



HAL
open science

Fusion d'images multimodales pour l'ablation par radiothérapie de tachycardies ventriculaires

Louis Rigal

► **To cite this version:**

Louis Rigal. Fusion d'images multimodales pour l'ablation par radiothérapie de tachycardies ventriculaires. Traitement du signal et de l'image [eess.SP]. Université de Rennes, 2023. Français. NNT : 2023URENS082 . tel-04506648

HAL Id: tel-04506648

<https://theses.hal.science/tel-04506648v1>

Submitted on 15 Mar 2024

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.

COLLEGE MATHS, TELECOMS

DOCTORAL INFORMATIQUE, SIGNAL

BRETAGNE SYSTEMES, ELECTRONIQUE



THÈSE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITÉ DE RENNES

ÉCOLE DOCTORALE N° 359
*Mathématiques, Télécommunications, Informatique,
Signal, Systèmes, Électronique*
Spécialité : *Signal, Image, Vision*

Par

Louis RIGAL

**Fusion d'images multimodales pour l'ablation par radiothérapie
des tachycardies ventriculaires**

Thèse présentée et soutenue à Rennes, le 23 Novembre 2023
Unité de recherche : LTSI - Inserm 1099

Rapporteurs avant soutenance :

Jocelyne TROCCAZ DR CNRS, TIMC - Université Grenoble Alpes
Olivier BERNARD PU, Creatis - Université Lyon 1

Composition du Jury :

Président :	Jean-Baptiste FASQUEL	PU, LARIS - Université d'Angers
Rapporteurs :	Jocelyne TROCCAZ	DR CNRS, TIMC - Université Grenoble Alpes
	Olivier BERNARD	PU, CREATIS, INSA, Université de Lyon
Examineurs :	Sandro NINNI	MCU-PH, CHU de Lille
	Alain LALANDE	MCU-PH, ICMUB - Université de Bourgogne, CHU de Dijon
Dir. de thèse :	Antoine SIMON	MCU, LTSI - Université de Rennes
Encadrants :	Raphaël MARTINS	PU-PH, LTSI - Université de Rennes, CHU de Rennes
	Renaud DE CREVOISIER	PU-PH, LTSI - Université de Rennes, CLCC Eugène Marquis

Invité(s) :

Julien BELLEC Physicien médical, CLCC Eugène Marquis

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier ici tous ceux qui ont contribué au bon déroulement de mon doctorat, ou plus généralement qui ont fait que ces trois dernières années ont été une expérience magnifique.

Merci tout d'abord à Antoine Simon, mon directeur de thèse qui a su m'encadrer toujours avec bienveillance et en me poussant à prendre les bonnes décisions. Tu as toujours été disponible quand il le fallait, tout en me laissant expérimenter par moi-même et gagner en autonomie sur mes sujets de recherche. Merci pour tout ce que tu as fait, je te dois en très grande partie la réussite de ma thèse.

Merci à mes encadrants de thèse et collègues. Raphaël, Renaud, Julien, vous m'avez accueilli dans vos univers et m'avez partagé vos expertises au cours de tous les travaux que nous avons pu mener à bien ensemble. J'ai énormément appris grâce à vous, et je vous remercie du temps que vous avez su me consacrer. Merci également à Karim et Loïg, avec qui j'ai eu un grand plaisir à travailler, et qui m'ont partagé leurs connaissances et leur dynamisme contagieux.

Merci à Pascal Haignon et Jean-Baptiste Fasquel, qui ont formé mon CSI, et se sont assurés du bon déroulement de ces trois années. En particulier, merci à Jean-Baptiste de m'avoir conseillé depuis l'école d'ingénieurs. Tu m'as aidé à vivre une première expérience passionnante en tant qu'ingénieur à Terrena, puis c'est suivant tes conseils que je me suis orienté vers un doctorat en imagerie médicale. Enfin, tu as accepté de présider mon jury de thèse. Merci pour tout, j'espère que nous aurons d'autres occasions de travailler ensemble à l'avenir.

Merci à Jocelyne Troccaz et Olivier Bernard, qui ont accepté le rôle de rapporteurs pour ma thèse, ainsi qu'aux autres membres de mon jury, Sandro Ninni et Alain Lalande. Les discussions qui ont suivi ma soutenance ont été très enrichissantes, et je suis heureux d'avoir pu présenter mes travaux à un jury si brillant et bienveillant.

Merci à tous mes collègues membres du LTSI, à tous ceux qui œuvrent à rendre nos journées au laboratoire agréables. Merci à tous ceux qui sont devenus mes amis pendant cette thèse. Nous avons tissé des liens forts qui, je l'espère, tiendront bon lorsque la vie nous éloignera.

Enfin, merci à ma famille, ma mère, mes frère et sœur, mes grands-parents qui m'ont accueilli pendant les premiers mois de ma thèse. Merci Maureen, d'avoir choisi de m'accompagner depuis que nos chemins se sont croisés.

SOMMAIRE

Abbréviations	9
Introduction	11
1 Contexte clinique	15
1.1 Physiologie du cœur	15
1.1.1 Cœur et système circulatoire	15
1.1.2 Myocarde et système conducteur	17
1.2 Tachycardie ventriculaire	19
1.2.1 Étiologie et symptômes	19
1.2.2 Traitements médicamenteux et défibrillateur automatique implantable	20
1.2.3 Ablation par radio-fréquence	23
1.3 Ablation par radiothérapie	26
1.3.1 Principe de la radiothérapie	26
1.3.2 Radiothérapie des tachycardies ventriculaires	27
1.3.3 Résultats cliniques	29
1.4 Déroulement d'une RATV et objectifs de la thèse	31
2 Segmentation du scanner cardiaque	37
2.1 Données utilisées	38
2.2 Segmentation par Atlas	39
2.2.1 Méthode automatique	39
2.2.2 Méthode semi-automatique de mise en correspondance des intensités	41
2.3 Segmentation par apprentissage profond	43
2.3.1 Configuration générale	43
2.3.2 Augmentation de données pour simuler des artefacts de sonde	45
2.4 Résultats et discussion	46
2.4.1 Segmentation par atlas	47
2.4.2 Segmentation par apprentissage profond	49
2.5 Conclusion et perspectives	51
3 Fusion multimodale pour la délinéation de la cible	53
3.1 Analyse et fusion de données multimodales	55
3.1.1 Exploitation du scanner cardiaque : estimation de l'épaisseur myocardique	55
3.1.2 Intégration de la cartographie électroanatomique	57
3.1.3 Intégration de la TEP	58

3.2	Interface utilisateur et délinéation	60
3.3	Évaluation	61
3.3.1	Méthode d'évaluation par des cardiologues	61
3.3.2	Résultats et discussion	66
3.3.3	Limites et perspectives	70
3.4	Retour d'expérience des traitements réalisés à Rennes	71
3.5	Conclusion	72
4	Caractérisation et compensation des mouvements cardio-respiratoires	73
4.1	Évaluation des mouvements de la cible	74
4.1.1	Impact du mouvement cardiaque sur la cible	74
4.1.2	Impact du mouvement respiratoire sur la cible	76
4.2	Techniques de compensation des mouvements	81
4.2.1	Définition de marges géométriques	81
4.2.2	Définition d'un volume englobant (ITV)	82
4.2.3	Suivi d'un marqueur	83
4.2.4	Synchronisation du faisceau d'irradiation	84
4.3	Comparaisons des méthodes de génération de l'ITV	85
4.3.1	Méthodes comparées	86
4.3.2	Résultats	89
4.3.3	Discussion et conclusion	91
4.4	Évaluation du suivi par l'utilisation de la sonde du DAI	93
4.4.1	Méthode d'évaluation	94
4.4.2	Résultats et discussion	94
4.5	Conclusion et perspectives	97
5	Modèle dynamique pour la simulation du traitement	99
5.1	Modèle dynamique cardio-respiratoire	99
5.1.1	Génération du modèle	100
5.1.2	Simulation du traitement	102
5.2	Évaluation sur fantôme physique	103
5.2.1	Simulations de traitements	104
5.2.2	Résultats	105
5.3	Expériences sur données patient	109
5.3.1	Impact des mouvements sur la dose	109
5.3.2	Évaluation de la méthode ITV	110
5.4	Conclusion	112
6	Traitement et suivi des patients	115
6.1	Suivi des patients traités à Rennes	115
6.1.1	Traitements et suivi des patients	115
6.1.2	Simulation de la dose reçue avec les images per-opératoires	117

6.2	Étude des relations dose-effets	120
6.2.1	Étude d'une EAM post-RATV	120
6.2.2	Vers une étude histopathologique	123
6.3	Conclusion et perspectives	126
	Conclusion	129
	Liste des publications	133
	Bibliographie	135

ABBREVIATIONS

- **ARF** : Ablation radio-fréquence, ablation par cathéter
- **CBCT** : *Cone-beam computed tomography*
- **CT** : *Computed tomodensimetry*, scanner
- **CTV** : *Clinical target volume*, volume cible
- **DAI** : Défibrillateur automatique implantable
- **EAM** : *Electro-anatomical mapping*, cartographie électro-anatomique
- **ECG** : Électro-cardiogramme
- **IRM** : Imagerie par résonance magnétique
- **ITV** : *Internal target volume*, volume cible englobant
- **Linac** : *Linear accelerator*, accélérateur linéaire
- **OAR** : Organe(s) à risques
- **OD** : Oreillette droite
- **OG** : Oreillette gauche
- **PTV** : *Planning target volume*, volume de planification
- **RATV** : Radioablation de tachycardies ventriculaires
- **TEP** : Tomographie à émission de positons
- **TPS** : *Treatment planning system*, système de planification de traitement
- **TV** : Tachycardie ventriculaire
- **VD** : Ventricule droit
- **VG** : Ventricule gauche

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires sont une des principales causes de mortalité dans le monde, avec une estimation de 18 millions de morts par an¹. Parmi ces décès, environ 25% surviennent sous la forme d'une mort subite cardiaque, dont la cause prédominante est la tachycardie ventriculaire (TV)². La TV est un trouble du rythme cardiaque, qui se caractérise par une accélération des battements du cœur au-delà de 120 battements par minutes, dont l'origine se trouve dans les ventricules. Dans la plupart des cas, une TV est induite par la présence d'un chemin de réentrée du potentiel d'activation dans le myocarde du ventricule. Un tel chemin peut notamment apparaître à la suite d'un infarctus du myocarde, ou d'une dégénérescence des tissus musculaires due à une cardiomyopathie.

Une série de traitements standards peuvent être délivrés aux patients souffrant de TV, en fonction de la fréquence et de la gravité de celle-ci. La première thérapie passe par la prescription de médicaments anti-arythmiques, qui influent sur la conduction électrique du potentiel d'activation à travers le myocarde. Un défibrillateur automatique implantable (DAI), dispositif capable de détecter les épisodes de TV, et de délivrer des chocs électriques au cœur pour les stopper, est également implanté aux patients qui souffrent de TVs soutenues. Enfin, les patients ayant encore des épisodes de TV passée cette première ligne de soins peuvent subir une ablation par radiofréquence (ARF) de la TV. L'ARF est une intervention mini-invasive, au cours de laquelle un(e) cardiologue fait monter un cathéter par voie veineuse jusqu'à l'emplacement de la source de TV, et y brûle les tissus ciblés grâce à une source d'énergie radiofréquences, afin de fermer le chemin de réentrée. Si ce traitement a démontré son efficacité pour le contrôle des TVs à court terme³, une récurrence est observée dans près de la moitié des cas⁴, et l'ARF se montre inefficace pour certains patients dont le chemin de réentrée est inaccessible (par exemple, situé au cœur de la paroi du myocarde). Après plusieurs tentatives d'ARF, certains patients se trouvent alors dans une impasse thérapeutique.

L'ablation par radiothérapie de tachycardies ventriculaires (RATV) est une thérapie apparue récemment pour le traitement de ces TV réfractaires⁵. Elle consiste en la délivrance, par des accélérateurs linéaires (*linacs*), d'une dose de radiations aux tissus responsables des TVs. La radiothérapie est une technique de traitement utilisée principalement pour traiter certains types

-
1. MENDIS et al., *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*, 2011
 2. MEHRA, "Global public health problem of sudden cardiac death", *Journal of Electrocardiology*, 2007
 3. ARENAL et al., "Substrate Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy for Symptomatic Ventricular Tachycardia", *Journal of the American College of Cardiology*, 2022
 4. TANNER et al., "Catheter Ablation of Recurrent Scar-Related Ventricular Tachycardia Using Electroanatomical Mapping and Irrigated Ablation Technology", *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2010
 5. CUCULICH et al., "Noninvasive Cardiac Radiation for Ablation of Ventricular Tachycardia", *New England Journal of Medicine*, 2017

de cancers. Dans le contexte de la RATV, les radiations doivent permettre de stopper la conduction électrique des tissus qui forment le chemin de réentrée, afin de fermer celui-ci. L'avantage principal de la RATV sur l'ARF est l'absence de contraintes mécaniques dans l'irradiation des tissus, permettant d'atteindre les chemins de réentrée inaccessibles au cathéter. Les expériences menées sur le modèle animal ont montré l'efficacité d'un traitement délivré en une seule séance, avec une dose prescrite à la cible de 25 Grays (Gy)⁶. Au cours des dernières années, cette technique non-invasive a montré des résultats prometteurs en termes de réduction des épisodes de TV sur l'homme^{7,8,9}, mais s'accompagne de nombreux défis à surmonter pour optimiser le traitement dans un objectif de sécurité et d'efficacité.

La RATV repose sur une collaboration forte entre les spécialités de cardiologie et de radiothérapie, chacune avec ses outils propres, notamment d'imagerie. Par exemple, les cardiologues utilisent des cartographies électro-anatomiques (*Electro-Anatomical Mapping*, EAM) afin d'identifier la source de la TV. D'un autre côté, la planification du traitement par radiothérapie nécessite l'acquisition d'un ou plusieurs scanners représentant la zone à traiter. Cette multiplicité des données est exacerbée lors de la phase de délimitation de la cible de la RATV, où les modalités de localisation de la TV (cartographie électro-anatomique, TEP) doivent être associées aux modalités de planification de la radiothérapie (scanners cardiaque et thoracique). Sans outils dédiés, ces données sont aujourd'hui fusionnées mentalement par les médecins, avec des incertitudes importantes. Il existe donc un besoin de développer et d'évaluer des méthodes permettant d'améliorer l'exploitation de ces données multimodales.

Une autre difficulté vient de la nature très mobile de la cible, qui est en constant mouvement durant le traitement, subissant à la fois les contractions cardiaques et la respiration. Ces mouvements peuvent être de grande amplitude et sont spécifiques à chaque patient¹⁰. Leur impact peut être potentiellement élevé, avec une réduction de la dose délivrée à la cible, et donc des chances de contrôle de la TV, et une augmentation de la dose aux tissus sains environnants, et donc des risques d'effets secondaires. La planification d'un traitement de radiothérapie doit donc prendre en compte les déplacements de la cible ainsi que les capacités du dispositif de traitement à les compenser, pour maximiser la qualité de la couverture dosimétrique de la cible. En effet, les enjeux liés aux mouvements de la cible ont été largement étudiés en radiothérapie et ont abouti au développement de multiples dispositifs proposant différents modes de compensation des mouvements (suivi de la cible, synchronisation des rayons, imagerie temps réel...), dont le potentiel pour la RATV reste à évaluer. Ces considérations sont d'autant plus importantes que, contrairement aux radiothérapies des cancers, la RATV s'effectue en une seule séance, sans possibilité de corriger des

6. SHARMA et al., "Noninvasive stereotactic radiosurgery (CyberHeart) for creation of ablation lesions in the atrium", *Heart Rhythm*, 2010

7. CUCULICH et al., "Noninvasive Cardiac Radiation for Ablation of Ventricular Tachycardia", *New England Journal of Medicine*, 2017

8. ROBINSON et al., "Phase I/II Trial of Electrophysiology-Guided Noninvasive Cardiac Radioablation for Ventricular Tachycardia", *Circulation*, 2019

9. NINNI et al., "Stereotactic Radioablation for Ventricular Tachycardia in the Setting of Electrical Storm", *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, 2022

10. PRUSATOR et al., "Evaluation of motion compensation methods for non-invasive cardiac radioablation of ventricular tachycardia", *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2021

erreurs dans la délivrance du traitement.

Du fait de la proximité de la cible à des organes à risques (OAR, comme le myocarde sain, les autres structures cardiaques ou encore l'estomac), dont l'irradiation au-delà de certaines doses peut induire des effets secondaires, les déplacements des tissus au cours du traitement représentent également un enjeu de sécurité du patient. Des études ont montré des cas de toxicités, parfois graves, possiblement induites par le traitement^{11,12}. La compréhension et la gestion des dynamiques de mouvement des différentes structures anatomiques, et de leur impact en terme de dose, devraient permettre de diminuer les risques liés à la toxicité. À nouveau, les images, notamment dynamiques, acquises sur les patients concernés, doivent être exploitées pour répondre à ces enjeux.

Enfin, les mécanismes de réponse des cellules cardiaques à une forte irradiation au cours d'une unique séance de radiothérapie sont encore mal connus. Des expériences menées sur des cœurs explantés après RATV ont apporté des premiers éléments de réponse^{13,14}, mais qui restent peu nombreux et parfois contradictoires. Il faut donc mener des études permettant d'analyser localement la corrélation entre la dose délivrée et les caractéristiques des tissus après irradiation. Ces études nécessitent la fusion de données de planification, notamment scanner, avec les données acquises après le traitement, de cartographie électro-anatomique, voire d'anatomo-pathologie, avec les difficultés liées à la multimodalité des données et aux déformations rencontrées.

L'objectif de cette thèse est de considérer ces différentes problématiques inhérentes à la RATV, et d'étudier des moyens de fiabiliser les principales étapes de ce traitement innovant, au moyen de méthodes d'analyse et de fusion d'images multimodales.

Le premier chapitre de ce manuscrit décrit le contexte clinique de la RATV et introduit les objectifs de la thèse.

Dans le deuxième chapitre, un ensemble de méthodes de segmentation des scanners cardiaques est présenté. En effet, l'exploitation des scanners cardiaques sera centrale dans ce travail, puisqu'il s'agit de la modalité de référence pour la délimitation de la cible de RATV, mais permet également d'estimer les mouvements des structures cardiaques avec les contractions du cœur.

Le troisième chapitre décrit un processus de délimitation de la cible de RATV, développé au cours de la thèse. Il se base sur la fusion de l'ensemble des données pertinentes (EAM, scanner...), pour simplifier la tâche cruciale qu'est la délimitation de la cible et en réduire la part de subjectivité.

La problématique de la gestion des mouvements cardio-respiratoire en RATV est explorée dans le chapitre 4, avec l'analyse d'images scanner dynamiques cardiaques et respiratoires, pour quantifier les mouvements de la cible et évaluer leur impact sur des méthodes cliniques de gestion

11. NEUWIRTH et al., "Stereotactic radiosurgery for ablation of ventricular tachycardia", *EP Europace*, 2019

12. HASKOVA et al., "Oesophagopericardial fistula as a late complication of stereotactic radiotherapy for recurrent ventricular tachycardia", *EP Europace*, 2022

13. ZHANG et al., "Cardiac radiotherapy induces electrical conduction reprogramming in the absence of transmural fibrosis", *Nature Communications*, 2021

14. KUCERA et al., "Inflammation and fibrosis characterize different stages of myocardial remodeling in patients after stereotactic body radiotherapy of ventricular myocardium for recurrent ventricular tachycardia", *Cardiovascular Pathology*, 2023

des mouvements.

Afin d'approfondir les enjeux liés aux mouvements cardiaques et respiratoires, le chapitre 5 présente une approche de génération d'un modèle dynamique des structures cardiaques. Ce modèle doit permettre de réaliser des simulations de traitements spécifiques à chaque patient, pour évaluer différentes méthodes de gestion des mouvements et leurs conséquences sur les doses reçues par les tissus au cours du traitement.

Enfin, le chapitre final présente des premiers travaux sur la thématique du suivi des patients après RATV.

L'ensemble de ces travaux a été mené en très étroite collaboration avec les services de cardiologie, notamment avec le Professeur Raphaël Martins, et de radiologie, avec le Professeur Mathieu Lederlin, du CHU de Rennes, ainsi que le service de radiothérapie du Centre de Lutte Contre le Cancer Eugène Marquis, avec le Professeur Renaud de Crevoisier et Julien Bellec, physicien médical.

