'était pas préjudiciable (Partie 1, paragraphe I.5.4). L'utilisation de cet algorithme semble donc totalement justifiée pour cette application.

A l'issu du processus de planification inverse, on obtient donc le minimum de la fonction objectif : $\min(F_{GC})$ qui permet d'obtenir la matrice de fluence optimale théorique (Figure 2. 1).

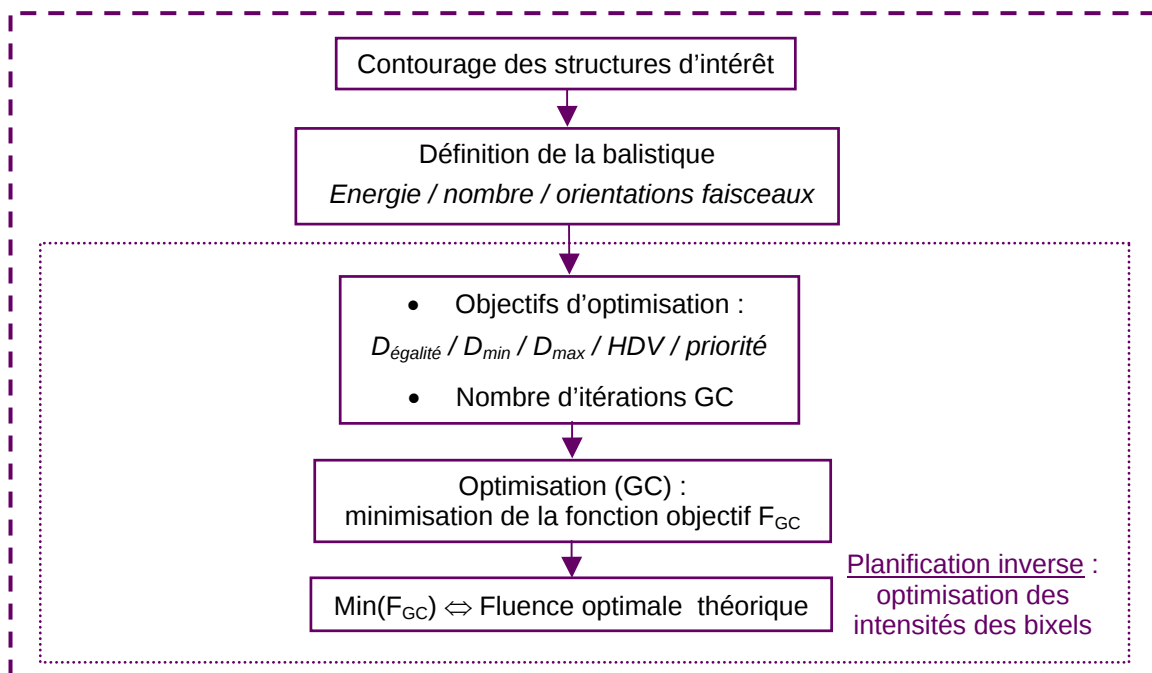


Figure 2. 1 : Diagramme illustrant les différentes étapes conduisant à la détermination des matrices de fluence théoriques optimales en utilisant le TPS ISOgray.

I.1.2. Objectifs d'optimisation et facteurs de priorité associés

Les objectifs d'optimisation du TPS ISOgray sont basés sur des critères physiques de dose et dose-volume :

- Les critères de dose : ils s'expriment sous la forme de doses minimales ($D_{\min}$) et maximales ($D_{\max}$) acceptables pour le volume cible et de $D_{\max}$ tolérées pour les organes à risques (OARs).
Des critères de doses « égales » ont également été ajoutés ; ceux-ci permettent de spécifier les objectifs à atteindre, c'est-à-dire : dose de prescription pour le volume cible, et dose=0 pour les OARs, de façon à forcer l'algorithme d'optimisation à continuer de réduire la dose aux OARs quand bien même la contrainte de dose maximale serait remplie.
Cette contrainte de dose « égale » devrait donc contribuer à rendre la fonction objectif continue.
- Les critères basés sur la relation dose-volume : ils peuvent s'énoncer de la façon suivante : « x% du volume ne doit pas recevoir une dose supérieure à y Gy ». Cela revient, à partir d'un Histogramme Dose-Volume (HDV) défini par quelques points, à contraindre la courbe représentative de l'organe, à se maintenir en dessous de ces points définissant les contraintes.

Les contraintes d'optimisation ainsi établies, peuvent correspondre strictement aux objectifs cliniques (dosimétriques) mais peuvent également être légèrement plus strictes, pour « forcer » l'algorithme dans certaines situations complexes et satisfaire ainsi la prescription médicale.

Parallèlement à l'établissement de ces critères, l'utilisateur détermine la priorité qu'il veut donner à chacun d'entre eux. Il fixe pour cela des facteurs de priorité allant de 0 à 10 000 (dans notre version « dédiée à la recherche »). Il faut savoir que ces facteurs de priorité sont relatifs, c'est-à-dire que la somme des facteurs de priorité de toutes les contraintes, fait toujours 1 (Figure 2. 2).

La Figure 2. 2 est une copie d'écran du module RCMI du TPS ISOgray, illustrant les différentes fonctionnalités de ce module.

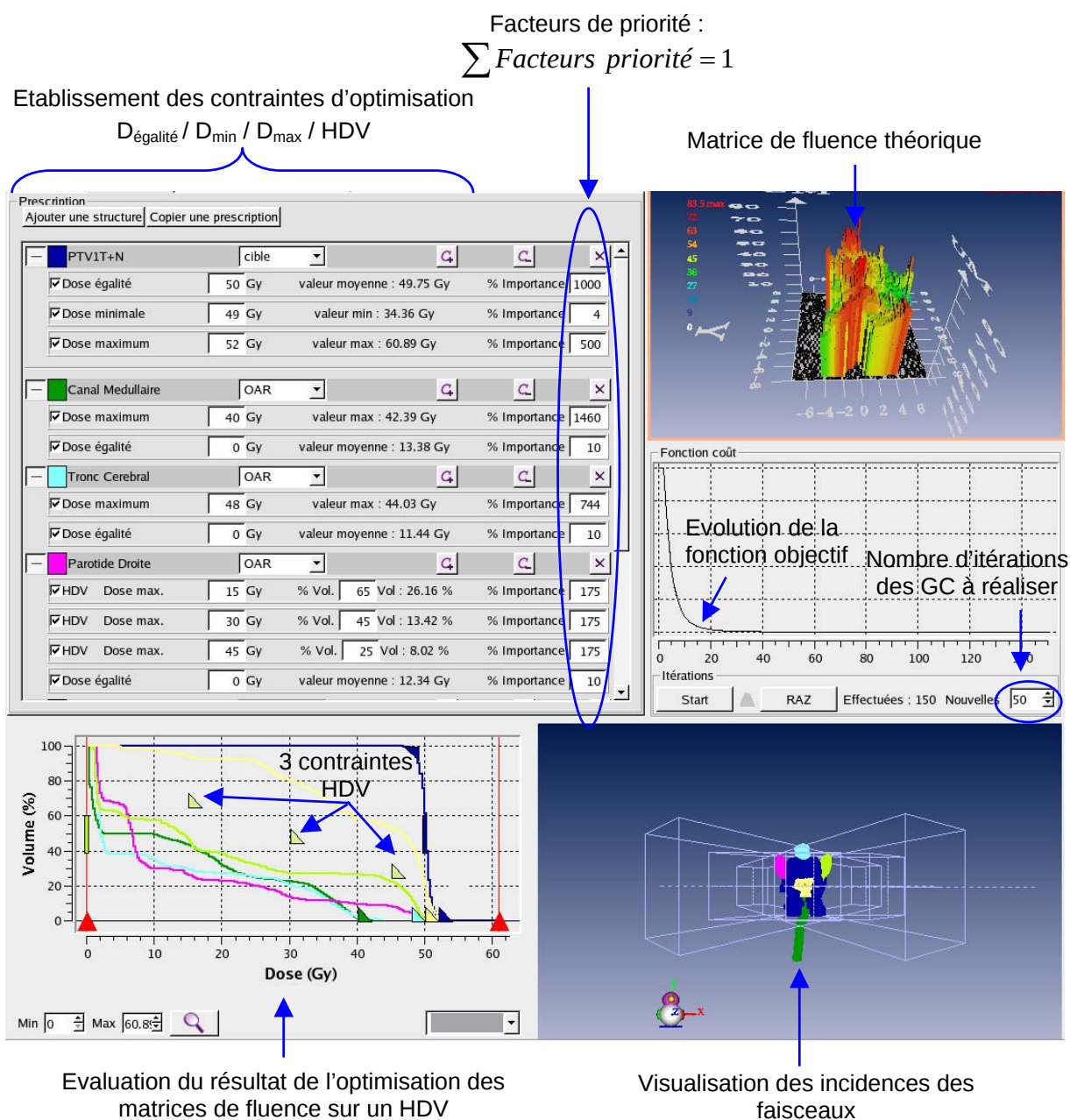


Figure 2. 2 : Copie d'écran du module d'optimisation du TPS ISOgray.

I.1.3. Fonction objectif d'optimisation des matrices de fluences : F_{GC}

En RCMI, l'algorithme d'optimisation des matrices de fluence travaille de manière algébrique pour des raisons de temps (cf. Partie 1, paragraphe I.5.2), et il utilise pour cela la matrice $[d]$ qui évalue, grâce à un algorithme de calcul de dose, la contribution en dose sur tous les points de calcul (volume cible et organes à risques) pour chaque bixel ayant une pondération élémentaire. Le produit de la matrice $[x]$ des pondérations de l'ensemble des bixels constituant les faisceaux, par $[d]$, permettra de connaître la dose délivrée calculée. La fonction objectif aura donc pour but de minimiser l'écart entre cette dose calculée : $[x] \cdot [d]$, et la dose prescrite.

Sous sa forme la plus simple, basée uniquement sur des contraintes de dose, la fonction objectif utilisée dans le TPS ISOgray peut alors s'écrire :

$$F_{GC(\text{critères de dose})} = \alpha \sum_{i \in \text{Volumes cibles}} ([x_j] \cdot [d_{ij}] - D_p)^2 + \beta \sum_{i \in \text{Organes à risques}} ([x_j] \cdot [d_{ij}] - D_t)^2 \quad \text{Equation 2. 1}$$

où :

- $[x_j]$ est la pondération du $j^{\text{ème}}$ bixel sur le $i^{\text{ème}}$ point du volume cible (ou de l'organe à risques)
- $[d_{ij}]$ est la dose déposée au $i^{\text{ème}}$ point par le $j^{\text{ème}}$ bixel
- D_p est la dose prescrite à la cible ;
- D_t est la dose de tolérance pour l'organe à risque.
- α et β représentent respectivement les facteurs de priorité attribués à la contrainte cible et à la contrainte organe à risques.

L'algorithme de calcul de dose utilisé par ISOgray est l'algorithme dSAR (Differential Scatter Air Ratio), qui est basé sur le principe de la séparation primaire-diffusé, où l'intégration du diffusé est réalisée en 3 dimensions par la méthode de Clarkson-Cunningham initialement développée en 1972 [159].

I.2. Caractérisation du problème d'optimisation des incidences des faisceaux

I.2.1. Définition des attentes/objectifs

Notre objectif est d'établir un algorithme qui permette, en tenant compte de la modulation des faisceaux, de déterminer automatiquement les incidences optimales, c'est-à-dire celles qui irradiant le volume cible conformément à la prescription tout en maintenant la dose aux OARs en dessous du niveau de tolérance et aussi faible que possible.

Nous avons fait le choix de tenir compte de la modulation des faisceaux car nous avons vu dans la Partie 1 (chapitre II) qu'elle entraînait un degré de liberté supplémentaire qui influençait le choix des orientations optimales.

I.2.2. Choix du type de traitement

Nous avons montré dans la Partie 1 que la plupart des auteurs sont convaincus de l'intérêt d'une optimisation des incidences des faisceaux pour les traitements de l'ORL alors que les avis restent partagés concernant les traitements de la prostate.

De plus, la plupart du temps, des balistiques issues de protocoles peuvent être utilisées pour les planifications des traitements de la prostate, alors que ce n'est généralement pas ou peu applicable pour les traitements de l'ORL qui sont beaucoup plus complexes à réaliser du fait de la proximité des OARs du volume cible.

Par conséquent, il nous a paru plus intéressant de concentrer notre étude de l'optimisation des incidences des faisceaux, sur les traitements de l'ORL. Ceci devrait également permettre d'observer une variation plus prononcée des résultats en fonction des balistiques utilisées.

I.2.3. Formulation mathématique du problème

De manière générale, le but d'un algorithme d'optimisation est de déterminer l'optimum d'une fonction objectif f sur un domaine donné.

Il n'existe cependant pas une méthode générique efficace qui puisse résoudre tous les types de problèmes. En effet, l'efficacité des méthodes et leur applicabilité dépendent notamment :

- de la dérivabilité ou non de la fonction f ;
- de la possibilité d'un calcul effectif ou non des dérivées ;
- du domaine sur lequel est recherché la solution qui peut être continu ou discret ;
- du type de contraintes (égalités, inégalités) ;
- de la classe du problème : linéaire, quadratique, convexe, non linéaire ;
- de la dimension du domaine (nombre d'inconnues) ;

Pour chaque cas de figure, des méthodes existent. Il s'agit donc dans un premier temps, de définir une fonction objectif représentative de notre problème d'optimisation des incidences de faisceaux, puis de l'analyser afin de choisir les méthodes qui seront les mieux adaptées à son optimisation.

1.2.3.1. Définition de la fonction objectif d'optimisation des incidences de faisceaux : F_{OIF}

Notre but étant de déterminer les incidences de faisceaux optimales en tenant compte de la modulation de ceux-ci, il est nécessaire que l'algorithme d'optimisation des incidences tienne compte du résultat de l'algorithme d'optimisation des matrices de fluence (les gradients conjugués « GC »).

Pour une balistique donnée, nous avons vu que la matrice de fluence optimale théorique est obtenue à l'issu du processus d'optimisation, lorsque le minimum de la fonction objectif $F_{GC} : \min[F_{GC}]$, est atteint (Figure 2. 1 p.79).

La valeur de $\min[F_{GC}]$ quantifie donc, pour une balistique donnée, la capacité de la distribution de dose calculée, à se rapprocher de la distribution de dose désirée, pour un ensemble d'objectifs dosimétriques donnés. Il s'agit par conséquent, d'un indicateur chiffré représentant la qualité d'une balistique, à partir de critères dosimétriques.

Notre méthode d'optimisation des incidences des faisceaux aura donc pour but de déterminer la balistique qui, parmi toutes celles testées, permet au mieux de se rapprocher de la distribution de dose désirée. Il s'agira donc de rechercher la balistique permettant d'obtenir le minimum des $\min[F_{GC}] : \min\{\min[F_{GC}]\}$.

Ceci implique que pour chaque balistique testée, une optimisation des matrices de fluence à l'aide des GC, doit être effectuée.

Notre fonction objectif d'Optimisation des Incidences de Faisceaux (F_{OIF}) peut donc s'écrire ainsi :

$$F_{OIF(\text{critères de dose})} = \min[F_{GC}]$$

$$F_{OIF(\text{critères de dose})} = \min \left[\alpha \sum_{i \in \text{Volumes cibles}} ([x_j] \cdot [d_{ij}] - D_p)^2 + \beta \sum_{i \in \text{Organes à risques}} ([x_j] \cdot [d_{ij}] - D_t)^2 \right]$$

Equation 2. 2

1.2.3.2. Dimension du problème

Le problème spécifique de l'optimisation des incidences des faisceaux est un problème à 10 dimensions (soit 10 inconnues) au maximum, si l'on considère égale à 10 le nombre maximal de faisceaux utilisé pour un traitement en RCMI.

Nous sommes donc en présence d'un problème à 10 dimensions dans un espace à 360 valeurs.

Néanmoins comme nous venons de le voir, l'optimisation des incidences des faisceaux n'agit pas seule, elle est couplée à l'optimisation des intensités des bixels, laquelle constitue un problème de très grande dimension (de 5 000 à 20 000 inconnues). L'imbrication des deux méthodes augmente donc la complexité générale du problème d'optimisation des incidences des faisceaux.

I.3. Analyse et amélioration de la fonction objectif d'optimisation des incidences des faisceaux : F_{OIF}

Cette section a pour but d'analyser les fonctions objectif d'optimisation des incidences des faisceaux (F_{OIF}), et le cas échéant, de les adapter en vue d'une minimisation par un algorithme d'optimisation. Pour cela, trois études ont été réalisées et sont présentées ci-dessous :

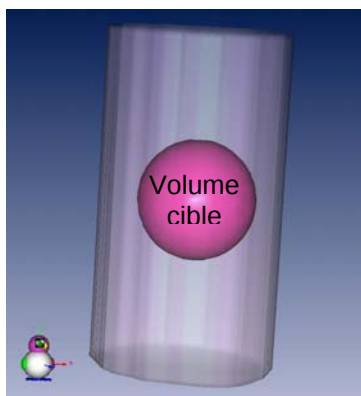
- l'étude de l'influence du nombre d'itérations des Gradients Conjugués (GC) ;
- l'étude de la sensibilité de F_{OIF} ;
- l'étude des facteurs de priorité associés aux objectifs dosimétriques.

I.3.1. Influence du nombre d'itérations des Gradients Conjugués (GC)

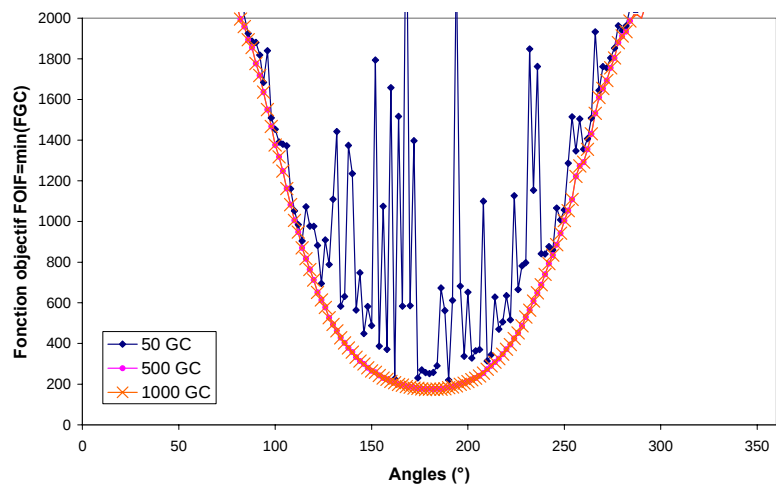
Comme nous l'avons vu dans l'Equation 2.2, le résultat de l'optimisation des matrices de fluence : $\min[F_{GC}]$ intervient directement dans la définition de la fonction objectif de l'optimisation des incidences des faisceaux : F_{OIF} . Il est donc nécessaire de s'assurer que la solution donnée par $\min[F_{GC}]$ est suffisamment stable pour ne pas perturber le résultat de l'optimisation des orientations.

Dans ce but, nous avons réalisé une étude au cours de laquelle l'influence du nombre d'itérations des GC (50, 500 et 1000 itérations) a été testée sur un cas très simple utilisant un volume cible en forme de boule et aucun OAR (Figure 2. 3 (A)) (Dose prescrite au volume cible = 50 Gy ; facteur de priorité = 1). Une balistique à deux faisceaux a été utilisée : le premier était fixé à 0° , et le deuxième était incrémenté par pas de 2° , sur 360° . Pour chacune de ces balistiques à 2 faisceaux, les matrices de fluence ont été optimisées par les GC : on obtient donc la valeur de $F_{OIF} = \min(F_{GC})$.

L'évolution de la F_{OIF} , en fonction de l'angle du deuxième faisceau incrémenté par pas de 2° , est présentée sur le graphique ci-dessous (Figure 2. 3 (B)).



A



B

Figure 2. 3 : A. Représentation 3D du fantôme utilisé pour tester l'influence du nombre d'itérations des GC (volume cible en forme de boule). B. Graphique représentant l'influence du nombre d'itérations des GC sur la fonction objectif F_{OIF} dans le domaine des angles.

Ce graphique montre bien que lorsque le nombre d'itérations des GC est égal à 50, la fonction objectif F_{OIF} effectue de nombreuses oscillations d'amplitude importante *d'un angle à l'autre* (pourtant très proches, séparés de 2°). Au terme des 50 itérations, les GC ne semblent donc pas avoir convergé (vérification sur la Figure 2. 4), ce qui implique que la fonction objectif F_{OIF} n'est pas stabilisée même dans ce cas théorique très simple. Dans une telle configuration, la détermination du « vrai » minimum global semble donc impossible.

Afin d'étudier la convergence des GC indépendamment de la variation des balistiques, nous avons représenté sur la Figure 2. 4, l'évolution de la F_{GC} en fonction du nombre d'itérations des GC, pour une balistique donnée.

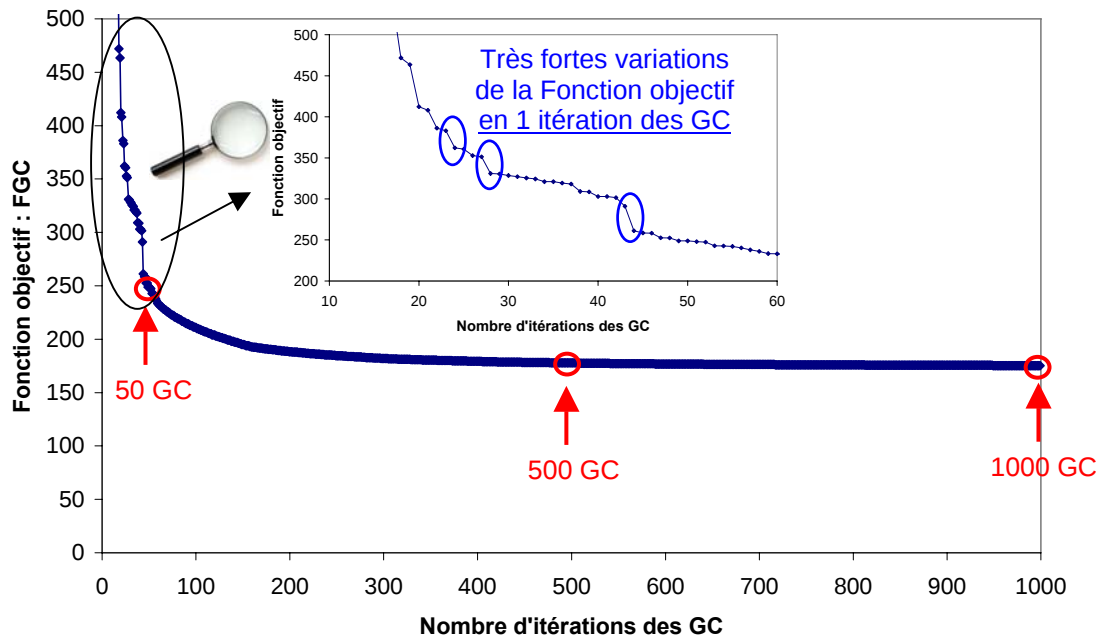


Figure 2. 4 : Graphique montrant l'évolution de F_{GC} en fonction du nombre d'itérations des GC, pour une balistique fixe constituée de deux faisceaux : 0° et 180° .

Ce graphique permet de vérifier qu'au terme des 50 itérations, les GC n'ont effectivement pas convergé.

On constate de plus, que tant que les GC n'ont pas convergé, la fonction objectif F_{GC} peut varier très fortement *d'une itération à l'autre des GC*. Ceci est caractéristique de l'algorithme des GC, où l'exploration d'une nouvelle direction perpendiculaire à la précédente, peut améliorer significativement la fonction objectif d'une itération à l'autre. Ces variations importantes de F_{GC} sont donc présentes tant que les GC n'ont pas convergé et elles sont par conséquent, responsables des oscillations très importantes observées *d'un angle à l'autre* sur la F_{OIF} , lorsque seulement 50 itérations de GC sont planifiées.

Lorsque 500 ou 1000 itérations des GC sont utilisées, on constate en revanche sur la Figure 2. 3 (B), que les F_{OIF} , sont confondues et les oscillations très importantes que l'on observait *d'un angle à l'autre* avec 50 itérations, ont disparu. La Figure 2. 4 confirme que 500 itérations suffisent pour que la convergence des GC soit atteinte. Ainsi avec 500 GC, la F_{OIF} est stabilisée et on peut mettre en évidence le minimum global (à 180°).

Cet exemple simple montre combien il est important que les GC aient convergé pour que la F_{OIF} dans l'espace des angles, soit stabilisée et par conséquent, soit représentative de la réalité, c'est-à-dire parvienne à distinguer les « meilleures » orientations des « moins bonnes ».

Dans toute la suite de notre étude (théorique) nous avons systématiquement fixé le nombre d'itérations des GC à 500 pour s'assurer d'une part, que la solution $\min[F_{GC}]$ est stable et d'autre part, que cette étape d'optimisation des matrices de fluence ne viendra pas perturber le résultat de l'optimisation des orientations.

Il est également intéressant de commenter la forme générale de la fonction objectif F_{OIF} de la Figure 2. 3 (B) où l'on constate (avec 500 et 1000 itérations de GC) la présence d'un seul minimum global vers 180° . Etant donné la forme du volume cible (boule) et la présence d'un premier faisceau en 0° , le choix d'un deuxième faisceau à 180° semble tout à fait cohérent, même si de façon générale, l'utilisation de faisceaux opposés est généralement déconseillée en RCMI. En effet, on considère généralement que la modulation du faisceau opposé est en quelque sorte, « l'inverse » de celle du faisceau initial, n'apportant pas de bénéfice supplémentaire au niveau de la distribution de la dose. Or dans le cas présenté ci-dessus, l'absence d'OAR conduira à la création de faisceaux très peu modulés, c'est pourquoi l'utilisation d'un faisceau à 180° semble tout à fait justifiée.

I.3.2. Importance de la sensibilité de la F_{OIF}

I.3.2.1. Objectif

L'objectif ici est d'analyser l'évolution de la F_{OIF} dans le domaine des angles, et en particulier d'évaluer sa sensibilité en fonction de nombre de faisceaux utilisés. Il s'agit de répondre aux questions suivantes : cette sensibilité est-elle suffisamment importante pour détecter l'influence des différentes structures (volume cible et OARs) et en déduire les orientations optimales des faisceaux ? Varie-t-elle en fonction du nombre de faisceaux ?

Pour répondre à ces questions, nous avons étudié l'évolution de la F_{OIF} sur un dossier de patient atteint d'un cancer de l'oropharynx, pour des balistiques constituées de 1 à 5 faisceaux (5 faisceaux sont généralement utilisés pour les plans de traitement ORL en RCMI).

I.3.2.2. Matériel et Méthodes

I.3.2.2.1. Méthode séquentielle de sélection des faisceaux

Afin d'analyser l'influence de l'ajout d'un faisceau dans la balistique, sur la F_{OIF} , nous avons utilisé une **méthode séquentielle** de sélection automatique des angles, qui consiste à les fixer les uns après les autres, et non simultanément.

Cette méthode est basée sur l'hypothèse suivante : « les incidences choisies pour une balistique à N faisceaux sont également retenues pour une balistique à (N+1) faisceaux. » Il s'agit de la même hypothèse que celle utilisée par Gaede *et al.*[45].

Le principe de la méthode séquentielle est le suivant :

1. Utilisation d'une balistique à 1 faisceau.
 - a. Pour tous les faisceaux séparés de 10° : les intensités des bixels sont optimisées à l'aide de l'algorithme des GC. Le but est de déterminer l'angle $A_{1_{\min}}$ permettant d'obtenir le minimum global de la fonction objectif d'optimisation des incidences de faisceaux : F_{OIF} (ou $\min(F_{GC})$).
 - b. Cet angle $A_{1_{\min}}$ est fixé.
2. Utilisation d'une balistique à 2 faisceaux.
 - c. L'angle $A_{1_{\min}}$ étant fixé, l'angle A_2 varie par pas de 10° : les intensités des bixels sont optimisées pour cette balistique à 2 faisceaux. Le but est de déterminer l'angle $A_{2_{\min}}$ qui permet d'obtenir le minimum global de F_{OIF} .
 - d. Cet angle $A_{2_{\min}}$ est fixé.

Les étapes suivantes se poursuivent sur le même modèle, jusqu'à avoir fixé les 5 faisceaux constituant la balistique.

Le caractère itératif de sélection des angles était nécessaire ici, pour bien percevoir l'influence d'un seul faisceau à la fois, sur la F_{OIF} . La question du choix de la méthode de sélection des faisceaux elle-même n'entre donc pas en jeu ici, et fera l'objet de la section I.4.

1.3.2.2. Etude de cas : patient atteint d'un cancer de l'oropharynx : « Patient 1 »

Un dossier de patient (que l'on appellera « Patient 1 ») atteint d'un cancer de l'oropharynx, a été sélectionné pour analyser la F_{OIF} (Figure 2. 5).

Le volume cible (PTV) est constitué du site tumoral primaire (T) et de deux sites ganglionnaires (N) intégrant les ganglions sus-claviculaires.

La dose prescrite au PTV (T+N) est pour ce test, de 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy, laquelle est délivrée par des faisceaux de photons de 6 MV. Les organes à risques sont la moelle épinière, le tronc cérébral, les glandes parotides et le larynx.

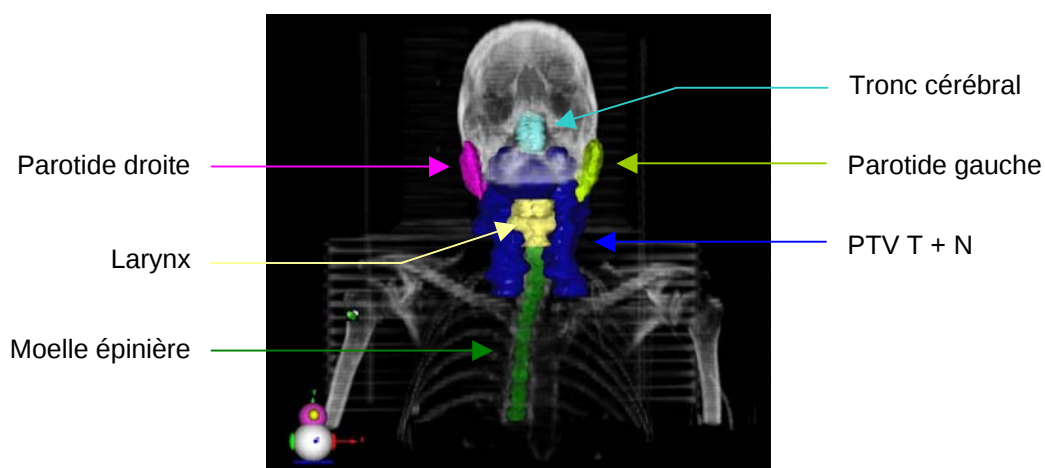


Figure 2. 5 : Représentation 3D des structures d'intérêt du « Patient 1 ».

1.3.2.2.3. Choix des objectifs d'optimisation et des facteurs de priorité associés

Des objectifs (contraintes) d'optimisation sous forme de $D_{\text{égalité}}$, D_{min} , D_{max} et HDV ainsi que des facteurs de priorité associés, ont été établis pour chacune des structures d'intérêt et sont présentés dans le Tableau 2. 1. La méthode qui nous a conduit à choisir ces facteurs de priorité (très particuliers) sera explicitée dans la section I.3.3.

Tableau 2. 1 : Tableau représentant les objectifs dosimétriques et facteurs de priorités associés pour le traitement du « Patient 1 ».

Objectifs d'optimisation	Facteurs de priorité utilisés
PTV1 T + N : Dégale : 50 Gy Dmin : 49 Gy Dmax : 52 Gy	1000 5 4
Moelle : Dmax : 40 Gy Dégale 0 Gy	3560 10
Larynx : Dmax : 50 Gy Dégale : 0 Gy	2849 10
Tronc cérébral : Dmax : 48 Gy Dégale : 0 Gy	3056 10
Parotide droite : D(65% vol.< 15 Gy) D(45% vol.< 30 Gy) D(25% vol.< 45 Gy) Dégale : 0 Gy	1030 1030 1030 10
Parotide gauche : D(65% vol.< 15 Gy) D(45% vol.< 30 Gy) D(25% vol.< 45 Gy) Dégale : 0 Gy	1030 1030 1030 10

I.3.2.3. Résultats

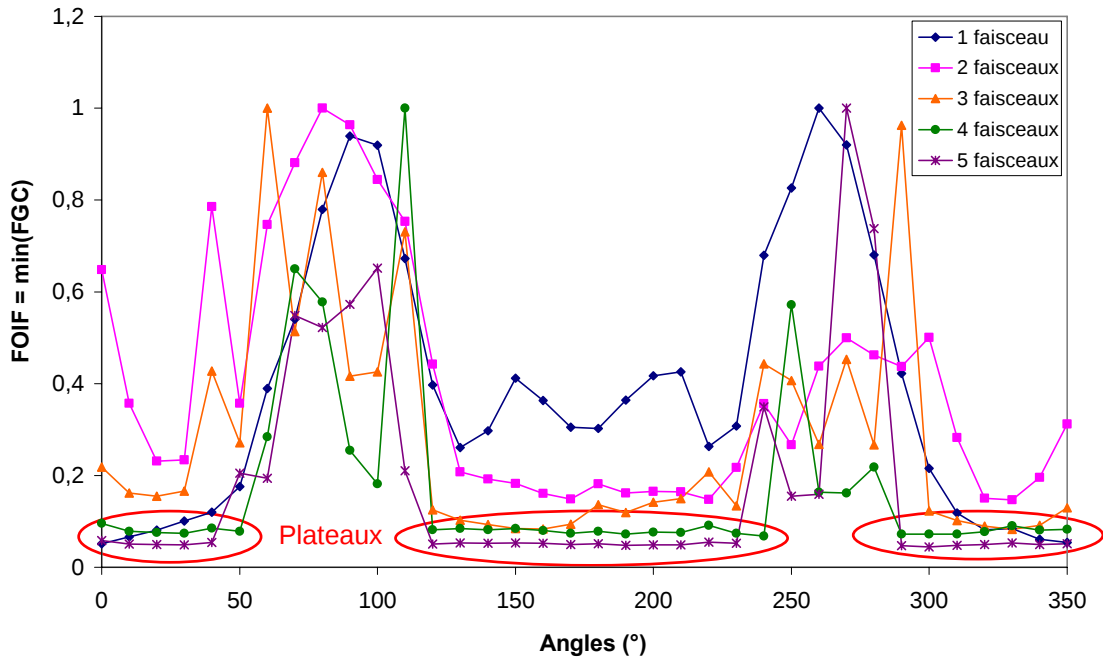


Figure 2. 6 : Evolution de la F_{OIF} en fonction des angles, pour des balistiques constituées de 1 à 5 faisceaux. Les F_{OIF} de chaque balistique ont toutes été normalisées par rapport à leur maximum.

Ce graphique montre qu'à partir du moment où une balistique à 4 ou à 5 faisceaux est utilisée, des zones de plateaux de minima de la F_{OIF} , sont mises en évidence. Notre hypothèse est que lorsque le nombre de faisceaux est important (disons > 3), la modulation des intensités des faisceaux peut compenser le choix d'une orientation moins avantageuse qu'une autre, de telle sorte que la valeur de la fonction objectif peut être équivalente pour une série d'orientations voisines (les plateaux observés sur la figure ci-dessus). En effet, par exemple, la zone de plateau allant de 120° à 230° , ne devrait pas être aussi « plate » car dans cette zone la moelle épinière et le tronc cérébral sont directement dans l'axe du PTV (Figure 2. 7).

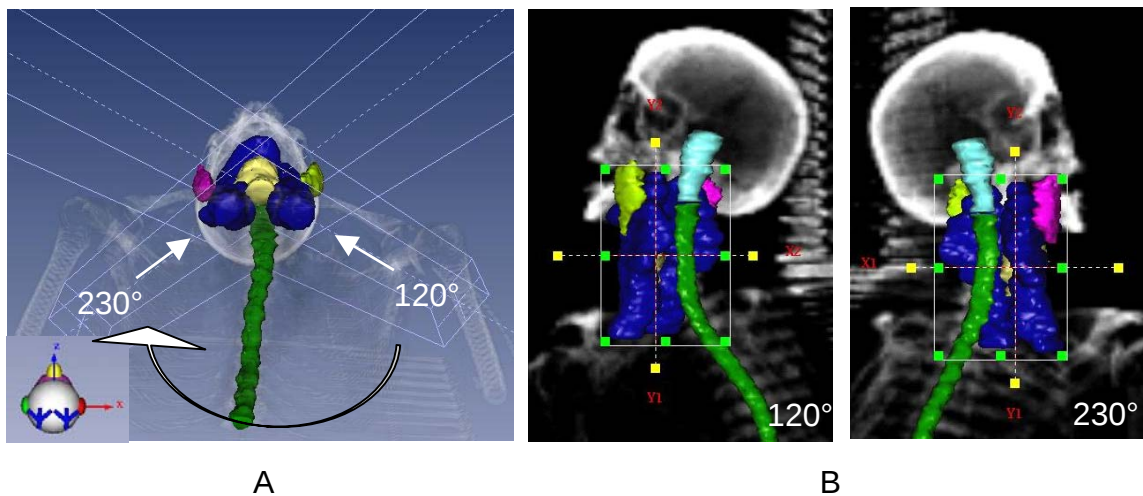


Figure 2. 7 : A. représentation 3D permettant d'identifier les structures situées dans l'axe des faisceaux compris entre 120° et 230° (essentiellement moelle épinière et tronc cérébral). B. BEV des angles d'incidences 120° et 230° permettant de confirmer la présence de la moelle épinière et du tronc cérébral directement dans l'axe du PTV.

Ceci signifie que les OARs (moelle épinière et tronc cérébral) n'ont pas entraîné suffisamment « d'erreur » (écart entre la dose calculée et la dose de tolérance) dans la F_{OIF} . Nous supposons que cela est dû à la modulation d'intensité (i.e. les GC) qui compense le choix de l'incidence en atténuant très fortement l'intensité des bixels qui irradient directement ces OARs, tout en modifiant la modulation des autres faisceaux afin que toutes les contraintes et notamment celle de couverture du PTV, soient satisfaites.

Or, ces zones de plateaux de minima sont un obstacle à la détermination du minimum global par un algorithme d'optimisation, quel qu'il soit. En effet, les valeurs des minima étant équivalentes, l'algorithme d'optimisation pourrait indifféremment choisir un angle plutôt qu'un autre et par conséquent conduire à une solution non optimale, éloignée de la solution optimale.

Il est donc nécessaire de rendre cette F_{OIF} plus sensible aux différentes structures (PTV et OARs), surtout lorsque le nombre de faisceaux est supérieur à 3.

Pour ce faire, conformément à notre hypothèse, nous avons essayé de réduire l'impact de la modulation d'intensité sur la F_{OIF} .

Notre objectif premier étant de parvenir à couvrir le volume cible conformément à la prescription pour permettre un contrôle local de la tumeur, nous n'avons dans un premier temps, modulé les intensités des faisceaux, qu'en fonction des contraintes sur ce volume cible. Dans ce but, les facteurs de priorité des organes à risques (OARs) sont fixés à 0 pendant les $n-1$ itérations planifiées des GC. A l'issue de ces $n-1$ itérations, nous sommes donc assurés de remplir au mieux les contraintes du volume cible : l'écart entre la dose calculée et la dose prescrite est donc minimal pour le volume cible. Il reste alors à prendre en compte l'impact des OARs sur la F_{OIF} . Nous rétablissons pour cela, pendant une itération des GC (la dernière : n), les facteurs de priorité des OARs choisis initialement par l'utilisateur. Ainsi, l'écart entre la dose calculée et la dose prescrite étant quasiment nul pour le volume cible, « l'erreur » retranscrite par la fonction objectif à la $n^{ème}$ itération des GC, sera presque exclusivement due aux OARs. Elle sera importante lorsqu'un OAR se trouvera sur le trajet d'un faisceau puisque la modulation des intensités ne sera pas intervenue pour remplir les contraintes des OARs. Ceci permettra donc d'une part, de minimiser l'impact de la modulation sur la F_{OIF} en renforçant la « vision géométrique des OARs » dans les déplacements angulaires de l'algorithme. Cela permettra d'autre part, de réduire les temps de calcul car le nombre d'itérations des GC nécessaires pour remplir uniquement les contraintes de la cible, sera très faible. Nous désignerons par $F_{OIF, géom}$ cette nouvelle fonction objectif, dont le principe de construction est résumé sur la Figure 2. 8.

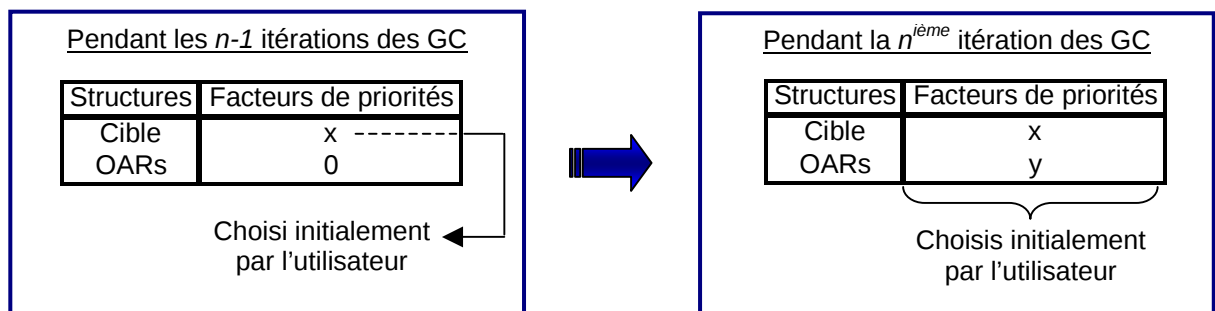


Figure 2. 8 : Schéma expliquant la construction de la fonction objectif $F_{OIF, géom}$ pour n itérations de GC planifiées.

Cette $F_{OIF, \text{géom}}$, obtenue en ne modulant les intensités que par rapport aux contraintes du volume cible, devrait donc être moins plate, puisque « l'erreur » au niveau des contraintes des OARs sera importante dès lors qu'un OAR sera dans la direction d'un faisceau (pic). Par conséquent, cette $F_{OIF, \text{géom}}$ devrait être plus sensible aux OARs, et devrait dans la mesure du possible, éviter de placer un faisceau exactement en direction d'un OAR.

Bien que nous avons vu dans la littérature, que cela peut être utile dans certaines situations, nous avons également vu que cela entraîne une augmentation de la modulation du faisceau. Or celle-ci contribue à une augmentation des incertitudes :

- au niveau du calcul de la dose,
- au niveau du traitement du patient,
- au niveau de la mesure de la dose elle-même (voir Partie 3).

Nous avons donc fait le choix d'éviter le positionnement de faisceaux directement sur le trajet d'un OAR afin d'augmenter la sensibilité de la fonction objectif (éviter l'apparition de plateaux de minima) et de réduire à la fois les temps de calcul et la modulation d'intensité des bixels.

Le graphique ci-dessous a été établi exactement selon la même méthode (méthode séquentielle), que celle de la Figure 2. 6, mais en utilisant la $F_{OIF, \text{géom}}$ à la place de la F_{OIF} .

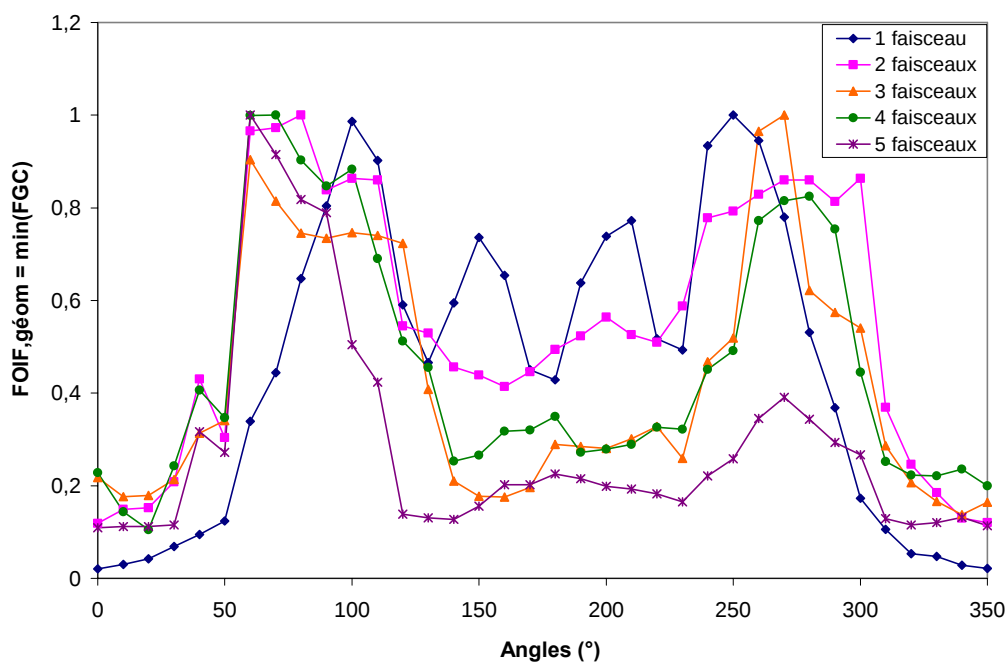


Figure 2. 9 : Evolution de la $F_{OIF, \text{géom}}$ (prenant en compte le renforcement de l'aspect géométrique) en fonction des angles, pour des balistiques constituées de 1 à 5 faisceaux. Les $F_{OIF, \text{géom}}$ de chaque balistique ont toutes été normalisées par rapport à leur maximum.

Ce graphique montre bien qu'en utilisant cette $F_{OIF, \text{géom}}$, les plateaux de minima précédemment observés pour des balistiques constituées de 4 et 5 faisceaux, ont disparu. On remarque en effet par exemple, une « bosse » aux alentours de 180° pour les balistiques à 4 et à 5 faisceaux, qui est due à la présence de la moelle épinière et du tronc cérébral dans l'axe du PTV. Cette « bosse » était invisible lors de l'utilisation de la F_{OIF} (voir Figure 2. 6). On remarque de plus, que les « pics » de la $F_{OIF, \text{géom}}$ ont, par rapport à la F_{OIF} , des amplitudes plus

importantes pour toutes les balistiques de 1 à 5 faisceaux. Cette $F_{\text{OIF, géom}}$ semble donc être plus sensible à la géométrie du patient.

L'analyse de ces « pics », lesquels sont principalement dus aux écarts sur les OARs entre la dose calculée et la dose de tolérance, sera présentée dans le paragraphe I.4.3.2 p.105.

I.3.2.4. Synthèse sur l'étude de la sensibilité de la F_{OIF}

L'utilisation de la $F_{\text{OIF, géom}}$ devrait permettre à l'algorithme d'optimisation des incidences des faisceaux, quel qu'il soit, de mieux identifier le minimum global, en évitant de s'arrêter indépendamment sur l'un des minima des zones de plateau telles qu'observées sur la Figure 2. 6. Cette $F_{\text{OIF, géom}}$ devrait donc aider l'algorithme d'optimisation à déterminer la solution optimale.

Elle devrait également permettre :

- de s'assurer que les angles déterminés par l'algorithme d'optimisation, quel qu'il soit, rempliront au mieux les contraintes du volume cible et ne seront pas orientés dans la direction d'un OAR, ce qui définit bien l'objectif à atteindre de toute planification de traitement.
- de diminuer le nombre d'itérations des GC nécessaires pour remplir les contraintes du volume cible (puisque les contraintes des OARs ne sont pas prises en compte pendant les $n-1$ itérations), et par conséquent augmenter la rapidité d'exécution de l'algorithme d'optimisation des incidences des faisceaux.

Pour ces différentes raisons, dans toute la suite de l'étude, c'est cette $F_{\text{OIF, géom}}$ qui est utilisée, dès lors que les incidences des faisceaux doivent être optimisées.

I.3.3. Importance des facteurs de priorité attribués aux objectifs dosimétriques

I.3.3.1. Objectif

L'objectif est d'étudier, d'un point de vue géométrique, l'impact des facteurs de priorité sur la $F_{\text{OIF, géom}}$ afin d'en déduire une méthode pour les fixer de la façon la plus optimale possible.

Cette méthode aura pour but de rendre « visibles » toutes les structures dans la $F_{\text{OIF, géom}}$, afin que la balistique optimisée ne conduise pas à des faisceaux orientés en direction d'OARs qui n'auraient pas été « vus ».

I.3.3.2. Matériel et méthodes

Cette étude a été réalisée sur un fantôme géométrique modélisé sur ISOgray et simulant un traitement de l'oropharynx (similaire à celui du « Patient 1 »), en respectant les proportions réelles (Figure 2. 10). L'utilisation de ce fantôme virtuel plutôt que d'un « patient réel » a été retenue dans un premier temps, afin de mettre en évidence l'impact de chaque structure sur la $F_{\text{OIF, géom}}$, et de mieux comprendre et appréhender l'espace des solutions de cette fonction qui sera celui dans lequel l'algorithme d'optimisation des incidences devra se déplacer.

Dans ce but également,

- Une balistique à 1 seul faisceau a été utilisée (500 itérations de GC ont été planifiées) ;
- des objectifs dosimétriques simples ont été retenus :
 - $D_{égale}$: 50 Gy pour le volume cible ;
 - $D_{égale}$: 0 Gy pour tous les OARs (moelle épinière, tronc cérébral, larynx et parotides)

L'objectif étant d'étudier l'impact des facteurs de priorité, ceux-ci ont été modifiés au cours des tests présentés ci-dessous.

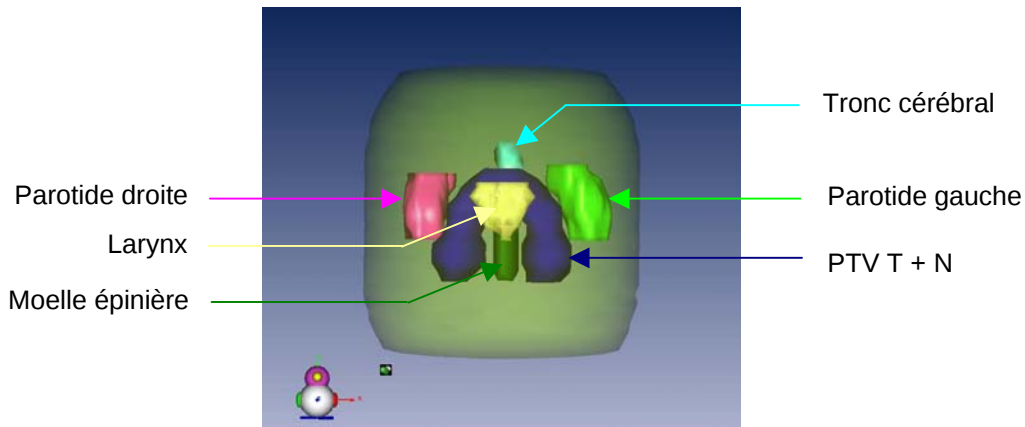


Figure 2. 10 : Fantôme géométrique modélisant un traitement de l'oropharynx

1.3.3.3. Etude de la $F_{OIF, géom}$ pour des facteurs de priorité identiques (=100) pour tous les OARs

1.3.3.3.1. Méthode

Dans un premier temps, nous avons fixé dans le cadre d'une étude géométrique, tous les facteurs de priorité des OARs égaux à 100.

Le facteur de priorité de la contrainte du volume cible a été fixée à 0,1, sachant que pendant les $n-1$ itérations des GC, seules les contraintes du volume cible seront actives. Cette pondération, bien que faible, devrait donc permettre de remplir la contrainte sur le volume cible. Rappelons que pendant la dernière itération des GC, toutes les contraintes sont actives et la somme des facteurs de priorité est égale à 1. Pendant cette dernière itération, les OARs auront donc une pondération 1000 fois plus importante que celle du volume cible. Nous avons fait ce choix dans le cadre de ce test, pour bien mettre en évidence la part « d'erreur » de la fonction objectif imputable aux OARs.

1.3.3.3.2. Résultats

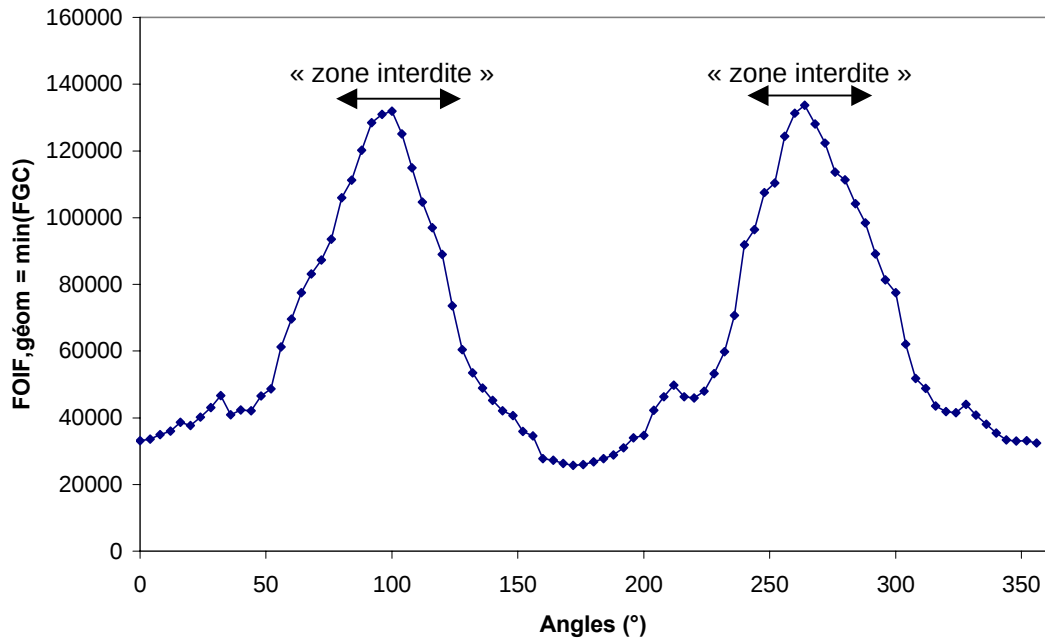


Figure 2. 11 : Graphique présentant l'évolution de la $FOIF, \text{géom}$ en fonction de l'angle d'un seul faisceau, lorsque tous les facteurs de priorité des OARs sont identiques est fixés à 100, et la pondération du volume cible est de 0,1.

Ce graphique met en évidence deux pics de la fonction objectif autour de 90° et 270° , qui correspondent à deux zones « interdites » pour y positionner un faisceau. D'après les BEV de ces incidences (Figure 2. 12), on constate que ces deux pics correspondent aux faisceaux traversant directement les parotides (gauche à 90° et droite à 270°). Depuis ces incidences, on note également que le PTV semble être irradié de façon moins homogène (car irradié latéralement, dans le sens où il est le plus profond). Ceci sera vérifié dans l'étude suivante. On constate également, qu'hormis ces deux pics à 90° et à 270° , l'amplitude de la fonction objectif est très faible.

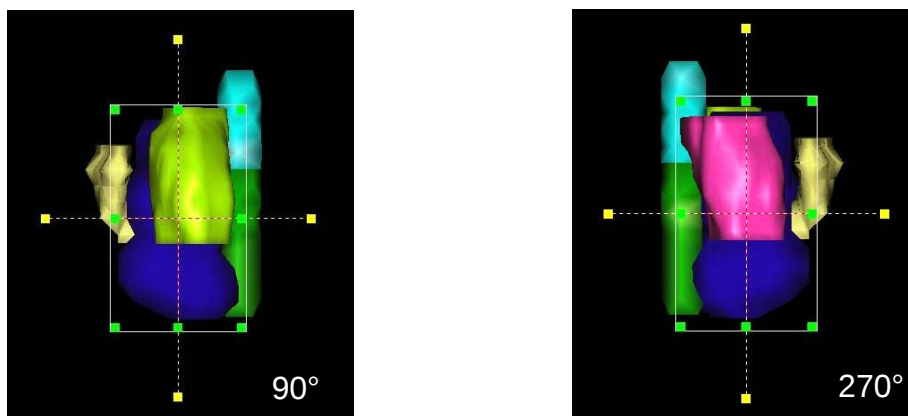


Figure 2. 12 : Figure représentant les BEV des faisceaux d'incidences 90° (parotide gauche dans l'axe du faisceau) et 270° (parotide droite dans l'axe du faisceau).

En découpant mathématiquement la $F_{OIF, \text{géom}}$ par structure, on peut retrouver la part de « l'erreur » provenant de chaque OAR (Tableau 2. 2) et ainsi vérifier si les pics observés sur la Figure 2. 11 sont bien dus majoritairement aux parotides.

Tableau 2. 2 : Tableau représentant les valeurs des fonctions objectif de chaque structure. La somme de ses valeurs constitue la fonction objectif globale : $F_{OIF, \text{géom}}$. Les structures entraînant le plus « d'erreur » sur la $F_{OIF, \text{géom}}$ ont été mises en gras. L'erreur sur le PTV étant négligeable (inférieur à 10^{-4}), elle a été mise à 0.

	90°	270°
$F_{OIF, \text{géom}} = \sum F_{structures}$	124981	126946
$F_{PTV \ T+N}$	0	0
$F_{Moelle \ épinière}$	3073	3699
F_{Larynx}	1540	1171
$F_{Tronccérébral}$	7	7
$F_{Parotide \ droite}$	23567	94334
$F_{Parotide \ gauche}$	96794	27735

Ce tableau permet bien de confirmer numériquement ce qui avait été observé avec les BEV. Ainsi, on peut conclure qu'avec les objectifs dosimétriques et facteurs de priorité utilisés (identiques pour tous les OARs), « l'erreur » retranscrite par la $F_{OIF, \text{géom}}$ est majoritairement due aux parotides ; les autres OARs (Moelle épinière, Tronc Cérébral et larynx) n'ont pas entraîné « d'erreur » suffisamment importante pour être nettement visibles sur la $F_{OIF, \text{géom}}$.

En d'autres termes ici, l'algorithme d'optimisation des incidences des faisceaux ne pourrait déterminer les incidences optimales, qu'en fonction de la position des parotides, ignorant la position des autres OARs. Il pourrait par conséquent être amené à choisir des angles optimums situés directement dans la direction des autres OARs, alors que c'est précisément ce que l'on cherche à éviter.

Les parotides ayant un volume supérieur aux autres structures (Tableau 2. 3) , on peut penser que c'est la raison pour laquelle, avec des facteurs de priorité égaux pour tous les OARs, elles entraînent une fonction objectif plus importante. En effet, l'écriture de la fonction objectif (Equation 2.2) montre bien qu'elle est proportionnelle au nombre de points contenus dans chaque structure.

Hypothèse : On peut donc penser qu'en prenant des facteurs de priorité égaux à l'inverse du nombre de points, chaque structure pourrait être vue dans la $F_{OIF, \text{géom}}$ avec la même importance. L'étude de cette hypothèse correspond à notre « Analyse intuitive ».

Il est clair que cette hypothèse correspond à une étude géométrique et non à une étude clinique puisque la variabilité de la tolérance aux rayonnements n'est pas prise en compte en fonction de l'organe irradié (pas de distinction entre les organes en série ou en parallèle). Ici, nous avons fait le choix de garder une vision géométrique.

I.3.3.4. Etude de la $F_{OIF, \text{géom}}$ pour des facteurs de priorité égaux à l'inverse du nombre de points contenus dans la structure (Analyse intuitive)

I.3.3.4.1. Méthode

Tableau 2. 3 : Tableau représentant les facteurs de priorité établis en prenant l'inverse du nombre de points contenus dans chaque OAR. Le facteur de priorité du PTV est maintenu à 0,1.

	Nombre de points	Facteurs de priorité = $1/(\text{Nombre de points}) \times 10000$
PTV Dégale : 50 Gy	-	0,1
Moelle + Tronc cérébral Dégale : 0 Gy	342	30
Larynx Dégale : 0 Gy	234	42
Parotide Droite Dégale : 0 Gy	514	19
Parotide gauche Dégale : 0 Gy	551	18

I.3.3.4.2. Résultats

En appliquant les facteurs de priorité définis dans le tableau ci-dessus, nous obtenons l'évolution de la $F_{OIF, \text{géom}}$ en fonction des angles, présentée sur la Figure 2. 13.

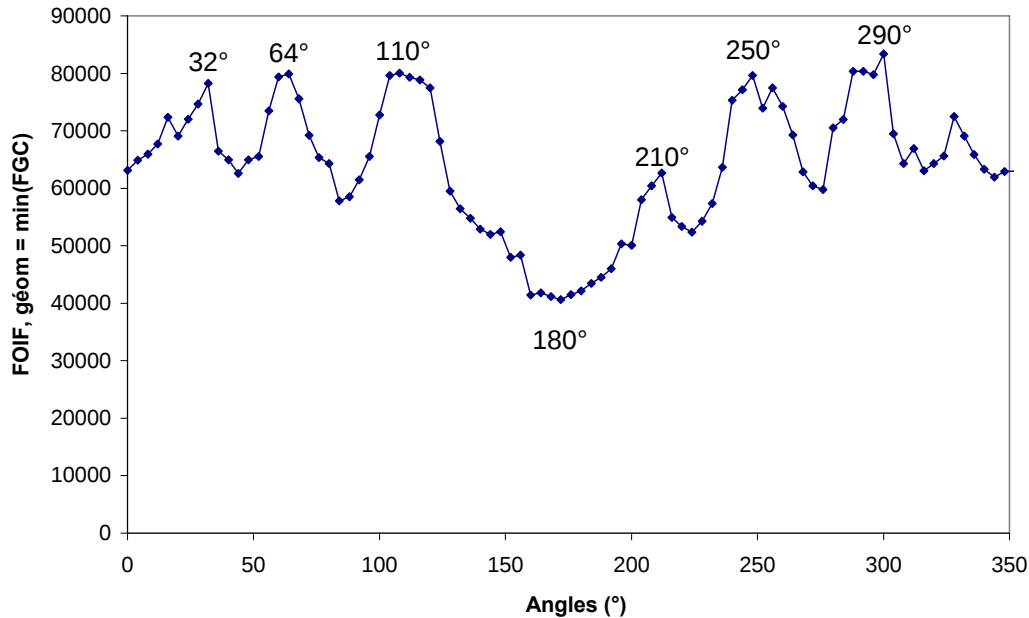


Figure 2. 13 : Graphique présentant l'évolution de la $F_{OIF, \text{géom}}$ lorsque tous les facteurs de priorité des OARs sont calculés en prenant l'inverse du nombre de points contenus dans la structure, et la pondération du volume cible est de 0,1.

Cette figure montre la présence de plusieurs maxima d'amplitude équivalente, qui sont dus au positionnement d'un ou plusieurs OAR(s), et non uniquement au positionnement des parotides.

En découpant mathématiquement la $F_{OIF, géom}$ par structure, on peut retrouver la part de l'erreur provenant de chaque OAR (Tableau 2. 4). On peut donc identifier clairement chacun des pics ci-dessus.

Tableau 2. 4 : Tableau représentant les valeurs des fonctions objectif de chaque structure. La somme de ses valeurs constitue la fonction objectif globale : $F_{OIF, géom}$. Les structures entraînant le plus d'erreur sur la $F_{OIF, géom}$ ont été mises en gras. L'erreur sur le PTV étant négligeable (inférieur à 10^{-4}), elle a été mise à 0.

	32°	64°	110°	180°	210°	250°	290°
$F_{OIF, géom} = \sum F_{structures}$	78237	79900	77520	42164	59487	77116	82730
$F_{PTV T+N}$	0	0	0	0	0	0	0
$F_{Moelle épinière}$	12688	14468	25683	7517	22041	21803	13658
F_{Larynx}	57138	44614	18325	22746	24836	17024	38835
$F_{Tronc cérébral}$	5693	1050	2627	11771	8625	842	2127
$F_{Parotide droite}$	2707	10878	8165	118	3858	30010	15523
$F_{Parotide gauche}$	11	8890	22720	12	127	7437	12587

Ce tableau nous permet immédiatement de remarquer que les parotides ne sont plus les seules structures entraînant une erreur au niveau de la $F_{OIF, géom}$.

L'analyse des BEV des angles correspondants aux pics, permet de plus de visualiser les structures qui sont dans l'axe de la cible (Figure 2. 14) et de vérifier les résultats numériques du tableau ci-dessus.

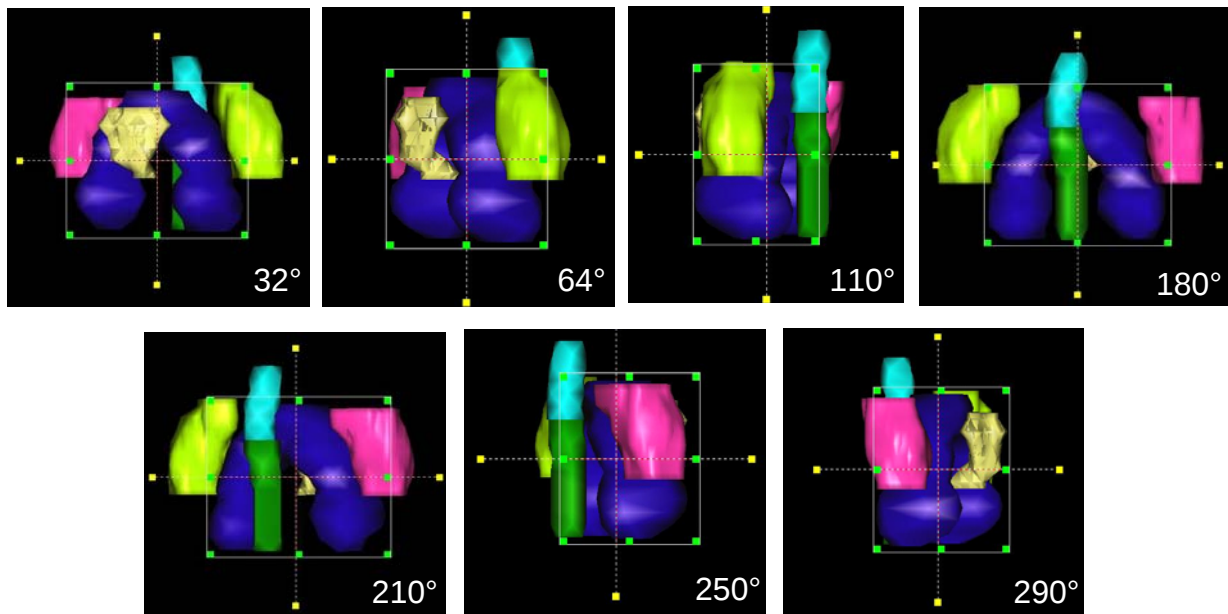


Figure 2. 14 : BEV correspondant aux angles où la fonction objectif forme un « pic » (32°, 64°, 110°, 210°, 250° et 290°) et atteint son minimum global (180°).

D'après ces analyses, on peut affirmer que les pics de la $F_{OIF, \text{géom}}$ de la Figure 2. 13 ne proviennent pas uniquement des « erreurs » observées sur les parotides, mais résultent des « erreurs » combinées observées sur différents OARs (en gras dans le Tableau 2. 4).

Afin de vérifier si notre hypothèse est vraie, c'est-à-dire que « des facteurs de priorité égaux à l'inverse du nombre de points contenus dans chaque structure, permettent d'équilibrer l'influence de chaque structure dans la $F_{OIF, \text{géom}}$ », nous avons réalisé une étude complémentaire mathématique. Cette dernière consistait à recréer mathématiquement une fonction objectif qui accorde la même importance à chaque structure.

La comparaison des résultats de cette étude mathématique avec les résultats de l'analyse intuitive, nous permettra de valider ou non notre hypothèse.

1.3.3.5. Détermination mathématique d'une $F_{OIF, \text{géom}}$ permettant de détecter toutes les structures avec la même importance (Analyse mathématique)

Cette étude consistait dans un premier temps, à étudier indépendamment les $F_{OIF, \text{géom}}$ de chaque structure.

Il s'agissait dans un second temps, de recréer mathématiquement, à partir de ces $F_{OIF, \text{géom}}$, une fonction objectif qui accorde la même importance à chaque structure.

1.3.3.5.1. Analyse de la $F_{OIF, \text{géom}}$ de chaque structure

1.3.3.5.1.1. Méthode

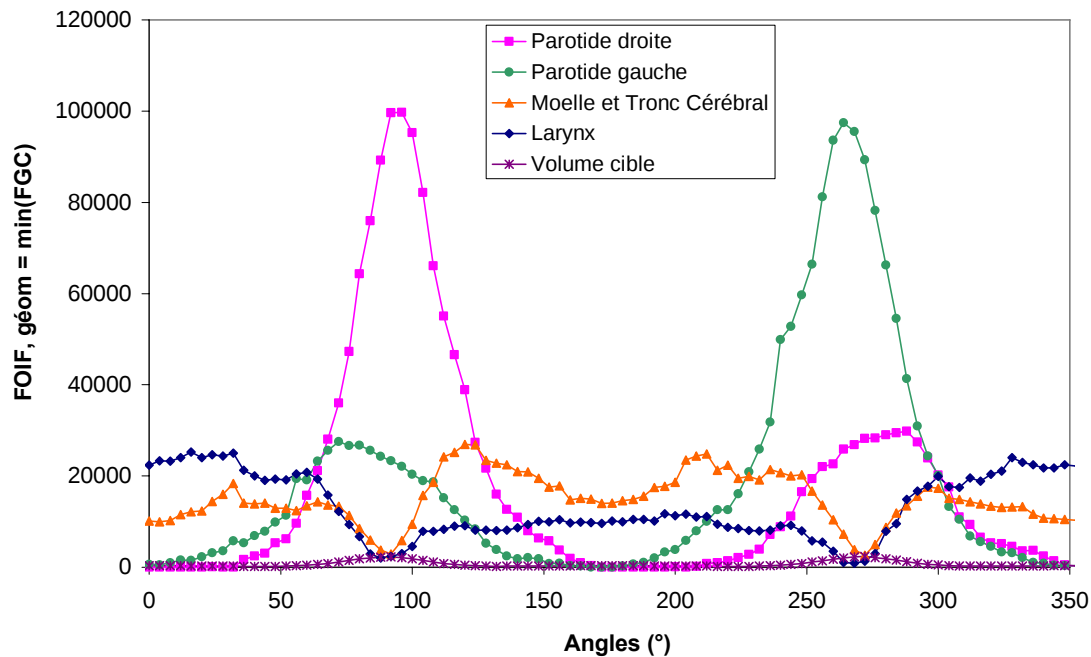
Notre prescription de référence est la prescription où tous les facteurs de priorité sont égaux et fixés à 100. Nous avons tour à tour modifié ces facteurs afin de n'observer que l'influence d'une seule structure à la fois et de bien identifier chaque pic de la $F_{OIF, \text{géom}}$. Ainsi, la pondération de la structure pour laquelle nous voulions étudier l'influence, était fixée à 100 et les pondérations des autres structures étaient fixées à 0. Le facteur de priorité du PTV restait égal à 0,1. Une balistique à un seul faisceau a été utilisée.

Le Tableau 2. 5 montre un exemple de prescription permettant d'observer l'erreur de la $F_{OIF, \text{géom}}$ due uniquement au larynx (par exemple):

Tableau 2. 5 : Tableau présentant les objectifs d'optimisation et les facteurs de priorité associés, utilisés pour visualiser l'erreur de la $F_{OIF, \text{géom}}$ due uniquement au larynx.