CONTEXTE CLINIQUE

1.1 Physiologie du cœur

1.1.1 Cœur et système circulatoire

Le cœur fait partie du système chargé de la circulation du sang oxygéné à travers le corps, et du sang désoxygéné vers les poumons. Il y fait office de moteur, en assurant le pompage du sang vers les différents organes (figure 1.1). La pompe droite du cœur, constituée de l'oreillette droite (OD) et du ventricule droit (VD), est chargée d'envoyer le sang désoxygéné vers les poumons via l'artère pulmonaire. Le sang se charge alors d'oxygène, par le biais d'échanges gazeux réalisés dans les alvéoles pulmonaires. Il circule ensuite dans la veine pulmonaire jusqu'à l'oreillette gauche (OG). L'OG pousse le sang oxygéné dans le ventricule gauche (VG), qui l'éjecte via l'aorte dans la circulation générale du corps, où il pourra alimenter en oxygène les différents organes. Le sang désoxygéné revient au cœur par la veine cave, jusqu'à l'OD où il peut recommencer un cycle. Le cœur lui-même étant un muscle, il est également irrigué en sang par les artères coronaires, qui se détachent de la base de l'aorte et entourent ses parois.

Le cœur est donc formé de deux parties, droite et gauche, et de quatre cavités (figure 1.2). Les deux principales chambres, les ventricules droit et gauche, ont pour fonction d'éjecter le sang respectivement vers les poumons et vers le système général. Il s'agit de muscles creux, qui en se contractant envoient le sang qu'ils contiennent vers les artères. Les deux oreillettes, elles, servent à injecter le sang en provenance des veines dans les ventricules.

Le débit de sang entre les chambres et vers les artères est contrôlé par les quatre valves : la valve tricuspide sépare l'OD du VD, la valve pulmonaire sépare le VD de l'artère pulmonaire, la valve mitrale sépare l'OG du VG, et la valve aortique sépare le VG de l'aorte. Chacune de ces valves est tour à tour chargée de permettre le passage du sang dans un sens unique. Elles sont formées de deux ou trois feuillets membraneux, qui s'ouvrent ou se rabattent selon la phase du cycle cardiaque. La valve tricuspide et la valve mitrale sont attachées par des cordons tendineux à des muscles papillaires issus des parois du ventricule droit et gauche respectivement. Ces attaches empêchent les valves de s'ouvrir au moment où les ventricules se contractent, interdisant ainsi au sang de refluer vers les oreillettes. La valve pulmonaire et la valve aortique ne disposent pas de telles attaches, mais le flux sanguin vers les ventricules déclenche le gonflement de poches au-dessus des feuillets, entraînant la fermeture des valves.

Ces contractions des chambres et ouvertures des valves suivent une séquence appelée le cycle

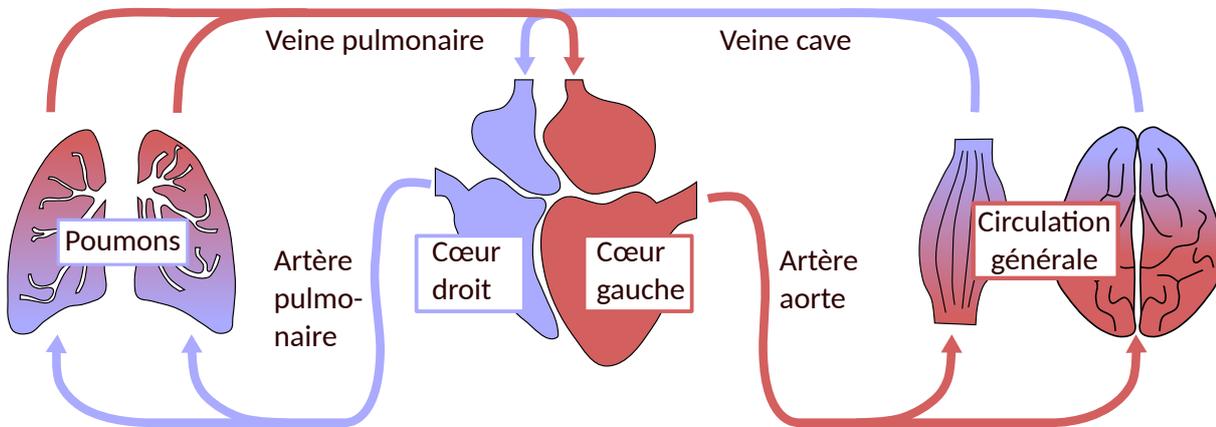


FIGURE 1.1 : Schéma du système circulatoire sanguin à l'échelle du corps humain. Le sang oxygéné est représenté en rouge, et le sang désoxygéné est représenté en bleu.

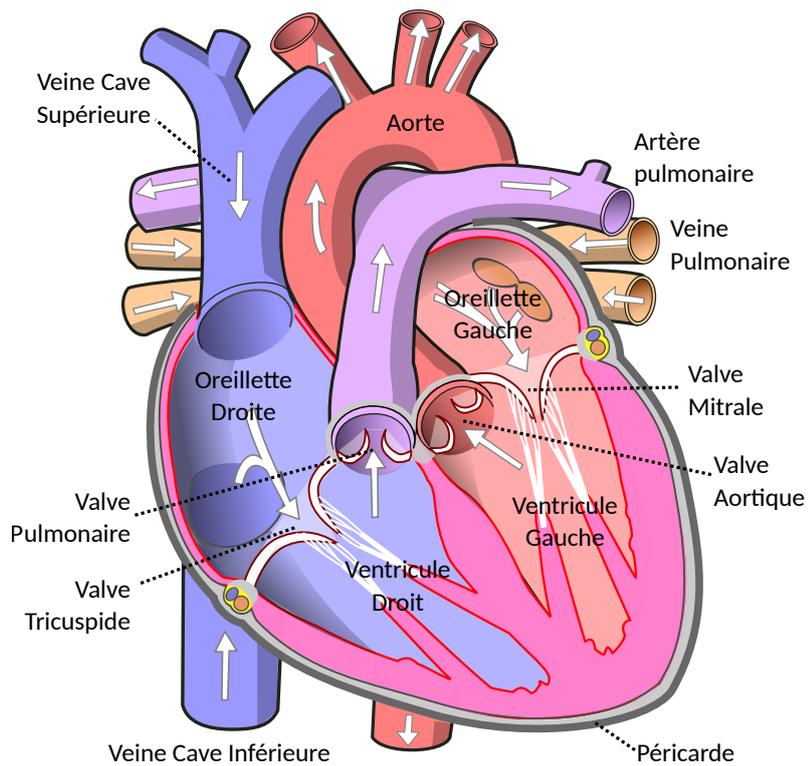


FIGURE 1.2 : Schéma anatomique du cœur humain.

cardiaque :

1. **Remplissage ventriculaire** : Les oreillettes se contractent pour éjecter le sang vers les ventricules.
2. **Contraction isovolumétrique** : Les ventricules se contractent. Les valves auriculo-ventriculaires se ferment et la pression augmente dans les ventricules.
3. **Contraction isotonique** : Les valves aortique et pulmonaire s'ouvrent sous la pression des ventricules, et le sang est éjecté vers les artères. Le myocarde des ventricules reste contracté. Quand la pression à l'intérieur des ventricules est redescendue, les valves aortique et pulmonaire se ferment.
4. **Relaxation isovolumétrique** : Le myocarde se relâche au niveau des ventricules, entraînant une baisse de la pression. Les valves auriculo-ventriculaires s'ouvrent, et le remplissage ventriculaire reprend.

Il est à noter que la phase de contraction des ventricules (systole) est plus courte que la phase de remplissage (diastole). Elle dure environ 0.25 secondes, et est de durée relativement stable. À l'inverse, la durée de la diastole varie suivant la fréquence cardiaque (environ 0.55 secondes à 70 battements par minute).

La contraction des différentes cavités cardiaques est initiée et synchronisée par la circulation d'un signal électrique entre les cellules musculaires.

1.1.2 Myocarde et système conducteur

Les parois des quatre chambres sont plus ou moins épaisses selon la force de contraction nécessaire à l'expulsion du sang. Ainsi, la paroi des oreillettes est très fine (moins de 3 mm), et la paroi du ventricule gauche est plus épaisse (environ 10 mm), puisqu'il doit éjecter le sang dans tout le corps. Pour chaque chambre, les parois sont formées de trois couches : l'endocarde, le myocarde et l'épicarde.

L'endocarde est la couche la plus interne. Elle est fine et formée de cellules perméables qui permettent les échanges de molécules et la filtration de fluides.

La couche externe, l'épicarde, est en réalité une partie de la structure englobante du cœur nommée le péricarde. Cet ensemble de couches externes a un rôle protecteur. Il permet d'isoler le cœur de chocs et d'interférences d'autres organes.

Enfin, la couche intermédiaire, le myocarde est la couche la plus épaisse, formée de cellules musculaires cardiaques (ou cardiomyocytes) jointes par des disques intercalés. Ces disques sont des structures qui permettent une conduction électrique d'un signal à travers des cardiomyocytes adjacents. Une image microscopique du myocarde est présentée en figure 1.3.

Le fonctionnement normal du cœur est cadencé par des impulsions électriques régulières. Ces impulsions sont transmises à travers les tissus musculaires qui se dépolarisent sur son passage. Pour générer le signal et assurer sa transmission à travers l'intégralité du myocarde, un réseau

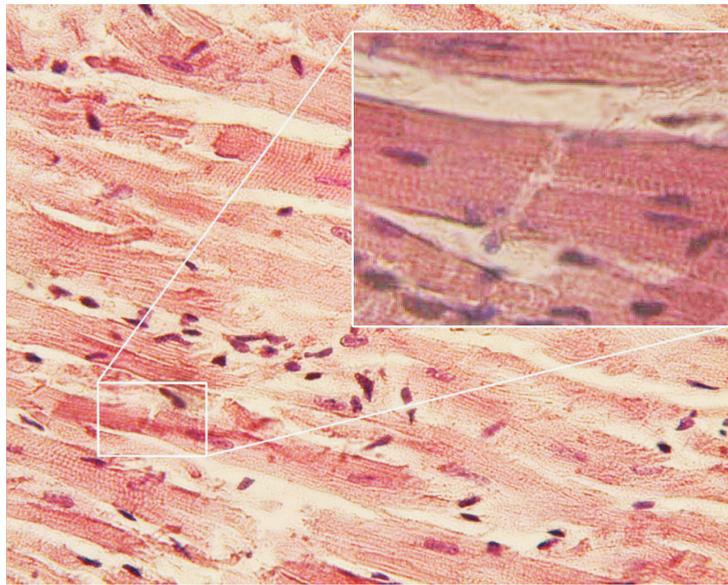


FIGURE 1.3 : Image microscopique des cellules du myocarde. L'aspect laminaire est caractéristique des cardiomyocytes. L'agrandissement montre la jonction entre deux cellules musculaires, avec un disque intercalé (en blanc). *Image : Dr. S. Girod, Anton Becker*

de tissus musculaires spécialisés le parcourt : le tissu nodal. Représenté en figure 1.4, celui-ci est composé de deux nœuds, et d'un ensemble de faisceaux. Les cellules qui composent les nœuds sont auto-excitables, et peuvent donc générer et conduire l'onde de dépolarisation. Quand un cardiomyocyte est activé par le potentiel d'action, il entre temporairement dans un état réfractaire à la dépolarisation. Ce mécanisme permet que le cœur batte de manière régulière sans que l'onde de dépolarisation ne change de direction.

En temps normal, le signal d'excitation est généré par le nœud sinusal (ou nœud sino-atrial). Il se transmet aux deux oreillettes, puis à la base des deux ventricules par le nœud auriculo-ventriculaire. Le signal est propagé jusqu'à la pointe des deux ventricules par le faisceau de His, puis remonte les parois latérales en suivant les fibres de Purkinje. On appelle ce fonctionnement le rythme sinusal du cœur.

Le nœud sinusal possède un rythme naturel de dépolarisation situé entre 50 et 90 battements par minute (bpm) pour un adulte au repos. Ce rythme peut être accéléré ou ralenti pour couvrir les besoins physiologiques du corps, grâce aux systèmes nerveux parasympathique et orthosympathique. Le système nerveux parasympathique peut, par l'intermédiaire du nerf vague, commander un ralentissement du cœur. À l'inverse, le système nerveux orthosympathique peut accélérer le rythme cardiaque en déclenchant la libération d'adrénaline.

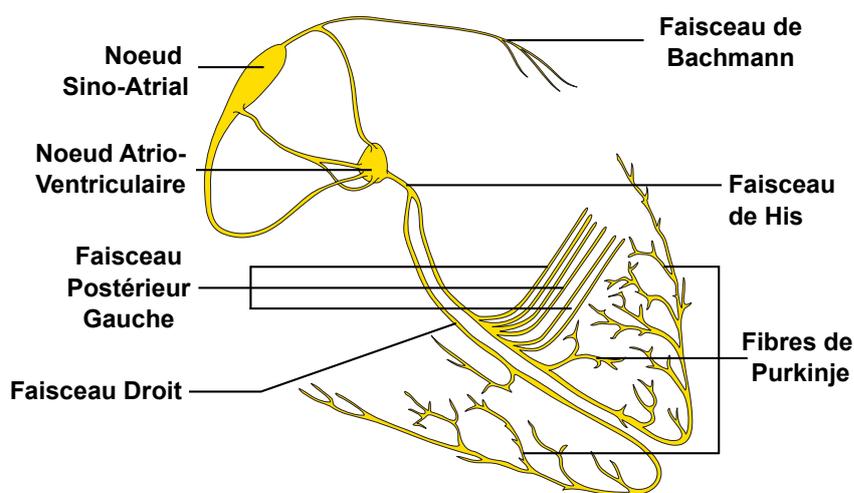


FIGURE 1.4 : Représentation du tissu nodal.

1.2 Tachycardie ventriculaire

1.2.1 Étiologie et symptômes

La tachycardie ventriculaire (TV) est un trouble du rythme cardiaque. On définit comme trouble du rythme cardiaque toute variation anormale du rythme du cœur, qui perturbe son fonctionnement. Cet ensemble regroupe par exemple les bradycardies (ralentissement du cœur), les tachycardies (accélération du cœur), les fibrillations (battements erratiques), les extrasystoles (contractions prématurées d'une cavité du cœur)...

La TV se manifeste par une accélération du rythme cardiaque qui est initiée par les ventricules. Les symptômes éprouvés par le patient peuvent varier, entre des palpitations, des difficultés respiratoires, des vertiges et des syncopes.

Si la TV peut être bénigne quand elle est courte et rare, elle constitue plus souvent un danger pour la survie du patient. En effet, une TV soutenue (qui dure plus de 30 secondes) peut devenir une fibrillation ventriculaire, qui se caractérise par des battements très rapides et erratiques du cœur (de 150 à 500 battements par minute). Une fibrillation ventriculaire qui n'est pas traitée est généralement suivie d'un arrêt cardiaque. On appelle «orage rythmique» la survenue de plusieurs épisodes de TV nécessitant un traitement (par exemple, trois épisodes en moins de 24h).

Dans le cas d'une TV, l'impulsion électrique qui déclenche la contraction est générée dans le ventricule au lieu du nœud sinusal. Plusieurs causes peuvent expliquer ce changement, dont la présence anormale de cellules auto-excitables dans le myocarde des ventricules, la repolarisation anormale des cardiomyocytes, ou la présence d'un chemin de réentrée. Cette dernière cause est la plus courante.

Un chemin de réentrée peut se présenter lorsque certains des tissus du myocarde conduisent plus lentement le potentiel d'action (cf. figure 1.5), généralement suite à un infarctus du myocarde :

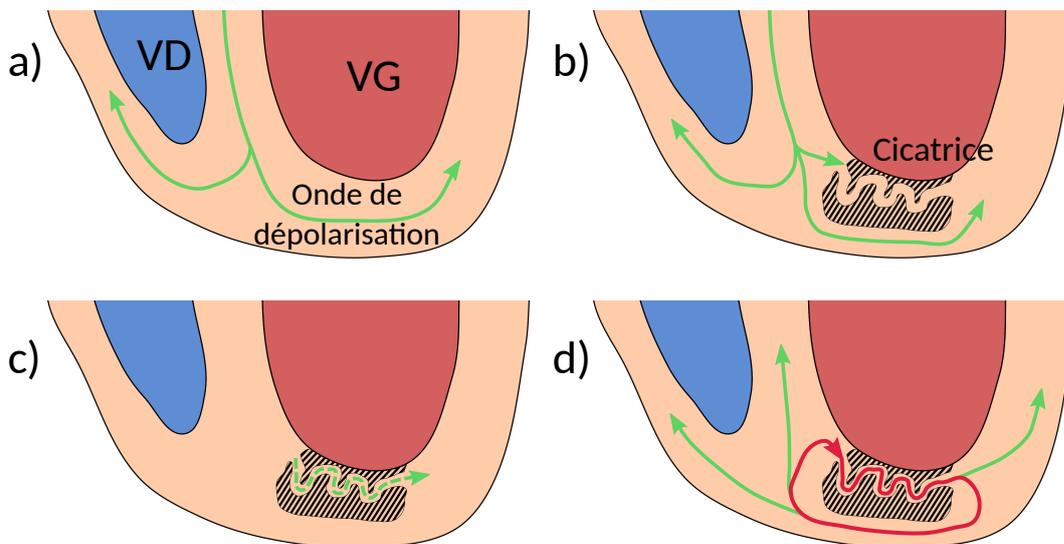


FIGURE 1.5 : Schéma d'un chemin de réentrée de TV. **a)** Rythme sinusal. **b)** Conduction normale du potentiel d'action autour d'une zone cicatricielle. **c)** Conduction lente du potentiel d'action au sein de la cicatrice. **d)** Création d'un chemin de réentrée dans la cicatrice : début de la TV.

l'obstruction d'une artère coronaire a empêché le sang d'irriguer une partie du muscle (on parle d'ischémie), et un tissu nécrotique s'y est formé. Dans certains cas, la zone cicatricielle n'est pas homogène et une conduction lente du potentiel d'action y reste possible (figure 1.5.c). L'onde de dépolarisation, conduite lentement à travers la cicatrice, peut alors atteindre les cardiomyocytes de la zone saine en regard de la zone de conduction lente après que ceux-ci aient été activés, et après leur période réfractaire. Ces cellules peuvent alors être de nouveau activées, et le potentiel d'action propagé à nouveau à travers le myocarde, jusqu'à rentrer une nouvelle fois dans la cicatrice : c'est un chemin de réentrée. Quand le signal est ainsi enfermé dans une boucle plus rapide que le rythme normal du cœur, il ne peut plus être contrôlé par le nœud sinusal, et la TV est lancée.

1.2.2 Traitements médicamenteux et défibrillateur automatique implantable

Médicaments anti-arythmiques

Pour éviter les épisodes de tachycardie ventriculaire, des médicaments anti-arythmiques sont généralement prescrits aux patients. Ces médicaments existent en plusieurs catégories selon la classification de Vaughan Williams¹, en fonction du principe physiologique qui régit leur action. Dans le contexte de la TV, leur objectif est de modifier le fonctionnement sinusal du cœur pour empêcher l'apparition d'un chemin de réentrée.

1. VAUGHAN WILLIAMS, "A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs", *Journal of clinical pharmacology*, 1984

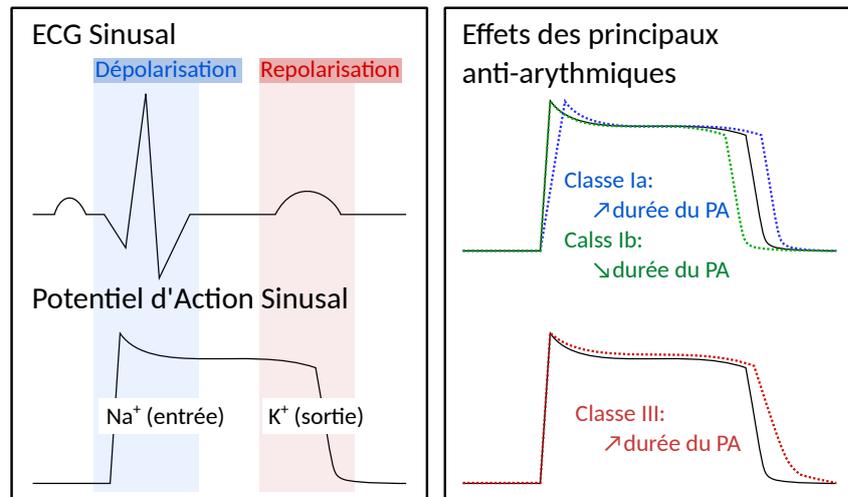


FIGURE 1.6 : Action des agents anti-arythmiques sur le potentiel d'action (PA).

Les cardiomyocytes sont activées par l'introduction d'ions chargés positivement dans leur cytoplasme. C'est la dépolarisation. À l'inverse, la repolarisation des cellules musculaires se fait lorsque des ions chargés positivement sortent de la cellule. Ce mécanisme est illustré en figure 1.6.

Les médicaments de **classe I** fonctionnent en modifiant la conduction des canaux qui transportent les ions Na^+ qui provoquent la dépolarisation. Par cet effet, ils agissent sur la durée du potentiel d'action. Ils comprennent par exemple la procaïnamide (classe Ia) et la lidocaïne (classe Ib).

Les médicaments de **classe III** modifient la conduction des canaux responsables de l'extraction des ions K^+ des cardiomyocytes. Ils agissent donc sur la durée de la dernière phase de repolarisation. L'amiodarone et le sotalol sont des exemples de médicaments de classe III.

Enfin, les médicaments de **classe II**, ou bêta-bloquants, inhibent l'activité orthosympathique et ralentissent le rythme cardiaque tout en diminuant la conduction du nœud auriculo-ventriculaire. Le propranolol est un médicament couramment administré dans cette catégorie.

Il est courant que plusieurs agents anti-arythmiques soient successivement prescrits à un même patient avant de parvenir à une gestion satisfaisante des TVs, et nombre de ces médicaments sont accompagnés de lourds effets secondaires. À titre d'exemple, l'amiodarone, l'un des médicaments les plus souvent prescrits contre la TV, peut être la cause de pneumopathies intersticielles, pouvant évoluer vers de la fibrose pulmonaire, pour jusqu'à 10% des patients traités².

2. JAFARI-FESHARAKI et SCHEINMAN, "Adverse Effects of Amiodarone", *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 1998

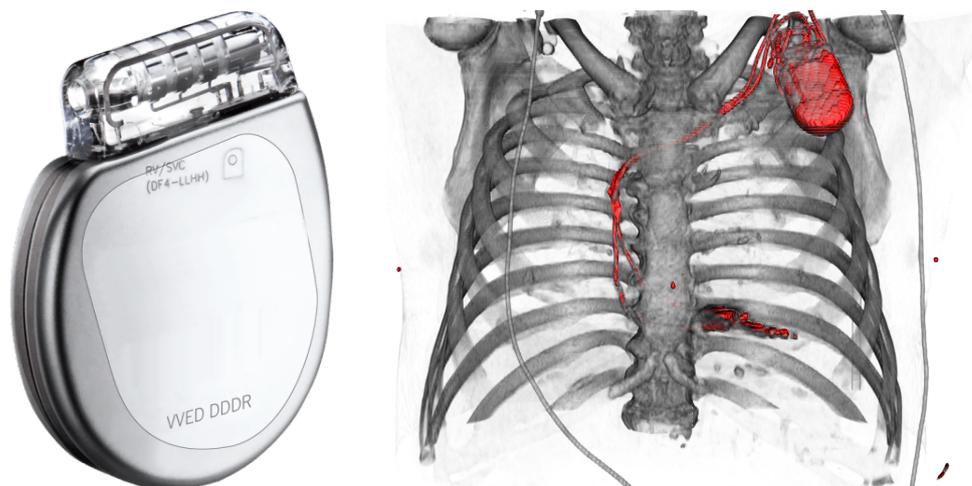


FIGURE 1.7 : Illustration du DAI et de son emplacement. **Gauche** : modèle de DAI (*image : implantate-schweiz.ch*). **Droite** : Rendu 3D du DAI (rouge) implanté sur un patient. Le DAI est positionné sous la peau en-dessous de la clavicule, et les sondes rejoignent le cœur par voie veineuse.

Défibrillateur automatique implantable

Au début des années 2000, plusieurs essais cliniques ont démontré l'efficacité du défibrillateur automatique implantable pour prévenir les morts causées par arythmie^{3,4}. Ce dispositif médical consiste en un boîtier implanté sous la peau, relié à une ou plusieurs sondes qui sont introduites dans les cavités cardiaques par voie veineuse et implantées dans le myocarde (figure 1.7).

Le DAI mesure l'activité cardiaque. Quand celle-ci devient anormale, il peut mettre en œuvre plusieurs mécanismes pour ramener le cœur à son rythme sinusal. Lorsque le système détecte le début d'une TV, il essaie tout d'abord de stimuler le cœur par des impulsions électriques, à un rythme supérieur à celui de la TV, pour briser la boucle de réentrée. Ces stimulations agissent très rapidement et ne sont en général pas perceptibles par le patient. Quand ces stimulations ne suffisent pas à mettre fin à la TV, ou que celle-ci dégénère en fibrillation ventriculaire, le DAI peut délivrer un choc électrique pour relancer le cœur (cardioversion). À l'inverse de la stimulation, ce choc électrique, imprévisible pour le patient, est potentiellement douloureux.

En 2005, un essai clinique a prouvé la supériorité du DAI sur l'amiodarone, en termes de survie à cinq ans⁵. L'étude consistait à prescrire aux patients en insuffisance cardiaque, aléatoirement et en double aveugle, un placebo, de l'amiodarone, ou l'implantation d'un DAI. Le groupe ayant reçu un DAI montrait un taux de survie à cinq ans supérieur de 7.2 points de pourcentage sur les deux autres groupes. Dans cette étude, la prescription d'amiodarone n'était pas associée à un

3. KLEIN et al., "Analysis of Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy in the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Trial", *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2003

4. BARDY et al., "Amiodarone or an Implantable CardioverterDefibrillator for Congestive Heart Failure", *New England Journal of Medicine*, 2005

5. BARDY et al., "Amiodarone or an Implantable CardioverterDefibrillator for Congestive Heart Failure", *New England Journal of Medicine*, 2005

meilleur pronostic pour le patient qu'un placebo.

À la suite de plusieurs études concluant de son efficacité pour prévenir l'arrêt cardiaque, le DAI est progressivement devenu une prescription recommandée pour tous les patients ayant déjà souffert d'une TV soutenue ou d'un arrêt cardiaque causé par une TV⁶. Cette recommandation est majoritairement suivie dans les pays industrialisés.

L'implantation d'un DAI n'est cependant pas sans conséquences sur la qualité de vie du patient. En effet, des études indiquent que les chocs délivrés par le DAI induisent une anxiété et une dégradation de la qualité de vie et de l'activité physique du patient^{7,8}.

1.2.3 Ablation par radio-fréquence

Les médicaments anti-arythmiques sont délivrés pour réduire le risque de survenue de TV, en changeant les caractéristiques du rythme sinusal. Le DAI est implanté dans le but de prévenir les décès par arrêt cardiaque, en procédant à une cardioversion dès que le risque devient élevé. Ces deux mesures ne permettent donc pas de mettre définitivement fin à la TV.

L'ablation par radio-fréquence (ARF) est une technique mini-invasive qui vise à mettre un terme définitif à la TV. Pour ce faire, l'ARF recourt à l'ablation par brûlure de tissus constituant le chemin de réentrée, pour fermer celui-ci. La figure 1.8 représente le procédé de l'ARF.

Lors de la procédure, des cathéters sont insérés par voie fémorale et conduits jusqu'à l'intérieur du ventricule gauche. Un premier cathéter sert à réaliser une cartographie électro-anatomique (*Electro-Anatomical Mapping*, EAM) du myocarde. Ce cathéter est localisé dans l'espace, et un maillage 3D des espaces qu'il parcourt est actualisé en temps réel. Un maillage 3D issu du système CARTO (Biosense Webster), utilisé au CHU de Rennes, est représenté en figure 1.9. Le cathéter de cartographie est muni d'un ensemble d'électrodes qui mesurent des voltages locaux au contact des tissus. La mesure de voltages élevés indique une bonne santé du myocarde, alors qu'un voltage faible indique une activité électrique diminuée, et potentiellement un tissu cicatriciel. Ce cathéter mesure aussi la durée entre le pic de dépolarisation du signal ECG et l'activation électrique du tissu en regard des électrodes (délai électrique). Une cartographie de ce délai permet de visualiser le chemin parcouru par l'onde d'activation électrique, et potentiellement de repérer le chemin de réentrée. Enfin, le cathéter peut délivrer de courtes impulsions électriques pour stimuler le cœur et induire une TV, dans le but de localiser le foyer de TV.

Une fois que la source de la TV a été identifiée, un deuxième cathéter est utilisé pour empêcher la conduction sur le chemin de réentrée (créer un «bloc de conduction»). Pour ce faire, ce cathéter génère des ondes électromagnétiques afin d'échauffer les tissus, suffisamment pour brûler les cardiomyocytes ciblés. L'ablation peut également se faire au moyen d'une sonde qui refroidit les tissus à des températures inférieures à -70°C (cryoablation). À la fin de cette procédure, le

6. TRACY et al., "2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update Incorporated Into the ACCF/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities", *Journal of the American College of Cardiology*, 2013

7. KAMPHUIS et al., "Implantable cardioverter defibrillator recipients", *EP Europace*, 2003

8. SEARS et al., "Defibrillator shocks and their effect on objective and subjective patient outcomes", *Heart Rhythm*, 2018

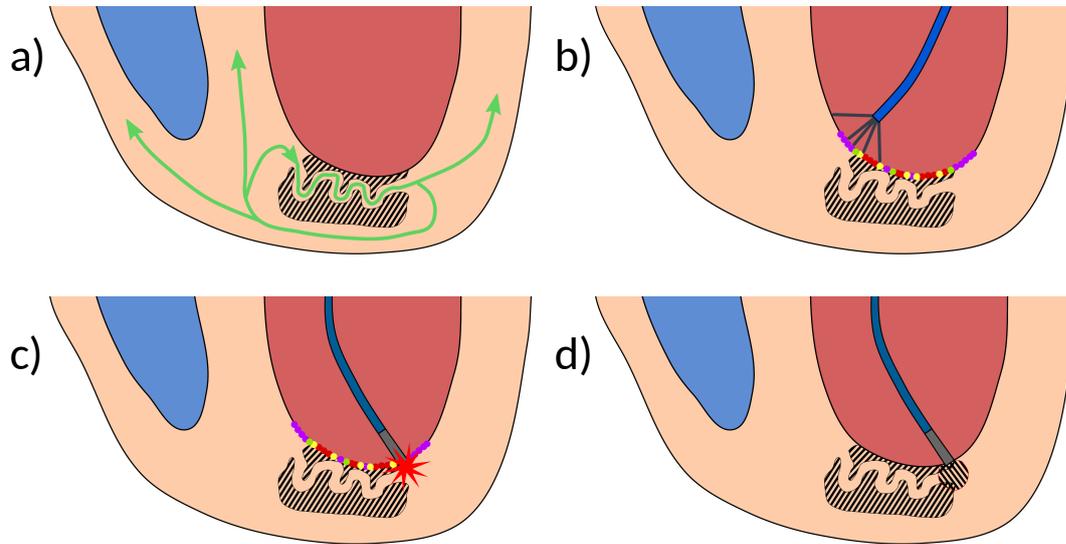


FIGURE 1.8 : Schéma du déroulement d'une ablation par radio-fréquence. a) Une TV existe chez le patient. b) Un cathéter cartographie le myocarde pour trouver l'origine de la TV. c) Le cathéter d'ablation brûle les tissus constituant le chemin de réentrée. d) Les tissus brûlés se nécrosent et bloquent le passage du signal électrique.

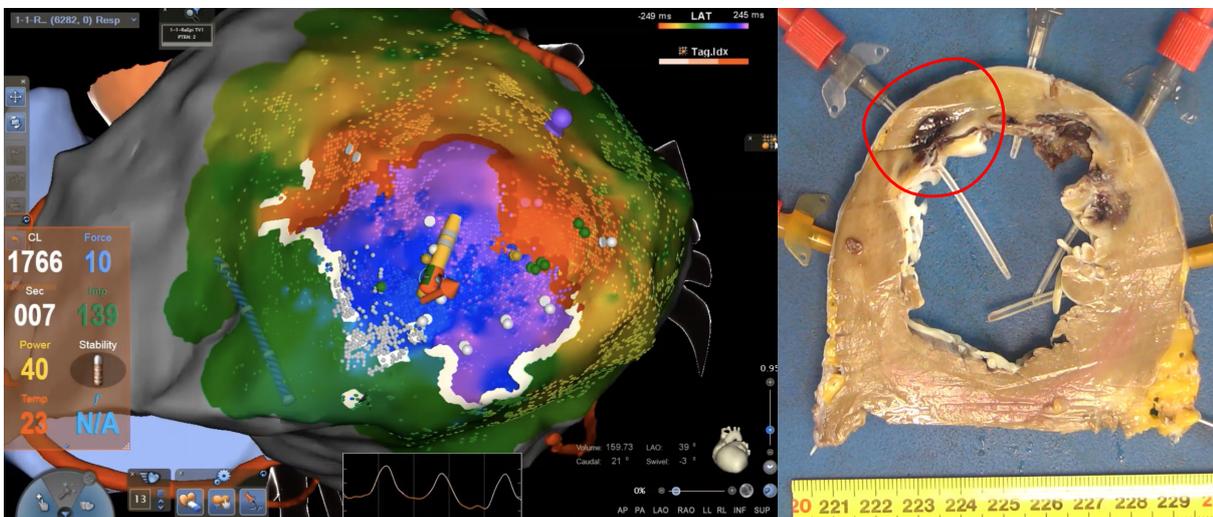


FIGURE 1.9 : **Gauche** : Affichage d'un maillage 3D de l'exploration épicaudique du myocarde d'un patient. Les couleurs du maillage représentent les instants d'activation des myocytes. L'objet jaune au cœur de la zone d'activation tardive (violet) est la représentation du cathéter d'ablation. Les frontières blanches représentent des blocs de conduction. **Droite** : Coupe d'un cœur explanté après ARF. La zone noircie mise en évidence correspond à une zone ablatée par cathéter. On constate que la lésion créée ne traverse par toute l'épaisseur du myocarde.

cardiologue utilise à nouveau la stimulation pour essayer d'induire la TV. Si aucune TV inductible ne subsiste, l'opération est considérée comme étant un succès.

L'ablation par radio-fréquence a été décrite dès les années 1990⁹, et a bénéficié du développement des technologies de localisation et de traitement du signal pour devenir un traitement de référence.

En 2016, une étude multicentrique randomisée a montré que l'ablation par cathéter permet une réduction de la survenue d'orages rythmiques, ainsi qu'une réduction du nombre de cardioversions par le DAI, par rapport à une escalade des traitements médicamenteux¹⁰. Il est intéressant de noter que l'ARF n'est cependant pas associée à une meilleure survie à 4 ans.

Depuis 2015, la Société Européenne de Cardiologie recommande l'ARF pour tous les patients ayant subi des cardioversions suite à des épisodes récurrents de TV¹¹. Elle doit également être envisagée après un premier épisode de TV soutenue pour un patient porteur d'un DAI.

L'ARF a montré son efficacité pour contrôler l'apparition de TVs¹². Elle reste cependant une procédure invasive et lourde à la fois pour le patient et pour le cardiologue. L'opération dure fréquemment plus de quatre heures, et des complications liées à son caractère invasif sont parfois à déplorer : douleurs, hématomes... Des complications plus sévères peuvent survenir de manière plus rare (1.5% des cas en France) : épanchements péricardiques, formation de caillots, lésion de vaisseaux...

Enfin, l'ARF est contre-indiquée pour certains patients (présence de valves mécaniques, patients affaiblis par l'âge ou la maladie...), et peut se montrer inefficace pour d'autres, par exemple en cas de multiples chemins de réentrée, ou de chemin de réentrée intramural (au milieu du myocarde) trop profond pour être brûlé (figure 1.9). Pour les patients qui sont effectivement traités par ARF, on constate que des récurrences de TV surviennent dans près de la moitié des cas^{13,14}. L'option privilégiée par le rythmologue est alors généralement la ré-ablation (nouvelle procédure d'ARF), éventuellement par voie épicaudique, c'est-à-dire par l'extérieur du cœur, en transcutané.

L'ARF est associée à un taux de succès à court terme situé entre 49% et 89% selon les études, et à un taux de récurrence à long terme de 34% à 57%, pour les patients ayant souffert d'un infarctus et pour lesquels les traitements médicamenteux n'ont pas suffi¹⁵. Dans le contexte d'une

9. NATH et al., "Basic Aspects of Radiofrequency Catheter Ablation", *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 1994

10. SAPP et al., "Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs", *New England Journal of Medicine*, 2016

11. PRIORI et al., "2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death", *European Heart Journal*, 2015

12. ARENAL et al., "Substrate Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy for Symptomatic Ventricular Tachycardia", *Journal of the American College of Cardiology*, 2022

13. TANNER et al., "Catheter Ablation of Recurrent Scar-Related Ventricular Tachycardia Using Electroanatomical Mapping and Irrigated Ablation Technology", *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2010

14. QUINTO et al., "Ventricular tachycardia burden reduction after substrate ablation", *Heart Rhythm*, 2021

15. TANAWUTTIWAT et al., "The role of catheter ablation in the management of ventricular tachycardia", *European Heart Journal*, 2016

TV récurrente ou impossible à traiter malgré une ou plusieurs ARF, le patient se trouve dans une situation d'impasse thérapeutique. L'ablation par radiothérapie a été récemment proposée pour ces patients¹⁶.

1.3 Ablation par radiothérapie

1.3.1 Principe de la radiothérapie

La radiothérapie externe est une modalité de traitement principalement utilisée pour le traitement des cancers. Elle consiste à irradier la cible tumorale grâce à une source de rayons ionisants externe au corps du patient.

La radiothérapie est apparue dans les années 1950, avec l'invention des premiers accélérateurs linéaires (*Linear Accelerator*, Linac). Un Linac est un appareil capable de produire et d'accélérer des particules telles que des photons ou des électrons. Cette accélération se fait via un champ électrique et en ligne droite, ce qui donne son nom à l'appareil. Les particules ainsi accélérées se chargent d'une énergie qui les fait interagir avec les tissus qu'elles traversent. En radiothérapie, on recherche par ces réactions une rupture des liaisons moléculaires qui forment l'ADN, pour entraîner la mort des cellules visées.

L'action délétère des rayons doit donc être très localisée sur la cible du traitement. En effet, celle-ci est aussi nocive pour les tissus sains. Au cours de décennies de recherches, les Linac se sont perfectionnés, tout comme les systèmes d'imagerie et de planification de traitement, pour permettre d'améliorer la précision du traitement.

Lors de la préparation d'un traitement de radiothérapie, une image scanner est acquise pour la planification du traitement, puisque le principe d'acquisition du scanner repose sur les mêmes propriétés physiques d'absorption d'énergie par les tissus, et permet donc de simuler la dose de radiations accumulée lors du traitement. Sur l'image de planification, le personnel médical réalise tout d'abord la délimitation de la cible ainsi que de tous les organes à risques (OAR) environnants (les organes sains qui ne doivent pas recevoir plus d'une certaine dose de radiations). Les physicien(ne)s médicaux(ales) renseignent ensuite les différentes contraintes pour le traitement dans le logiciel de planification (*Treatment Planning System*, TPS) : dose minimale à la cible, exprimée en *Gray* (Gy), dose maximale aux OARs... Une fois que les contraintes sont données à l'outil, un algorithme d'optimisation détermine le meilleur plan de traitement pour les respecter, en prenant en compte les caractéristiques de l'appareil de traitement.

Il existe plusieurs types d'appareils de radiothérapie. Les appareils de radiothérapie les plus répandus sont les Linac dits «*C-Arm*», qui font tourner la source de radiations sur un axe autour du corps du patient, pour permettre plusieurs chemins des rayons et ainsi épargner les OARs. Ces appareils sont généralement associés à un système d'imagerie *Cone-Beam Computed Tomography* (CBCT), qui permet d'acquérir des images 3D du patient, permettant de repositionner la cible

16. CUCULICH et al., "Noninvasive Cardiac Radiation for Ablation of Ventricular Tachycardia", *New England Journal of Medicine*, 2017

du traitement en déplaçant la table en début de séance.

En 2023, plus de 300 centres de radiothérapie dans le monde sont équipés d'un CyberKnife (Accuray). Il s'agit d'un Linac monté sur un bras robotique, qui permet une grande mobilité autour du patient ainsi qu'un suivi des déplacements de la cible en temps réel¹⁷. Pour assurer ce suivi, le système modélise le mouvement d'un marqueur radio-opaque proche de la cible, et corrèle celui-ci avec les mouvements d'un groupe d'émetteurs disposés sur le patient. Cela permet notamment de compenser les mouvements respiratoires.