Objectifs d'optimisation	Facteurs de priorité utilisés
PTV1 T + N : Dégale : 50 Gy	0,1
Larynx: Dégale : 0 Gy	100
Autres OARs : Dégale : 0 Gy	0

I.3.3.5.1.2. Résultats

Figure 2. 15 : Graphique représentant l'impact de chacun des OARs et du volume cible, sur la $F_{OIF, \text{géom}}$.

Ce graphique nous permet bien de confirmer numériquement, que les parotides sont les OARs qui entraînent la valeur la plus élevée de la fonction objectif (écart le plus important entre la dose calculée et la dose de tolérance) aux alentours des angles de 90° et de 270°, lesquels traversent directement les parotides (cf. Figure 2. 12 p.95). Les faisceaux à 0° et à 180° permettent en revanche, de mieux épargner ces organes puisque ces derniers ne sont plus dans l'axe de la cible (Figure 2. 16).

En ce qui concerne la moelle et le tronc cérébral, on note *a contrario*, que les deux orientations qui permettent de mieux épargner ces structures, sont les angles à 90° et à 270°. Ce résultat était attendu vu le positionnement de ces OARs en direction Antéro-Postérieure, par rapport au PTV. On constate également une légère baisse de la fonction objectif pour des angles à 0° et à 180° où les faisceaux parviennent, grâce à la modulation des intensités, à épargner la moelle épinière et le tronc cérébral qui se trouvent en dehors de l'axe de la cible, i.e. à l'intérieur de la forme en « fer à cheval » du volume cible (Figure 2. 16). Pour le larynx, on observe une fonction objectif similaire à celle obtenue pour la moelle épinière et le tronc cérébral, avec deux minima à 90° et à 270°. Ceci s'explique là encore géométriquement, par le positionnement du larynx par rapport à celui du volume cible.

Enfin, nous avons également représenté la fonction objectif du volume cible révélant deux maxima à 90° et à 270°, d'amplitudes très faibles par rapport à ceux des OARs. En effet, vue la géométrie de notre fantôme, ces orientations semblent permettre une moins bonne homogénéité de sa couverture.

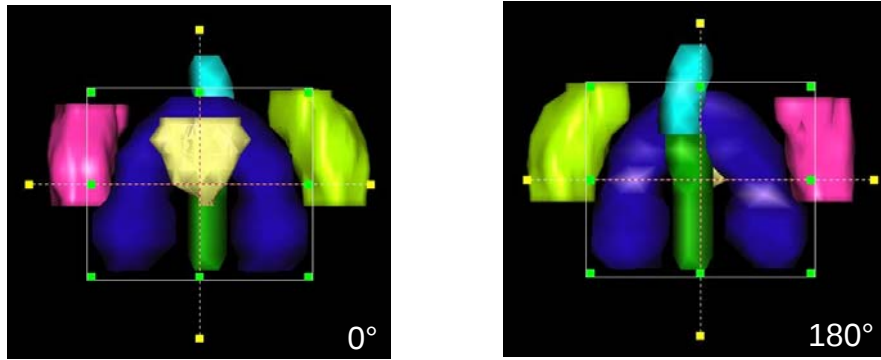


Figure 2. 16 : BEV des faisceaux d'angles 0° et 180°.

1.3.3.5.2. Création d'une $F_{OIF, géom}$ accordant mathématiquement la même importance à chaque structure

1.3.3.5.2.1. Méthode

Afin de définir une fonction objectif qui permettrait de tenir compte de l'influence de chaque OAR avec une importance identique, nous avons tout d'abord normé chacune des $F_{OIF, géom}$ des OARs de la Figure 2. 15, par rapport à sa valeur maximale (on obtient donc 1 au maximum de chaque $F_{OIF, géom}$). Cette normalisation permet, d'un point de vue mathématique, de mettre toutes ces fonctions objectif sur un pied d'égalité, c'est-à-dire d'accorder la même importance à chaque structure.

La somme mathématique de ces $F_{OIF, géom}$, normées par rapport à leur maximum respectif, nous a donc permis d'obtenir une fonction objectif théorique résultante considérant chaque OAR avec la même importance (Figure 2. 17).

1.3.3.5.2.2. Résultats

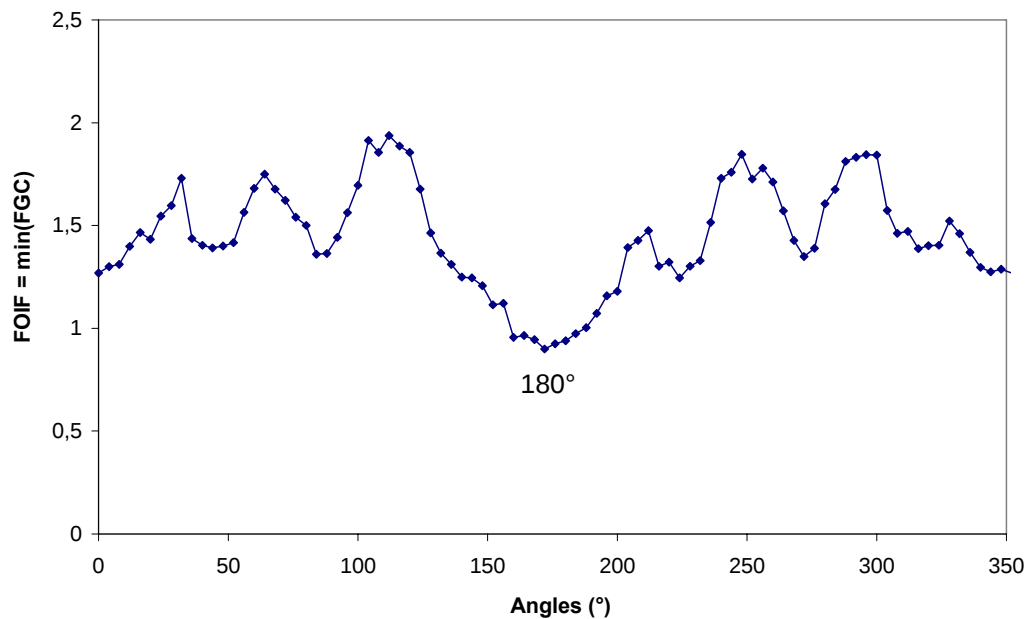


Figure 2. 17 : Graphique représentant la somme mathématique des fonctions objectif des OARs de la Figure 2. 15 normées par rapport à leur maximum respectif. La courbe obtenue représente une fonction objectif théorique considérant chaque OAR avec la même importance.

Les pics observés sur ce graphique résultent de l'erreur engendrée par plusieurs OARs à la fois. Chaque pic peut être identifié grâce aux courbes de la Figure 2. 15. L'angle optimal est situé ici à 180° .

I.3.3.6. Synthèse et discussion

Les $F_{OIF, \text{géom}}$ obtenues par la méthode intuitive et par la méthode mathématique, ont été superposées sur le graphique ci-dessous afin de vérifier si la fonction objectif de la méthode intuitive – obtenue en fixant les facteurs de priorité à l'inverse du nombre de points – représente bien une influence équivalente des structures.

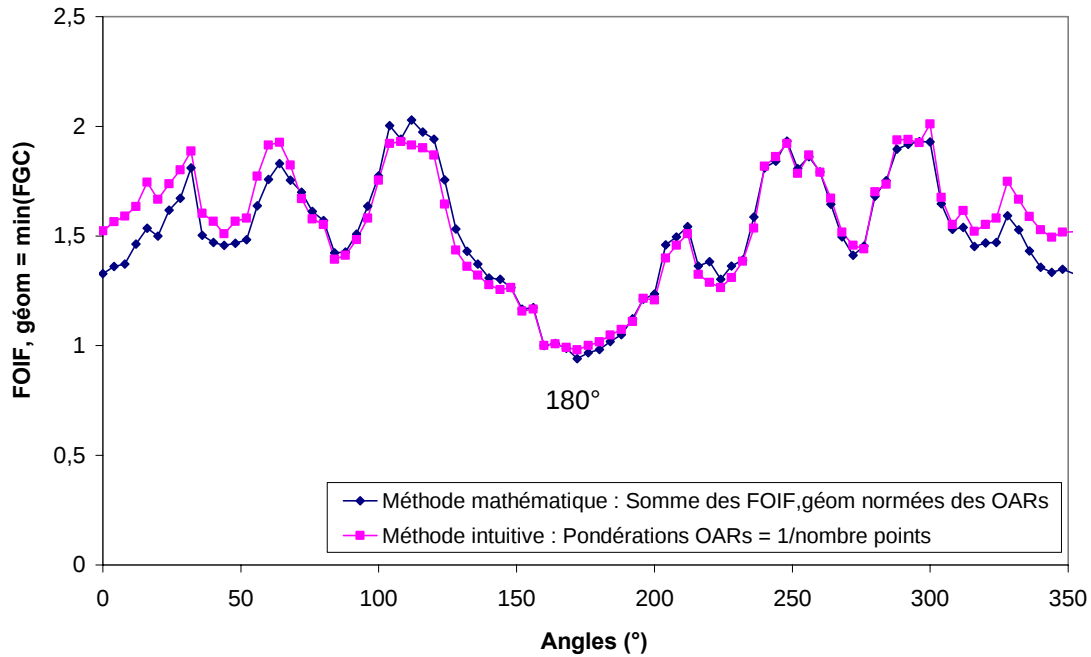


Figure 2. 18 : Comparaison de la $F_{OIF, \text{géom}}$ de la Figure 2. 13 (facteurs de priorité égaux à l'inverse du nombre de points contenus dans la structure) et de celle de la Figure 2. 17 (somme mathématique des $F_{OIF, \text{géom}}$ de chaque OAR, normées par rapport à la valeur maximale)

Cette figure montre très clairement que les formes des deux fonctions objectif, issues de la méthode intuitive et de la méthode mathématique, sont identiques. **Ceci confirme bien qu'en choisissant des facteurs de priorité égaux à l'inverse du nombre de points contenus dans la structure, on peut recréer une fonction objectif « géométrique » tenant compte de l'impact de chaque OAR, avec la même influence.** Il est également intéressant de voir que dans une telle situation, le faisceau optimum serait placé à 180° .

A partir de cette fonction objectif « géométrique » où toutes les structures ont la même importance, on peut à présent, réajuster les facteurs de priorité afin de renforcer l'importance de certaines contraintes sur certaines structures en particulier, devant être protégées. On redonne de cette façon, une **importance clinique à chaque OAR**.

Le fait de passer par cette première étape géométrique de remise à niveau de l'influence de toutes les structures, permet d'éviter de construire d'emblée une fonction objectif où l'algorithme d'optimisation des incidences ne « verrait » qu'une ou deux structures. Ceci permet donc d'éviter qu'il ne détermine les incidences optimales qu'en fonction de ces critères restreints, lesquels limitent le problème réel. Cela permet également d'éviter que l'algorithme ne place un faisceau au niveau du maximum de la fonction objectif d'un OAR qu'il n'aurait pas « vu ».

Dans la suite de notre étude, pour établir les facteurs de priorité utilisés pour optimiser les incidences des faisceaux, nous sommes donc systématiquement passés par cette étape géométrique rééquilibrant l'influence de chaque structure, avant de renforcer l'impact clinique de certaines contraintes de certaines structures, devant prioritairement être protégées (tronc cérébral et moelle épinière par exemple).

En ce qui concerne l'optimisation des seules matrices de fluence, cette étape n'est pas nécessaire, car la balistique étant déjà fixée, l'objectif est de « forcer » le remplissage de certaines contraintes en particulier ; la visibilité de toutes les structures avec la même influence, n'est donc pas nécessaire. De plus, l'effet de volume peut être intéressant lorsque la seule optimisation des matrices de fluence est réalisée. En effet, on peut par exemple imaginer qu'une partie d'un OAR de faible volume, se trouve dans une cible de fort volume. Si l'influence de cet OAR et de cette cible était équilibrée, les bixels du faisceau traversant l'OAR seraient nuls ou quasiment, ce qui détériorerait la couverture du volume cible, alors qu'il s'agit de l'objectif premier d'une planification de traitement. Pour éviter ce type de situations, l'impact du volume doit être pris en compte lors de l'optimisation des matrices de fluence.

Cette même situation ne poserait pas de problème pour une optimisation des incidences des faisceaux puisque, grâce à l'utilisation de la $F_{OIF, \text{géom}}$, la contrainte du volume cible serait parfaitement remplie (car elle ne tient pas compte des OARs pendant les $n-1$ itérations des GC). Par ailleurs, dans une situation identique concernant deux OARs (et non un OAR et une cible), l'algorithme d'optimisation s'attacherait à modifier la balistique jusqu'à trouver celle qui permette de remplir à la fois les contraintes des deux OARs.

La fonction objectif d'optimisation des incidences des faisceaux initiale (F_{OIF}), après avoir été modifiée par un renforcement des critères géométriques ($F_{OIF, \text{géom}}$) et par une mise à niveau de l'influence des contraintes de chaque structure, devrait à présent être mieux représentative de l'espace solution, et mieux adaptée à l'utilisation d'un algorithme d'optimisation.

Afin d'orienter le choix de cet algorithme, nous nous sommes ensuite intéressés à la méthode de sélection des faisceaux. Il s'agissait de déterminer quelle est la méthode de sélection des faisceaux la plus optimale.

I.4. Etude de la méthode de sélection des faisceaux par analyse des fonctions objectif

I.4.1. Objectif

L'objectif de cette étude est de déterminer quelle est la méthode de sélection des faisceaux la plus optimale. Il s'agit pour cela de répondre aux questions suivantes : « peut-on sélectionner les faisceaux les uns après les autres (méthode séquentielle) ou doivent-ils être sélectionnés simultanément de façon à tenir compte de l'influence des faisceaux les uns sur les autres (méthode simultanée) ? Quelle est la méthode de sélection permettant d'obtenir les « meilleures » balistiques ?

Bien que la deuxième solution semble intuitivement être la meilleure, ces deux méthodes ont été utilisées dans la littérature. Il nous a donc semblé nécessaire de répondre à ces questions préliminaires pour orienter le choix de notre algorithme.

Pour ce faire, nous avons analysé sur un cas réel, l'évolution des fonctions objectif de :

- la méthode séquentielle, où les faisceaux sont fixés les uns après les autres ;
- la méthode simultanée, où les faisceaux sont fixés simultanément.

I.4.2. Matériel et méthodes

Ces tests ont été réalisés sur le « Patient 1 » (patient atteint d'un cancer de l'oropharynx) décrit dans le paragraphe I.3.2.2.2 (p.88). Les mêmes objectifs dosimétriques et facteurs de priorité ont été établis (Tableau 2. 1 p.89). Les facteurs de priorité ont été établis selon la méthode présentée précédemment i.e. en égalisant dans un premier temps, l'importance géométrique de chaque structure (en prenant l'inverse du nombre de points) puis en augmentant les facteurs de priorité des structures que l'on voulait d'avantage préserver d'un point de vue clinique.

Le nombre de faisceaux constituant la balistique a été fixé à 2 de façon à bien mettre en évidence l'influence que pourrait avoir un faisceau sur l'autre. Il a en effet été montré dans la littérature, que plus le nombre de faisceaux augmente, plus la sensibilité de la fonction objectif diminue, ce que nous avons également constaté sur la Figure 2. 6 (p.90). 500 itérations de GC ont par ailleurs, été planifiées.

I.4.3. Analyse de la fonction objectif « séquentielle »

I.4.3.1. Méthode

Méthode séquentielle : *Les faisceaux sont fixés les uns après les autres.*

Cette méthode a été décrite dans le paragraphe I.3.2.2.1 (p.87) : on détermine l'angle $A1_{\min}$ qui correspond au minimum de la $F_{OIF, \text{géom}}$ d'une balistique à 1 faisceau, puis on détermine $A2_{\min}$ qui correspond au minimum de la $F_{OIF, \text{géom}}$ d'une balistique à 2 faisceaux où $A1_{\min}$ est déjà fixé.

I.4.3.2. Résultats

- Balistique 1 faisceau (angle A1 incrémenté par pas de 10°)

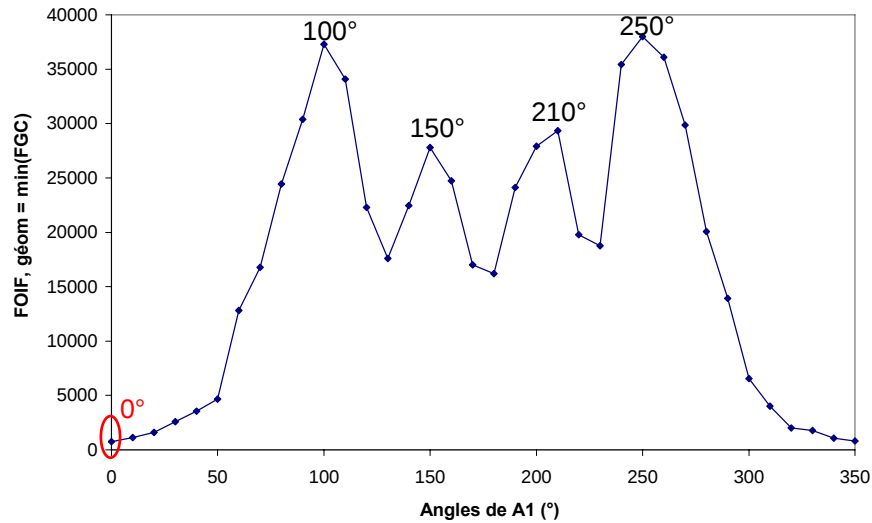


Figure 2. 19 : Graphique représentant l'évolution de la $F_{OIF, \text{géom}}$ en fonction des angles de A1.

Ce graphique met en évidence 4 maxima (pics) de la $F_{OIF, \text{géom}}$ qui correspondent à 4 zones « interdites » de positionnement des faisceaux ainsi que plusieurs minima de valeurs proches. Il s'agit alors dans un premier temps, de vérifier si la forme de cette fonction objectif est bien représentative de la géométrie du « Patient 1 » étudié, c'est-à-dire de la position des OARs par rapport au PTV.

En ce qui concerne les maxima, les deux pics d'amplitudes les plus importantes correspondent à des angles situés autour de 100° et de 250°, ce qui est dû essentiellement au positionnement des parotides et à une irradiation moins homogène du PTV. L'analyse des BEV des faisceaux d'angles 100° et 250° le confirme (Figure 2. 20).

Les deux autres pics d'amplitude inférieure correspondent aux angles de 150° et de 210°, ce qui est principalement dû au positionnement de la moelle épinière et du tronc cérébral qui avec ces incidences, sont dans l'axe du volume cible et seront inévitablement irradiés (même en modulant l'intensité), pour pouvoir bien couvrir le volume cible (Figure 2. 20).

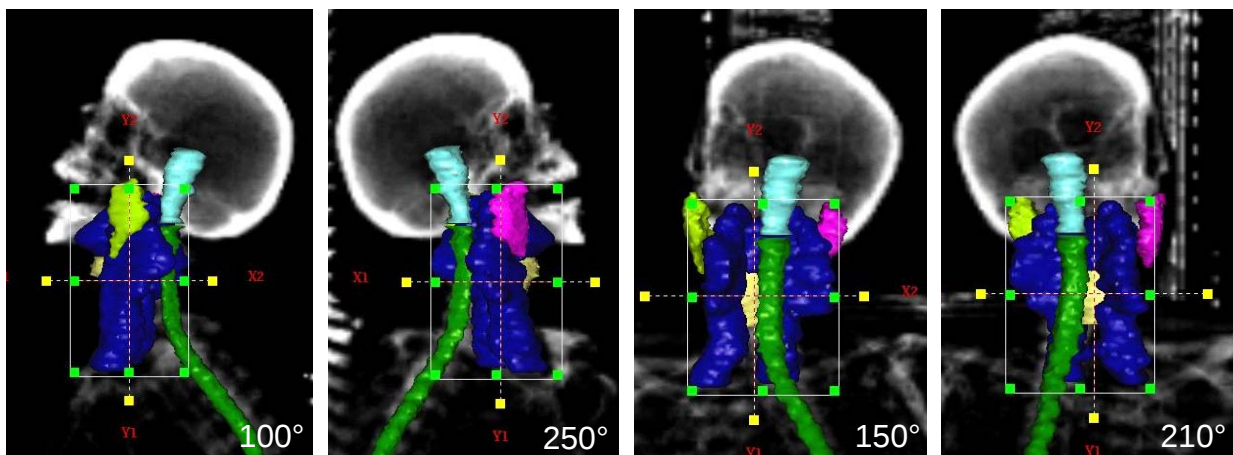


Figure 2. 20 : BEV des 4 pics de la fonction objectif $F_{OIF, \text{géom}}$, identifiés sur la Figure 2. 19.

En ce qui concerne les minima, la Figure 2. 19 montre que c'est l'angle à 0° qui permet d'obtenir le minimum global de la fonction objectif : **A1 est donc fixé à 0° .**

En effet, d'après le BEV de cet angle (Figure 2. 21), le PTV est irradié de façon plus homogène (car il est moins profond dans cette direction et aucun OAR ne chevauche ce volume) et les parotides sont mieux épargnées car elles sont positionnées latéralement par rapport à ce faisceau. De même, vue la forme du PTV et le positionnement du larynx, de la moelle épinière et du tronc cérébral, par rapport à ce volume, ce faisceau à 0° permettra également de protéger ces OARs.

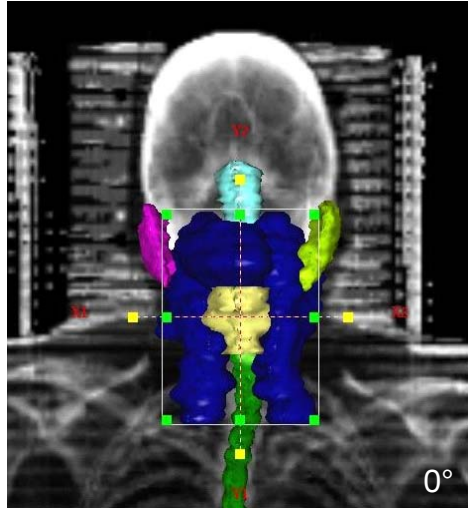


Figure 2. 21 : BEV de l'angle 0° .

Il est également intéressant de noter que plusieurs angles (10° , 20° , 340° et 350°) ont des résultats proches du minimum global et représentent donc des minima locaux qui peuvent être problématiques pour la détermination du « vrai » minimum global par l'algorithme d'optimisation.

- Balistique 2 faisceaux (angle A1 fixé à 0° et angle A2 incrémenté par pas de 10°) :

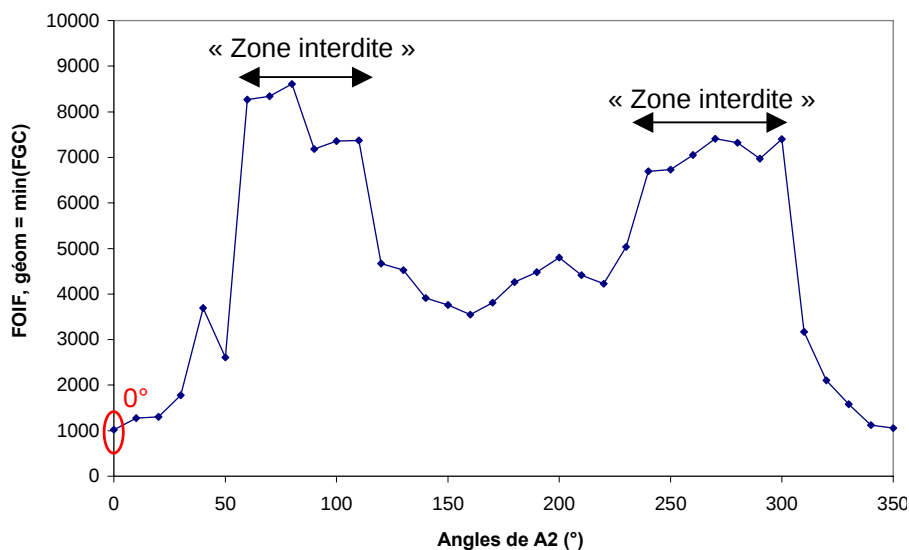


Figure 2. 22 : Graphique représentant l'évolution de la $F_{OIF, \text{géom}}$ en fonction des angles A2 (A1 étant fixé à 0°).

Ce graphique met en évidence principalement deux zones « interdites » autour de 90° et de 270° , pour y positionner un faisceau. Ceci est cohérent, puisque comme nous l'avons vu précédemment, ces orientations traversent directement les parotides.

On constate également que le minimum global de la fonction objectif est obtenu pour un **angle A2 fixé à 0° , avec $F_{OIF}=1017$** .

Cette méthode séquentielle qui consistait à fixer les angles A1 et A2 l'un après l'autre, nous a donc conduit à fixer $A1_{\min} = A2_{\min} = 0^\circ$ pour déterminer la balistique optimale.

Bien que ceci ne soit pas acceptable cliniquement, on peut supposer que pour la prescription choisie (objectifs d'optimisation et facteurs de priorité associés), c'est cette orientation qui permet, bien mieux que les autres, de remplir les objectifs fixés. Ceci est cohérent avec l'analyse du BEV du faisceau à 0° présentée précédemment. De plus, étant donné qu'ici les deux faisceaux ont été fixés successivement, on peut penser qu'une fois le premier faisceau A1 fixé au niveau du minimum géométrique en 0° , la modulation de l'intensité des bixels ne parvient pas à faire en sorte qu'un deuxième faisceau A2 n'étant pas optimal géométriquement (c'est-à-dire différent de 0°), puisse satisfaire de manière équivalente, les objectifs dosimétriques requis. On peut alors supposer que si le premier faisceau avait été fixé ailleurs qu'en A1, on aurait pu trouver, grâce à une modulation différente des intensités des bixels, un autre angle A2 différent du minimum géométrique. On pointe là toute l'ambiguïté de la méthode 1D.

Néanmoins, une telle balistique à 2 faisceaux égaux à 0° n'étant pas envisageable en clinique, on peut alors supposer qu'en pratique, l'angle A2 serait exclu. Il pourrait alors être décalé vers un angle permettant d'obtenir une fonction objectif quasiment aussi faible, mais suffisamment éloignée du premier faisceau A1, comme le suggérait la méthode de Pugachev *et al.* [107]. On aurait alors pu choisir $A2=20^\circ$ ou $A2=340^\circ$ par exemple.

I.4.4. Analyse de la fonction objectif « simultanée »

I.4.4.1. Méthode

Méthode simultanée : Contrairement à la méthode présentée ci-dessus, ici les faisceaux sont fixés simultanément : l'influence des deux faisceaux l'un sur l'autre est donc prise en compte pour déterminer la balistique optimale.

L'objectif est de tester de façon exhaustive (par pas de 10°), toutes les combinaisons existant entre deux faisceaux.

Pour chaque balistique testée, les intensités des bixels sont ensuite optimisées à l'aide des GC.

L'objectif final est de déterminer la balistique optimale constituée de deux faisceaux permettant d'obtenir le minimum global de $F_{OIF, \text{géom}}$.

I.4.4.2. Résultats

Le graphique ci-dessous représente l'évolution de la $F_{\text{OIF, géom}}$ en trois dimensions, selon les combinaisons des angles $A1$ et $A2$ testées.

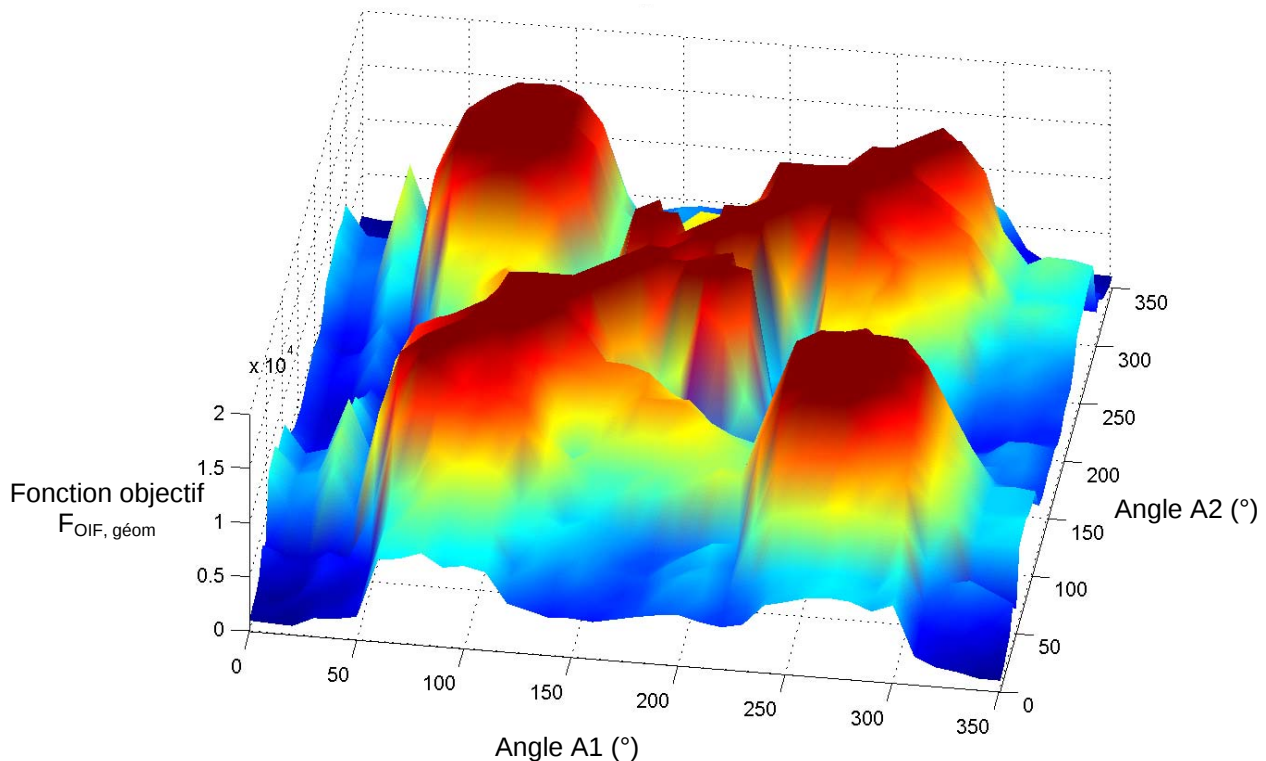


Figure 2. 23 : Graphique en 3D représentant les valeurs de la fonction objectif $F_{\text{OIF, géom}}$ en fonction des différentes balistiques résultant de la combinaison de deux faisceaux. Les valeurs les plus élevées de la fonction objectif correspondent aux « bosses » et sont en rouge : ce sont les maxima. À l'inverse, les minima correspondent aux « creux » et sont en bleu.

En ce qui concerne les maxima, on constate sur le graphique ci-dessus, que la diagonale représente une zone « interdite », car elle n'est constituée que de valeurs de fonction objectif très élevées : les maxima. Ce résultat était prévisible, car la diagonale correspond aux balistiques où les angles $A1$ et $A2$ sont confondus : $\{A1=A2\}$.

On distingue par ailleurs, deux autres zones « interdites » correspondant aux angles où $\{210^\circ < A1 < 300^\circ$ et $50^\circ < A2 < 150^\circ\}$, et de même symétriquement où $\{50^\circ < A1 < 150^\circ$ et $210^\circ < A2 < 300^\circ\}$. Ces angles correspondent aux faisceaux traversant directement les parotides.

En ce qui concerne les minima, l'analyse des fonctions objectif de la méthode simultanée montre que la balistique permettant d'obtenir le minimum global de la fonction objectif est la balistique $\{10^\circ, 350^\circ\}$ avec $F_{\text{OIF, géom}}=782$.

Le choix de cette balistique est cohérent avec l'analyse précédente où l'on montrait que l'orientation optimale d'un point de vue géométrique, était en 0° . Ainsi, la méthode simultanée a respecté la solution géométrique en déterminant deux angles proches de l'angle 0° , et a également permis, grâce à l'optimisation simultanée de l'intensité des bixels des deux faisceaux, de déterminer deux angles non superposés en 0° . Les BEV de ces incidences (Figure 2. 24) confirment que cette balistique permet à la fois d'irradier le PTV de façon homogène, et également de mieux épargner les parotides, la moelle épinière, le tronc cérébral et le larynx.

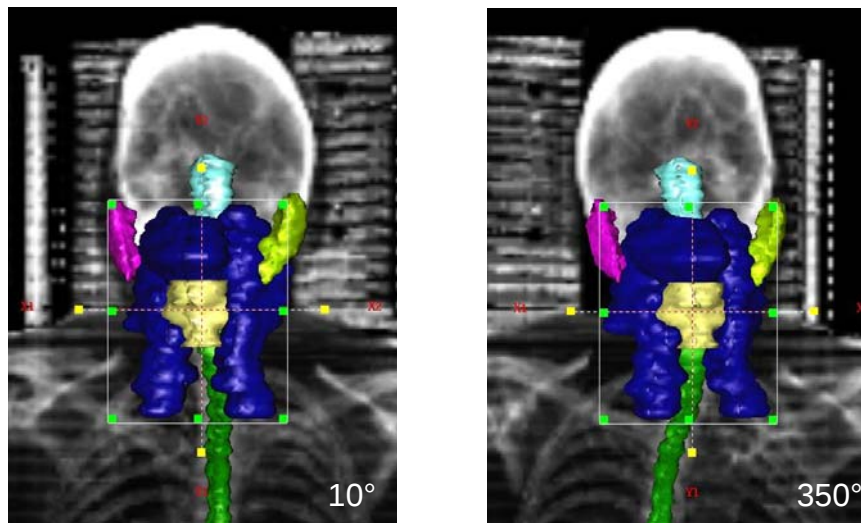


Figure 2. 24 : BEV des angles 10° et 350°, lesquelss constituent la balistique optimale de la méthode 2D.

I.4.4.3. Interprétation et discussion du choix de la méthode de sélection des faisceaux

Les résultats obtenus pour l'analyse des fonctions objectif « séquentielles» et « simultanées» sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2. 6 : Tableau représentant les résultats en termes de balistique solution et de fonction objectif pour les deux méthodes de sélection des faisceaux étudiées : méthode séquentielle et méthode simultanée.

Méthode de sélection des faisceaux	Balistiques optimales	Fonction objectif
les uns après les autres (« séquentielle »)	{0°, 0°}	1017
simultanément (« simultanée »)	{10°, 350°}	782

En ce qui concerne la méthode séquentielle, comme cela a été proposé précédemment, on pourrait envisager d'utiliser les balistiques {0°, 20°} ou {0°, 340°} à la place de la balistique optimale {0°, 0°} qui n'est pas applicable cliniquement. Néanmoins, ces deux balistiques conduisent à des fonctions objectif plus élevées : $F_{OIF, géom}=1305$ et $F_{OIF, géom}=1124$, respectivement. D'un point de vue strictement mathématique, ce ne sont donc pas des balistiques optimales, c'est pourquoi elles n'ont pas été mentionnées dans le tableau ci-dessus.

Cette méthode « séquentielle » de détermination de la balistique optimale qui consiste à sélectionner les faisceaux les uns après les autres, peut donc conduire à des balistiques inexploitable. Une telle méthode nécessite donc des modifications, comme le proposait notamment Gaede *et al.* [45], pour être applicable (voir Partie 1).

Par ailleurs, en plus d'être non utilisable, la balistique déterminée par la méthode séquentielle conduit à une fonction objectif supérieure (donc moins bonne) de 30% par rapport à celle obtenue par la méthode simultanée. Ceci montre bien qu'il est possible d'obtenir une meilleure fonction objectif si A1 est fixé ailleurs qu'en A1_{min} déterminé par la méthode séquentielle. La méthode de sélection séquentielle ne permet donc pas d'obtenir le minimum global de $F_{OIF, géom}$ en fixant successivement A1_{min} puis A2_{min}.

L'analyse des fonctions objectif « séquentielles » et « simultanées » nous a donc permis de démontrer qu'il est préférable de tenir compte de l'influence de tous les faisceaux simultanément, et par conséquent de tenir compte de leur inter-dépendance, pour déterminer la balistique optimale.

La nécessité de prendre en compte l'inter-dépendance des faisceaux dans la détermination du minimum global, est par ailleurs démontrée clairement sur le graphique en 3D de la Figure 2. 23.

En effet, si les faisceaux étaient indépendants, l'angle A2 permettant d'obtenir le minimum de $F_{OIF, \text{géom}}$ serait toujours le même, quel que soit l'angle A1. Par conséquent, sur le graphique de la Figure 2. 23, on devrait observer une ligne de minima perpendiculaires à l'axe A2, et réciproquement, une ligne de minima perpendiculaires à l'axe A1 : on devrait donc observer une « croix » si les faisceaux étaient indépendants. Or ce n'est pas le cas. On peut donc affirmer que les faisceaux sont inter-dépendants et que la position du premier faisceau A1 influence le choix de la position du deuxième faisceau A2.

Bien que cette affirmation semble triviale, et est communément admise, sa démonstration s'est avérée nécessaire d'une part, pour montrer de manière irréfutable que les solutions indépendantes que l'on peut trouver dans la littérature, ne sont pas globales (à opposer à « locales »), et d'autre part, pour nous guider vers un choix de méthode inverse à utiliser.

Cette dépendance des faisceaux peut de plus, entraîner des erreurs dans le cas de l'utilisation de la méthode « séquentielle ». En effet, dans le cas où A1 est mal fixé (en raison d'une fonction objectif possédant plusieurs minima globaux équivalents par exemple, (cf. Figure 2. 6 (p.90), cela peut conduire à choisir un angle A2 non optimal, différent de celui qui aurait été choisi à partir d'un autre A1 (cas observé ci-dessus). Cette méthode ne permet donc pas de garantir que l'on trouvera systématiquement le minimum global.

Par conséquent, la détermination d'un minimum global nécessite de prendre en compte l'inter-dépendance des faisceaux.

En conclusion, l'analyse des fonctions objectif « séquentielles » et « simultanées » a démontré la nécessité de prendre en compte tous les faisceaux simultanément, et de tenir compte de l'inter-dépendance dosimétrique des faisceaux, afin de déterminer le minimum global de $F_{OIF, \text{géom}}$. Nous avons donc choisi d'utiliser la méthode simultanée.

I.4.4.4. Analyse complémentaire des fonctions objectif « simultanées »

L'analyse de la Figure 2. 23 présentant les fonctions objectif « simultanées » nous apporte d'autres renseignements très intéressants pour la suite de notre étude, et sont détaillés ci-dessous.

- On note que la fonction objectif $F_{OIF, \text{géom}}$ ne présente pas un seul minimum global, mais de nombreux minima locaux, ce qui implique la nécessité de choisir une méthode d'optimisation adaptée, qui permette d'éviter de rester bloqué dans ces minima non optimums.
- On constate par ailleurs, une symétrie des résultats de la fonction objectif $F_{OIF, \text{géom}}$ par rapport à la diagonale (coin gauche inférieur – coin droit supérieur). Cette symétrie, bien qu'attendue, démontre que lorsqu'une balistique à deux faisceaux est utilisée, l'ordre de fixation des faisceaux n'a pas d'influence sur le résultat de la fonction

objectif. En effet, on obtient les mêmes résultats de $F_{\text{OIF, géom}}$ pour la balistique $\{A1=x$ et $A2=y\}$ que pour $\{A1=y$ et $A2=x\}$, en supposant que $A1$ est le premier faisceau choisi de la balistique et $A2$ le deuxième.

- Bien que la diagonale représente une zone interdite, on peut néanmoins noter que cette diagonale n'est pas complète car il y a des minima aux extrémités de celle-ci, lorsque $A1$ et $A2$ sont très proches : entre 0° et 50° et entre 300° et 350° . On observe le même phénomène aux extrémités de l'autre diagonale : pour $A1$ (respectivement $A2$) compris entre 0° et 50° et $A2$ (respectivement $A1$) compris entre 300° et 350° . Même si l'influence des deux faisceaux l'un sur l'autre est prise en compte, la proximité de ceux-ci ne semble pas nuire à la valeur de la fonction objectif, au contraire. Comme nous l'avons vu précédemment, ceci est certainement dû au fait que ces orientations permettent de mieux remplir les contraintes que les autres angles, et par conséquent, d'obtenir des minima de la fonction objectif.
- Alors que l'on constate dans l'ensemble, que la fonction objectif est plutôt lisse, on note sur la ligne verticale où $A1$ est compris entre 0° et 50° , de nombreux pics caractéristiques du bruit numérique, entraînant des variations très brutales de celle-ci entre deux positions successives de faisceaux très proches. Idéalement, ces pics devraient être lissés car ils ne reflètent pas la réalité et la méthode choisie ne devra pas être trop sensible à de telles variations.

I.4.4.5. Cas particulier : utilisation de la méthode séquentielle pour optimiser l'angle d'un seul faisceau

Dans le cas où l'utilisateur émettrait un doute ou voudrait avoir confirmation sur le positionnement d'un seul faisceau en particulier de sa balistique (tel que l'utilisation d'un faisceau antérieur (0°) ou postérieur (180°) par exemple), on peut envisager d'utiliser pour des questions de temps, la méthode séquentielle faisant varier les angles de ce faisceau en considérant les autres fixes.

Dans cette perspective, nous avons fixé 4 angles sur les 5 de la balistique choisie par un physicien pour le traitement d'un cancer de l'oropharynx. L'objectif ici était d'utiliser la méthode séquentielle pour déterminer quel serait le 5^{ème} faisceau optimal : s'agirait-il d'un faisceau antérieur ou d'un faisceau postérieur ? Cette étude a été réalisée pour le « Patient 3 » (qui sera détaillé plus tard (p.120) où le physicien avait choisi un faisceau postérieur.

Le graphique ci-dessous représente l'évolution de la $F_{\text{OIF, géom}}$ en fonction de l'angle du faisceau dont on cherche l'orientation optimale (le 5^{ème}), les quatre autres étant fixés conformément à la balistique du physicien : en 60° , 140° , 220° et 300° .

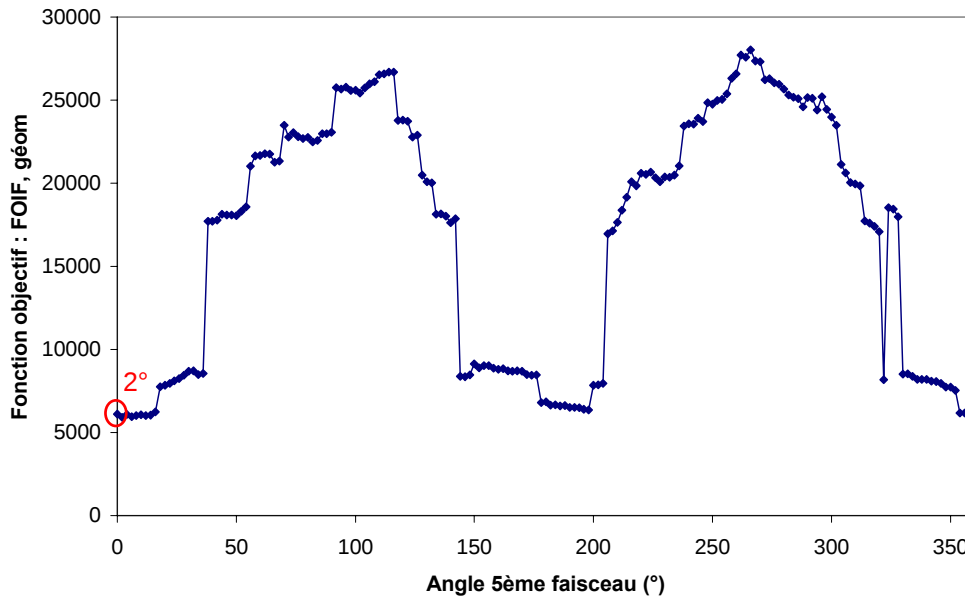


Figure 2. 25 : Graphique représentant l'évolution de la $F_{OIF, \text{géom}}$ en fonction de l'angle du faisceau dont on cherche l'orientation optimale (le 5^{ème}), les quatre autres étant fixés en 60°, 140°, 220° et 300°.

Ce graphique révèle que la $F_{OIF, \text{géom}}$ la plus faible est obtenue pour un faisceau à 2° ($F_{OIF, \text{géom}} = 5917$) et non à 180° ($F_{OIF, \text{géom}} = 6834$).

Afin d'évaluer l'impact de l'orientation de ce faisceau (2°) nous avons comparé les valeurs caractéristiques des HDVs issues de cette balistique « séquentielle » (60°, 140°, 220°, 300° et 2°) et issues de la balistique du physicien (60°, 140°, 220°, 300° et 180°).

Pour cela, les matrices de fluence ont été optimisées en utilisant les mêmes facteurs de priorité pour les deux balistiques.

Le tableau ci-dessous résume les écarts observés entre la balistique déterminée par la méthode séquentielle (« Séq. ») et déterminée par le physicien.

Tableau 2. 7 : Tableau comparant les valeurs caractéristiques des HDVs obtenues à partir de la balistique du physicien et à partir de la balistique issue de la méthode séquentielle (« Séq. ») pour le « Patient 3 ».

	HDV Physicien (Gy)	HDV Méthode "Séq." 2° remplace 180° (Gy)	Ecarts (Méthode "Séq." - Physicien) (Gy)
PTV1 T + N : Dose reçue par 95%Vol.	48,6	48,6	0 (0%)
Parotide droite : Dmoy	20,3	20,7	0,4 (2%)
Parotide gauche : Dmoy	21,0	18,4	-2,6(-12,3%)
Moelle : Dmax	44,3	43,9	-0,4 (-0,8%)
Tronc cérébral : Dmax	48,0	47,7	-0,3 (-0,6%)

Cette étude révèle que l'utilisation d'un faisceau antérieur (2°) plutôt que d'un faisceau postérieur (180°) a permis, dans le cas du « Patient 3 », de réduire essentiellement la dose moyenne reçue par la parotide gauche ($-2,6$ Gy soit $-12,3\%$). La dose reçue par les autres OARs est en effet, sensiblement égale (très légèrement réduite pour la moelle épinière ($-0,4$ Gy) et le tronc cérébral ($-0,3$ Gy) et très légèrement augmentée pour la parotide droite ($0,4$ Gy)).

L'utilisation de la méthode séquentielle pour rechercher l'angle optimum d'un seul faisceau, en considérant les autres fixes, peut donc être intéressante pour apporter une réponse rapide au physicien en cas de doute sur l'orientation d'un faisceau, ou pour simple confirmation.

1.5. Choix de la méthode d'optimisation des incidences des faisceaux

Notre choix s'est fait en confrontant l'analyse critique des méthodes d'optimisation de la littérature (présentées dans la Partie 1), avec l'analyse des fonctions objectif « séquentielles » et « simultanées » que nous venons de présenter et la prise en compte des particularités de notre problème, à savoir la définition de la fonction objectif et la dimension du problème notamment.

Ainsi, l'analyse des fonctions objectif « séquentielles » et « simultanées » présentée sur un cas réel, nous a permis de déterminer que la prise en compte de tous les faisceaux simultanément ainsi que de leur inter-dépendance, est nécessaire pour déterminer la balistique optimale correspondant à un minimum global de la fonction objectif.

→ *L'utilisation de la méthode de Gaede et al. [45] ainsi que des méthodes testant la qualité de chaque faisceau séparément, telles que celles proposées par Pugachev et al.[93, 107] ou Rowbottom et al. [100] n'ont pas été retenues.*

L'analyse des particularités de notre problème (fonction objectif et dimension du problème) nous a également conduit à éliminer certaines solutions. En effet,

- notre fonction objectif d'optimisation des incidences des faisceaux : $F_{\text{OIF, géom}}$:
 - est basée sur des critères de dose et de dose volume entraînant la création de nombreux minima locaux
 - *l'utilisation de la méthode des gradients (méthode locale) n'est donc pas recommandée.*
 - *l'utilisation de méthodes globales est donc nécessaire.*
 - *des précautions seraient néanmoins à prendre avec l'algorithme génétique, où seul un grand nombre de points aléatoires caractérisant parfaitement l'espace des solutions, nous assurerait de trouver le minimum global, après malgré tout un grand nombre de tirages aléatoires.*
- est non-linéaire
- *l'utilisation des méthodes de programmation linéaire n'est donc pas permis. Pour les rendre applicables, il faudrait redéfinir la fonction objectif, et par conséquent proposer une autre méthode d'optimisation des intensités des bixels. Or ceci n'est pas notre but puisque notre algorithme d'optimisation des incidences des faisceaux doit s'intégrer à l'algorithme des gradients conjugués (GC) d'ISOgray, existant.*

- la dimension de notre problème est relativement faible (10 inconnues au maximum) :
→ *l'utilisation des algorithmes génétiques et recuit simulé, lesquels sont très efficaces pour des problèmes à grande dimension, n'est pas forcément judicieuse ici.*
- les intensités des bixels sont optimisées pour chaque balistique testée :
→ *l'utilisation des méthodes exhaustives consistant à tester toutes les combinaisons de faisceaux possible ne semble donc pas adaptée.*

A tous ces arguments s'ajoutent également l'intérêt d'utiliser une méthode déterministe afin que les résultats obtenus soient reproductibles (c'est-à-dire que pour les mêmes paramètres d'entrées, les mêmes solutions sont obtenues), et dont la solution ne dépend pas uniquement du choix de la population initiale (algorithme génétique).

Pour les raisons qui viennent d'être évoquées, notre choix s'est tourné vers l'algorithme du **simplexe de Nelder et Mead** (présenté dans la Partie 1), qui est une méthode déterministe remplissant les critères énoncés ci-dessus. A notre connaissance, cette méthode n'a pas encore fait l'objet d'applications en radiothérapie.

Chapitre II Mise en œuvre de l'algorithme du simplexe

Introduction

Dans ce chapitre, nous présentons tout d'abord l'intégration de la méthode du simplexe de Nelder et Mead (appelée « simplexe » par commodité) dans le TPS ISOgray. Nous verrons ensuite les méthodes utilisées pour évaluer les résultats du simplexe. Nous détaillerons enfin les résultats obtenus concernant d'une part, l'établissement des paramètres du simplexe (paramètre de contraction β et « pas d'initialisation » et d'autre part, la validation de la méthode sur trois dossiers de patients atteints d'un cancer de l'oropharynx. La comparaison entre les résultats obtenus automatiquement par le simplexe et manuellement par le physicien, sera présentée.

II.1. Intégration de la méthode du simplexe dans le TPS ISOgray

L'algorithme du simplexe de Nelder et Mead [2] (détaillé dans la Partie 1) a été intégré dans le module RCMI du TPS ISOgray par un ingénieur R&D de DOSIsoft, monsieur. Xavier Franceries. Cet algorithme a pour but d'optimiser les incidences des faisceaux, tout en tenant compte du résultat de l'optimisation des intensités des bixels.

Il a été intégré de telle sorte que l'utilisateur n'ait pas de paramètres supplémentaires à fixer par rapport à une utilisation classique de la RCMI où seules les intensités des bixels sont optimisées. Néanmoins, les paramètres initiaux : balistique de départ et prescription (objectifs d'optimisation et facteurs de priorité associés), doivent être adaptés car ils serviront ici, à la fois à déterminer les orientations optimales et à déterminer les matrices de fluence optimales.

Le principe de fonctionnement du simplexe, intégré dans le module RCMI du TPS ISOgray est présenté sur la Figure 2. 26.

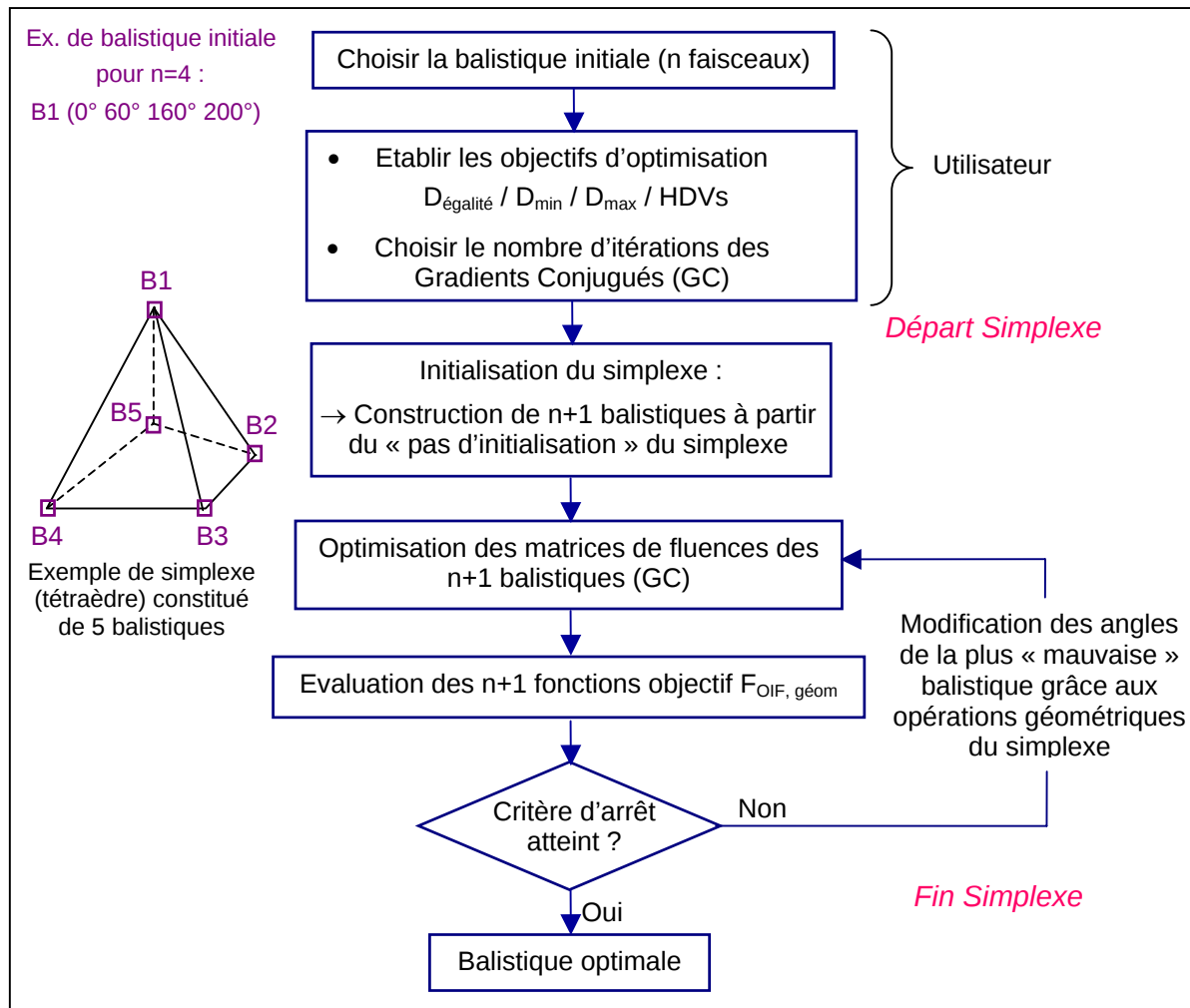


Figure 2. 26 : Diagramme représentant le principe de fonctionnement du simplexe intégré dans le module RCMI du TPS ISOgray [160].

L'analyse de ce diagramme permet de mettre en évidence les paramètres-clés conditionnant un fonctionnement optimal de l'algorithme du simplexe.

Afin d'optimiser les incidences à l'aide de l'algorithme du simplexe, l'utilisateur doit dans un premier temps, **choisir une balistique initiale composée du nombre de faisceaux qu'il désire utiliser**. Ce nombre est donc fixé par l'utilisateur ; nous n'avons en effet, pas réalisé d'optimisation sur le nombre de faisceaux.

Plusieurs stratégies peuvent être employées pour déterminer la balistique initiale. On peut en effet envisager :

- soit d'utiliser une balistique dont les faisceaux sont equi-espacés, afin de ne privilégier aucune direction lors de l'initialisation du simplexe;
- soit d'utiliser une balistique issue d'un protocole ou résultant de l'expérience du physicien, et considérée comme une « bonne » solution *a priori*.

Dans le premier cas, l'objectif du simplexe sera de déterminer la meilleure balistique, sans *a priori* sur la solution (Situation 1 : « S1 »). Dans le second cas, son objectif sera d'améliorer une solution potentielle ; on pourrait alors envisager de limiter (Situation 3 :

« S3 ») ou non (Situation 2 : « S2 ») ses déplacements de façon à rester proche de la balistique initiale. Ces trois solutions seront évaluées dans la section II.3.2.

La balistique initiale étant choisie, l'utilisateur doit dans un second temps, **établir les objectifs dosimétriques et les facteurs de priorité associés** qui constitueront la fonction objectif d'optimisation des matrices de fluence. Ces objectifs seront donc utilisés dans un premier temps, par les gradients conjugués (GC) pour optimiser les matrices de fluence, puis le résultat de cette optimisation sera utilisé par le simplexe pour optimiser les incidences. Le choix de ces objectifs est donc primordial (cf. section I.3.3) à la fois pour l'optimisation des matrices de fluence et pour l'optimisation des incidences : il conditionne la qualité de la solution finale obtenue.

Dans un troisième temps, l'utilisateur doit spécifier le **nombre d'itérations des GC**, qui comme nous l'avons vu précédemment, joue un rôle important dans l'optimisation des incidences. Ayant montré que 500 itérations sont suffisantes pour permettre une convergence des GC, le nombre d'itérations des GC sera planifié à 500 pour toutes nos études concernant l'optimisation des incidences par le simplexe.

L'utilisateur doit également spécifier le nombre d'itérations maximum du simplexe, qui constitue l'un des critères d'arrêt de l'algorithme. Afin de ne pas arrêter prématurément le simplexe, ce nombre a toujours été fixé à 500 dans nos études, et n'a jamais été atteint (d'autres critères d'arrêt avaient stoppé l'algorithme auparavant).

Une fois que ces trois paramètres sont fixés par l'utilisateur, le simplexe prend le relais jusqu'à la détermination de la balistique optimale solution.

Il s'initialise en créant $n+1$ balistiques à partir de la balistique initiale choisie par l'utilisateur et du « pas d'initialisation » du simplexe (Figure 2. 26). L'étude de l'influence de ce « pas d'initialisation » sera présentée dans le paragraphe II.3.1.2 (p.128) et nous permettra de le fixer de la « meilleure » façon possible. L'utilisateur ne se préoccupera donc pas de ce paramètre.

Pour chacune des balistiques constituant le simplexe (le polytope), les matrices de fluence sont ensuite optimisées par les GC. Pour chaque balistique, le $\min(F_{GC})=F_{OIF, \text{ géom}}$ est donc calculé. Les balistiques sont ensuite classées en fonction de la valeur de $F_{OIF, \text{ géom}}$ obtenue.

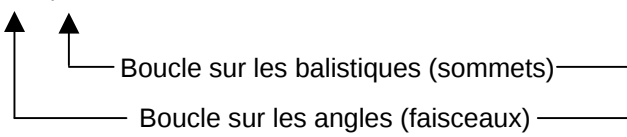
Tant que le critère d'arrêt n'est pas atteint, le simplexe va procéder aux opérations de réflexions, expansions, contractions et dilatations afin d'améliorer la plus « mauvaise » balistique. Lorsque celui-ci est atteint, le simplexe propose une balistique solution qui est optimale pour la prescription choisie (objectifs dosimétriques et facteurs de priorité).

Une fois la balistique optimale obtenue, l'utilisateur peut s'il le désire, réoptimiser uniquement les matrices de fluence en modifiant les facteurs de priorité précédemment choisis, qui n'étaient pas spécifiques à l'optimisation des matrices de fluence. Le but ici est de renforcer le remplissage de certaines contraintes grâce à une modulation des matrices de fluence tenant compte des contraintes des OARs pendant les n itérations des GC.

II.1.1. Critères d'arrêt du simplexe

Nous avons choisi d'utiliser deux conditions d'arrêt du simplexe qui s'appliquent sur différents critères. Le simplexe s'arrête si l'une des deux conditions énoncées ci-dessous, est atteinte, c'est-à-dire :

- si l'écart quadratique des sommets du simplexe est inférieur à 10^{-5} , ce qui implique que tous les sommets convergent vers la même balistique solution, et par conséquent que la taille du simplexe devient inférieure à 10^{-5} . Pour un simplexe de dimension n , mathématiquement, ce critère peut se traduire par l'expression suivante :

$$Taille\ du\ simplexe = \sum_{j=1}^n \left\{ \sum_{i=1}^{n+1} (x_{i,j} - x_{i+1,j})^2 \right\} \leq 10^{-5} \text{ Equation 2. 3}$$


où $x_{i,j}$ représente l'angle j du sommet i .

- si le nombre maximal d'itérations du simplexe (fixé par l'utilisateur), est atteint.

II.2. Patients et méthodes d'évaluation des résultats du simplexe

II.2.1. « Dossiers Patients » ORL utilisés pour tester puis valider le Simplexe

Trois dossiers de patients (que l'on nommera « Patient 1 », « Patient 2 » et « Patient 3 ») atteints d'un cancer de l'oropharynx, ont été choisis pour analyser les résultats obtenus par le simplexe. Ils nous ont ainsi permis d'une part, de tester puis de fixer les paramètres optimaux de fonctionnement du simplexe (le « pas d'initialisation » et le facteur β) et d'autre part, de valider l'utilisation de cet algorithme d'optimisation en conditions réelles, par comparaisons avec les résultats obtenus manuellement par le physicien.

Pour ces trois patients, le volume cible est constitué du site tumoral primaire (T) et de deux sites ganglionnaires (N). Pour le « Patient 1 » uniquement (déjà présenté dans le paragraphe I.3.2.2.2 (p. 88)), les ganglions sus-claviculaires ont été intégrés dans le PTV N.

La dose prescrite au PTV (T+N) était, dans les 3 cas, de 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy, laquelle est délivrée par des faisceaux de photons de 6 MV. Les organes à risques sont la moelle épinière, le tronc cérébral, les glandes parotides (et le larynx pour le « Patient 1 »).

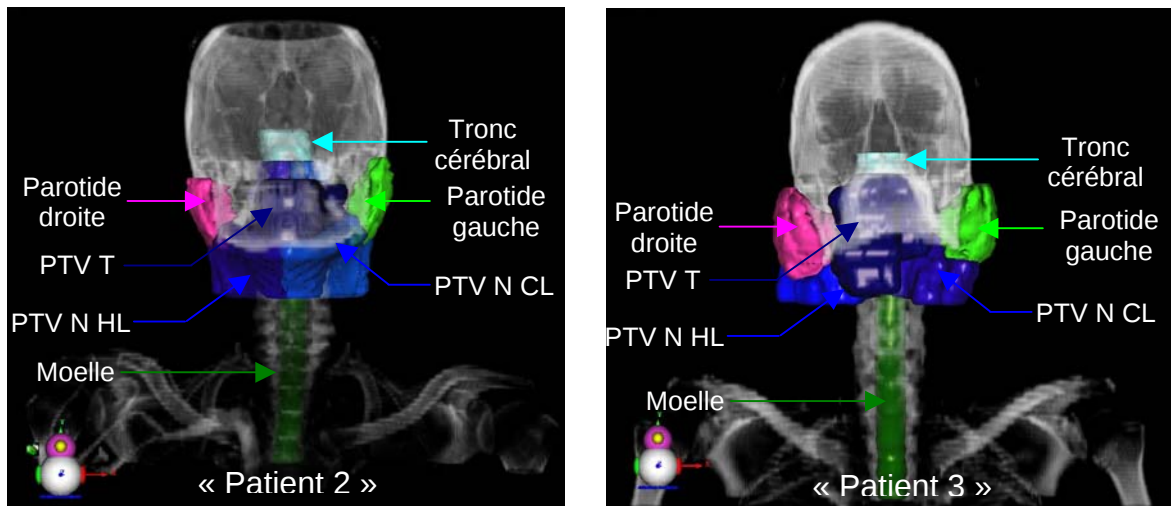


Figure 2. 27 : Représentation 3D des structures d'intérêt du « Patient 2 » et du « Patient 3 » (le « Patient 1 » ayant déjà été présenté précédemment : p. 88)

II.2.2. Etablissement des objectifs d'optimisation et des facteurs de priorité pour optimiser les incidences des faisceaux

Les doses de prescription pour le volume cible et les doses de tolérance pour les OARs, ont été établies conformément aux protocoles mis en place par le STIC (Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses) en utilisant toutefois des contraintes un peu plus strictes pour forcer l'algorithme à les remplir. Les trois patients étudiés étant atteints d'un cancer de l'oropharynx, ces doses de prescription sont identiques.

Les facteurs de priorité associés à ces objectifs dosimétriques ont été établis conformément à la méthode retenue dans la section I.3.3.6 (p. 102). Ainsi, dans un premier temps, les facteurs de priorité ont été calculés en prenant l'inverse du nombre de points contenus dans chaque structure, pour donner une importance géométrique équivalente à chaque structure, évitant ainsi que le simplexe ne place un faisceau dans la direction d'un OAR qu'il n'aurait pas « vu » à travers la fonction objectif. Dans un second temps, des coefficients multiplicatifs permettant de retranscrire l'importance réelle (clinique) que l'on souhaite donner à chaque structure par rapport aux autres, ont été établis. Après plusieurs essais, les coefficients que nous avons choisis d'appliquer sont les suivants :

- 25 pour le volume cible ;
- 10 pour la moelle épinière ;
- 7 pour le larynx (« Patient 1 » uniquement) ;
- 8 pour le tronc cérébral ;
- 5 pour les parotides.

Le Tableau 2.8 résume la démarche utilisée pour déterminer les facteurs de priorité dans l'exemple du « Patient 1 » et le Tableau 2.9 récapitule les différents objectifs d'optimisation et facteurs de priorité déterminés pour les trois patients.

Tableau 2. 8 : Tableau représentant la démarche utilisée pour déterminer les facteurs de priorité dans le cas du « Patient 1 ».

	Facteurs de priorité = (1/Nombre points) $\times 10^6$	Coefficients multiplicatifs	Facteurs de priorité utilisés
PTV1 T + N :	49	25	
Dégale : 50 Gy	40	25	1000
Dmin : 49 Gy	5	1	5
Dmax : 52 Gy	4	1	4
Moelle :	366	10	
Dmax : 40 Gy	356	10	3560
Dégale 0 Gy	10	1	10
Larynx :	417	7	
Dmax : 50 Gy	407	7	2849
Dégale : 0 Gy	10	1	10
Tronc cérébral :	392	8	
Dmax : 48 Gy	382	8	3056
Dégale : 0 Gy	10	1	10
Parotide droite :	628	5	
D(65% vol.< 15 Gy)	206	5	1030
D(45% vol.< 30 Gy)	206	5	1030
D(25% vol.< 45 Gy)	206	5	1030
Dégale : 0 Gy	10	1	10
Parotide gauche :	628	5	
D(65% vol.< 15 Gy)	206	5	1030
D(45% vol.< 30 Gy)	206	5	1030
D(25% vol.< 45 Gy)	206	5	1030
Dégale : 0 Gy	10	1	10

Tableau 2. 9 : Tableau récapitulatif, pour les « Patient 1 », « Patient 2 » et « Patient 3 », les objectifs d'optimisation et facteurs de priorité associés pour optimiser les incidences des faisceaux à l'aide du simplexe.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
	Facteurs de priorité utilisés	Facteurs de priorité utilisés	Facteurs de priorité utilisés
PTV1 T (T + N le "pour Patient 1") :			
Dégale : 50 Gy	1000	2250	1800
Dmin : 49 Gy	5	3	10
Dmax : 52 Gy	4	3	10
PTV1 N CL :			
Dégale : 50 Gy	-	2425	4525
Dmin : 49 Gy	-	3	10
Dmax : 52 Gy	-	3	10
PTV1 N HL			
Dégale : 50 Gy	-	2400	3075
Dmin : 49 Gy	-	3	10
Dmax : 52 Gy	-	3	10
Moelle :			
Dmax : 40 Gy	3560	3280	1600
Dégale 0 Gy	10	10	10
Larynx :			
Dmax : 50 Gy	2849	-	-
Dégale : 0 Gy	10	-	-
Tronc cérébral :			
Dmax : 48 Gy	3056	2584	2400
Dégale : 0 Gy	10	10	10
Parotide droite :			
D(65% vol.< 15 Gy)	1030	855	1380
D(45% vol.< 30 Gy)	1030	855	1380
D(25% vol.< 45 Gy)	1030	855	1380
Dégale : 0 Gy	10	10	10
Parotide gauche :			
D(65% vol.< 15 Gy)	1030	770	1080
D(45% vol.< 30 Gy)	1030	770	1080
D(25% vol.< 45 Gy)	1030	770	1080
Dégale : 0 Gy	10	10	10

La fonction objectif utilisée par le simplexe pour optimiser les incidences des faisceaux, est la $F_{OIF, \text{géom}}$ (Figure 2. 8) : pendant les $n-1$ itérations des GC, les facteurs de priorité des OARs sont mis égaux à 0. Ce n'est que pendant la dernière itération ($n^{\text{ième}}$), que toutes les contraintes (volume cible et OARs) sont « vues » par le simplexe. La modulation des intensités n'est donc quasiment réalisée ici, qu'en fonction du volume cible.

II.2.3. Méthodes d'évaluation des résultats du simplexe

Afin d'évaluer la qualité des balistiques solutions déterminées automatiquement par le simplexe, nous avons comparé les plans de traitements obtenus à partir de ces balistiques, avec ceux obtenus à partir des balistiques choisies manuellement par le physicien.

Pour cela, une fois la balistique optimale déterminée par le simplexe, les intensités des bixels ont été réoptimisées en prenant en compte tous les objectifs d'optimisation simultanément, au cours des n itérations des GC, de façon à moduler l'intensité à la fois en fonction des contraintes du volume cible et des OARs. Les mêmes objectifs d'optimisation que ceux utilisés par le simplexe et présentés sur le Tableau 2.9, sont utilisés puisqu'ils

correspondent aux objectifs cliniques. En revanche, les facteurs de priorités peuvent être amenés à être modifiés, afin de remplir les objectifs dosimétriques établis par le radiothérapeute. En effet, selon la balistique utilisée, il est parfois nécessaire de renforcer les priorités sur certaines structures en particulier.

La démarche que nous avons adoptée est la suivante :

- une fois la balistique optimale déterminée par le simplexe, nous réutilisons dans un premier temps, les mêmes facteurs de priorité que ceux présentés dans le Tableau 2.9 pour optimiser uniquement les intensités des bixels. La seule différence est que toutes les contraintes (volume cible et OARs) seront prises en compte simultanément pendant les n itérations des GC. Si les résultats remplissent les objectifs cliniques du radiothérapeute, nous nous arrêtons là et nous comparons ce plan de traitement à celui obtenu par le physicien. **Le fait de pouvoir utiliser les mêmes facteurs de priorité pour optimiser les incidences et les intensités, permet de gagner du temps.**
- dans le cas où le plan de traitement résultant de cette étape, ne correspondrait pas aux objectifs cliniques, de nouveaux facteurs de priorité sont recherchés et les intensités des bixels sont alors réoptimisées. Le plan de traitement résultant est ensuite comparé à celui obtenu par le physicien.

Les plans de traitement issus de la balistique du simplexe et de la balistique du physicien, ont été comparés à l'aide des HDVs, lesquels constituent l'outil de référence pour valider et comparer des plans de traitement d'un point de vue clinique. Ainsi, nous nous attacherons à comparer des valeurs de dose caractéristiques pour le volume cible et les OARs, l'objectif étant de couvrir le PTV le mieux possible et de réduire les doses aux OARs.