Enfin, une modalité émergente est d'utiliser un IRM-Linac, appareil qui couple le linac à une IRM, apportant la richesse de l'IRM (imagerie dynamique, contraste élevé entre tissus mous, imagerie de diffusion...) tout au long du traitement.

1.3.2 Radiothérapie des tachycardies ventriculaires

Les principales causes d'échec de l'ablation par radio-fréquence sont l'existence de plusieurs chemins de réentrée, et l'inaccessibilité de certains¹⁸. En effet, des chemins de réentrée localisés profondément dans le myocarde sont fréquemment rapportés. Les lésions causées par le cathéter d'ablation sont alors insuffisamment profondes pour atteindre les tissus ciblés. C'est de ce constat qu'est née dans les années 2000 l'idée d'utiliser la radiothérapie pour causer des lésions profondes dans le myocarde, et donc bloquer les chemins de réentrée, en s'affranchissant des contraintes mécaniques inhérentes à l'ARF.

La RATV (Radioablation de Tachycardies Ventriculaires), ou STAR (*Stereotactic Arrhythmia Radiotherapy*), consiste à choisir pour cible de la radiothérapie, au lieu d'une cible cancéreuse, les tissus du myocarde qui ont été identifiés comme source de la TV. L'objectif est que les rayonnements ionisants créent alors un bloc de conduction pour mettre fin aux épisodes de TV. Ce processus est schématisé en figure 1.10.

Plusieurs études pré-cliniques ont visé à valider cette modalité de traitement sur modèle animal^{19,20,21}. La première question était d'évaluer l'impact des irradiations sur le tissu myocardique, et notamment de déterminer la dose à délivrer pour créer un bloc de conduction. Des expériences ont été menées sur des lapins, des porcs et des chiens, avec des doses variant de 5 à 160 Gy en une seule fraction. Différentes zones du cœur ont été ciblées, incluant la base des artères pulmonaires, le ventricule gauche, et l'isthme cavo-tricuspidé (tissu situé entre la valve tricuspide et la veine cave inférieure). Il a premièrement été démontré que des doses de radiations comprises entre 25

17. SEPPENWOOLDE et al., "Accuracy of tumor motion compensation algorithm from a robotic respiratory tracking system", *Medical Physics*, 2007

18. TOKUDA et al., "Acute Failure of Catheter Ablation for Ventricular Tachycardia Due to Structural Heart Disease", *Journal of the American Heart Association*, 2013

19. AMINO, YOSHIOKA, TANABE et al., "Heavy ion radiation up-regulates Cx43 and ameliorates arrhythmogenic substrates in hearts after myocardial infarction", *Cardiovascular Research*, 2006

20. BODE et al., "Pulmonary vein isolation by radiosurgery", *EP Europace*, 2015

21. AMINO, YOSHIOKA, FURUSAWA et al., "Inducibility of Ventricular Arrhythmia 1 Year Following Treatment with Heavy Ion Irradiation in Dogs with Myocardial Infarction", *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 2017

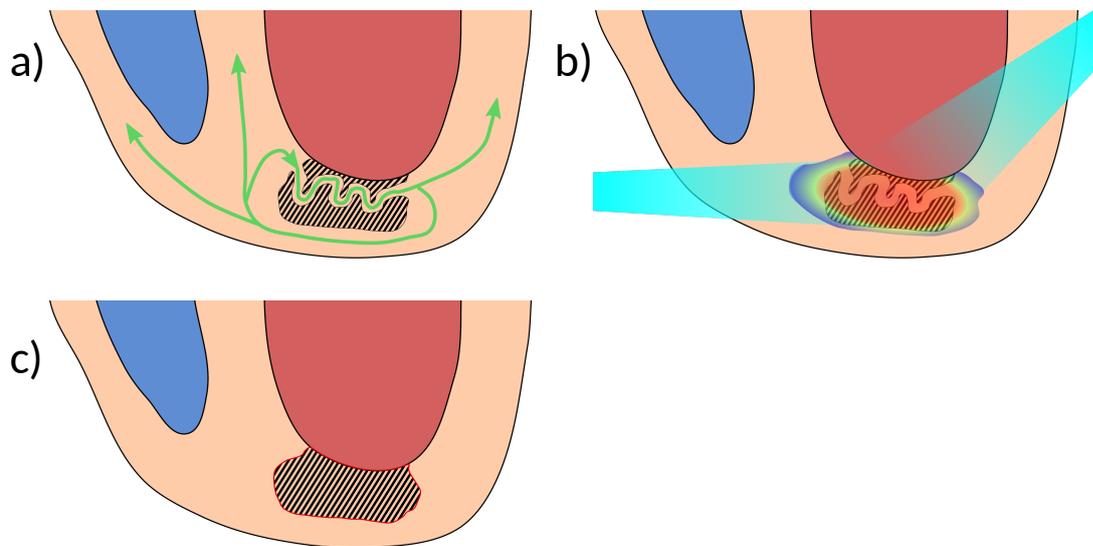


FIGURE 1.10 : Schéma du déroulement de la RATV. a) Le chemin de réentrée est identifié. b) Une dose élevée de radiations est délivrée. c) Les tissus ciblés s'altèrent pour former un bloc de conduction, mettant fin à la TV.

et 40 Gy permettent d'induire un changement dans la conductivité des tissus myocardiques^{22,23}. Deux études ont évalué l'effet de la radiothérapie cardiaque sur la possibilité d'induction artificielle des TVs par stimulation des myocytes^{24,25}. Les conclusions de ces études montrent une réduction de 75% de la possibilité de déclenchement des TVs pour les animaux traités avec une dose de 15 Gy.

La sureté de la RATV a également été un sujet d'études pré-cliniques. Des effets indésirables associés aux traitements ont été rapportés. Dans la plupart des cas, ces effets étaient sans gravité (pertes de poils, réactions de peau). Des événements graves (fistule broncho-médiastinale, réduction du diamètre de l'artère pulmonaire) allant jusqu'à la mort soudaine de l'animal²⁶ ont cependant été constatés lors de traitements à hautes doses.

Ces différentes expérimentations ont permis d'établir l'efficacité de la RATV sur le modèle animal pour le contrôle des TVs. Elles ont également permis de mettre en évidence les dangers liés à l'irradiation du cœur, et d'établir une dose de référence de 25 Gy, qui est un compromis entre l'efficacité du traitement pour le contrôle des TVs et la limitation des risques d'effets indésirables.

22. SHARMA et al., "Noninvasive stereotactic radiosurgery (CyberHeart) for creation of ablation lesions in the atrium", *Heart Rhythm*, 2010

23. BODE et al., "Pulmonary vein isolation by radiosurgery", *EP Europace*, 2015

24. AMINO, YOSHIOKA, TANABE et al., "Heavy ion radiation up-regulates Cx43 and ameliorates arrhythmogenic substrates in hearts after myocardial infarction", *Cardiovascular Research*, 2006

25. AMINO, YOSHIOKA, FURUSAWA et al., "Inducibility of Ventricular Arrhythmia 1 Year Following Treatment with Heavy Ion Irradiation in Dogs with Myocardial Infarction", *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 2017

26. HOHMANN, DEISHER et al., "Left ventricular function after noninvasive cardiac ablation using proton beam therapy in a porcine model", *Heart Rhythm*, 2019

En 2012, un patient de 71 ans, souffrant d'une maladie coronarienne et de TVs réfractaires aux médicaments, et pour qui l'ARF était contre-indiquée, est devenu le premier patient humain traité par RATV. Son traitement a été rapporté par Loo et al. en 2015²⁷. Le suivi post-traitement a révélé une baisse significative des épisodes de TV au cours des sept premiers mois suivant la RATV. Une récurrence de ceux-ci a cependant été constatée passée cette période.

Dans plupart des traitements de radiothérapie oncologique, des doses élevées de radiations sont atteintes par des séances nombreuses et régulières. Pour un traitement de RATV, suite aux expérimentations animales, une dose située entre 20 et 25 Gy est délivrée à la cible en une séance unique. Le traitement de TV par radiothérapie présente donc de multiples avantages pour le patient, par rapport à une ARF : il n'est pas invasif, ne nécessite pas d'hospitalisation, et dure au maximum une heure.

Ces avantages, ainsi que le succès initial du premier traitement d'un patient humain, ont ouvert la voie à cette nouvelle thérapie pour les patients souffrant de TV réfractaire.

1.3.3 Résultats cliniques

Des traitements dans de nombreux centres, utilisant des Linacs C-Arm, le CyberKnife, ou des IRM-Linacs ont pu être délivrés. Les premiers résultats d'une série de RATV sur patients humains ont été publiés en 2017²⁸. Un groupe de cinq patients atteints de TV réfractaires graves a été traité à St Louis aux États-Unis, par l'équipe du docteur Cuculich (cardiologue) et du docteur Robinson (radiothérapeute). Pour quatre de ces patients, la RATV a permis un arrêt complet des épisodes de TV à partir de six semaines et jusqu'à douze mois post-traitement. Les résultats de cette première série ont été confirmés par le même centre en 2019²⁹, avec une réduction du nombre d'épisodes de TV évaluée à 94% pour 17 patients inclus. En 2019 également, la première série de patients européens, traités à Ostrava en République Tchèque, a montré une réduction de 87.5% du nombre d'épisodes de TV sur 10 patients traités avec le système CyberKnife³⁰. En 2022, la première étude française sur une série de 17 patients RATV traités à Lille a montré une réduction de 91% du nombre d'épisodes de TV à douze mois du traitement³¹. Les méthodes et résultats de plusieurs études concernant la RATV sont regroupés dans le tableau 1.1. Il est à noter que de

27. LOO et al., "Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Treatment of Refractory Cardiac Ventricular Arrhythmia", *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, 2015

28. CUCULICH et al., "Noninvasive Cardiac Radiation for Ablation of Ventricular Tachycardia", *New England Journal of Medicine*, 2017

29. ROBINSON et al., "Phase I/II Trial of Electrophysiology-Guided Noninvasive Cardiac Radioablation for Ventricular Tachycardia", *Circulation*, 2019

30. NEUWIRTH et al., "Stereotactic radiosurgery for ablation of ventricular tachycardia", *EP Europace*, 2019

31. NINNI et al., "Stereotactic Radioablation for Ventricular Tachycardia in the Setting of Electrical Storm", *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, 2022

Publication	Patients	Volumes Cibles	Appareil	Résultats / Complications
Cuculich et al. Robinson et al. Knutson et al.	19	66-208 cm ³	Linac	94% de réduction des TVs / Une péricardite possiblement liée au traitement
Lloyd et al.	10	29-238 cm ³	Linac	69% de réduction des TVs / 2 pneumonies
Neuwirth et al.	10	14-29 cm ³	CyberKnife	88% de réduction des TVs / Une progression de régurgitation mitrale
Gianni et al.	5	80-184 cm ³	CyberKnife	Pas de réduction de TV / Pas de complications
Marti-Almor et al.	1	Non rapporté	IRM-Linac	Suppression des TVs pendant les 4 mois de suivi / Pas de complications
Mayinger et al.	1	73 cm ³	IRM-Linac	Suppression des TVs pendant les 3 mois de suivi / 1 œdème myocardique sans conséquence
Carbucicchio et al.	7	Non rapporté	Linac	93% de réduction des TVs / 1 fibrose pulmonaire
Chin et al.	8	21-191 cm ³	Linac	80% de réduction des TVs / Pas de complications
Lee et al.	7	58-139 cm ³	Linac	85% de réduction des TVs / Pas de complications
Qian et al.	2	49-55 cm ³	CyberKnife	31% de réduction des TVs / 1 pneumonie, 1 insuffisance cardiaque, 1 effusion péricardique
Ninni et al.	17	20-185 cm ³	Cyberknife	91% de réduction des TVs / 1 pneumonie, 1 effusion péricardique

TABLE 1.1 : Principales publications cliniques en RATV.

nombreuses études de synthèse ont été publiées^{32,33,34,35}, dont une par l'équipe rennais³⁶.

32. REE, BLANCK et al., "Cardiac radioablation A systematic review", *Heart Rhythm*, 2020

33. WEI, P. C. QIAN et al., "Cardiac stereotactic body radiation therapy for ventricular tachycardia : Current experience and technical gaps", *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2021

34. LYDIARD, BLANCK et al., "A Review of Cardiac Radioablation (CR) for Arrhythmias", *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2021

35. GUARRACINI et al., "Stereotactic Arrhythmia Radioablation Treatment of Ventricular Tachycardia : Current Technology and Evolving Indications", *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 2023

36. BENALI, BELLEC et al., "Cardiac stereotactic ablative radiotherapy for refractory ventricular arrhythmias", *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*, 2021

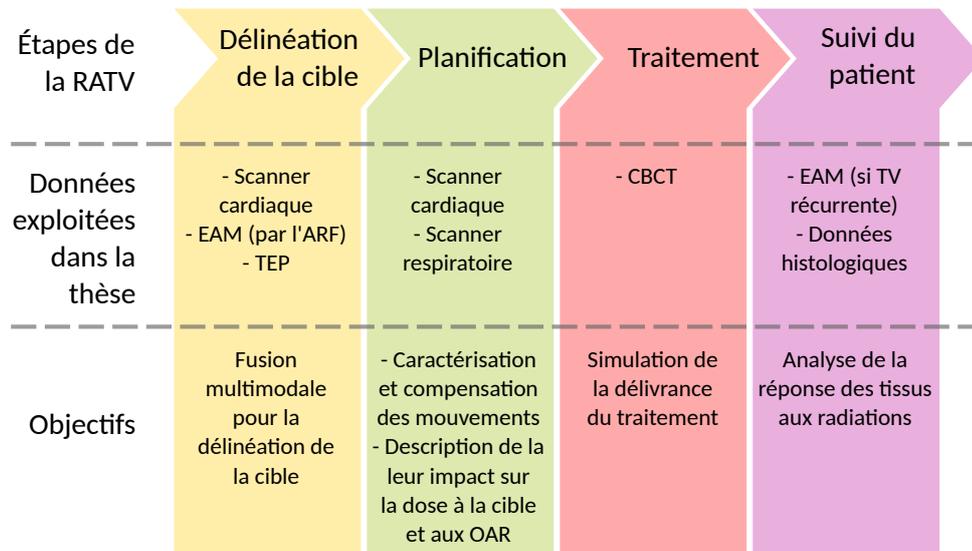


FIGURE 1.11 : Étapes du traitement RATV et objectifs de la thèse.

Des effets indésirables sont à déplorer pour une partie des patients traités^{37,38,39}. Des toxicités sévères sont survenues dans certains cas avec un lien possible ou probable avec le traitement. Ces événements incluent péricardite, insuffisance cardiaque, œdème pulmonaire, aggravation d'une régurgitation mitrale... Dans le cas d'un patient, un décès lié à une fistule œsophago-péricardique peut être directement imputé à la radiothérapie⁴⁰. Enfin, des complications légères sont très fréquemment observées, qui incluent des nausées, de la fatigue ou de l'hypo-tension.

1.4 Déroulement d'une RATV et objectifs de la thèse

L'ablation par radiothérapie de tachycardies ventriculaires est un traitement prometteur pour réduire le nombre d'épisodes de TV dans les cas réfractaires. Cependant, ces apports s'accompagnent de risques et de difficultés lors de chacune de ses étapes, qui sont autant d'objectifs d'amélioration (figure 1.11).

Une fois la décision prise, pour un patient, d'envisager la RATV, la délinéation de la cible est la première étape du traitement, au cours de laquelle les cardiologues déterminent quels tissus du myocarde, impliqués dans la TV, doivent être ciblés pour mettre un terme à celle-ci. Cette

37. ROBINSON et al., "Phase I/II Trial of Electrophysiology-Guided Noninvasive Cardiac Radioablation for Ventricular Tachycardia", *Circulation*, 2019

38. NEUWIRTH et al., "Stereotactic radiosurgery for ablation of ventricular tachycardia", *EP Europace*, 2019

39. NINNI et al., "Stereotactic Radioablation for Ventricular Tachycardia in the Setting of Electrical Storm", *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, 2022

40. HASKOVA et al., "Oesophagopericardial fistula as a late complication of stereotactic radiotherapy for recurrent ventricular tachycardia", *EP Europace*, 2022

décision se base sur l'intégration d'informations en provenance de plusieurs modalités d'imagerie (scanners, cartographies électro-anatomiques acquises pendant l'ARF, voire TEP ou IRM) qui permettent de localiser le chemin de réentrée existant et/ou la cicatrice. Le scanner cardiaque est généralement utilisé comme référence anatomique, de par sa disponibilité et sa précision dans la visualisation des structures cardiaques. Le / la cardiologue y effectue la délimitation d'une ou plusieurs zone(s), les plus susceptibles d'être à l'origine de la TV. En pratique, cette délimitation est réalisée aujourd'hui sur les logiciels de radiothérapie, avec des limites importantes. L'intégration des cartographies électro-anatomiques, cruciales pour la localisation des sources de TV, n'est pas proposée, obligeant le cardiologue à recourir à une «fusion mentale», lourde et sujette à des incertitudes importantes. La délimitation en tant que telle est réalisée «coupe à coupe», en 2D, suivant une représentation anatomique très éloignée de la représentation des cardiologues, qui sont habitués, de par leur habitude à guider des cathéters dans les cavités cardiaques, à une représentation 3D. Ce processus est donc complexe, et source d'une variabilité importante⁴¹.

Une fois la cible délimitée, elle est exploitée par les médecins médicaux et radiothérapeutes lors de la phase de planification du traitement. Pour ce faire, elle est transférée au TPS, ainsi que toutes les images nécessaires. La cible étant dans le myocarde du ventricule gauche, elle est en constant déplacement durant le traitement, de par les mouvements cardio-respiratoires. Ces mouvements sont visibles sur deux modalités d'imageries acquises pour chaque patient RATV : le scanner cardiaque, synchronisé sur les contractions du cœur, et le scanner respiratoire, synchronisé sur la respiration. Il s'agit donc de prendre en compte les capacités de l'appareil de traitement, afin d'assurer la couverture de la cible malgré ses déplacements. Cela passe classiquement par l'augmentation du volume de la cible, par exemple par l'ajout de marges géométriques. C'est également lors de cette phase que sont déterminées les contraintes liées aux organes à risques environnant la cible. Enfin, des incertitudes liées au traitement, telles que le positionnement initial du patient ou encore ses déplacements durant les irradiations, doivent être intégrées dans la génération d'un volume cible final : le volume cible de planification (*Planning Target Volume*, PTV). Ces différentes tâches sont cruciales pour l'efficacité et la sûreté du traitement, mais représentent une charge de travail importante quand elles ne sont pas automatisées. De plus, si en radiothérapie oncologique, différentes méthodes pour compenser les mouvements d'une cible ont été décrites dans la littérature et sont utilisées en clinique, leur intérêt dans le cas d'une RATV reste à évaluer. Les dynamiques de mouvement propres à une cible cardiaque sont en effet encore largement méconnues, et la possibilité d'une simulation de traitements RATV, mettant en œuvre différentes techniques de compensation des mouvements, serait un apport précieux pour la fiabilité du protocole.

Lorsque le plan de traitement a été optimisé et validé, il peut être délivré. Un traitement de RATV est délivré en une seule séance de traitement, avec une dose élevée de 25 Gy, contrairement à la plupart des radiothérapies de cancers qui sont fractionnées (par exemple, en traitement en 25 séances de 2 Gy chacune). Plusieurs systèmes de radiothérapie peuvent être exploités pour la délivrance du traitement, qui se différencient notamment par leurs techniques de gestion des

41. BODA-HEGGEMANN et al., "Interdisciplinary Clinical Target Volume Generation for Cardiac Radioablation", *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 2021

mouvements. Les deux principaux systèmes utilisés par les équipes ayant déployé la RATV sont le Linac standard, ou C-arm Linac, et le CyberKnife. Le premier propose généralement une acquisition CBCT en début de séance pour repositionner la cible suivant sa position sur l'image de planification. Le CyberKnife propose quant à lui un suivi de la cible, dont la position est estimée en combinant la localisation d'un marqueur par imagerie (typiquement la sonde du DAI) et l'estimation de la respiration du patient par des diodes positionnées sur le thorax du patient. La combinaison du Linac du CyberKnife avec un bras robotisé doit alors permettre d'asservir la position du faisceau à la position de la cible. Enfin, de façon moins répandue, le traitement par IRM-Linac a aussi été mis en œuvre, permettant d'exploiter les capacités temps réel de l'IRM pour asservir le faisceau, soit à travers une technique de synchronisation, soit de suivi. Si ces différentes techniques ont fait leurs preuves dans le traitement des cancers, notamment pulmonaires, leurs capacités à traiter une cible soumise aux mouvements cardiaques et respiratoires restent à évaluer. Les incertitudes qui subsistent doivent alors être intégrées lors de la définition du volume cible.

Enfin, une fois le traitement délivré, un suivi du patient est réalisé, pour évaluer son efficacité. Des contrôles réguliers avec les cardiologues sont planifiés, et les événements enregistrés par le DAI sont étudiés. Il existe encore peu de données concernant les mécanismes physiologiques à l'œuvre dans la réponse des tissus à la RATV. En particulier, l'étude approfondie des relations dose-effets, c'est-à-dire de l'effet sur le myocarde d'un niveau de dose donné, devrait permettre d'optimiser les niveaux de dose planifiés dans certains cas difficiles.

Pour chacune de ces problématiques, l'imagerie joue un rôle central, et l'objectif de cette thèse est d'en améliorer l'exploitation pour contribuer à y répondre. La figure 1.12 présente un aperçu des contributions de cette thèse, en relation avec le parcours clinique du patient et les chapitres associés de ce manuscrit. Des méthodes d'analyse d'images ont été développées afin de fiabiliser les principales étapes du processus clinique du traitement RATV.

Pour simplifier l'étape de délimitation de la cible, notre objectif était de fusionner l'ensemble des images pertinentes et de proposer un logiciel adapté permettant de faire le pont entre les spécificités des domaines de la cardiologie et de la radiothérapie.

Concernant la thématique de la gestion des déplacements, notre objectif était tout d'abord de répondre à des enjeux pratiques liés à l'exploitation de deux méthodes de compensation des mouvements, avec le développement et l'évaluation de plusieurs méthodes de génération d'un volume englobant pour la compensation des mouvements, à partir des imageries dynamiques cardiaques et respiratoires, ainsi qu'avec la mesure d'incertitudes de localisation de la cible liées à l'utilisation du Cyberknife.

Enfin, pour aller plus loin dans la compréhension de l'impact des mouvements cardio-respiratoires et dans l'optimisation du traitement, il a été entrepris de développer un processus de génération d'un modèle dynamique du cœur, ainsi que de simulation de traitements. Il devait à la fois permettre l'évaluation de différentes méthodes de compensation des mouvements lors de la phase de planification, et la simulation *a posteriori* du traitement en conditions réelles (prenant en compte d'éventuelles erreurs de positionnement du patient), pour mieux comprendre son issue.

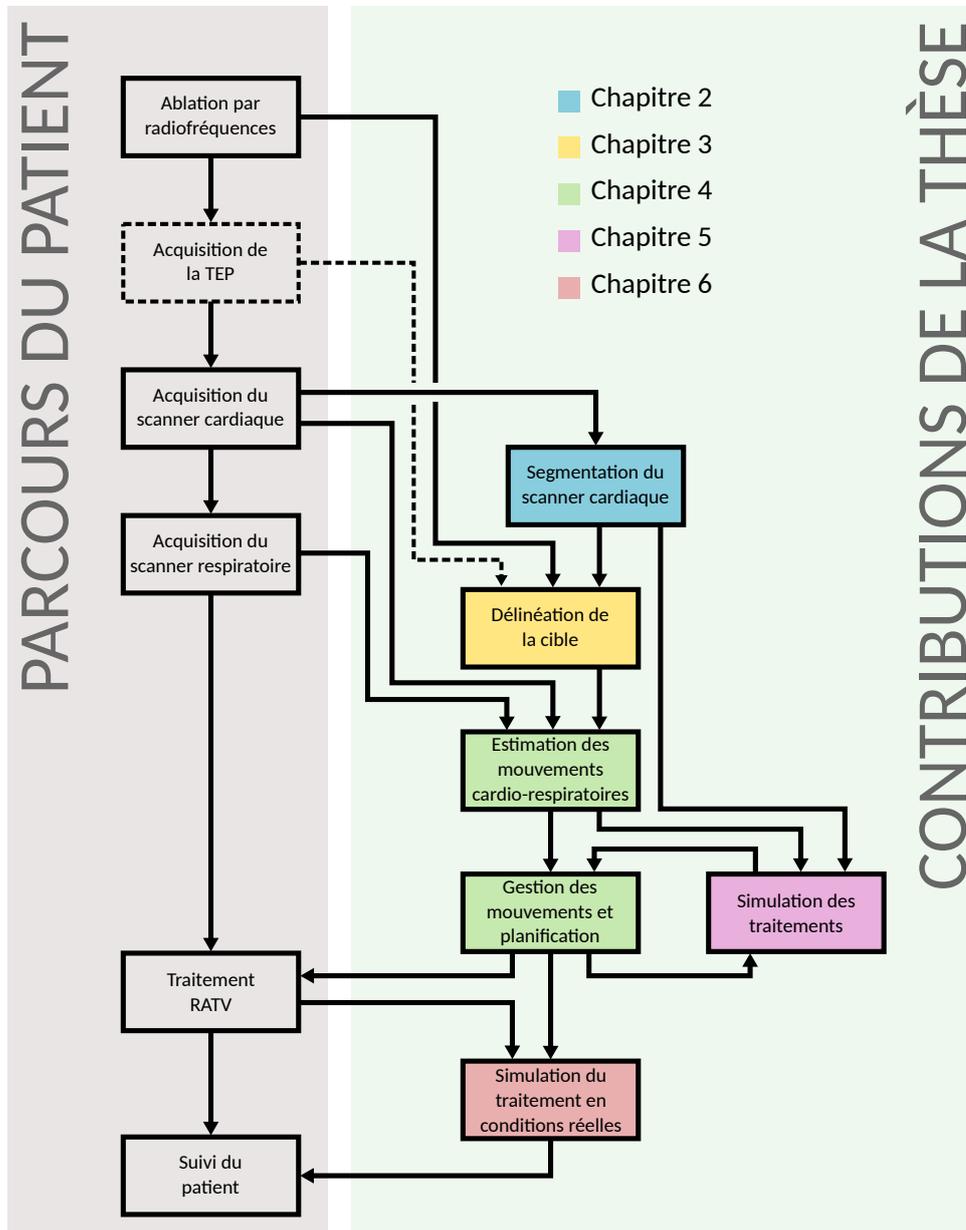


FIGURE 1.12 : Parcours clinique du patient et contributions de la thèse.

Ces contributions sont détaillées dans ce manuscrit. Ainsi, le chapitre suivant présente deux méthodes de segmentation des scanners cardiaques, une imagerie de grande importance, à la fois pour la délimitation de la cible et pour l'estimation de ses déplacements.

SEGMENTATION DU SCANNER CARDIAQUE

Le scanner cardiaque (*Computed Tomography*, CT) est une modalité d'imagerie qui est utilisée à plusieurs titres pour la RATV. Un exemple de CT cardiaque est présenté en figure 2.1. Une telle imagerie est réalisée pour chaque nouveau patient en RATV à Rennes, tout comme dans la majorité de la littérature.

Le scanner cardiaque permet, grâce à sa haute résolution et à un agent de contraste, de mettre en évidence l'anatomie du cœur du patient. Il s'agit donc de la modalité de référence pour délinéer la cible du traitement. Elle permet de visualiser les cavités du cœur, et certaines structures à risques telles que les artères coronaires. Enfin, le scanner cardiaque peut être acquis de manière dynamique, et donner des informations sur les mouvements des différentes structures cardiaques au cours d'une contraction du cœur.

Pour ces raisons, il est nécessaire d'avoir accès à une segmentation des structures d'intérêt visibles sur le scanner cardiaque. La segmentation automatique de scanner cardiaque est un domaine déjà largement étudié dans la littérature. Historiquement, les méthodes de segmentation par recalage d'atlas ont proposé les meilleures performances¹, avant d'être concurrencées et progressivement remplacées par les algorithmes d'apprentissage profond dans les années 2010², notamment

1. ZHUANG, "Challenges and Methodologies of Fully Automatic Whole Heart Segmentation", *Journal of Healthcare Engineering*, 2013
2. CHEN et al., "Deep Learning for Cardiac Image Segmentation", *Frontiers in Cardiovascular Medi-*

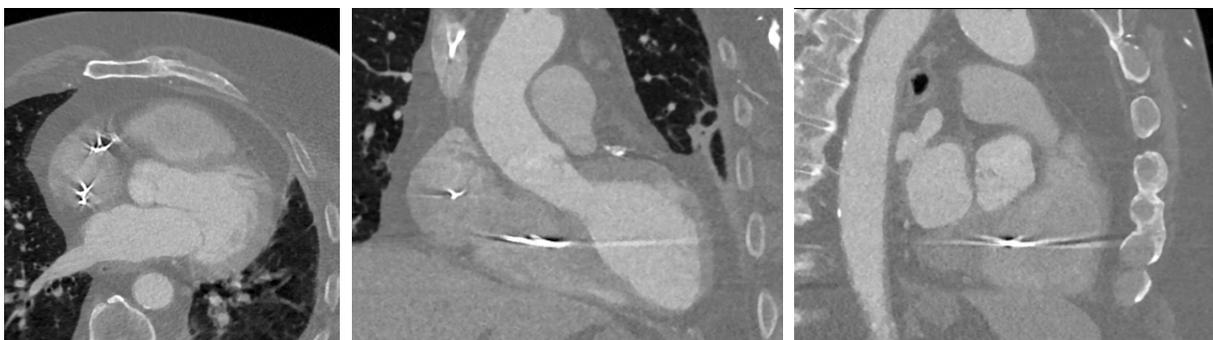


FIGURE 2.1 : Vues Axiale (gauche), Coronale (milieu) et Sagittale (droite) d'un CT cardiaque.

grâce à la publication du jeu de données du challenge *Multi-Modal Whole Heart Segmentation* (MM-WHS)^{3,4}.

Dans le contexte de la RATV, notre objectif était de développer une méthode de segmentation efficace, et qui puisse s’intégrer facilement dans un processus plus large tel que le processus de délimitation de la cible. Il a été décidé d’explorer deux approches : une méthode de segmentation semi-automatique fonctionnant par recalage d’un ou plusieurs atlas, qui permette une paramétrabilité et une explicabilité dans un contexte d’application interactive, et une méthode entièrement automatique basée sur un modèle d’apprentissage profond. Pour ces deux méthodes, les séquences dynamiques des scanners n’ont pas été considérées, et une seule phase du scanner 4D cardiaque était exploitée quand plusieurs étaient disponibles. Les images segmentées étaient donc des volumes 3D.

Les méthodes de segmentation explorées devaient i) montrer qu’elles sont adaptées aux spécificités des données considérées, ii) montrer un niveau de performance suffisant pour supporter les travaux suivants, qui dépendent d’une segmentation du scanner cardiaque.

2.1 Données utilisées

Pour développer une méthode de segmentation, il est primordial de disposer de données annotées. Concernant les scanners cardiaques, un jeu de données public, issu du challenge de segmentation MM-WHS, est disponible. Ce jeu de données est constitué de 20 images 3D, sur lesquelles 7 structures cardiaques ont été annotées : le ventricule gauche (VG), le ventricule droit (VD), l’aorte, le myocarde, l’oreillette gauche (OG), l’artère pulmonaire, et l’oreillette droite (OD). Dans le cadre de cette étude, il a été décidé de ne pas segmenter l’oreillette droite ni l’artère pulmonaire, et ainsi de ne conserver que 5 classes. Des exemples issus du jeu de données sont présentés en figure 2.2. Ces données sont issues de deux imageurs 64-barrettes (Philips Medical Systems, Pays-Bas), utilisés avec un protocole standard d’angiographie CT coronaire. Les images sont acquises avec une résolution planaire de 0.78x0.78mm par voxel, et avec une épaisseur de coupe moyenne de 1.60mm.

Ces données ayant été acquises dans un contexte de challenge généraliste de segmentation cardiaque, elles ne contiennent aucune des spécificités qui peuvent apparaître sur les images de patients RATV. Un ensemble d’images de patients RATV du CHU de Rennes a donc été collecté pour représenter au mieux les données considérées. Un total de 21 images ont été acquises sur un scanner Somatom Force 384 slices (Siemens, Allemagne). La résolution planaire de ces images est en moyenne de 0.62x0.62mm par pixel, et l’épaisseur de coupe de 0.70mm. Ces images présentent des éléments caractéristiques de certains patients RATV. La figure 2.3 montre des exemples d’artefacts dus à la sonde du DAI, d’amincissement myocardique consécutif à un infarctus, et de calcifications

cine, 2020

3. ZHUANG, “Challenges and Methodologies of Fully Automatic Whole Heart Segmentation”, *Journal of Healthcare Engineering*, 2013

4. ZHUANG et al., “Evaluation of algorithms for Multi-Modality Whole Heart Segmentation”, *Medical Image Analysis*, 2019

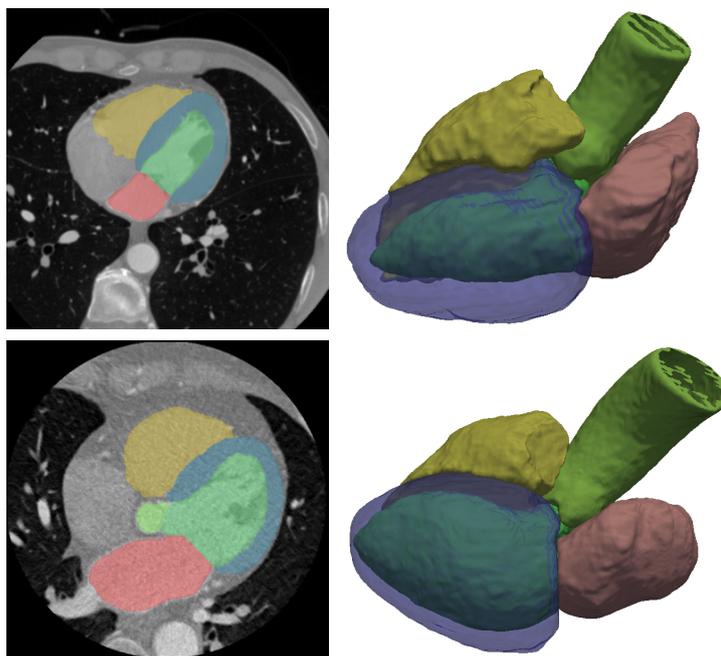


FIGURE 2.2 : Exemples d’images et de segmentations issues du jeu de données MM-WHS.

sévère des artères coronaires. Ces particularités sont absentes du jeu de données du challenge, mais bien visibles sur les images acquises localement.

2.2 Segmentation par Atlas

2.2.1 Méthode automatique

Une méthode par atlas repose sur une série de recalages d’images. Une base de données d’images préalablement segmentées est recalée vers l’image cible pour correspondre au mieux à l’anatomie qui y est représentée. Les segmentations sont propagées et fusionnées pour devenir la nouvelle segmentation de l’image cible. La segmentation de scanners cardiaques par atlas fait partie des méthodes explorées dans la littérature⁵, notamment pendant le challenge MM-WHS⁶, avec des performances en moyenne inférieures aux méthodes par apprentissage profond.

Une méthode de segmentation par atlas a été développée, qui utilise deux étapes de recalage entre les images de référence et l’image cible : un recalage affine puis déformable. Le processus est représenté en figure 2.4. Il commence par une étape facultative de mise en correspondance des

5. GHOSH et al., “Multi-Class Probabilistic Atlas-Based Whole Heart Segmentation Method in Cardiac CT and MRI”, *IEEE Access*, 2021

6. YANG et al., “Automatic Whole Heart Segmentation in CT Images Based on Multi-atlas Image Registration”, 2018

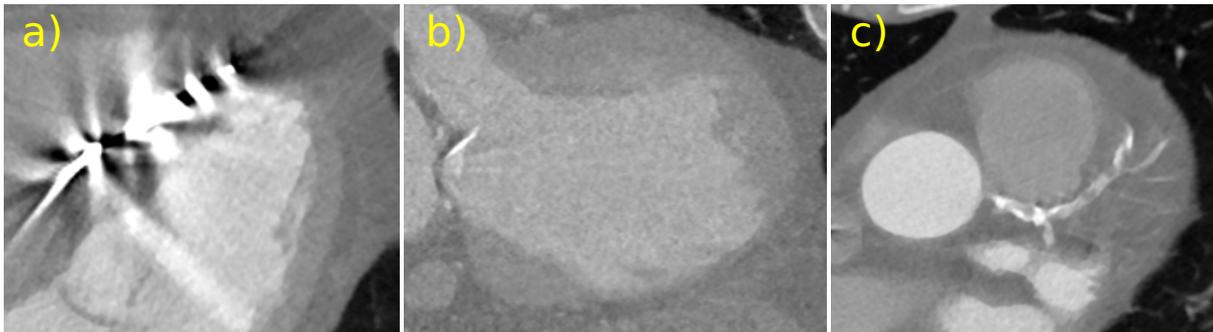


FIGURE 2.3 : Particularités visibles sur les données acquises sur des patients RATV : a) artefacts dûs à la sonde du DAI, b) amincissement myocardique, c) calcifications des artères coronaires.

intensités des deux images, décrite dans la section suivante.

La première étape de recalage consiste en la recherche d'une transformation affine entre les images de référence et l'image cible, dans une résolution basse. Ce processus de recalage est guidé par une descente de gradient, en utilisant l'information mutuelle entre les images en tant que fonction de coût. Cette fonction est choisie du fait de la variabilité existant dans l'injection du produit de contraste dans les cavités cardiaques, qui est responsable de différences d'intensité dans celles-ci.

Lors de la première étape de recalage, les images sont réduites à une résolution très basse correspondant à une dimension de 128 voxels de côté. Ainsi, une correspondance grossière entre les images de référence et l'image cible est trouvée. Une première optimisation est réalisée pour aligner les deux images complètes, puis cette transformation est affinée en utilisant la segmentation de l'image de référence comme masque pour le calcul de la fonction de coût. L'union des différentes structures segmentées est ainsi dilatée d'un centimètre pour former un masque binaire qui permet de concentrer l'algorithme de recalage sur l'alignement du cœur entre les deux images.

Au terme du processus de recalage, le score final de la fonction de coût est utilisé, afin de sélectionner les images qui seront utilisées comme atlas lors de l'étape de recalage suivante. Pour ce faire, la moyenne des scores est calculée, ainsi que leur écart-type. Les images choisies pour servir de référence lors de la seconde étape sont celles dont le score de similarité est inférieur à la moyenne moins deux fois l'écart-type. Si ce critère correspond à moins de trois images, alors sont choisies à la place les images pour lesquelles le score de similarité réside dans le premier quartile. Cette méthode permet de sélectionner les références les plus prometteuses si elles se détachent nettement de la distribution, et un groupe de références plus large si les scores de similarité sont proches.

Lors d'une deuxième étape, les références choisies sont recalées avec l'image cible en utilisant l'algorithme des démons à forces symétriques⁷. L'algorithme des démons tente de déplacer chaque voxel de l'image de référence vers le voxel de l'image cible qui possède la même intensité. À chaque itération, le champ de déformation est donc mis à jour dans le sens indiqué par le calcul

7. THIRION, "Image matching as a diffusion process", *Medical Image Analysis*, 1998

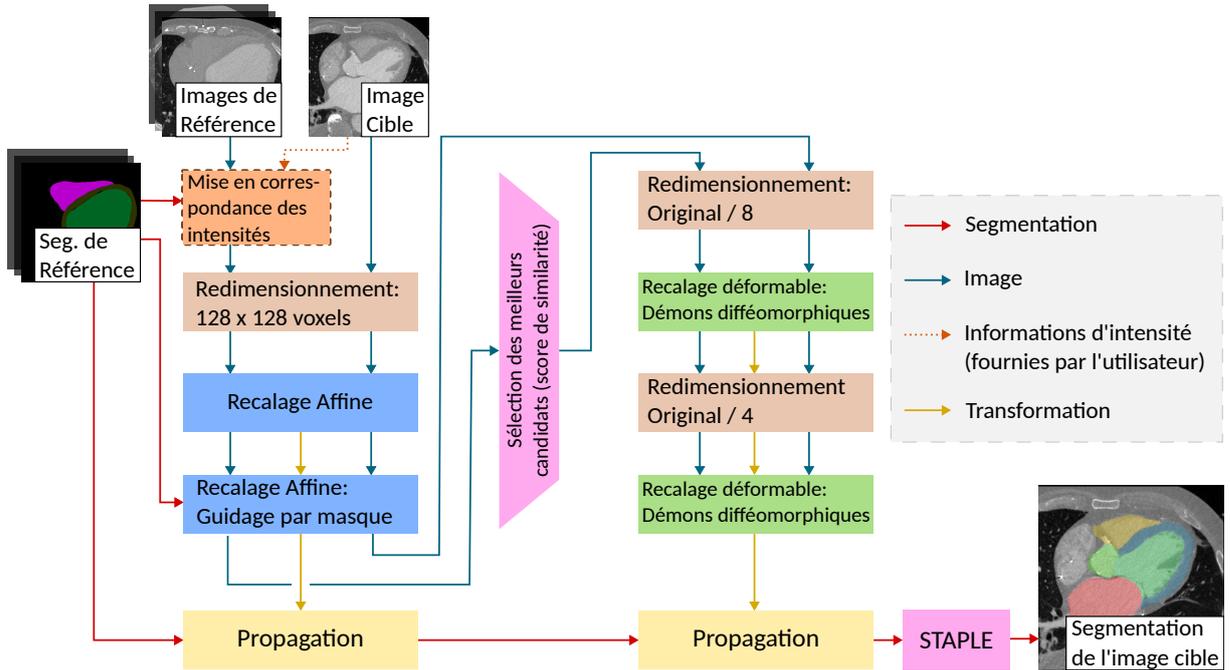


FIGURE 2.4 : Processus de segmentation multi-atlas. L'étape de mise en correspondance des intensités est utilisée dans le cadre de la méthode semi-automatique de recalage.

du gradient d'intensités, puis il est lissé en lui convoluant un noyau Gaussien.