II.3. Résultats du simplexe

II.3.1. Etablissement des paramètres du simplexe

Nous avons évalué l'impact de deux paramètres influençant le déplacement du simplexe dans sa recherche de l'optimum. Il s'agit :

- du paramètre de contraction (β) ;
- du « pas d'initialisation ».

L'objectif de ces deux études est de fixer ces paramètres de la façon la plus optimale possible.

II.3.1.1. Etude du paramètre β de contraction du simplexe ($0 < \beta < 1$)

Nous avons vu dans la Partie 1 (p. 27), que β est compris entre 0 et 1, et est généralement fixé à 0,5 dans la littérature. Nous avons toutefois voulu évaluer l'impact de ce paramètre sur l'algorithme du simplexe afin de déterminer si des contractions plus fines ($\beta > 0,5$) permettent d'avantage d'éviter les pièges des minima locaux.

Par construction, plus β est proche de 0, plus les contractions du simplexe sont grandes, c'est-à-dire plus le nouveau point (P^{**}) remplaçant le plus mauvais (P_3), s'écarte loin de celui-ci. Dans ce cas, le simplexe se contracte donc rapidement, ce qui peut conduire à manquer le minimum global et à rester bloqué dans un minimum local.

Inversement, plus β est proche de 1, plus les contractions du simplexe sont fines, c'est-à-dire plus le nouveau point (P^{**}) remplaçant le plus mauvais (P_3), reste proche de ce mauvais point (Figure 2. 28). Dans ce cas, le simplexe se contracte donc plus lentement ce qui devrait par conséquent, permettre de trouver le minimum global de la fonction objectif.

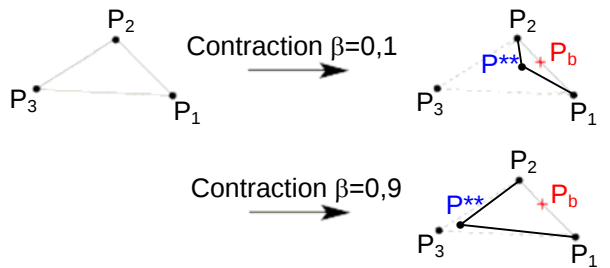


Figure 2. 28 : Schéma représentant deux contractions, l'une où $\beta=0,1$ (contraction rapide du simplexe) et l'autre où $\beta=0,9$ (contraction lente du simplexe).

Le choix du paramètre β optimal résultera donc d'un compromis entre une solution optimale et un temps d'exécution raisonnable pour pouvoir être effectué sur des consoles dosimétriques standard. Il s'agira donc de trouver le meilleur compromis entre le résultat de la fonction objectif finale et le nombre d'itérations du simplexe nécessaires à sa convergence.

II.3.1.1.1. Matériel et méthodes

L'influence du paramètre β a été testée sur les « Patient 1 » et « Patient 2 » dans les conditions suivantes :

- Balistique initiale = 5 faisceaux equi-espacés : 0° 72° 144° 216° et 288° ;
- Nombre d'itérations des GC : 500 ;
- Paramètres des opérations géométriques du simplexe $\alpha=1$ et $\gamma=2$ (comme dans la littérature) ;
- « Pas d'initialisation » du simplexe : 100° ;
- Nombre d'itérations maximum du simplexe : 500 ;
- Objectifs d'optimisation et facteurs de priorité associés : ceux qui ont été établis dans le Tableau 2.9

II.3.1.1.2. Résultats

Les graphiques ci-dessous présentent l'évolution de la $F_{OIF, \text{géom}}$ pour β variant de 0,1 à 0,9 pour les « Patient 1 » et « Patient 2 ».

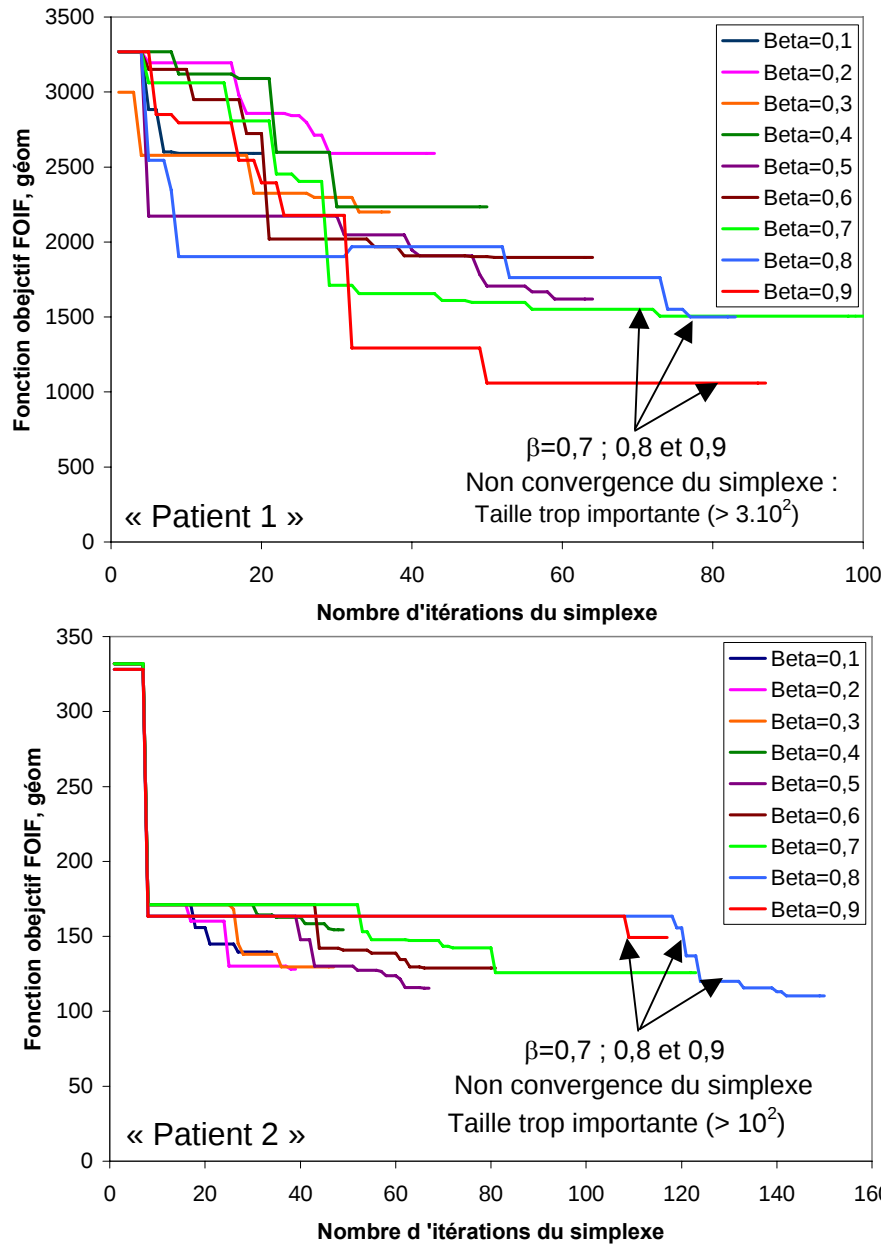


Figure 2. 29 : Graphiques représentant l'évolution de la fonction objectif $F_{OIF, \text{géom}}$ pour des valeurs de β variant de 0,1 à 0,9 pour le « Patient 1 » (en haut) et pour le « Patient 2 » (en bas).

Les graphiques ci-dessus confirment bien que lorsque β est proche de 0,1, le simplexe se contracte plus rapidement (faible nombre d'itérations pour atteindre le critère d'arrêt de la convergence) et reste bloqué dans des minima locaux non optimaux, supérieurs à ceux obtenus lorsque β est proche de 0,9. En revanche, lorsque β est proche de 0,9 (pour $\beta=0,7$; $\beta=0,8$ et $\beta=0,9$), on constate que le simplexe se contracte beaucoup plus lentement, si bien qu'il n'a pas encore convergé au bout d'une centaine d'itérations du simplexe : sa taille est

toujours beaucoup trop importante. Les $F_{OIF, \text{géom}}$ résultantes sont néanmoins plus faibles que celles obtenues lorsque β est proche de 0,1 : on se rapproche donc plus du minimum global.

Les graphiques suivants représentent pour les deux patients, les résultats finaux de la $F_{OIF, \text{géom}}$ en fonction du nombre d'itérations du simplexe qui ont été nécessaires pour atteindre ces valeurs. Ils ont pour but de mettre en évidence le choix du paramètre β permettant le meilleur compromis entre qualité de la solution et rapidité d'exécution.

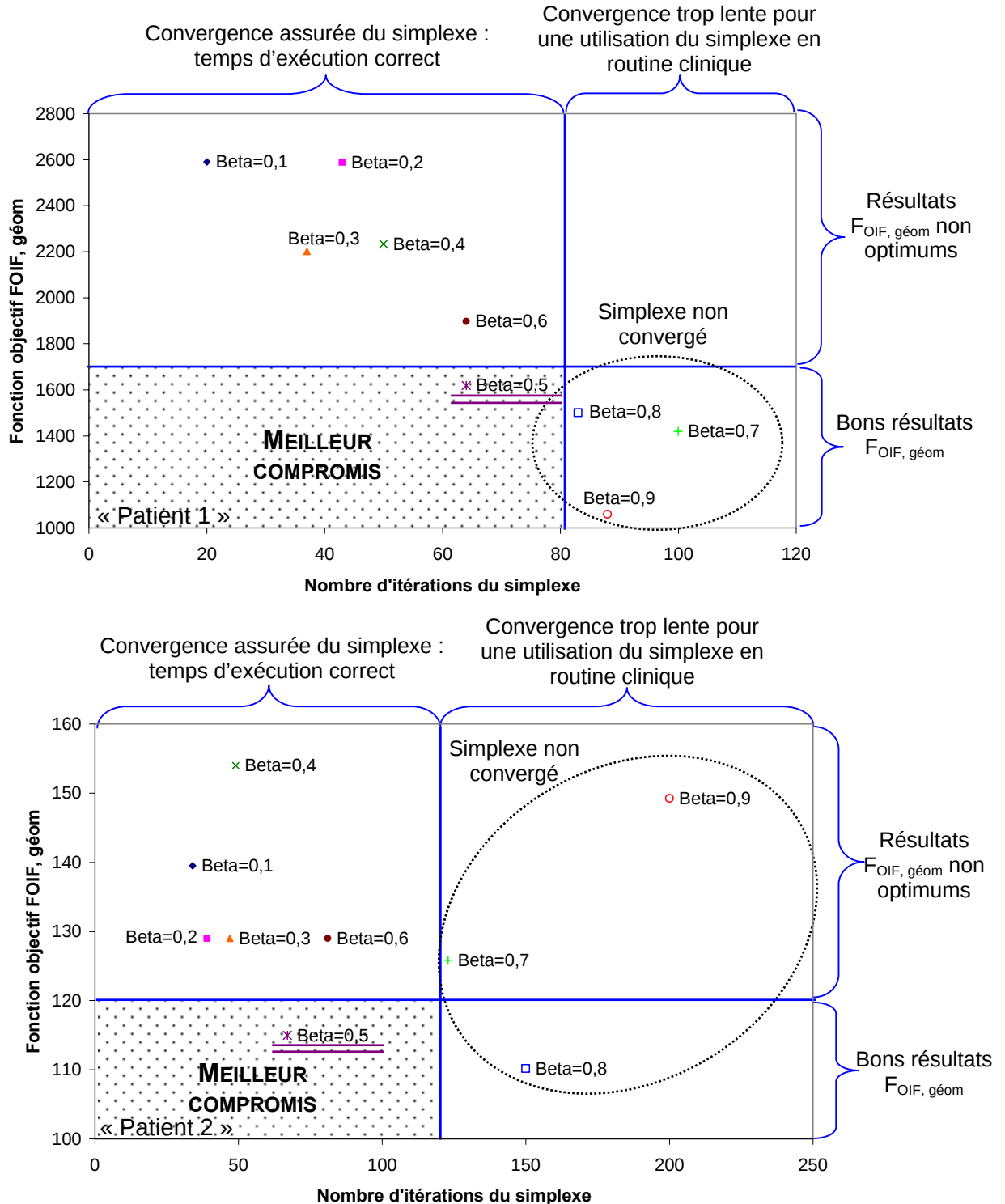


Figure 2. 30 : Graphiques représentant le résultat de la $F_{OIF, \text{géom}}$ pour le « Patient 1 » (en haut) et pour le « Patient 2 » (en bas), en fonction du nombre d'itérations du simplexe pour différentes valeurs de β .

Ces deux graphiques montrent que le meilleur compromis entre qualité de la solution et temps d'exécution est celui obtenu pour $\beta=0,5$, ce qui est conforme aux recommandations de la littérature. Dans tous nos tests, ce paramètre β a donc été fixé à 0,5.

II.3.1.2. Etude du « pas d'initialisation » du simplexe

Le « pas d'initialisation » joue un rôle important dans le déplacement du simplexe. En effet, sa valeur détermine la longueur d'arête du simplexe, laquelle intervient dans l'ordre de grandeur des opérations géométriques, ce qui va se répercuter sur les itérations suivantes. Ainsi, plus sa valeur sera faible, plus les opérations géométriques définiront un espace de recherche initial restreint, et inversement, plus sa valeur sera élevée, plus les opérations géométriques définiront un espace de recherche initial étendu. Notre hypothèse est donc qu'un « pas d'initialisation » élevé devrait permettre de tester plus de solutions et donc d'éviter de rester bloqué dans un minimum local. Afin de valider ou non cette hypothèse, nous avons évalué l'impact du « pas d'initialisation » sur le simplexe.

II.3.1.2.1. Matériel et méthodes

L'influence du « pas d'initialisation » a été testée sur les « Patient 2 » et « Patient 3 », en reprenant les mêmes conditions que celles du test du paramètre β , à la différence près qu'ici β était fixé à 0,5 et que le « pas d'initialisation » prenait différentes valeurs : 50°, 100°, 150° et 200°.

II.3.1.2.2. Résultats

Le graphique ci-dessous représente le résultat de la $F_{\text{OIF, géom}}$ en fonction du « pas d'initialisation » du simplexe.

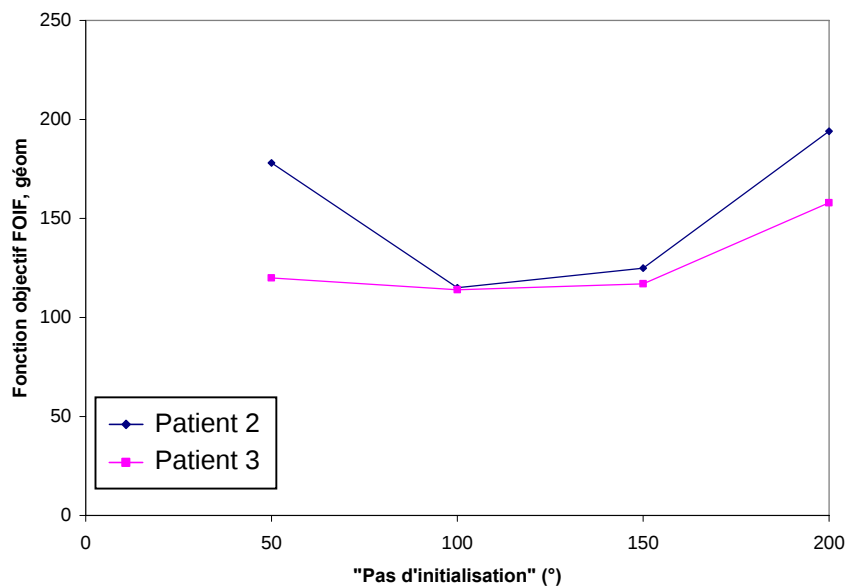


Figure 2. 31 : Graphique représentant le résultat de la $F_{\text{OIF, géom}}$ en fonction du « pas d'initialisation » du simplexe.

Ce graphique montre que les résultats obtenus pour les deux patients, sont similaires. Ainsi, on constate conformément à nos attentes, que dans l'espace cyclique (de 0° à 360°) où se déplace le simplexe, un « pas d'initialisation » faible égale à 50° ou un pas d'initialisation trop élevé égale à 200° , entraîne une fonction objectif $F_{\text{OIF, géom}}$ plus élevée qu'un « pas » moyen compris entre ces deux valeurs. En effet, dans ces situations, l'espace exploré par le simplexe est soit trop restreint (50°) pour tester des balistiques suffisamment éloignées de la balistique initiale et éviter de rester bloqué dans un minimum local, soit trop large (200°), c'est-à-dire supérieur à 180° , ce qui semble nuire au déplacement du simplexe dans l'espace cyclique.

A contrario, les « pas » intermédiaires de 100° et de 150° , permettent d'obtenir des $F_{\text{OIF, géom}}$ plus faibles avec des balistiques solutions qui sont de plus, semblables entre elles.

Etant donné que le « pas » de 100° a conduit à une $F_{\text{OIF, géom}}$ plus faible que le « pas » de 150° et qu'il permet de plus, d'obtenir des faisceaux plus éloignés de ceux de la balistique initiale (de 28° contre 6° avec le pas de 150° (Figure 2. 32)), **nous avons fixé ce « pas d'initialisation » à 100°** dans toute la suite de notre étude.

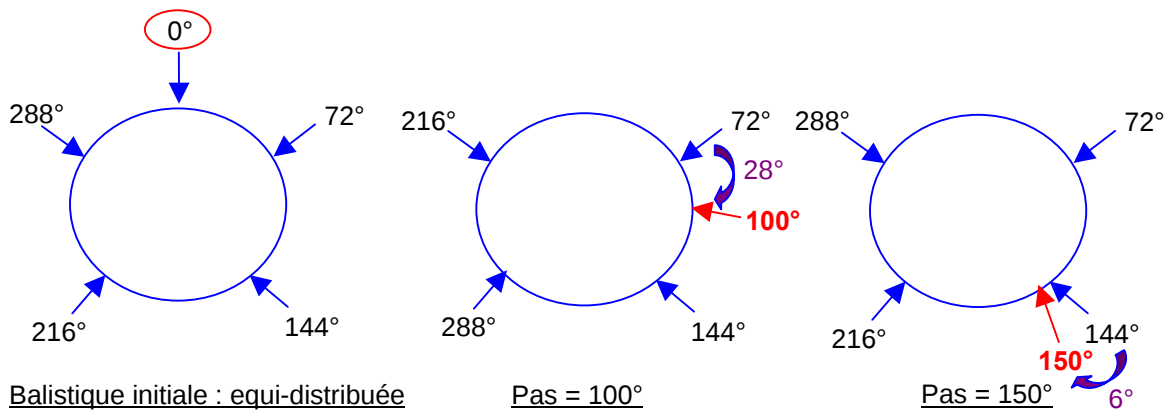


Figure 2. 32 : Schémas représentant la balistique initiale constituée de 5 faisceaux equi-espacés et deux exemples de balistiques résultantes où le faisceau initial à 0° a subi l'effet du « pas d'initialisation » fixé à 100° puis à 150° .

II.3.2. Validation de la méthode d'optimisation du simplexe sur trois dossiers de patients atteints d'un cancer de l'oropharynx

Comme nous l'avons énoncé précédemment, le simplexe peut être testé dans trois situations différentes (« S1 », « S2 » et « S3 ») que nous avons analysées. Les résultats obtenus dans la « Situation 1 (S1) », sont présentés en détail pour chaque patient dans la section II.3.2.1 ci-dessous, et ceux obtenus par « S2 » et « S3 » seront présentés sous forme plus globale dans la section II.3.2.2.

II.3.2.1. Simplexe « Situation 1 » : balistique initiale = balistique équidistribuée (pas de limitation du simplexe)

II.3.2.1.1. « Patient 1 »

▪ Etude des balistiques solutions

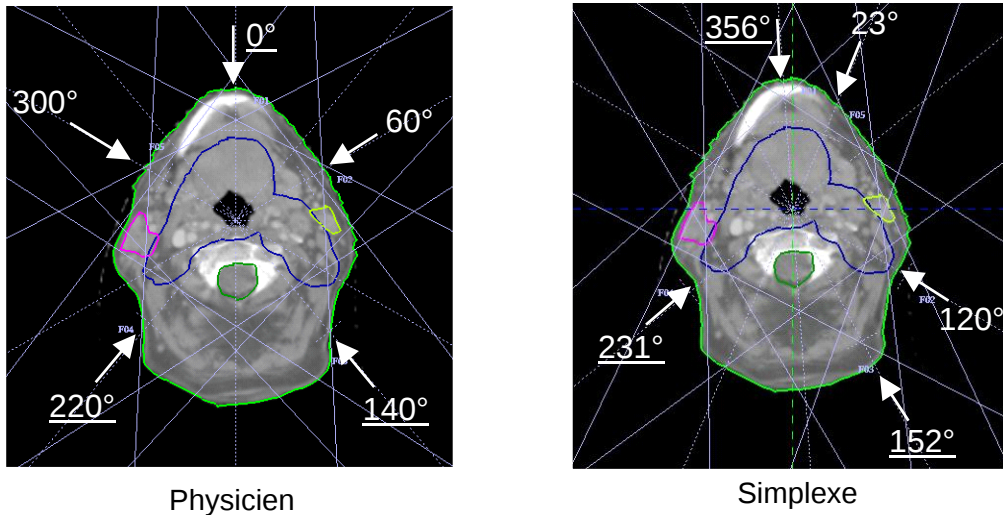


Figure 2. 33 : A gauche : Balistique solution du physicien : 0° 60° 140° 220° 300°. A droite : Balistique solution du simplexe : 356° 23° 120° 152° 231°.

La balistique solution déterminée par le simplexe diffère de celle déterminée par le physicien, mais 3 angles sont néanmoins semblables sur ces deux balistiques. Il s'agit des angles à proximité de 0°, 140° et 220° (soulignés sur la figure ci-dessus).

On constate par ailleurs que la balistique déterminée par le simplexe ne contient pas de faisceaux opposés, et qu'aucune incidence ne traverse directement les OARs.

- Détermination des facteurs de priorité pour optimiser uniquement les matrices de fluence, à partir de ces balistiques solutions

Tableau 2. 10 : Tableau regroupant les objectifs dosimétriques et les facteurs de priorité associés, utilisés par les GC pour optimiser uniquement les matrices de fluence, à partir de la balistique du physicien et à partir de la balistique du simplexe « S1 », pour le « Patient 1 ».

	Facteurs de priorité utilisés par les GC pour optimiser uniquement les matrices de fluence à partir de la balistique du Physicien	Facteurs de priorité utilisés par les GC pour optimiser uniquement les matrices de fluence à partir de la balistique du Simplexe 'S1'
PTV1 T + N : Dégale : 50 Gy Dmin : 49 Gy Dmax : 52 Gy	10000 10000 10000	5000 5 4
Moelle : Dmax : 40 Gy Dégale 0 Gy	8000 10	3560 10
Larynx : Dmax : 50 Gy Dégale : 0 Gy	2849 10	2849 10
Tronc cérébral : Dmax : 48 Gy Dégale : 0 Gy	3056 10	3056 10
Parotide droite : D(65% vol.< 15 Gy) D(45% vol.< 30 Gy) D(25% vol.< 45 Gy) Dégale : 0 Gy	100 100 100 10	1030 1030 1030 10
Parotide gauche : D(65% vol.< 15 Gy) D(45% vol.< 30 Gy) D(25% vol.< 45 Gy) Dégale : 0 Gy	100 100 100 10	1030 1030 1030 10

On constate que, lorsque la balistique du physicien est utilisée, des facteurs de priorité très importants doivent être appliqués sur le PTV1 T + N et sur la moelle épinière afin de pouvoir remplir les objectifs cliniques ; les facteurs de priorité des parotides peuvent en revanche, être plus faibles.

Lorsque la balistique du simplexe est utilisée, un facteur de priorité de 5000 sur le PTV1 T+N suffit pour remplir la contrainte du volume cible, les facteurs de priorité des autres structures étant inchangés par rapport à ceux utilisés pour optimiser les incidences des faisceaux. On constate également que les facteurs de priorité sont plus équilibrés entre les structures, ce qui laisse présager une modulation moins importante.

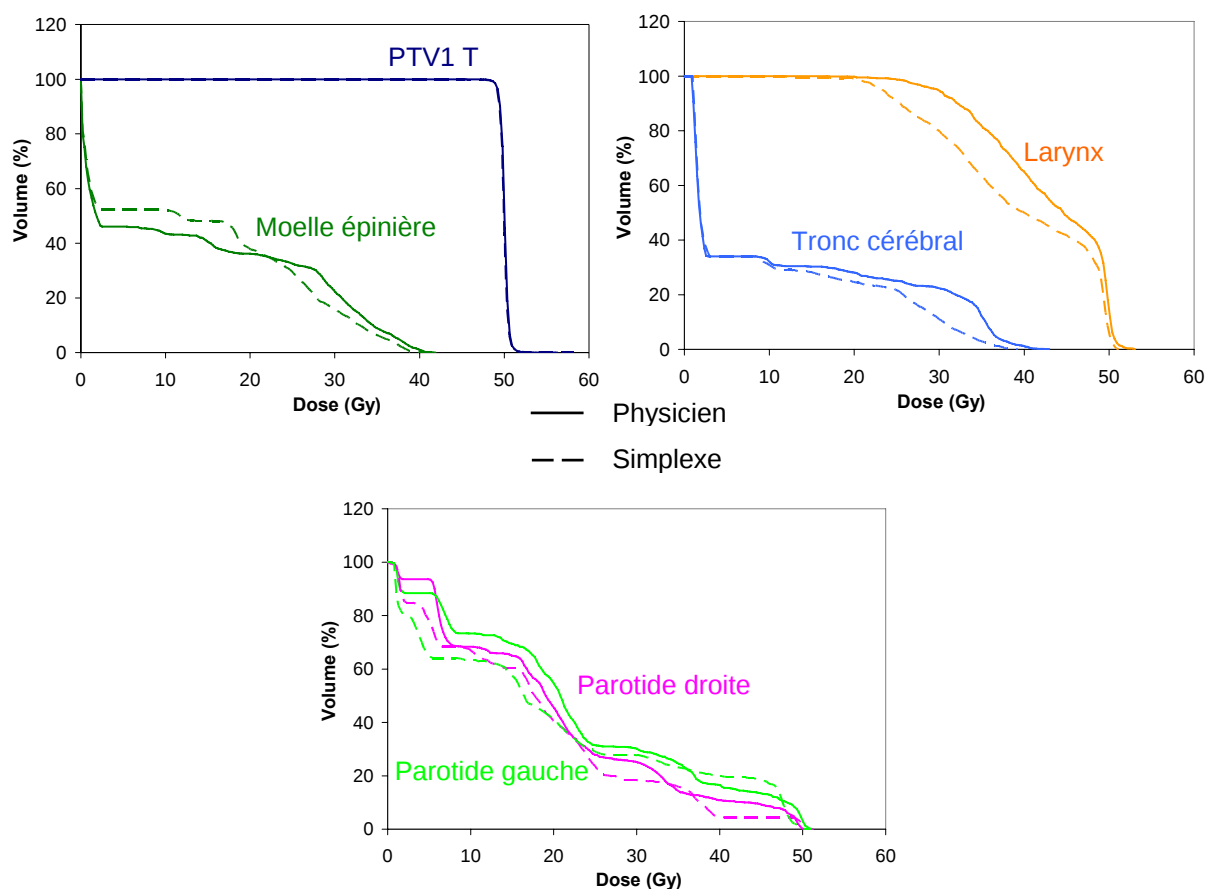
■ Analyse des Histogrammes Dose-Volume (HDV)


Figure 2. 34 : Comparaison des HDV obtenus à partir de la balistique du physicien et à partir de la balistique du simplexe « S1 », pour le « Patient 1 ».

De manière générale, on constate sur ces HDVs, que pour une couverture identique du volume cible, la balistique déterminée par le simplexe permet de diminuer les doses reçues par les OARs. L'analyse des valeurs caractéristiques des HDVs présentée dans le tableau ci-dessous, nous permet de chiffrer les écarts observés.

Tableau 2. 11 : Tableau comparant les valeurs caractéristiques des HDVs obtenues à partir de la balistique du physicien et à partir de la balistique du simplexe « S1 », pour le « Patient 1 ».

	HDV Physicien (Gy)	HDV Simplexe "S1" (Gy)	Écarts (Simplexe "S1" - Physicien) (Gy)
PTV1 T + N : Dose reçue par 95%Vol.	49,2	49,2	0,0 (0%)
Parotide droite : Dmoy	20,2	18,1	-2,2 (-10,7%)
Parotide gauche : Dmoy	22,5	20,6	-2 (-8,7%)
Moelle : Dmax	42,1	42,2	0,1 (0,2%)
Tronc cérébral : Dmax	43,2	39,4	-3,7 (-8,6%)
Larynx : Dmax	42,9	39,3	-3,5 (-8,2%)

Cette analyse des HDV montre que la balistique déterminée automatiquement par le simplexe « S1 » permet d'améliorer le plan de traitement par rapport à l'utilisation de la balistique déterminée manuellement par le physicien. En effet, pour une couverture identique du volume cible, le simplexe a permis de réduire significativement les doses reçues par les OARs.

II.3.2.1.2. « Patient 2 »

▪ Etude des balistiques solutions

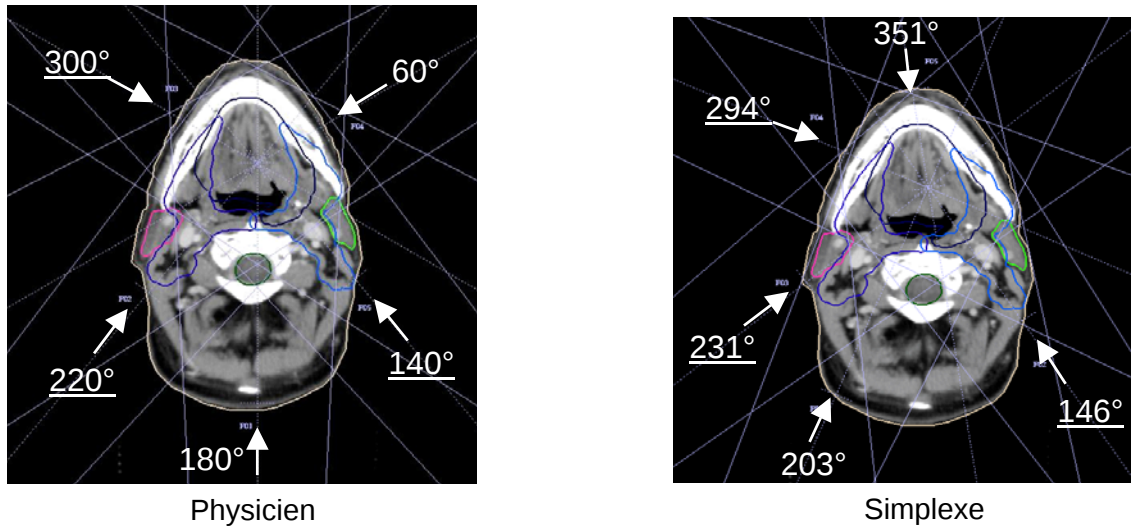


Figure 2. 35 : A gauche : Balistique solution du physicien : 60° 140° 180° 220° 300°. A droite : Balistique solution du simplexe : 351° 146° 203° 231° 294°.

On constate, comme pour le « Patient 1 », que la balistique déterminée par le simplexe est différente de celle choisie par le physicien, mais trois angles sont à nouveau semblables sur les deux balistiques. Il s'agit des angles à proximité de 140°, 220° et 300° (soulignés sur la Figure 2. 35).

La principale différence entre ces deux balistiques réside dans le choix de l'utilisation d'un faisceau antérieur ou postérieur. En effet, on constate que le physicien utilise ici un faisceau postérieur (à 180°) tandis que le simplexe obtient un faisceau antérieur (à 351°). Il est donc intéressant de voir quelle solution permet d'obtenir les meilleurs résultats en termes de couverture du volume cible et de protection des OARs.

On constate par ailleurs que la balistique déterminée par le simplexe ne contient pas de faisceaux opposés, et qu'aucune incidence ne traverse directement les OARs.

- Détermination des facteurs de priorité pour optimiser uniquement les matrices de fluence, à partir de ces balistiques solutions

Tableau 2. 12 : Tableau regroupant les objectifs dosimétriques et les facteurs de priorité associés, utilisés par les GC pour optimiser uniquement les matrices de fluence, à partir de la balistique du physicien et à partir de la balistique du simplexe « S1 », pour le « Patient 2 ».

	Facteurs de priorité utilisés par les GC pour optimiser uniquement les matrices de fluence à partir de la balistique du Physicien	Facteurs de priorité utilisés par les GC pour optimiser uniquement les matrices de fluence à partir de la balistique du Simplexe 'S1'
PTV1 T + N : Dégale : 50 Gy Dmin : 49 Gy Dmax : 52 Gy	10000 10000 10000	2250 3 3
PTV1 N CL: Dégale : 50 Gy Dmin : 49 Gy Dmax : 52 Gy	10000 10000 10000	2425 3 3
PTV1 N HL Dégale : 50 Gy Dmin : 49 Gy Dmax : 52 Gy	10000 10000 10000	2400 3 3
Moelle : Dmax : 40 Gy Dégale 0 Gy	8000 10	3280 10
Tronc cérébral : Dmax : 48 Gy Dégale : 0 Gy	5000 10	2584 10
Parotide droite : D(65% vol.< 15 Gy) D(45% vol.< 30 Gy) D(25% vol.< 45 Gy) Dégale : 0 Gy	855 855 855 10	855 855 855 10
Parotide gauche : D(65% vol.< 15 Gy) D(45% vol.< 30 Gy) D(25% vol.< 45 Gy) Dégale : 0 Gy	770 770 770 10	770 770 770 10

On constate là encore, que des facteurs de priorité beaucoup plus élevés sont nécessaires à partir de la balistique du physicien, afin de pouvoir couvrir le volume cible et remplir les contraintes dosimétriques de la moelle épinière et du tronc cérébral (les facteurs de priorité des parotides étant identiques). Ces facteurs de priorité élevés semblent nécessaires pour que la modulation de l'intensité puisse compenser de manière importante, le choix des incidences de faisceaux qui ne permettraient pas (sans modulation de l'intensité) d'irradier suffisamment le PTV sans augmenter les doses reçues par les OARs.

A partir de la balistique établie par le simplexe, en revanche, les mêmes facteurs de priorité que ceux utilisés pour optimiser les incidences, ont permis d'obtenir de très bons résultats lors de l'optimisation seule des matrices de fluence : aucune modification n'a donc été réalisée. Comme pour le « Patient 1 », ces facteurs sont de plus mieux équilibrés entre les différentes structures.

On peut alors supposer que la modulation de l'intensité des bixels sera plus importante dans le cas de l'utilisation de la balistique du physicien que dans le cas de l'utilisation de la balistique du simplexe.

■ Analyse des Histogrammes Dose-Volume (HDV)

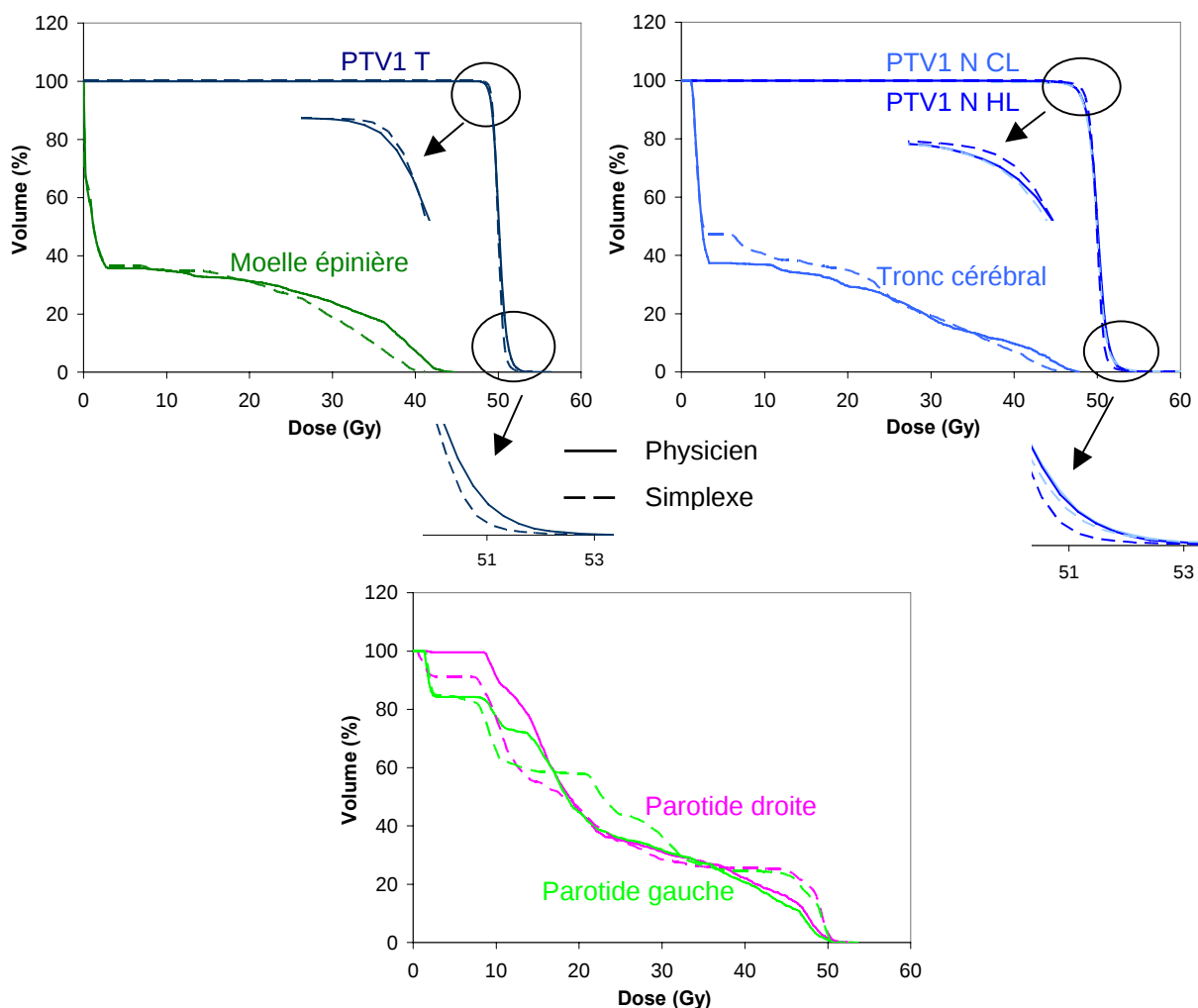


Figure 2. 36 : Comparaison des HDV obtenus à partir de la balistique du physicien et à partir de la balistique du simplexe « S1 », pour le « Patient 2 ».

De manière générale, on constate sur ces HDVs, que la balistique déterminée par le simplexe permet à la fois, une légère amélioration de la couverture du volume cible et une diminution des doses reçues par les OARs. L'analyse des valeurs caractéristiques des HDVs présentée dans le tableau ci-dessous, nous permet de chiffrer les écarts observés.

Tableau 2. 13 : Tableau comparant les valeurs caractéristiques des HDVs obtenues à partir de la balistique du physicien et à partir de la balistique du simplexe « S1 », pour le « Patient 2 ».

	HDV Physicien (Gy)	HDV Simplexe "S1" (Gy)	Ecart (Simplexe "S1" - Physicien) (Gy)
PTV1 T + N : Dose reçue par 95%Vol.	48,3	48,6	0,3 (0,5%)
Parotide droite : Dmoy	24,6	23,2	-1,4 (-5,9%)
Parotide gauche : Dmoy	22,6	23,9	1,3 (5,6%)
Moelle : Dmax	44,9	41,3	-3,6 (-8%)
Tronc cérébral : Dmax	48,0	46,0	-2,0 (-4,1%)

L'analyse des HDV montre que la balistique déterminée par le simplexe a permis de légèrement mieux couvrir le volume cible et de diminuer significativement la dose reçue par la moelle épinière (-3,6Gy soit 8%) et le tronc cérébral (-2 Gy soit 4,1%).

En ce qui concerne les parotides, on peut considérer que les doses moyennes reçues sont équivalentes pour les deux balistiques puisque si la balistique du simplexe a permis de réduire de 1,4 Gy, (soit 5,9%) la dose moyenne reçue par la parotide droite, elle a en même temps augmenté de 1,3 Gy (soit 5,6%) la dose moyenne reçue par la parotide gauche.

Au final, la balistique du simplexe « S1 » a donc permis d'améliorer le plan de traitement, essentiellement grâce à une réduction importante des doses à la moelle épinière et au tronc cérébral.

II.3.2.1.3. « Patient 3 »

▪ Etude des balistiques solutions

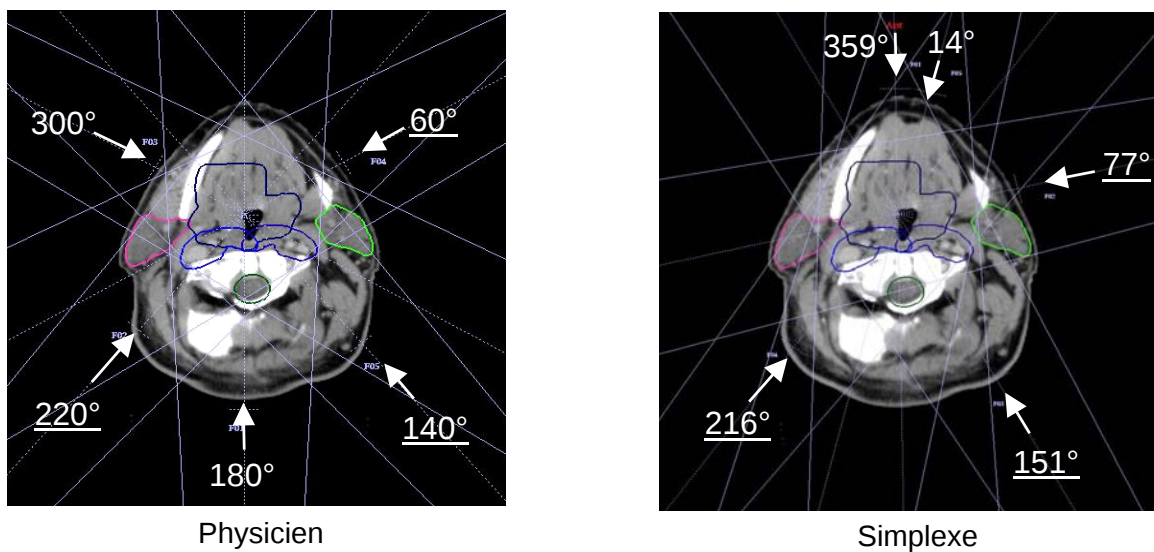


Figure 2. 37 : A gauche : Balistique solution du physicien : 60° 140° 180° 220° 300°. A droite : Balistique solution du simplexe : 359° 14° 77° 151° 216°.

Comme pour les « Patient 1 » et « Patient 2 », la balistique déterminée par le simplexe est sensiblement différente de celle obtenue par le physicien, malgré la présence de 3 faisceaux d'orientations très similaires, situés autour de 60°, 140° et 220° (soulignés sur la Figure 2. 37).

Comme précédemment, on constate ici que le physicien a préféré utiliser un faisceau postérieur (180°) plutôt qu'un faisceau antérieur tel que déterminé le simplexe (359°). Les faisceaux d'angles 359° et 14° étant proches sur la balistique du simplexe, on peut par ailleurs se demander si l'utilisation d'une balistique à 4 faisceaux serait préférable.

Enfin, on remarque que la balistique déterminée par le simplexe ne contient pas de faisceaux opposés, et qu'aucune incidence ne traverse directement les OARs.

- Détermination des facteurs de priorité pour optimiser uniquement les matrices de fluence, à partir de ces balistiques solutions

Tableau 2. 14 : Tableau regroupant les objectifs dosimétriques et les facteurs de priorité associés, utilisés par les GC pour optimiser uniquement les matrices de fluence, à partir de la balistique du physicien et à partir de la balistique du simplexe « S1 », pour le « Patient 3 ».

	Facteurs de priorité utilisés par les GC pour optimiser uniquement les matrices de fluence à partir de la balistique du Physicien	Facteurs de priorité utilisés par les GC pour optimiser uniquement les matrices de fluence à partir de la balistique du Simplexe 'S1'
PTV1 T + N : Dégale : 50 Gy Dmin : 49 Gy Dmax : 52 Gy	10000 10000 10000	1800 10 10
PTV1 N CL: Dégale : 50 Gy Dmin : 49 Gy Dmax : 52 Gy	10000 10000 10000	4525 10 10
PTV1 N HL Dégale : 50 Gy Dmin : 49 Gy Dmax : 52 Gy	10000 10000 10000	3075 10 10
Moelle : Dmax : 40 Gy Dégale 0 Gy	10000 10	1600 10
Tronc cérébral : Dmax : 48 Gy Dégale : 0 Gy	6000 10	2400 10
Parotide droite : D(65% vol.< 15 Gy) D(45% vol.< 30 Gy) D(25% vol.< 45 Gy) Dégale : 0 Gy	1380 1380 1380 10	1380 1380 1380 10
Parotide gauche : D(65% vol.< 15 Gy) D(45% vol.< 30 Gy) D(25% vol.< 45 Gy) Dégale : 0 Gy	1080 1080 1080 10	1080 1080 1080 10

De même que pour les « Patient 1 » et « Patient 2 », lorsque la balistique du physicien est utilisée, il est nécessaire de choisir des facteurs de priorité très élevés sur le PTV, la moelle épinière et le tronc cérébral, afin de pouvoir remplir les contraintes dosimétriques. A partir de la balistique déterminée par le simplexe en revanche, des pondérations plus faibles suffisent à

remplir parfaitement les contraintes dosimétriques : les mêmes facteurs de priorité que ceux utilisés pour optimiser les incidences des faisceaux ont donc pu être utilisés. De plus, les facteurs de priorité sont toujours plus équilibrés entre les structures, lorsque la balistique du simplexe est utilisée.

▪ Analyse des Histogrammes Dose-Volume (HDV)

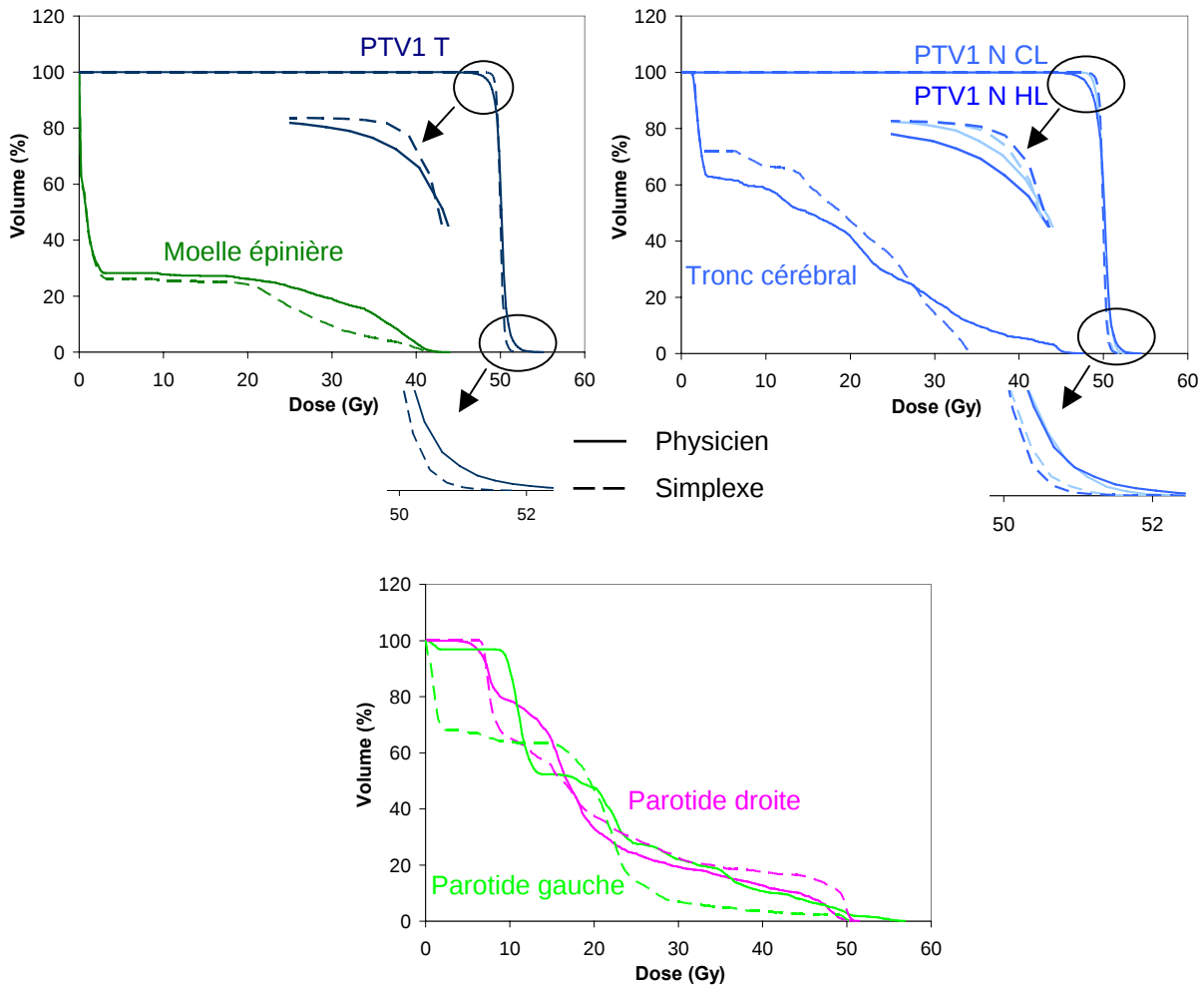


Figure 2. 38 : Comparaison des HDV obtenus à partir de la balistique du physicien et à partir de la balistique du simplexe « S1 », pour le « Patient 3 ».

De manière générale, on constate sur ces HDVs, que la balistique déterminée par le simplexe permet à la fois d'améliorer la couverture du volume cible et de réduire les doses reçues par les OARs. L'analyse des valeurs caractéristiques des HDVs présentée dans le tableau ci-dessous, nous permet de chiffrer les écarts observés.

Tableau 2. 15 : Tableau comparant les valeurs caractéristiques des HDVs obtenues à partir de la balistique du physicien et à partir de la balistique du simplexe « S1 », pour le « Patient 3 ».

	HDV Physicien (Gy)	HDV Simplexe "S1" (Gy)	Ecart (Simplexe "S1" - Physicien) (Gy)
PTV1 T + N :			
Dose reçue par 95%Vol.	48,6	49,3	0,7 (1,4%)
Parotide droite :			
Dmoy	20,3	20,9	0,6 (2,8%)
Parotide gauche :			
Dmoy	21,0	15,7	-5,3 (-25,2%)
Moelle :			
Dmax	44,3	42,7	-1,6 (-3,5%)
Tronc cérébral :			
Dmax	48,0	34,9	-13,1 (-27,1%)

L'analyse des HDVs du « Patient 3 » montre que la balistique déterminée par le simplexe, a permis d'augmenter légèrement la dose au volume cible et de réduire considérablement la dose moyenne reçue par la parotide gauche (-5,3 Gy soit -25,2%) et la dose maximum reçue par la moelle épinière (-1,6 Gy soit -3,5%) et le tronc cérébral (-13,1 Gy soit -27,1%). La dose reçue par la parotide droite a quant à elle, été très légèrement augmentée (+0,6 Gy soit 2,8%).

Par ailleurs, comme suggéré précédemment, l'utilisation d'une balistique à 4 faisceaux : 359°, 77°, 151° et 216° (en ayant retiré le faisceau à 14° de la balistique du simplexe « S1 ») a également été testée. Les résultats obtenus sont semblables à ceux de la balistique à 5 faisceaux. Notons simplement que la dose moyenne reçue par la parotide droite a été légèrement augmentée (23,5 Gy contre 20,9 Gy avec la balistique à 5 faisceaux) mais reste toujours dans les tolérances admises.

Ici, le simplexe nous a donc permis d'envisager l'utilisation d'une balistique à 4 faisceaux dont les résultats dosimétriques sont très satisfaisants.

II.3.2.1.4. Synthèse et discussion

Cette étude a montré qu'à partir d'une balistique équi-distribuée, ne privilégiant aucune direction, le simplexe a permis de définir des balistiques de traitement pour l'ORL, qui semblent tout à fait cohérentes : pas de faisceaux opposés ni de faisceaux traversant directement un OAR, et pas de faisceaux trop proches. Par construction, l'algorithme du simplexe a donc éliminé ces situations que l'on cherche intuitivement à éviter.

Les balistiques obtenues par le simplexe semblent de plus très réalistes, en comparaison avec les balistiques déterminées par le physicien. En effet, nous avons pu constater pour les trois patients présentés ci-dessus, que sur les 5 faisceaux nécessaires au traitement du patient, 3 angles étaient en général communs à la balistique du simplexe et à la balistique du physicien. Pour les « Patients 2 » et « Patient 3 » où la différence majeure entre la balistique du physicien et celle du simplexe, résidait dans l'utilisation d'un faisceau antérieur (Simplexe) ou postérieur (Physicien), le simplexe a montré dans les deux cas, qu'un faisceau antérieur permettait d'améliorer les résultats essentiellement en terme de couverture du volume cible et de protection des OARs.

De façon plus générale, pour les 3 patients étudiés, la balistique déterminée automatiquement par le simplexe, a permis d'améliorer les résultats obtenus par la balistique choisie manuellement par le physicien. La moyenne des résultats obtenus pour les 3 patients étudiés est présentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2. 16 : Tableau récapitulatif moyennant les résultats obtenus par le simplexe « S1 » pour les 3 patients présentés ci-dessus.

	HDV Physicien (Gy)	HDV Simplexe "S1" (Gy)	Ecart (Simplexe "S1" - Physicien) (Gy)
PTV1 T + N : Dose reçue par 95%Vol.	48,7	48,9	0,2 (0,4%)
Parotide droite : Dmoy	21,7	20,7	-1,0 (-4,7%)
Parotide gauche : Dmoy	22,0	20,1	-2,0 (-9,0%)
Moelle : Dmax	43,8	42,1	-1,7 (-3,9%)
Tronc cérébral : Dmax	46,4	40,1	-6,3 (-13,5%)

Cette étude a donc montré que le simplexe permet – sans l'aide d'aucun protocole ni de critères *a priori* éliminant certaines solutions non désirables – d'obtenir des balistiques de traitement réalistes qui réduisent significativement les doses reçues par les OARs, tout en améliorant légèrement la couverture du volume cible.

Ainsi, l'utilisation de cet algorithme d'optimisation des incidences des faisceaux devrait d'une part, permettre au physicien de gagner en temps (car, pendant que l'algorithme s'exécute, le physicien est libre pour effectuer d'autres tâches) et en qualité puisque les résultats montrent des améliorations.

Notons de plus, que même si les balistiques solutions proposées par le simplexe diffèrent de celles établies par le physicien, cela ne perturbe pas le processus de travail clinique actuel. En effet, nous avons vu que les facteurs de priorité utilisés pour optimiser les incidences pouvaient être établis selon une procédure claire. De la même façon, nous avons vu que les facteurs utilisés ensuite pour optimiser uniquement les matrices de fluence (lorsque la balistique est fixée) peuvent souvent les mêmes que ceux utilisés pour optimiser les incidences. **L'utilisation du simplexe ne complexifiera donc pas le travail dosimétrique tel qu'il est effectué actuellement (sans optimisation des incidences).**

On peut à présent se poser deux questions :

- o Serait-il intéressant d'utiliser, lors de l'initialisation du simplexe, une balistique initiale *a priori* solution, c'est-à-dire issue d'un protocole ou résultant de l'expérience du physicien ? L'espace des solutions du simplexe serait alors orienté dans une direction, contrairement à l'utilisation d'une balistique equi-distribuée.
- o Serait-il possible améliorer le plan de traitement résultant de la balistique du physicien en ne modifiant que très légèrement les angles retenus ? Le simplexe pourrait-il améliorer la solution du physicien en s'éloignant au maximum de 20° des angles retenus par le physicien ?

Bien que la conception de l'algorithme du simplexe privilégie l'exploration d'un grand espace de solutions, non restreint, nous avons jugé intéressant de répondre à ces questions qui correspondent à des situations que l'on retrouve en pratique en radiothérapie. En effet, la plupart des balistiques réalisées manuellement par le physicien, ont toujours pour base, une balistique protocolaire qui est ensuite adaptée au traitement du patient. Il semble donc intéressant de reprendre ce même raisonnement, et de le faire exécuter par le simplexe.

Nous avons pour cela, étudié sur les trois patients présentés ci-dessus, les deux situations suivantes :

- o Situation 2 « S2 » : balistique initiale du simplexe = celle du physicien (pas de limitation du simplexe)
- o Situation 3 « S3 » : balistique initiale du simplexe = celle du physicien (écartement maximal toléré de la balistique initiale = 20°).

II.3.2.2. Simplexe « Situation 2 et 3 » : balistique initiale = balistique du physicien

II.3.2.2.1. Etude des balistiques solutions

II.3.2.2.1.1. « Patient 1 »

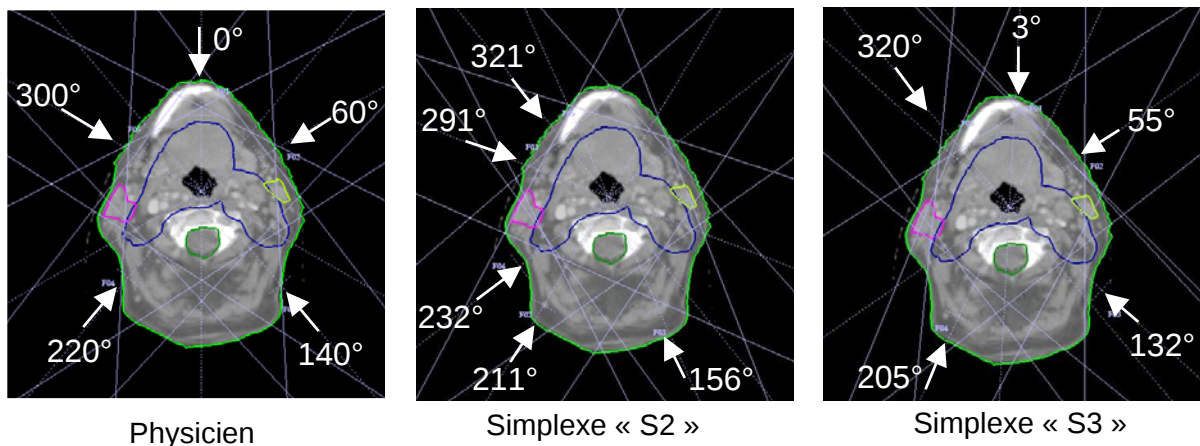


Figure 2. 39 : A gauche : Balistique physicien. Au milieu : Balistique Simplexe « S2 ». A droite ; Balistique Simplexe « S3 » pour le « Patient 1 ».

On constate que la balistique déterminée par le Simplexe « S2 » est bien différente de celle choisie par le physicien, les 5 faisceaux étant tous regroupés entre 156° et 321° et donc relativement proches. Ce résultat est surprenant car on peut craindre des « points chauds » (c'est-à-dire des zones où la dose est très élevée) résultant de la recoupe des faisceaux. On peut également supposer que la dose à la peau risque d'être plus élevée avec une telle balistique.

En ce qui concerne la balistique déterminée par le Simplexe « S3 », on remarque que les angles n'ont été que très peu modifiés par rapport à la balistique initiale du physicien (déplacement maximal de 20° uniquement pour le faisceau à 300°).

- Détermination des facteurs de priorité pour optimiser uniquement les matrices de fluence, à partir de ces balistiques solutions

Tableau 2. 17 : Tableau regroupant les objectifs dosimétriques et les facteurs de priorité associés, utilisés par les GC pour optimiser uniquement les matrices de fluence, à partir de la balistique du physicien et à partir de la balistique des simplexes « S2 » et « S3 », pour le « Patient 1 ».

	Facteurs de priorité utilisés par les GC pour optimiser uniquement les matrices de fluence à partir de la balistique du Simplexe "S2"	Facteurs de priorité utilisés par les GC pour optimiser uniquement les matrices de fluence à partir de la balistique du Simplexe "S3"
PTV1 T + N : Dégale : 50 Gy Dmin : 49 Gy Dmax : 52 Gy	5000 5 4	10000 5000 4
Moelle : Dmax : 40 Gy Dégale 0 Gy	3560 10	8000 10
Larynx : Dmax : 50 Gy Dégale : 0 Gy	2849 10	2849 10
Tronc cérébral : Dmax : 48 Gy Dégale : 0 Gy	3056 10	3056 10
Parotide droite : D(65% vol.< 15 Gy) D(45% vol.< 30 Gy) D(25% vol.< 45 Gy) Dégale : 0 Gy	1030 1030 1030 10	1030 1030 1030 10
Parotide gauche : D(65% vol.< 15 Gy) D(45% vol.< 30 Gy) D(25% vol.< 45 Gy) Dégale : 0 Gy	1030 1030 1030 10	1030 1030 1030 10

Ce tableau montre que pour la balistique issue du simplexe « S2 », seul le facteur de priorité de la dose égale au PTV a dû être augmenté de 1000 à 5000 par rapport aux contraintes utilisées par le simplexe pour optimiser les incidences des faisceaux, afin de remplir les objectifs cliniques (les autres facteurs de priorité restant identiques). Ces facteurs sont répartis de façon équilibrée entre les structures.

En revanche pour la balistique issue du simplexe « S3 », les facteurs de priorité se rapprochent de ceux utilisés par la balistique du physicien. Ces deux balistiques (celle de « S3 » et celle du physicien) étant très proches, ce résultat est tout à fait cohérent. Notons néanmoins qu'avec une très faible modification des angles, la balistique du simplexe « S3 » semble mieux irradier le volume cible puisque des facteurs de priorité moins importants sont nécessaires.

II.3.2.2.1.2. « Patient 2 » :

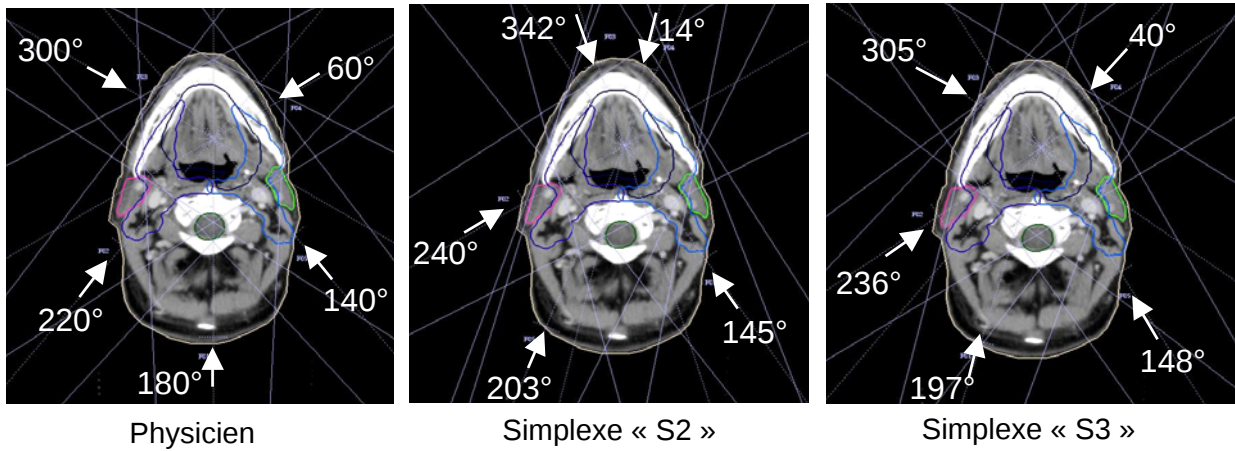


Figure 2. 40 : A gauche : Balistique physicien. Au milieu : Balistique Simplexe « S2 ». A droite : Balistique Simplexe « S3 » pour le « Patient 2 ».

Contrairement au « Patient 1 », on constate ici que la balistique issue du simplexe « S2 » est similaire à celle déterminée par le physicien.

La balistique issue du simplexe « S3 » reste également très similaire à celle du physicien (déplacement maximal de 20° uniquement pour le faisceau à 60°).

- Détermination des facteurs de priorité pour optimiser uniquement les matrices de fluence, à partir de ces balistiques solutions

Tableau 2. 18 : Tableau regroupant les objectifs dosimétriques et les facteurs de priorité associés, utilisés par les GC pour optimiser uniquement les matrices de fluence, à partir de la balistique du physicien et à partir de la balistique des simplexes « S2 » et « S3 », pour le « Patient 2 ».

	Facteurs de priorité utilisés par les GC pour optimiser uniquement les matrices de fluence à partir de la balistique du Simplexe "S2"	Facteurs de priorité utilisés par les GC pour optimiser uniquement les matrices de fluence à partir de la balistique du Simplexe "S3"
PTV1 T + N : Dégale : 50 Gy Dmin : 49 Gy Dmax : 52 Gy	2250 3 3	10000 10000 10000
PTV1 N CL: Dégale : 50 Gy Dmin : 49 Gy Dmax : 52 Gy	2425 3 3	10000 10000 10000
PTV1 N HL Dégale : 50 Gy Dmin : 49 Gy Dmax : 52 Gy	2400 3 3	10000 10000 10000
Moelle : Dmax : 40 Gy Dégale 0 Gy	3280 10	8000 10
Tronc cérébral : Dmax : 48 Gy Dégale : 0 Gy	2584 10	5000 10
Parotide droite : D(65% vol.< 15 Gy) D(45% vol.< 30 Gy) D(25% vol.< 45 Gy) Dégale : 0 Gy	855 855 855 10	855 855 5000 10
Parotide gauche : D(65% vol.< 15 Gy) D(45% vol.< 30 Gy) D(25% vol.< 45 Gy) Dégale : 0 Gy	770 770 770 10	770 770 770 10

Ce tableau montre que pour la balistique issue du simplexe « S2 », des facteurs de priorité identiques à ceux utilisés par le simplexe pour optimiser les incidences, ont pu être utilisés ici pour optimiser uniquement les matrices de fluence, car ils donnaient des résultats dosimétriques satisfaisants.

En revanche, pour la balistique issue du simplexe « S3 », les facteurs de priorité ont dû être largement augmentés, de manière identique à ceux utilisés pour la balistique du physicien (notons simplement que le facteur de priorité de la contrainte D(25% vol. < 45 Gy) de la parotide droite, a dû être modifié pour essayer de réduire davantage la dose reçue par cette structure).

II.3.2.2.1.3. « Patient 3 » :

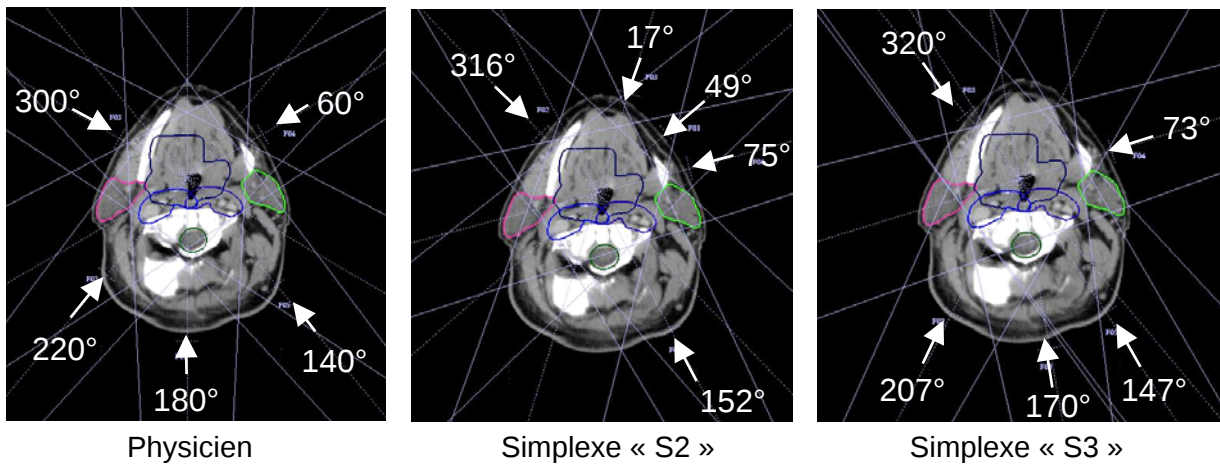


Figure 2. 41 : A gauche : Balistique physicien. Au milieu : Balistique Simplexe « S2 ». A droite : Balistique Simplexe « S3 » pour le « Patient 3 ».

De façon similaire au « Patient 1 », le Simplexe « S2 » conduit ici à une balistique où les faisceaux sont tous regroupés entre 152° et 136°, mais sont en revanche, relativement bien espacés.

Comme pour les « Patient 1 », « Patient 2 » et « Patient 3 », la balistique issue du simplexe « S3 » est quasiment identique à celle du physicien (déplacement maximal de 20° uniquement pour le faisceau à 300°).

- Détermination des facteurs de priorité pour optimiser uniquement les matrices de fluence, à partir de ces balistiques solutions

Tableau 2. 19 : Tableau regroupant les objectifs dosimétriques et les facteurs de priorité associés, utilisés par les GC pour optimiser uniquement les matrices de fluence, à partir de la balistique du physicien et à partir de la balistique des simplexes « S2 » et « S3 », pour le « Patient 3 ».

	Facteurs de priorité utilisés par les GC pour optimiser uniquement les matrices de fluence à partir de la balistique du Simplexe "S2"	Facteurs de priorité utilisés par les GC pour optimiser uniquement les matrices de fluence à partir de la balistique du Simplexe "S3"
PTV1 T + N : Dégale : 50 Gy Dmin : 49 Gy Dmax : 52 Gy	1800 10 10	1800 10 10
PTV1 N CL: Dégale : 50 Gy Dmin : 49 Gy Dmax : 52 Gy	4525 10 10	4525 10 10
PTV1 N HL Dégale : 50 Gy Dmin : 49 Gy Dmax : 52 Gy	3075 10 10	3075 10 10
Moelle : Dmax : 40 Gy Dégale 0 Gy	1600 10	1600 10
Tronc cérébral : Dmax : 48 Gy Dégale : 0 Gy	2400 10	2400 10
Parotide droite : D(65% vol.< 15 Gy) D(45% vol.< 30 Gy) D(25% vol.< 45 Gy) Dégale : 0 Gy	1380 1380 1380 10	1380 1380 1380 10
Parotide gauche : D(65% vol.< 15 Gy) D(45% vol.< 30 Gy) D(25% vol.< 45 Gy) Dégale : 0 Gy	1080 1080 1080 10	1080 1080 1080 10

Ce tableau montre que pour le « Patient 3 », les balistiques solutions déterminées par les simplexes « S2 » et « S3 », ont permis d'utiliser exactement les mêmes facteurs de priorité pour optimiser les matrices de fluence, que ceux qui avaient été utilisés par le simplexe pour optimiser les incidences.

II.3.2.2.2. Analyse des HDV

Les deux tableaux ci-dessous présentent les résultats, moyennés sur les trois patients, de l'analyse des HDVs issues des balistiques des simplexes « S2 » et « S3 ». Les valeurs de dose les plus significatives ont été comparées d'une part, entre les résultats du simplexe « S2 » et ceux du physicien (Tableau 2. 20), et d'autre part, entre les résultats du simplexe « S3 » et ceux du physicien (Tableau 2. 21).