Ce recalage est réalisé à deux échelles de résolution, en divisant la résolution originale par 8, puis par 4, et pendant un maximum de 1000 itérations à chaque étape. Les segmentations correspondant à chaque image de référence sont enfin propagées selon les transformations obtenues afin de former un groupe de segmentations proposées.

Ces segmentations sont fusionnées en utilisant l'algorithme STAPLE⁸. Cet algorithme itératif sélectionne à chaque étape l'ensemble de voxels qui correspond au plus grand nombre de segmentations proposées, et se sert de cet ensemble pour pondérer sa confiance envers les différentes segmentations. Il permet ainsi en théorie d'ignorer les propositions les moins pertinentes. Les poids calculés peuvent également être renseignés à l'utilisateur de l'algorithme de segmentation, afin de lui fournir des informations sur la prise de décision lors de la fusion.

2.2.2 Méthode semi-automatique de mise en correspondance des intensités

Il apparaît une grande variabilité des contrastes entre les différents structures sur les scanners cardiaques. En effet, l'injection du produit de contraste n'est pas synchronisée de la même manière

8. WARFIELD et al., "Simultaneous truth and performance level estimation (STAPLE)", *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2004

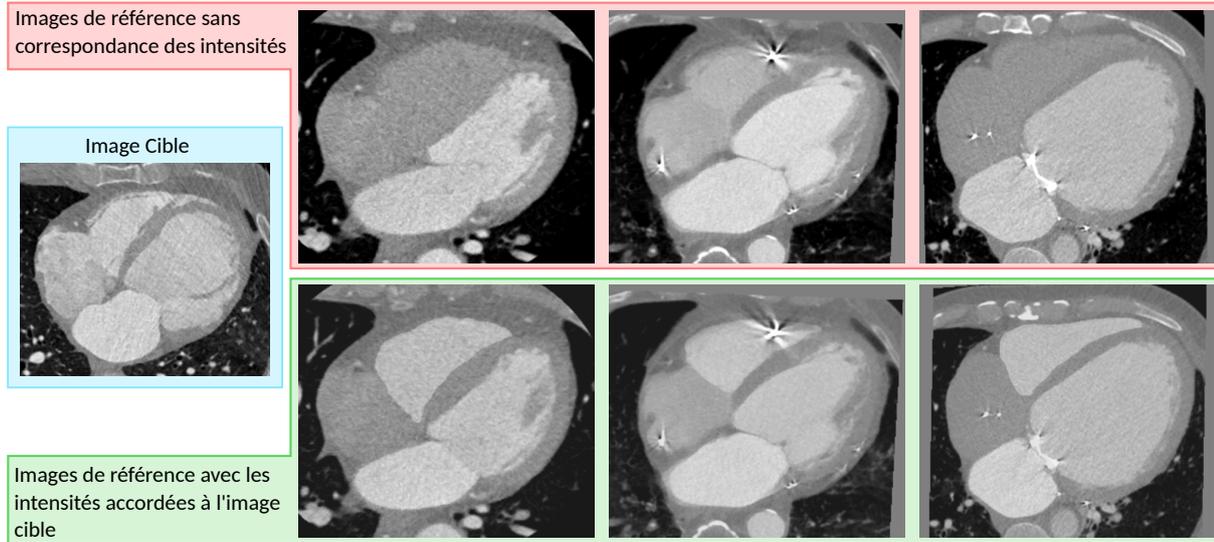


FIGURE 2.5 : Méthode d'égalisation des intensités avec l'image cible. Les intensités moyennes des différentes structures sont estimées sur l'image cible, puis reproduites sur les images de référence.

pour chacun des patients. Ainsi, la figure 2.5 montre un exemple d'images sélectionnées automatiquement pour la deuxième étape de recalage dans l'un des cas du jeu de données. On constate sur ces images des intensités différentes pour les cavités cardiaques. Ces différences de contraste peuvent handicaper les algorithmes de recalage, en les empêchant de rapprocher simplement deux structures identiques sur les deux images.

Des méthodes de mise en correspondance d'histogramme sont fréquemment utilisées pour des applications de segmentation dans lesquelles les données segmentées peuvent être acquises dans des conditions différentes. Les techniques de correspondance globale de l'histogramme ne sont pas adaptées à ce contexte, où les différences de contraste sont localisées et dues au produit de contraste dans les cavités et les tissus.

Pour surmonter ce problème, la connaissance a priori de la segmentation des images de référence a été exploitée, en y adaptant les intensités moyennes des différentes structures cardiaques. Ainsi, pour chaque structure cardiaque, l'intensité moyenne des voxels qui la composent est estimée visuellement sur l'image cible. La segmentation connue de l'image de référence est ensuite utilisée pour «décaler» les intensités des voxels correspondants vers la même moyenne. Le résultat de ce mécanisme est représenté en figure 2.5.

Afin d'estimer l'intensité moyenne des différentes structures cardiaques sur l'image cible, un outil a été développé, qui demande l'action d'un utilisateur. L'outil affiche côte-à-côte l'image cible et une image de référence, et propose à l'utilisateur de faire varier les intensités moyennes des voxels des différentes structures de l'image de référence, afin que celles-ci correspondent au mieux à l'image cible. Un exemple d'utilisation de cet outil est présenté en figure 2.6. Pour segmenter une image cible, cette opération est réalisée une fois en la comparant avec n'importe laquelle des images de référence, et les intensités ainsi estimées sont appliquées à toutes les images de référence

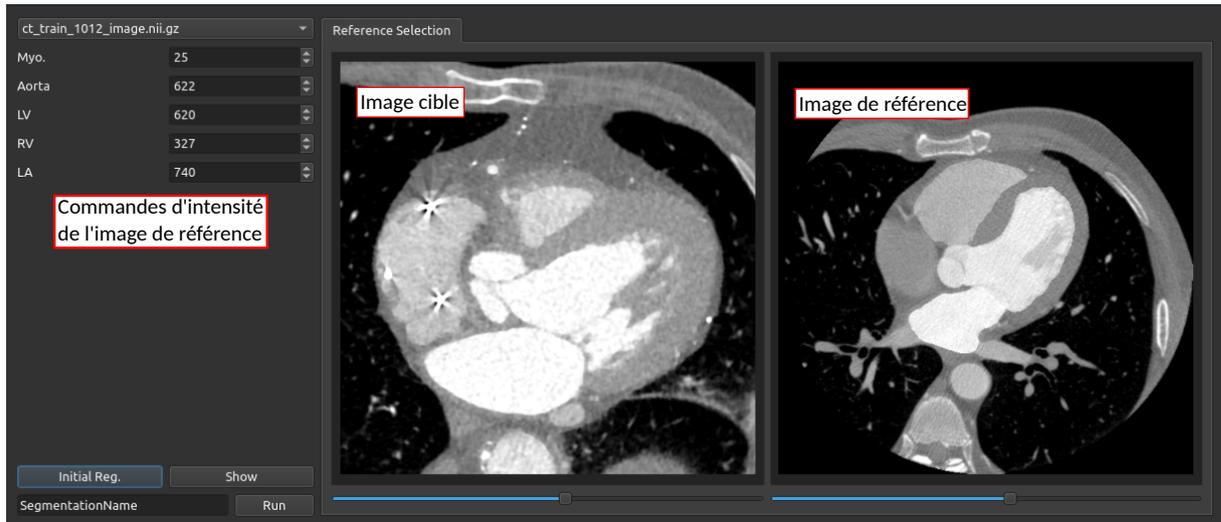


FIGURE 2.6 : Interface de l'outil d'égalisation des intensités des images.

avant leur recalage.

2.3 Segmentation par apprentissage profond

2.3.1 Configuration générale

Un réseau de neurones a également été entraîné pour la segmentation automatique de scanners cardiaques. Il s'agit d'un réseau U-Net⁹ en trois dimensions. Le U-Net est l'architecture de référence pour la segmentation d'images, en 2D comme en 3D, depuis son introduction en 2015.

La structure sélectionnée est schématisée en figure 2.7. La partie encodeuse du réseau est constituée de simples couches alternant convolution et vote maximal. Des étapes de normalisation d'instance sont intercalées après chaque convolution. Dans la partie décodeuse du réseau de neurones, le suréchantillonnage est réalisé par des blocs de convolutions transposées. Le modèle est dimensionné pour réaliser des inférences sur des patches cubiques de 128 voxels de côté.

Le modèle ainsi que les données d'entraînement ont été configurés de manière à segmenter une sélection de cinq structures cardiaques : le ventricule gauche (VG), le ventricule droit (VD), l'aorte, le myocarde et l'oreillette gauche (OG).

Le pré-traitement des images est inspiré du nn-UNet¹⁰. Avant d'être soumise au réseau de neurones, les images sont redimensionnées vers la résolution médiane du jeu de données d'entraînement, de manière à ce que chaque patch fourni au modèle recouvre le même volume. Les intensités sont également normalisées vers l'intervalle $[0-1]$, avec un seuillage aux 5^{eme} et 95^{eme}

9. RONNEBERGER et al., "U-Net : Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation", 2015

10. ISENSEE et al., "nnU-Net : a self-configuring method for deep learning-based biomedical image segmentation", *Nature Methods*, 2021

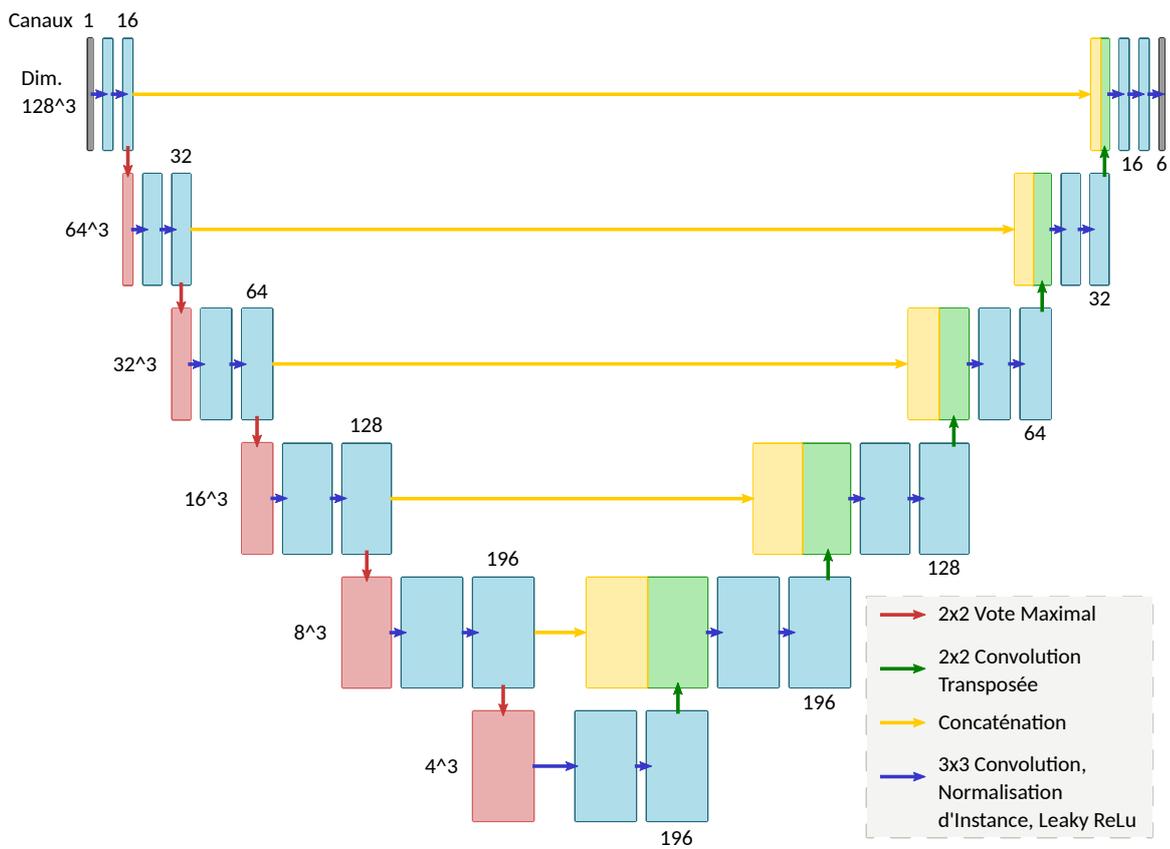


FIGURE 2.7 : Architecture du réseau de neurones de segmentation des CTs cardiaque.

centiles pour éviter de biaiser l’histogramme avec les hautes intensités des artefacts du DAI. Les patches des images sont extraits de manière à ce que chaque patch chevauche son voisin par au moins 50% de son volume. Lors de l’inférence d’une image complète, la classe d’un voxel est déterminée par un vote en considérant les différents patches qui le contiennent, en donnant avantage aux patches dont le voxel central est le plus proche.

Durant l’entraînement, une augmentation des données est réalisée au moyen de transformations réalistes appliquées aux patches. Ces transformations incluent des rotations légères, l’ajout d’un bruit Gaussien, le floutage de l’image, des modifications de l’intensité et du contraste globaux, ainsi que des facteurs d’échelle.

L’optimisation du modèle est dirigée par l’algorithme de descente de gradient stochastique, qui minimise une fonction de coût égale à la somme des scores de Dice de chaque classe du réseau de neurones, et du score d’entropie croisée entre la prédiction et la vérité terrain. Le score de Dice est plus proche de l’objectif réel de la segmentation, et l’entropie croisée permet un gradient plus régulier, qui améliore la stabilité du processus d’optimisation. Cette fonction de coût s’écrit donc ainsi :

$$loss = \sum_c^C Dice(c) - EC(c), \quad (2.1)$$

$$Dice(c) = 1 - 2 \times \frac{\sum_i^S p(i, c)t(i, c)}{\sum_i^S p(i, c) + t(i, c)}, \quad (2.2)$$

$$EC(c) = \frac{w_c}{S} \sum_i^S \log \frac{\exp(p(i, c))}{\sum_z^C \exp(p(i, z))} t(i, c) \quad (2.3)$$

Avec C , le nombre de classes segmentées, S l’ensemble des voxels de l’image, p la prédiction du modèle, t la vérité terrain, et w_c le poids de la classe c pour cette tâche de segmentation. Les poids sont calculés au préalable et sont inversement proportionnels à la représentation des classes dans le jeu de données.

Enfin, l’entraînement du réseau se fait selon une configuration de validation croisée de cinq blocs. Chaque bloc est entraîné au cours de 50000 itérations au cours desquelles un seul patch est inféré à chaque fois, en raison de contraintes de mémoire graphique disponible.

2.3.2 Augmentation de données pour simuler des artefacts de sonde

Un phénomène remarquable sur les imageries des patients RATV est l’apparition d’artefacts visuels dûs à la sonde du DAI. Ceux-ci ne sont présents que sur la moitié des images utilisées lors de l’entraînement, puisque les images du challenge ne proviennent pas d’individus équipés de défibrillateur. Le modèle n’a donc pas beaucoup d’occasions de considérer le problème des artefacts durant son entraînement. Un moyen de pallier ce problème de représentation serait d’intégrer à l’augmentation de données une fonction de simulation d’artefacts de sonde dans l’image.

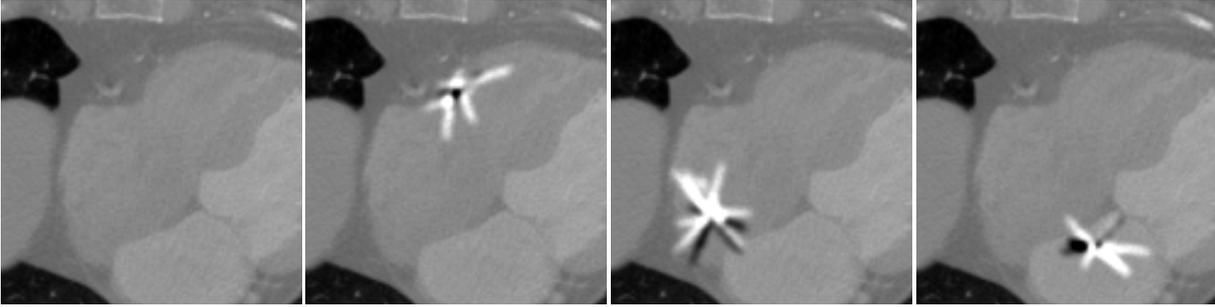


FIGURE 2.8 : Exemples d’artefacts de sonde générés (patch sans sonde à gauche).

Les artefacts sont majoritairement visibles sur le plan axial de l’image (le plan qui correspond au trajet des rayons). On constate selon cet axe un ou plusieurs foyers centraux de très forte intensité. De ces foyers centraux émergent des franges, qui peuvent apparaître sous la forme de rayons de forte intensité, ou au contraire sous la forme de rayons sombres. On peut observer que les rayons n’apparaissent pas dans les autres axes de l’image.

Pour reproduire ce comportement des artefacts, une fonction a été proposée, qui détermine pour chaque patch un point d’entrée, sur la coupe supérieure du patch, et de sortie, sur sa coupe inférieure, et génère entre ceux-ci un artefact similaire à celui créé par une sonde. La position du point d’entrée est choisie selon une distribution qui favorise les positions centrales sur l’image. Pour reproduire l’aspect d’une sonde, un ou plusieurs foyers centraux sont choisis aléatoirement sur chaque coupe, autour de l’axe reliant le point d’entrée et de sortie, et des rayons, de forte intensité positive ou négative, sont additionnés à l’image à partir de ces foyers centraux. Des exemples d’artefacts visuels générés par cette méthode sont présentés en figure 2.8.

Un réseau de neurones a été entraîné en utilisant cette méthode d’augmentation des données, en supplément des méthodes précédemment décrites. Des artefacts ont été générés sur les patches avec une probabilité de 20% durant l’entraînement.

2.4 Résultats et discussion

Les différentes méthodes de segmentation ont été évaluées en calculant, pour chaque image du jeu de données, le score de Dice entre la vérité terrain et la prédiction. Le score de Dice est calculé, en tant que métrique de segmentation, de la manière suivante :

$$DSC = \frac{2|X \cap Y|}{|X| + |Y|} \quad (2.4)$$

Avec X et Y l’ensemble des voxels de la segmentation de référence, et de la segmentation évaluée, respectivement.

La distance surfacique de Hausdorff a également été calculée pour chaque classe. Il s’agit de la distance maximale entre les surfaces des deux segmentations comparées.

	Myo.	VG	Ao.	OG	VD
	Score Dice				
Atlas Auto.	0.76(\pm 0.08)	0.88(\pm 0.10)	0.81(\pm 0.16)	0.73(\pm 0.17)	0.84(\pm 0.09)
Atlas + Contraste	0.82(\pm 0.04)	0.92(\pm 0.04)	0.85(\pm 0.14)	0.78(\pm 0.09)	0.88(\pm 0.06)
U-Net	0.87(\pm 0.04)	0.93(\pm 0.03)	0.93(\pm 0.04)	0.88(\pm 0.04)	0.91(\pm 0.05)
U-Net + Aug. Sonde	0.87(\pm 0.04)	0.93(\pm 0.03)	0.94(\pm 0.04)	0.88(\pm 0.05)	0.92(\pm 0.05)
	Distance de Hausdorff (mm)				
Atlas Auto.	18.8(\pm 10.24)	12.3(\pm 8.16)	19.4(\pm 13.93)	28.0(\pm 16.39)	20.0(\pm 8.77)
Atlas + Contraste	15.1(\pm 5.74)	10.5(\pm 5.09)	17.4(\pm 15.47)	26.7(\pm 13.90)	19.9(\pm 8.49)
U-Net	9.6(\pm 4.4)	7.7(\pm 3.5)	8.5(\pm 7.4)	14.3(\pm 6.8)	19.0(\pm 9.7)
U-Net + Aug. Sonde	8.7(\pm 2.79)	7.9(\pm 4.86)	8.9(\pm 10.12)	15.1(\pm 8.38)	16.9(\pm 8.82)

TABLE 2.1 : Scores de Dice et distance de Hausdorff pour les quatre méthodes de segmentation.