Tableau 2. 20 : Tableau récapitulatif de l'analyse des HDV présentant les résultats du simplexe « S2 » moyennés sur les 3 patients.

	HDV Physicien (Gy)	HDV Simplexe "S2" (Gy)	Ecart (Simplexe "S2" - Physicien) (Gy)
PTV1 T + N : Dose reçue par 95%Vol.	48,7	48,8	0,1 (0,2%)
Parotide droite : Dmoy	22,5	23,0	0,5 (2,3%)
Parotide gauche : Dmoy	22,0	20,8	-1,2 (-5,4%)
Moelle : Dmax	43,8	41,5	-2,2 (-5,1%)
Tronc cérébral : Dmax	46,4	44,5	-1,9 (-4,2%)

Ce tableau montre que le simplexe « S2 » permet, pour une couverture identique du volume cible, de réduire la dose moyenne reçue par la parotide gauche (-1,2 Gy soit -5,4%) (la dose moyenne à la parotide droite étant légèrement augmentée (0,5 Gy soit 2,3%)), la dose maximum reçue par la moelle épinière (-2,2 Gy soit -5,1%) et le tronc cérébral (-1,9 Gy soit -4,2%).

Tableau 2. 21 : Tableau récapitulatif de l'analyse des HDV présentant les résultats du simplexe « S3 » moyennés sur les 3 patients

	HDV Physicien (Gy)	HDV Simplexe "S3" (Gy)	Ecart (Simplexe "S3" - Physicien) (Gy)
PTV1 T + N : Dose reçue par 95%Vol.	48,7	48,9	0,2 (0,4%)
Parotide droite : Dmoy	22,5	20,7	-1,8 (-7,8%)
Parotide gauche : Dmoy	22,0	20,1	-2,0 (-9%)
Moelle : Dmax	43,8	43,1	-0,7 (-1,5%)
Tronc cérébral : Dmax	46,4	47,0	0,6 (1,3%)

Le simplexe « S3 » a permis, pour une couverture identique du volume cible, de réduire la dose reçue par les OARs. En effet, la dose moyenne reçue par la parotide droite et la parotide gauche a été diminuée de 2 Gy environ, et la dose maximum reçue par la moelle épinière a été réduite de 0,7 Gy.

On note toutefois une légère augmentation de la dose reçue par le tronc cérébral (0,6 Gy).

II.3.2.3. Comparaison des résultats issus de la balistique du physicien, et issus des balistiques des simplexes « S1 », « S2 » et « S3 »

Les résultats obtenus à partir de la balistique du physicien et à partir des balistiques des simplexes « S1 », « S2 » et « S3 » ont été analysés en comparant les valeurs caractéristiques des HDV comme précédemment, ainsi qu'en comparant les écarts en dose absolue, entre la dose prescrite et celle calculée, à défaut de pouvoir comparer directement les fonctions objectif.

En effet, étant donné qu'une fois la balistique déterminée, les facteurs de priorité sont ajustés pour moduler uniquement les matrices de fluence afin de satisfaire au mieux les objectifs cliniques, la fonction objectif de l'optimisation des intensités des bixels (F_{GC}), ne

sera pas forcément la même pour toutes les balistiques solutions. Ces fonctions objectif F_{GC} ne seront donc pas comparables.

Pour les rendre comparables, il est donc nécessaire de s'affranchir de ces facteurs de priorité. De plus, étant donné que selon les angles utilisés, le nombre de points contenus dans chaque structure et vus depuis ces incidences, peut légèrement varier d'une balistique à l'autre, il est également préférable de s'affranchir de ce paramètre. Par conséquent, afin de comparer objectivement les résultats des plans de traitement, nous avons, pour chaque balistique solution, évalué E qui est la somme des écarts e en dose absolue, entre la dose calculée et la dose de prescription pour chaque structure.

Ainsi, $E = \sum e_{Structures}$, où e est obtenu à partir des équations suivantes :

Pour le volume cible :

Pour un OAR :

$$e = \sqrt{\frac{F_{GC}}{\alpha \cdot \sum_{i \in PTV}}} = D_i(x) - D_p \quad \text{Equation 2.4} \quad e = \sqrt{\frac{F_{GC}}{\beta \cdot \sum_{i \in OAR}}} = D_i(x) - D_t \quad \text{Equation 2.5}$$

où $D_i(x)$ est la dose calculée, D_p est la dose de prescription pour le volume cible, D_t est la dose de tolérance pour un OAR, α est le facteur de priorité relatif au PTV et β est le facteur de priorité relatif à un OAR.

II.3.2.3.1. Comparaison des écarts en dose absolue, entre la dose calculée et la dose prescrite

Le graphique ci-dessous présente les écarts E obtenus pour chaque balistique solution.

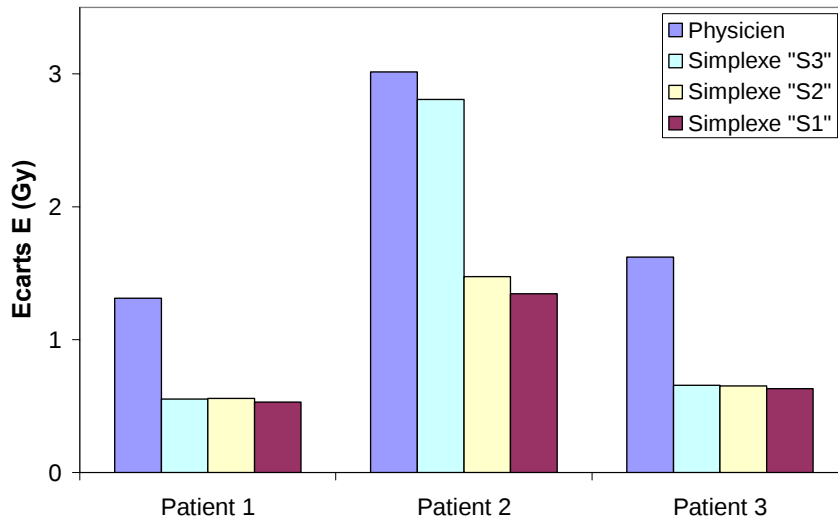


Figure 2. 42 : Histogramme présentant les écarts E pour les balistiques déterminées par le physicien et par les simplexes « S1 », « S2 » et « S3 ».

Ce graphique montre de manière objective, que pour les trois patients étudiés, le simplexe a permis dans les trois situations (« S1 », « S2 » et « S3 »), de minimiser d'avantage écarts E entre la dose calculée et la dose prescrite, par rapport aux résultats du physicien. L'analyse des HDV présentée ci-dessous, devrait donc montrer une amélioration des résultats lorsque le simplexe est utilisé.

II.3.2.3.2. Analyse des HDVs

Le graphique ci-dessous résume l'analyse des HDVs en moyennant les résultats obtenus pour les trois patients. Les écarts en dose au niveau des valeurs caractéristiques des HDVs, sont calculés entre chacune des solutions simplexes « S1 », « S2 » et « S3 », et la solution du physicien.

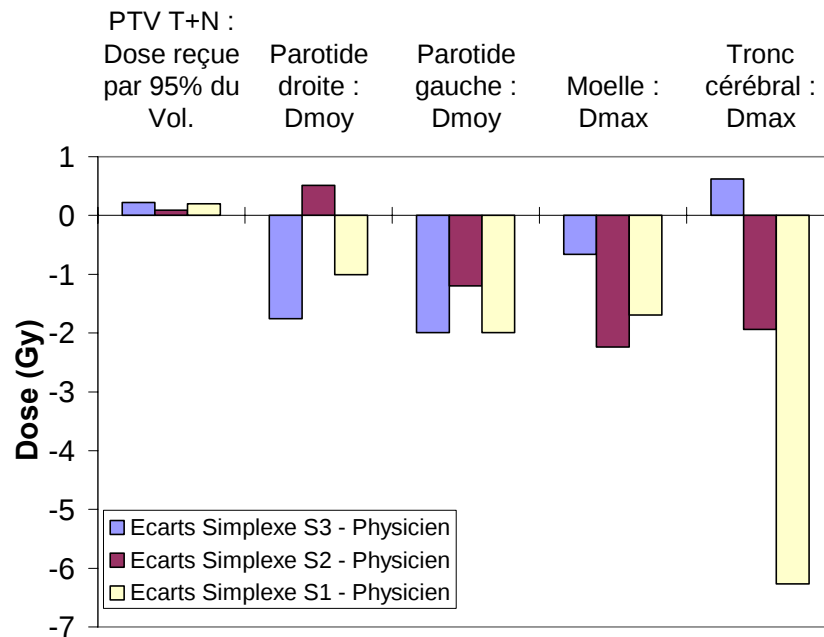


Figure 2. 43 : Histogramme représentant les écarts (en Gy) calculés en moyenne sur les trois patients étudiés, entre les résultats du physicien et ceux des simplexes « S1 », « S2 » et « S3 ».

Cette analyse montre que pour les trois patients étudiés, les meilleurs résultats en terme de couverture du PTV et de réduction de la dose aux OARs, sont obtenus par le simplexe « S1 » c'est-à-dire initialisé à partir d'une balistique équi-distribuée et soumis à aucune restriction. En effet, cette balistique a permis, pour une couverture du PTV quasiment identique, de réduire significativement les doses aux OARs (jusqu'à -6,3 Gy pour la dose maximale reçue par le tronc cérébral).

Le simplexe « S2 », initialisé à partir d'une balistique initiale *a priori* solution (basée sur des protocoles ou sur l'expérience du physicien) et soumis à aucune restriction, ainsi que le simplexe « S3 » (où l'écartement maximal toléré de la balistique initiale était de 20°), ont également permis d'améliorer, sur la majorité des structures, les résultats du physicien. Leurs résultats restent néanmoins inférieurs à ceux du simplexe « S1 ».

II.3.2.4. Synthèse et discussion sur l'étude des trois types de simplexes testés

En ce qui concerne les balistiques solutions, cette étude a montré que le simplexe « S1 » conduisait à la création de balistiques différentes de celles du physicien, mais tout aussi cohérentes et réalistes puisque les faisceaux n'étaient pas opposés, ne traversaient pas directement les OARs, et étaient suffisamment éloignés les uns des autres.

Le simplexe « S2 » en revanche, a entraîné pour les « Patient 1 » et « Patient 3 », la création de balistiques moins réalistes, où les faisceaux étaient relativement proches les uns des autres, ce qui pourrait conduire à des doses plus élevées au niveau des recoupes des faisceaux. Notons toutefois que la balistique obtenue pour le « Patient 2 » était très proche de celle du physicien.

Enfin, le simplexe « S3 » a créé des balistiques très peu différentes de celles du physicien, où seul un faisceau sur les 5 utilisés pour le traitement du patient, avait été modifié de 20° au maximum.

Une fois les balistiques solutions déterminées, nous avons recherché les facteurs de priorité les mieux adaptés pour moduler l'intensité des bixels, afin de satisfaire au mieux les objectifs cliniques. Nous avons alors pu constater que pour les balistiques des simplexes « S1 » et « S2 », les mêmes facteurs de priorité (ou presque) que ceux utilisés pendant l'optimisation des incidences, ont également pu être utilisés pour optimiser uniquement les matrices de fluence, et donner des résultats tout à fait satisfaisants. Ceci permettrait alors, dans le cas d'une application en routine de l'algorithme, d'éviter à l'utilisateur de rechercher de nouveaux facteurs de priorité, et donc de **gagner du temps**. En revanche, pour les balistiques du simplexe « S3 » et du physicien, nous avons constaté que les facteurs de priorité du volume cible, de la moelle épinière et du tronc cérébral, doivent être augmentés pour se rapprocher au mieux des objectifs cliniques. Les ordres de grandeur des facteurs de priorité sont alors très différents entre les différentes structures (contrairement aux facteurs de priorité utilisés pour les simplexes « S1 » et « S2 »). On peut supposer que ceci provient du fait que les orientations des faisceaux déterminées par le simplexe « S3 » et par le physicien ne sont pas optimales, et donc que la modulation de l'intensité doit être très importante pour compenser le choix de ces incidences.

L'optimisation automatique des incidences des faisceaux par les simplexes « S1 » et « S2 » devrait donc contribuer à réduire le degré de modulation des faisceaux, ce qui aurait pour conséquence de réduire les incertitudes tant au niveau du calcul de la dose qu'au niveau de la mesure de la dose (contrôles de qualité) et au niveau du traitement du patient. Ceci devrait de plus permettre de réduire le nombre d'UM délivrés et par conséquent de réduire la dose intégrale reçue par le patient, permettant ainsi de réduire la dose reçue par les tissus sains.

Concernant la qualité des résultats dosimétriques, nous avons montré que les balistiques issues des simplexes « S1 », « S2 » et « S3 » ont toutes les trois permis d'améliorer les résultats obtenus par la balistique du physicien : légère amélioration de la couverture du volume cible et réduction de la dose aux OARs (jusqu'à -6,3 Gy dans le cas du simplexe « S1 », pour la dose maximale reçue par le tronc cérébral, et -2,2 Gy dans le cas du simplexe « S2 », pour la dose maximale reçue par la moelle épinière). Il est important de garder à l'esprit que la réduction de la dose aux OARs en série tels que la moelle épinière et le tronc cérébral, est primordiale. Un éventuel second traitement (en cas de récurrence) ne pourra être effectué efficacement que s'il n'entraîne pas un dépassement des doses de tolérance pour ces OARs. En effet, tout dépassement de la dose maximale pour le tronc cérébral ou la moelle

épineière entraînerait une invalidité du patient, ce qui est intolérable. Par ailleurs, les patients ayant une probabilité de survie de plus en plus importante, il est nécessaire de maintenir la dose reçue par tous les OARs, aussi faible que possible.

Aux vues des résultats présentés précédemment, l'utilisation optimale du simplexe semble être obtenue dans la situation « S1 ». Ce résultat était prévisible car le simplexe explore ici un espace plus large (aucune restriction sur son espace de recherche) et ne privilégie aucune direction (balistique initiale equi-distribuée), du moins lors de son initialisation. Le simplexe « S2 », bien qu'ayant conduit à des résultats dosimétriques très satisfaisants, ne semble pas optimal car ses balistiques solutions peuvent conduire à des faisceaux très proches. Ceci semble être dû au fait que son initialisation utilise une balistique *a priori* solution. Un des moyens permettant de résoudre ce problème, serait de restreindre encore l'espace de recherche du simplexe en empêchant l'utilisation de faisceaux trop proches. Ceci a été introduit comme option dans notre module d'optimisation des incidences des faisceaux. Néanmoins, du fait de la restriction de l'espace de recherche, cela ne permettra pas un fonctionnement aussi optimal du simplexe, que celui obtenu dans la situation « S1 ». Par ailleurs, l'étude du simplexe « S3 » a permis de montrer qu'il est possible d'améliorer les résultats du plan de traitement du physicien en ne modifiant que très légèrement les angles. Bien que cette méthode fournisse de bons résultats également, ces derniers restent inférieurs à ceux obtenus dans la situation « S1 ».

Le simplexe « S1 » permet ainsi, sans l'aide d'aucun protocole ou de balistique solution *a priori*, un fonctionnement optimal du simplexe.

Chapitre III Discussion et conclusion

Cette partie portait sur l'étude de l'optimisation des incidences des faisceaux en RCMI et avait pour objectif la mise en œuvre d'un algorithme qui permette, en tenant compte de la modulation des faisceaux, de déterminer automatiquement les incidences optimales, c'est-à-dire celles qui irradient le volume cible conformément à la prescription tout en maintenant la dose aux OARs en dessous du niveau de tolérance et aussi faible que possible.

Notre travail a consisté dans un premier temps (chapitre I), à déterminer la méthode d'optimisation la mieux adaptée à notre problème puis, dans un second temps (chapitre II), à mettre en œuvre cette méthode, c'est-à-dire à l'intégrer dans le module RCMI du TPS ISOgray et à l'évaluer à travers différents tests réalisés en conditions réelles, sur des dossiers de patients atteints d'un cancer de l'oropharynx.

Afin de déterminer la méthode d'optimisation la mieux adaptée à notre problème, nous avons tout d'abord analysé les fonctions objectif d'optimisation des incidences des faisceaux : F_{OIF} , dans le domaine des angles.

Nous avons montré dans une étude préliminaire, que puisque l'algorithme d'optimisation des matrices de fluence (GC) est imbriqué dans l'algorithme d'optimisation des incidences des faisceaux, il est **nécessaire que les GC aient convergé pour pouvoir distinguer efficacement les « meilleures » orientations des « moins bonnes »**. Pour cela, nous avons prouvé que 500 itérations étaient suffisantes.

Nous avons ensuite mis en évidence que lorsque la balistique était constituée de plus de trois faisceaux, la F_{OIF} n'était plus assez sensible aux positionnements des OARs situés dans l'axe de la cible (fonction objectif quasiment plate) du fait que la modulation de l'intensité compensait le choix de certaines incidences non optimales, en réduisant très fortement l'intensité des bixels des OARs situés dans l'axe de la cible. Pour pallier cet inconvénient, **nous avons établi une nouvelle fonction objectif : $F_{OIF, \text{géom}}$** . Cette dernière permet de diminuer l'impact de la modulation en modulant prioritairement l'intensité des bixels en fonction des contraintes de la cible (pendant $n-1$ itérations des GC) puis en fonction des contraintes des OARs (pendant une seule itération des GC (la dernière)). En plus d'être plus sensible, cette $F_{OIF, \text{géom}}$ permet d'une part, de s'assurer que les angles déterminés par l'algorithme d'optimisation, quel qu'il soit, rempliront au mieux les contraintes du volume cible et ne seront pas orientés en direction d'un OAR (ce qui définit bien l'objectif à atteindre de toute planification de traitement). Elle permet d'autre part, d'augmenter la rapidité d'exécution de l'algorithme en réduisant le nombre d'itérations de GC nécessaires pour remplir les contraintes du volume cible.

Nous avons vu de plus, que les facteurs de priorité ont également un impact important sur la sensibilité de la $F_{OIF, \text{géom}}$. En effet, nous avons montré sur un fantôme géométrique simple modélisant un traitement ORL, que si tous les facteurs de priorité étaient égaux, la fonction objectif ne retranscrirait que « l'erreur » (l'écart entre la dose calculée et la dose prescrite) due aux parotides. Ceci provient du fait que les parotides ont un volume très supérieur aux autres structures, leur conférant ainsi une importance nettement supérieure. Or, il est nécessaire de construire une fonction objectif qui puisse « voir » toutes les structures à protéger, de façon à éviter que l'algorithme d'optimisation ne place un faisceau au niveau d'un OAR. Pour cela, nous avons préconisé de calculer dans un premier temps, des **facteurs de priorité égaux à l'inverse du nombre de points contenus dans chaque structure, afin de rééquilibrer – géométriquement – l'impact de chaque structure**, puis d'appliquer des coefficients multiplicatifs correspondant à l'**importance clinique** que l'on souhaite donner à

chaque structure. Le fait de passer par cette étape géométrique de remise à niveau, permet d'éviter de construire d'emblée une fonction objectif où l'algorithme d'optimisation des incidences ignorerait certains OARs que l'on voudrait protéger.

Afin d'orienter notre choix de l'algorithme d'optimisation, nous nous sommes ensuite intéressés à la méthode de sélection des angles optimaux, à savoir : « peut-on sélectionner les faisceaux les uns après les autres (Méthode séquentielle) ou doivent-ils être sélectionnés simultanément de façon à tenir compte de l'influence des faisceaux les uns sur les autres (Méthode simultanée) ? » L'analyse des fonctions objectif obtenues par les méthodes « séquentielles » et « simultanées » a démontré la nécessité de prendre en compte tous les faisceaux simultanément, et de tenir compte de l'interdépendance dosimétrique de ces faisceaux afin de déterminer le minimum global de la $F_{OIF, \text{ géom. }}$. **C'est donc la méthode « simultanée » qui permet d'obtenir les balistiques optimales, et c'est par conséquent la méthode de sélection des faisceaux que nous avons retenue.**

Toutefois, dans le cas où l'utilisateur émettrait un doute ou voudrait avoir confirmation sur le positionnement d'un seul faisceau en particulier (tel que l'utilisation d'un faisceau antérieur ou postérieur par exemple), nous avons montré que la méthode séquentielle permettait d'obtenir une solution rapide et efficace pour optimiser le positionnement d'un seul faisceau (en considérant les autres fixes). Ainsi, pour le « patient 3 », cette méthode a permis de réduire la dose moyenne reçue par la parotide gauche de -2,6Gy.

La démonstration de la nécessité d'utiliser la « méthode simultanée » ainsi que la prise en compte des particularités de notre problème (faible dimension, nombreux minima locaux) et l'analyse critique des méthodes d'optimisation inverses présentées dans la littérature (Partie 1), nous ont permis d'orienter notre choix vers **l'algorithme du simplexe de Nelder et Mead**.

Le chapitre II consistait donc à mettre en œuvre cet algorithme du simplexe, c'est-à-dire à l'intégrer dans le module RCMI du TPS ISOgray et à le valider.

Après avoir étudié les paramètres du simplexe (paramètre de contraction β et pas d'initialisation), nous avons montré que le couple $\{\beta=0,5 \text{ et pas d'initialisation} = 100^\circ\}$ permettait d'obtenir le meilleurs compromis entre rapidité d'exécution de l'algorithme et qualité de la solution obtenue. Les valeurs de ces paramètres ont donc été fixées.

Nous avons ensuite évalué la qualité des balistiques solutions déterminées automatiquement par le simplexe, en comparant les plans de traitements obtenus à partir de ces balistiques, avec ceux obtenus à partir des balistiques choisies manuellement par le physicien. Les résultats de trois patients atteints d'un cancer de l'oropharynx, ont été analysés, et trois situations différentes du simplexe ont été étudiées :

- o Situation 1 « S1 » : balistique initiale du simplexe = balistique equi-distribuée (pas de limitation du simplexe)
- o Situation 2 « S2 » : balistique initiale du simplexe = celle du physicien (pas de limitation du simplexe)
- o Situation 3 « S3 » : balistique initiale du simplexe = celle du physicien (écartement maximal toléré de la balistique initiale = 20°).

Nous avons montré que les balistiques issues des simplexes « S1 », « S2 » et « S3 » ont toutes les trois permis d'améliorer les résultats obtenus par la balistique du physicien : légère amélioration de la couverture du volume cible et réduction de la dose aux OARs.

Nous avons également montré que les meilleurs résultats étaient obtenus par le simplexe « S1 », lequel permet un fonctionnement optimal de l'algorithme : aucune restriction sur l'espace de recherche et aucune direction privilégiée lors de son initialisation (balistique equi-distribuée). Ainsi, nous avons montré que le simplexe « S1 » permet – sans l'aide d'aucun protocole ni de critères *a priori* éliminant certaines solutions non désirables – d'obtenir des balistiques de traitement réalistes (pas de faisceaux dirigés face à un OAR, ni de faisceaux opposés, ni trop proches). Nous avons montré de plus que ces balistiques ont permis, par rapport à la balistique déterminée par le physicien, de réduire significativement les doses reçues par les OARs (jusqu'à -6,3 Gy en moyenne sur les trois patients, pour la dose maximale reçue par le tronc cérébral), tout en améliorant légèrement la couverture du volume cible.

Il est également important de spécifier que si le simplexe permet d'optimiser et de « personnaliser » le choix des balistiques de traitement de chaque patient (par opposition à l'utilisation de balistiques issues de protocoles), **il ne complexifie pas et ne perturbe pas la méthodologie clinique de travail actuelle**. En effet, l'utilisateur n'a pas de paramètres supplémentaires à déterminer par rapport à une planification de traitement classique en RCMI (sans optimisation des incidences) ; les paramètres utilisateur-dépendant concernent donc uniquement **le choix des contraintes** (prescription dosimétrique et facteurs de priorité), qui de plus **peut être protocolisé**. En effet, dans le cadre d'une optimisation des incidences par le simplexe, la prescription dosimétrique correspondra toujours aux objectifs cliniques (les mêmes que ceux utilisés sans optimisation des incidences). En ce qui concerne les facteurs de priorité, ils pourront être définis selon la même méthode pour chaque patient (telle que présentée dans le Tableau 2. 8, p.122). Des facteurs de priorité d'ordre de grandeur équivalent pourront donc être utilisés pour l'ensemble des patients traités pour une même localisation. Enfin, lorsque la balistique sera déterminée par le simplexe, nous avons vu que dans la majorité des cas, avec le simplexe « S1 » (et « S2 »), les mêmes contraintes peuvent être utilisées pour optimiser uniquement les matrices de fluence. D'un point de vue clinique, l'utilisation de la méthode du simplexe ne perturbera donc pas le processus dosimétrique actuel.

Etant donné que l'étude présentée dans cette partie constitue un premier travail sur la mise en œuvre et l'intégration d'un algorithme d'optimisation des incidences des faisceaux dans le TPS ISOgray, nous nous sommes exclusivement attachés à améliorer la qualité de la solution proposée, indépendamment des temps de calcul. Nous n'avons donc pas cherché à optimiser ces temps de calcul. Néanmoins, à titre informatif, en utilisant les critères d'arrêt précédemment énoncés p.120 (et non optimisés en temps), le simplexe que nous avons mis en œuvre propose une balistique solution pour un traitement ORL en **10h environ**. Par comparaison, on peut citer les travaux de Pugachev *et al.*[102] où l'algorithme du recuit simulé utilisé dans les mêmes conditions que le simplexe (sans réduction *a priori* de l'espace des solutions), proposait une solution en 105h environ.

L'algorithme du simplexe semble donc particulièrement efficace. Même si 10h est encore une durée conséquente, l'utilisateur est libre pour effectuer d'autres tâches. De plus, en débutant une optimisation en fin de journée, il pourra obtenir une solution dès le lendemain matin. Dans ce cas, le temps n'est donc pas un obstacle. Enfin, une optimisation de ces temps de calcul laisse à penser que cette durée pourrait être considérablement réduite, facilitant ainsi l'utilisation en clinique.

En conclusion, l'utilisation du simplexe pour d'optimiser les incidences des faisceaux en RCMI devrait d'une part, permettre au physicien de **gagner en temps** (car, pendant que l'algorithme s'exécute, le physicien est libre pour effectuer d'autres tâches) **et en qualité** puisque les résultats montrent des gains en termes de réduction de la dose reçue par les OARs, pour une couverture identique voire meilleure, du volume cible. Cet algorithme permet ainsi une **automatisation de l'étape de planification inverse**, où les solutions ne seront plus utilisateur-dépendant. De plus, il permettra à tout utilisateur débutant la technique RCMI, d'être autonome plus rapidement. La période d'apprentissage de la planification inverse pourra alors être considérablement réduite. Des plans de traitement de qualité, obtenus en un minimum de temps pourront ainsi être réalisés dès le premier plan de traitement effectué alors que sans cet outil automatique, on considère qu'une bonne expertise de la RCMI s'obtient après avoir planifié une vingtaine de traitements.

Notons enfin que puisque les incidences issues de cet algorithme sont optimales pour les objectifs dosimétriques et facteurs de priorité déterminés, **la modulation des matrices de fluence devrait être moins importante que celle issue d'une optimisation manuelle**. Ceci devrait théoriquement permettre de réduire les incertitudes tant au niveau du calcul de la dose, qu'au niveau du traitement du patient et au niveau de la mesure de la dose (contrôles de qualité). Cet algorithme devrait donc également contribuer à **l'obtention d'un processus stable de délivrance de la dose**.

PARTIE 3 : OPTIMISATION DES CONTROLES QUALITE PRE-TRAITEMENT EN RCMI

Introduction

Cette partie est consacrée à la mise en œuvre d'une méthode permettant d'augmenter l'efficacité des contrôles qualité pré-traitement en RCMI. L'objectif de cette méthode est double. Il s'agit d'une part, d'améliorer la performance du processus de délivrance de la dose, afin de garantir une sécurité optimale des traitements. Il s'agit d'autre part, de déterminer statistiquement si une réduction du nombre de contrôles peut être envisagée tout en maintenant un niveau de qualité optimal.

Pour atteindre ces objectifs, nous avons eu recours à une méthode ayant déjà fait ses preuves dans l'industrie : **la Maîtrise Statistique des Processus (MSP)**.

Un grand nombre de données chiffrées permettant une analyse fiable, était nécessaire pour réaliser cette étude. Nous avons par conséquent, utilisé les résultats des contrôles qualité pré-traitement effectués au Centre Alexis Vautrin (CAV), depuis l'année 2001 (300 patients).

Dans le chapitre I, nous décrirons le matériel et les méthodes qui ont été utilisés au CAV pour réaliser les contrôles qualité pré-traitement, lesquels feront l'objet d'analyses statistiques dans les chapitres suivants. Nous avons choisi de nous intéresser dans un premier temps, au processus de vérification de la dose absolue par chambre d'ionisation.

Nous présenterons alors dans le chapitre II, l'application de la MSP au processus de délivrance de la dose en RCMI, pour les traitements de la prostate et de l'ORL. L'objectif de ce chapitre est de valider la mise sous contrôle de nos processus à l'aide des outils statistiques de la MSP.

Dans le chapitre III, nous proposerons des méthodes permettant d'une part, d'améliorer la performance du processus de délivrance de la dose, et d'autre part, de déterminer, dans le cas d'un processus maîtrisé, quel type de réduction de contrôle pourrait être envisagé.

Le chapitre IV concernera l'implémentation de la méthode MSP dans un module informatique, afin de rendre la méthode accessible à d'autres centres hospitaliers. Les perspectives d'utilisation de la méthode MSP pour l'analyse des mesures issues de détecteurs planaires (2D) : films radiographiques et système d'imagerie portale électronique, y seront également présentés.

Enfin, nous concluons cette partie dans le chapitre V.

Le plan de cette partie s'inscrit dans la démarche DMAICS (Définir, Mesurer, Analyser, Innover, Contrôler, Standardiser) de Six Sigma, conduisant à la mise sous contrôle d'un processus (Figure 3. 1).

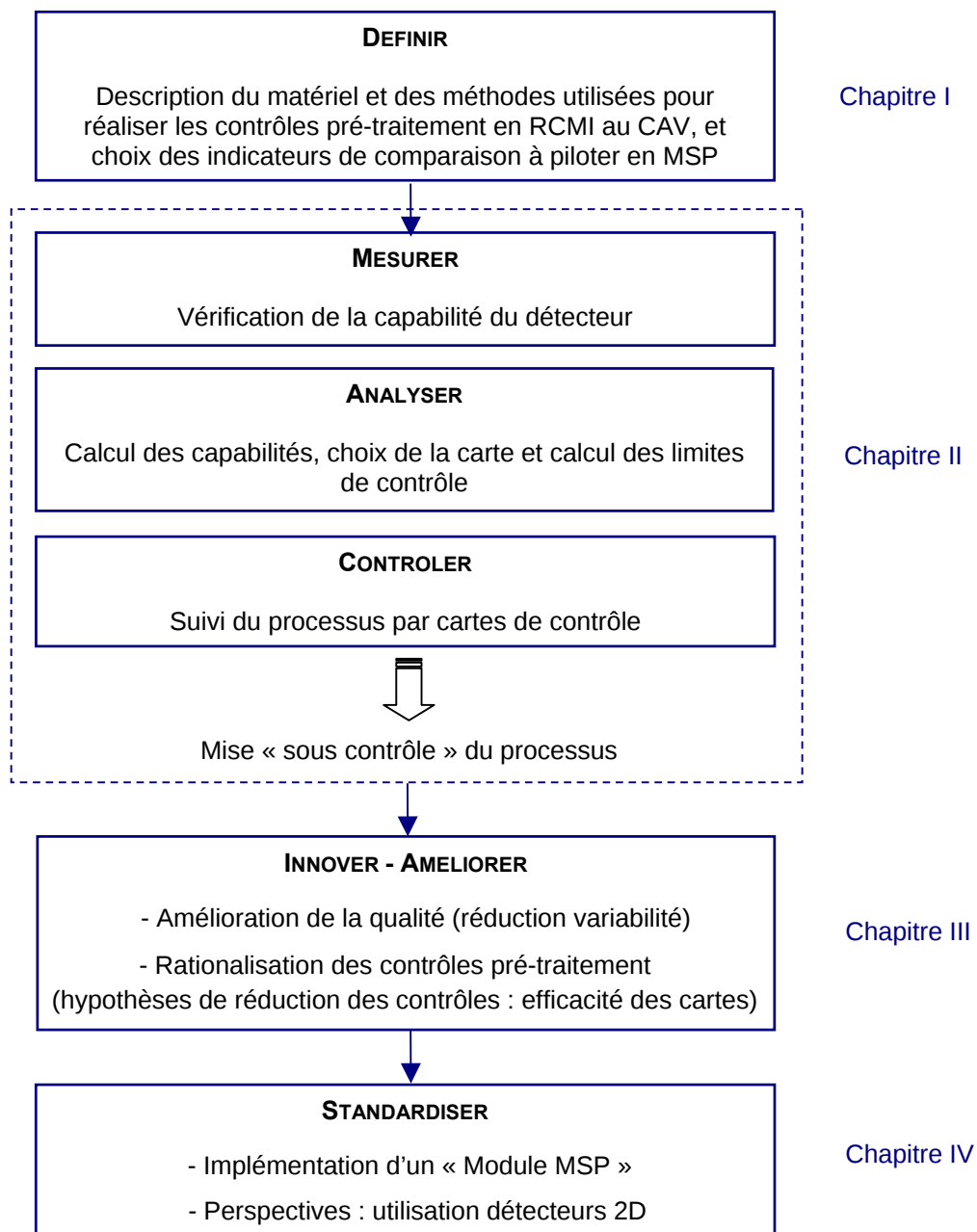


Figure 3. 1 : Schématisation du plan de la Partie 3, qui s'inscrit dans le cadre de la démarche DMAICS.

Chapitre I Matériels et méthodes utilisés pour les contrôles qualité pré-traitement en RCMI

Introduction

Ce chapitre présente le matériel et les méthodes utilisées au Centre Alexis Vautrin (CAV), pour effectuer les contrôles qualité pré-traitement en RCMI. Ces contrôles ont pour but de s'assurer que la dose mesurée en sortie de l'accélérateur correspond bien à la dose planifiée par le TPS.

I.1. Matériel utilisé

I.1.1. Les logiciels dosimétriques

Les planifications des traitements par RCMI ont été réalisées au Centre Alexis Vautrin, initialement à l'aide du TPS Cadplan/Helios (Varian Medical Systems), puis à l'aide du TPS Eclipse/Helios (dernière version utilisée : 7.3.10, Varian Medical Systems, USA).

I.1.2. L'accélérateur

L'équipement utilisé pour l'irradiation des patients et pour la réalisation des contrôles qualité pré-traitement, comprend un accélérateur linéaire 23EX (Varian Medical Systems) muni d'un collimateur multilame Millenimum (Varian Medical Systems) de 120 lames (40 lames de 10 mm de largeur aux extrémités et 80 lames de 5 mm de largeur à l'isocentre). Le principe de fonctionnement de l'accélérateur et la description du collimateur multilame (MLC) sont présentés sur la Figure 3. 2.

Des faisceaux de photons de 25 MV ont été utilisés pour les traitements de la prostate et des faisceaux de photons de 6 MV ont été utilisés pour les traitements de la sphère ORL. Les indices de qualité respectifs de ces deux énergies (25 MV et 6 MV), définis par le protocole n° 277 de Agence Internationale de l'Energie Atomique (AIEA) comme le rapport des ionisations à 20 cm et à 10 cm de profondeur en conditions isocentriques, sont de 0,795 et de 0,688.

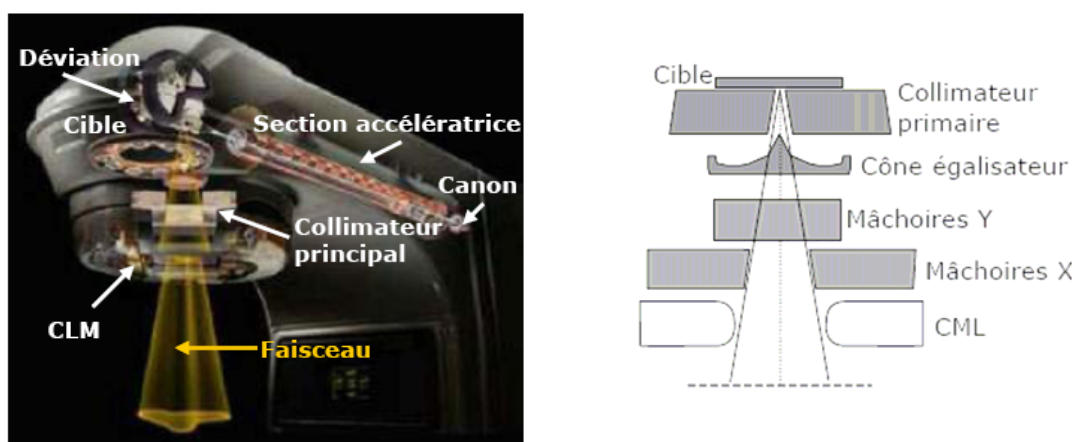


Figure 3. 2 : A. Principe de fonctionnement d'un accélérateur linéaire (Clinac 23EX) et B. Représentation schématique de la conception de la tête de l'accélérateur où l'on observe que pour le constructeur Varian Medical Systems, le collimateur multilame est un élément additionnel placé sous les mâchoires principales.

I.1.3. Les détecteurs

I.1.3.1. La Chambre d'Ionisation (CI)

La chambre d'ionisation est le détecteur de référence pour les mesures de dose absolue (en grays) dans les champs modulés [124-126].

I.1.3.1.1. Principe de fonctionnement

La chambre d'ionisation fait partie de la famille des détecteurs fondés sur l'ionisation dans un gaz.

Un rayonnement ionisant pénétrant dans ce milieu gazeux produit des ionisations au cours desquelles, des électrons sont arrachés aux atomes de gaz, ce qui entraîne la production d'une succession de paires d'ions positifs et d'électrons. Ces ionisations ayant lieu dans un volume de gaz délimité par deux électrodes entre lesquelles une différence de potentiel est appliquée, il se crée un champ électrique sous l'action duquel les électrons migrent vers l'électrode positive (l'anode) et les ions positifs migrent vers l'électrode négative (la cathode, reliée à la masse).

Le signal exploité est la collection des électrons. Elle est quantifiée par un électromètre qui indique le courant électrique (ou la charge collectée) passant dans le volume de gaz. La tension appliquée varie généralement de 200V à 400V, en fonction des propriétés de la chambre d'ionisation. Le détecteur est alors dans la zone dite de saturation où la recombinaison des charges (ions positifs/ions négatifs) est presque nulle et où la quasi-totalité des charges est collectée et la hauteur de l'impulsion mesurée est constante quelle que soit la tension appliquée. La charge recueillie est proportionnelle à l'énergie cédée par la particule dans le gaz.

Notons que lorsqu'elle est utilisée dans l'air, la chambre d'ionisation est recouverte par un capuchon de matériau équivalent tissu, d'une épaisseur nécessaire à l'obtention de l'équilibre électronique.

Les chambres d'ionisation se présentent sous différentes formes et tailles. On retrouve principalement les chambres d'ionisation cylindriques et plates. Certaines peuvent également être sphériques et de gros volume (jusqu'à 1 litre) mais ont une utilisation très spécifique notamment en radioprotection.

Les faisceaux utilisés pour les traitements en RCMI étant des faisceaux de photons, ce sont les chambres d'ionisation cylindriques qui sont recommandées par le protocole IAEA. Pour ces chambres, le point effectif de mesure est positionné au centre géométrique du volume de mesure.

I.1.3.1.2. Principe de mesure de la dose absorbée

Le principe de mesure de la dose absorbée par chambre d'ionisation est expliqué dans plusieurs protocoles de référence de l'IAEA. Le rapport n°277 [161] décrit l'étalonnage des chambres d'ionisation en terme de kerma dans l'air. Le rapport n°398 [162] décrit l'étalonnage des chambres d'ionisation en terme de dose dans l'eau et vient se substituer au rapport n°277.

Dans notre étude, la chambre d'ionisation utilisée pour les contrôles de qualité en RCMI, était étalonnée en terme de dose absorbée dans l'eau. Nous avons par conséquent,

utilisé le protocole IAEA n°398 pour la mesure de la dose absolue. La chambre a préalablement été étalonnée dans un laboratoire d'étalonnage agréé et le coefficient d'étalonnage en terme de dose absorbée dans l'eau pour un faisceau de Co^{60} ($N_{\text{eau,Co}}$), déterminé.

La dose mesurée, pour la qualité de faisceau Q, était alors obtenue à partir de la mesure $M_{Q,\text{corr}}$ par la relation suivante :

$$D_{\text{eau},Q} = M_{Q,\text{corr}} \cdot N_{\text{eau},Q} \quad \text{Equation 3. 1}$$

où :

- $M_{Q,\text{corr}}$ est la réponse de la chambre d'ionisation corrigée des grandeurs d'influence (température, pression, humidité, polarité, recombinaison...);
- Le coefficient d'étalonnage $N_{\text{eau},Q}$ se déduit du coefficient donné par le laboratoire d'étalonnage pour un faisceau de Co^{60} par la relation :

$$N_{\text{eau},Q} = N_{\text{eau,Co}} \cdot \frac{(S_{\text{eau,air}})_Q}{(S_{\text{eau,air}})_{\text{Co}}} \cdot \frac{(W_{\text{air}})_Q}{(W_{\text{air}})_{\text{Co}}} \cdot \frac{P_Q}{P_{\text{Co}}} \quad \text{Equation 3. 2}$$

avec :

- $(S_{\text{eau,air}})_Q$ le rapport des pouvoirs massiques de ralentissement eau/air pour la qualité de faisceau Q ;
- $(W_{\text{air}})_Q$ l'énergie nécessaire pour créer une paire d'ions dans l'air de la cavité. En pratique, W_{air} est supposé constant quelle que soit l'énergie utilisée, c'est-à-dire $(W_{\text{air}})_Q = (W_{\text{air}})_{\text{Co}}$;
- P_Q est le facteur global de correction de perturbation de la chambre pour les mesures dans le fantôme à la qualité Q. Il inclut les facteurs de correction de la paroi, de la perturbation de fluence électronique, de la perturbation due à l'électrode centrale et de déplacement.

1.1.3.1.3. La chambre d'ionisation utilisée : « Semiflex » type 31002 (PTW)

La chambre d'ionisation utilisée dans cette étude, est la chambre d'ionisation cylindrique « Semiflex » type 31002 (PTW, Freiburg, Allemagne).

Cette chambre, étalonnée par un faisceau de Co^{60} en terme de dose absorbée dans l'eau, a été retenue notamment pour son faible volume actif de détection : $0,125 \text{ cm}^3$, lequel permet une bonne précision de mesure de la dose dans les champs modulés. Ce volume est en effet suffisamment faible pour réduire les erreurs de mesure au niveau d'une zone à fort gradient de dose, et suffisamment élevé pour réduire les erreurs d'incertitudes de positionnement.

Il est également important de noter que cette chambre d'ionisation est considérée comme une référence pour les mesures de dose absolue (ses facteurs d'étalonnage sont très bien connus) [123, 124], ce qui fait que les autres détecteurs peuvent être évalués par rapport à elle.

Ses caractéristiques techniques sont les suivantes :

- Volume de détection : $0,125\text{cm}^3$
- Sensibilité de la réponse : 4.10^{-9}C/Gy
- Tension de polarisation : 400V
- Matériau de la paroi : PMMA
(0,55 mm) + Graphite (0,15 mm)
- Matériau de l'électrode : Aluminium
- Dimensions de l'électrode :
diamètre 1mm, longueur : 5mm

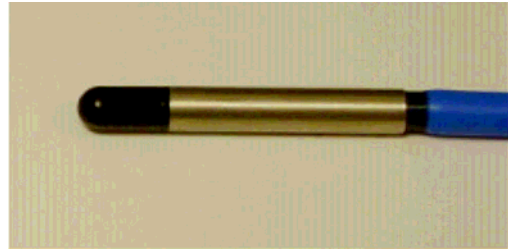


Figure 3. 3 : Photo de la chambre d'ionisation
« Semiflex » type 31002 (PTW).

1.1.3.2. Le film radiographique

Le film radiographique, qui est un détecteur planaire, reste l'outil de référence pour le contrôle des distributions de dose. De nombreux auteurs l'utilisent pour des faisceaux modulés en intensité, car il permet d'obtenir en une seule irradiation, une distribution de dose en deux dimensions, avec une résolution spatiale élevée [163-165]. Cette haute résolution spatiale est rendue possible par la faible taille des grains de l'émulsion photographique qui le compose (la taille des grains de bromure d'argent varie de 0,5 à $3\mu\text{m}$).

1.1.3.2.1. Principe de fonctionnement

Le rayonnement, en traversant la couche photographique va produire l'image latente qui sera révélée par le processus de développement pour donner l'image visible. L'image obtenue est ensuite analysée par mesure du noircissement du film. Il est quantifié par la densité optique (DO) traduisant l'absorption d'une lumière traversant le film. La densité optique est obtenue par le logarithme du rapport des intensités incidentes I_0 et transmises I :

$$DO = \log \frac{I_0}{I} \quad \text{Equation 3. 3}$$

Le film radiographique présente l'avantage de garder une trace à vie de la mesure effectuée et de pouvoir être lu autant de fois que nécessaire.

En revanche, son inconvénient principal est la difficulté d'exploitation des résultats. En effet, ce détecteur est très sensible aux conditions d'utilisation et de développement. Un léger changement de composition ou de température des bains de développement peut entraîner de fortes perturbations sur la distribution de dose mesurée. De plus, la non-équivalence de l'émulsion photographique aux tissus peut provoquer pour les faisceaux de faible énergie (photons diffusés par exemple) un noircissement plus important difficilement corrigable. Ces défauts peuvent être réduits par l'interposition d'un filtre métallique.

1.1.3.2.2. Les films utilisés : EDR2 (Kodak) et le matériel nécessaire à leur lecture

Les films que nous avons utilisés dans cette étude, sont les films Kodak EDR2 (Extended Dose Range) car leur courbe sensitométrique présente, contrairement aux films Kodak X-Omat V, une large plage de linéarité (de 0 à plus de 4 Gy), permettant ainsi le contrôle d'une séance de traitement classique. Notons néanmoins que la faible pente de la courbe sensitométrique fait que le contraste obtenu entre deux doses proches, est relativement faible. Ces films sont placés dans des pochettes opaques afin d'être protégés des rayonnements lumineux.

La lecture des films a été réalisée au moyen d'un système de numérisation de films combinant l'utilisation :

- **d'un densitomètre VIDAR VXR-16** (Vidar System Corp, USA) où l'acquisition de l'image se fait par un passage du film devant une lampe au néon, le signal lumineux étant détecté par une caméra CCD. Ce signal est codé en valeur numérique sur 16 bits avec une résolution de 178 μ m. Après calibration, le densitomètre permet d'établir une relation entre la dose et la densité optique.
- **d'un logiciel RIT113 (version 5.1)** permettant l'exploitation des données (tracé des isodoses, comparaison des isodoses calculées et mesurées, étude du gamma index...).

1.1.3.3. Le système d'imagerie portale électronique (EPID)

Le système d'imagerie portale électronique (EPID) est un outil permettant la réalisation d'acquisition d'images du champ d'irradiation avec des faisceaux de hautes énergies délivrés par un accélérateur linéaire [166]. Couramment utilisé pour contrôler le positionnement du patient vis à vis du champ d'irradiation, il permet de s'affranchir de l'utilisation des films radiographiques fort consommateurs de temps et de moyens.

Depuis quelques années, ces détecteurs peuvent également être utilisés dans un but dosimétrique pour la vérification des plans de traitements. C'est cette propriété qui nous intéresse dans le cadre des contrôles pré-traitement effectués en RCMI. Ainsi, les valeurs des pixels contenus dans l'image portale, doivent être une fonction quantitative de la dose délivrée à l'EPID.

Bien qu'actuellement ce détecteur ne constitue pas encore la méthode de référence pour la mesure des distributions de dose en RCMI, son utilisation est de plus en plus fréquente.

Plusieurs types de systèmes d'imagerie portale existent, les plus répandus étant le modèle utilisant un écran fluorescent couplé à une caméra CCD et le modèle à détecteur planaire constitué d'une matrice de détecteurs soit à chambre d'ionisation liquide, soit à semi-conducteurs (généralement au Silicium-amorphe (aSi)).

Ce détecteur au silicium amorphe (aSi) est le dernier type de détecteur à avoir été développé. Bien que plus onéreux, il présente des performances, aussi bien en termes de qualité d'image que de réponse en dose, non comparables avec les deux autres systèmes d'imagerie portale électroniques, qui sont plus anciens [167].

C'est ce système dit à silicium amorphe (aSi EPID), qui a été utilisé dans le cadre des contrôles qualité pré-traitement en RCMI au CAV. Son principe de fonctionnement est présenté ci-dessous.

1.1.3.3.1. Principe de fonctionnement de l'EPID à silicium amorphe (aSi EPID)

Les EPID à silicium amorphe sont basés sur un schéma de détection indirecte et sont principalement composés d'une plaque en métal (généralement 1 mm de cuivre), d'un écran de phosphore (0,48 mm de $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S:Tb}$) et d'une matrice de photodiodes au silicium amorphe déposée sur un substrat en verre.

Le faisceau de photons incident arrive à la surface du détecteur et interagit avec la plaque de cuivre où le phénomène de diffusion Compton est prédominant pour des photons de haute énergie. Les électrons résultants migrent jusqu'au scintillateur (écran en phosphore) et y déposent leur énergie. Le scintillateur réémet une partie de l'énergie déposée sous forme de photons de phosphorescence dont la longueur d'onde dominante est 545 nm et se trouve dans le visible. Ces photons optiques peuvent ensuite être détectés par la matrice de photodiodes au silicium amorphe (Figure 3. 4). Chaque photodiode est couplée à un transistor, TFT (Thin Film Transistor) qui contrôle la décharge des photodiodes. Chaque couple photodiode/transistor forme un pixel de la matrice sur laquelle va se former l'image numérique. La charge électrique générée par le photon incident est donc accumulée dans la photodiode jusqu'à ce que le signal soit lu et numérisé grâce à un convertisseur analogique-numérique.

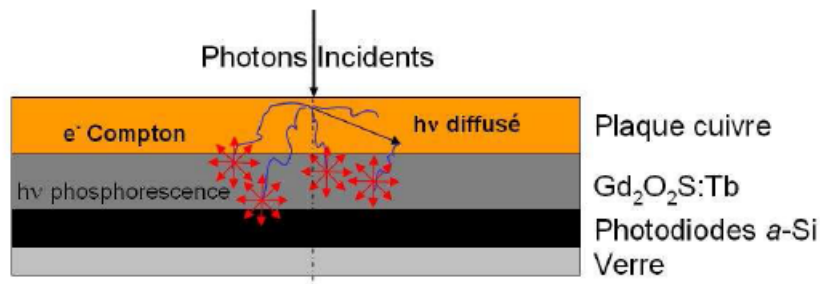


Figure 3. 4 : Coupe transverse d'un EPID au silicium amorphe. Les différentes couches sont visibles : une couche de métal de 1 mm (généralement du cuivre), une couche scintillante de phosphore (0,48 mm) et la matrice de photodiodes au silicium amorphe qui collecte la lumière.

1.1.3.3.2. EPID utilisé : EPID « aS500 » (Varian Medical Systems)

Le système d'imagerie portale dont on disposait au Centre Alexis Vautrin, était le système aS500 de la société Varian Medical Systems, monté sur un bras articulé (ExactArm, Varian Medical Systems) pouvant positionner le détecteur à différentes distances de la source (de 105 à plus de 160 cm) (Figure 3.5).

Imageur
portal



Figure 3. 5 : Système d'imagerie portal électronique utilisé : EPID « aS500 ».

L'unité de détection de l'image de l'aS500 est essentiellement constituée d'une matrice de 512x384 pixels ayant une résolution de 0,784x0,784 mm², soit une surface active totale de 40x30cm².

La relation entre la dose absorbée et la valeur du pixel a été étudiée [168, 169] et est linéaire quelle que soit la taille du champ et la distance entre la source et le détecteur. Les propriétés dosimétriques de ce détecteur ont par ailleurs été rapportées précédemment dans la littérature [112, 131, 170]. Les principales caractéristiques établies par Van Esch *et al.* [131] et présentant un impact direct sur l'utilisation de ce détecteur, sont résumées ci-dessous.

Ainsi, cette étude montre que l'EPID aS500 présente :

- une excellente reproductibilité de la mesure de la dose sur le court et le long terme (inférieure à 2 %) aussi bien pour les champs statiques que dynamiques.
- une excellente linéarité en fonction de la dose délivrée, ce qui permet de vérifier des champs ayant très peu d'Unités Moniteurs (UM) ;
- un phénomène de rémanence (effet mémoire du détecteur), ce qui nécessite d'attendre 10 secondes entre deux acquisitions, pour éliminer ce phénomène ;
- un effet de saturation de sa réponse dû à la conversion du signal analogique en signal numérique sur 13 bits. L'étude a montré que la saturation du détecteur était négligeable pour tous les débits de dose lorsque les mesures sont réalisées avec le détecteur placé à 145 cm de la source (Distance Source-Détecteur (DSD)=145 cm), mais que de faibles erreurs sont introduites pour des mesures réalisées avec une DSD de 105 cm et un débit de dose supérieur à 400 UM/min. Pour un débit de 600 UM/min et une DSD de 105 cm, des distorsions importantes apparaissent sur le profil de dose. Le débit de dose utilisé dans notre étude étant de 300 UM/min, le détecteur ne subira pas cet effet de saturation ;

1.1.3.3.3. Calibrations nécessaires à la détermination de la « dose » (en CU) dans l'EPID

Afin de pouvoir utiliser l'EPID à des fins dosimétriques en RCMI, trois types de calibrations sont nécessaires :

- **une calibration mécanique**, à vérifier avant toute utilisation de l'EPID ;
- **une calibration classique**, à effectuer en « mode RCMI », pour réaliser les corrections de l'image (bruit de fond et homogénéité) ;
- **une calibration dosimétrique** pour convertir l'information des pixels de la matrice de silicium amorphe, en unité de calibration ou « Calibration Unit » (CU).

Ces différentes calibrations sont présentées ci-dessous.

La calibration mécanique consiste à définir le centre du détecteur par rapport à l'isocentre de l'accélérateur. Etant donné que la matrice de silicium amorphe se trouve physiquement à 12 mm en dessous de la surface métallique du détecteur (Figure 3. 6), la calibration mécanique consiste à positionner la surface du détecteur à 98,8 cm de la source de manière à faire coïncider le centre de la matrice de aSi avec l'isocentre du faisceau de l'accélérateur.

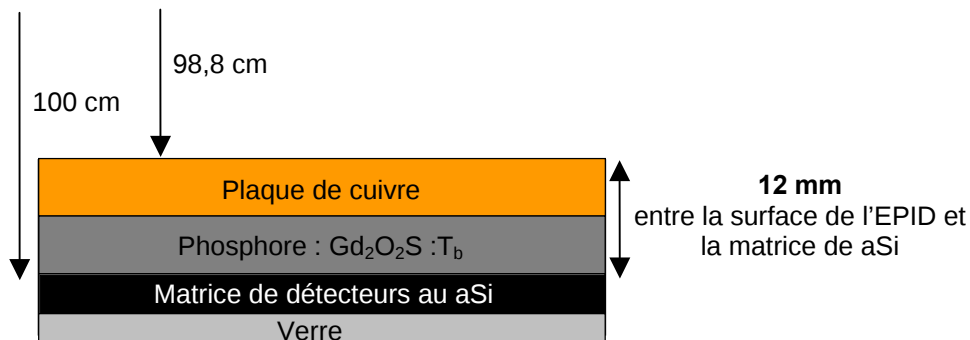


Figure 3. 6 : Schéma montrant que la matrice de silicium amorphe est située physiquement à 12 mm en dessous de la surface du détecteur. La calibration mécanique consiste donc à positionner la surface du détecteur à une distance de 98,8 cm de la source.

La calibration classique est ensuite réalisée pour chaque combinaison énergie – débit – mode d'acquisition (ex. : 25 MV – 300UM/min – « mode RCMI »). Elle consiste à faire l'acquisition de deux images : DF (Dark Field image) et FF (Flood Field image).

L'image DF est l'image d'une matrice représentant le bruit de fond, l'offset des différents électromètres et le courant de fuite des photodiodes (image réalisée sans rayonnement). L'image FF est l'image d'un champ homogène recouvrant (et dépassant) la totalité de la surface du détecteur. Elle permet de corriger la différence de sensibilité entre chaque pixel de la matrice et la différence entre les gains des préamplificateurs reliés aux électromètres. Cette correction dite « plein champ » supprime les « bosses » de part et d'autres du profil dû à l'effet du cône égalisateur. Le profil de correction résultant est plat (Figure 3. 8). Il permet de garantir une bonne qualité d'image où les variations de contrastes dues au faisceau, ont été supprimées.

Ainsi, chaque image portale résulte du même schéma standard de correction (Figure 3. 7) : soustraction de l'image DF à l'image objet réalisée, puis division de cette différence par l'image FF.

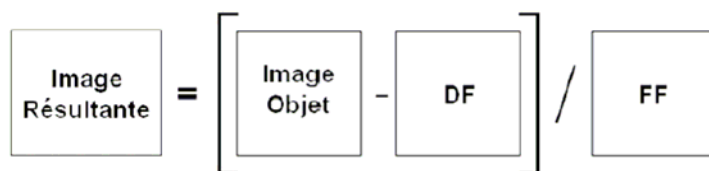


Figure 3. 7 : Principe d'obtention de l'image résultante après avoir effectué la calibration classique. L'image DF est soustraite à l'image objet, ce résultat étant ensuite divisé par l'image FF.

Enfin, **la calibration dosimétrique** est réalisée. Elle permet de convertir le signal du détecteur en matrice de « dose » dans le silicium amorphe, exprimée en unité de calibration ou Calibration Unit [CU].

Notons que la correction de profil (plat après acquisition de l'image FF) est effectuée pendant cette calibration, à l'aide d'un profil diagonal d'un champ 40 cm x 40 cm mesuré avec une chambre d'ionisation à la profondeur du maximum de dose, dans une cuve à eau. Cette correction va donc « annuler » l'effet de l'image FF précédemment acquise et va permettre de retrouver la forme réelle du profil, nécessaire pour une utilisation dosimétrique de l'EPID (Figure 3. 8).

La calibration dosimétrique est réalisée dans des conditions précises. Ainsi, La « dose » de référence dans le silicium amorphe (placé à l'isocentre) est réglée à 100 CU lorsque l'on délivre 100 UM avec un champ de dimensions 10 cm x 10 cm. En mode classique d'utilisation clinique, le système d'imagerie portale électronique ne peut pas se placer à 100 cm de la source, la calibration est donc réalisée à 105 cm de la source et la dose de référence est corrigée par la loi d'inverse carré de la distance.

La figure ci-dessous schématise les différentes corrections apportées lors des calibrations classiques et dosimétriques.

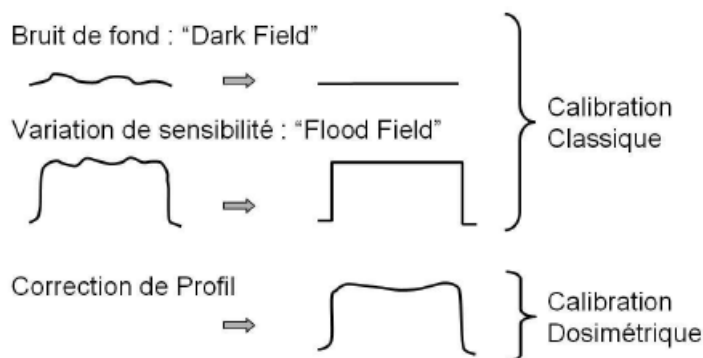


Figure 3. 8 : Schémas représentant les différentes corrections réalisées lors des calibrations classiques et dosimétriques des images portales [171].

I.1.4. Le Fantôme parallélépipédique

Un fantôme parallélépipédique de densité équivalent tissu, constitué de plaques de polystyrène dur (PTW RW3) de surface 30x30cm² et d'épaisseurs variables (de 1, 2, 5 et 10 mm), a été utilisé pour effectuer les contrôles qualité pré-traitement en RCMI, à l'aide de la chambre d'ionisation et des films radiographiques.

Ces deux détecteurs peuvent en effet être insérés dans ce fantôme, afin d'effectuer des mesures de dose absolues ou relatives. Une épaisseur minimale de 10 cm en dessous du détecteur est recommandée pour se trouver dans des conditions de rétrodiffusion maximales.

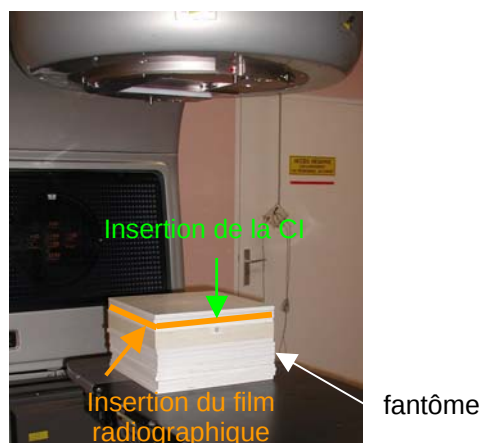


Figure 3. 9 : Photo du fantôme parallélépipédique utilisé pour les contrôles qualité pré-traitement en RCMI, effectués à l'aide de la chambre d'ionisation et du film radiographique

I.2. Méthode employée

I.2.1. Réalisation pratique des contrôles qualité pré-traitement

Comme nous l'avons vu dans la Partie 1, il existe deux types de méthodes recommandées dans la littérature, pour réaliser les contrôles de qualité pré-traitement en RCMI : la méthode dite « faisceau par faisceau » et la méthode dite de vérification globale.

La méthode utilisée au Centre Alexis Vautrin (CAV) est la méthode « faisceau par faisceau ». Elle consiste à contrôler, dans un fantôme parallélépipédique, chaque faisceau d'irradiation nécessaire au traitement du patient, en repositionnant systématiquement l'angle du bras de l'accélérateur à 0°. Cette méthode a été retenue car il a été montré qu'elle permet, par rapport à la méthode globale, de réduire les incertitudes induites par l'inclinaison du faisceau et par l'utilisation d'un fantôme elliptique [37]. En effet, l'étude de Marchesi *et al.* montre qu'un fantôme non parallélépipédique entraîne une incertitude plus importante du positionnement du détecteur par rapport au point de mesure désiré, que ce soit au niveau de la position par rapport à l'axe du faisceau ou au niveau de la distance réelle entre la source et le détecteur.

Actuellement, les contrôles pré-traitement au CAV sont réalisés systématiquement avant la première séance de traitement du patient et pour tous les faisceaux nécessaires à son traitement. Nous effectuons donc des contrôles à 100%.

La méthode de référence, actuellement utilisée en routine au CAV, consiste à effectuer deux types de vérifications complémentaires :

- le contrôle de la dose absolue en un point à l'aide de la chambre d'ionisation ;
- le contrôle de la dose absolue en 2D à l'aide du film radiographique.

En pratique, la procédure de contrôle est la suivante : le plan planifié pour le traitement du patient est transféré dans le fantôme parallélépipédique équivalent tissu, recalculé à l'intérieur de ce fantôme par Eclipse, puis finalement exporté vers l'accélérateur pour procéder à l'irradiation. Dans ce but, la chambre d'ionisation est insérée dans une cavité du fantôme parallélépipédique prévue à cet effet : sur l'axe du faisceau, à 100 cm de la source et à une profondeur de 4 cm. Elle est orientée de telle sorte que son axe longitudinal soit perpendiculaire à la direction de déplacement des lames du MLC, et est connectée à un électromètre Unidos (PTW, Freiburg). De même, le film est inséré dans le fantôme entre deux plaques de polystyrène : à 100 cm de la source et à une profondeur de 4 cm.

Les mesures réalisées à l'aide de ces deux détecteurs (chambre d'ionisation et films) sont ensuite analysées et les résultats comparés entre eux. Cette inter-comparaison est nécessaire, car bien que la chambre d'ionisation soit le détecteur de référence pour la mesure de la dose absolue, elle ne permet qu'une mesure en un seul point. Par conséquent, sa réponse peut être fortement perturbée dans le cas où elle se situe dans une région à gradient de dose élevé. Dans ce cas, un positionnement non exact du détecteur pourrait entraîner des écarts importants entre la valeur de dose calculée et la valeur de dose réellement mesurée. L'analyse des distributions de dose en 2D prend alors toute son importance.

Bien que le film radiographique reste actuellement le détecteur de référence pour la mesure des distributions de dose en 2D, la forte dépendance de sa réponse en fonction des conditions de développement ainsi que le temps nécessaire au développement puis à la numérisation, sont autant d'obstacles qui font que d'autres détecteurs tels que l'imageur portal dont la réponse est immédiatement disponible, sont de plus en plus utilisés et tendent à remplacer le film. Ainsi, nous avons récemment mis en place au Centre Alexis Vautrin, la dosimétrie par système d'imagerie portal électronique à l'aide de l'EPID aS500 couplé un algorithme de prédiction d'image portale en dose (PIPD, Varian Medical Systems) décrit par Van Esch *et al.* [131]. Ce système a été validé au Centre Alexis Vautrin au cours des derniers mois de notre travail, pour les contrôles dosimétriques des traitements de la prostate et de l'ORL.

Contrairement aux mesures par film et par chambre d'ionisation, les mesures réalisées à l'aide de l'EPID ne nécessitent pas l'utilisation d'un fantôme. Ainsi, pour chaque faisceau de traitement modulé, un plan de vérification est créé sur le TPS et la matrice de fluence est directement calculée dans l'EPID, par l'algorithme PIPD. C'est ainsi que l'image en dose prédite est obtenue. Cette fluence calculée est enfin exportée vers l'accélérateur afin d'acquérir l'image mesurée. Pour cela, le centre du détecteur est placé à une distance de 105 cm de la source (1,2 cm de profondeur) et l'angle du bras de l'accélérateur est fixé à 0° pour être aussi proche que possible des conditions d'utilisation des films et de la chambre d'ionisation. Dans le cadre de l'évaluation de ce détecteur, et dans le cadre de notre étude, les comparaisons des images prédites et mesurées ont été effectuées sur le même logiciel d'analyse que celui utilisé pour les films : le logiciel RIT 113 (version 5.1), dans un souci de comparaison des résultats. Par la suite, en routine clinique, les images de l'EPID seront directement analysées sur Eclipse pour gagner du temps.

1.2.2. Méthodes d'analyse des résultats

1.2.2.1. Vérification de la dose absolue en un point (1D) avec la chambre d'ionisation

L'écart entre la dose calculée par le TPS et la dose mesurée par la CI en ce point, est quantifié par la différence relative suivante $\Delta(\%)$:

$$\Delta(\%) = \frac{D_{\text{calculée}} - D_{\text{mesurée}}}{D_{\text{calculée}}} \times 100 \quad \text{Equation 3. 4}$$

L'objectif cible est d'obtenir un écart $\Delta(\%)$ aussi proche que possible de zéro, ce qui signifierait que la dose calculée ($D_{\text{calculée}}$) et la dose mesurée ($D_{\text{mesurée}}$) sont identiques.

Basé sur des travaux antérieurs [123, 126], un intervalle de tolérance de $\pm 4\%$ a été sélectionné pour $\Delta(\%)$, indépendamment du type de traitement (prostate ou ORL).

1.2.2.2. Vérification de la distribution de dose absolue en 2D avec les films radiographiques et l'EPID

Afin de comparer les distributions de dose calculées et mesurées, des évaluations qualitatives et quantitatives sont entreprises parallèlement.

Les évaluations qualitatives consistent principalement à visualiser la superposition des profils de dose ainsi que des isodoses, calculées et mesurées.

Les évaluations quantitatives consistent à évaluer la concordance entre les distributions de dose calculées et mesurées à l'aide d'un paramètre chiffré : le « gamma index » (γ), défini par Low *et al.*[172].

1.2.2.2.1. Le gamma index

Le gamma index est un indicateur de comparaison qui tient compte à la fois de l'écart en dose ainsi que de l'écart en distance, entre les deux distributions. Deux critères de tolérance sont alors définis :

- o ΔD_{max} pour la différence en dose ;
- o DTA (Distance-To-Agreement) pour l'écart en distance (mm).

Pour un point de référence appartenant à la distribution de dose mesurée, de position r_m et recevant une dose D_m , le critère de tolérance est représenté par la surface d'une ellipsoïde centrée en ce point et dont l'équation est :

$$\Gamma(r_m, r_c) = \sqrt{\frac{\Delta D^2}{\Delta D_{\text{max}}^2} + \frac{\Delta r^2}{DTA^2}} = 1 \quad \text{Equation 3. 5}$$

avec $\Delta_r = |r_m - r_c|$ la distance entre le point de référence r_m et le point à évaluer r_c , et $\Delta D = D_c(r_c) - D_m(r_m)$ la différence entre la dose au point r_m et celle au point r_c .

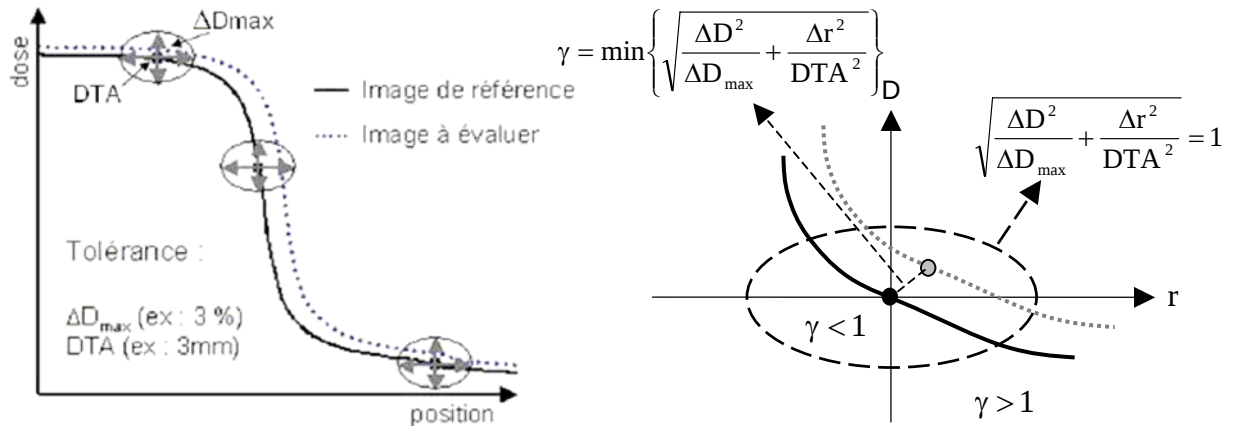


Figure 3. 10 : Principe de fonctionnement de la méthode du gamma index (γ).

Cette méthode dite du gamma index, consiste à chercher pour chaque point de la distribution de dose *mesurée*, s'il existe au moins un point de la distribution de dose *calculée* qui est inscrit dans cette ellipsoïde $\Gamma(r_m, r_c)$. Si un tel point existe, l'indice γ est inférieur à 1. Si au contraire, aucun point ne satisfait les contraintes, l'indice γ est supérieur à 1. C'est le point ayant la plus petite déviation par rapport au point de référence, qui définira la valeur de l'indice γ , selon l'équation suivante :

$$\gamma = \min\{\Gamma(r_m, r_c)\} = \min\left\{\sqrt{\frac{\Delta D^2}{\Delta D_{max}^2} + \frac{\Delta r^2}{DTA^2}}\right\} \quad \text{Equation 3. 6}$$

1.2.2.2.2. Les tolérances utilisées pour les mesures de dose absolue en 2D

En ce qui concerne les films radiographiques, les critères de tolérance utilisés pour le calcul de l'indice gamma étaient de 4% en dose et de 3 mm en distance, ce qui est conforme à ce qui est présenté dans la littérature [123, 173]. Nous noterons ces critères de la façon suivante : 4% / 3 mm.

En ce qui concerne l'imageur portal, en plus de ces critères 4% / 3 mm, des critères plus stricts : 3% / 3 mm ont également été testés, car la réponse de l'EPID est supposée plus fiable, plus reproductible, que celle des films.

Pour ces deux détecteurs, nous avons utilisé la même méthode d'analyse. Ainsi, le pourcentage de points ne satisfaisant pas les critères imposés par l'indice γ , i.e. le pourcentage de points ayant un indice γ supérieur à 1 $\{\% \text{ points}(\gamma > 1)\}$, est quantifié pour chaque faisceau. Un seuil de dose de 20% est fixé pour la détermination de cet indice, de telle sorte que son calcul est seulement effectué à l'intérieur du champ d'irradiation.

Cependant, il n'existe pas de tolérances clairement établies dans la littérature concernant le pourcentage de points ayant un indice γ supérieur à 1, qui permette de

différencier un plan acceptable d'un plan non acceptable. Il appartient donc à chaque centre de définir ses propres tolérances.

Conformément aux travaux de Buonamici *et al.* [174], nous considérons qu'un plan de traitement est optimal lorsque moins de 5% du nombre de pixels examinés, ont un indice γ supérieur à 1. Nous avons fait le choix d'adopter un critère d'acceptabilité strict afin d'être attentif aux éventuelles erreurs. Lorsque ce critère n'est pas atteint, des recherches plus approfondies visant à comprendre l'origine des écarts observés, sont entreprises. Ce critère d'acceptabilité à 5% est donc seulement utilisé à titre indicatif. Il peut aider le physicien dans l'analyse, mais ne permet pas de classer les plans de traitement en deux catégories distinctes : plan accepté ou plan refusé. C'est donc le physicien qui, en comparant ces résultats à ceux obtenus par la chambre d'ionisation, va juger le plan acceptable ou non.

Tableau 3. 1 : Tableau résumant les conditions de mesure et d'analyse des contrôles qualité pré-traitement en RCMI réalisés au Centre Alexis Vautrin à l'aide des trois détecteurs : la chambre d'ionisation, les films radiographiques et le système d'imagerie portale.

	Chambre d'ionisation : PTW Semiflex 0,125cm³	Films radiographiques : EDR2	EPID : aS500
Type de mesure (CAV)	Dose absolue en 1D	Dose absolue en 2D N.B : Notre étude : dose relative en 2D	Dose absolue en 2D N.B : Notre étude : dose relative en 2D
Expérience acquise par le CAV	- méthode de référence - utilisée en routine	- méthode de référence - utilisée en routine	méthode validée très récemment (mi 2008)
Conditions de mesure :			
Fantôme	Oui	Oui	Non
Position du bras de l'accélérateur	0°	0°	0°
Position du détecteur	- sur l'axe du faisceau - à 100 cm de la source - à 4 cm de profondeur	- à 100 cm de la source - à 4 cm de profondeur	- à 105 cm de la source - à 1,2 cm de profondeur
Indicateur de comparaison	Ecart $\Delta(\%)$: $\Delta(\%) = \frac{D_{calculée} - D_{mesurée}}{D_{calculée}} \times 100$	% points($\gamma > 1$) avec critères γ : 4%/3mm	% points($\gamma > 1$) avec critères γ : 4%/3mm et 3%/3mm

I.2.3. Problèmes liés à la méthode d'analyse des résultats et intérêt de la Maîtrise Statistique des Processus (MSP)

Bien que nous disposons d'outils quantitatifs pour analyser les résultats des contrôles qualité pré-traitement, la validation du contrôle dépend toujours de l'appréciation des résultats par rapport à des tolérances qui sont définies empiriquement.

De plus, les comparaisons entre les doses calculées et les doses mesurées sont effectuées pour chaque patient, de manière individuelle, et les résultats sont généralement analysés sans tenir compte des résultats des patients précédents, c'est-à-dire sans tenir compte de l'historique des valeurs passées. Or ceci est source d'erreur, car cela pourrait empêcher la détection d'une dérive de l'ensemble des valeurs, comme nous l'avons montré dans la Partie 1 (p. 65). Une analyse considérant l'ensemble des données comme un processus serait donc préférable pour améliorer la détection des dérives et donc augmenter la sécurité.

Enfin, nous effectuons actuellement, comme dans la plupart des centres, des contrôles à 100%, c'est-à-dire que nous contrôlons systématiquement tous les faisceaux de tous les patients. Or, ces contrôles systématiques requièrent des moyens humains et matériels considérables (2 à 3h pour le contrôle d'un patient à l'aide de la chambre d'ionisation et des films radiographiques) qui peuvent constituer un frein au développement de la RCMI, et par conséquent un frein à l'augmentation du nombre de patients pouvant bénéficier des traitements par cette technique. Un allègement de ces contrôles, garantissant néanmoins une qualité optimale des traitements, serait donc appréciable.

Dans le but de résoudre ces trois problèmes de manière scientifique et non intuitive, il nous a paru nécessaire d'avoir recours à une méthode statistique basée sur une démarche processus. L'analyse de la bibliographie a orienté notre choix vers la **Maîtrise Statistique des Processus (MSP)** qui est une méthode ayant déjà fait ses preuves dans l'industrie.

L'utilisation des outils statistiques de la MSP permettra d'analyser rigoureusement les résultats de ces contrôles et constituera ainsi un langage d'analyse commun aux différents intervenants (basés sur des faits et non sur des discours ou des intuitions). Elle permettra de plus d'aider le physicien à prendre des décisions avec un minimum de risque, puisque le risque statistique sera connu. Enfin, c'est précisément cette évaluation du risque qui nous permettra de déterminer statistiquement si une réduction du nombre de contrôles peut être envisagée, au lieu de le déterminer uniquement par expérience ou par intuition, comme cela est généralement fait.

Chapitre II Validation de la mise sous contrôle du processus de délivrance de la dose en RCMI

Introduction

Le point clé de la méthode MSP réside dans l'utilisation d'une démarche **processus**. En effet, cette méthode a montré que c'est en maîtrisant le processus de production (son centrage et sa dispersion) que l'on parvient à maîtriser les valeurs individuelles qui le composent.

Par analogie avec le domaine industriel dont est issu la MSP, le processus de production en radiothérapie est le processus qui consiste à délivrer la dose prescrite par le radiothérapeute au niveau de la tumeur du patient. Nous parlerons du **processus de délivrance de la dose**. C'est la maîtrise de ce processus global, incluant tous les patients, qui nous assurera une maîtrise du traitement de chaque patient, garantissant ainsi une meilleure sécurité.

La qualité de ce processus de délivrance de la dose sera évaluée à partir des résultats des contrôles pré-traitement de l'ensemble des patients.

Nous rappelons que le contrôle pré-traitement de chaque patient inclut les étapes suivantes (détaillées dans le chapitre I) :

- la préparation du plan de vérification sur le TPS ;
- le transfert des données vers l'accélérateur, via le système de Record&Verify ;
- la réalisation de la mesure au poste de traitement ;
- la comparaison des résultats entre la dose calculée et la dose mesurée selon la méthode retenue.

Nous nous sommes tout d'abord intéressés aux résultats des contrôles de dose absolue mesurée par chambre d'ionisation (chapitres II et III), car comme l'affirme Zefkili *et al.* [123], ce sont les mesures de la dose absolue qui jouent en pré-traitement **un rôle primordial et décisif** sur l'éventuelle réalisation du traitement par RCMI, et c'est la chambre d'ionisation qui est toujours considérée comme le détecteur de référence pour ce type de mesure. Ainsi, si les écarts entre la dose absolue mesurée et la dose absolue calculée dépassent le niveau de tolérance préalablement fixé, le plan de traitement doit être abandonné au profit d'un nouveau plan calculé ou d'un traitement conformationnel non modulé.

Ce chapitre présente la méthode MSP qui a été entreprise pour valider la mise sous contrôle du processus de délivrance de la dose en RCMI.

Cette étude a été réalisée rétrospectivement, c'est-à-dire que tous les résultats des contrôles pré-traitement ont été collectés avant de débiter l'analyse par MSP.

Notons que le vocabulaire utilisé dans ce chapitre ainsi que dans les chapitres suivants, est le vocabulaire spécifique à la Maîtrise Statistique des Processus. La plupart des termes particuliers ont été définis dans la Partie 1 ou seront explicités au fur et à mesure de leur apparition dans le texte. Toutefois, le lecteur pourra se reporter au **glossaire simplifié présenté en ANNEXE 1 p. 241** pour retrouver une définition de l'ensemble de ces termes spécifiques.

II.1. Une séparation des données nécessaire à l'analyse par MSP

Depuis 2001, plus de 300 patients ont été traités par RCMI au Centre Alexis Vautrin (sur deux accélérateurs), essentiellement pour des cancers de la prostate et de l'ORL. Les traitements ont été planifiés dans un premier temps, à l'aide du TPS Cadplan/Helios, puis à l'aide du TPS Eclipse/Helios (Varian Medical Systems). Les résultats des contrôles ont été analysés pour les deux accélérateurs et les deux TPS, mais seuls les résultats obtenus avec l'accélérateur le plus récent et planifiés sur Eclipse/Helios version 7.3.10, seront présentés dans cette étude.

Nous avons choisi de réaliser une analyse MSP distincte pour chaque accélérateur afin de mettre en évidence un éventuel dérèglement⁷ de l'un ou l'autre des appareils. En effet, ce type de dérèglement serait masqué si les données n'étaient pas séparées.

De même, nous avons distingué dans l'analyse MSP, le type de traitement, c'est-à-dire « Prostate » ou « ORL », afin de détecter une éventuelle dérive des résultats, spécifique à l'énergie utilisée ou à la procédure mise en œuvre. Ceci nous a également permis de déterminer si le type de traitement avait une influence sur les résultats des contrôles pré-traitement.

Enfin, notons qu'une nouvelle analyse par MSP a été entreprise, dès qu'un paramètre ayant une influence significative sur le processus, c'est-à-dire visible sur les cartes de contrôles (sur la moyenne et/ou sur la dispersion), a changé. Il s'agissait dans notre cas par exemple, d'un changement du TPS et d'un remplacement de détecteur. La réalisation d'une nouvelle analyse a pour but de visualiser l'impact du changement et de ne pas masquer les erreurs, afin d'augmenter la sécurité.

Ainsi, dans le but de déterminer si le type de traitement influence les résultats des contrôles pré-traitement, nous présentons dans ce manuscrit, deux analyses MSP distinctes :

- l'une pour les traitements de la prostate ;
- l'autre pour les traitements de l'ORL ;

effectuées exactement dans les mêmes conditions, c'est-à-dire :

- même accélérateur : Clinac EX23 ;
- même TPS : Eclipse/Helios version 7.3.10 ;
- même détecteur : Chambre d'Ionisation (CI) « Semiflex » 310002 (PTW).

La figure ci-dessous résume les conditions dans lesquelles les analyses MSP présentées dans ce chapitre, ont été réalisées.

⁷ Dérèglement : terme spécifique au vocabulaire de la MSP, désignant l'écart des valeurs à la valeur de consigne (la cible).

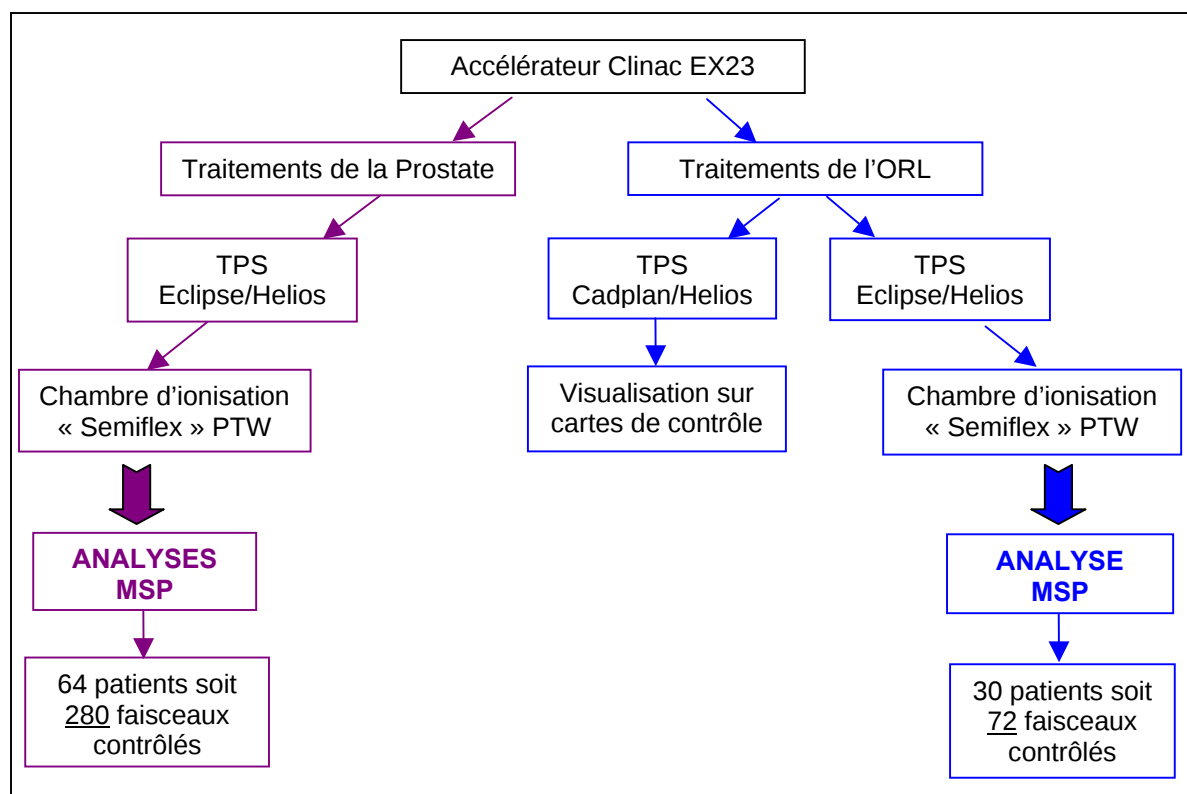


Figure 3. 11 : Diagramme résumant les conditions dans lesquelles les analyses MSP des contrôles pré-traitement de la prostate et de l'ORL, ont été réalisées.

II.2. La démarche MSP conduisant à la mise « sous-contrôle » du processus

La mise « sous-contrôle » d'un processus, et en particulier de notre processus de délivrance de la dose en RCMI, caractérisé par les résultats des contrôles pré-traitement, a nécessité l'accomplissement de quatre étapes bien structurées et détaillées ci-dessous :

1. Evaluation de la capacité du détecteur (ici la chambre d'ionisation), afin d'évaluer son niveau d'influence sur la variabilité du processus ;
2. Caractérisation de la distribution des résultats (ici des écarts $\Delta(\%)$) et analyse des statistiques descriptives.
3. Suivi du centrage et de la dispersion du processus en utilisant des cartes de contrôle ;
4. Evaluation de la performance du processus en utilisant les indicateurs de performance.

II.3. Evaluation de la capacité de la Chambre d'Ionisation (CI)

II.3.1. Objectif

L'évaluation de la capacité (terme francisé de l'anglais « capability ») du processus de mesure (incluant le détecteur) est la base de la mise sous contrôle d'un processus de production. Elle a pour but de s'assurer que le processus de mesure est adapté, c'est-à-dire que sa dispersion ne correspond pas à la totalité de la tolérance. Elle permettra également de déterminer s'il s'agit d'un détecteur fiable pour réaliser les contrôles qualité pré-traitement dans de bonnes conditions de répétabilité et de reproductibilité. **Ceci est une condition nécessaire pour piloter le processus par cartes de contrôle et pour mesurer des capacités.**

En effet, il faut garder à l'esprit que la dispersion observée résulte de la somme de la dispersion vraie du processus de production (le processus de délivrance de la dose) et de la dispersion du processus de mesure (Figure 3. 12).

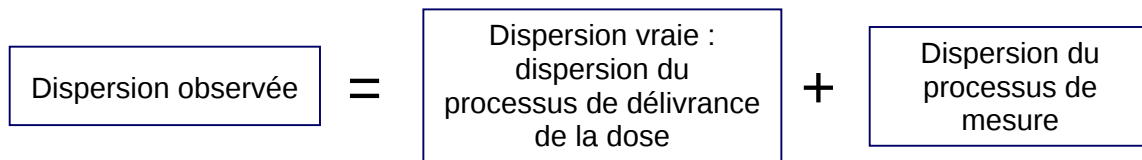


Figure 3. 12 : Importance de la mesure dans le processus de délivrance de la dose.

II.3.2. Méthode

Afin d'évaluer la capacité de la CI, nous avons effectué une étude de Répétabilité et de Reproductibilité (R&R) en utilisant la méthode des « étendues complètes » décrite par Maurice Pillet [148] et ayant pour origine les publications de Charbonneau *et al.* [175]. Cette méthode est l'une de celles les plus couramment utilisées dans l'industrie.

Le principe est d'évaluer la capacité court terme de la CI – laquelle est composée de deux parties : la répétabilité et la reproductibilité – afin de calculer la Capacité du processus de contrôle (Cpc). **Cet indicateur Cpc évalue la performance réelle du détecteur (sa dispersion) par rapport à la performance demandée (les tolérances choisies).**

$$C_{pc} = \frac{\text{Intervalle de tolérance}}{6 \cdot \sigma_{\text{détecteur}}} \quad \text{Equation 3. 7}$$

Dans le cas précis de la chambre d'ionisation, Cpc quantifie la dispersion de la CI par rapport aux tolérances choisies pour les mesures de dose absolues en un point ($\Delta(\%) = \pm 4\%$ au CAV) :

$$C_{pc_{CI}} = \frac{\text{Intervalle de tolérance}}{6 \cdot \sigma_{CI}} = \frac{0,08}{6 \cdot \sigma_{CI}} \quad \text{Equation 3. 8}$$

En pratique, la méthode R&R consistait à faire réaliser par **deux opérateurs** différents, les contrôles qualité pré-traitement de deux patients, soit **10 faisceaux** différents,

en se basant sur notre procédure actuelle de contrôle de la dose absolue, utilisant la CI (et décrite dans le chapitre I). Chaque faisceau a été contrôlé deux fois exactement dans les mêmes conditions, par chaque opérateur (conditions de répétabilité). Entre les deux séries de mesures des deux opérateurs, tout le matériel a été retiré puis remis en place par le second opérateur (conditions de reproductibilité). Le résultat de ce test peut être résumé dans le Tableau 3. 2. Notons qu'en milieu industriel, pour être valable, on recommande que le produit du nombre d'opérateurs par le nombre de faisceaux contrôlés soit au moins égal à 15 (dans notre cas nous avons bien $2 \times 10 > 15$) [148].

Notons que cette étude de répétabilité et de reproductibilité peut ici s'apparenter à une étude de la variabilité intra et extra observateur.

A partir de ces mesures, la dispersion de la CI a été évaluée. Elle correspond à la somme des variances de répétabilité et de reproductibilité, d'où :

$$\sigma_{CI} = \sqrt{\sigma_{\text{répétabilité}}^2 + \sigma_{\text{reproductibilité}}^2} \quad \text{Equation 3. 9}$$

Le calcul des variances de répétabilité et de reproductibilité est détaillé en annexe (ANNEXE 4 (p. 245)).

Une fois que la dispersion de la CI est connue, on peut en déduire la valeur de l'indicateur Cpc.

Dans les cas classiques, on déclare le détecteur capable pour un suivi MSP (pour tracer des cartes de contrôle et calculer des indices de capabilité à partir de ces résultats) lorsque le **Cpc est supérieur à 4**. Parfois, lorsque les tolérances sont très serrées, on peut accepter un détecteur avec un Cpc supérieur à 3. En revanche, lorsque Cpc est inférieur à 2,5, il n'est pas acceptable de travailler avec un tel détecteur [148]. La justification de ces valeurs seuils est présentée en annexe (ANNEXE 4 (p.247)).

Deux études de Répétabilité et de Reproductibilité des mesures de la chambre d'ionisation ont été réalisées : l'une pour 10 faisceaux de traitement de la prostate, et l'autre pour 10 faisceaux de traitement de l'ORL.

II.3.3. Résultats

Tableau 3. 2 : Tableau résumant les résultats obtenus lors de l'étude de Répétabilité et de Reproductibilité des mesures de dose absolue avec la CI, dans le cas des faisceaux de traitement de la prostate.

N° faisceau	Opérateur 1				Opérateur 2				
	1ère mesure Δ(%)	2ème mesure Δ(%)	$\bar{X}$	R	1ère mesure Δ(%)	2ème mesure Δ(%)	$\bar{X}$	R	
1	-0,59%	-0,39%	-0,49%	0,20%	-0,76%	-0,44%	-0,60%	0,32%	
2	-0,21%	-0,13%	-0,17%	0,08%	-0,44%	-0,34%	-0,39%	0,10%	
3	-0,17%	-0,19%	-0,18%	0,02%	-0,70%	-0,47%	-0,59%	0,23%	
4	-1,19%	-1,09%	-1,14%	0,10%	-1,19%	-0,99%	-1,09%	0,20%	
5	-0,24%	-0,40%	-0,32%	0,16%	-0,36%	-0,59%	-0,48%	0,22%	
6	0,17%	0,20%	0,19%	0,03%	-0,03%	-0,26%	-0,14%	0,23%	
7	-0,67%	-0,77%	-0,72%	0,10%	-0,85%	-0,81%	-0,83%	0,04%	
8	-0,91%	-0,66%	-0,78%	0,24%	-1,09%	-1,07%	-1,08%	0,02%	
9	-1,35%	-1,25%	-1,30%	0,10%	-1,39%	-1,43%	-1,41%	0,04%	
10	-0,44%	-0,24%	-0,34%	0,21%	-0,75%	-0,71%	-0,73%	0,04%	
			-0,52%	0,12%				-0,73%	0,14%
			$\bar{X}_1$	$\bar{R}_1$				$\bar{X}_2$	$\bar{R}_2$
Moyenne de $\bar{X}_1$ et $\bar{X}_2 = -0,63\%$					$\bar{R} = \text{Moyenne de } \bar{R}_1 \text{ et } \bar{R}_2 = 0,13\%$				

Cette étude nous a permis d'identifier que dans le cas des faisceaux de traitement de la prostate, 39,5% de la variabilité de la chambre d'ionisation était dus à la répétabilité et que 60,5% étaient dus à la reproductibilité. Dans le cas des faisceaux de traitement de l'ORL, les résultats montrent que la part de variabilité due à la reproductibilité, a été augmentée jusqu'à 97% contre seulement 3% pour la répétabilité. Cette augmentation pourrait s'expliquer notamment par les écarts de positionnement de la chambre d'ionisation, entre les deux opérateurs. En effet, on suppose que les erreurs de positionnement de la CI, qui est un détecteur ponctuel, sont d'autant plus importantes que les faisceaux sont très modulés, comme dans le cas des faisceaux ORL.

Concernant la valeur de l'indicateur Cpc, elle est équivalente pour les faisceaux de traitement de la prostate et de l'ORL, et est égale à 7,16 et à 7,22, respectivement. Ces valeurs étant supérieures à 4, nous pouvons conclure que **la chambre d'ionisation est un détecteur statistiquement capable en terme de répétabilité et de reproductibilité.**

Ces résultats nous assurent de plus, que la variabilité observée ne sera pas trop perturbée par la variabilité de la CI (c'est-à-dire que **variabilité observée $\approx$ variabilité vraie**). Ceci implique que **les mesures de la chambre d'ionisation peuvent être utilisées pour analyser et suivre le processus de délivrance de la dose à l'aide des outils de la MSP.**

Cette condition étant remplie, nous pouvons à présent passer à l'étape suivante qui consiste à caractériser la distribution des résultats.

II.4. Caractérisation de la distribution des résultats

II.4.1. Objectif

La caractérisation de la distribution des résultats a pour but de déterminer, à l'aide de tests statistiques, si l'ensemble des résultats collectés suit une distribution théorique de loi connue. Le cas échéant, cette approximation des résultats par un modèle, permettra d'*estimer* le comportement futur de l'ensemble des résultats, et en particulier d'*estimer* la proportion de valeurs qui sortira des tolérances.

L'analyse d'un processus soumis uniquement à des causes de variabilité aléatoire, montre que la répartition des valeurs suit une loi normale.

Il est donc pertinent de vérifier si notre processus de délivrance de la dose, caractérisé par la répartition des $\Delta(\%)$ (écarts relatifs entre la dose calculée et la dose mesurée par la CI) suit une loi normale. Pour cela, un test de normalité doit être effectué.

Le résultat de ce test conditionnera l'utilisation de certains outils de la MSP tels que les cartes de contrôle et les indices de capabilité. En effet, bien que ces deux outils puissent être utilisés à la fois dans le cas d'une distribution normale et d'une distribution non normale, certains ajustements doivent être faits dans le cas d'une distribution non normale. Il est donc important que ce test soit réalisé pour l'ensemble des données utilisées pour le calcul des limites des cartes de contrôles ainsi que pour le calcul des indices de capabilité.

II.4.2. Méthode

La norme française NF X 06-50 [176] relative aux tests de normalité, préconise l'utilisation des tests de Kolmogorov-Smirnov (KS-test) et de Shapiro-Wilk. Etant donné que le test de Shapiro-Wilk est réservé à l'usage d'effectifs faibles (< 50), nous avons choisi d'utiliser le test de Kolmogorov-Smirnov car nous travaillons avec des effectifs supérieurs à 50 [177-179].

Le test de Kolmogorov-Smirnov consiste à évaluer l'hypothèse nulle (H_0) selon laquelle « les données empiriques, *i.e. dans notre cas les $\Delta(\%)$* , suivent une distribution normale, avec un certain risque alpha (α) ».

On définit deux types de risques :

- le risque alpha (α) (ou risque de première espèce), qui est le risque de rejeter H_0 alors qu'elle est vraie ;
- le risque beta (β) (ou risque de seconde espèce), est le risque de ne pas rejeter H_0 alors qu'elle est fausse.

Ce risque α est choisi par l'utilisateur avant de débiter le test. Il est généralement fixé à 0,05, ce qui est également le cas dans notre étude. Il signifie que dans 5 cas sur 100, on risque de refuser une loi qui est normale.

Le principe du test est le suivant : l'écart entre les fonctions de répartition des probabilités cumulées de la distribution *empirique* (les $\Delta(\%)$) et de la distribution *théorique* (loi normale), est évaluée en chaque point. La valeur maximale de l'écart : D (en valeur absolue) est alors conservée et est comparée à la valeur critique théorique $D(\alpha, n)$ du test de Kolmogorov-Smirnov que l'on trouve dans des tables (cf. ANNEXE 3 p.244), en fonction de la taille de l'échantillon n et du risque α .

- Si $D > D(\alpha, n)$: l'hypothèse H_0 est rejetée : on ne peut pas approximer la distribution empirique par une loi normale.
- Si $D < D(\alpha, n)$: l'hypothèse H_0 n'est pas rejetée : on peut approximer la distribution empirique par une loi normale.

Si le test de normalité est positif, on peut conclure que la distribution n'est soumise qu'à de nombreuses causes de variabilité aléatoires, c'est-à-dire que de nombreux facteurs de variabilité (les 5 « M »), agissent indépendamment les uns les autres, avec un ordre de grandeur équivalent.

Si le test de normalité est négatif, on peut conclure que la distribution est soumise à une ou plusieurs causes assignables, c'est-à-dire qu'un ou plusieurs facteurs agissent avec un ordre de grandeur plus important que les autres.

Cette information de la non normalité de la distribution est intéressante, car elle est probablement le signe qu'un ou plusieurs dérèglages importants se sont produits. Ainsi, dans le cas d'une distribution non-normale, il est tout d'abord recommandé de rechercher les facteurs qui perturbent les données et d'agir sur ceux-ci avant de poursuivre l'analyse par MSP [148].

Dans notre cas, l'hypothèse H_0 évaluée est la suivante : « la distribution des écarts $\Delta(\%)$ suit une loi normale, avec un risque α de 0,05 ». Cette hypothèse a été évaluée d'une part pour les faisceaux de traitement de la prostate, et d'autre part pour les faisceaux de traitement de l'ORL.

II.4.3. Résultats

Avant d'effectuer le test de normalité, nous avons tout d'abord analysé les informations contenues dans le journal de bord associé au fichier Excel, dans lequel le physicien note les écarts $\Delta(\%)$ de tous les faisceaux de tous les patients.

Ce document référençait deux causes assignables survenues lors des contrôles pré-traitement de la prostate et de l'ORL. Il s'agissait d'un dérèglement du collimateur multilame (MLC) et d'une dérive de la réponse en dose de la chambre d'ionisation (notés respectivement « dérive 1 » et « dérive 4 » sur les cartes de contrôle des Figure 3. 18 et Figure 3. 19).

Etant donné que ces causes assignables ont été bien identifiées et corrigées, les données correspondantes ont été retirées du calcul des limites des cartes de contrôle, afin de garantir des limites non biaisées par ces valeurs de dérèglages, et plus resserrées autour de la ligne centrale. Ceci devrait donc permettre une meilleure détection des dérives, ce qui est un gage de sécurité pour le traitement du patient.

Le test de normalité a par conséquent, été effectué sur ces mêmes valeurs. Il en est de même pour le calcul des indices de capacité du processus où notre but était d'évaluer la performance du processus dans un fonctionnement de « routine », c'est-à-dire en l'absence des deux causes très particulières, bien identifiées et maîtrisées.

En ce qui concerne le test de normalité de Kolmogorov-Smirnov, son résultat révèle que **la distribution des $\Delta(\%)$ des contrôles de la prostate et de l'ORL, peut être approximée par une loi normale, avec un risque α inférieur à 0,05** (Figure 3. 13).

Ceci implique que les deux processus de délivrance de la dose (« Prostate » et « ORL ») ne sont pas soumis à des causes assignables, mais que de nombreux facteurs interviennent de façon aléatoire.

Ceci implique de plus, que connaissant les paramètres de la loi de distribution de nos valeurs (moyenne et écart-type), nous serons en mesure d'*estimer* le pourcentage de valeurs théorique qui sera amené à sortir des tolérances.

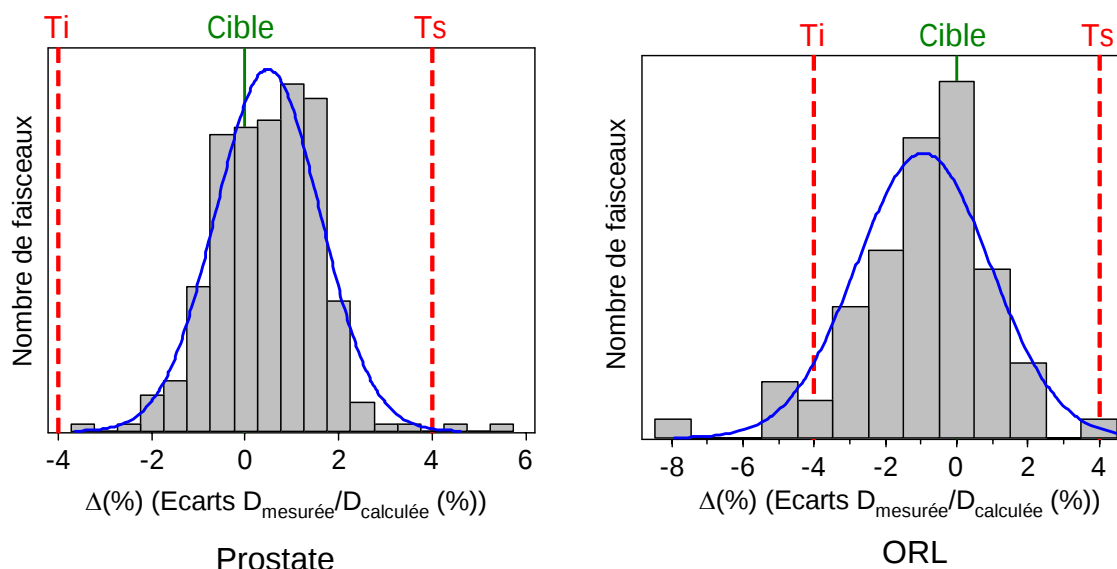


Figure 3. 13 : Distributions des écarts $\Delta(\%)$ pour les traitements de la prostate (à gauche) et de l'ORL (à droite). Le test de Kolmogorov-Smirnov révèle que ces deux distributions (histogrammes) peuvent être approximées par la loi normale (courbe) avec un risque α inférieur à 0,05. Ti et Ts représentent respectivement les tolérances inférieures et supérieures que nous avons utilisées (Ti = - 4% et Ts = +4%).

Les statistiques descriptives des résultats des contrôles ont ensuite été analysées et sont présentées dans le Tableau 3. 3.

Tableau 3. 3: Tableau résumant les résultats des statistiques descriptives pour les contrôles de la prostate et de l'ORL.

	Prostate	ORL
Nombre de faisceaux contrôlés	280	72
Moyenne des $\Delta(\%)$	0,48%	-0,94%
Ecart-type des $\Delta(\%)$	1,12%	1,89%
% <u>observé</u> (réel) de valeurs hors tolérances (+/-4%)	0,71%	8,33%
% <u>estimé</u> de valeurs hors tolérances (+/-4%) en approximant la distribution à la loi normale	0,08%	5,76%

Ces statistiques descriptives soulignent des différences entre les résultats obtenus pour les traitements de la prostate et de l'ORL. On constate en effet que la distribution des $\Delta(\%)$ des contrôles « ORL » a une moyenne plus éloignée de la cible (fixée à $\Delta(\%)=0\%$), et un écart-type significativement plus élevé que la distribution des contrôles « prostate ». Le test

d'égalité des variances a en effet montré que les écart-types de la « prostate » et de « l'ORL » sont significativement différents ($p\text{-value} < 0,001$). Ce résultat valide notre hypothèse selon laquelle les traitements de la prostate et les traitements de l'ORL constituent bien deux populations de valeurs distinctes. Par ailleurs, la forte dispersion des résultats pour les contrôles de « l'ORL » a inévitablement conduit à une proportion de valeurs hors tolérances (observée et estimée) supérieure à la proportion obtenue pour les contrôles de la « prostate ». Nous verrons plus tard une explication à cela.

Il est important de mentionner que l'analyse des résultats *observés* renseigne sur la proportion réelle des données qui est en dehors des tolérances, alors que l'analyse des résultats *estimés* renseigne sur la proportion estimée des résultats hors tolérances, lorsque la distribution est approximée par la loi normale. L'écart existant entre la proportion *réelle* et la proportion *estimée* des valeurs hors tolérances, provient de l'approximation de la distribution à la loi normale. Conformément au principe statistique, ce sont les estimateurs des paramètres de l'échantillon qui permettront d'estimer les valeurs de la future population.

Ainsi, dans notre cas, la future population devrait conduire selon l'hypothèse de la loi normale, à une proportion de valeurs hors tolérances de 0,08% pour les traitements de la prostate, contre 5,76% pour les traitements de l'ORL. On constate donc que les estimateurs sont optimistes (moins de valeurs estimées hors tolérances qu'en réalité).

Néanmoins, ce pourcentage de valeurs hors tolérances non nul, montre que, quand bien même les contrôles pré-traitement sont réalisés systématiquement pour tous les faisceaux de tous les patients (contrôle à 100%), cela ne garantit pas une qualité optimale conduisant à 0 valeurs hors tolérances.

II.5. Suivi du processus à l'aide des cartes de contrôle

II.5.1. Objectif

Les cartes de contrôle constituent un outil graphique d'enregistrement chronologique des données, dont le but est d'aider l'utilisateur à détecter si le **processus** qu'il suit ne subit que des causes aléatoires ou s'il y a présence de causes assignables.

Une détection efficace de ces causes assignables est primordiale puisqu'elle permettra à l'utilisateur d'entreprendre des actions correctives avant de produire des valeurs hors tolérances. **Les cartes de contrôle représentent donc un outil indispensable à l'obtention d'un processus stable.**

Nous présenterons ici la méthode requise pour suivre le **processus** de délivrance de la dose à l'aide des cartes de contrôle.

II.5.2. Méthode

Afin de détecter les causes assignables, il est nécessaire de suivre à la fois le centrage (c'est-à-dire la position de la moyenne) et la dispersion du processus, pour mettre en évidence une éventuelle dérive de ces paramètres, qui sont deux sources d'obtention de résultats de mauvaise qualité (c'est-à-dire hors tolérances) (Figure 3. 14). La mise sous contrôle du processus passe donc par une maîtrise de la variabilité de ces deux paramètres.

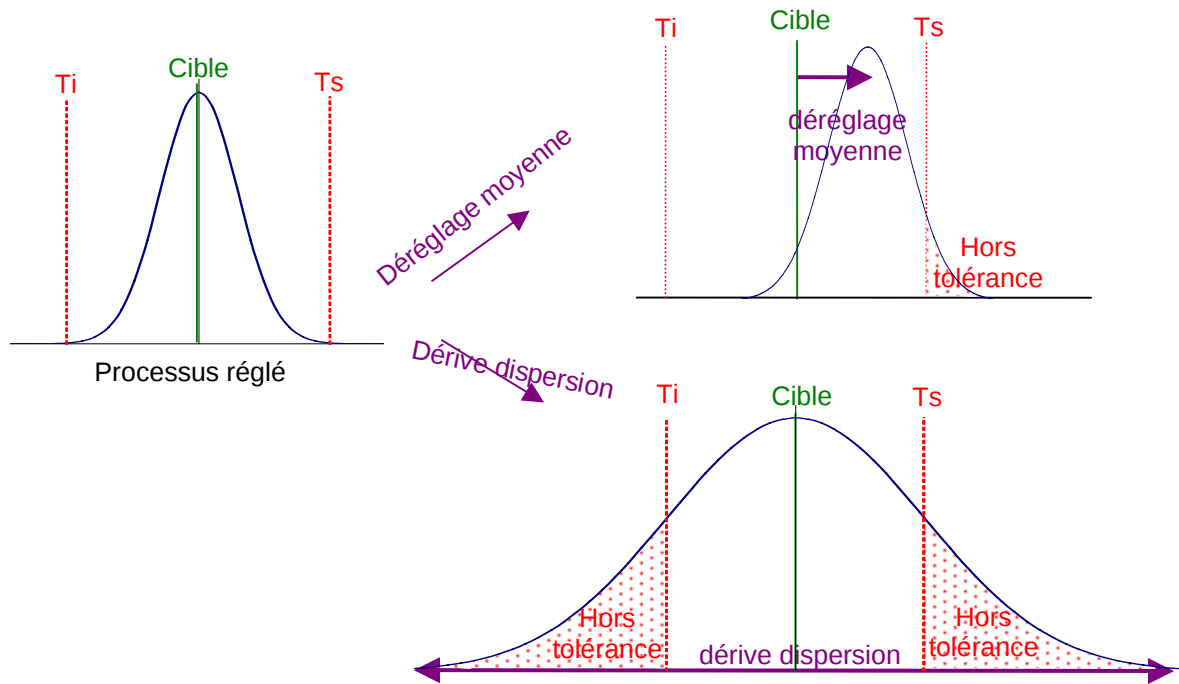


Figure 3. 14 : Un déréglage de la moyenne ou une dérive de la dispersion sont deux sources d'obtention de résultats de mauvaise qualité (hors tolérances). La mise sous contrôle du processus passe donc par une maîtrise de ces deux paramètres.

II.5.2.1. Nécessité d'un changement de point de vue : pouvoir de détection de la moyenne

Notre but est de détecter à l'aide des cartes de contrôle, des dérives de la moyenne et de la dispersion du processus, qui ont une influence sur le traitement des patients. Pour cela, il est donc nécessaire de déterminer un indicateur représentatif de la qualité du traitement de chaque patient. L'indicateur que nous avons choisi d'utiliser est la moyenne des écarts entre la dose calculée et la dose mesurée ($\Delta(\%)$) obtenus pour tous les faisceaux d'un même patient.

Le fait de suivre l'évolution de ces moyennes (calculées sur des échantillons de faisceaux), nous permettra d'avoir plus confiance dans nos conclusions concernant le centrage du processus, par rapport à un suivi des résultats individuels de chaque faisceau (méthode actuelle d'analyse).

En effet, l'analyse individuelle de chaque faisceau ($\Delta(\%)$ comparé aux tolérances), peut conduire à des erreurs de jugement concernant le centrage du processus, illustrées sur la Figure 3. 15 par deux cas extrêmes :

- Cas n° 1 : Le résultat du contrôle est positionné sur la valeur moyenne de la loi normale (représentant la distribution des écarts $\Delta(\%)$), laquelle est parfaitement centrée sur la cible. Puisque ce résultat est à l'intérieur des tolérances, nous allons supposer que le processus est bien réglé, ce qui est vrai.
- Cas n° 2 : Le résultat du contrôle est situé en bordure de la loi normale. Puisque ce résultat est dans les tolérances, nous allons croire que le processus est bien réglé, or ce n'est pas vrai : on note un déréglage de la valeur moyenne.

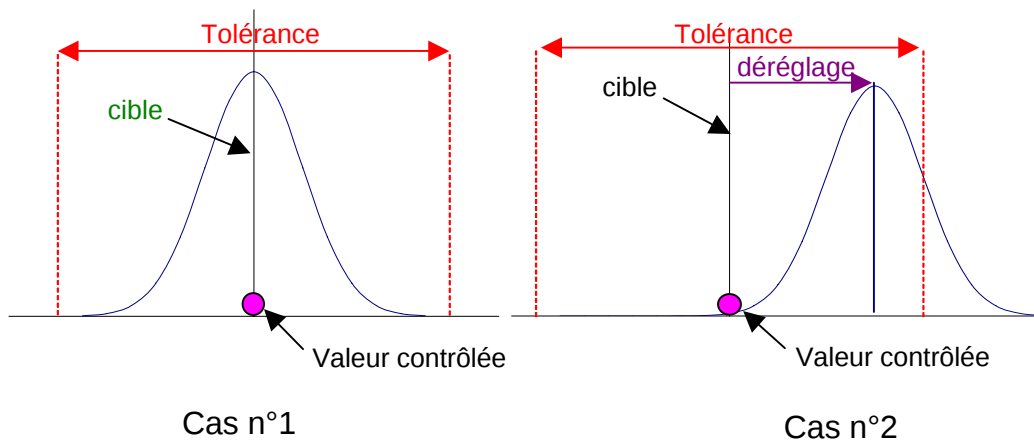


Figure 3. 15 : Schéma montrant les limites d'une analyse individuelle des résultats des contrôles pré-traitement. Les loi normales représentent la distribution des $\Delta(\%)$.

La méthode d'analyse individuelle des contrôles peut donc entraîner des risques de conclusions erronées lorsqu'il s'agit de prévoir l'évolution du processus.

Pour éviter ces erreurs de jugement, il est préférable d'établir les conclusions concernant le processus, à partir de l'analyse des résultats d'un groupe de valeurs obtenues dans les mêmes conditions (échantillon), et non à partir du résultat d'un seul faisceau. Cela reviendra donc dans notre cas, à considérer l'ensemble des résultats des faisceaux d'un même patient comme un échantillon, caractérisé sa valeur moyenne.

Ainsi, dans le cas n°2, si au lieu de conclure à partir du résultat d'un seul faisceau, nous avons conclu à partir de la moyenne de l'échantillon obtenue sur les n faisceaux nécessaires au traitement du patient, nous aurions pu identifier le dérèglement de la valeur moyenne du processus (Figure 3. 16). Le fait de suivre les variations des moyennes de ces échantillons, nous permettra donc d'avoir plus confiance dans les conclusions concernant le *centrage* du processus. Plus la taille de l'échantillon sera importante (c'est-à-dire plus le nombre de valeurs le constituant sera important), plus les conclusions obtenues seront fiables. Notons qu'en parallèle, nous évaluerons la dispersion de ces valeurs moyennes pour avoir une information sur la *dispersion* du processus. Ces deux informations sont en effet indissociables.

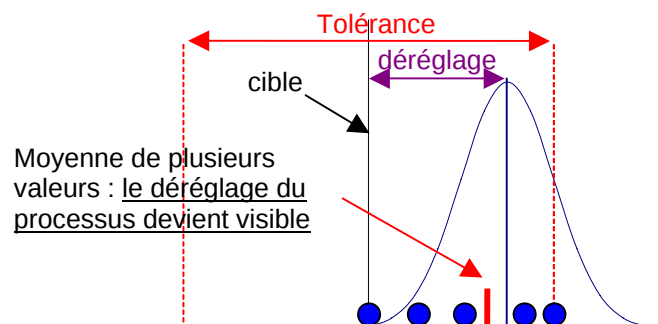


Figure 3. 16 : Méthode suggérée pour éviter les erreurs de jugement : suivre les variations d'un échantillon de valeurs constitué des résultats des contrôles des n faisceaux d'un même patient (calculer la moyenne).

Au terme de ces différents exemples, nous pouvons conclure que pour parvenir à maîtriser un processus, il est préférable de suivre un groupe de valeurs (échantillon), et de suivre simultanément l'évolution de sa moyenne et de sa dispersion.

Ainsi, dans le but de maîtriser le centrage du processus de délivrance de la dose, nous avons fait le choix de suivre à l'aide des cartes de contrôle, l'évolution des moyennes des $\Delta(\%)$ (écarts relatifs entre la dose calculée et la dose mesurée) calculées sur tous les faisceaux nécessaires au traitement de chaque patient. **Cette valeur moyenne des $\Delta(\%)$ est donc l'indicateur que nous utiliserons pour évaluer la qualité du résultat du contrôle d'un patient, dans le cadre d'un suivi du processus par cartes de contrôle.** Dans le même temps, nous suivrons également l'évolution de la dispersion de ce processus en évaluant les écarts des moyennes des $\Delta(\%)$ entre deux patients consécutifs.

Ceci nous amène donc à ne plus considérer les résultats de chaque *faisceau* comme une valeur individuelle, mais à considérer à la place les résultats de chaque *patient* comme une valeur individuelle.

Cette nouvelle démarche contribue à enrichir les informations que l'on possédait déjà pour chaque faisceau, ce qui permet d'en déduire des conclusions concernant le processus de délivrance de la dose au patient.

Ce changement de point de vue, orienté processus « patients », constitue un changement majeur par rapport à la méthode actuelle d'analyse des contrôles .

II.5.2.2. Principe de construction d'une carte de contrôle

Une carte de contrôle comprend deux limites de contrôle statistiques (une Limite de Contrôle Inférieure (LCI) et une Limite de Contrôle Supérieure (LCS)) et une ligne centrale [180]. Les LCI et LCS sont généralement fixées à une distance de 3 écart-types estimés (σ), en dessous et au-dessus de la ligne centrale, respectivement, puisque comme nous l'avons vu précédemment, un processus soumis uniquement à des causes de variation aléatoires, a une variabilité naturelle évoluant à l'intérieur d'un intervalle de $\pm 3 \sigma$ autour du paramètre suivi (moyenne, étendue, écart-type...)[149]. Ainsi, lorsqu'un point est en dehors de ces limites, cela signifie qu'une cause assignable est probablement en train d'agir sur le processus, impliquant que ce dernier n'est probablement plus centré sur sa cible.

En fixant ces limites à $\pm 3 \sigma$, on prend un risque de conclure parfois à tort que le processus n'est pas centré sur la cible (c'est le risque α). Dans le cas d'une carte de contrôle aux valeurs individuelles ou aux moyennes, ce risque α est de 0,27% (0,135% de chaque côté des limites) en supposant que les valeurs suivent une loi normale (c'est une propriété de la loi normale) (Figure 3. 17).

Les calculs traditionnels des limites des cartes de contrôle sont toujours faits à $\pm 3 \sigma$, quelle que soit la carte de contrôle utilisée (valeurs individuelles, moyenne, étendue, écart-type...). Cependant, comme tous ces estimateurs ne suivant pas une loi normale, il faut être conscient que le risque α sera sensiblement différent d'une carte à l'autre, mais restera toujours faible.

Des règles supplémentaires d'interprétation des cartes telles que la détection de tendances correspondant à des séquences de points consécutifs croissants ou décroissants régulièrement ou à des séquences de points tous situés du même côté de la moyenne, peuvent également être ajoutées pour détecter les causes assignables. Le nombre de points constituant ces tendances peut être choisi en fonction du risque α et de la rapidité avec laquelle les causes assignables doivent être détectées. Dans le but de garder un risque α proche de 0,27% pour les

cartes de contrôle aux valeurs individuelles et aux moyennes dans le cas d'une distribution normale, nous avons fixé à 6 le nombre de points consécutifs qui croissent ou décroissent régulièrement, et à 9 le nombre de points consécutifs situés au-dessus ou en dessous de la ligne centrale. La Figure 3. 17 présente trois types de causes assignables potentielles qui conduisent à un risque α équivalent et proche de 0,27%.

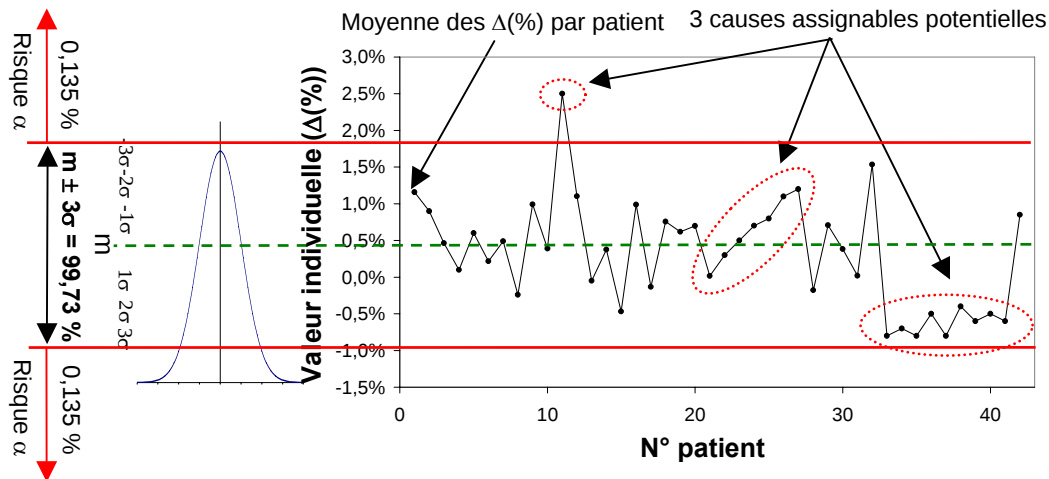


Figure 3. 17 : Exemple d'une carte de contrôle aux valeurs individuelles illustrant trois causes assignables potentielles conduisant à un risque α équivalent et proche de 0,27%. Cette figure montre également le lien entre le risque α et la définition des limites de contrôle lorsque la distribution suit une loi normale.

Notons que dans le cas d'une loi non normale, deux approches de construction de cartes pourraient être adoptées [181] :

- Soit on garde les risques α aussi proches que possible de 0,27%, quel que soit le type de distribution abordée : on adapte donc le positionnement des limites en fonction du risque α [182].
- Soit, de façon plus pragmatique, on place systématiquement les limites de contrôle à $\pm 3\sigma$ quel que soit le type de distribution abordée : on modifie donc le risque α en fonction du positionnement des limites. Ce choix de l'intervalle de confiance bien que simpliste, fait néanmoins autorité puisque les cartes de contrôle les plus répandues utilisent ce type de limites. Parmi ces cartes, nous pouvons citer la carte aux écarts-types (S), la carte aux étendues (R), les cartes aux attributs (p, np, c et u) pour lesquelles l'estimateur utilisé ne suit pas une loi normale.

Néanmoins, ce cas de la non normalité ne fera pas l'objet de ce manuscrit pour deux raisons principales.

La première est que dans le cas précis des contrôles pré-traitement de la dose absolue en RCMI, les valeurs des $\Delta(\%)$ doivent suivre une distribution normale en l'absence de cause assignable (nous l'avons montré à travers nos résultats, comme l'ont montrés les résultats de Zefkili *et al.* [123]). Dans le cas contraire, cela est certainement le signe que des causes assignables perturbent le fonctionnement normal du processus : il est alors préférable de rechercher l'origine de ces causes avant d'entreprendre une analyse MSP.

La seconde raison est que l'application de la MSP aux processus non-normaux constitue une problématique de recherche à part entière [181, 183].

II.5.2.3. Choix des cartes de contrôle adaptées à notre problème

Différents types de cartes de contrôle existent. Leur utilisation dépend du problème et du type de dérives que l'on souhaite détecter.

En ce qui concerne notre problème de vérification de la dose absolue en RCMI, le but est de parvenir à détecter le plus rapidement possible, à la fois :

- **les dérives importantes (en amplitude) et brusques (dans le temps)** pouvant provenir d'un dérèglement brutal de l'un des paramètres de l'accélérateur, ou d'une erreur de mesure par exemple (erreur dans la fixation de l'un des paramètres tels que la distance source-détecteur, le choix du type de chambre d'ionisation dans l'électromètre...);
- **les dérives faibles (en amplitude) et lentes (dans le temps)**, pouvant provenir d'une usure d'un élément de la chaîne de contrôle (dérive de la réponse en dose de la chambre d'ionisation par exemple) ou de l'appareil de traitement.

L'objectif est donc de choisir parmi les cartes de contrôle existantes, celles qui nous permettront de détecter le plus efficacement ces dérives.

Concernant la détection des dérives importantes et brutales, les cartes de contrôle les plus traditionnellement utilisées dans le cas des processus industriels, sont les cartes de Shewhart – également appelées cartes $\bar{X}/R$ (pour Average/Range, qui peut se traduire par Moyenne/Etendue) et les cartes aux valeurs individuelles/étendues glissantes [145, 149, 184].

Etant donné le contexte médical de notre étude, il est nécessaire de pouvoir suivre les résultats des contrôles de chaque patient. L'entité « patient » doit donc être conservée dans les cartes de contrôle pour que des décisions relatives au traitement d'un patient puissent être prises par le physicien ou le médecin. Les cartes de Shewhart impliquant de suivre des échantillons de n patients, n'ont donc pas été retenues.

Nous avons par conséquent, fait le choix d'utiliser les cartes de contrôles aux **valeurs individuelles et aux étendues glissantes**, dans le but de détecter des **dérives importantes et rapides** qui ont une influence sur le traitement des patients [185].

La carte de contrôle aux valeurs individuelles permettra de suivre le centrage du processus en suivant la moyenne des résultats des contrôles qualité de chaque patient (moyenne des $\Delta(\%)$ sur tous les faisceaux). La carte de contrôle aux étendues glissantes permettra de suivre la dispersion du processus en suivant l'étendue entre deux résultats de patients consécutifs. Cette carte nous renseignera sur la variabilité intrinsèque du processus.

Concernant la détection des dérives faibles et lentes, ce sont les cartes EWMA (Exponentially Weighted Moving Averages, que l'on peut traduire par moyenne mobile à pondération exponentielle) et les cartes CUSUM (CUMulative SUM, que l'on peut traduire par sommes cumulées), qui sont principalement utilisées dans la littérature [186-189]. En effet, le principe même de construction de ces cartes où chaque point tient compte en partie de l'historique des valeurs précédentes, rend ces cartes de contrôle très efficaces pour détecter des dérives faibles et lentes de la valeur moyenne du processus. Néanmoins, la carte CUSUM reste plus complexe à mettre en œuvre et à interpréter que la carte EWMA, pour des personnes non spécialistes en MSP. La carte EWMA étant de plus, mieux adaptée au suivi des valeurs individuelles [148], c'est cette carte nous avons retenue pour détecter des dérives faibles et lentes de la valeur moyenne du processus.

En résumé, pour une analyse complète, nous suggérons de tracer trois cartes de contrôle, toutes complémentaires :

- **La carte de contrôle aux valeurs individuelles** pour suivre les résultats des contrôles qualité de chaque patient et détecter des dérives importantes et rapides, de la valeur moyenne du processus ;
- **La carte de contrôle aux étendues glissantes** pour suivre la stabilité du processus dans le temps et détecter des variations brutales de la dispersion entre deux patients consécutifs ;
- **La carte de contrôle EWMA** pour suivre la tendance globale du processus et détecter des dérives faibles et lentes, du centrage du processus.

Les formules spécifiques nécessaires à la construction de ces cartes sont présentées en annexe (ANNEXE 5 p.249).

Plusieurs règles sont utilisées pour interpréter ces différentes cartes. Les trois règles principales que nous avons utilisées sont les suivantes :

- Un point dépassant l'une des deux limites de contrôle : LCI ou LCS ;
- Une séquence de 6 points croissants ou décroissants régulièrement ;
- Une séquence de 9 points consécutifs situés du même côté de la ligne centrale.

Elles correspondent toutes, dans le cas d'une distribution normale, à la détection d'une cause assignable avec un risque α de 0,27%.

L'analyse de ces trois cartes, appliquées au processus de délivrance de la dose en RCM pour les traitements de la prostate et de l'ORL, est présentée dans le paragraphe ci-dessous. Notons que ces cartes ont été établies rétrospectivement.

Dans le cadre d'une utilisation des cartes en temps réel, c'est-à-dire pendant la réalisation des contrôles de qualité, l'ajout d'une carte de contrôle permettant de visualiser l'étendue des $\Delta(\%)$ des faisceaux de chaque patient, serait intéressante pour détecter une « anomalie » sur un faisceau en particulier. A la différence des cartes présentées précédemment, celle-ci ne serait pas utilisée pour piloter le processus, mais pour détecter rapidement une erreur particulière sur un faisceau. Cette carte sera intégrée dans le « module MSP » présenté dans le chapitre IV. Néanmoins, dans le cadre d'une utilisation rétrospective, qui fait l'objet du travail présenté ici, cette carte n'est pas exploitable car les informations relatives à un faisceau en particulier, n'ont pas été notées dans le journal de bord accompagnant la feuille de relevé des résultats. L'analyse rétrospective de cette carte n'est donc pas possible, et n'est donc pas présentée ici.

II.5.3. Résultats et discussion

Les cartes de contrôle établies rétrospectivement pour suivre le processus de délivrance de la dose, sont présentées sur la Figure 3. 18 pour les traitements de la prostate, et sur la Figure 3. 19 pour les traitements de l'ORL.

L'analyse complète des cartes sera présentée tout d'abord pour les traitements de la prostate, puis pour les traitements de l'ORL.

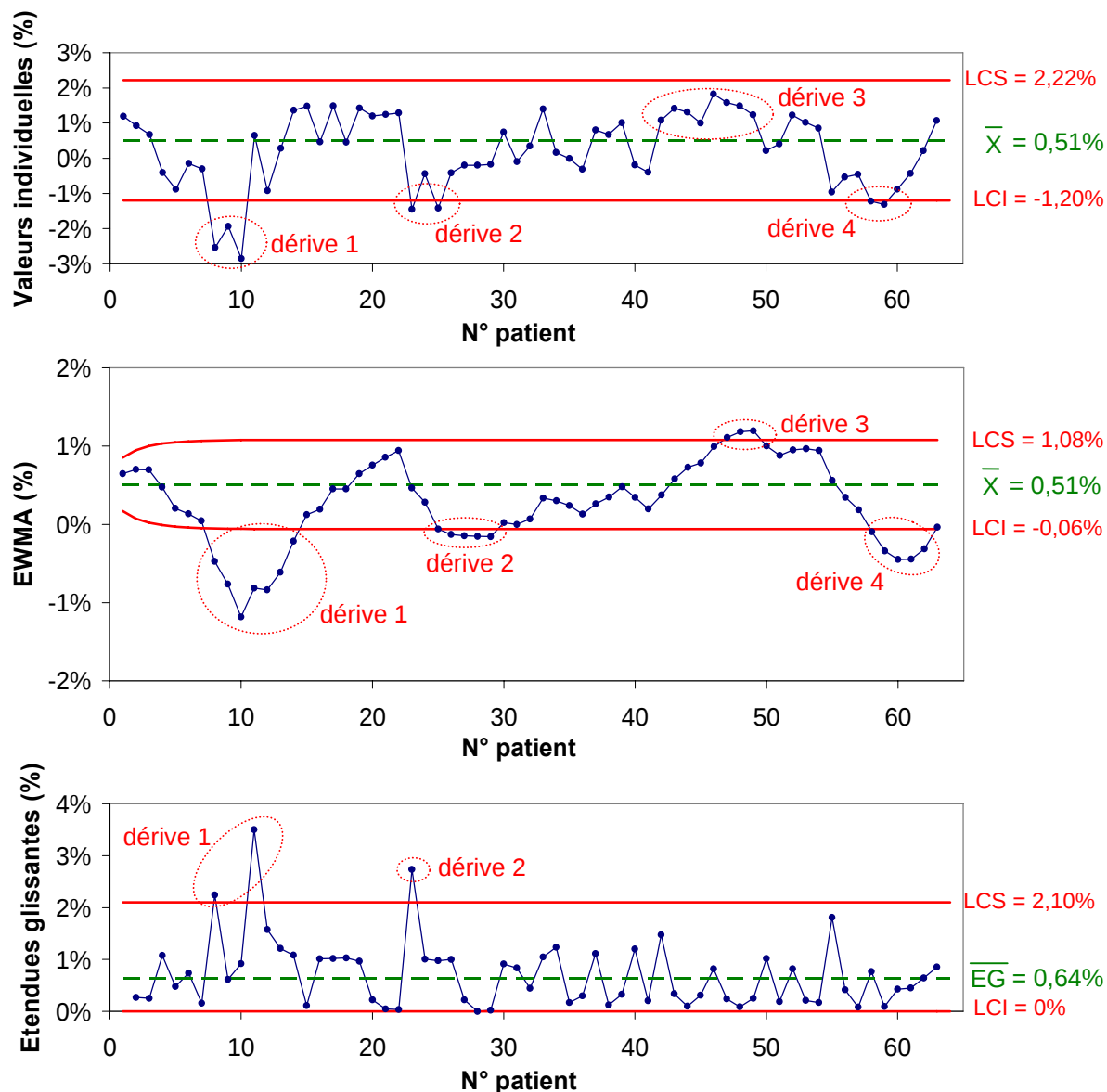


Figure 3. 18 : Cartes de contrôles des valeurs individuelles, EWMA et des étendues glissantes pour les traitements de la prostate.

En ce qui concerne le centrage du processus de délivrance de la dose des traitements de la prostate, la carte de contrôle aux valeurs individuelles et la carte EWMA nous ont permis de détecter au total 4 séries de points qui sortaient des limites de contrôle. Le journal de bord ainsi que les rapports de maintenance de l'accélérateur nous ont aidés à identifier les événements qui pourraient expliquer ces dérives.

Notons que la 1^{ère} et la 4^{ème} dérive ont été clairement détectées par le physicien et mentionnées dans le journal de bord, alors que la 2^{ème} et la 3^{ème} dérive ont seulement été identifiées *a posteriori*, grâce à l'analyse des cartes de contrôle.

La première série de points hors limites (notée « dérive 1 » sur la Figure 3. 18), a été détectée à la fois sur la carte aux valeurs individuelles, et sur la carte EWMA. Le journal de bord révèle qu'elle provient d'un « mauvais » réglage du collimateur multilame (MLC) : l'écart entre les deux bancs de lames opposés a été modifié de façon incorrecte lors d'une maintenance de l'accélérateur. Cette dérive a été détectée par le physicien, grâce à un contrôle dosimétrique du MLC, en mesurant la transmission du faisceau à travers le bout arrondi des lames. Par suite, l'écart entre les deux bancs de lames opposés a été réajusté entre le 10^{ème} et le 11^{ème} patient. L'effet de ce réglage peut être observé instantanément sur la carte aux valeurs individuelle : les valeurs suivantes sont à nouveau distribuées aléatoirement autour de la moyenne. Sur la carte EWMA en revanche, l'effet de ce réglage est plus lent : il est caractérisé par les points qui cessent de décroître, et qui recommencent à croître. En effet, après une dérive, les points EWMA mettent plus longtemps à se replacer à l'intérieur des limites du fait que par construction, leur calcul tient compte en partie des points précédents. **Cette analyse nous permet de conclure que le réglage incorrect de l'écart entre les deux bancs de lames opposés du MLC, est une cause assignable qui a été détectée efficacement par les cartes de contrôle, et bien identifiée *a posteriori* grâce au journal de bord.**

L'analyse de cette dérive nous a de plus, servie de « retour d'expérience », puisqu'à présent le contrôle qualité dosimétrique du MLC est réalisé systématiquement après une intervention de maintenance sur le MLC, en plus des contrôles effectués mensuellement.

Une deuxième dérive des résultats (notée « dérive 2 » sur la Figure 3. 18), a été détectée sur la carte aux valeurs individuelles pour les 23^{ème} et 25^{ème} patients. Etant donné que cette dérive est brusque, la carte de contrôle EWMA qui détecte préférentiellement les dérives lentes, n'a pu détecter cette dérive qu'à partir du 25^{ème} patient. En nous référant aux rapports de maintenance de l'accélérateur, nous avons pu constater que durant cette période, différents problèmes concernant le MLC ont eu lieu, et par conséquent, plusieurs moteurs de lames ont été remplacés entre le 25^{ème} et le 26^{ème} patient. Après ces interventions, nous pouvons voir sur les cartes de contrôle, que les valeurs sont à nouveau à l'intérieur des limites. Ainsi, l'analyse *a posteriori* de cette « dérive 2 » nous permet de supposer que ce sont ces problèmes de MLC qui sont responsables de cette dérive. Il est important de noter que puisque les valeurs correspondant à cette dérive sont toujours à l'intérieur des tolérances cliniques ($\pm 4\%$), ces problèmes de MLC n'ont pas eu d'effet clinique sur les traitements des patients. Toutefois, l'utilisation des cartes de contrôle en temps réel, c'est-à-dire pendant la réalisation des contrôles de qualité, nous aurait permis de détecter le premier point en dehors des limites, ce qui nous auraient conduit à rechercher la cause de cette dérive puis à la corriger, plus rapidement.

La troisième dérive (notée « dérive 3 » sur la Figure 3. 18), a seulement pu être détectée clairement sur la carte EWMA. Sur la carte aux valeurs individuelles, elle correspond à une séquence de 7 points consécutifs, tous situés au-dessus de la ligne centrale. Similairement à la seconde dérive, les rapports de maintenance de l'accélérateur ont révélé que plusieurs problèmes concernant le MLC, ont surgi durant cette période et ont conduit au remplacement de plusieurs moteurs de lames. Comme évoqué précédemment, même si les valeurs obtenues lors de la dérive sont toujours à l'intérieur des tolérances cliniques, la valeur

moyenne du processus a quant à elle, changée. C'est la raison pour laquelle nous pensons, *a posteriori*, grâce à l'analyse des dérives 2 et 3, que la précision du positionnement des lames ainsi que le contrôle de la vitesse de déplacement des lames, peuvent avoir un effet sur la dose délivrée tout en restant toujours acceptable cliniquement. **Ces résultats nous ont conduit à définir des contrôles mécaniques plus stricts du MLC.**

Enfin, la quatrième dérive (notée « dérive 4 » sur la Figure 3. 18), a été observée sur les deux cartes de contrôle, avec des points situés en dessous de la Limite de Contrôle Inférieure (LCI) : du 58^{ème} au 59^{ème} patient sur la carte aux valeurs individuelles, et du 58^{ème} au 63^{ème} sur la carte EWMA. Ici, le journal de bord nous a permis d'identifier cette dérive : elle était due à une dérive de la réponse en dose de la chambre d'ionisation.

Le recoupement d'informations avec les cartes de contrôle tracées pour le deuxième accélérateur dont nous disposons, et pour les deux énergies (6 MV et 25 MV), nous a permis d'identifier cette dérive puisqu'elle était visible sur toutes ces cartes. En conséquence, la chambre d'ionisation a été envoyée au laboratoire d'étalonnage. Après réétalonnage, les résultats obtenus sur les deux accélérateurs, pour les traitements de la prostate et de l'ORL, se trouvaient à nouveau à l'intérieur des limites de contrôle. **Cette dérive montre bien combien il est important de s'assurer régulièrement de la validité de la dose mesurée par le détecteur (la chambre d'ionisation).** En effet, des mesures erronées peuvent impliquer des conclusions erronées sur la qualité des traitements des patients.

Un moyen rapide de vérifier les résultats de la chambre d'ionisation utilisée, est de comparer ses résultats avec ceux d'autres chambres d'ionisation, dans le cadre de l'irradiation de champs tests répétés à intervalles réguliers dans le temps. Ceci, en ayant pris soin au préalable, de comparer les résultats de ces différents détecteurs, dès le jour de réception de la chambre, provenant du laboratoire d'étalonnage.

Parallèlement au suivi du centrage du processus, la dispersion du processus a été suivie à l'aide des cartes de contrôle aux étendues glissantes. Ces cartes ont été analysées simultanément avec les cartes de contrôle aux valeurs individuelles et EWMA.

Les cartes aux étendues glissantes apportent des informations complémentaires aux autres cartes, en alertant instantanément l'utilisateur dès qu'une dérive importante survient entre deux patients consécutifs. Ainsi, ces cartes nous ont permis de détecter les dérives brutales « 1 » et « 2 » du centrage du processus : ces cartes garantissent donc bien une détection rapide des dérives importantes. Leur intérêt supplémentaire est de permettre le suivi de la variabilité intrinsèque de notre processus. Ainsi, nous pouvons conclure que la dispersion de notre processus est stable dans le temps, puisque seuls 3 points dont les causes ont été bien identifiées, sortaient des limites.

Une analyse similaire à celle présentée ci-dessus a également été réalisée pour le processus de contrôle qualité des traitements de l'ORL (Figure 3. 19).