Les segmentation avec les méthodes par atlas ont été réalisées en utilisant, pour chacune des images cibles, l'intégralité des autres images du jeu de données lors de la première phase de recalage affine (méthode *leave one out*). Les résultats sont présentés dans le tableau 2.1. Nous prêterons une attention particulière aux performances de segmentation du myocarde pour toutes les méthodes proposées. En effet, il s'agit de la structure la plus importante dans le cadre de la RATV, puisqu'elle contient la cible du traitement, tout en étant, pour la partie n'étant pas la cible, un organe sain à protéger.

2.4.1 Segmentation par atlas

Les méthodes de segmentation par atlas présentent globalement des performances assez faibles. La méthode automatique, sans ajustement de l'intensité des images atlas, parvient à un score de Dice moyen inférieur à 0.80 pour le myocarde sur notre jeu de données. Une nette amélioration des performances de segmentation est constatée en intégrant l'étape de correspondance des intensités, mais pour atteindre des performances de segmentation qui restent relativement faibles (Dice moyen de 0.82). Notamment, les distances de Hausdorff mesurées sont élevées, et montrent que des erreurs locales importantes sont commises dans de nombreux cas.

Les erreurs de segmentation de la méthode par atlas reflètent le compromis entre une relaxation des transformations non-rigides, qui induit de fortes déformations locales en présence d'irrégularités dans l'image, et une forte régularisation, qui empêche les atlas d'être suffisamment déformés pour correspondre à l'image cible. Avec l'algorithme des démons, cette régularisation est exercée par le biais d'un noyau Gaussien convolué au champ de déformation à chaque itération. L'écart-type de ce noyau est le paramètre qui permet de contrôler le niveau de régularisation. La figure 2.9 montre un exemple de recalage d'une image d'atlas vers une image du jeu de données, avec plusieurs niveaux de régularisation. On constate que, lorsque la régularisation est faible, l'algorithme parvient à déformer l'image pour faire correspondre les zones de même intensité, au prix d'un champ de déformation hétérogène et d'erreurs de cohérence (ici, une côte visible sur le scanner «capte» certains voxels du myocarde). Au contraire, lorsque la régularisation est plus forte, la forme des structures reste réaliste, mais ne s'adapte pas à l'image cible.

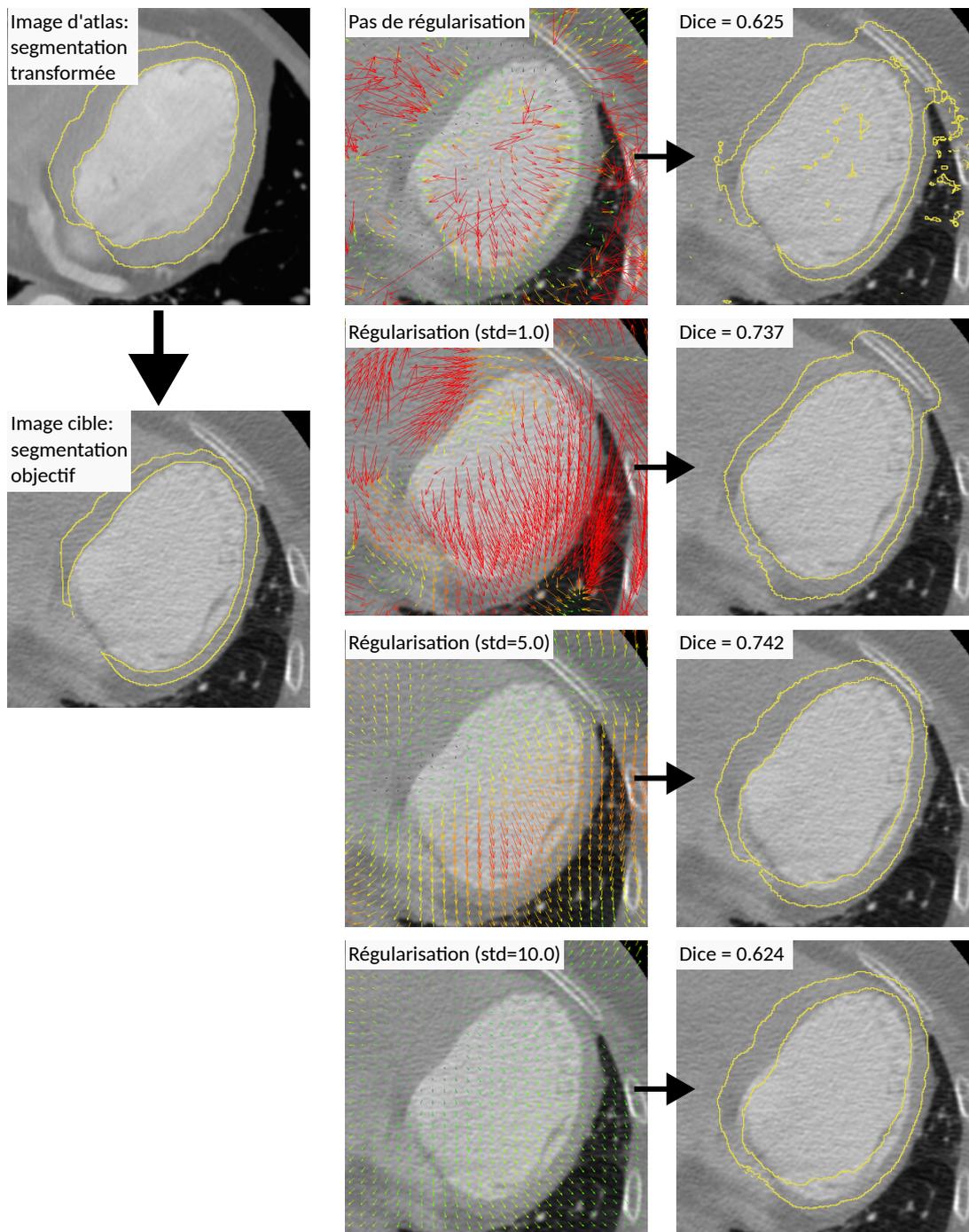


FIGURE 2.9 : Exemple de segmentation d'une image par atlas, avec plusieurs niveaux de régularisation de l'algorithme de recalage déformable.

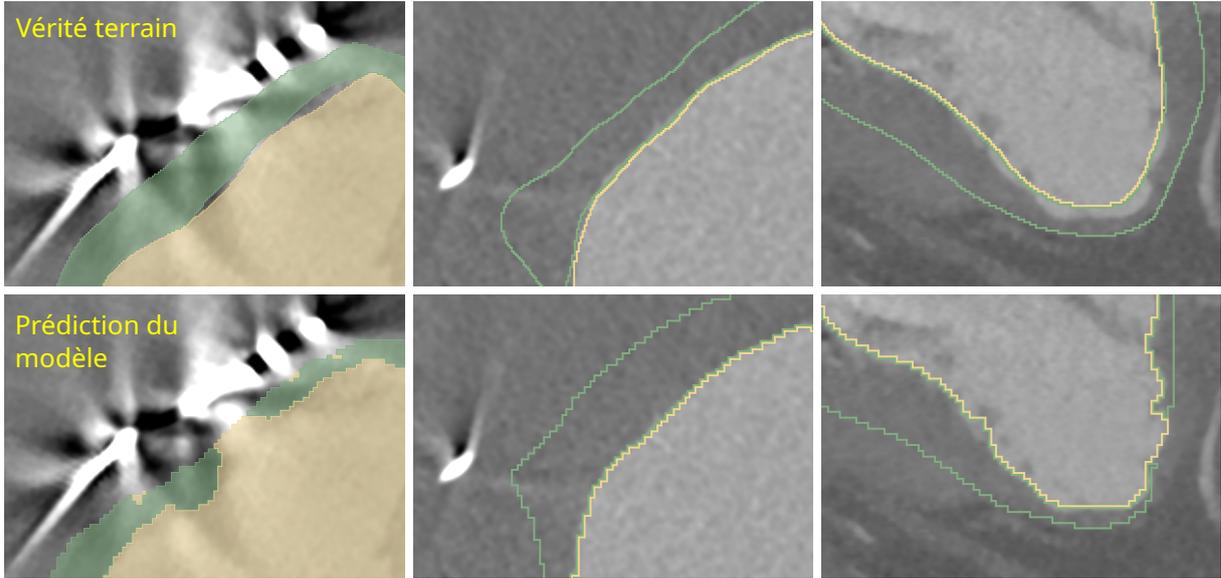


FIGURE 2.10 : Exemples d’erreurs de segmentation dûs à la présence de la sonde du DAI (gauche), au manque de contraste entre le myocarde et le VD (milieu), et à l’amincissement myocardique (droite).

2.4.2 Segmentation par apprentissage profond

On observe de meilleurs scores de segmentation dans tous les cas avec les méthodes par apprentissage profond. En utilisant le réseau de neurones entraîné sans génération d’artefacts de sondes durant l’augmentation de données, les segmentations produites sont évaluées avec un score de Dice moyen de 0.87 pour le myocarde. Trois types d’erreurs de segmentation sont principalement observables, dont des exemples sont présentés en figure 2.10.

Certaines images proviennent de patients présentant un fort amincissement myocardique. Ces zones sont difficiles à segmenter, car l’épaisseur du myocarde peut y être équivalente à la taille d’un voxel. Des erreurs de segmentation sont alors souvent observées sous la forme de trous dans la segmentation du myocarde.

L’agent de contraste utilisé pour révéler les cavités cardiaques n’est généralement pas réparti de la même manière dans les deux ventricules. Lorsqu’il n’y a pas ou peu de produit dans le ventricule droit, celui-ci n’est pas aisément différenciable du myocarde. L’épaisseur de ce dernier est alors estimée de manière imprécise par le réseau de neurones.

Enfin, la sonde de DAI projette des artefacts de grande taille. Ces perturbations empêchent de distinguer les frontières du myocarde dans les images concernées, et causent des erreurs de segmentation.

L’augmentation de données au moyen d’artefacts de sonde générés aléatoirement a pour objectif de répondre à cette dernière source d’erreurs. En observant des cas choisis présentant de telles erreurs, on constate que l’augmentation semble faire effet. Comme présenté en figure 2.11, les imprécisions dûes à la présence de la cible sont atténuées lorsque davantage d’artefacts de sonde ont

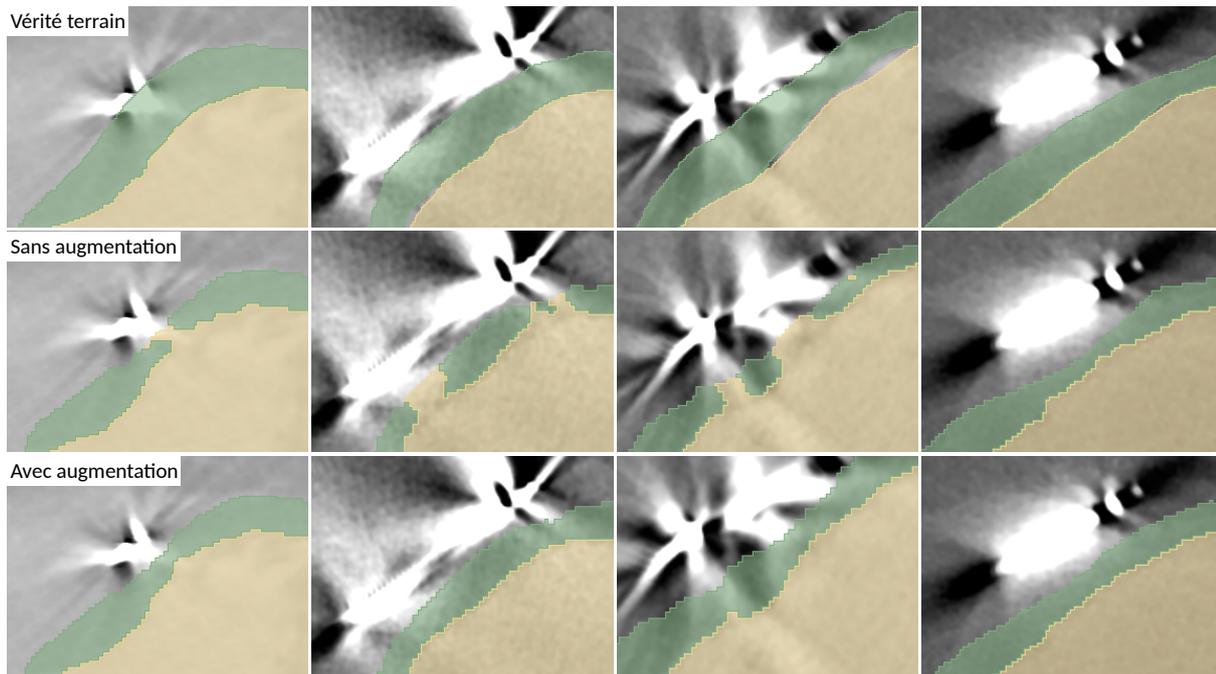


FIGURE 2.11 : Résultat de l’augmentation de données avec des artefacts de sondes générés artificiellement sur la segmentation du myocarde dans des cas difficiles d’artefacts larges.

été présentés au réseau de neurones durant son entraînement. Afin de quantifier l’amélioration de la segmentation sur les images concernées, un score de Dice a été calculé sur les coupes des images qui contiennent des artefacts importants. On obtient un score de Dice moyen de $0.82(\pm 0.06)$ sans utiliser d’augmentation de données, et de $0.84(\pm 0.05)$ avec augmentation, sur les coupes concernées des scanners de 16 patients. Cette amélioration modérée s’explique par la taille réduite de la zone impactée par rapport à l’ensemble du myocarde.

Les performances des deux méthodes de segmentation se situent légèrement en-deçà des scores obtenus par les meilleures contributions lors du challenge MM-WHS. En effet, le score de Dice moyen de segmentation du myocarde était de 0.88 pour la meilleure méthode par apprentissage profond¹¹, et de 0.84 pour la meilleure méthode par atlas¹². Il faut cependant rappeler que ces scores sont tirés d’une évaluation sur le jeu de données d’évaluation du challenge, qui ne contient pas d’images de patients RATV.

11. PAYER et al., “Multi-label Whole Heart Segmentation Using CNNs and Anatomical Label Configurations”, 2018

12. YANG et al., “Automatic Whole Heart Segmentation in CT Images Based on Multi-atlas Image Registration”, 2018

2.5 Conclusion et perspectives

Cette étude a reposé sur le développement de deux méthodes de segmentation des scanners cardiaques. La méthode de segmentation par apprentissage profond a montré de meilleures performances sur toutes les structures, et une technique d’augmentation de données a permis de répondre à l’une des problématiques principales de ce jeu de données : les artefacts de la sonde du DAI. D’autres développements pourraient apporter des améliorations au modèle. Chaque image du jeu de données est déséquilibrée, en terme de volume occupé par les structures et par l’arrière-plan. De plus, les erreurs de segmentation commises par le modèle proviennent principalement d’incertitudes liées à la netteté des contours. Des techniques de sélection des *patches* en fonction de leur contenu lors de l’entraînement pourraient permettre d’améliorer les segmentations¹³. Des modifications de l’architecture du modèle pourraient également apporter des gains de performance (e.g., par l’ajout de connexions résiduelles¹⁴).

Si la méthode par atlas génère des segmentations de moindre qualité, elle bénéficie d’une explicabilité et d’une interactivité qui font défaut aux méthodes par apprentissage profond. Les processus de segmentation développés dans cette partie sont voués à supporter les travaux présentés dans les chapitres suivants, et potentiellement à être intégrés à des systèmes interactifs dédiés aux cliniciens. Lors de l’échec d’une segmentation par apprentissage profond, rien ne peut être entrepris pour corriger cette segmentation, sans recourir à des segmentations manuelles fastidieuses. La segmentation par atlas apporte la possibilité d’influer, en cas d’erreur, sur les atlas choisis, les paramètres des recalages, ainsi que le mode de fusion des atlas.

Les deux méthodes de segmentation sont donc complémentaires. En termes de performances, la méthode par apprentissage profond, bien que plus robuste, n’est pas infaillible, et doit donc pouvoir s’appuyer sur une méthode subsidiaire en cas d’erreur. La méthode par atlas apporte alors une paramétrabilité qui permet d’explorer plusieurs solutions.

Les deux méthodes ont été intégrées à l’outil de délimitation de cible présenté dans le chapitre suivant, et les segmentations obtenues par la méthode par apprentissage profond servent également de base pour la modélisation des structures cardiaques dans le chapitre 5. Au vu des performances de segmentation des différentes méthodes, une évaluation visuelle des résultats reste nécessaire, et des ajustements manuels peuvent être requis.

13. COUPEAU et al., “Patch-based 3D U-Net and transfer learning for longitudinal piglet brain segmentation on MRI”, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2022

14. BRUNS et al., “Deep learning-based whole-heart segmentation in 4D contrast-enhanced cardiac CT”, *Computers in Biology and Medicine*, 2022

Points-clés

- Deux méthodes de segmentation du scanner cardiaque ont été développées : par atlas et par apprentissage profond.
- La méthode par atlas fournit des performances assez faibles, mais permet une compréhension et une interaction avec le processus de segmentation.
- La méthode par apprentissage profond génère de meilleures segmentations, qui sont perturbées par certaines particularités du jeu de données.
- L'augmentation de données par génération d'artefacts artificiels de sonde de DAI a permis de limiter certaines erreurs de segmentation.
- Les deux méthodes de segmentation peuvent être intégrées aux processus de délimitation de la cible et de simulation du traitement, mais un contrôle visuel des segmentations réalisées reste nécessaire.

FUSION MULTIMODALE POUR LA DÉLINÉATION DE LA CIBLE

La délinéation de la cible est une première étape cruciale de la RATV. Il s'agit pour les cardiologues de déterminer quelle cible doit être irradiée pour mettre fin aux épisodes de tachycardie ventriculaire. En raison de l'apparition récente de cette modalité de traitement des TVs, il n'existe pas encore de consensus sur le protocole d'identification de la cible. Globalement, l'objectif est alors de définir la ou les régions étant potentiellement à l'origine des TVs, et de les reporter vers le scanner respiratoire, qui est l'image de planification de la radiothérapie. Cependant, de façon à réduire l'irradiation des structures saines, un compromis doit être trouvé pour limiter la taille de la cible.

La principale modalité contribuant à la localisation de la cible de RATV est la cartographie électro-anatomique (*Electro-Anatomical Mapping*, EAM). Elle est acquise durant les procédures d'ablation par cathéter précédant la RATV dans la plupart des cas, et contient des informations sur l'état des tissus cardiaques, les délais d'activation des cellules musculaires, et les positions des ablations par radio-fréquence. Cette modalité ne fait cependant pas partie de la routine clinique en radiothérapie oncologique. La délinéation de cibles de RATV est généralement réalisée en utilisant les outils disponibles sur le système de planification de traitements de radiothérapie (TPS). Aucune fusion de la cartographie électroanatomique n'est alors possible, et la phase de contourage est pratiquée directement sur l'image scanner cardiaque, coupe par coupe, avec un processus laborieux et source d'incertitudes. Un recalage «mental» est réalisé entre le scanner et des captures d'écrans de l'EAM, issues du logiciel d'électro-physiologie. L'EAM étant représentée sous la forme d'un maillage 3D correspondant à l'anatomie explorée par les cathéters durant la procédure, la visualisation coupe par coupe du scanner n'est pas intuitive pour les cardiologues.