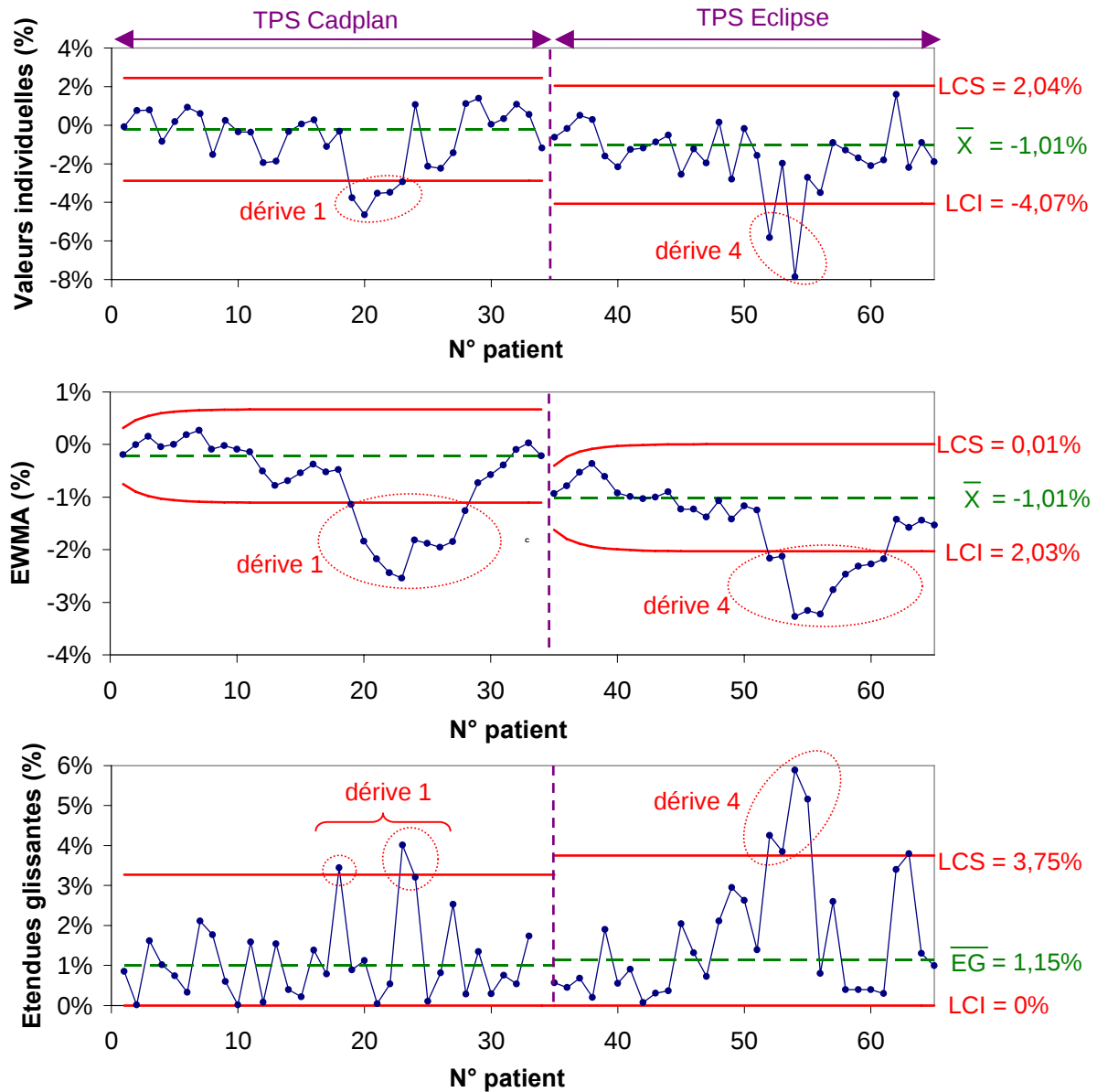


Figure 3. 19 : Cartes de contrôles des valeurs individuelles, EWMA et des étendues glissantes pour les traitements de l'ORL.

Le dérèglement du MLC (écart entre les bancs de lames opposés) précédemment détecté et référencé par « dérivation 1 » pour les contrôles de la prostate, a également été détecté pour les contrôles de l'ORL (noté « dérivation 1 » sur la Figure 3. 19). L'effet de cette dérivation a été observé sur les trois cartes de contrôle : la carte aux valeurs individuelles, la carte EWMA et la carte aux étendues glissantes. Notons que puisque le TPS a été mis à jour après le 35^{ème} patient ORL (Eclipse/Helios a remplacé Cadplan/Helios) : une nouvelle analyse MSP a été entreprise et par conséquent, de nouvelles limites de contrôle ont été définies. Cette nouvelle analyse était nécessaire car le changement du TPS a entraîné un changement significatif de la valeur de centrage du processus, visible sur les cartes. Le processus n'était donc plus caractérisé par la même distribution de valeurs.

Par ailleurs, la dérive de la réponse en dose de la chambre d'ionisation, précédemment observée pour les traitements de la prostate, a également été détectée sur les trois cartes de contrôle représentant les résultats des contrôles « ORL » (notée « dérive 4 » sur la Figure 3. 19).

Finalement, grâce au journal de bord et aux rapports de maintenance de l'accélérateur, nous sommes parvenus, pour les traitements de la prostate et de l'ORL, à identifier clairement ou au moins à émettre des hypothèses sur les événements qui ont entraînés une dérive de la position ou de la dispersion du processus. **Ceci montre bien que la détection des dérives par les cartes de contrôles est efficace dans le cas du processus de délivrance de la dose en RCMI (caractérisé par les mesures de dose absolue).**

L'analyse détaillée des cartes nous a également permis de voir qu'hormis les valeurs obtenues pendant ces dérives, tous les autres points sont distribués à l'intérieur des limites. **Nous pouvons donc conclure qu'en ce qui concerne la position et la dispersion, nos processus sont sous-contrôle : ils ne sont donc soumis qu'à des causes de variabilité aléatoires.**

Au terme de ces résultats, il apparaît que les cartes de contrôle utilisées sont bien représentatives de la « vie de notre processus de délivrance de la dose en RCMI ». Leur analyse a montré que si nous les avions utilisées pendant la réalisation des contrôles (et non *a posteriori*), nous aurions pu détecter les dérives du MLC et de la chambre d'ionisation plus rapidement. Par conséquent, nous aurions pu réagir avant que les résultats des contrôles ne soient en dehors des tolérances cliniques, grâce à l'utilisation des limites de contrôle statistiques. **Les cartes de contrôle sont donc des outils qui devraient contribuer à sécuriser les traitements [190].**

II.6. Evaluation de la capacité du processus

II.6.1. Objectif et définition

Après avoir présenté dans la section II.3 l'importance de l'évaluation de la capacité *du détecteur*, et montré que la chambre d'ionisation utilisée était statistiquement capable, nous présentons ici le calcul de la capacité du *processus de production (processus de délivrance de la dose)*, qui fait appel à la même définition.

Ainsi, l'évaluation de la capacité d'un processus a pour but de mesurer l'aptitude d'un processus à produire des résultats dans l'intervalle de tolérance fixé par l'utilisateur. La capacité se mesure donc par le rapport entre la performance demandée (intervalle de tolérance) et la performance réelle d'un processus (sa dispersion réelle) (Equation 3.10). Notons que la dispersion du processus est prise égale à 6 écart-types (σ), c'est-à-dire que 99,7% des valeurs doivent être comprises dans cet intervalle, dans l'hypothèse d'une distribution normale.

$$\text{Capacité} = \frac{\text{Intervalle de tolérance}}{\text{Dispersion}} \quad \text{Equation 3. 10}$$

La capacité s'exprime par un nombre.

Le fait d'utiliser un nombre pour caractériser la capacité du processus, est fondamental. En effet, un nombre est objectif, il n'est pas soumis à interprétation.

L'utilisation d'indicateurs chiffrés de capabilité permettra donc d'éviter l'utilisation de phrases imprécises, toujours sujettes à interprétation.

Ces indicateurs de capabilité ont été utilisés dans le cadre de notre étude, afin de caractériser la performance de nos processus de délivrance de la dose pour les traitements de la prostate et de l'ORL.

II.6.2. Méthode

II.6.2.1. La capabilité court terme et long terme

Cette notion de capabilité a fait l'objet de nombreuses normes nationales et internationales. Néanmoins, la tendance actuelle est à l'uniformisation avec l'utilisation du référentiel de qualité QS9000 introduit en 1992 par les trois grandes entreprises automobiles américaines : Ford, Chrysler et General Motors. Ce référentiel a ensuite donné lieu à la création de la norme ISO/TS16949, laquelle regroupe les spécifications des normes américaines (QS-9000), allemandes (VDA6.1), françaises (EAQF) et italiennes (AVSQ).

Nous avons choisi d'utiliser les notations des normes QS9000 qui sont les plus usitées actuellement dans l'industrie. Ces normes distinguent deux types d'indicateurs de capabilité :

- Les indicateurs court terme (Cp, Cpk, Cpm) : qui traduisent la dispersion sur un temps très court. Cette dispersion court terme traduit la dispersion du processus en absence de dérive significative de la position moyenne. Cette dispersion court terme provient essentiellement de la machine (l'accélérateur dans le cas des contrôles qualité pré-traitement), les effets des autres « M » du processus (Main d'œuvre, Milieu, Matière, Méthodes) étant minimisés ou mieux, éliminés (opérateur identique, réglages machine identiques...). On parlera alors de **capabilité du processus (capabilité instantanée)**.
- Les indicateurs long terme (Pp, Ppk, Ppm) : qui traduisent la dispersion sur un temps suffisamment long pour que les 5M du processus aient une influence. Cette dispersion long terme provient donc de l'ensemble des 5M. On peut considérer qu'elle est la somme de la dispersion court terme et des variations de la position moyenne du processus. On parlera alors de **performance du processus (performance globale)**.

L'intérêt de l'établissement de ces deux types d'indicateurs est de pouvoir identifier dans un premier temps, la capabilité propre de la machine, de telle sorte que si celle-ci n'est pas bonne, il faut d'abord chercher à l'améliorer avant de s'intéresser aux facteurs de variabilité externes.

Or, dans le cas des contrôles qualité pré-traitement en RCMI, deux contrôles successifs peuvent être très espacés dans le temps (plusieurs jours), ce qui ne garantit pas que les facteurs de variabilité (les 5M) auront la même influence sur le processus, et en particulier que les « réglages » de l'accélérateur (calibration du faisceau...) seront les mêmes. De plus, les contrôles étant en général effectués par des opérateurs différents, cela ne nous permet pas de reproduire des conditions de mesures identiques. Dans le cas des contrôles pré-traitement effectués selon la procédure du Centre Alexis Vautrin, le calcul des capabilités court terme n'est donc pas possible.

Nous pourrions toutefois envisager d'effectuer des contrôles « spéciaux » (entre 30 et 50 faisceaux contrôlés), tous réalisés par le même opérateur dans une période très courte, afin

de pouvoir calculer ces indices de capabilité court terme. Néanmoins, étant donné que ce qui nous intéresse est la maîtrise du processus global de délivrance de la dose, ces essais auraient peu d'intérêt, car ils ne représentent pas les conditions réelles de réalisation des contrôles. Comme l'affirme Maurice Pillet [148], ces essais « spéciaux » sont donc généralement coûteux par rapport aux informations qu'ils apportent et nécessitent de plus, un suivi difficile à maintenir au fil des ans. Par conséquent, nous avons préféré analyser directement les indices de capabilité long terme (indices de performance du processus : Pp, Ppk et Ppm) qui sont représentatifs de la performance du processus que l'on cherche à maîtriser, incluant toutes les sources de variabilité rencontrées lors de la réalisation des contrôles (les 5 M).

Nous distinguerons deux types d'indicateurs de performances : les indicateurs liés aux tolérances (Pp et Ppk) et liés à la cible (Ppm). Le calcul de ces différents indicateurs est présenté ci-dessous.

II.6.2.2. Les indicateurs liés aux tolérances : Pp et Ppk

L'indicateur Pp compare la dispersion du processus par rapport aux tolérances fixées par l'utilisateur. Il se calcule de la façon suivante :

$$Pp = \frac{\text{Intervalle de tolérance}}{6\sigma} \quad \text{Equation 3. 11}$$

Dans cette approche, un processus sera dit capable au sens statistique, si sa dispersion est inférieure à l'intervalle de tolérance, c'est-à-dire lorsque Pp est supérieur à 1.

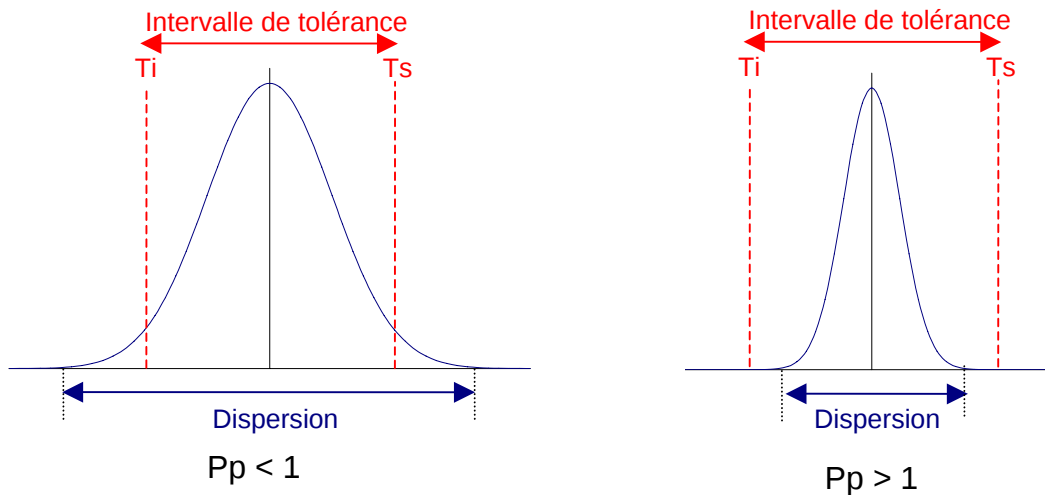


Figure 3. 20 : Figure illustrant le cas d'un processus non capable (au sens de Pp) $Pp < 1$ ainsi que le cas d'un processus capable (au sens de Pp): $Pp > 1$.

Cet indicateur Pp ne tenant compte que de la dispersion du processus, il est insuffisant pour caractériser la performance vraie du processus. Il est donc nécessaire d'utiliser un autre indicateur : Ppk, qui tiendra compte à la fois du centrage et de la dispersion du processus.

Ainsi, on dit que Pp caractérise la performance intrinsèque du processus et Ppk la performance réelle.

La Figure 3. 21 illustre le cas d'un processus décentré du côté de la tolérance supérieure (Ts). Dans ce cas, le processus est dit capable tant que la distance D1 (Tolérance supérieure – Moyenne) est plus grande que la distance D2 (moitié de la dispersion). Ppk est donc un indicateur qui compare les distance D1 et D2 en établissant le rapport entre ces distances. Dans le cas d'un dérèglement du côté de la tolérance inférieure (Ti), on ne considérera plus la distance D1, mais une distance D1' (Moyenne – Tolérance inférieure).

Ppk se calcule donc de la façon suivante :

$$Ppk = \frac{D1}{D2} = \frac{\text{Min}\{TS - \bar{X}; (\bar{X} - TI)\}}{3\sigma} \quad \text{Equation 3. 12}$$

La Figure 3. 21 présente donc le cas d'un processus où :

- $Pp > 1$, car la dispersion du processus est inférieure à l'intervalle de tolérance ;
- $Ppk < 1$, car la distance D1 est inférieure à la distance D2.

Cette figure montre donc bien que l'indicateur Pp est insuffisant pour caractériser la performance réelle du processus puisqu'il ne retranscrit pas le dérèglement de la valeur moyenne.

Le calcul de ces deux indices est néanmoins intéressant car il permet de déterminer si la présence de valeurs hors tolérances provient d'un dérèglement de la moyenne (Ppk) ou de la dispersion du processus (Pp).

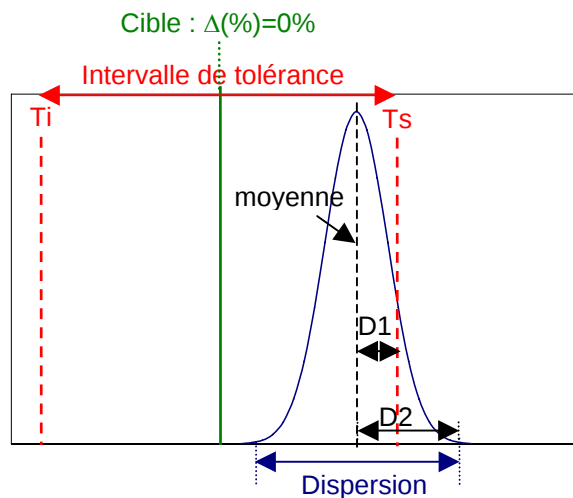


Figure 3. 21 : Schéma d'un processus dont la moyenne est décentrée du côté de la tolérance supérieure ($Ppk < 1$), mais dont la dispersion est comprise dans l'intervalle de tolérance ($Pp > 1$).

II.6.2.3. L'indicateur lié à la cible : Ppm

Bien que l'indicateur Ppk soit actuellement admis comme l'indicateur de référence pour quantifier la performance vraie d'un processus, on peut montrer par des exemples simples (Figure 3. 22) qu'un Ppk de bon niveau ($Ppk = 2$) peut parfois donner moins de satisfaction qu'un Ppk considéré comme limite ($Ppk = 1$). En effet, dans l'exemple de la Figure 3. 22, le Ppk le plus faible représente un processus centré avec le maximum de densité de probabilité sur la valeur cible, alors que le Ppk le plus élevé, représente un processus décentré avec une densité de probabilité sur la valeur cible, quasiment nulle. Ici, le Ppk le plus faible donnera donc de meilleurs résultats en réalité.

Une conclusion hâtive, établie à partir du seul résultat de Ppk peut donc entraîner des erreurs de jugement dues au fait que l'objectif à atteindre : la cible, n'est pas prise en compte.

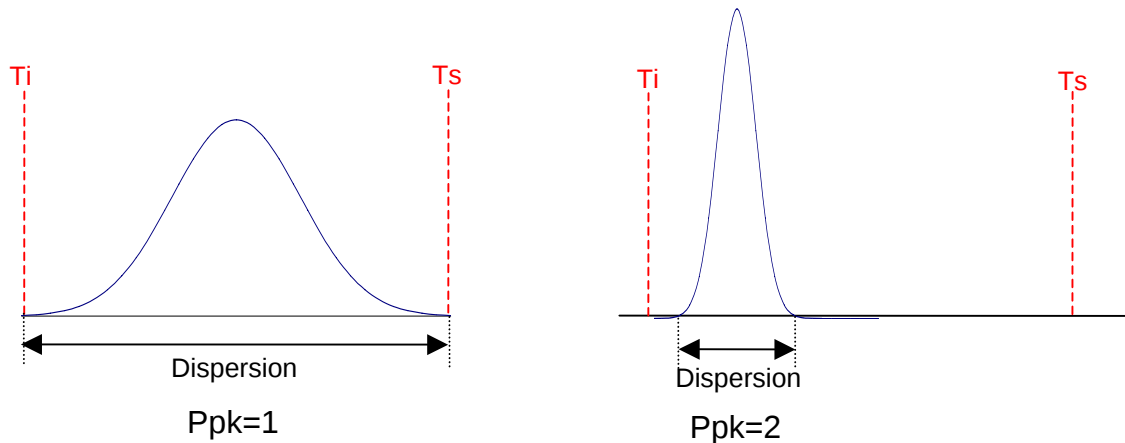


Figure 3. 22 : Figure montrant que la seule analyse du Ppk n'est pas suffisante.

Pour éviter ces erreurs de jugement, un indicateur supplémentaire tenant compte à la fois de la cible, du centrage et de la dispersion du processus, a donc été mis en place. **Il s'agit de l'indicateur Ppm (Cpm pour la capacité court terme) basé sur la fonction perte de Taguchi.** Cet indicateur Ppm a été introduit par Hsiang T.C. et Taguchi G. [191] bien après le Pp et le Ppk. Son objectif est de donner une image globale du processus, représentative de la réalité, par un seul indicateur.

Le principe du Ppm repose sur la constatation suivante. Habituellement, la principale méthode utilisée pour juger si un produit est de qualité ou ne l'est pas, est de vérifier si les critères qui le caractérisent sont conformes aux tolérances. En tout état de cause, un produit qui est juste à l'extérieur des tolérances sera rejeté alors qu'un produit qui est juste à l'intérieur de ces tolérances sera jugé satisfaisant. Pourtant, la qualité intrinsèque de ces deux produits est peu différente (Figure 3. 23).

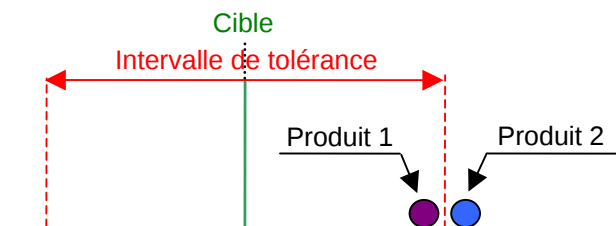


Figure 3. 23 : Paradoxe de l'utilisation des tolérances pour caractériser la qualité d'un produit. Le produit 2, situé tout juste en dehors de l'intervalle de tolérance, sera rejeté alors que le produit 1, situé tout juste à l'intérieur des tolérances, sera accepté. En réalité, la qualité de ces deux produits est pourtant peu différente.

Taguchi considère au contraire que tout écart d'un critère par rapport à la valeur cible, est dommageable pour la qualité du produit. Il propose donc d'évaluer la déviation de la « non qualité » d'une production en calculant un écart quadratique moyen par rapport à la cible, cette procédure est plus connue sous le nom de « fonction perte de Taguchi ». La perte engendrée par une valeur individuelle est donc évaluée par $L = K(X - \text{cible})^2$.

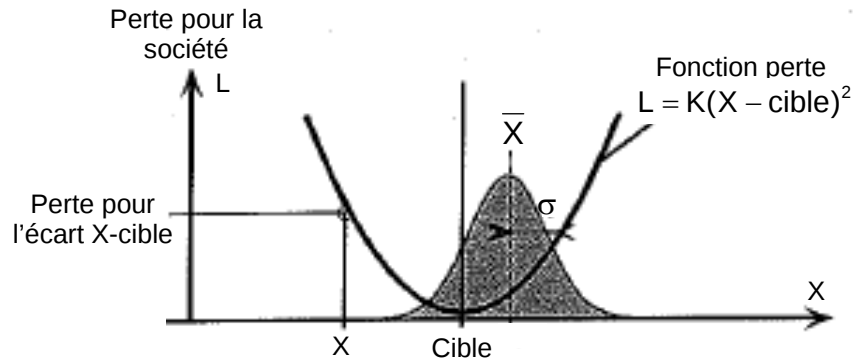


Figure 3. 24 : Schéma illustrant le principe de la fonction perte de Taguchi [148].

Dans le cas d'un échantillon de moyenne $\bar{X}$ et d'écart type σ , la perte moyenne par pièce est donnée par la relation :

$$L = K(\sigma^2 + (\bar{X} - \text{cible})^2) \text{ Equation 3. 13}$$

L'indicateur Ppm reflète la perte (au sens de Taguchi) due à un dérèglement. Il est alors défini par l'équation :

$$\boxed{\text{Ppm} = \frac{\text{Intervalle de tolérance}}{6\sqrt{\sigma_i^2 + (\bar{X} - \text{cible})^2}} = \frac{\text{Pp}}{\sqrt{1 + 9(\text{Pp} - \text{Ppk})^2}}} \text{ Equation 3. 14}$$

La fonction perte intervient au dénominateur. On note que l'indicateur Ppm est égal à Pp lorsque le processus est parfaitement centré sur la cible. Ppm décroît lorsque le décentrage par rapport à la cible, augmente. Comme on le constate, Ppm tient compte à la fois du centrage et de la dispersion.

Si placer les valeurs à l'intérieur de l'intervalle de tolérance est certes une condition nécessaire à l'obtention de la qualité, ce n'est pas une condition suffisante. Il faut aussi centrer le processus sur la cible. C'est pourquoi **nous avons choisi d'analyser simultanément les résultats des trois indicateurs : Pp, Ppk et Ppm pour caractériser la performance de nos processus de délivrance de la dose pour les traitements de la prostate et de l'ORL.**

II.6.2.4. Choix de la valeur seuil des indicateurs Pp, Ppk et Ppm

Comme nous l'avons vu précédemment, un processus est dit capable lorsqu'il atteint une valeur de seuil minimal pour Pp, Ppk et Ppm. Ce seuil peut être fixé à différentes valeurs discrètes comprises entre 1 et 2 (voire plus) selon la complexité du problème et les risques statistiques choisis. Ainsi, dans le cas d'une loi normale centrée sur la cible, une valeur égale à 1 implique que 0,27% des valeurs sont en dehors des tolérances et une valeur égale à 2 implique que 0,002 parties-par-million (ppm) des valeurs sont en dehors des tolérances.

Du fait de la complexité de notre processus de délivrance de la dose en RCMI, nous avons utilisé dans le cadre de cette étude, une valeur seuil de 1.

Par ailleurs, le calcul de ces indicateurs a été réalisé à partir des tolérances cliniques utilisées au Centre Alexis Vautrin dans le cadre des contrôles pré-traitement en RCMI : $\Delta(\%) = \pm 4\%$. Tous les calculs des indices sont donc réalisés à partir des valeurs individuelles ; $\bar{X}$ et σ représentent donc respectivement la moyenne et l'écart-type des $\Delta(\%)$.

II.6.3. Résultats

Tableau 3. 4 : Résultats des indicateurs de performance calculés pour les traitements de la prostate et de l'ORL.

	Prostate	ORL
Pp	1,19	0,70
Ppk	1,05	0,54
Ppm	1,10	0,63
% <u>estimé</u> de valeurs hors tolérances ($\pm 4\%$) en approximant la distribution par la loi normale	0,08%	5,76%

En ce qui concerne les traitements de la prostate, on constate que les trois indicateurs de performance du processus sont légèrement supérieurs à 1, ce qui nous informe que la dispersion de notre processus de délivrance de la dose est inférieure aux tolérances ($Pp=1,19$), que la valeur moyenne de ce processus n'est ni trop proche d'une des tolérances ($Ppk=1,05$), ni trop éloignée de la cible ($Ppm=1,10$). Ceci traduit donc, grâce à une approximation de notre distribution par la loi normale, qu'une très faible proportion de valeurs est hors tolérance (0,08%).

Ces résultats chiffrés des indicateurs de performance nous permettent donc de considérer que notre processus de délivrance de la dose pour les traitements de la prostate est statistiquement capable, i.e. qu'il est apte à produire des valeurs dans les tolérances fixées à $\pm 4\%$.

En ce qui concerne les traitements de l'ORL en revanche, les trois indices de capabilité sont inférieurs à 1. Ceci révèle que la valeur moyenne du processus est trop proche d'une des tolérances (la tolérance inférieure, $Ppk=0,54$) et trop décentrée par rapport à la cible ($Ppm=0,63$), étant donnée la forte dispersion des résultats ($Pp=0,70$). Notre processus actuel de délivrance de la dose pour les traitements de l'ORL conduit donc à une estimation de 5,76% de valeurs hors tolérances, en approximant la distribution des valeurs par la loi normale.

Nous devons donc améliorer à la fois le centrage et la dispersion de notre processus de délivrance de la dose en ORL, afin d'améliorer sa performance.

II.6.4. Discussion

Nous venons de montrer que le processus de délivrance de la dose n'est pas statistiquement capable pour les traitements de l'ORL. Or, nous avons vu précédemment (Section II.3) que le processus de mesure de la dose absolue avec la chambre d'ionisation était statistiquement capable pour ces traitements, sur le court terme (10 faisceaux analysés) ($C_{pc}=7,22$).

La première hypothèse que l'on peut alors formuler pour expliquer la faible performance du processus de délivrance de la dose ORL, est que d'autres sources de variabilité (hormis le processus de mesure) agissent sur ce processus. Une recherche de ces différentes sources a été effectuée et est présentée sur la Figure 3. 26 (p.206). On peut par exemple citer la configuration du logiciel dosimétrique ou l'expérience de l'utilisateur.

La seconde hypothèse que nous formulons, et qui est d'ailleurs la plus forte du point de vue des physiciens, est que la « capacité long terme » du processus de mesure (avec la chambre d'ionisation) : capacité calculée sur un grand nombre de faisceaux (disons supérieur à 50), n'est pas suffisante en ORL. En effet, contrairement aux faisceaux utilisés pour les traitements de la prostate, ceux utilisés pour les traitements de l'ORL sont *a priori* beaucoup plus modulés du fait de la proximité des OARs et du volume cible. On peut alors penser qu'un fort gradient de dose autour du point de mesure de la chambre d'ionisation, pourrait entraîner de fortes perturbations sur la mesure de la dose [192]. Ceci pourrait entraîner des écarts importants entre la dose calculée et la dose mesurée, notamment dans le cas d'une légère erreur de positionnement de la chambre d'ionisation, comme le montre la Figure 3. 25. Ces perturbations n'intervenant pas systématiquement pour tous les faisceaux, on peut penser que seule une étude de la capacité du processus de mesure sur un grand nombre de faisceaux le montrerait.

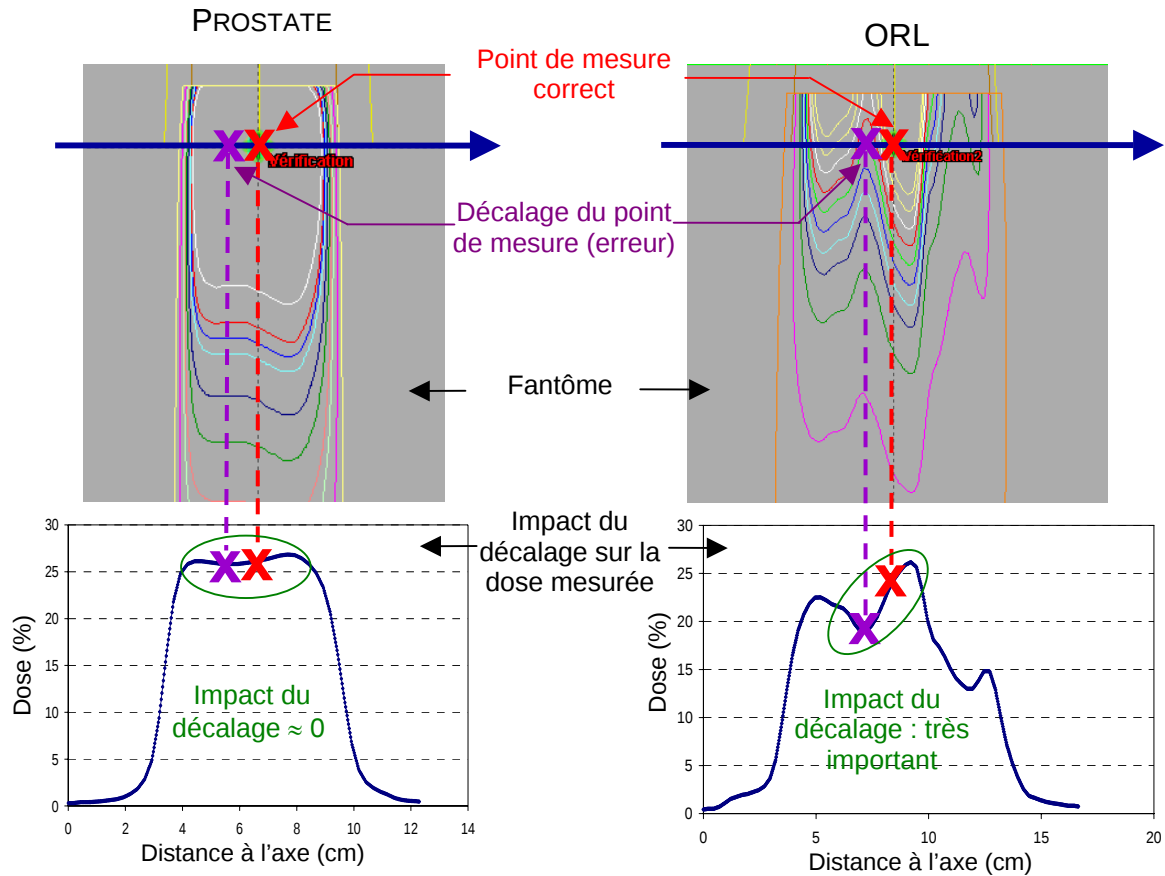


Figure 3. 25 : Figure illustrant l'impact d'une légère erreur de positionnement de la chambre d'ionisation dans le cas d'un faisceau peu modulé (prostate) et dans le cas d'un faisceau très modulé (ORL). Dans le cas du faisceau très modulé de l'ORL, cette légère erreur de positionnement du détecteur entraînera une différence importante au niveau de la dose mesurée (différence quasiment non visible sur le faisceau peu modulé (prostate)).

Cette deuxième hypothèse nous a alors conduit à étudier l'influence du gradient de dose autour du point de mesure, sur les écarts observés entre la dose calculée et la dose mesurée ($\Delta(\%)$). L'objectif de cette étude sera de déterminer si ce gradient est (en partie au moins), responsable de la faible performance du processus de délivrance de la dose en ORL. Le cas échéant, cette étude devrait nous permettre de proposer des solutions visant à améliorer le centrage et la dispersion de ce processus, afin d'améliorer sa capabilité. Cette étude sera présentée dans le chapitre III.

L'exemple de la Figure 3. 25 remet également en cause l'utilisation d'un détecteur ponctuel pour mesurer la dose dans des faisceaux très modulés. Ainsi, les détecteurs planaires permettant de mesurer la dose en 2D, prennent toute leur importance. Une première étude visant à évaluer la capabilité de nos détecteurs 2D (films radiographiques et détecteur portal), sera présentée dans le chapitre IV.

Enfin, on peut faire une dernière remarque concernant les hypothèses de calcul des indices de capabilité.

On peut se demander d'une part, si la cible à atteindre pour ces indices (fixée ici à 1, comme dans l'industrie) n'est pas trop stricte pour le problème complexe de la mesure de la dose dans un champ modulé. En effet, cette cible fixée à 1, implique (dans le cas d'une loi

normale centrée sur la valeur cible), que seules 0,27% des valeurs soient hors tolérances. Or, en pratique pour les contrôles qualité des traitements de l'ORL, on accepte qu'environ 5% des valeurs soient en dehors des tolérances.

On peut se demander d'autre part, si les tolérances fixées actuellement à 4% ne devraient pas être adaptées en fonction de la complexité du traitement du patient, tout en tenant compte du matériel et de la méthode utilisés : devraient-elles être plus strictes pour les traitements de la prostate que pour les traitements de l'ORL ? Ceci relève d'une problématique différente de celle de notre thèse, et seules les institutions référentes ont la légitimité pour proposer une réponse à cette question.

II.7. Synthèse et conclusion

L'étude présentée dans ce chapitre nous a permis de mettre en avant différents résultats, intéressants pour la suite de notre étude.

Ainsi, après avoir vérifié que la chambre d'ionisation utilisée était un détecteur statistiquement capable en terme de répétabilité et de reproductibilité, nous avons montré que la distribution des $\Delta(\%)$ pouvait être approximée par une loi normale.

Nous avons ensuite montré, à l'aide de différentes cartes de contrôle, que nos processus de délivrance de la dose pour les traitements de la prostate et de l'ORL, étaient stables (c'est-à-dire qu'hormis les causes assignables bien identifiées, tous les autres points étaient à l'intérieur des limites de contrôle). Ceci implique que **nos deux processus de traitement (« prostate » et « ORL ») sont sous contrôle et que l'on peut prévoir leur évolution.**

L'étude de la performance des processus a ensuite montré que le processus de délivrance de la dose en ORL, n'est pas statistiquement capable lorsque la cible des indicateurs de performance est fixée à 1 et lorsque les tolérances sont fixées à $\pm 4\%$. **Le processus de délivrance de la dose pour les traitements de l'ORL est donc stable mais non capable à partir de ces définitions, ce qui implique que son évolution est prévisible, mais pas à l'intérieur des tolérances. Sur la base de ces résultats, une réduction du nombre de contrôles ne peut pas être envisagée dans le cas des traitements de l'ORL au Centre Alexis Vautrin.**

Il est donc nécessaire d'améliorer le centrage et la dispersion du processus afin de le rendre capable selon les définitions énoncées ci-dessus. Dans ce but, nous étudierons dans le chapitre III, l'influence du gradient de dose autour de la chambre d'ionisation, et nous nous intéresserons dans le chapitre IV, aux détecteurs 2D.

En ce qui concerne les traitements de la prostate, nous avons montré en revanche, que le processus de délivrance de la dose était capable. **Ainsi, le processus de délivrance de la dose des traitements de la prostate est à la fois stable et capable, ce qui implique que son évolution est prévisible et est conforme aux tolérances. Ce résultat nous permet d'affirmer objectivement, qu'une réduction du nombre de contrôles peut être envisagée pour les traitements de la prostate au Centre Alexis Vautrin.**

Nous étudierons alors dans le chapitre III, l'efficacité de détection des cartes de contrôle afin de déterminer, en tenant compte des risques statistiques, quel type de réduction de contrôles pourrait être envisagée : serait-il préférable de réduire le nombre de faisceaux contrôlés par patient tout en contrôlant tous les patients, ou de réduire le nombre de patients contrôlés tout en continuant à contrôler tous leurs faisceaux ?

Chapitre III Amélioration et Rationalisation du processus de vérification de la dose absolue en RCM

Introduction

Ayant souligné la difficulté que pose la mesure d'une dose ponctuelle dans un champ très modulé, nous allons dans un premier temps, tester l'impact de la modulation sur les écarts observés entre la dose calculée et la dose mesurée. Nous proposerons ensuite la mise en place de méthodes permettant d'améliorer la performance et la fiabilité de la mesure de la dose absolue ponctuelle, surtout dans le cas des faisceaux ORL.

Dans un second temps, l'hypothèse d'une réduction des contrôles, concernant uniquement les traitements de la prostate (puisque nous avons vu que le processus est stable et capable), est évaluée.

III.1. Identification des facteurs de variabilité

Dans le but d'entreprendre des actions visant à améliorer les résultats des contrôles pré-traitement, nous avons dans un premier temps, identifié les différents facteurs de variabilité ayant une influence potentielle sur les $\Delta(\%)$ (écarts entre la dose calculée et la dose mesurée), au niveau de chacune des étapes du processus, c'est-à-dire :

- Au niveau de la **planification du traitement sur le TPS** ;
- Au niveau du **transfert des données** vers l'accélérateur, via le système Record&Verify ;
- Au niveau de la **mesure de la dose** en un point avec la chambre d'ionisation (CI).

Ces facteurs de variabilité ont ensuite été classés en trois catégories, comme le montre la Figure 3. 26 :

- Les facteurs externes : ce sont les facteurs que l'on subit ;
- Les facteurs internes : ce sont les facteurs que l'on peut maîtriser ;
- Les facteurs du protocole : ce sont les facteurs que l'on peut maîtriser, mais qui sont fixes pendant l'expérience. Ici, ces facteurs correspondent à des contrôles qualité obligatoires (fiabilité du réseau et maintenance de l'accélérateur).

C'est donc grâce à des actions entreprises pour maîtriser les facteurs internes, que nous pourrions améliorer la performance de nos processus.

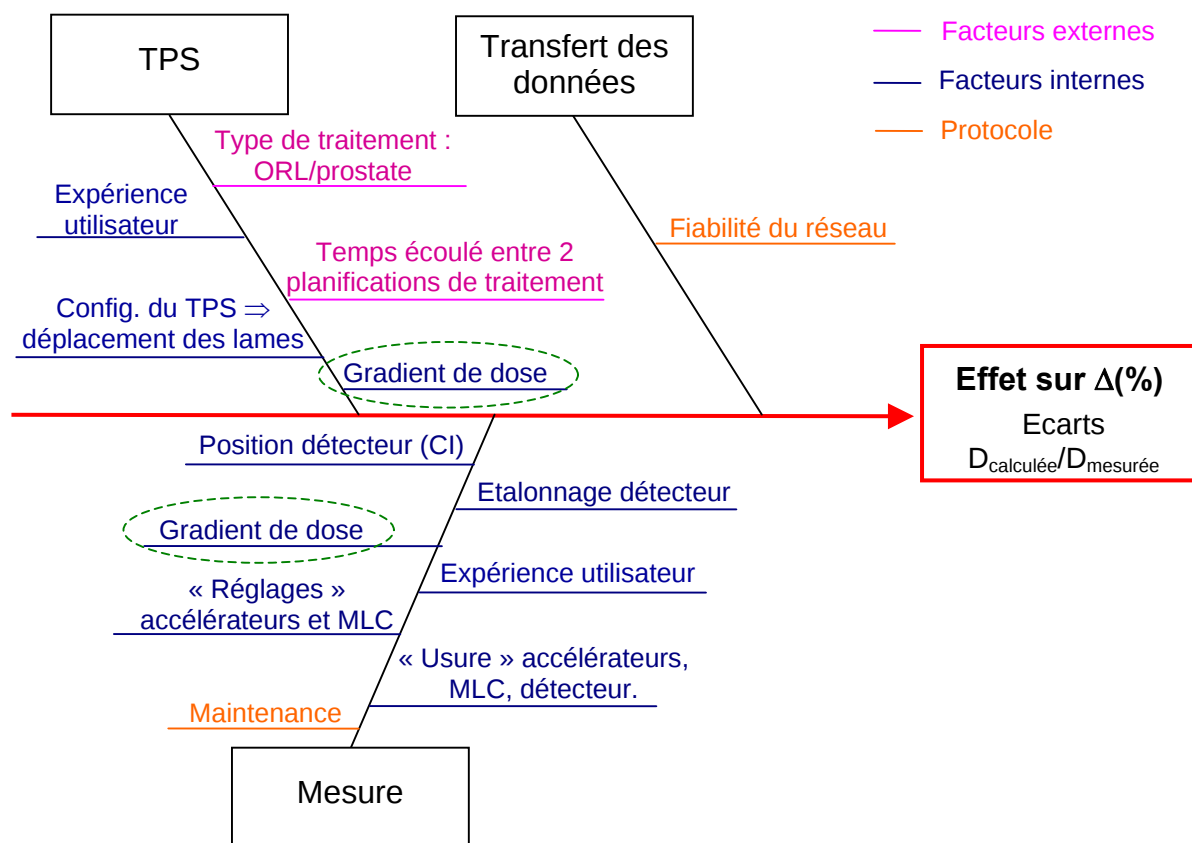


Figure 3. 26 : Diagramme cause-effet du processus de vérification de la dose absolue en RCMI.

Ce diagramme a été réalisé conjointement avec les physiciens du Centre Alexis Vautrin. La liste des causes ayant une influence sur les $\Delta(\%)$ n'est pas exhaustive, elle pourra s'enrichir grâce au retour d'expérience d'autres centres.

Pour maîtriser les facteurs internes cités ci-dessus, des mesures peuvent être entreprises. En voici quelques exemples :

- L'expérience de l'utilisateur peut par exemple être améliorée grâce à la mise en place de formations ;
- La conformité de l'étalonnage du détecteur peut être assurée en comparant régulièrement les résultats obtenus avec ceux d'autres détecteurs de référence et en faisant réétalonner régulièrement le détecteur par un laboratoire agréé ;
- Les « réglages » de l'accélérateur et du MLC peuvent être vérifiés grâce à un suivi régulier des résultats des contrôles qualité de ces deux éléments.
- L'« usure » de certains éléments de l'accélérateur, du MLC (ou même du détecteur) peut être prévenue par des maintenances préventives régulières de ces éléments (et des contrôles qualité).
- L'impact d'une maintenance sur la dose mesurée, même s'il s'agit d'un facteur qui relève du protocole (car la maintenance est obligatoire) peut être contrôlé en effectuant des vérifications spécifiques (selon le type d'intervention de maintenance), avant la reprise des traitements.

Les différentes mesures énoncées ci-dessus, pour maîtriser les facteurs de variabilité internes, répondent généralement à des procédures rigoureuses, déjà mises en place.

Néanmoins, pour maîtriser les facteurs suivants :

- L'influence du gradient de dose
 - La position du détecteur
- } les procédures ne sont pas établies.

En effet, en pratique, c'est à partir d'une inspection visuelle de la forme des isodoses (méthode subjective), que l'on détermine si le gradient de dose est trop élevé pour permettre une mesure fiable, et s'il nécessite par conséquent, un déplacement du point de mesure dans une zone à gradient plus faible.

Le gradient de dose, lequel a un impact direct sur une erreur de positionnement du détecteur, est donc maîtrisé par une procédure subjective.

Dans le paragraphe suivant, nous allons nous intéresser précisément à l'étude du gradient de dose, afin de **quantifier objectivement** son influence sur les $\Delta(\%)$, de façon à définir **une valeur seuil** au-delà de laquelle le point de mesure doit être déplacé pour obtenir un résultat fiable. Nous recherchons donc à établir une procédure objective.

III.2. Etude de l'influence du gradient de dose à proximité du point de mesure

III.2.1. Objectifs

L'objectif premier de cette étude est de mettre en place un Indicateur de Gradient de Dose (IGD) chiffré dont l'utilisation permette d'améliorer la performance du processus de mesure de la dose absolue (centrage et dispersion).

En effet, cet IGD a pour but de renseigner sur la valeur du gradient de dose autour du point de mesure, *avant de débiter les contrôles qualité*, de façon à prévoir les écarts observés entre la dose calculée et la dose mesurée et à déterminer objectivement lorsque le point de mesure doit être déplacé vers une zone à gradient plus faible, pour obtenir une mesure plus fiable.

III.2.2. Méthode : Mise en place d'un Indicateur de Gradient de Dose (IGD) à proximité du point de mesure

Nous avons défini un indicateur simple appelé **Indicateur de Gradient de Dose (IGD)** qui a pour but de quantifier la variation de la dose dans un rayon de 5 mm autour du point de mesure, i.e. autour de la position de la chambre d'ionisation. Cet indicateur a été déterminé à partir des cartes de fluence calculées par le TPS Eclipse/Helios à une profondeur de 4 cm, étant donné que le but est de pouvoir prédire la valeur du gradient, avant de réaliser les contrôles qualité.

Afin de rendre le calcul de l'IGD rapide, les valeurs de dose ont été relevées en 5 points seulement : au niveau du point de mesure et au niveau de 4 autres points situés dans un rayon de 5 mm autour de ce point de mesure, dans les directions antéro-postérieure et latérales, comme on peut le voir sur la Figure 3. 27. Cette distance de 5 mm a été choisie par

consensus, de façon à être suffisamment proche du point de mesure pour que l'IGD puisse avoir un effet sur les $\Delta(\%)$ (écarts relatifs entre la dose calculée et la dose mesurée), et suffisamment loin pour qu'il soit toujours valide, même dans le cas d'une légère erreur de positionnement (1 mm) de la chambre d'ionisation (de diamètre interne 5,5 mm).

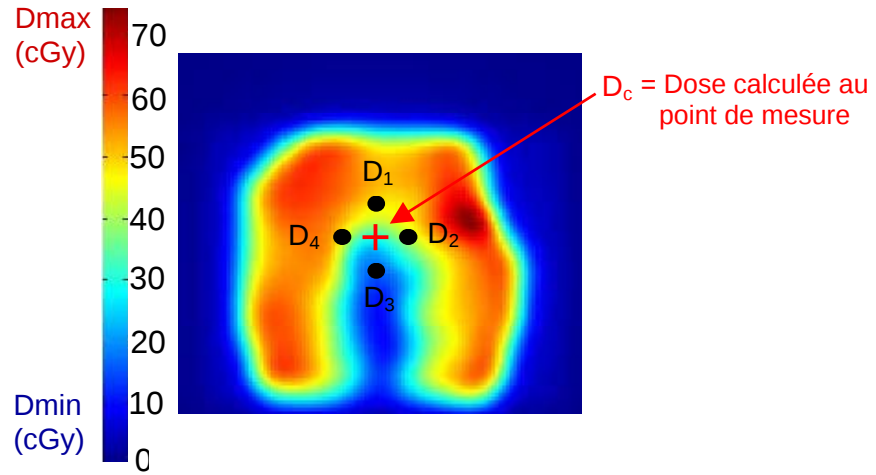


Figure 3. 27 : Exemple d'un faisceau très modulé où l'on peut visualiser la position des points utilisés pour le calcul de l'IGD. La valeur de l'IGD semble être ici un facteur important expliquant les écarts potentiels ($\Delta(\%)$) entre la dose calculée et la dose mesurée.

La formule du calcul de l'Indicateur de Gradient de Dose (IGD) est la suivante :

$$\text{IGD} = \sqrt{\frac{1}{4} \left[\sum_{i=1}^4 (D_i - D_c)^2 \right]} \quad \text{Equation 3. 15}$$

où D_c est la dose calculée au niveau du point de mesure, et D_i (pour $i=1$ à 4) est la dose calculée au niveau des 4 points situés autour de D_c .

L'IGD représente donc la variation de la dose entre chacun de ces 4 points et le point de mesure D_c . On peut le voir comme un calcul d'écart-type où la valeur moyenne est remplacée par la valeur de la dose calculée au niveau du point de mesure (D_c).

L'IGD a été calculé pour 72 faisceaux de traitement de la prostate ainsi que pour 72 faisceaux de traitement ORL, puis l'influence de l'IGD sur les $\Delta(\%)$, a été évaluée.

III.2.3. Résultats

Les résultats de l'analyse des IGD, calculés sur l'ensemble des 72 faisceaux de traitement de la prostate et de l'ORL, sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3. 5 : Tableau représentant les résultats des IGD calculés sur l'ensemble des 72 faisceaux de traitement de la prostate et de l'ORL.

	Prostate	ORL
IGD (cGy/5 mm)	Moyen : 0,8 Min : 0,2 Max : 2	Moyen : 4,7 Min : 0,5 Max : 16

Cet analyse montre que la valeur de l'IGD moyen est significativement plus élevée pour les faisceaux ORL (4,7 cGy/5 mm avec des valeurs s'étendant de 0,5 à 16 cGy/5 mm) que pour les faisceaux de la prostate (0,8 cGy/5 mm avec des valeurs s'étendant de 0,8 à 2 cGy/5 mm).

Ces résultats confirment donc objectivement que les faisceaux de traitement de l'ORL sont significativement plus modulés que les faisceaux de la prostate.

L'influence de l'IGD sur les $\Delta(\%)$ est présentée sur la Figure 3. 28 pour les traitements de la prostate et de l'ORL.

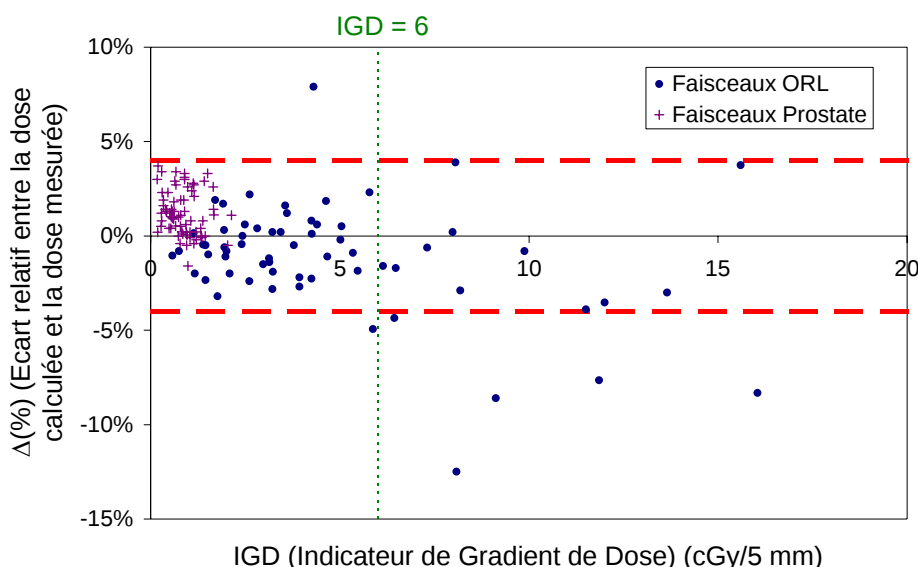


Figure 3. 28 : Influence de l'IGD sur les $\Delta(\%)$ pour les 72 faisceaux de traitement de la prostate et de l'ORL.

En ce qui concerne les faisceaux de traitement de la prostate, nous pouvons constater qu'il n'y a pas d'influence de l'IGD sur les $\Delta(\%)$. En effet, les valeurs des $\Delta(\%)$ sont distribuées aléatoirement pour l'ensemble des valeurs des IGD, et aucune valeur de $\Delta(\%)$ n'excède les tolérances cliniques ($\pm 4\%$).

En ce qui concerne les faisceaux de traitement de l'ORL, nous pouvons clairement distinguer deux groupes de données qui peuvent être séparées par un seuil d'IGD de 6 cGy/ 5 mm. En effet, en dessous de ce seuil, les valeurs des $\Delta(\%)$ sont nombreuses, proches de zéro et distribuées uniformément alors qu'au dessus de ce seuil, elles sont plus élevées en valeurs absolues, et beaucoup plus dispersées. De plus, pour un IGD < 6 cGy/ 5 mm, nous pouvons quantifier que la proportion de faisceaux ayant des résultats en dehors des tolérances est de seulement 5/56 i.e. 3,6% contre 5/16 i.e. 31% pour un IGD > 6 cGy/5 mm. **Ces résultats montrent qu'au-delà de ce seuil d'IGD de 6 cGy/5 mm, la variabilité des $\Delta(\%)$ est plus importante, ce qui implique que la cohérence des résultats ne peut pas être assurée.**

III.2.4. Solutions proposées pour améliorer la performance du processus de vérification de la dose absolue en ORL

Suite aux résultats de l'étude présentée ci-dessus, nous proposons, dans le but d'améliorer le centrage et la dispersion du processus de contrôle de la dose absolue en ORL, d'évaluer systématiquement – avant de débiter les contrôles qualité – la valeur de l'IGD autour du point de mesure. Ainsi, dans le cas où ce dernier est supérieur à 6 cGy/5 mm, nous suggérons de déplacer le point de mesure dans une zone moins modulée, où l'IGD est inférieur à cette valeur seuil. Ceci devrait permettre d'obtenir des mesures de dose plus fiables, et par conséquent des écarts entre la dose calculée et la dose mesurée, plus proches de la valeur cible (0%), et moins dispersés. Ceci montre que le gradient de dose autour du point de mesure est bien l'une des causes perturbant le processus de mesure et entraînant ainsi une faible « capacité long terme ». Ce gradient de dose pourrait donc expliquer les faibles valeurs des indices de performance calculées pour le processus de délivrance de la dose. En effet, celles-ci avaient parfois été calculées à partir de mesures effectuées dans des régions où l'IGD était supérieur à 6 cGy/5 mm.

On peut supposer qu'avec la démarche proposée pour utiliser l'IGD, on devrait améliorer la « capacité long terme » du processus de mesure, et donc améliorer la valeur des indices de performance du processus de délivrance de la dose.

Il est important de noter que la valeur seuil de 6 cGy/5 mm a été obtenue à partir des résultats des contrôles qualité du CAV. Ainsi, bien que le calcul de l'indicateur IGD soit général, la détermination de la valeur seuil devra être déterminée à partir des données spécifiques à chaque centre, afin de tenir compte du matériel et des méthodes utilisés.

Enfin, cette influence du gradient de dose sur la fiabilité d'une mesure ponctuelle, met en évidence la nécessité de compléter cette mesure 1D, par une mesure 2D (film, imageur portal, matrice de chambres d'ionisation...), en particulier pour les faisceaux de traitement très modulés. En effet, l'analyse de la distribution de dose en 2D donne un résultat global de la concordance entre les isodoses calculées et les isodoses mesurées, qui pourrait aider à identifier des écarts dus par exemple à l'effet « tongue and groove », qui n'auraient pas pu être identifiés avec la seule analyse 1D. Ceci devrait donc participer également à l'augmentation de la sécurité des traitements.

III.3. Efficacité statistique des cartes de contrôle

III.3.1. Objectif

Nous avons montré précédemment (chapitre II) qu'une réduction du nombre de contrôles pouvait être envisagée pour les traitements de la prostate, étant donné que l'évolution du processus est prévisible (processus stable) et est conforme aux tolérances cliniques (processus capable).

L'objectif de ce paragraphe est maintenant de déterminer, en tenant compte des risques statistiques, quel type de réduction de contrôle pourrait être envisagé. Nous étudierons pour cela, deux hypothèses différentes de réduction de contrôle :

- Hypothèse 1 : Réduction du nombre de *faisceaux* contrôlés par patient, tout en continuant à contrôler systématiquement tous les *patients*.
- Hypothèse 2 : Réduction du nombre de *patients* contrôlés, tout en continuant à contrôler systématiquement tous leurs *faisceaux*.

Pour évaluer ces deux hypothèses, nous avons utilisé un outil statistique : **les courbes d'efficacité des cartes de contrôles**, lesquelles constituent un outil de choix dans l'industrie, pour déterminer la taille de l'échantillonnage optimal des contrôles (par exemple la taille des échantillons à prélever). Ces courbes ont pour but de déterminer le meilleur compromis entre le coût du contrôle et l'**efficacité** des cartes à détecter de petits décentrages.

Ainsi, nous avons établi des courbes d'efficacité de nos cartes de contrôle, afin de déterminer si les hypothèses 1 et 2, de réduction de contrôle pouvaient être envisagées.

III.3.2. Méthode

Nous avons construit deux séries de courbes d'efficacité dont le but est de mesurer, pour chaque hypothèse de réduction des contrôles, la sensibilité avec laquelle un dérèglement de la moyenne du processus peut être détecté à partir de la carte de contrôle aux valeurs individuelles et à partir de la carte EWMA.

La méthode de construction de la courbe d'efficacité établie pour notre groupe « témoin », c'est-à-dire l'échantillon de valeurs pour lequel les contrôles ont été réalisés à 100% (contrôle de tous les faisceaux de tous les patients), est détaillée ci-dessous en 5 étapes:

1. Etablissement des limites des cartes de contrôle.

Afin de nous rapprocher le plus possible des conditions cliniques d'utilisation de la MSP, nous avons utilisé les résultats de nos propres contrôles qualité des traitements de la prostate (moyenne des $\Delta(\%) = 0,48\%$ et écart-type = 1,12%), pour calculer les limites de contrôle des cartes aux valeurs individuelles et EWMA. Ces limites ont ensuite été fixées définitivement, et elles seront utilisées pour distinguer les causes aléatoires des causes assignables.

2. Simulation d'un premier échantillon de valeurs, soumis à aucun dérèglement.

Nous avons simulé un échantillon de 1000 valeurs suivant une loi de distribution normale, ayant pour paramètres la moyenne et l'écart-type de nos résultats de contrôle qualité de la prostate. Cet échantillon de valeurs est donc représentatif de nos résultats : aucun dérèglement ne lui a été attribué.

3. Simulations de plusieurs échantillons, soumis à des dérèglements croissants de la valeur moyenne.

Nous avons ensuite continué à simuler des échantillons de 1000 valeurs distribués selon la loi normale, mais cette fois, soumis à des dérèglements croissants de la valeur moyenne (mesurés en nombre d'écart-types (σ)) et égaux à : 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3 et 3,5 σ . Notons que l'écart-type de ces différentes distributions simulées, est toujours fixe et égal à sa valeur initiale (1,12%).

4. Evaluation de la proportion de valeurs située à l'intérieur des limites, pour chacun des dérèglements.

Pour chaque échantillon de 1000 valeurs, et pour chaque dérèglement de la valeur moyenne, nous avons évalué le pourcentage p de valeurs qui était à l'intérieur des limites de contrôles (i.e. entre la LCI et la LCS). p représente la probabilité d'acceptation de l'échantillon, c'est-à-dire la probabilité de ne pas détecter une dérive.

5. Tracé de la courbe d'efficacité.

Nous avons alors tracé les courbes d'efficacité de nos deux cartes de contrôle (valeurs individuelles et EWMA), en représentant la probabilité d'acceptation de chaque échantillon, en fonction du dérèglement de la moyenne (en nombre d'écart-types (σ)).

Afin de tracer les courbes d'efficacité correspondantes à notre hypothèse 1 : réduction du nombre de *faisceaux contrôlés* (*tous les patients étant contrôlés*), nous avons répété les étapes du point 2 au point 5, en simulant des échantillons de 1000 valeurs dans lesquels successivement, seuls les résultats de 4 faisceaux parmi les 5 habituellement utilisés pour un traitement de la prostate, puis seulement 3 faisceaux/5, puis 2/5, puis 1/5, ont été sélectionnés aléatoirement.

De la même façon, nous avons également tracé les courbes d'efficacité correspondantes à notre hypothèse 2 : réduction du nombre de *patients contrôlés* (*5 faisceaux/5 étant contrôlés*) en sélectionnant les résultats de 1 patient sur 2 puis de 1 patient sur 3.

Toutes ces courbes d'efficacité ont été calculées à la fois pour la carte aux valeurs individuelles, et pour la carte EWMA et sont présentées sur la Figure 3. 29 (A) et (B) respectivement.

III.3.3. Résultat

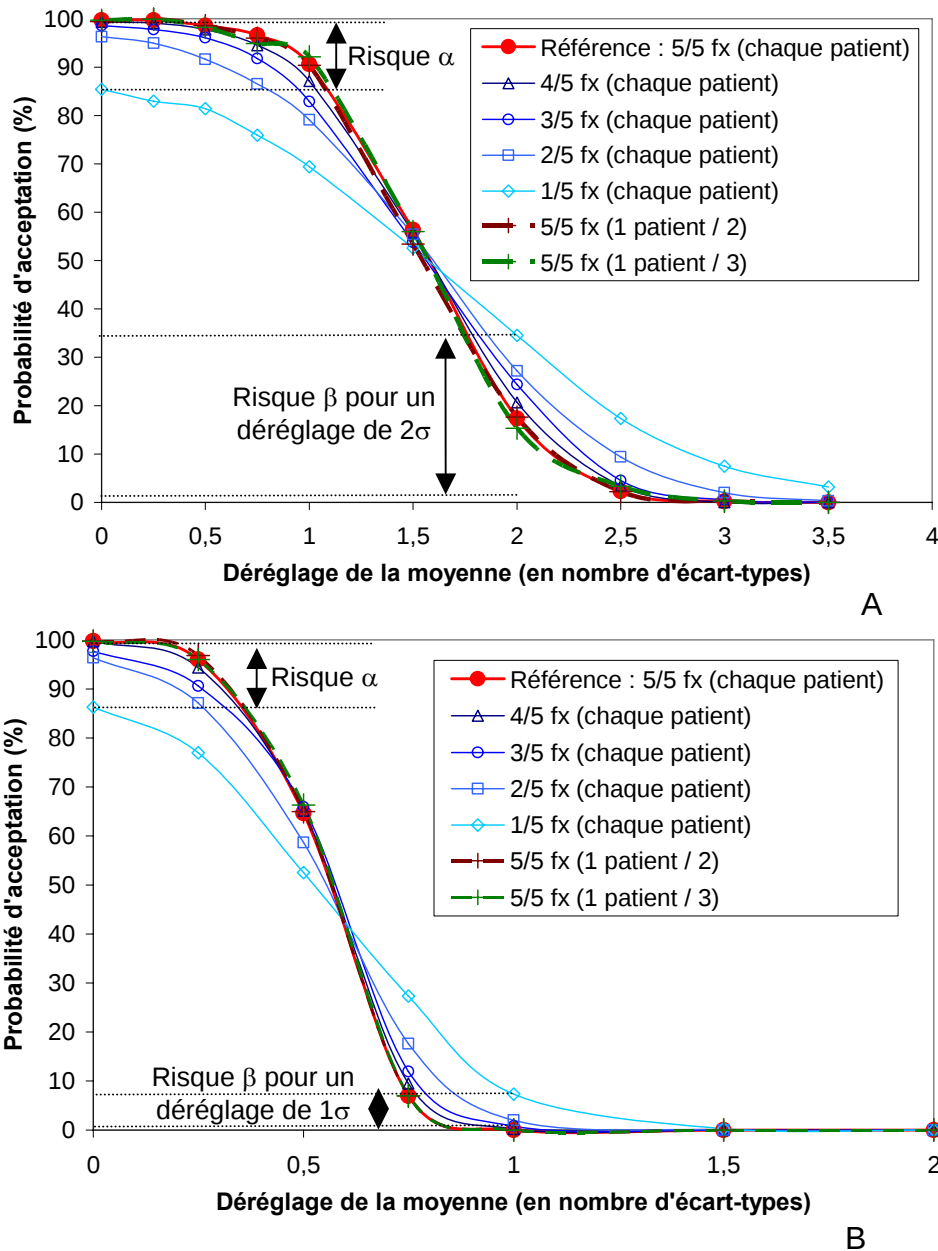


Figure 3. 29 : Courbes d'efficacité de la carte aux valeurs individuelles (A) et de la carte EWMA (B). Les risques α et β sont représentés dans le cas le plus défavorable i.e. le contrôle de 1 faisceau sur 5 (tout en contrôlant chaque patient).

Dans un premier temps, on peut comparer les courbes d'efficacité de la carte aux valeurs individuelles et de la carte EWMA, pour notre groupe témoin (c'est-à-dire le groupe pour lequel aucune réduction de contrôle n'a été entreprise (contrôles à 100%)).

Cette comparaison nous permet de confirmer clairement que la carte EWMA permet de détecter des dérives plus fines que la carte aux valeurs individuelles. En effet, une dérive de la moyenne de 1σ sera détectée sur 100% des valeurs avec la carte EWMA (probabilité

d'acceptation égale à 0%) alors qu'elle ne sera détectée que sur 8% des valeurs avec la carte aux valeurs individuelles (probabilité d'acceptation égale à 92%).

Dans un second temps, nous avons analysé les courbes d'efficacité simulant les deux types de réduction de contrôle, afin de déterminer si en termes de risques statistiques, il est préférable de réduire le nombre de *faisceaux contrôlés tout en contrôlant tous les patients*, ou de réduire le nombre de *patients contrôlés tout en contrôlant tous les faisceaux*. Dans ce but, nous avons évalué l'impact de ces deux types de réduction de contrôle, sur les deux catégories de risques que nous rappelons ci-dessous :

- le risque alpha (α) (ou risque de première espèce), qui est le risque de conclure à un dérèglement alors qu'il n'y en a pas (risque de faux positifs) ;
- le risque beta (β) (ou risque de seconde espèce), qui est le risque de ne pas conclure à un dérèglement alors qu'il y en a un (risque de faux négatifs).⁸

Ces deux risques doivent donc être maîtrisés afin :

- de ne pas entreprendre un réglage sur un processus déjà réglé, ce qui conduirait en fait, à dérégler le processus ;
- d'entreprendre un réglage lorsque le processus est bel est bien dérégulé.

Les courbes d'efficacité de la carte de contrôle aux valeurs individuelles et de la carte EWMA montrent toutes deux qu'une diminution du nombre de faisceaux contrôlés, implique une augmentation des risques α et β , par comparaison à ceux obtenus par notre groupe témoin. Ce résultat était prévisible puisque plus le nombre de faisceaux contrôlés diminue, plus le calcul de la moyenne et de la dispersion des valeurs devient imprécis, entraînant alors une augmentation des risques de faux positifs (risque α) et des risques de faux négatifs (risque β). **Une réduction du nombre de faisceaux contrôlés par patient, introduirait donc une variabilité trop importante dans les résultats, pour permettre une détection efficace des dérives du processus. On ne peut donc pas envisager de réduire le nombre de faisceaux contrôlés par patient.**

A contrario, l'espacement des contrôles dans le temps, qui consiste à ne contrôler que 1 patient sur 2 ou 1 patient sur 3 (tout en contrôlant tous leurs faisceaux), n'affectera pas les risques α et β puisque ceux-ci sont identiques à ceux obtenus par notre groupe témoin (pour la carte aux valeurs individuelles ainsi que pour la carte EWMA). En effet, on constate que les courbes d'efficacité de notre groupe témoin sont superposées avec celles obtenues par les simulations de réduction de contrôle à 1 patient sur 2 et 1 à patient sur 3.

Ce résultat nous permet de déterminer statistiquement, que dans le cas du Centre Alexis Vautrin (centre dont nous avons pu analyser les résultats des contrôles à l'aide de la MSP), les contrôles pré-traitement de la dose absolue pourraient être espacés à 1 patient sur 2 ou à 1 patient sur 3 pour les traitements de la prostate, sans augmenter les risques de détecter un dérèglement qui n'existe pas ou de ne pas détecter un dérèglement qui existe [193]. Ceci sous réserve bien entendu, que le processus soit toujours suivi à l'aide des cartes de contrôle.

⁸ La quantification de ces deux types de risque rappelle également les courbes ROC souvent utilisées en médecine, pour évaluer la sensibilité et la spécificité d'un test diagnostique par exemple. Ainsi, les courbes ROC consistent à évaluer la sensibilité (Se) du test, c'est-à-dire l'effectif de vrais positifs parmi les malades, en fonction de l'effectif de faux positifs parmi les non-malades ($1 - \text{Spécificité} = 1 - \text{Sp}$). L'objectif commun des courbes d'efficacité et des courbes ROC est donc de comparer des techniques ou diagnostics dans leur capacité à détecter l'ensemble des vrais positifs en limitant au mieux les risques de faux positifs (α) et de faux négatifs (β).

III.3.4. Discussion

En pratique, en plus de la réponse statistique, d'autres aspects concernant la responsabilité envers le patient et l'organisation des contrôles de qualité au sein du service, doivent être pris en compte avant de prendre la décision de réduire ces contrôles. En effet, dans le cas d'une réduction des contrôles pré-traitement (réduction du nombre de patients contrôlés), il est impératif que des « **barrières de sécurité** » constituées par des contrôles qualité plus généraux que ceux réalisés patient par patient, soient bien mis en œuvre. Ces contrôles complémentaires pourraient par exemple, comprendre :

- des contrôles mécaniques et dosimétriques, réguliers et précis du collimateur multilame (MLC) (effectués de plus, après chaque maintenance de l'accélérateur et du MLC),
- le contrôle d'un plan de traitement « type prostate » et « type ORL », vérifié régulièrement pour s'assurer de la stabilité du processus dans le temps ;
- un double calcul du nombre d'UM, et de la distribution de dose ;
- le contrôle de la reproductibilité de la mesure du détecteur ;

Ces contrôles étant plus génériques que les contrôles pré-traitement spécifiques à chaque patient, leur suivi dans le temps à l'aide des outils de la MSP tels que les cartes de contrôle et les indices de performance, représentera un outil précieux supplémentaire pour évaluer la performance du processus et la maintenir dans le temps.

De cette façon, on pourrait tendre vers une rationalisation des contrôles pré-traitement permettant de réduire le temps consacré à ces contrôles, tout en garantissant une sécurité optimale des traitements.

Il faut toutefois être conscients, que vu le contexte actuel de la radiothérapie française, de telles réductions de contrôles (réduction du nombre de patients contrôlés) ne sont pas envisageables sur le court terme.

Néanmoins, certains centres hospitaliers étrangers ont déjà mis en place ce type de réduction de contrôle. On peut par exemple citer le centre « Clatterbridge Center for Oncology » (Bebington (à proximité de Liverpool), Angleterre) qui, après avoir acquis une bonne expérience de la RCMI pour les traitements de la prostate, effectue à présent les contrôles pré-traitement pour 1 patient sur 5 seulement. Pour les 4 patients intermédiaires, seule une vérification de la dose calculée par le TPS à l'aide d'un logiciel de double calcul d'UM, est réalisée.

Dans un cadre plus général, il est important de souligner que la décision de réduire le nombre de contrôles appartient à chaque centre hospitalier. **Nous suggérons, pour plus de sécurité, que cette décision ne soit prise qu'après réalisation d'une étude MSP du processus de délivrance de la dose, effectuée à partir des propres résultats du centre.**

L'étude rétrospective présentée dans ce chapitre, a permis de montrer la faisabilité et l'intérêt de l'utilisation de la MSP, dans le cadre de l'analyse du processus de délivrance de la dose en RCMI (à l'aide des mesures par chambre d'ionisation). Il est à présent intéressant de « standardiser » (pour reprendre le terme de la démarche DMAICS) cette méthode, en la rendant accessible à d'autres centres – par l'intermédiaire de la création d'un module informatique – et en étendant son utilisation à l'analyse des distributions de dose en 2D.

Chapitre IV Implémentation de la méthode MSP et Perspectives

Ce chapitre présente dans un premier temps, l'implémentation de la méthode MSP dans un module informatique permettant l'analyse automatique en temps réel, c'est-à-dire *pendant la réalisation des contrôles*, des résultats des contrôles pré-traitement. Ce module est, pour le moment, dénommé « module MSP ». Il a été conçu pour être intégré dans le TPS ISOgray (DOSisoft s.a), ou utilisé indépendamment.

Dans un second temps, nous étendrons l'utilisation de la méthode MSP à l'analyse des résultats des contrôles pré-traitement en 2D. Nous débiterons pour cela, une étude de faisabilité, dont la première étape – qui consiste à étudier la capacité des détecteurs planaires : films radiographiques et système d'imagerie portale électronique – est présentée dans ce chapitre.

IV.1. Développement d'un « module MSP »

IV.1.1. Objectifs

La création d'un module informatique a été entreprise afin d'étendre l'accès à la méthode MSP, à d'autres centres, et de pouvoir par la suite, facilement étendre l'application de la MSP à d'autres processus que celui des contrôles pré-traitement en RCMI. On peut en effet envisager d'utiliser cette méthode pour suivre de nombreux paramètres tels que les résultats des contrôles qualité de l'accélérateur, du MLC, des mesures de dose in-vivo...

Néanmoins dans cette étude, nous ne nous sommes intéressés qu'à l'analyse des résultats des contrôles pré-traitement de la dose absolue en RCMI (mesures par chambre d'ionisation).

Dans ce cadre, le « module MSP » a pour but d'analyser de façon automatique, et en temps réel, les résultats des contrôles de la dose absolue, à l'aide des outils de la MSP (cartes de contrôle et indices de performance). Il permet également d'assurer une sauvegarde de tous les résultats des contrôles, afin de garantir une traçabilité.

L'analyse des cartes de contrôle en temps réel, permettra de détecter et d'anticiper rapidement les dérives, et d'entreprendre simultanément des actions correctives ; l'analyse des indicateurs de performance permettra de déterminer objectivement si le processus évolue à l'intérieur des tolérances cliniques.

Ce module devrait donc aider chaque centre, à mettre en œuvre la démarche MSP pour aboutir à un processus stable et performant, c'est-à-dire prévisible et plus sécurisé.

Ces deux conditions : stabilité et performance, sont de plus les conditions nécessaires pour pouvoir envisager statistiquement une réduction du nombre de contrôles qualité. Par conséquent, cet outil MSP devrait également permettre à chaque équipe, de déterminer objectivement, et non pas uniquement par intuition ou par expérience, si le nombre de contrôles peut être réduit, en tenant compte des spécificités du matériel et des méthodes utilisés.

Ce module devrait donc permettre de faciliter, de sécuriser, puis de rationaliser l'analyse des contrôles pré-traitement de chaque centre, sans augmenter le temps à consacrer à l'analyse. En effet, il devrait remplacer l'utilisation de la feuille Excel qui est habituellement remplie pendant l'exécution des contrôles de qualité.

Notons que ce module s'adresse à la fois aux centres expérimentés en RCMI (qui disposent déjà de nombreux résultats de contrôles pré-traitement) et aux centres débutants cette technique.

Dans un avenir plus lointain, ce « module MSP » pourrait servir de base pour l'analyse de données multicentriques, c'est-à-dire provenant de plusieurs centres hospitaliers représentatifs de l'ensemble des centres français.

En effet, l'analyse par MSP de ces données multicentriques – triées au préalable pour obtenir des ensembles uniformes, en fonction du matériel et des méthodes utilisées – pourrait nous aider à établir des conclusions plus générales et éventuellement à faire des recommandations sur :

- la procédure de contrôle la plus adaptée à l'obtention d'un système stable et performant (incluant le matériel à utiliser (détecteurs, logiciels d'analyse...), la méthode de réalisation des contrôles et la méthode d'analyse des résultats) ;
- le choix des tolérances cliniques les mieux adaptées ;
- le nombre de contrôles minimums à faire (et fréquence associée) pour garantir un traitement optimal des patients ;
- ...

Dans le même ordre d'idée, on peut penser que la mise en commun des résultats de plusieurs centres expérimentés, pourrait représenter une base de données fiable, constituant une **référence**. Cette base de données pourrait par exemple servir d'une part, à fournir un ensemble de résultats de contrôles pré-traitement considéré comme « référent », et d'autre part, à établir des limites de référence des cartes de contrôle.

L'idée sous-jacente ici, serait de faire bénéficier les centres débutants la RCMI, de l'expérience des centres expérimentés, à travers l'utilisation de ces données de référence.

Ainsi, les centres débutants la RCMI pourraient, *dès le premier contrôle pré-traitement effectué*, évaluer la qualité de leurs résultats, en les comparant à ceux du groupe de référence (centres expérimentés), et en visualisant sur les cartes de contrôle, que leurs résultats se distribuent bien à l'intérieur des limites de référence. Ils pourraient ainsi s'assurer immédiatement de la fiabilité de leurs résultats ou au contraire, détecter instantanément une anomalie, une cause assignable, dans leur processus.

La mise en place de cette base de données de référence devrait donc constituer un gage de qualité et de sécurité, lors de la période d'apprentissage de la RCMI, où les risques d'erreur (systématiques) sont plus importants. Ces données de référence ne seraient néanmoins, utilisées qu'à titre indicatif, c'est-à-dire qu'elles ne remplaceraient pas les limites établies à partir des résultats du centre. Ainsi, lorsque le centre aurait acquis un nombre de résultats suffisant pour établir ses propres limites de contrôle, et obtenu un processus stable, les limites et les données de référence seraient retirées. Ces dernières pourraient toutefois être remises en place ponctuellement par la suite, afin de permettre à tous les centres, y compris les centres non débutants, de comparer leurs résultats avec les données de référence, pour plus de sécurité.

La méthode de construction du « module MSP » est présentée ci-dessous. Notons que pour le moment, ce module ne permet que l'analyse des contrôles de la dose absolue par chambre d'ionisation, puisque ce sont les seules données dont nous disposons pour l'analyse rétrospective, présentée dans les chapitres précédents. Néanmoins à terme, ce module est également prévu pour analyser les résultats des contrôles en 2D, en suivant notamment comme paramètre, le pourcentage de pixels ayant un indice gamma supérieur à 1.

IV.1.2. Méthode : conception du « module MSP »

Il comporte trois parties essentielles qui communiquent entre elles, par l'intermédiaire d'une base de données :

- La partie « formulaire » : qui permet de visualiser et d'insérer les résultats des contrôles pré-traitement de chaque patient. Cette partie génère la création de la base de données ;
- La partie « journal de bord » : qui permet une visualisation de l'ensemble des résultats des contrôles de tous les patients, à partir de la lecture des informations contenues dans la base de données ;
- La partie « contrôles qualité » : qui permet l'affichage des résultats des tests statistiques (test de normalité, cartes de contrôle et indices de performance), à partir de la lecture des informations lues dans la base de données.

Ainsi, le « **formulaire** » permet d'enregistrer le résultat d'un nouveau contrôle dans une base de données. Les informations contenues dans cette base de données sont alors lues par la partie « **journal de bord** » pour afficher les résultats de l'ensemble des patients, et par la partie « **contrôle qualité** » pour générer le test de normalité, les cartes de contrôle et les indices de performance (Figure 3. 30).

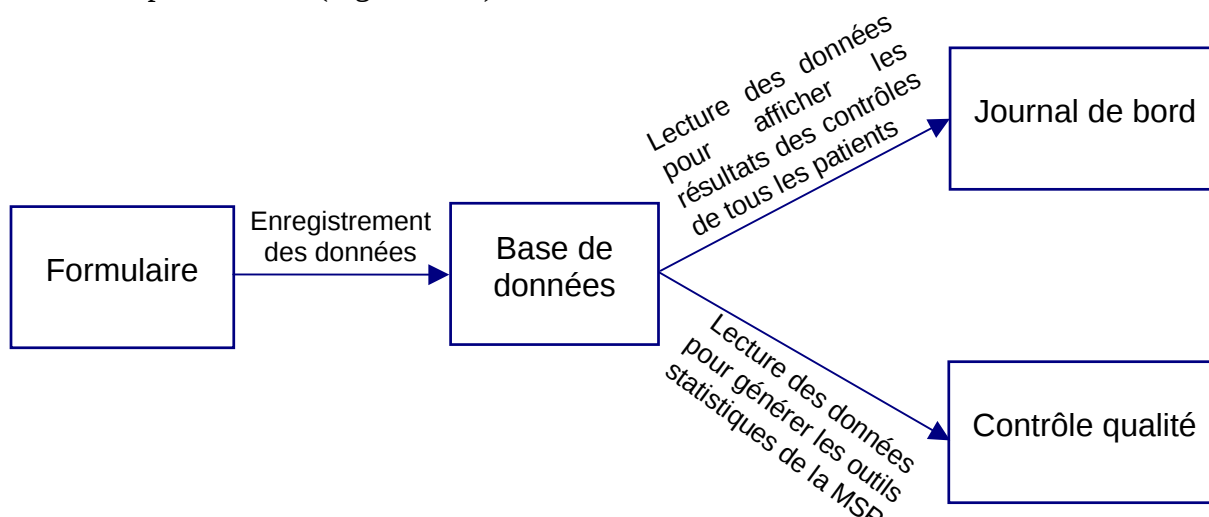


Figure 3. 30 : Principe de fonctionnement du « module MSP » et présentation des liens existant entre chacune des parties : « Formulaire », « Journal de bord » et « Contrôle qualité ».

L'implémentation de ce « module MSP » a été initiée par mademoiselle Jeanne-Luce Sakanga-Siatemoko, dans le cadre de son stage de Master 2 « Information Numérique en Entreprise », spécialité « Mesure Information et Certification » (INE MIC) que j'ai co-encadré [194]. La suite du développement a été reprise par monsieur Vincent Bricard-Vieu et monsieur Julien Rabine, ingénieurs développement (DOSIsoft s.a).

Le langage utilisé pour la programmation de ce module était le langage C++, avec la librairie Qt pour gérer l'interface graphique, ainsi que le langage PostgreSQL pour la création de la base de données.

IV.1.3. Résultats

Visuellement, le « module MSP » est constitué de deux panneaux principaux :

- un panneau divisé en deux sous parties et contenant dans la moitié supérieure : la partie « formulaire », et dans la moitié inférieure : la partie « journal de bord » ;
- un panneau contenant la partie « contrôle qualité ».

IV.1.3.1. Insertion d'un nouveau contrôle et visualisation de l'ensemble des résultats : « Formulaire » et « Journal de bord »

La partie « formulaire » contient toutes les informations relatives au contrôle d'un patient sélectionné dans le « journal de bord », c'est-à-dire : l'identité du patient, la date à laquelle le contrôle a été effectué, les particularités du traitement (le type de traitement (ORL, prostate, autres...), le nom du poste de traitement) ainsi que le nom de la personne ayant effectué le contrôle. Enfin, cette partie contient également les résultats des contrôles obtenus pour chaque faisceau, c'est-à-dire la valeur de la dose calculée par le TPS, la valeur de la dose mesurée, ainsi que l'écart relatif ($\Delta(\%)$) entre la dose calculée et la dose mesurée (calculé automatiquement).

Cette partie permet de plus de créer un nouveau contrôle en renseignant chacun des champs énoncés ci-dessus, puis de l'insérer dans la base de données. Une case « Commentaires » a été prévue afin que la personne effectuant les contrôles qualité, puisse noter des informations qui lui semblent importantes, et qui pourraient aider à l'analyse ultérieure des résultats (ex. : IGD, changement de détecteur...)

La partie « journal de bord » récapitule sous forme de tableau, les résultats de l'ensemble des contrôles enregistrés dans la base de données. Les contrôles affichés peuvent être filtrés selon un certain nombre de critères que l'utilisateur peut choisir (poste, type de traitement, période, nombre de contrôles). Ceci constitue la traçabilité des résultats des contrôles pré-traitement.

La Figure 3. 31 est une impression d'écran du « module MSP » permettant de visualiser le panneau présentant la partie « Formulaire » et « Journal de bord ».

DOSIsoft MSP - version 4.1

Formulaire

Contrôles effectués par : KG Le : 01/01/2006 16:46:59 Poste de traitement : Poste 5
 Nom du Patient : NNNNN N° de dossier : DDDDD Localisation : ORL
 Prénom du patient : PPPPP

N° faisceau	Nom faisceau	Rot. bras (°)	Rot. coll. (°)	Dose calculée TPS (cGy)	Dose mesurée (cGy)	Ecart mesure/calcul (%)
1	FX1	0	0	18.48	18.57	0.487014
2	FX2	0	0	49.61	49.35	-0.524092
3	FX3	0	0	33.42	32.86	-1.67564
4	FX4	0	0	25.07	25.28	0.837659
5	FX5	0	0	47.14	46.82	-0.678828

Permet l'ajout d'un nouveau contrôle dans la base de données

Ajouter un contrôle

Filtrage des patients

Poste: Poste 5

Localisation: ORL

Période

De: 30.04.2004 12:00:20

à: 20.08.2005 16:46:59

Limite du nombre de dossiers

0 dernières mesures en date (0 = pas de limite)

Possibilité de filtrer la visualisation des données du journal de bord selon différents critères

Journal de bord

Id	Date	Patient	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)	F4 (%)	F5 (%)	Moyenne (%)	Etendue (%)	Poste d	Remarque/Intervention/maintenance
8	14.13.07.2004	04-1719	-1.1	0.709	-3.51	-1.48	-2.02	-1.48	4.22	Poste 5	Temps 1 CADPLAN
9	15.13.07.2004	04-1719	0.745	-0.211	1.03	-0.459	-	0.276	1.49	Poste 5	Temps 2 CADPLAN
10	19.07.09.2004	03-2019	-0.351	-0.18	-0.357	-0.493	-	-0.345	0.313	Poste 5	Temps 1 CADPLAN
11	20.13.12.2004	04-03248	1.87	-2.08	-1.36	0.186	-0.499	-0.377	3.96	Poste 5	Temps 1 CADPLAN
12	28.07.01.2005	04-03341	-4.5	-0.472	-2.77	-2.15	0.566	-1.87	5.07	Poste 5	Temps 1 CADPLAN
13	22.17.01.2005	04-03248	-2.59	-4.72	0.493	-0.977	-	-1.95	5.22	Poste 5	Temps 2 CADPLAN
14	29.09.02.2005	04-03341	-1.06	-0.07	0.15	-	-	-0.325	1.21	Poste 5	Temps 2 CADPLAN
15	24.14.02.2005	05-00175	0.937	-1.95	0.899	-0.216	0.632	0.0594	2.89	Poste 5	Temps 1 CADPLAN
16	25.14.02.2005	05-00175	-0.17	0.597	0.426	-	-	0.285	0.767	Poste 5	Temps 2 CADPLAN
17	26.18.04.2005	05-0845	-1.26	-1.27	-1.01	-1.62	-0.362	-1.1	1.25	Poste 5	Temps 1 CADPLAN
18	27.03.05.2005	05-0452	0.487	-0.524	-1.68	0.838	-0.679	-0.311	2.51	Poste 5	Temps 1 CADPLAN
19	30.01.07.2005	04-02736	-6.53	-5.67	-3.82	-2.57	-	-4.65	3.96	Poste 5	Dérèglage MLC
20	31.05.07.2005	05-0452	-2.27	-3.17	-5.84	-	-	-3.76	3.57	Poste 5	Dérèglage MLC - Temps 2 CADPLAN
21	32.11.07.2005	05-00966	-3.73	-3.28	-5.3	-1.77	-	-3.52	3.53	Poste 5	Dérèglage MLC - Temps 1 CADPLAN
22	33.12.08.2005	05-00966	-1.68	-6.52	-2.91	-2.83	-	-3.48	4.84	Poste 5	Dérèglage MLC - Temps 2 CADPLAN
23	36.14.11.2005	05-02349	-0.536	-3.62	-1.43	-1.44	-3.65	-2.14	3.12	Poste 5	Temps 1 CADPLAN
24	35.24.11.2005	05-01363	-0.169	-0.263	3.66	-	-	1.08	3.92	Poste 5	Temps 2 CADPLAN
25	39.08.12.2005	05-02749	0.289	-4.43	-0.0447	-1.39	-1.59	-1.43	4.72	Poste 5	Temps 2 CADPLAN
26	37.15.12.2005	05-02349	-1.76	-2.86	-2.66	-2.28	-1.66	-2.24	1.2	Poste 5	Temps 2 CADPLAN
27	40.01.01.2006	DDDDD	0.487	-0.524	-1.68	0.838	-0.679	-0.311	2.51	Poste 5	Temps 2 CADPLAN

Possibilité d'introduire des remarques, de préciser une intervention ou une maintenance : informations précieuses pour analyser les cartes de contrôle

Figure 3. 31 : Impression d'écran du module MSP : visualisation du panneau contenant le « Formulaire » (informations sur le contrôle d'un patient) et le « Journal de bord » (informations sur l'ensemble des contrôles de tous les patients).

IV.1.3.2. Analyse des contrôles pré-traitement à l'aide des outils de la MSP : « Contrôle qualité »

On suppose ici que la capacité du détecteur a été vérifiée au préalable, par l'utilisateur.

L'analyse des résultats enregistrés dans le journal de bord, est réalisée à l'aide des outils de la MSP (test de normalité, cartes de contrôle et performance du processus), dont les résultats sont affichés sur le panneau « Contrôle qualité ».

Notons que dans le cas de la détection de causes assignables bien identifiées, les contrôles correspondants peuvent être retirés de l'analyse statistique afin de calculer des limites de contrôle non biaisées par ces valeurs. Ainsi, le retrait de ces valeurs de causes

assignables, entraînera un resserrement des limites de contrôle, ce qui permettra d'améliorer la détection des dérives et donc d'augmenter la sécurité.

Conformément à la méthode MSP, le premier outil proposé est un test de normalité : le test de Kolmogorov-Smirnov, que nous avons décrit dans le chapitre II. Ce test est réalisé en utilisant un risque α de 0,05. Le résultat de ce test est affiché dans la partie supérieure du panneau, accompagné des résultats des statistiques descriptives (nombres de faisceaux contrôlés, moyenne et écart-type).

Le deuxième outil est constitué d'un ensemble de quatre cartes de contrôles apportant des informations complémentaires. Il s'agit de :

- la carte aux valeurs individuelles, permettant de détecter des dérives importantes et rapides de la valeur moyenne du processus ;
- la carte EWMA, permettant de détecter des dérives faibles et lentes de la valeur moyenne du processus ;
- la carte aux étendues glissantes, permettant de détecter une dérive brutale entre les résultats de deux patients successifs et de visualiser la variabilité intrinsèque de notre processus ;

L'intérêt de l'utilisation de ces cartes a été présenté dans le chapitre II. En plus de ces trois cartes, dans le cadre d'une analyse des résultats en temps réel, c'est-à-dire pendant l'exécution des contrôles de qualité, nous avons également ajouté une quatrième carte :

- la carte aux étendues par contrôle. Cette carte a pour but de déceler une erreur sur un faisceau en particulier, au sein du contrôle d'un patient. En effet, une étendue élevée révélera que les différences entre les résultats des faisceaux sont très importantes, ce qui peut être le signe d'un problème sur un faisceau. Comme nous l'avons signalé auparavant (paragraphe II.5.2.3), les informations apportées par cette carte sont utiles lors de l'analyse des contrôles en temps réel, où l'on possède les informations sur chaque faisceau, nécessaires à l'interprétation.

Chacune des cartes est analysée selon les règles d'interprétation énoncées dans le chapitre II et un message d'alerte apparaît dès qu'une cause assignable potentielle est identifiée (selon ces règles). Les dérives sont donc immédiatement visualisables. Enfin, le bouton « détails » situé à côté du message d'alerte, suggère une série de points à contrôler par ordre de priorité, afin d'identifier la dérive : vérification du dispositif de mesure, de la valeur de l'IGD, de l'étalonnage de la chambre d'ionisation, du réglage du MLC, du plan calculé par le TPS...

L'ordre de priorité de chacun de ces points est donné à titre indicatif. Il a été établi à partir de l'expérience acquise au Centre Alexis Vautrin (laquelle pourra être complétée par l'expérience d'autres centres), et suite à une analyse quantitative de l'influence des facteurs de variabilité agissant sur la valeur moyenne et sur la dispersion du processus, que nous avons effectuée à l'aide des plans d'expérience [195] (mais non présentée ici). Cette liste des points à contrôler n'est pas exhaustive, et pourra être complétée par les retours d'expériences d'autres centres (d'où l'intérêt de centraliser des données multicentriques).

Etant donné que le « module MSP » en est à ses débuts, nous ne disposons pas encore des données de référence constituées des résultats de plusieurs centres référents, comme évoquées précédemment.

Nous avons donc pour le moment, distingué deux méthodes de construction des limites de cartes de contrôle : l'une pour les centres « expérimentés » en RCMI, c'est-à-dire possédant déjà une base de données de résultats, et l'autre pour les centres « débutants » en RCMI, c'est-à-dire n'ayant encore traité aucun patient par cette technique.

- Pour les centres « expérimentés » : les limites de contrôle sont calculées à partir des 100 premières valeurs de $\Delta(\%)$ dépourvues de causes assignables identifiées, soit une vingtaine de patients (pour assurer une fiabilité statistique des valeurs). Ces limites seront fixées jusqu'au moment où un changement significatif du protocole, perturbera la moyenne ou la dispersion du processus (changement de TPS, de détecteur...).
- Pour les centres « débutants » :
 - De 0 à 25 valeurs de $\Delta(\%)$: on ne calcule pas de limites (pas assez de valeurs) : on visualise simplement l'évolution du processus sur les cartes de contrôle ;
 - De 26 à 100 valeurs de $\Delta(\%)$: on calcule des limites « intermédiaires » (fiabilité non assurée des résultats), c'est-à-dire qu'elles seront recalculées à chaque ajout des résultats d'un nouveau patient ;
 - A partir de 101 valeurs de $\Delta(\%)$: on fixe les limites de contrôle jusqu'au moment où un changement significatif du protocole, perturbera la moyenne ou la dispersion du processus (changement de TPS, de détecteur...).

Enfin, le dernier outil statistique d'analyse disponible sur ce panneau (Figure 3. 32), est le calcul des trois indices de performance : Pp, Ppk et Ppm (en bas à gauche). Ces indicateurs sont calculés sur l'ensemble des valeurs filtrées ; ils correspondent à l'évaluation de la performance du processus sur une longue période. L'analyse simultanée de ces trois indicateurs permet de savoir si les données sont trop dispersées ou trop décentrées.

La visualisation de l'évolution de ces indicateurs est également disponible, et permet de voir l'impact sur ces indices, d'une modification importante du processus (déréglage, réglage, effet d'une maintenance...) et de savoir si le processus est en phase d'amélioration (valeurs des indicateurs qui augmentent) ou au contraire se dégrade (valeurs des indicateurs qui diminuent). Notons que cette visualisation des indicateurs de capabilité résulte bien des données cumulées : l'indicateur Pp_i (i étant le numéro du contrôle) tient compte en effet, de toutes les valeurs précédant le contrôle i (et non pas uniquement des résultats de ce contrôle i).

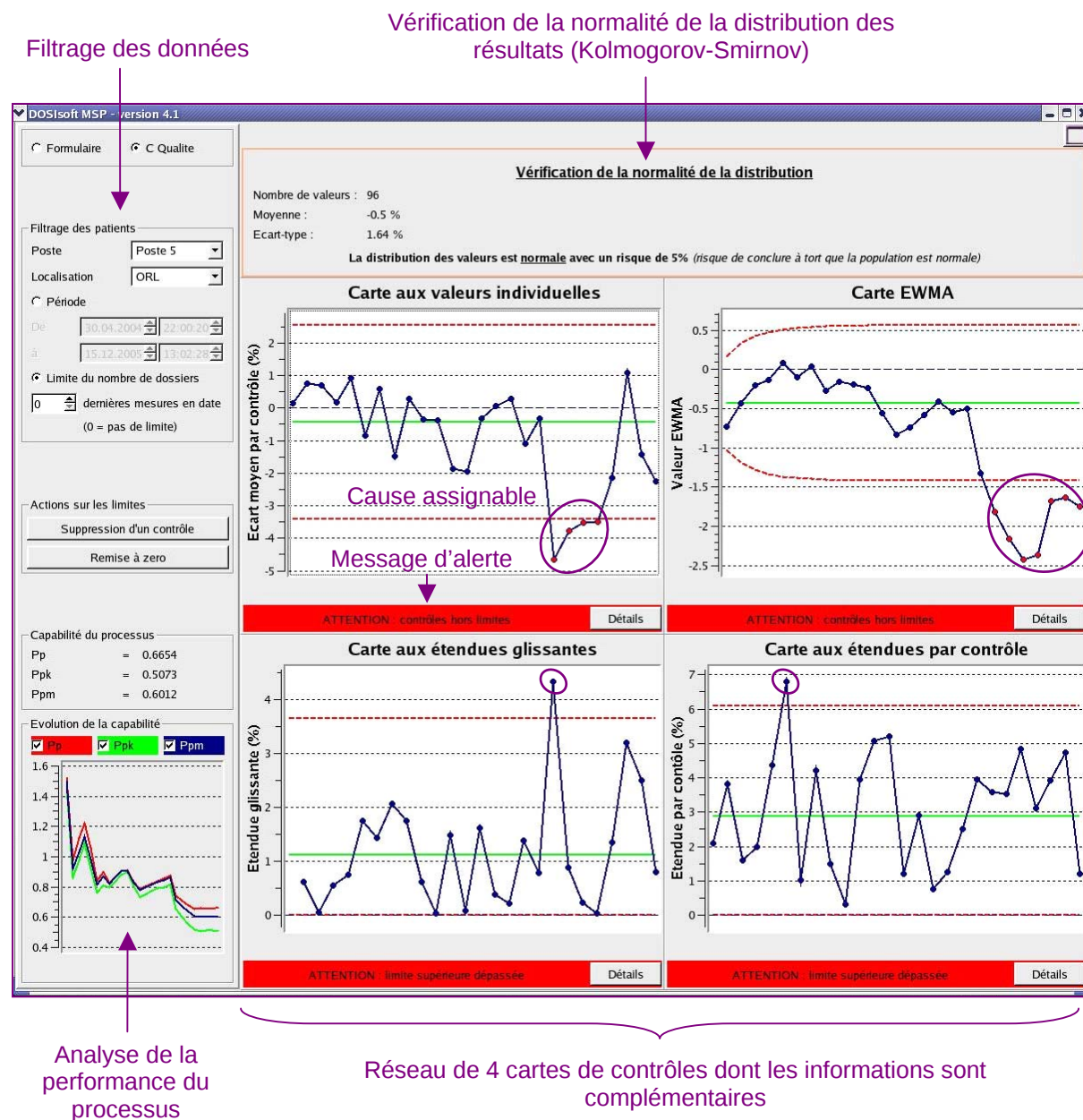


Figure 3.32 : Impression d'écran du module MSP, visualisant le panneau « Contrôle qualité » contenant trois outils statistiques d'analyse des contrôles (test de normalité, cartes de contrôle et indices de performance).

IV.2. Perspectives : la MSP peut-elle s'appliquer à la vérification de la dose relative en 2D ?

Nous avons montré précédemment (chapitre III), que la mesure ponctuelle de la dose dans les faisceaux modulés, peut subir des incertitudes importantes lorsque la chambre d'ionisation est située dans une zone à fort gradient de dose ($IGD > 6 \text{ cGy/5 mm}$).

Une des solutions pour pallier ce problème, est d'utiliser des détecteurs planaires, lesquels permettent de vérifier la correspondance entre les isodoses calculées et mesurées, sur toute la surface du champ (en 2D).

Après avoir montré l'intérêt et la faisabilité de l'utilisation de la MSP pour mettre sous contrôle le processus de délivrance de la dose à partir des mesure de dose absolue en un point, il est donc intéressant de suivre la même démarche afin de savoir si la MSP peut également être utilisée pour suivre les résultats des distributions de dose relatives en 2D.

Pour cela, la première étape à réaliser, est de quantifier la capacité du processus de contrôle en utilisant ces détecteurs 2D. L'objectif est de déterminer si leur réponse est suffisamment stable en terme de répétabilité et de reproductibilité (par rapport aux tolérances habituellement utilisées lors de l'analyse des contrôles), pour que leurs résultats soient utilisés dans le cadre d'un suivi du processus par MSP.

Il s'agira donc, dans le cas du Centre Alexis Vautrin, d'évaluer la capacité du film radiographique (détecteur de référence) et du système d'imagerie portale électronique (EPID) (détecteur mis en place récemment). Seule cette première étape sera présentée dans ce manuscrit.

IV.2.1. Méthode : évaluation de la capacité des détecteurs 2D

La méthode utilisée pour quantifier la capacité de ces deux détecteurs est la méthode R&R qui a été précédemment présentée pour évaluer la capacité de la chambre d'ionisation (chapitre II).

La seule différence est que pour ces détecteurs 2D, le critère utilisé pour comparer les distributions de dose calculées et mesurées, concerne le pourcentage de pixels ayant un indice gamma supérieur à 1 (et non plus l'écart $\Delta(\%)$, utilisé seulement pour les mesures de dose absolue). La tolérance fixée sur ce nouveau critère est la suivante : « le pourcentage de points ayant un indice gamma supérieur à 1, doit être compris en 0 et 5% » pour une qualité optimale. Le lecteur pourra se reporter au chapitre I pour ce qui concerne les procédures d'utilisation de ces deux détecteurs. Notons que pour cette étude de capacité, les tolérances utilisées pour le calcul de l'indice gamma étaient de 4%/3mm lors de l'utilisation du film radiographique, et de 4%/3mm ainsi que de 3%/3mm dans le cadre de l'utilisation de l'imageur portal.

IV.2.2. Résultats

IV.2.2.1. Evaluation de la capabilité des films radiographiques (Méthode R&R)

L'utilisation de la méthode R&R nous a permis de calculer l'indice de capabilité du processus de mesure (Cpc) des films radiographiques. Ainsi, nous avons obtenu, pour les films radiographiques, un $Cpc = 0,43$ i.e. nettement inférieur à la valeur de 4, laquelle caractérise un moyen de mesure capable. **Ce résultat implique donc que le film radiographique n'est pas un détecteur statistiquement capable en terme de répétabilité et de reproductibilité, pour les tolérances que nous avons retenues et pour la procédure que nous avons utilisée.**

Ceci peut provenir des différentes sources d'incertitudes introduites tout au long de la chaîne, de l'irradiation jusqu'à l'analyse des résultats. Ainsi, nous citerons comme sources principales d'incertitude : le processus de développement des films, la méthode de recalage des points placés sur la pochette du film puis reportés par transparence sur le film lui-même (utilisateur-dépendant), la numérisation du film ainsi que le recalage des points de la matrice de fluence calculée avec ceux de la matrice de fluence mesurée, sur le logiciel d'analyse des films.

Notons que la faible valeur de Cpc obtenue, pourrait également être le signe que les tolérances utilisées sont trop strictes. Nous aurions alors pu envisager d'utiliser des tolérances plus larges. Cette solution n'a cependant pas été retenue car nous ne voulions pas prendre le risque de manquer la détection de certaines dérives du fait de ces tolérances trop larges.

Les tolérances strictes (moins de 5% des pixels doivent avoir un indice gamma supérieur à 1) sont donc maintenues pour analyser les résultats des contrôles pré-traitement : patient par patient, mais nous avons fait le choix de ne pas utiliser le film radiographique pour suivre et analyser l'évolution du processus de délivrance de la dose, à l'aide des outils de la MSP. En effet, puisque la variabilité intrinsèque du film est très élevée, lorsqu'il s'agirait d'analyser les cartes de contrôle, il serait difficile de distinguer si une dérive provient de la mesure elle-même ou d'une autre cause assignable agissant sur le processus. L'information qu'il nous apporterait ne sera donc pas assez fiable pour permettre une analyse rigoureuse des cartes de contrôle, dont le but est de détecter rapidement et efficacement des dérèglages, afin d'augmenter la sécurité.

IV.2.2.2. Evaluation de la capabilité de l'EPID (Méthode R&R)

De manière similaire au film radiographique, la capabilité de l'EPID aS500 (matrice de détecteurs au silicium amorphe) a été évaluée. L'indice Cpc obtenu pour ce détecteur est égale à 10,95 lorsque les tolérances utilisées dans le calcul de l'indice gamma sont de 4%/3mm, et il est égal à 6,02 lorsque les tolérances utilisées sont de 3%/3mm.

Ces résultats montrent que l'EPID aS500 est un détecteur statistiquement capable (pour les deux tolérances 4%/3mm et 3%/3mm utilisées lors du calcul de l'indice gamma), c'est-à-dire que ses résultats peuvent être utilisés pour suivre l'évolution du processus à l'aide des cartes de contrôle et pour calculer les indices de capabilité.

Notons que pour l'évaluation de cet indicateur Cpc, les images issues du détecteur portal ont été analysées à l'aide du logiciel RIT 113 version 5.1, le même que celui utilisé pour analyser les films. L'utilisation de ce logiciel spécifique (à la place du TPS Eclipse, normalement utilisé) nous a permis de calculer un indice gamma représentatif de la qualité du contrôle, puisque ce dernier était calculé uniquement à l'intérieur du champ irradié, et non sur toute la surface de l'image, comme le propose Eclipse. De plus, ceci nous a permis de

reproduire exactement la même analyse que pour les films, autorisant ainsi la comparaison des indices Cpc.

Ainsi, on peut affirmer que l'EPID est un détecteur beaucoup plus fiable en terme de répétabilité et de reproductibilité, que le film radiographique (en utilisant le matériel et les procédures du CAV).

IV.2.3. Perspectives

La capacité de l'EPID étant vérifiée, il s'agit maintenant de poursuivre la méthode MSP telle que présentée initialement sur la Figure 3. 1 (p.158) dans le but de mettre « sous contrôle », le processus de délivrance de la dose (à partir des résultats de l'EPID).

Cette étude constitue une perspective très importante de nos travaux. Elle n'a pas pu être réalisée dans le cadre de notre thèse, car nous disposons encore actuellement, que de peu de données au Centre Alexis Vautrin, pour réaliser une étude statistique fiable, étant donné que ce détecteur n'est utilisé que depuis peu de temps.

De plus, pour des raisons pratiques, il serait très appréciable, pour entreprendre une analyse MSP à partir des résultats de l'EPID, que le TPS propose un indicateur chiffré, représentatif de la qualité du contrôle, tel que le pourcentage de pixels ayant un indice gamma supérieur à 1, calculé uniquement à l'intérieur du champ irradié, et non sur toute l'image. L'utilisation de cet indicateur calculé sur toute l'image pourrait toutefois être utilisé, dans un premier temps, faute d'autres indicateurs, mais il faudra être conscient que sa valeur dépendra de la taille du champ irradié. Ainsi, plus le champ sera petit, plus l'indicateur sera bon ; l'information de cet indicateur devra donc être utilisée avec précaution.

Chapitre V Discussion et Conclusion

Cette partie avait pour thème l'optimisation des contrôles qualité pré-traitement en RCMI. L'objectif de cette étude était double. Il s'agissait d'une part, d'améliorer la performance du processus de délivrance de la dose, afin de garantir une sécurité optimale des traitements. Il s'agissait d'autre part, de déterminer statistiquement lorsqu'une réduction du nombre de contrôles pouvait être envisagée – tout en maintenant un niveau de qualité optimal – au lieu de le déterminer uniquement par expérience.

Pour atteindre ces objectifs, l'analyse de la bibliographie a orienté notre choix vers l'utilisation d'une méthode ayant déjà fait ses preuves dans l'industrie : **la Maîtrise Statistique des Processus (MSP)**. Cette méthode implique une nouvelle façon d'aborder les contrôles qualité. Elle montre que pour maîtriser le traitement de chaque patient, il est nécessaire de maîtriser le processus global de traitement (incluant tous les patients), en maîtrisant son centrage et sa dispersion. A notre connaissance, cette méthode n'a encore jamais fait l'objet d'une application en RCMI. Notre travail constitue donc une étude de faisabilité où l'analyse a été effectuée rétrospectivement.

Nous avons, au cours des différents chapitres, validé chacune des étapes de la démarche Six Sigma : **DMAICS** (Définir, Mesurer, Analyser, Innover, Contrôler et Standardiser), afin d'analyser puis d'améliorer à l'aide des outils de la MSP, la sécurité et l'efficacité de notre processus de délivrance de la dose en RCMI. Nous avons choisi de nous intéresser aux mesures de dose absolue dans un premier temps, puisque ce sont ces mesures qui permettent de valider ou non le traitement d'un patient par RCMI. Les données que nous avons analysées sont celles obtenues au Centre Alexis Vautrin (CAV), d'une part pour les traitements de la prostate, et d'autre part pour les traitements de l'ORL.

La démarche, exposée dans cette partie, consistait tout d'abord, à définir (chapitre I) le matériel et les méthodes qui ont été utilisées au CAV, pour réaliser les contrôles qualité pré-traitement. Cette étape était primordiale pour bien comprendre le processus dont étaient issus les résultats, et être capable par la suite, d'interpréter son évolution. Elle nous a également permis de définir les paramètres à suivre pour caractériser la qualité de nos résultats.

Nous avons alors pu mettre en œuvre la démarche MSP, dans le chapitre II (mesurer, analyser et contrôler). Dans le cadre de notre étude rétrospective, ce chapitre avait pour but de valider la mise sous contrôle de notre processus de délivrance de la dose pour les traitements de la prostate et de l'ORL. Pour cela, quatre étapes ont été réalisées :

1. vérification de la capacité du processus de mesure (chambre d'ionisation) ;
2. caractérisation de la distribution des résultats ;
3. établissement des cartes de contrôle ;
4. évaluation des indices de performance du processus.

Ainsi, nous avons tout d'abord montré, à l'aide de la méthode de Répétabilité et de Reproductibilité, que la chambre d'ionisation était un détecteur statistiquement capable ($C_{pc} \approx 7$). Ceci implique que ses résultats peuvent être utilisés pour entreprendre une analyse par MSP, c'est-à-dire pour suivre le processus à l'aide de cartes de contrôle, et pour calculer les indicateurs de performance du processus.

Dans un second temps, nous avons montré à l'aide d'un test de normalité (Kolmogorov-Smirnov), que la distribution des écarts entre la dose calculée et la dose mesurée ($\Delta(\%)$) pouvait être approximée par une loi normale (risque $\alpha=0,05$). Ceci implique que les deux processus de délivrance de la dose (« Prostate » et « ORL ») ne sont pas soumis à des causes assignables, mais que de nombreux facteurs interviennent de façon aléatoire.

Nous avons ensuite suivi l'évolution de nos processus, en analysant un réseau de trois types de cartes de contrôle qui ont été sélectionnées à la fois pour leur adaptation au contexte médical (suivi du traitement de chaque patient), ainsi que pour leur capacité à détecter des dérives susceptibles d'intervenir dans notre processus (dérives importantes et brutales, ainsi que lentes et faibles). Il s'agit des cartes suivantes :

- la carte de contrôle aux valeurs individuelles : pour détecter des dérives rapides et importantes de la moyenne du processus ;
- la carte EWMA : pour suivre la tendance globale du processus et détecter des dérives lentes et faibles de la valeur moyenne ;
- la carte aux étendues glissantes : pour suivre la stabilité du processus dans le temps (sa variabilité intrinsèque) et détecter des variations brutales entre deux patients consécutifs.

L'analyse de ces différentes cartes a montré que si nous les avions utilisées pendant la réalisation des contrôles (et non *a posteriori*), nous aurions pu détecter des dérives du processus telles que le dérèglement du MLC et la dérive de la mesure de la chambre d'ionisation, plus rapidement. Par conséquent, nous aurions pu réagir avant que les résultats des contrôles ne soient en dehors des tolérances cliniques, grâce à l'utilisation des limites de contrôle statistiques. Nous avons donc montré que **les cartes de contrôle sont des outils qui contribuent à sécuriser les traitements.**

De plus, l'analyse des cartes nous a également permis de voir qu'hormis les valeurs obtenues pendant les dérives bien identifiées, tous les autres points étaient distribués à l'intérieur des limites. Nous avons donc pu conclure qu'en ce qui concerne la position et la dispersion, nos processus sont sous-contrôle : ils ne sont donc soumis qu'à des causes de variabilité aléatoires.

La dernière étape de ce chapitre, consistait à analyser les **indicateurs de performance** du processus, afin de déterminer si nos processus étaient capables d'évoluer à l'intérieur des tolérances cliniques ($\pm 4\%$ au CAV). Ainsi, nous avons montré que notre processus de traitement de la prostate, était statistiquement capable. Pour les traitements ORL en revanche, nous avons montré qu'il était nécessaire d'améliorer à la fois le centrage et la dispersion afin de le rendre le processus statistiquement capable.

Au terme de ce chapitre II, nous arrivons donc à la conclusion, que le processus de délivrance de la dose pour les traitements ORL au Centre Alexis Vautrin, est stable mais non statistiquement capable, ce qui implique que son évolution est prévisible, mais pas à l'intérieur des tolérances. Ce résultat nous permet d'affirmer objectivement qu'une réduction du nombre de contrôles ne peut pas être envisagée dans le cas des traitements de l'ORL au Centre Alexis Vautrin. Il est tout d'abord nécessaire d'améliorer le centrage et la dispersion des valeurs.

L'une des hypothèses que nous avons émise est que la faible performance du processus de délivrance de la dose observée en ORL, provient du processus de mesure (avec la chambre d'ionisation), et en particulier de sa « capacité long terme » (évaluée sur un grand nombre de faisceaux). En effet, dans le cas des faisceaux ORL qui sont très modulés, on suppose que la mesure ponctuelle de la chambre d'ionisation peut être très perturbée.

En ce qui concerne les traitements de la prostate du Centre Alexis Vautrin, nous avons montré que le processus est à la fois stable et capable, ce qui implique que son évolution est prévisible et est à l'intérieur des tolérances. Ce résultat nous permet d'affirmer objectivement, qu'une réduction du nombre de contrôles peut être envisagée pour les traitements de la prostate au Centre Alexis Vautrin.

L'objectif du chapitre III (Innover-Améliorer) était donc d'une part, de proposer une méthode pour améliorer la performance du processus de mesure de la dose absolue en ORL, et d'autre part, de déterminer quel type de réduction du nombre de contrôles pouvait être entreprise pour les traitements de la prostate.

Ayant souligné la complexité d'une mesure de dose ponctuelle dans des faisceaux très modulés tels que ceux utilisés en ORL, nous avons mis en place un **Indicateur de Gradient de Dose (IGD)** et étudié son influence sur les écarts observés entre la dose calculée et la dose mesurée. Nous avons montré que ces écarts étaient plus importants et plus dispersés, lorsque l'IGD était supérieur à 6 cGy/5 mm. Le gradient de dose autour du point de mesure semble donc bien avoir une influence sur la dose mesurée. Ainsi, dans le but d'améliorer le centrage et la dispersion du processus de mesure de la dose absolue en ORL, nous proposons d'évaluer systématiquement, avant de débiter les contrôles qualité, la valeur de l'IGD autour du point de mesure. Dans le cas où ce dernier est supérieur à 6 cGy/5 mm, nous suggérons de déplacer le point de mesure dans une zone moins modulée, où l'IGD est inférieur à cette valeur seuil.

De plus, cette influence du gradient de dose sur la fiabilité de la mesure ponctuelle, met en évidence la nécessité de compléter cette mesure 1D, par une mesure 2D (film, imageur portal, matrice de chambres d'ionisation...).

Afin d'évaluer quel type de réduction de contrôles (réduction du nombre de faisceaux contrôlés ou réduction du nombre de patients contrôlés) pouvait être envisagé pour les traitements de la prostate, nous avons établi des courbes d'efficacité. Ces courbes d'efficacité ont pour but d'évaluer la sensibilité de nos cartes de contrôle à détecter des dérèglages de la valeur moyenne. Cette étude a montré que dans le cas du Centre Alexis Vautrin, les contrôles pré-traitement de la dose absolue pouvaient être espacés à 1 patient sur 2 ou à 1 patient sur 3 pour les traitements de la prostate, sans augmenter les risques de détecter un dérèglement qui n'existe pas ou de ne pas détecter un dérèglement qui existe. Ceci, sous réserve bien entendu, que le processus soit toujours suivi à l'aide des cartes de contrôle.

Dans un cadre plus général, il est important de souligner que **nous suggérons, pour plus de sécurité, qu'une réduction du nombre de contrôles ne soit entreprise par chaque centre hospitalier, qu'après réalisation d'une étude statistique du processus de délivrance de la dose à l'aide de la MSP**. Chaque équipe devrait donc mener sa propre étude MSP, réalisée à partir de ses propres résultats.

Dans cette perspective, nous avons entrepris dans le chapitre IV (Standardiser), la création d'un module informatique (« **module MSP** ») afin de rendre accessible la méthode MSP, à d'autres centres. Ce module a donc pour but d'aider chaque centre à mettre en œuvre la démarche MSP pour aboutir à un processus stable et performant, c'est-à-dire prévisible et plus sécurisé. En effet, grâce à l'utilisation des cartes de contrôle pour détecter des dérives simultanément à la réalisation des contrôles, l'utilisateur pourra entreprendre rapidement des actions correctives. Ce module permettra également d'assurer une traçabilité de l'ensemble des résultats des contrôles pré-traitement de tous les patients. Enfin, il devrait permettre d'étendre facilement l'application de la MSP à d'autres processus que celui des contrôles pré-traitement 1D en RCMI. On peut en effet envisager d'utiliser cette méthode pour suivre de nombreux paramètres tels que les résultats des contrôles qualité de l'accélérateur, du MLC, des mesures de dose in-vivo, des contrôles pré-traitement 2D en RCMI...

C'est précisément dans le but d'étendre l'utilisation de la démarche MSP à l'analyse des résultats des contrôles pré-traitement en 2D, que nous avons débuté une étude de faisabilité, en étudiant la capacité des détecteurs planaires : films radiographiques et système d'imagerie portale électronique (EPID). Nous avons montré (à partir du matériel et des procédures du CAV), que contrairement aux films radiographiques, l'EPID est un détecteur statistiquement capable en terme de répétabilité et de reproductibilité, pour entreprendre une démarche MSP à partir de ses mesures. Il s'agit donc maintenant, de poursuivre cette étude de faisabilité en utilisant la démarche MSP pour suivre le pourcentage de pixels ayant un indice gamma supérieur à 1.

CONCLUSION GENERALE

Introduite dans les années 2000 en France, la Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (RCMI) est aujourd'hui reconnue comme une technique de choix pour les irradiations complexes où les volumes cibles présentent une forme concave autour d'organes à risques. Les exemples les plus significatifs étant ceux de la prostate et des tumeurs ORL.

Cependant, on constate en 2008, que seule une faible proportion de patients peut bénéficier de cette technique. La raison principale est que la mise en œuvre d'un traitement par RCMI nécessite une charge de travail considérable, tant au niveau de planification des traitements, qu'au niveau des contrôles qualité à effectuer avant le traitement du patient (sur fantôme) pour s'assurer que la dose délivrée par l'accélérateur correspond bien à la dose planifiée par le TPS.

L'objectif général de notre travail était de mettre en place des outils et méthodes permettant d'augmenter l'efficacité de la mise en œuvre d'un traitement en RCMI, dans le but d'étendre l'accès à cette technique à une plus grande proportion de patients.

Dans cette perspective, nous avons abordé deux axes de recherche :

- L'optimisation automatique des incidences des faisceaux ;
- L'optimisation des contrôles qualité pré-traitement.

Pour chacun de ces axes, des solutions nouvelles ont été proposées puis mises en œuvre, et ont permis le développement informatique de modules insérés dans le TPS ISOgray.

Les solutions retenues ainsi que les principaux résultats associés sont résumés ci-dessous pour nos deux axes de recherche.

Optimisation automatique des incidences des faisceaux (Partie 2)

L'objectif de cette partie était de mettre en œuvre un algorithme qui permette, à partir d'un minimum d'intervention de l'utilisateur, de déterminer automatiquement les incidences optimales ; c'est-à-dire celles qui irradient le volume cible conformément à la prescription tout en maintenant la dose aux organes à risques en dessous du niveau de tolérance et aussi faible que possible.

Nous avons fait le choix de concentrer notre étude sur les traitements de l'ORL, car la complexité de ces traitements (proximité des OARs et du volume cible) rend le choix des incidences de faisceaux, difficile à maîtriser manuellement ; l'utilisation de balistiques protocolisées n'est généralement pas ou peu applicable, contrairement aux traitements de la prostate.

Notre travail a consisté dans un premier temps, à déterminer la méthode d'optimisation la mieux adaptée à notre problème puis, dans un second temps, à mettre en œuvre cette méthode. Il s'agissait pour cela de l'intégrer dans le module RCMI du TPS ISOgray et enfin de l'évaluer à travers différents tests réalisés en conditions réelles, sur des dossiers de patients atteints d'un cancer ORL.

Dans cette perspective, nous avons tout d'abord analysé les fonctions objectif de l'optimisation des incidences des faisceaux (F_{OIF}) dans le domaine des angles, puis amélioré leur définition pour qu'elles soient au mieux représentatives de notre problème. Nous avons pour cela créé une nouvelle fonction objectif : $F_{OIF, \text{géom}}$ qui est plus sensible au positionnement des organes à risques dans l'axe de la cible que la F_{OIF} initiale. Nous avons de plus proposé d'effectuer une mise à niveau géométrique des facteurs de priorité en les choisissant égaux à l'inverse du nombre de points contenus dans chaque structure, pour que la fonction objectif puisse tenir compte de toutes les structures pour déterminer les incidences optimales. Des coefficients multiplicatifs sont ensuite appliqués pour pondérer l'importance clinique que l'on souhaite donner à chaque structure.

Ces deux modifications de la fonction objectif ont permis d'améliorer l'espace dans lequel l'algorithme d'optimisation des incidences des faisceaux devait se déplacer, en rendant plus facilement identifiable le minimum global.

Nous avons ensuite étudié la méthode de sélection des faisceaux : séquentielle et simultanée. Nous avons montré à travers une analyse des fonctions objectif de ces deux méthodes, qu'il était nécessaire de prendre en compte tous les faisceaux simultanément, et de tenir compte de leur interdépendance dosimétrique afin de déterminer le minimum global de la $F_{OIF, \text{géom}}$, c'est-à-dire la balistique optimale.

La démonstration de la nécessité d'utiliser la méthode simultanée ainsi que la prise en compte des particularités de notre problème (faible dimension, nombreux minima locaux) et l'analyse critique des méthodes d'optimisation inverses présentées dans la littérature, nous ont permis d'orienter notre choix vers l'algorithme du simplexe de Nelder et Mead.

Il s'agissait donc dans un deuxième temps, de mettre en œuvre cet algorithme du simplexe, c'est-à-dire de l'implémenter puis de l'intégrer dans le module RCMi du TPS ISOgray et enfin de le valider.

Après avoir étudié les paramètres du simplexe (paramètre de contraction β et pas d'initialisation), nous avons montré que le couple $\{\beta=0,5 \text{ et pas d'initialisation} = 100^\circ\}$ permettait d'obtenir le meilleurs compromis entre rapidité d'exécution de l'algorithme et qualité de la solution obtenue. Les valeurs de ces paramètres ont donc été fixées.

Nous avons ensuite testé l'algorithme du simplexe. Nous avons montré qu'il permet – sans l'aide d'aucun protocole ni de critères *a priori* éliminant certaines solutions non désirables – d'obtenir des balistiques de traitement réalistes (pas de faisceaux dirigés face à un OAR, ni de faisceaux opposés, ni trop proches). Nous avons montré de plus que les balistiques obtenus ont permis, par rapport à la balistique déterminée par le physicien, de réduire significativement les doses reçues par les OARs (jusqu'à -6,3 Gy en moyenne sur les trois patients, pour la dose maximale reçue par le tronc cérébral), tout en améliorant légèrement la couverture du volume cible.

L'algorithme du simplexe que nous avons mis en œuvre permet donc de gagner à la fois en *temps* (puisque pendant que l'algorithme s'exécute, l'utilisateur est libre pour effectuer d'autres tâches) et en *qualité* puisque les résultats du simplexe montrent des gains en terme de réduction de la dose reçue par les OARs, pour une couverture identique voire meilleure, du volume cible. De plus, son utilisation ne perturbera pas la méthodologie clinique de travail actuel puisque les paramètres utilisateur-dépendant nécessaires au fonctionnement du simplexe, sont les mêmes que ceux utilisés lors d'une planification classique de traitement en RCMi (sans optimisation des incidences). Ils ne concernent que le choix des contraintes d'optimisation, qui, comme nous l'avons montré, peut très facilement être protocolisé.

Cet algorithme permet donc d'automatiser l'étape de planification inverse, et de rendre les solutions non utilisateur-dépendant. Il devrait donc permettre à tout utilisateur débutant la technique RCMI, d'être autonome plus rapidement. La période d'apprentissage de la planification inverse pourra alors être considérablement réduite. Des plans de traitement de qualité, obtenus en un minimum de temps pourront ainsi être réalisés dès le premier plan de traitement effectué alors que sans cet outil automatique, on considère qu'une bonne expertise de la RCMI s'obtient après avoir planifié une vingtaine de traitements.

Optimisation des contrôles qualité pré-traitement (Partie 3)

L'objectif de cette partie était de mettre en œuvre une méthode qui permette de déterminer scientifiquement si une réduction du nombre de contrôles pouvait être envisagée tout en gardant un niveau de sécurité optimal. L'objectif préliminaire sous jacent à cette question, était de s'assurer de la stabilité des résultats des contrôles pré-traitement, et de chiffrer leur performance à l'aide d'indicateurs.

Pour atteindre ce double objectif, nous avons utilisé une méthode d'analyse statistique ayant déjà fait ses preuves dans l'industrie : la Maîtrise Statistique des Processus (MSP).

Cette méthode, basée sur une démarche processus, était nécessaire pour pouvoir passer d'une analyse *a posteriori* (subissant les dérives), à une analyse *a priori*, permettant de détecter les dérives avant qu'elles ne conduisent à des valeurs hors tolérances.

A notre connaissance, la MSP n'a encore jamais fait l'objet d'une application en RCMI. Ainsi, ce travail constitue une étude de faisabilité qui doit être abordée en concertation régulière avec l'équipe de radiothérapie (physiciens, médecins, techniciens, manipulateurs...).

Afin d'analyser puis d'améliorer la sécurité et l'efficacité de notre processus de délivrance de la dose en RCMI, nous avons au cours des différents chapitres, validé chacune des étapes de la démarche Six Sigma : DMAICS (Définir, Mesurer, Analyser, Innover, Contrôler et Standardiser) en utilisant les outils de la MSP. Cette démarche a été appliquée dans un premier temps, aux contrôles pré-traitement de la dose absolue effectués par chambre d'ionisation au Centre Alexis Vautrin (CAV), pour les traitements de la prostate et de l'ORL en RCMI.

Nous avons notamment mis en évidence dans cette étude, l'intérêt que représente l'utilisation des cartes de contrôle pour la RCMI. En effet, nous avons montré rétrospectivement que l'analyse d'un réseau de trois cartes de contrôle sélectionnées (carte aux valeurs individuelles, carte EWMA et carte aux étendues glissantes) a permis de détecter des dérives du processus de délivrance de la dose, avant que les résultats des contrôles qualité ne soient en dehors des tolérances cliniques. Ainsi, nous avons montré que l'utilisation des cartes pendant la réalisation des contrôles qualité (et non *a posteriori*) devrait contribuer à augmenter la sécurité des traitements des patients.

Le deuxième point important de notre étude est que nous avons répondu à la question initiale qui nous avait été posée, à savoir : « peut-on objectivement envisager une réduction des contrôles en RCMI ? ». En effet, grâce à l'utilisation des outils de la MSP (cartes de contrôle et indices de performance) nous avons tout d'abord pu valider la mise sous contrôle de notre processus de délivrance de la dose. Grâce à l'utilisation des courbes d'efficacité, nous avons ensuite pu conclure sur l'échantillonnage des contrôles qui pouvait statistiquement

être envisagé. Ainsi, nous avons montré que les contrôles des traitements de la prostate au CAV, pouvaient être espacés à 1 patient sur 3, sans augmenter les risques de détecter un dérèglement qui n'existe pas (α) ou de ne pas détecter un dérèglement qui existe (β). Ceci, sous réserve bien entendu, que le processus soit toujours suivi à l'aide des cartes de contrôle. Finalement, nous avons donc complété la réponse à la question initiale par une amélioration du suivi du traitement du patient conduisant à une augmentation de la sécurité des traitements.

Ayant montré la faisabilité et l'intérêt de l'utilisation de la MSP en RCMI et plus généralement en radiothérapie, nous avons entrepris la création d'un module informatique (« module MSP ») afin de pouvoir étendre cette méthode à d'autres applications et de la rendre accessible à d'autres centres. Ce module a en effet pour but d'aider chaque centre à mettre en œuvre les outils de la MSP pour aboutir à un processus stable et performant, c'est-à-dire prévisible et plus sécurisé. Il assure de plus la traçabilité de tous les résultats.

Enfin, nous avons montré l'intérêt de l'évaluation de la capacité du processus de mesure à l'aide d'une étude de Répétabilité et de Reproductibilité (R&R), pour choisir le détecteur le mieux adapté au type de mesures effectuées. Ainsi, dans le cas des mesures effectuées en 2D, nous avons montré (à partir du matériel et des procédures du CAV), qu'il est tout à fait judicieux d'utiliser les résultats de l'EPID pour entreprendre une analyse MSP du processus de délivrance de la dose. A contrario, nous avons montré qu'il est fortement déconseillé d'utiliser le film radiographique dans ce même objectif, car il possède une très forte variabilité intrinsèque.

La méthode MSP que nous avons mise en œuvre au CAV pour optimiser les contrôles qualité pré-traitement en RCMI est donc une méthode qui, en suivant un protocole clair, peut être mise en place dans d'autres centres par l'intermédiaire du « module MSP ».

Cette technique présente l'avantage de renforcer la sécurité des traitements, sans augmenter la charge de travail consacrée à la réalisation des contrôles ou à leur analyse. Au contraire, son utilisation conduisant à des processus stables et performants dont les caractéristiques sont surveillées, permet d'envisager plus sereinement une réduction du nombre de contrôles.

Nos travaux ont répondu à la problématique de l'optimisation de la RCMI en termes d'augmentation de la sécurité et de l'efficacité des traitements, grâce à la mise en place de deux outils complémentaires. L'utilisation couplée de ces deux outils devrait permettre d'aboutir à la définition d'un plan de traitement ayant des incidences de faisceaux optimales et conduisant (si l'on montre en pratique une diminution de la modulation avec l'utilisation du simplexe), à un processus de délivrance de la dose plus stable, lequel sera mis sous contrôle par MSP, pour renforcer la sécurité.

Ces travaux ont également ouverts la voie à d'autres pistes de recherche intéressantes.

Perspectives

En ce qui concerne **l'optimisation des incidences des faisceaux**, l'étape suivante serait de valider l'utilisation de l'algorithme du simplexe jusqu'à l'étape du calcul de la distribution de dose finale, laquelle prend en compte l'étape de séquençage. L'étape de séquençage étant indépendante du simplexe, cette validation ne devrait pas poser de problème.

Une optimisation visant à réduire les temps de calcul au niveau des différentes étapes de l'algorithme du simplexe, devrait également être entreprise pour faciliter son utilisation en routine clinique. Ainsi, une réduction des temps pourrait être envisagée essentiellement au niveau de l'étape d'optimisation des intensités réalisée pour chaque balistique testée, ainsi qu'au niveau de la définition des critères d'arrêt. Une optimisation de ces critères recherchant le meilleur compromis entre rapidité et qualité de la solution, devrait donc être entreprise.

La fonction objectif actuellement utilisée : $F_{OIF, \text{géom}}$, pourrait également être complétée par l'utilisation de critères biologiques tels que l'EUD, afin de tenir compte des effets biologiques entraînés par l'irradiation.

Il serait également intéressant d'étendre l'application de cet algorithme à d'autres types de traitements. Ainsi, son intérêt pour les traitements de la prostate ou les traitements du sein, pourrait être évalué.

Enfin, étant donné que les incidences issues du simplexe sont optimales pour les objectifs dosimétriques et facteurs de priorité déterminés, la modulation des matrices de fluence devrait être moins importante que dans le cas d'une optimisation manuelle. Il serait intéressant de vérifier cette hypothèse. Dans cette perspective, nous avons mis en place un indicateur du degré de modulation d'un faisceau (en 2D) tel que défini par Webb [196]. Il s'agirait dans un premier temps de valider la pertinence de cet indicateur, puis le cas échéant, de l'utiliser pour tester l'hypothèse précédemment énoncée. Ce test semble très intéressant étant donné que la modulation est source d'incertitude tant au niveau du calcul de la dose, qu'au niveau de la délivrance de la dose au patient (les mouvements doivent être très bien maîtrisés), ainsi qu'au niveau de la mesure de la dose (surtout avec un détecteur ponctuel). Si l'on montre que l'optimisation des incidences des faisceaux par l'algorithme du simplexe permet de réduire la modulation de manière significative, alors cela signifierait que l'on gagnerait en sécurité et en fiabilité au niveau de ces trois étapes.

Enfin, d'un point de vue pratique, l'entreprise DOSIsoft a pour objectif de commercialiser ce nouveau module d'optimisation des incidences des faisceaux, après avoir encore poursuivi l'étude et en particulier, réduit les temps de calcul.

En ce qui concerne **l'optimisation des contrôles qualité**, nous avons mis en place – dans le cadre des contrôles de la dose absolue réalisés à l'aide de la chambre d'ionisation (1D) – un Indicateur de Gradient de Dose (IGD) calculé à proximité du point de mesure. L'objectif à présent, serait d'informatiser ce calcul afin de pouvoir le réaliser de façon automatique, sur l'ensemble des points du champ d'irradiation. Ainsi, on pourrait envisager que ce calcul fournisse une « cartographie » des IGD qui, par un code de couleurs, avertirait l'utilisateur des zones dans lesquelles l'IGD est trop important ($IGD > 6 \text{ cGy} / 5 \text{ mm}$) et entraînerait par conséquent, une trop grande variabilité de mesure. En réalisant cette cartographie avant d'effectuer les contrôles qualité, il serait alors possible de déterminer efficacement (et numériquement), les régions permettant d'obtenir une mesure fiable (représentative de la qualité du traitement), au lieu de les choisir uniquement visuellement. Une telle détermination visuelle conduit en effet très souvent à reproduire plusieurs fois la mesure, jusqu'à

détermination d'une zone dont le gradient de dose est suffisamment faible. Cet outil informatique contribuerait donc à optimiser les contrôles pré-traitement en 1D.

En ce qui concerne les contrôles pré-traitement en 2D l'analyse des résultats de l'EPID à l'aide de la MSP, est actuellement en phase de mise en place au Centre Alexis Vautrin. En effet, des cartes de contrôles suivant comme indicateur le pourcentage de pixels ayant un indice gamma supérieur à 1 (calculé sur toute l'image), sont actuellement établies sans limites de contrôle, afin de visualiser l'évolution du processus et de déterminer si l'indicateur choisi représente bien la qualité des contrôles. Il s'agit donc dans un premier temps, de collecter suffisamment de données pour pouvoir définir des limites de contrôle statistiquement fiables. L'ensemble de la démarche DMAICS pour les mesures de l'EPID devra ensuite être entreprise. Cette étude devrait également nous aider à établir des tolérances sur le pourcentage de pixels ayant un indice gamma supérieur à 1.

Le développement du « module MSP » devrait également être poursuivi par DOSIsoft, en proposant dans un premier temps, des outils statistiques adaptés à l'analyse des contrôles en 2D. De plus, il serait intéressant de débiter la constitution d'une base de données de référence (des mesures de dose absolue par chambre d'ionisation, des mesures de dose relative ou absolue par la dosimétrie portale et par les matrices de détecteurs 2D) qui permettrait par la suite à chaque centre (débutant la RCMi ou non), de comparer ses résultats avec les données de référence, pour plus de sécurité. De même, des limites de référence pourraient être établies afin de permettre aux centres débutant la RCMi ou débutant un nouveau type de contrôle d'évaluer ses résultats dès le premier contrôle. Dans cet objectif, une collaboration entre le Centre Alexis Vautrin, l'Institut Curie et DOSIsoft, devrait être établie très prochainement.

Des développements supplémentaires au niveau statistique pourraient également être entrepris, notamment pour établir de nouvelles cartes de contrôle, toujours mieux adaptées à notre problème. Dans cette perspective, le Pr. Castagliola de l'Université de Nantes, suggérerait notamment de suivre directement les indicateurs de capacité sur les cartes de contrôle [197]. Cette méthode a l'avantage de permettre d'évaluer la capacité d'un système qui peut être instable. Cette analyse des cartes semble également très pratique pour des personnes non initiées à la MSP : on sait immédiatement si le système est capable ou non. Les dérives sont donc détectées lorsque la capacité du processus se détériore.

Enfin, la MSP pourrait être étendue au suivi de nombreux autres paramètres en radiothérapie, tels que la dose calculée par le TPS, le nombre d'UM, les résultats des contrôles qualité de l'accélérateur, du MLC, de la dosimétrie in-vivo... Son utilisation dans ces différentes applications devrait contribuer à renforcer la sécurité en radiothérapie.

ANNEXES

Ces annexes ont pour but de compléter les informations présentées dans la partie 3, en détaillant des notions statistiques et en développant l'utilisation de certains outils de la Maîtrise Statistique des Processus (MSP). Un glossaire simplifié regroupant les termes spécifiques de la MSP utilisés dans ce manuscrit, est également présenté.

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1. Glossaire simplifié du vocabulaire spécifique à la MSP	241
ANNEXE 2. Calcul de l'écart-type	242
ANNEXE 3. Seuils critiques théoriques du test de Kolmogorov-Smirnov : $D(\alpha, n)$	244
ANNEXE 4. Evaluation de la capacité du moyen de mesure (C_{pc}) : analyse de la Répétabilité et de la Reproductibilité	245
ANNEXE 5. Calcul des limites des cartes de contrôle	249
ANNEXE 6. Tableaux des coefficients	254

ANNEXE 1. Glossaire simplifié du vocabulaire spécifique à la MSP

Etant donné que nous utilisons la Maîtrise Statistique des Processus (MSP) pour optimiser les contrôles qualité en RCMI, nous avons fait le choix d'utiliser le vocabulaire spécifique de cette méthode. Parfois, certains termes d'origine anglo-saxonne ont été francisés et par conséquent ne figurent pas dans le dictionnaire de la langue française. Nous rappelons ci-dessous la définition des principaux termes spécifiques à la MSP, en reprenant uniquement les éléments les plus importants qui ont déjà été évoqués dans le manuscrit. Des définitions plus complètes se trouvent à l'intérieur du manuscrit (Partie 1 et Partie 3).

Causes assignables : causes que l'on peut identifier et sur lesquelles on peut agir. Ce sont des sources de variation irrégulière, qui apparaissent de façon imprévisible dans un processus. Un processus soumis à des causes assignables doit être mis sous contrôle soit pour diminuer les effets de ces causes assignables, soit pour les éliminer. Dans certains cas, une cause assignable peut avoir un effet systématique de dérive de la moyenne ou de la dispersion (p.70).

Causes aléatoires : regroupent tous les autres phénomènes (hormis les causes assignables) caractérisés par leur grand nombre, leur influence généralement faible et leur indépendance respective. Ces causes aléatoires sont à l'origine des variations intrinsèques du processus et caractérisent sa variabilité naturelle. L'objectif de la mise sous contrôle d'un processus est que celui-ci ne soit uniquement soumis qu'à des causes aléatoires (p.69).

Limites de contrôle : désignent les limites utilisées par les cartes de contrôles pour distinguer efficacement les causes aléatoires des causes assignables. Ces limites de contrôle sont basées sur des principes statistiques (p.187).

Carte de contrôle : graphique permettant de visualiser chronologiquement l'évolution d'un processus et de distinguer – à l'aide de limites de contrôle définies selon des principes statistiques – les causes aléatoires des causes assignables. Les cartes de contrôle permettent ainsi d'entreprendre des actions correctives pour réduire les effets des causes assignables ou les éliminer, avant qu'elles ne conduisent à la production de valeurs hors tolérances (Figure 3. 17 p.188).

Tolérances (ou limites de spécification) : désignent la tolérance avec laquelle l'objectif fixé par le client, doit être atteint. Les tolérances sont généralement fixées à partir d'un cahier des charges ou à partir de données empiriques.

Capabilité : terme francisé de l'anglais « capability » désignant l'aptitude d'un processus à fournir un produit ou un service avec le niveau de qualité requis, c'est-à-dire respectant les tolérances (p.195).

Déréglage : terme utilisé couramment en MSP (mais ne figure pas dans le dictionnaire). Il désigne l'écart observé par rapport à la valeur de consigne : la cible.

Répétabilité : terme francisé de l'anglais « repeatability » quantifiant la capacité à reproduire une mesure ou une série de mesures dans des conditions expérimentales identiques (p.178).

Reproductibilité : terme quantifiant la capacité à reproduire deux mesures ou deux séries de mesures (au moins) entre lesquelles un paramètre a été changé ; il s'agit généralement du temps séparant les deux séries de mesures ou de l'opérateur réalisant les mesures (p.178).

ANNEXE 2. Calcul de l'écart-type

1. Calcul de l'écart-type réel (lorsque l'on connaît la population totale)

Lorsque l'on possède la totalité des valeurs constituant la population, on peut calculer l'écart-type de la population totale (σ), qui est donné par la relation suivante :

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \mu)^2}{N}} \quad \text{Equation A. 1}$$

avec :

X_i , les valeurs constituant la population ;

μ , la moyenne de la population ;

N , le nombre de valeurs contenues dans la population.

Cependant, la plupart du temps en statistique, on dispose uniquement d'un échantillon de valeurs à partir duquel on va *estimer* la population totale.

Dans le cas d'une loi normale, l'estimation de la population totale consistera à estimer sa moyenne et son écart-type (à partir de l'échantillon).

2. Estimation de la population totale à partir d'un échantillon

- Estimation de la moyenne

Si l'on connaît la moyenne de l'échantillon, alors on peut très facilement estimer la moyenne de la population totale. En effet, on considère la relation suivante :

$$\begin{array}{l} \text{Moyenne estimée de la population} = \text{moyenne de l'échantillon} \\ \hat{\mu} \approx \bar{X} \end{array}$$

Equation A. 2

- Estimation de l'écart-type

- o *Cas des grands échantillons ($n > 50$)*

Dans le cas des grands échantillons (lorsque qu'ils sont constitués de plus de 50 valeurs), on peut montrer que l'écart-type de la population totale estimé à partir d'un échantillon, est donné par la relation suivante :

$$\sigma_{\text{estimé}} = \sigma_{n-1} = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n-1}} \quad \text{Equation A. 3}$$

n est le nombre de valeurs contenues dans l'échantillon.

Etant donné que $\bar{X}$ a été utilisé pour estimé μ , le nombre de degrés de liberté (ou nombre de valeurs indépendantes) sera alors égal à $n-1$, ce qui explique le dénominateur de l'équation ci-dessus.

- o *Cas des petits échantillons ($n < 30$)*

Dans le cas de petits échantillons, l'écart-type de la population totale peut être estimé à partir de l'étendue moyenne de l'échantillon, par la relation suivante :

$$\sigma_{\text{estimé}} = \frac{\bar{R}}{d_2} \quad \text{Equation A. 4}$$

avec :

$\bar{R}$, l'étendue moyenne de l'échantillon (l'étendue représente l'écart entre la valeur maximale et la valeur minimale) ;

d_2 , une constante qui dépend du nombre de valeurs contenues dans l'échantillon.

Pour que cette relation soit valable, la moyenne des étendues doit avoir été calculée sur au moins 15 étendues. Pour les autres cas, on utilise la relation :

$$\sigma_{\text{estimé}} = \frac{\bar{R}}{d_2^*} \quad \text{Equation A. 5}$$

Les valeurs de d_2 et d_2^* sont tabulées en fonction du nombre de valeurs contenues dans l'échantillon (d_2^* dépend également du nombre de mesures effectuées). Elles sont présentées dans les tableaux Tableau A. 4 et Tableau A. 5 de l'Annexe 5.

ANNEXE 3. Seuils critiques théoriques du test de Kolmogorov-Smirnov : $D(\alpha, n)$

Tableau A. 1 : Tableau présentant les seuils critiques théoriques du test de Kolmogorov-Smirnov : $D(\alpha, n)$ en fonction de la taille de l'échantillon (n) et du risque α choisi.

Taille de l'échantillon (n)	Seuils critiques théoriques $D(\alpha, n)$				
	$\alpha = .20$	$\alpha = .15$	$\alpha = .10$	$\alpha = .05$	$\alpha = .01$
1	.900	.925	.950	.975	.995
2	.684	.726	.776	.842	.929
3	.565	.597	.642	.708	.828
4	.494	.525	.564	.624	.733
5	.446	.474	.510	.565	.669
6	.410	.436	.470	.521	.618
7	.381	.405	.438	.486	.577
8	.358	.381	.411	.457	.543
9	.339	.360	.388	.432	.514
10	.322	.342	.368	.410	.490
11	.307	.326	.352	.391	.468
12	.295	.313	.338	.375	.450
13	.284	.302	.325	.361	.433
14	.274	.292	.314	.349	.418
15	.266	.283	.304	.338	.404
16	.258	.274	.295	.328	.392
17	.250	.266	.286	.318	.381
18	.244	.259	.278	.309	.371
19	.237	.252	.272	.301	.363
20	.231	.246	.264	.294	.356
25	.210	.220	.240	.270	.320
30	.190	.200	.220	.240	.290
35	.180	.190	.210	.230	.270
> 35	$1.07 / \sqrt{n}$	$1.14 / \sqrt{n}$	$1.22 / \sqrt{n}$	$1.36 / \sqrt{n}$	$1.63 / \sqrt{n}$

ANNEXE 4. Evaluation de la capabilité du moyen de mesure (Cpc) : analyse de la Répétabilité et de la Reproductibilité

Nous avons précédemment montré que l'indicateur Cpc qui permet de quantifier la capabilité du moyen de mesure, est donné par la relation :

$$C_{pc} = \frac{\text{Intervalle de tolérance}}{6 \cdot \sigma_{\text{détecteur}}} \quad \text{Equation A. 6}$$

Nous avons également vu que la dispersion du détecteur $\sigma_{\text{détecteur}}$ peut se calculer à partir de la somme des variances de répétabilité et de reproductibilité telle que :

$$\sigma_{\text{détecteur}} = \sqrt{\sigma_{\text{répétabilité}}^2 + \sigma_{\text{reproductibilité}}^2} \quad \text{Equation A. 7}$$

Ces variances sont déterminées à partir d'une étude de Répétabilité et de Reproductibilité (R&R) qui consiste à faire mesurer par **deux opérateurs** différents **10 pièces différentes** (10 faisceaux dans notre cas). Chaque pièce (faisceau) est mesurée **deux fois** par chaque opérateur, dans des conditions identiques (conditions de répétabilité). Entre les deux séries de mesures des deux opérateurs, tout le matériel est retiré puis remis en place par le second opérateur (conditions de reproductibilité). Ce test peut être mis en forme comme dans le tableau ci-dessous.

Tableau A. 2 : Tableau représentant l'ensemble des mesures à réaliser pour l'étude R&R et les différents calculs de moyennes et d'étendues à effectuer.

N° faisceau	Opérateur 1				Opérateur 2			
	1ère mesure	2ème mesure	$\bar{X}$	R	1ère mesure	2ème mesure	$\bar{X}$	R
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
			$\bar{\bar{X}}_1$	$\bar{R}_1$				$\bar{\bar{X}}_2$ $\bar{R}_2$
Moyenne de $\bar{\bar{X}}_1$ et $\bar{\bar{X}}_2$					$\bar{\bar{R}} = \text{Moyenne de } \bar{R}_1 \text{ et } \bar{R}_2$			

1. Analyse de la Répétabilité :

La répétabilité représente la dispersion résultant de deux séries de mesures réalisées exactement dans les mêmes conditions, par le même opérateur. On peut alors estimer l'écart-type de la dispersion de répétabilité à partir de la formule classique de l'estimation de l'écart-type à partir de l'étendue (pour les petits échantillons) :

$$\sigma_{\text{répétabilité}} = \frac{\overline{\overline{R}}}{d_2^*} \quad \text{Equation A. 8}$$

où $\overline{\overline{R}}$ est défini dans le Tableau A. 2 comme la moyenne des étendues moyennes des deux opérateurs, et d_2^* est une constante tabulée (cf. Tableau A. 5 (p.254)) en fonction du nombre d'échantillons et du nombre de mesures. Ici, d_2^* est calculé pour 20 pièces (faisceaux) de taille $n=2$ car $\overline{\overline{R}}$ est calculé à partir de 20 échantillons (2 opérateurs x 10 pièces) de 2 mesures. Notons qu'ici le coefficient d_2^* est utilisé à la place du coefficient d_2 habituellement utilisé, car le nombre d'échantillons sur lequel $\overline{\overline{R}}$ est calculé, est faible (ici 10 c'est-à-dire < 15).

2. Analyse de la Reproductibilité :

La reproductibilité représente l'écart de mesure qui provient des opérateurs. On peut estimer cette erreur de reproductibilité à partir de l'étendue sur les moyennes $\overline{\overline{X}}$, c'est-à-dire à partir de :

$$R_{\overline{\overline{X}}} = \overline{\overline{X}}_{\max} - \overline{\overline{X}}_{\min} \quad \text{Equation A. 9}$$

De manière similaire au calcul de l'écart-type de la répétabilité, on calcule l'écart-type de la reproductibilité à l'aide de la relation suivante :

$$\sigma_{\text{opérateurs}} = \frac{R_{\overline{\overline{X}}}}{d_2^*} \quad \text{Equation A. 10}$$

Le coefficient d_2^* est calculé ici pour 1 pièce (faisceau) de taille $n = 2$, car l'étendue $R_{\overline{\overline{X}}}$ est calculée à partir d'un seul échantillon de 2 moyennes.

Pour affiner le calcul de la reproductibilité, il faut tenir compte que, dans l'écart entre les moyennes des opérateurs, il y a une partie de répétabilité. En appliquant les lois de l'échantillonnage, on sait qu'en l'absence de problème de reproductibilité, les moyennes de k valeurs suivent une répartition d'écart-type $\sigma/\sqrt{k}$, où k est la taille de l'échantillon. Il est donc nécessaire d'enlever la part de la répétabilité pour déterminer la « vraie » reproductibilité.

Ainsi nous obtenons :

$$\sigma_{\text{reproductibilité}} = \sqrt{\sigma_{\text{opérateurs}}^2 - \frac{\sigma_{\text{répétabilité}}^2}{p \cdot n}} \quad \text{Equation A. 11}$$

avec :

p , le nombre de pièces mesurées (faisceaux contrôlés) (ici 10) ;

n , le nombre de mesures par opérateur (ici 2).

Lorsque l'écart-type de la répétabilité et de la reproductibilité sont calculés, on peut connaître l'écart-type du détecteur (Equation A. 7), ce qui nous permet d'en déduire la valeur de l'indicateur Cpc (Equation A.6).

Comme nous l'avons énoncé précédemment, dans les cas classiques, on déclare le détecteur capable pour un suivi MSP (pour tracer des cartes de contrôle et calculer des indices de capacité à partir de ces résultats) lorsque le **Cpc est supérieur à 4**. Parfois, lorsque les tolérances sont très serrées, on peut accepter un détecteur avec un Cpc supérieur à 3. En revanche, lorsque Cpc est inférieur à 2,5, il n'est pas acceptable de travailler avec un tel détecteur [148].

Nous présentons ci-dessous une justification de ces valeurs seuils telle que présentée par Maurice Pillet [148].

3. Justification des valeurs seuils de Cpc

Les valeurs seuils de Cpc ont pu être déterminées à partir de la relation illustrée sur la Figure 3. 12 (Partie 3, p.178) où la dispersion observée du processus est en fait la somme de la dispersion vraie du processus et de la dispersion de l'instrument de mesure. Ainsi, en terme de variances (σ^2), on peut écrire :

$$\sigma_{\text{observé}}^2 = \sigma_{\text{vrai}}^2 + \sigma_{\text{mesure}}^2 \quad \text{Equation A. 12}$$

De façon similaire à l'indice Cpc quantifiant la capacité du détecteur, on calcule également l'indice Cp ou Pp, quantifiant la capacité du processus, par le ratio entre l'intervalle de tolérance (IT) et la dispersion (6σ).

On peut alors écrire :

$$Pp_{\text{observé}}^2 = \frac{(IT)^2}{6^2(\sigma_{\text{vrai}}^2 + \sigma_{\text{mesure}}^2)} ; Pp_{\text{vrai}}^2 = \frac{(IT)^2}{6^2(\sigma_{\text{vrai}}^2)} ; Cpc^2 = \frac{(IT)^2}{6^2(\sigma_{\text{mesure}}^2)} \quad \text{Equation A. 13}$$

On en déduit :

$$Pp_{\text{observé}}^2 = \frac{Pp_{\text{vrai}}^2 \cdot Cpc^2}{Pp_{\text{vrai}}^2 + Cpc^2} \text{ et } Pp_{\text{vrai}}^2 = \frac{Pp_{\text{observé}}^2 \cdot Cpc^2}{Cpc^2 - Pp_{\text{observé}}^2} . \text{ Equation A. 14}$$

Pp_{vrai} peut également s'écrire :

$$Pp_{\text{vrai}} = \frac{Pp_{\text{observé}}}{\sqrt{1 - \left(\frac{Pp_{\text{observé}}}{Cpc} \right)^2}} \text{ Equation A. 15}$$

Ceci se traduit par le graphique ci-dessous qui montre bien l'intérêt d'un Cpc égal à 4 ou au moins égal à 3 pour pouvoir calculer sans un biais trop important les indices de performance (c'est-à-dire pour que Pp_{vrai} et $Pp_{\text{observé}}$ ne soient pas trop différents).

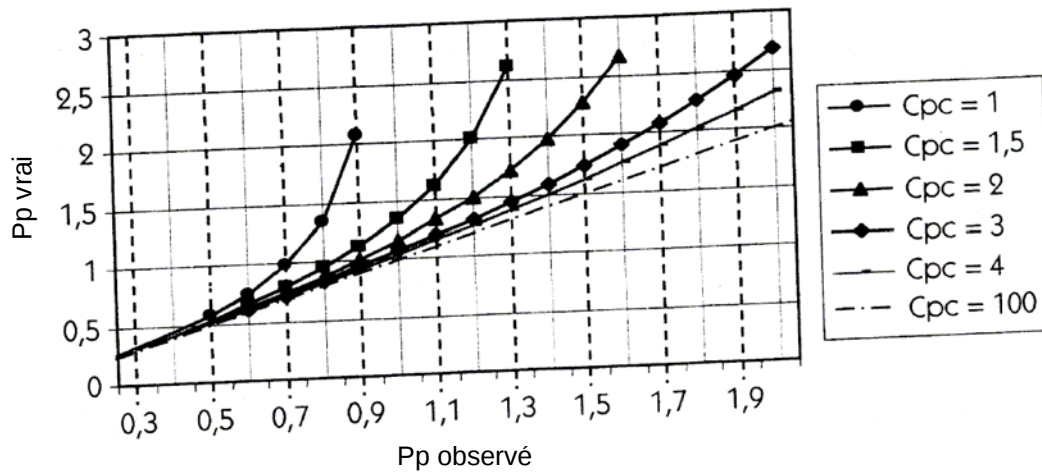


Figure A. 1 : Influence de l'indice de capacité de mesure (Cpc), sur l'indice de performance du processus ($Pp_{\text{observé}}$). Un Cpc supérieur à 4 permet de garantir que les valeurs de Pp_{vrai} et de $Pp_{\text{observé}}$ sont très similaires [148].

ANNEXE 5. Calcul des limites des cartes de contrôle

Le principe de base du calcul des limites des cartes de contrôle est le suivant :

- On considère que lorsque le processus est centré sur la cible, il est naturel de trouver des valeurs comprises entre $\pm 3 \sigma$ de l'estimateur considéré. On fixe donc les limites de contrôle à $\pm 3 \sigma$.
- Lorsque l'on trouve un point au-delà de cette limite, cela signifie que le processus n'est probablement plus centré sur la cible et qu'une cause assignable est à l'origine de cette perturbation.

En fixant ces limites à $\pm 3 \sigma$, le risque α (ou risque de « faux positifs ») qui est le risque de conclure à tort que le processus est décentré, est de 0,27% (0,135% de chaque côté des limites) dans le cas d'une distribution normale.

Ainsi, une carte de contrôle est constituée :

- d'une Limite de Contrôle Inférieure (LCI) : $LCI = \text{Cible} - 3\sigma$
- d'une ligne centrale correspondant à la cible ;
- d'une Limite de Contrôle Supérieure (LCS) : $LCS = \text{Cible} + 3\sigma$

1. Une notion importante : la cible

Deux points de vues existent pour définir la notion de cible :

1. On peut considérer que la cible représente la valeur que l'on cherche à atteindre (notre objectif), c'est-à-dire cible = objectif.

Cependant dans ce cas, si le processus est « réglé » sur une valeur différente, alors on va constater des dépassements des limites qui sont pourtant naturels. Une intervention sur le système pour ramener les valeurs à l'intérieur des limites ne ferait que le déstabiliser.

2. On peut d'autre part, adopter le point de vue de Deming, où la cible représente ce que le système sait faire : cible = ce que le système sait faire. Cette cible est obtenue en « observant » le processus. La moyenne des moyennes sur au moins 25 échantillons successifs et au moins 100 valeurs individuelles peut constituer une bonne estimation, à condition toutefois que ce système soit stable.

Bien entendu, on peut tenter de faire coïncider les deux : cible = objectif = ce que le système sait faire, en intervenant sur le système.

Dans notre cas, notre processus étant stable mais non centré sur notre objectif (c'est-à-dire 0% d'écart entre la dose calculée et la dose mesurée), nous adoptons le point de vue de Deming : cible = ce que le processus sait faire.

2. Formules de calcul des limites

Nous présentons ci-dessous les calculs des limites des cartes de contrôle que nous avons utilisées dans le cadre du suivi rétrospectif des résultats des contrôles pré-traitement effectués avec la chambre d'ionisation. Il s'agit de :

- la carte aux valeurs individuelles ;
- la carte aux étendues glissantes ;
- la carte EWMA ;

Soit X les valeurs individuelles que nous considérons. Dans notre cas, X est le résultat du contrôle de chaque patient, c'est-à-dire qu'il représente en fait la moyenne des écarts entre la dose calculée et la dose mesurée de tous les faisceaux contrôlés d'un patient.

Par suite, $\bar{X}$ représente donc la moyenne des résultats des contrôles qualité de tous les patients.

Dans le cas de notre étude, nous disposons d'un petit échantillon de valeurs. Nous avons donc estimé l'écart-type des valeurs individuelles (σ) à partir de la moyenne des étendues $\sigma = \bar{R}/d_2$.

Or ici, comme nous travaillons sur des valeurs individuelles (taille de l'échantillon égale à 1), il devient impossible de mesurer une étendue (écart entre 2 valeurs : la plus haute et la plus basse). On calcule alors des **étendues glissantes** (que l'on appelle toujours R) entre deux valeurs consécutives : $R = \max(X_i; X_{i-1}) - \min(X_i; X_{i-1})$ où i est le numéro du patient. On calculera ensuite $\bar{R}$: la moyenne des étendues glissantes sur tous les patients, ce qui nous permettra d'estimer σ .

Le tableau ci-dessus récapitule les données nécessaires à l'établissement des cartes.

Tableau A. 3 : Organisation des données pour la construction des cartes de contrôle

N° patient N° fx	1	2	3	4	5	6
1	-1,3%	-1,3%	-1,7%	0,6%	0,1%	-1,7%
2	-1,8%	-0,5%	0,0%	-1,0%	-1,4%	-3,5%
3	-2,7%	0,0%	2,0%	0,4%	-0,1%	-4,0%
4	-	2,6%	-	-1,4%	-	-1,4%
5	-	-3,4%	-	-2,2%	-	-2,7%
Moyenne	-1,9%	-0,5%	0,1%	-0,7%	-0,5%	-2,7%

Exemple de calcul des étendues glissantes entre 2 patients consécutifs :

Etendue glissante 1 = -

Etendue glissante 2 = $-0,5\% - (-1,9\%) = 1,4\%$

Etendue glissante 3 = $0,1\% - (-0,5\%) = 0,6\%$

...

Notons que cette estimation de l'écart-type à partir de la moyenne des étendues glissantes, permet un calcul de l'écart-type plus stable dans le cas des productions lentes (comme c'est le cas de notre processus de délivrance de la dose). En effet, on peut supposer que d'un contrôle à l'autre, le processus est stabilisé (ce qui ne serait pas forcément le cas sur une longue période, où l'écart-type serait estimé à partir de l'ensemble des valeurs de cette longue période).

3. Carte de contrôle aux valeurs individuelles

Le calcul des limites de contrôle de la carte aux valeurs individuelles est présenté ci-dessous [145, 148]:

$$LCI_x = \bar{X} - 3\sigma_x = \bar{X} - 3 \frac{\bar{R}}{d_2} = \bar{X} - A_4 \cdot \bar{R} \text{ Equation A. 16}$$

$$\text{Ligne centrale} = \text{cible} = \bar{X} \text{ Equation A. 17}$$

$$LCS_x = \bar{X} + 3\sigma_x = \bar{X} + 3 \frac{\bar{R}}{d_2} = \bar{X} + A_4 \cdot \bar{R} \text{ Equation A. 18}$$

Le coefficient A_4 a été tabulé, il est présenté dans le Tableau A. 4 (p.254) en fonction du nombre de valeurs utilisées pour calculer l'étendue glissante.

4. Carte de contrôle aux étendues glissantes

Le calcul des limites de contrôle de la carte aux étendues glissantes est présenté ci-dessous [145, 148]:

$$LCI_R = \bar{R} - 3\sigma_R = \bar{R} - 3 \cdot d_3 \cdot \frac{\bar{R}}{d_2} = D_3 \bar{R} \text{ Equation A. 19}$$

$$\text{Ligne centrale} = \text{cible} = \bar{R} \text{ Equation A. 20}$$

$$LCS_R = \bar{R} + 3\sigma_R = \bar{R} + 3 \cdot d_3 \cdot \frac{\bar{R}}{d_2} = D_4 \bar{R} \text{ Equation A. 21}$$

De meme que le coefficient A4, les coefficients D3 et D4 ont été tabulés et sont présentés dans le Tableau A. 4 (p.254) en fonction du nombre de valeurs utilisées pour calculer l'étendue glissante.

5. Carte de contrôle EWMA

EWMA représente les initiales de Exponentially Weighted Moving-Average qui peut se traduire par moyenne mobile à pondération exponentielle.

Contrairement à la construction des deux cartes présentées ci-dessus, dans la carte EWMA, on va tenir compte de l'historique des valeurs, afin de détecter des dérives lentes et faibles. Pour chaque échantillon (dans notre cas 1 échantillon = 1 valeur), on calcule une moyenne pondérée par un coefficient λ telle que :

$$M_i = \lambda x_i + (1 - \lambda) M_{i-1} \quad \text{Equation A. 22}$$

avec :

$\lambda \leq 1$, une constante (on prend souvent $\lambda = 0,2$) ;

x_i , les valeurs individuelles dans notre cas (les résultats des contrôles de chaque patient) ;

M_0 , la valeur initiale est prise égale à la cible, c'est-à-dire $M_0 = \bar{X}$ dans notre cas (avec $\bar{X}$ la moyenne des résultats des contrôles qualité de tous les patients).

Les points que l'on place sur la carte ne sont donc plus les valeurs individuelles x_i , mais ces moyennes pondérées M_i .

La suite des M_i , parcourue en remontant le temps, forme une progression géométrique décroissante de raison $(1-\lambda)$ comprise entre 0 et 1. λ est souvent pris égal à 0,2 de telle sorte qu'à chaque observation, l'EWMA conserve 80% de sa valeur précédente (M_{i-1}) pour n'être actualisée qu'avec 20% de la nouvelle donnée (x_i). En effet, pour $\lambda=0,2$ on a : $M_i = 0,2x_i + 0,8M_{i-1}$. Plus λ est grand, plus le poids donné à la dernière valeur sera grand, c'est-à-dire que les dérives importantes et brutales seront davantage détectées aux dépends des dérives plus faibles et plus lentes.

Comme pour les cartes précédemment présentées, on fixe généralement les limites de contrôle à $\pm 3 \sigma$. Il a été montré que si les x_i (valeurs individuelles dans notre cas) sont distribuées selon une loi normale d'écart-type σ , alors l'écart-type de la répartition des M_i est [148]:

$$\sigma_{M_i} = \sigma \sqrt{\frac{\lambda [1 - (1 - \lambda)^{2i}]}{(2 - \lambda)}} \quad \text{Equation A. 23}$$

avec i le numéro des valeurs.

On en déduit alors les limites de contrôle de la carte EWMA, dans le cas d'un suivi des valeurs individuelles [148, 186-188]:

$$LCI_{M_i} = \bar{X} - 3\sigma \sqrt{\frac{\lambda[1 - (1 - \lambda)^{2i}]}{(2 - \lambda)}} \quad \text{Equation A. 24}$$

$$\text{Ligne centrale} = \bar{X} \quad \text{Equation A. 25}$$

$$LCS_{M_i} = \bar{X} + 3\sigma \sqrt{\frac{\lambda[1 - (1 - \lambda)^{2i}]}{(2 - \lambda)}} \quad \text{Equation A. 26}$$

Bien que ces limites dépendent de i , elles convergent très vite vers une droite. En effet, lorsque i augmente, le terme $[1 - (1 - \lambda)^{2i}]$ tend vers 1.

ANNEXE 6. Tableaux des coefficients

Tableau A. 4 : Tableau représentant les coefficients d_2 et d_3 pour estimer l'écart-type (à gauche) et tableau représentant les constantes A_4 , D_3 et D_4 utilisées pour le calcul des limites des cartes de contrôle (à droite) . n correspond au nombre de valeurs entre lesquelles l'étendue glissante est calculée.

Estimation de l'écart-type σ			Constantes de calcul des limites des cartes de contrôle			
n	d_2	d_3	n	A_4	D_3	D_4
2	1,128	0,853	2	2,659	-	3,267
3	1,693	0,888	3	1,772	-	2,574
4	2,059	0,880	4	1,457	-	2,282
5	2,326	0,864	5	1,290	-	2,114
6	2,534	0,848	6	1,184	-	2,004
7	2,704	0,833	7	1,109	0,076	1,924
8	2,847	0,820	8	1,054	0,136	1,864
9	2,970	0,808	9	1,010	0,184	1,816
10	3,078	0,797	10	0,975	0,223	1,777
11	3,173	0,787	11	0,946	0,256	1,744
12	3,258	0,778	12	0,921	0,283	1,717
13	3,336	0,770	13	0,899	0,307	1,693
14	3,407	0,762	14	0,881	0,328	1,672
15	3,472	0,755	15	0,864	0,347	1,653
20	3,735	0,729	20	0,803	0,415	1,585

Tableau A. 5 : Tableau représentant les valeurs du coefficient d_2^* en fonction du nombre d'échantillons et du nombre de mesures effectuées pour chaque échantillon.

	Nombre d'échantillons															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	> 15
2	1,414	1,279	1,231	1,206	1,191	1,181	1,173	1,168	1,164	1,160	1,157	1,155	1,153	1,151	1,150	1,128
3	1,912	1,805	1,769	1,750	1,739	1,731	1,726	1,721	1,718	1,716	1,714	1,712	1,710	1,709	1,708	1,693
4	2,239	2,151	2,120	2,105	2,096	2,099	2,085	2,082	2,080	2,077	2,076	2,074	2,073	2,072	2,071	2,059
5	2,481	2,400	2,379	2,366	2,358	2,353	2,349	2,346	2,344	2,342	2,340	2,339	2,338	2,337	2,337	2,326
6	2,673	2,604	2,581	2,570	2,563	2,558	2,555	2,552	2,550	2,549	2,547	2,546	2,542	2,545	2,544	2,534

BIBLIOGRAPHIE

1. Marcie S., Aletti P., *et al.*, "[Quality assurance program for intensity-modulated radiotherapy (IMRT) treatments of head and neck carcinomas]". Cancer Radiother, **2003**, Vol. 7(3): p. 172-178.
2. Nelder J.A. and Mead R., "A simple method for function minimization". The Computer Journal, **1965**, Vol. 7: p. 308-313.
3. Rosenwald J.C., Gaboriaud G., *et al.*, "la Radiothérapie Conformationnelle : principes et classification ". Cancer Radiother, **1999**, Vol. 3(5): p. 367-377.
4. Pollack A., Zagars G.K., *et al.*, "Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial". Int J Radiat Oncol Biol Phys, **2002**, Vol. 53(5): p. 1097-1105.
5. Zelefsky M.J., Leibel S.A., *et al.*, "Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer". Int J Radiat Oncol Biol Phys, **1998**, Vol. 41(3): p. 491-500.
6. Bey P., Beckendorf V., *et al.*, "[La radiothérapie conformationnelle dans le cancer de la prostate : pour qui et comment ?]". Cancer Radiother, **2002**, Vol. 6(3): p. 147-153.
7. Chauvet I. "Contrôle de qualité et mise en oeuvre d'un logiciel de planification inverse pour la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité". Thèse de Physique Radiologique et Médicale: Ecole doctorale GEET - Université Paul Sabatier - 2004, Toulouse, 197 pages.
8. H.A.S (Haute Autorité de Santé), "Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité". www.has-sante.fr, **2006**, 79 pages.
9. Adams E.J., Nutting C.M., *et al.*, "Potential role of intensity-modulated radiotherapy in the treatment of tumors of the maxillary sinus". Int J Radiat Oncol Biol Phys, **2001**, Vol. 51(3): p. 579-588.
10. Nutting C.M., Convery D.J., *et al.*, "Improvements in target coverage and reduced spinal cord irradiation using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in patients with carcinoma of the thyroid gland". Radiother Oncol, **2001**, Vol. 60(2): p. 173-180.
11. Ashman J.B., Zelefsky M.J., *et al.*, "Whole pelvic radiotherapy for prostate cancer using 3D conformal and intensity-modulated radiotherapy". Int J Radiat Oncol Biol Phys, **2005**, Vol. 63(3): p. 765-771.
12. Cozzi L., Fogliata A., *et al.*, "Three-dimensional conformal vs. intensity-modulated radiotherapy in head-and-neck cancer patients: comparative analysis of dosimetric and technical parameters". Int J Radiat Oncol Biol Phys, **2004**, Vol. 58(2): p. 617-624.
13. Lapeyre M., Marchesi V., *et al.*, "[Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancers with bilateral irradiation of the neck : preliminary results]". Cancer Radiother, **2004**, Vol. 8(3): p. 134-147.
14. A.N.A.E.S (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé), *Evaluation de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité - Rapport d'étape -*, **2003**, Paris : ANAES. 77 pages.
15. Lauve A., Morris M., *et al.*, "Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas: II--clinical results". Int J Radiat Oncol Biol Phys, **2004**, Vol. 60(2): p. 374-387.
16. S.T.I.C (Programme de Soutien aux Innovations diagnostiques et Thérapeutiques Coûteuses), *Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) des*

- cancers de l'Oropharynx et du Cavum : prévention des séquelles salivaires, assurance qualité et évaluation médico-économique. Etude multicentrique - Rapport final -, 2005.* pages.
17. S.T.I.C (Programme de Soutien aux Innovations diagnostiques et Thérapeutiques Coûteuses), *Radiothérapie avec modulation d'intensité des cancers prostatiques et de la tête et du cou - Rapport final -, 2004.* 137 pages.
 18. Yao M., Dornfeld K.J., *et al.*, "Intensity-modulated radiation treatment for head-and-neck squamous cell carcinoma--the University of Iowa experience". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **2005**, Vol. 63(2): p. 410-421.
 19. Huang D., Xia P., *et al.*, "Comparison of treatment plans using intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy for paranasal sinus carcinoma". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **2003**, Vol. 56(1): p. 158-168.
 20. Chao K.S., Ozyigit G., *et al.*, "Intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal carcinoma: impact of tumor volume". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **2004**, Vol. 59(1): p. 43-50.
 21. de Arruda F.F., Puri D.R., *et al.*, "Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of oropharyngeal carcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **2006**, Vol. 64(2): p. 363-373.
 22. Lee N., Xia P., *et al.*, "Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **2002**, Vol. 53(1): p. 12-22.
 23. Chao K.S., Ozyigit G., *et al.*, "Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head-and-neck cancer". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **2003**, Vol. 55(2): p. 312-321.
 24. Eisbruch A., Marsh L.H., *et al.*, "Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-neck cancer: implications for target delineation in high neck and for parotid gland sparing". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **2004**, Vol. 59(1): p. 28-42.
 25. Parliament M.B., Scrimger R.A., *et al.*, "Preservation of oral health-related quality of life and salivary flow rates after inverse-planned intensity- modulated radiotherapy (IMRT) for head-and-neck cancer". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **2004**, Vol. 58(3): p. 663-673.
 26. Duthoy W., Boterberg T., *et al.*, "Postoperative intensity-modulated radiotherapy in sinonasal carcinoma: clinical results in 39 patients". *Cancer*, **2005**, Vol. 104(1): p. 71-82.
 27. Wolden S.L., Chen W.C., *et al.*, "Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **2006**, Vol. 64(1): p. 57-62.
 28. I.N.V.S (Institut National de Veille Sanitaire), *Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000*, **2003**, Saint Maurice : INVS. 217 pages.
 29. Chao K.S., Majhail N., *et al.*, "Intensity-modulated radiation therapy reduces late salivary toxicity without compromising tumor control in patients with oropharyngeal carcinoma: a comparison with conventional techniques". *Radiother Oncol*, **2001**, Vol. 61(3): p. 275-280.
 30. Luxton G., Hancock S.L., *et al.*, "Dosimetry and radiobiologic model comparison of IMRT and 3D conformal radiotherapy in treatment of carcinoma of the prostate". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **2004**, Vol. 59(1): p. 267-284.
 31. Lefkopoulos D., Vieilleigne L., *et al.*, "[La planification inverse en radiothérapie d'intensité modulée]". *Cancer Radiother*, **1999**, Vol. 3 suppl 1: p. 160-170.

32. Bortfeld T., Burkelbach J., *et al.*, "Methods of image reconstruction from projections applied to conformation radiotherapy". Phys Med Biol, **1990**, Vol. 35(10): p. 1423-1434.
33. Wu Q. and Mohan R., "Algorithms and functionality of an intensity modulated radiotherapy optimization system". Med Phys, **2000**, Vol. 27(4): p. 701-711.
34. Brahme A., "Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques". Radiother Oncol, **1988**, Vol. 12(2): p. 129-140.
35. Spirou S.V. and Chui C.S., "A gradient inverse planning algorithm with dose-volume constraints". Med Phys, **1998**, Vol. 25(3): p. 321-333.
36. Holmes T. and Mackie T.R., "A comparison of three inverse treatment planning algorithms". Phys Med Biol, **1994**, Vol. 39(1): p. 91-106.
37. Marchesi V. "La problématique et l'évolution du contrôle de qualité pour la mise en oeuvre de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité". Thèse de Physique Radiologique et Médicale: Ecole doctorale IAE+M - Institut National Polytechnique de Lorraine (INPL), **2003**, Nancy, 191 pages.
38. Zhang X., Liu H., *et al.*, "Speed and convergence properties of gradient algorithms for optimization of IMRT". Med Phys, **2004**, Vol. 31(5): p. 1141-1152.
39. Hristov D.H. and Fallone B.G., "An active set algorithm for treatment planning optimization". Med Phys, **1997**, Vol. 24(9): p. 1455-1464.
40. Nemhauser G.L. and Wolsey A., *Integer and Combinatorial Optimization*. **1988**, New-York: Wiley.
41. Luersen M.A. "Un algorithme d'optimisation par recherche directe - Application à la conception de monopalmes de nage". Thèse de Mécanique: Ecole doctorale SPMI (Institut National des Sciences Appliquées de Rouen), **2004**, Rouen, 198 pages.
42. I.N.R.I.A (Institut National de Recherche en Informatique et en Automatique), "Direct search generalized simplex algorithm for optimizing non-linear functions (rapport n°2535)". <ftp://ftp.inria.fr/INRIA/publication/publi-pdf/RR/RR-2535.pdf>, **1995**, 23 pages.
43. Parkinson J.M. and Hutchinson D., *An investigation into the efficiency of variants of the simplex method*. Numerical methods for non-linear optimization. **1972**, London: (F A Lootsma, ed.) Academic Press.
44. Franceries X. "Simulation de la propagation de l'activité électrique intra-cérébrale par un réseau de résistances : Validation – application aux pathologies – approche inverse". Thèse: Ecole doctorale GEET, **2003**, Toulouse, 346 pages.
45. Gaede S. and Wong E., "An algorithm for systematic selection of beam directions for IMRT". Med Phys, **2004**, Vol. 31(2): p. 376-388.
46. Metropolis N., Rosenbluth A., *et al.*, "Equations of state calculations by fast computing machines". J Chem Phys, **1953**, Vol. 21: p. 1087-1092.
47. Kirkpatrick S., Gelatt C.J., *et al.*, "Optimization by simulated annealing". Science, **1983**, Vol. 220: p. 671-680.
48. Webb S., "Optimisation of conformal radiotherapy dose distributions by simulated annealing". Phys Med Biol, **1989**, Vol. 34(10): p. 1349-1370.
49. Webb S., "Optimization by simulated annealing of three-dimensional, conformal treatment planning for radiation fields defined by a multileaf collimator: II. Inclusion of two-dimensional modulation of the x-ray intensity". Phys Med Biol, **1992**, Vol. 37(8): p. 1689-1704.
50. Mageras G.S. and Mohan R., "Application of fast simulated annealing to optimization of conformal radiation treatments". Med Phys, **1993**, Vol. 20(3): p. 639-647.
51. Djajaputra D., Wu Q., *et al.*, "Algorithm and performance of a clinical IMRT beam-angle optimization system". Phys Med Biol, **2003**, Vol. 48(19): p. 3191-3212.

52. Morrill S.M., Lane R.G., *et al.*, "Treatment planning optimization using constrained simulated annealing". Phys Med Biol, **1991**, Vol. 36(10): p. 1341-1361.
53. McCall J., "Genetic algorithms for modelling and optimisation". Journal of Computational and Applied Mathematics, **2005**, Vol. 184: p. 205-222.
54. Wu X., Zhu Y., *et al.*, "Selection and determination of beam weights based on genetic algorithms for conformal radiotherapy treatment planning". Phys Med Biol, **2000**, Vol. 45(9): p. 2547-2558.
55. Kennedy J. and Eberhart R. "Particle swarm optimization". IEEE Int. Conf. on Neural Networks, **1995**, Piscataway: IEEE.
56. McCulloch W.S. and W.H P., "A logical calculus of ideas immanent in nervous activity". Bull. Math. Biophys., **1943**, Vol. 5: p. 115-133.
57. Brahme A., "Optimized radiation therapy based on radiobiological objectives". Semin Radiat Oncol, **1999**, Vol. 9(1): p. 35-47.
58. Mohan R., Wang X., *et al.*, "The potential and limitations of the inverse radiotherapy technique". Radiother Oncol, **1994**, Vol. 32(3): p. 232-248.
59. Wang X.H., Mohan R., *et al.*, "Optimization of intensity-modulated 3D conformal treatment plans based on biological indices". Radiother Oncol, **1995**, Vol. 37(2): p. 140-152.
60. Lyman J.T., "Normal tissue complication probabilities: variable dose per fraction". Int J Radiat Oncol Biol Phys, **1992**, Vol. 22(2): p. 247-250.
61. Niemierko A. and Goitein M., "Implementation of a model for estimating tumor control probability for an inhomogeneously irradiated tumor". Radiother Oncol, **1993**, Vol. 29(2): p. 140-147.
62. Webb S. and Nahum A.E., "A model for calculating tumour control probability in radiotherapy including the effects of inhomogeneous distributions of dose and clonogenic cell density". Phys Med Biol, **1993**, Vol. 38(6): p. 653-666.
63. Niemierko A., "Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose". Med Phys, **1997**, Vol. 24(1): p. 103-110.
64. Emami B., Lyman J., *et al.*, "Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation". Int J Radiat Oncol Biol Phys, **1991**, Vol. 21(1): p. 109-122.
65. Wu Q., Mohan R., *et al.*, "Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose". Int J Radiat Oncol Biol Phys, **2002**, Vol. 52(1): p. 224-235.
66. Wu Q., Djajaputra D., *et al.*, "Dose sculpting with generalized equivalent uniform dose". Med Phys, **2005**, Vol. 32(5): p. 1387-1396.
67. Bortfeld T., Schlegel W., *et al.*, "Physical vs. biological objectives for treatment plan optimization". Radiother Oncol, **1996**, Vol. 40(2): p. 185-187.
68. Moiseenko V., Battista J., *et al.*, "Normal tissue complication probabilities: dependence on choice of biological model and dose-volume histogram reduction scheme". Int J Radiat Oncol Biol Phys, **2000**, Vol. 46(4): p. 983-993.
69. Vieilleigne L., Bachaud J.-M., *et al.* "Optimisation des plans de traitement par modulation d'intensité basée sur la dose équivalente uniforme". 46èmes journées scientifiques de la Société Française de Physique Médicale (SFPM) **2007**, Saint Malo.
70. Langer M., Brown R., *et al.*, "Large scale optimization of beam weights under dose-volume restrictions". Int J Radiat Oncol Biol Phys, **1990**, Vol. 18(4): p. 887-893.
71. Boyer A.L., Geis P., *et al.*, "Modulated beam conformal therapy for head and neck tumors". Int J Radiat Oncol Biol Phys, **1997**, Vol. 39(1): p. 227-236.
72. Rosen, II, Lam K.S., *et al.*, "Comparison of simulated annealing algorithms for conformal therapy treatment planning". Int J Radiat Oncol Biol Phys, **1995**, Vol. 33(5): p. 1091-1099.

73. Oldham M., Neal A., *et al.*, "A comparison of conventional 'forward planning' with inverse planning for 3D conformal radiotherapy of the prostate". Radiother Oncol, **1995**, Vol. 35(3): p. 248-262.
74. Fraass B.A., Kessler M.L., *et al.*, "Optimization and clinical use of multisegment intensity-modulated radiation therapy for high-dose conformal therapy". Semin Radiat Oncol, **1999**, Vol. 9(1): p. 60-77.
75. Aubry J.F., Beaulieu F., *et al.*, "Multiobjective optimization with a modified simulated annealing algorithm for external beam radiotherapy treatment planning". Med Phys, **2006**, Vol. 33(12): p. 4718-4729.
76. Elles S. "Dosimétrie inverse en radiothérapie : détermination des profils d'intensité des faisceaux par méthodes d'optimisation mathématique". Thèse: Ecole doctorale IAE+M - Institut National Polytechnique de Lorraine (INPL), **2003**, Nancy, 135 pages.
77. Cotrutz C. and Xing L., "Segment-based dose optimization using a genetic algorithm". Phys Med Biol, **2003**, Vol. 48(18): p. 2987-2998.
78. Li Y., Yao J., *et al.*, "Genetic algorithm based deliverable segments optimization for static intensity-modulated radiotherapy". Phys Med Biol, **2003**, Vol. 48(20): p. 3353-3374.
79. Deasy J.O., "Multiple local minima in radiotherapy optimization problems with dose-volume constraints". Med Phys, **1997**, Vol. 24(7): p. 1157-1161.
80. Wu Q. and Mohan R., "Multiple local minima in IMRT optimization based on dose-volume criteria". Med Phys, **2002**, Vol. 29(7): p. 1514-1527.
81. Llacer J., Deasy J.O., *et al.*, "Absence of multiple local minima effects in intensity modulated optimization with dose-volume constraints". Phys Med Biol, **2003**, Vol. 48(2): p. 183-210.
82. Rowbottom C.G. and Webb S., "Configuration space analysis of common cost functions in radiotherapy beam-weight optimization algorithms". Phys Med Biol, **2002**, Vol. 47(1): p. 65-77.
83. Bortfeld T., "Optimized planning using physical objectives and constraints". Semin Radiat Oncol, **1999**, Vol. 9(1): p. 20-34.
84. Alber M., Meedt G., *et al.*, "On the degeneracy of the IMRT optimization problem". Med Phys, **2002**, Vol. 29(11): p. 2584-2589.
85. Jeraj R., Wu C., *et al.*, "Optimizer convergence and local minima errors and their clinical importance". Phys Med Biol, **2003**, Vol. 48(17): p. 2809-2827.
86. Papatheodorou S., Rosenwald J.C., *et al.*, "Dose calculation and verification of intensity modulation generated by dynamic multileaf collimators". Med Phys, **2000**, Vol. 27(5): p. 960-971.
87. LoSasso T., Chui C.S., *et al.*, "Comprehensive quality assurance for the delivery of intensity modulated radiotherapy with a multileaf collimator used in the dynamic mode". Med Phys, **2001**, Vol. 28(11): p. 2209-2219.
88. Otto K., "Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc". Med Phys, **2008**, Vol. 35(1): p. 310-317.
89. Mackie T.R., Balog J., *et al.*, "Tomotherapy". Semin Radiat Oncol, **1999**, Vol. 9(1): p. 108-117.
90. Mackie T.R., Holmes T., *et al.*, "Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy". Med Phys, **1993**, Vol. 20(6): p. 1709-1719.
91. Stein J., Mohan R., *et al.*, "Number and orientations of beams in intensity-modulated radiation treatments". Med Phys, **1997**, Vol. 24(2): p. 149-160.
92. Craft D., "Local beam angle optimization with linear programming and gradient search". Phys Med Biol, **2007**, Vol. 52(7): p. N127-135.

93. Pugachev A. and Xing L., "Incorporating prior knowledge into beam orientation optimization in IMRT". Int J Radiat Oncol Biol Phys, **2002**, Vol. 54(5): p. 1565-1574.
94. Myrianthopoulos L.C., Chen G.T., *et al.*, "Beam's eye view volumetrics: an aid in rapid treatment plan development and evaluation". Int J Radiat Oncol Biol Phys, **1992**, Vol. 23(2): p. 367-375.
95. Chen G.T., Spelbring D.R., *et al.*, "The use of beam's eye view volumetrics in the selection of non-coplanar radiation portals". Int J Radiat Oncol Biol Phys, **1992**, Vol. 23(1): p. 153-163.
96. Cho B.C., Roa W.H., *et al.*, "The development of target-eye-view maps for selection of coplanar or noncoplanar beams in conformal radiotherapy treatment planning". Med Phys, **1999**, Vol. 26(11): p. 2367-2372.
97. Webb S., "A simple method to control aspects of fluence modulation in IMRT planning". Phys Med Biol, **2001**, Vol. 46(7): p. N187-195.
98. Matuszak M.M., Larsen E.W., *et al.*, "Reduction of IMRT beam complexity through the use of beam modulation penalties in the objective function". Med Phys, **2007**, Vol. 34(2): p. 507-520.
99. Soderstrom S. and Brahme A., "Which is the most suitable number of photon beam portals in coplanar radiation therapy?" Int J Radiat Oncol Biol Phys, **1995**, Vol. 33(1): p. 151-159.
100. Rowbottom C.G., Nutting C.M., *et al.*, "Beam-orientation optimization of intensity-modulated radiotherapy: clinical application to parotid gland tumours". Radiother Oncol, **2001**, Vol. 59(2): p. 169-177.
101. Wang X., Zhang X., *et al.*, "Development of methods for beam angle optimization for IMRT using an accelerated exhaustive search strategy". Int J Radiat Oncol Biol Phys, **2004**, Vol. 60(4): p. 1325-1337.
102. Pugachev A., Li J.G., *et al.*, "Role of beam orientation optimization in intensity-modulated radiation therapy". Int J Radiat Oncol Biol Phys, **2001**, Vol. 50(2): p. 551-560.
103. Liu H.H., Jauregui M., *et al.*, "Beam angle optimization and reduction for intensity-modulated radiation therapy of non-small-cell lung cancers". Int J Radiat Oncol Biol Phys, **2006**, Vol. 65(2): p. 561-572.
104. Wang J.Z., Li X.A., *et al.*, "Impact of prolonged fraction delivery times on tumor control: a note of caution for intensity-modulated radiation therapy (IMRT)". Int J Radiat Oncol Biol Phys, **2003**, Vol. 57(2): p. 543-552.
105. INCA I.n.d.C., "Tomothérapie : la radiothérapie innovante". <http://www.e-cancer.fr/Institut-National-Cancer>, **2007**, 3 pages.
106. Schreibmann E. and Xing L., "Dose-volume based ranking of incident beam direction and its utility in facilitating IMRT beam placement". Int J Radiat Oncol Biol Phys, **2005**, Vol. 63(2): p. 584-593.
107. Pugachev A. and Xing L., "Pseudo beam's-eye-view as applied to beam orientation selection in intensity-modulated radiation therapy". Int J Radiat Oncol Biol Phys, **2001**, Vol. 51(5): p. 1361-1370.
108. Hou Q., Wang J., *et al.*, "Beam orientation optimization for IMRT by a hybrid method of the genetic algorithm and the simulated dynamics". Med Phys, **2003**, Vol. 30(9): p. 2360-2367.
109. Das S., Cullip T., *et al.*, "Beam orientation selection for intensity-modulated radiation therapy based on target equivalent uniform dose maximization". Int J Radiat Oncol Biol Phys, **2003**, Vol. 55(1): p. 215-224.

110. Yang R., Dai J., *et al.*, "Beam orientation optimization for intensity-modulated radiation therapy using mixed integer programming". Phys Med Biol, **2006**, Vol. 51(15): p. 3653-3666.
111. Li Y., Yao J., *et al.*, "Automatic beam angle selection in IMRT planning using genetic algorithm". Phys Med Biol, **2004**, Vol. 49(10): p. 1915-1932.
112. Potrebko P.S., McCurdy B.M., *et al.*, "A simple geometric algorithm to predict optimal starting gantry angles using equiangular-spaced beams for intensity modulated radiation therapy of prostate cancer". Med Phys, **2007**, Vol. 34(10): p. 3951-3961.
113. Schreiber E. and Xing L., "Feasibility study of beam orientation class-solutions for prostate IMRT". Med Phys, **2004**, Vol. 31(10): p. 2863-2870.
114. Wang X., Zhang X., *et al.*, "Effectiveness of noncoplanar IMRT planning using a parallelized multiresolution beam angle optimization method for paranasal sinus carcinoma". Int J Radiat Oncol Biol Phys, **2005**, Vol. 63(2): p. 594-601.
115. Bortfeld T. and Schlegel W., "Optimization of beam orientations in radiation therapy: some theoretical considerations". Phys Med Biol, **1993**, Vol. 38(2): p. 291-304.
116. Ezzell G.A., "Genetic and geometric optimization of three-dimensional radiation therapy treatment planning". Med Phys, **1996**, Vol. 23(3): p. 293-305.
117. Lee E.K., Fox T., *et al.*, "Simultaneous beam geometry and intensity map optimization in intensity-modulated radiation therapy". Int J Radiat Oncol Biol Phys, **2006**, Vol. 64(1): p. 301-320.
118. D'Souza W.D., Meyer R.R., *et al.*, "Selection of beam orientations in intensity-modulated radiation therapy using single-beam indices and integer programming". Phys Med Biol, **2004**, Vol. 49(15): p. 3465-3481.
119. Schreiber E., Lahanas M., *et al.*, "Multiobjective evolutionary optimization of the number of beams, their orientations and weights for intensity-modulated radiation therapy". Phys Med Biol, **2004**, Vol. 49(5): p. 747-770.
120. Li Y., Yao D., *et al.*, "A particle swarm optimization algorithm for beam angle selection in intensity-modulated radiotherapy planning". Phys Med Biol, **2005**, Vol. 50(15): p. 3491-3514.
121. Hosseini-Ashrafi M.E., Bagherebadian H., *et al.*, "Pre-optimization of radiotherapy treatment planning: an artificial neural network classification aided technique". Phys Med Biol, **1999**, Vol. 44(6): p. 1513-1528.
122. Rowbottom C.G., Webb S., *et al.*, "Beam-orientation customization using an artificial neural network". Phys Med Biol, **1999**, Vol. 44(9): p. 2251-2262.
123. Zefkili S., Tomsej M., *et al.*, "[Recommendations for a head and neck IMRT quality assurance protocol]". Cancer Radiother, **2004**, Vol. 8(6): p. 364-379.
124. IMRTCWG, "Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest". Int J Radiat Oncol Biol Phys, **2001**, Vol. 51(4): p. 880-914.
125. Arnfield M.R., Wu Q., *et al.*, "Dosimetric validation for multileaf collimator-based intensity-modulated radiotherapy: a review". Med Dosim, **2001**, Vol. 26(2): p. 179-188.
126. Ezzell G.A., Galvin J.M., *et al.*, "Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT: report of the IMRT Subcommittee of the AAPM Radiation Therapy Committee". Med Phys, **2003**, Vol. 30(8): p. 2089-2115.
127. Leybovich L.B., Sethi A., *et al.*, "Comparison of ionization chambers of various volumes for IMRT absolute dose verification". Med Phys, **2003**, Vol. 30(2): p. 119-123.
128. Talamonti C., Casati M., *et al.*, "Pretreatment verification of IMRT absolute dose distributions using a commercial a-Si EPID". Med Phys, **2006**, Vol. 33(11): p. 4367-4378.

129. Louwe R.J., McDermott L.N., *et al.*, "The long-term stability of amorphous silicon flat panel imaging devices for dosimetry purposes". *Med Phys*, **2004**, Vol. 31(11): p. 2989-2995.
130. Budgell G.J., Zhang Q., *et al.*, "Improving IMRT quality control efficiency using an amorphous silicon electronic portal imager". *Med Phys*, **2005**, Vol. 32(11): p. 3267-3278.
131. Van Esch A., Depuydt T., *et al.*, "The use of an aSi-based EPID for routine absolute dosimetric pre-treatment verification of dynamic IMRT fields". *Radiother Oncol*, **2004**, Vol. 71(2): p. 223-234.
132. Jursinic P.A. and Nelms B.E., "A 2-D diode array and analysis software for verification of intensity modulated radiation therapy delivery". *Med Phys*, **2003**, Vol. 30(5): p. 870-879.
133. Letourneau D., Gulam M., *et al.*, "Evaluation of a 2D diode array for IMRT quality assurance". *Radiother Oncol*, **2004**, Vol. 70(2): p. 199-206.
134. De Deene Y., De Wagter C., *et al.*, "Three-dimensional dosimetry using polymer gel and magnetic resonance imaging applied to the verification of conformal radiation therapy in head-and-neck cancer". *Radiother Oncol*, **1998**, Vol. 48(3): p. 283-291.
135. Low D.A., Dempsey J.F., *et al.*, "Evaluation of polymer gels and MRI as a 3-D dosimeter for intensity-modulated radiation therapy". *Med Phys*, **1999**, Vol. 26(8): p. 1542-1551.
136. C.I.P.R (Commission Internationale de Protection Radiologique), *Prévention des expositions accidentelles chez les patients recevant une radiothérapie*, **2003**. 96 pages.
137. Budgell G.J., Perrin B.A., *et al.*, "Quantitative analysis of patient-specific dosimetric IMRT verification". *Phys Med Biol*, **2005**, Vol. 50(1): p. 103-119.
138. Mazurier J., Castelain B., *et al.*, "[Quality control of intensity modulated treatments in radiotherapy]". *Cancer Radiother*, **2002**, Vol. 6(5): p. 303-309.
139. Van Esch A., Bohsung J., *et al.*, "Acceptance tests and quality control (QC) procedures for the clinical implementation of intensity modulated radiotherapy (IMRT) using inverse planning and the sliding window technique: experience from five radiotherapy departments". *Radiother Oncol*, **2002**, Vol. 65(1): p. 53-70.
140. Both S., Alecu I.M., *et al.*, "A study to establish reasonable action limits for patient-specific quality assurance in intensity-modulated radiation therapy". *J Appl Clin Med Phys*, **2007**, Vol. 8(2): p. 1-8.
141. Sanchez-Doblado F., Hartmann G.H., *et al.*, "Uncertainty estimation in intensity-modulated radiotherapy absolute dosimetry verification". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **2007**, Vol. 68(1): p. 301-310.
142. Dube S., "It is necessary to validate each individual IMRT treatment plan before delivery. Against the proposition". *Med Phys*, **2003**, Vol. 30(9): p. 2272-2273.
143. Ramsey C., "It is necessary to validate each individual IMRT treatment plan before delivery. For the proposition". *Med Phys*, **2003**, Vol. 30(9): p. 2271-2272.
144. Niemierko A., "Quality assurance and validation of individual IMRT treatment plans before delivery". *Med Phys*, **2004**, Vol. 31(2): p. 421-422.
145. Wheeler D.J., *Understanding variation. The key to managing chaos*. **2000**, Knoxville, Tennessee: SPC Press.
146. H.A.S (Haute Autorité de Santé), "Maîtrise statistique des processus en santé - Comprendre et expérimenter -". http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Maitrise_statistique_processus_guide.pdf, **2004**, 92 pages.
147. Pôle Technologique Agro-alimentaire a.s.b.l., "Utilisation de la méthode de Maîtrise Statistique de Procédés / Statistical Process Control (MSP/SPC) pour améliorer la

- qualité dans les PTE/PME". <http://www.ptaa.be/Newsletter13/MSP.pdf>, 2007, 5 pages.
148. Pillet M., *Appliquer la maîtrise statistique des processus (MSP/SPC)*. 2005, Paris: Editions d'organisation.
 149. Shewhart W.A., *Economic Control of Quality of Manufactured Products*. 1931, New-York: Van Nostrand Co. Inc Princeton.
 150. Deming W.E., *Quality, Productivity and Competitive Position*. 1982: Massachusetts Institute of Technology Centre for Advanced Engineering Study.
 151. Ford, *Statistical Process control - Instruction Guide* - 1982: Ford Motor Company.
 152. Pande P.S., Neuman R.P., *et al.*, *The Six sigma way. An implementation guide for process improvement teams*. 2003, New-Delhi: Tata McGraw-Hill.
 153. Boggs P.B., Wheeler D., *et al.*, "Peak expiratory flow rate control chart in asthma care: chart construction and use in asthma care". *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1998, Vol. 81(6): p. 552-562.
 154. Fasting S. and Gisvold S.E., "Statistical process control methods allow the analysis and improvement of anesthesia care". *Can J Anaesth*, 2003, Vol. 50(8): p. 767-774.
 155. Holli K., Laippala P., *et al.*, "Quality control in health care: an experiment in radiotherapy planning for breast cancer patients after mastectomy". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, Vol. 44(4): p. 827-833.
 156. Pitkanen M.A., Holli K.A., *et al.*, "Quality assurance in radiotherapy of breast cancer--variability in planning target volume delineation". *Acta Oncol*, 2001, Vol. 40(1): p. 50-55.
 157. Pawlicki T., Whitaker M., *et al.*, "Statistical process control for radiotherapy quality assurance". *Med Phys*, 2005, Vol. 32(9): p. 2777-2786.
 158. Vieilleigne L. "Modelisation et optimisation de la distribution de dose dans le processus de planification inverse en radiothérapie d'intensité modulée". Thèse de Physique Radiologique et Médicale: Université Paul Sabatier (Toulouse), 1999, Paris, 249 pages.
 159. Cunningham J.R., "Scatter-air ratios". *Phys Med Biol*, 1972, Vol. 17(1): p. 42-51.
 160. Gerard K., Marchesi V., *et al.* "Optimisation des orientations des faisceaux en Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (RCMI)". 46èmes journées scientifiques de la Société Française de Physique Médicale, 2007, Saint-Malo.
 161. IAEA, *Absorbed dose determination in photon and electron beams. An international code of practice.*, Technical Report Series n°277, 1997, Vienne : International Atomic Energy Agency. 98 pages.
 162. IAEA, *Absorbed dose determination in external beam radiotherapy. An international code of practice for dosimetry based on standards of absorbed dose to water.*, Technical Report Series n°398, 2000, Vienne : International Atomic Energy Agency. 181 pages.
 163. Chui C.S., LoSasso T., *et al.*, "Dose calculation for photon beams with intensity modulation generated by dynamic jaw or multileaf collimations". *Med Phys*, 1994, Vol. 21(8): p. 1237-1244.
 164. Wang X., Spirou S., *et al.*, "Dosimetric verification of intensity-modulated fields". *Med Phys*, 1996, Vol. 23(3): p. 317-327.
 165. Essers M., de Langen M., *et al.*, "Commissioning of a commercially available system for intensity-modulated radiotherapy dose delivery with dynamic multileaf collimation". *Radiother Oncol*, 2001, Vol. 60(2): p. 215-224.
 166. Langmack K.A., "Portal imaging". *Br J Radiol*, 2001, Vol. 74(885): p. 789-804.
 167. Munro P. and Bouius D.C., "X-ray quantum limited portal imaging using amorphous silicon flat-panel arrays". *Med Phys*, 1998, Vol. 25(5): p. 689-702.

168. Grein E.E., Lee R., *et al.*, "An investigation of a new amorphous silicon electronic portal imaging device for transit dosimetry". Med Phys, **2002**, Vol. 29(10): p. 2262-2268.
169. Greer P.B. and Popescu C.C., "Dosimetric properties of an amorphous silicon electronic portal imaging device for verification of dynamic intensity modulated radiation therapy". Med Phys, **2003**, Vol. 30(7): p. 1618-1627.
170. El-Mohri Y., Antonuk L.E., *et al.*, "Relative dosimetry using active matrix flat-panel imager (AMFPI) technology". Med Phys, **1999**, Vol. 26(8): p. 1530-1541.
171. Berger L. "Utilisation d'un système d'imagerie portale électronique avec détecteur au silicium amorphe pour vérifier la dose reçue par les patients en radiothérapie". Thèse de Physique Radiologique et Médicale: Université Toulouse III, **2006**, Paris, 240 pages.
172. Low D.A., Harms W.B., *et al.*, "A technique for the quantitative evaluation of dose distributions". Med Phys, **1998**, Vol. 25(5): p. 656-661.
173. Childress N.L., White R.A., *et al.*, "Retrospective analysis of 2D patient-specific IMRT verifications". Med Phys, **2005**, Vol. 32(4): p. 838-850.
174. Buonamici F.B., Compagnucci A., *et al.*, "An intercomparison between film dosimetry and diode matrix for IMRT quality assurance". Med Phys, **2007**, Vol. 34(4): p. 1372-1379.
175. Charbonneau H.C., Harvey, *et al.*, *Industrial Quality Control*. **1978**, Englewood Cliffs, New-Jersey: Prentice-Hall.
176. AFNOR Norme NF X 06-050, *Application de la statistique, étude de la normalité d'une distribution*. **1995**.
177. Kolmogorov A., "On the empirical determination of a distribution function (Italian)". Giornale dell'Istituto Italiano degli Attuari, **1933**, Vol. 4: p. 83-91.
178. Smirnov N.V., "On the estimation of the discrepancy between empirical curves of distribution for two independent samples (Russian)". Bulletin of Moscow University, **1939**, Vol. 2: p. 3-16.
179. (US) National Institute of Standards and Technology N.I.S.T., "Engineering Statistics Handbook. 1.3.5.16. Kolmogorov-Smirnov Goodness-of-Fit". <http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/eda/section3/eda35g.htm>.
180. Benneyan J., "Use and interpretation of statistical quality control charts". Int J Qual Health Care, **1998**, Vol. 10(1): p. 69-73.
181. Duclos E. "Contribution à la Maîtrise Statistique des Procédés. Cas des procédés non normaux". Thèse: Ecole Supérieure d'Ingénieurs d'Annecy (ESIA) - Université de Savoie, **1997**, Annecy, 209 pages.
182. Yourstone S.A. and Zimmer W.J., "Non normality and the design of control charts for averages". Decision Science, **1992**, Vol. 23(5): p. 1099-1113.
183. Pillet M., Rochon S., *et al.*, "Generalization of capability index Cpm. Case of unilateral tolerances". Quality Engineering, **1997**, Vol. 10(1): p. 171-176.
184. AFNOR Norme 06-031-1, *Application de la Statistique - Cartes de contrôle de Shewhart aux mesures*. **1995**.
185. Gerard K., Grandhay J.-P., *et al.*, "Feasibility study of using statistical process control to optimize quality assurance in radiotherapy (*in press*)". Journal of Quality in Maintenance Engineering, Vol.
186. Roberts S.W., "Control chart tests based on geometric moving averages". Technometrics, **1959**, Vol. 1.
187. Page E.S., "Continuous Inspection Schemes". Biometrika, **1954**, Vol. 41(1).

188. AFNOR Norme 06-031-3, *Application de la Statistique. Cartes de contrôle. Partie 3 : cartes de contrôle à moyennes mobiles avec pondération exponentielle (EWMA)*. **1995**.
189. AFNOR Norme NF X 06-031-4, *Application de la statistique. Cartes de contrôle. Partie 4 : cartes de contrôle des sommes cumulées (CUSUM)*. **1995**.
190. Gerard K., Grandhaye J.-P., *et al.* "Statistical process control to optimize quality assurance in radiotherapy: applied to IMRT". Proceedings of the international conference on Industrial Engineering and Systems Management (IESM), **2007**, Beijing, China, May 30 - June 2: Tsinghua University Press.
191. Hsiang T.C. and Taguchi G. "A tutorial on quality control and assurance. The Taguchi methods ASA ". Annual meeting Las Vegas, **1985**.
192. Gerard K., Marchesi V., *et al.* "La Maîtrise Statistique des Processus pour l'optimisation des contrôles qualité en radiothérapie". QUALITA, **2007**, Tanger: Bennnouna & El Hami.
193. Gerard K., Marchesi V., *et al.* "Utilisation de la Maîtrise Statistique des Processus (MSP) pour optimiser les contrôles qualité en Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (RCMI)". 47èmes journées scientifiques de la Société Française de Physique Médicale, **2008**, Marseille.
194. Sakanga-Siatemoko J.-L. "Création du module MSP pour la Radiothérapie" Stage de Master 2 (INE MIC), **2007**, Nancy, 26 pages.
195. Gerard K., Marchesi V., *et al.*, "Statistical Process Control to optimize quality assurance in IMRT". Radiother Oncol, **2007**, Vol. 84(1): p. S97.
196. Webb S., "Use of a quantitative index of beam modulation to characterize dose conformality: illustration by a comparison of full beamlet IMRT, few-segment IMRT (fsIMRT) and conformal unmodulated radiotherapy". Phys Med Biol, **2003**, Vol. 48(14): p. 2051-2062.
197. Castagliola P., Maravelakis P., *et al.* "Monitoring capability indices using Run Rules". Proceedings of the international conference on Industrial Engineering and Systems Management (IESM), **2007**, Beijing, China, May 30 - June 2: Tsinghua University Press.

LISTE DES TITRES ET TRAVAUX

ARTICLES DE REVUES INTERNATIONALES AVEC COMITE DE LECTURE :

K. Gérard, J-P Grandhay, V. Marchesi, P. Aletti, F. Husson, A. Noel, H. Kafrouni. “*Feasibility study of using statistical process control to optimize quality assurance in radiotherapy*” Journal of Quality in Maintenance Engineering (article accepté en janvier 2008, en attente de publication).

K. Gérard, J-P Grandhay, V. Marchesi, H. Kafrouni, F. Husson, P. Aletti. « *Statistical Process Control (SPC) to streamline IMRT pre-treatment verification* » Medical Physics (article reviewé en cours de correction, envoi des corrections pour fin octobre).

COMMUNICATIONS INTERNATIONALES AVEC COMITE DE LECTURE :

K. Gérard, P. Aletti, A. Noel, H. Kafrouni, V. Marchesi, J-P Grandhay, F. Husson, X. Franceries “*Expert optimisation of beam orientation and quality controls for intensity-modulated radiotherapy (IMRT)*”, 25th Annual ESTRO meeting (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology), Leipzig, October 8-12 2006. Radiotherapy and Oncology, 2006, vol. 81, Suppl. 1, p. S370 (poster).

K. Gérard, V. Marchesi, P. Aletti, J-P Grandhay, A. Noel, H. Kafrouni, F. Husson, X. Franceries « *La Maîtrise Statistique des Processus pour l’optimisation des contrôles qualité en radiothérapie : Application à la Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d’Intensité (RCMI)* », Proceeding de la conférence QUALITA (congrès international pluridisciplinaire en qualité et sûreté de Fonctionnement), Tanger, du 20 au 23 mars 2007. Editeurs Bennouna & El Hami Tanger Maroc, ISBN en cours p. 809 à 815.

K. Gérard, J-P Grandhay, V. Marchesi, P. Aletti, X. Franceries, F. Husson, A. Noel, H. Kafrouni “*Statistical process control to optimize quality assurance in radiotherapy: applied to Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT)*” Proceeding of the International conference on Industrial Engineering and Systems Management (IESM), Pékin, May 30 - June 2 2007. Full article available in CD-ROM. Abstract available in ISBN 978-7-302-15312-2, Tsinghua University Press p.285-286.

K. Gérard, V. Marchesi, J-P Grandhay, X. Francerie, F. Husson, A. Noel, H. Kafrouni, P. Aletti “*Statistical process control (SPC) to optimize quality assurance in intensity-modulated radiotherapy (IMRT)*”, 9th Biennial ESTRO meeting (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) on Physics and Radiation Technology for clinical Radiotherapy, Barcelone, September 8-13 2007. Radiotherapy and Oncology, 2007, vol. 84, Suppl. 1, p. S97.

AUTRE COMMUNICATION INTERNATIONALE

K. Gérard, V. Marchesi, P. Aletti, J-P Grandhay, A. Noel, H. Kafrouni, F. Husson, X. Franceries : *“Using statistical process control to optimise quality assurance in intensity-modulated radiotherapy (IMRT)”*, European Medical Physics News (European Federation of Organisations for Medical Physics) (Summer 2007) p.13-18, available at : http://www.efomp.org/docs/EMPNewsSummer_2007_HQ.pdf

COMMUNICATIONS NATIONALES

K. Gérard, P. Aletti, A. Noel, H. Kafrouni, V. Marchesi, J-P. Grandhay, F. Husson, X. Franceries : *« Optimisation experte de la balistique et des moyens de contrôles en Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d’Intensité (RCMI) »*, 45^{èmes} journées scientifiques de la Société Française de Physique Médicale, Lyon, du 7 au 9 juin 2006. Recueil des communications.

Prix Andree Dutreix de « la meilleure communication orale ».

K. Gérard, V. Marchesi, J-P. Grandhay, X. Franceries, F. Husson, A. Noel, H. Kafrouni, P. Aletti : *« Utilisation de la Maîtrise Statistique des Processus (MSP) pour optimiser les contrôles qualité en Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d’Intensité (RCMI) »*, 46^{ème} journées scientifiques de la Société Française de Physique Médicale, Saint-Malo, du 30 mai au 1^{er} juin 2007. Recueil des communications.

K. Gérard, V. Marchesi, X. Franceries, F. Husson, A. Noel, H. Kafrouni, P. Aletti: *« Optimisation des orientations des faisceaux en Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d’Intensité (RCMI) »*, 46^{èmes} journées scientifiques de la Société Française de Physique Médicale, Saint-Malo, du 30 mai au 1^{er} juin 2007. Recueil des communications.

K. Gérard, V. Marchesi, J-P Grandhay, F. Husson, A. Noel, H. Kafrouni, P. Aletti *« Utilisation de la Maîtrise Statistique des Processus (MSP) pour optimiser les contrôles qualité en Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d’Intensité (RCMI) »*, 47^{èmes} journées scientifiques de la Société Française de Physique Médicale, Marseille, du 3 au 6 juin 2008. Recueil des communications.

AUTRES COMMUNICATIONS :

K. Gérard, P. Aletti, A. Noel : *« Optimisation experte de la balistique et des moyens de contrôle en Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d’Intensité (RCMI) »*, Réunion de l’Association des Physiciens Médicaux de l’Est (APME), le 6 avril 2006.

K. Gérard, P. Aletti, J-P Grandhay *« La Maîtrise Statistique des Procédés (MSP) en radiothérapie »* Séminaire organisations en santé : état des lieux et perspectives—, Pont-à-Mousson, le 8 mars 2007. Publié dans la revue « La Valeur (spécial santé) » N° 113, ISSN 02 480 1685, 2-3 2007, p.43-47.

K. Gérard, V. Marchesi, P. Aletti, J-P Grandhay, A. Noel, H. Kafrouni, F. Husson, X. Franceries : *« Contrôle des faisceaux modulés par apprentissage de l’ordinateur »*, Séminaire DOSIsoft : Innovations logiciel, transfert technologique de la recherche française et européenne, Paris, le 5 avril 2007.

CO-ENCADREMENT D'ETUDIANTS :

J-L Sakanga-Siatemoko : « *Création du module MSP pour la Radiothérapie* », Suivi du travail et mémoire de Master 2 Information Numérique en Entreprise, spécialité Mesure Information et Certification (INE MIC), UHP Nancy 1, de mars à septembre 2007.

V. Bernard, G. Bottius, A. Choffe, S. Van Hoof « *Etude de coûts en Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité* » Projet de première année du cycle ingénieur de l'Ecole Nationale Supérieure en Génie des Systèmes Industriels (ENSGSI), Nancy, 10h de TP année 2007-2008.

ENSEIGNEMENTS RELATIFS AUX TRAVAUX SUR LA MSP DEVELOPPES DANS LA THESE :

36h, « *Capabilité, Cartes de contrôle et Plans d'expérience : Méthode TAGUCHI* » Master 2 INE spécialité MIC (Information Numérique en Entreprise, spécialité Mesure Information et Certification), UE Management de la Qualité – code MAIN3U17 – 2007-2008 et 2008-2009.

6h, « *Méthodes statistiques MSP : Capabilité et cartes de contrôle* » Master 2 3S (Sûreté Sécurité des Systèmes) de l'ISI (Institut de Sûreté Industrielle), 2007-2008.

12h, « *Méthodes statistiques MSP : Capabilité et cartes de contrôle* » FITI ENSIC (Ecole Nationale Supérieure des Industries Chimiques) 3^{ème} année Génie Chimique, 2007-2008 et 2008-2009.

AUTORISATION DE SOUTENANCE DE THESE
DU DOCTORAT DE L'INSTITUT NATIONAL
POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

o0o

VU LES RAPPORTS ETABLIS PAR :

Monsieur Philippe GIRAUD, Professeur, Hôpital Georges Pompidou, Paris

Monsieur Dimitri LEFKOPOULOS, Directeur de Recherche, Institut Gustave Roussy,
Villejuif

Le Président de l'Institut National Polytechnique de Lorraine, autorise :

Madame GERARD Karine

à soutenir devant un jury de l'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE,
une thèse intitulée :

**"Optimisation automatique des incidences des faisceaux par l'algorithme du simplexe et
optimisation des contrôles qualité par la Maîtrise Statistique des Processus (MSP) en
Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (RCMI)"**

en vue de l'obtention du titre de :

DOCTEUR DE L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

Spécialité : « **Rayonnement et imagerie en médecine** »

Fait à Vandoeuvre, le 21 octobre 2008

Le Président de l'IN.P.L.,

F. LAURENT

NANCY BRABOIS
2, AVENUE DE LA
FORET-DE-HAYE
BOITE POSTALE 3
F - 54501
VANDŒUVRE CEDEX

TEL. 33/03.83.59.59.59
FAX. 33/03.83.59.59.55