Plusieurs solutions ont été développées pour la fusion de l'EAM avec le scanner pour la délinéation, mais aucune qui soit intégrée à un outil commercial. Hohmann et al.¹ ont proposé en 2020 un processus de fusion des données issues de la cartographie électro-anatomique, par recalage surfacique avec une segmentation du scanner cardiaque. La solution est distribuée sous la forme d'un greffon open-source pour le logiciel d'analyse d'images 3D Slicer². En 2021, Qian et al.³ ont

1. HOHMANN, HENKENBERENS et al., "A novel open-source software-based high-precision workflow for target definition in cardiac radioablation", *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2020

2. <https://www.slicer.org/>

3. D. C. QIAN et al., "Rhythm-RT", *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2021

décrit un processus de délinéation qui comprend la fusion des données électro-anatomiques avec le scanner cardiaque, ainsi qu’une méthode de délinéation automatique de la cible du traitement. Cette délinéation automatique se fait par propagation des zones révélées comme pathologiques par la cartographie électro-anatomique au volume du myocarde sur le scanner cardiaque. Enfin, l’outil CARDIO-RT, développé par Mayinger et al.⁴, propose trois différents modes de recalage des informations électro-anatomiques vers le scanner de planification, et facilite par la suite la délinéation de la cible.

La cartographie électro-anatomique n’est pas la seule modalité utile pour la localisation de la cible de RATV. En effet, la présence de tissu cicatriciel, souvent cause de la TV, peut être révélée par d’autres modalités d’imagerie. Le scanner cardiaque peut montrer un amincissement du myocarde, révélateur d’une zone de fibrose. La TEP, ainsi que l’IRM à réhaussement tardif, peuvent également mettre en évidence la présence d’un tissu cicatriciel. Les travaux de Santos-Ortega et al.⁵ ont mené à la mise au point d’un processus de fusion des données pour la délinéation, qui intègre à la fois les informations issues de la cartographie électro-anatomiques, et les informations de fibroses issues d’une IRM, le tout dans une représentation en trois dimensions dans le logiciel ADAS3D (Barcelone, Espagne).

La délinéation de la cible de RATV repose donc sur la fusion de données multimodales, à la suite de laquelle les cardiologues peuvent décider des tissus à irradier. Cette fusion doit se faire de manière robuste. Notre objectif ici a été de concevoir un processus d’analyse d’images, qui facilite la délinéation de la cible, tout en la rendant plus fiable. Ces recherches ont abouti au développement d’un logiciel : CardioMerge, qui rassemble les outils de fusion de modalités et l’interface de délinéation de la cible. Un diagramme schématisant les étapes du processus proposé, décrites dans les sections suivantes, est présenté en figure 3.1. Le logiciel fusionne toutes les modalités prises en charge vers le référentiel du scanner cardiaque. Les informations (épaisseur du scanner myocarde sur le scanner cardiaque, informations électro-anatomiques, intensités de la TEP) sont ensuite projetées à la surface d’un maillage 3D de la surface endocardique du ventricule gauche. C’est directement à la surface de ce maillage que la cible est délinéée par les cardiologues, avant d’être étendue automatiquement à l’épaisseur du myocarde.

Afin d’évaluer le processus ainsi défini, il a été testé par des cardiologues au cours d’une suite d’essais de délinéation. Il a été comparé à l’usage d’une approche plus classique, et des résultats aussi bien qualitatifs (appréciation de l’outil proposé) que quantitatifs (volumes et différences des volumes cibles) ont été exploités pour évaluer l’apport de l’approche proposée.

4. MAYINGER, BODA-HEGGEMANN et al., “Quality Assurance Process for the Fusion of Electroanatomical Mapping and Radiotherapy Planning Imaging Data in Cardiac Radioablation”, *Physics and Imaging in Radiation Oncology*, 2022

5. SANTOS-ORTEGA et al., “Multi-modality Imaging Fusion to Guide Stereotactic Radioablation for Refractory Complex Ventricular Tachycardia”, *HeartRhythm Case Reports*, 2022

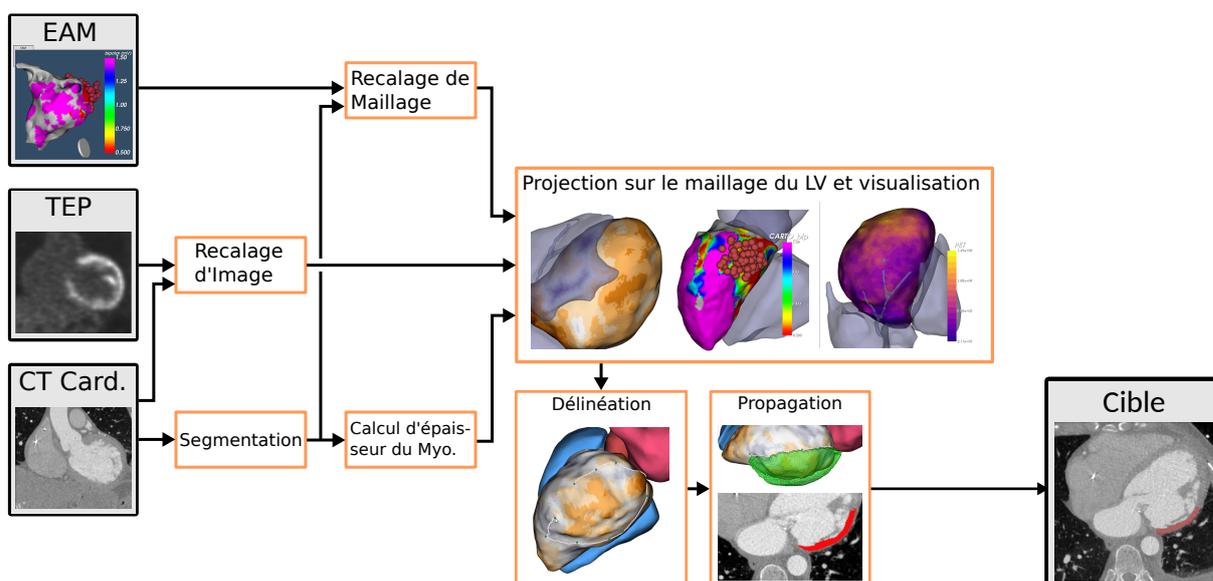


FIGURE 3.1 : Processus global de délimitation de cible de RATV.

3.1 Analyse et fusion de données multimodales

3.1.1 Exploitation du scanner cardiaque : estimation de l'épaisseur myocardique

Le scanner cardiaque est la modalité de référence pour la délimitation de cible de RATV, puisqu'il fournit la meilleure représentation anatomique du cœur. Il est systématiquement acquis, que ce soit suivant une acquisition statique (une unique phase) ou dynamique (généralement 10 phases). Dans l'approche proposée, il est donc considéré comme référentiel anatomique sur lequel l'ensemble des informations seront projetées. La première étape est alors de segmenter ce scanner suivant une méthode présentée au chapitre précédent (méthode par apprentissage profond pour ces travaux). Comme discuté précédemment, les résultats obtenus ne sont parfois pas satisfaisants sur l'ensemble des structures et une correction manuelle locale est alors envisagée (réalisée avec le logiciel MITK Workbench⁶). Les structures suivantes sont générées : VG, Myocarde du VG, Aorte, VD, OG. À partir des masques binaires obtenus, des maillages sont reconstruits avec l'algorithme des Marching Cubes⁷.

Outre les repères anatomiques, le scanner donne lui-même accès à de précieuses informations concernant la localisation de la cible. Il a en effet été montré que l'épaisseur myocardique peut, par la présence de canaux plus épais cernés de myocarde fin, indiquer l'existence de chemins électriques

6. <https://github.com/MITK/MITK>

7. LORENSEN et CLINE, "Marching cubes", *ACM SIGGRAPH Computer Graphics*, 1987

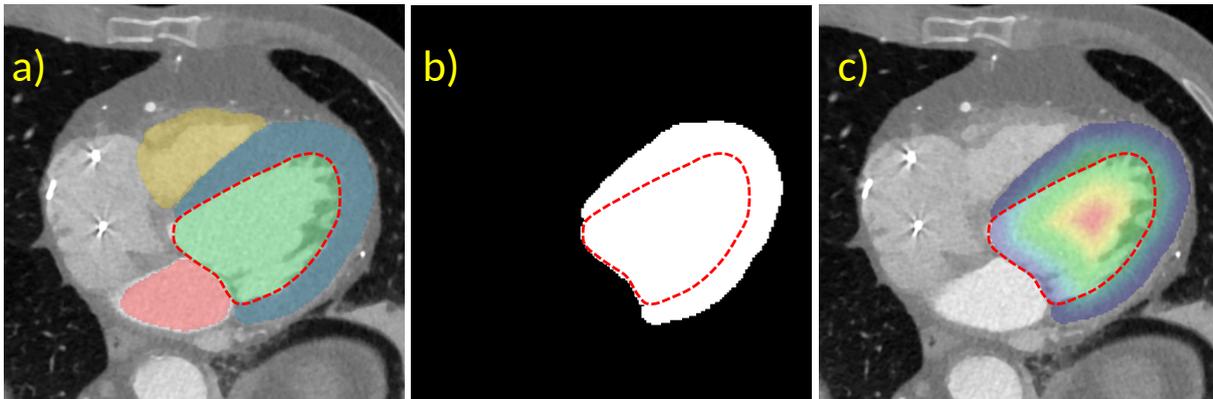


FIGURE 3.2 : Processus de calcul de l'épaisseur du myocarde. a) Scanner cardiaque et sa segmentation, b) Isolation de la segmentation du VG et du myocarde, calcul de la carte de distance, c) Report des valeurs de la carte de distance sur le maillage du VG (en pointillés rouges).

de réentrée^{8,9,10}. De plus, dans les cas de TV provoquées par des cardiopathies ischémiques, le tissu musculaire endommagé responsable de la TV est souvent aminci, phénomène bien visible sur le scanner cardiaque. Il est donc intéressant d'extraire de l'image l'information d'épaisseur du myocarde.

Le processus de calcul de l'épaisseur du myocarde est représenté en figure 3.2. Le masque binaire du myocarde et celui de la cavité ventriculaire gauche sont utilisés pour calculer une carte de distance à l'aide de l'algorithme de Danielsson¹¹. Cet algorithme réalise trois analyses du masque binaire, dans les trois directions de l'image, et met à jour, lors de chacune de ces analyses, la distance minimale de chaque voxel à l'objet étudié selon l'axe considéré. Chaque point du maillage du ventricule gauche est enfin associé à la distance minimale qui le sépare d'un point qui n'appartient ni au ventricule gauche ni au myocarde (zone noire de la figure 3.2b).

Ainsi l'épaisseur du myocarde est estimée en tout point et reportée à la surface du maillage de délimitation. Une image scanner montrant un exemple caractéristique d'amincissement du myocarde, et sa représentation en maillage 3D est présentée en figure 3.3.

8. KOMATSU et al., "Regional Myocardial Wall Thinning at Multidetector Computed Tomography Correlates to Arrhythmogenic Substrate in Postinfarction Ventricular Tachycardia", *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, 2013

9. GHANNAM et al., "Correlation between computer tomography-derived scar topography and critical ablation sites in postinfarction ventricular tachycardia", *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2018

10. TAKIGAWA et al., "Are wall thickness channels defined by computed tomography predictive of isthmuses of postinfarction ventricular tachycardia?", *Heart Rhythm*, 2019

11. DANIELSSON, "Euclidean distance mapping", *Computer Graphics and Image Processing*, 1980

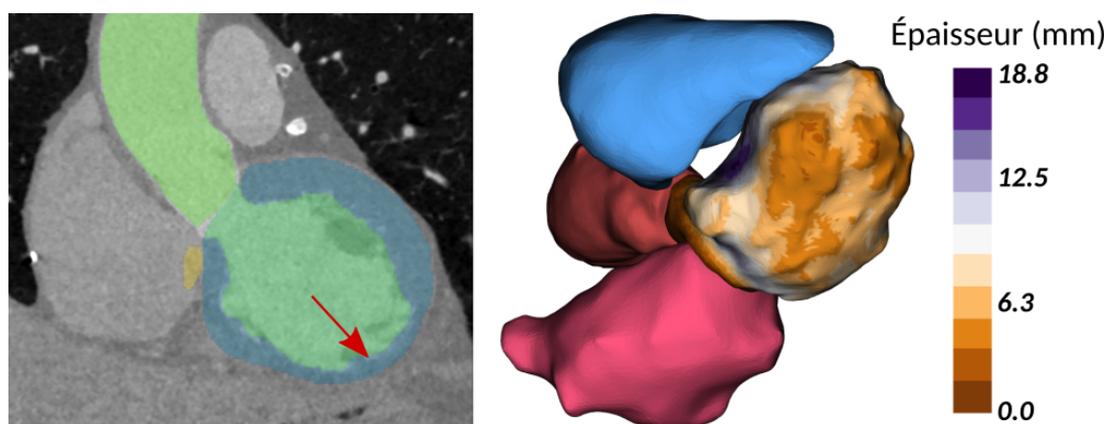


FIGURE 3.3 : Information d'amincissement du myocarde propagée sur le maillage 3D. La flèche rouge indique l'amincissement sur l'image scanner.

3.1.2 Intégration de la cartographie électroanatomique

La cartographie électroanatomique (EAM) est la modalité de référence pour identifier l'origine de la TV. Elle est acquise lors de la procédure d'ablation par radiofréquences, ou par des moyens alternatifs non-invasifs comme une veste d'électrodes¹², et regroupe une multitude d'informations électro-physiologiques concernant les myocytes et leurs instants de dépolarisation.

Ces informations permettent dans certains cas de décrire précisément l'emplacement du canal de réentrée de la TV. À défaut, elles permettent de mettre en évidence la dégradation de l'état des cellules du myocarde dans certaines régions, qui est un bon indicateur sur la source de TV. Enfin, les localisations des sites d'ablation RF sont aussi précieuses lors de la délimitation d'une cible de RATV, car elles indiquent les points où le / la rythmologue a suspecté une source de TV.

L'EAM est exportée depuis le système propriétaire. Pour ces travaux, le système CARTO (Biosense), utilisé par le CHU de Rennes, a été exploité. Un export de données depuis CARTO est composé d'un ensemble important de fichiers, qui contient toutes les informations collectées durant la procédure : ECG, positionnement des sondes, emplacements d'ablations... Les fichiers qui contiennent les informations de mesures des électrodes, ainsi que les maillages des morphologies explorées, ont été isolés de l'export pour être exploités. Plusieurs fichiers de mesures comme de maillages sont disponibles dans chaque export, qui correspondent à plusieurs séquences d'acquisitions déclenchées par les manipulateurs lors de la procédure, en fonction de l'activité cardiaque du patient.

La forme du maillage 3D de l'EAM correspond à l'anatomie explorée par les sondes durant la séquence de cartographie. Pour cette raison, les maillages exportés sont des représentations bruitées, voire incomplètes des cavités correspondantes. De la même façon, les points de mesures sont localisés dans l'espace selon le parcours suivi par les électrodes, et donc répartis de manière

12. RAMANATHAN et al., "Noninvasive electrocardiographic imaging for cardiac electrophysiology and arrhythmia", *Nature Medicine*, 2004

hétérogène. Trois valeurs sont associées à chaque point de mesure : les instants d’activation, qui permettent une compréhension du circuit de dépolarisation, et les voltages unipolaires et bipolaires, qui permettent une estimation de l’état de santé des myocytes. Une représentation de ces trois grandeurs, reportées sur le maillage, est proposée aux cardiologues pour qu’ils sélectionnent les fichiers à utiliser parmi ceux des différentes acquisitions.

Une fois les données sélectionnées, il s’agit de recalcr les informations issues de l’EAM vers le référentiel du scanner cardiaque de délinéation. Pour ce faire, un procédé de recalage semi-automatique a été proposé. Ce recalage est effectué entre le maillage issu de l’EAM et le maillage issu de la segmentation du scanner cardiaque, comme il a été décrit précédemment dans la littérature^{13,14}. Le maillage de l’EAM est sélectionné de manière à limiter les incertitudes de recalage. Une méthode efficace est de choisir, en plus du maillage qui correspond à la cavité du ventricule gauche, celui de l’aorte ascendante. Ce choix de maillage permet en général de pallier la forme presque symétrique du ventricule gauche, qui, choisi seul, laisse la place à des incertitudes de recalage, notamment de rotation autour du grand axe¹⁵. Un maillage des mêmes structures anatomiques est extrait de la segmentation du scanner cardiaque.

Un premier recalage automatique des deux jeux de données est réalisé au moyen de l’algorithme de l’*Iterative Closest Point* (ICP)¹⁶. Il s’agit d’un algorithme itératif qui établit à chaque étape une correspondance entre les paires de points les plus proches issus des deux jeux de données, et optimise une transformation de manière à les superposer au mieux. Le résultat de ce recalage est ensuite affiché au / à la cardiologue dans un environnement 3D, au sein duquel il peut être modifié par des interactions simples. Il est ainsi possible d’imposer des translations et des rotations au volume recalé, par rapport à l’axe d’une caméra contrôlée par la souris.

Une fois parvenu à un recalage satisfaisant, les points de mesures sont propagés selon la transformation obtenue (figure 3.4). Chaque point du maillage de délinéation est alors associé à la valeur des points de mesures qui en sont les plus proches. Cette attribution se fait avec un seuil maximal de distance choisi par l’utilisateur, et en interpolant, en les pondérant par la distance, toutes les mesures qui se trouvent en-dessous de ce seuil. À chaque point du maillage, trois valeurs sont donc finalement associées : le délai d’activation, le voltage bipolaire et le voltage unipolaire.

3.1.3 Intégration de la TEP

En cardiologie, la TEP est utilisée pour mettre en évidence l’infarctissement d’une région du myocarde. En effet, elle consiste à observer l’accumulation d’un radiotracteur (le FDG) dans les tissus à forte métabolisation. En temps normal, une accumulation du radiotracteur est observée

13. TAVARD et al., “Multimodal Registration and Data Fusion for Cardiac Resynchronization Therapy Optimization”, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, juin 2014

14. HOHMANN, HENKENBERENS et al., “A novel open-source software-based high-precision workflow for target definition in cardiac radioablation”, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2020

15. MAYINGER, BODA-HEGEMANN et al., “Quality Assurance Process for the Fusion of Electroanatomical Mapping and Radiotherapy Planning Imaging Data in Cardiac Radioablation”, *Physics and Imaging in Radiation Oncology*, 2022

16. BESL et MCKAY, “Method for registration of 3-D shapes”, 1992

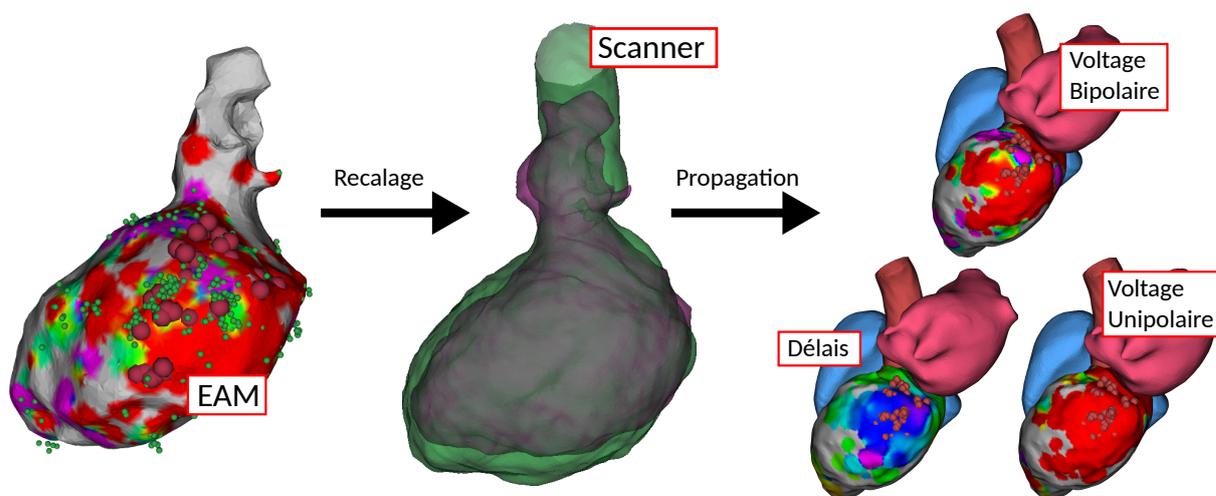


FIGURE 3.4 : Recalage puis propagation de l'EAM sur le maillage de délimitation. L'EAM (gauche et milieu rose) est recalé avec le maillage du scanner cardiaque (milieu, vert). Les points de mesures (gauche, vert) et d'ablation (gauche, rouge) sont ensuite propagés sur le maillage de délimitation (droite).

dans le myocarde d'un cœur sain. Un défaut d'accumulation sur une zone est le symptôme d'une nécrose des tissus. Un exemple de tissu nécrotique révélé par la TEP sur un patient souffrant de TV est présenté en figure 3.5.

En routine clinique, la TEP est acquise conjointement à une imagerie scanner de la même zone, pour permettre une meilleure localisation anatomique des structures. C'est cette dernière image qui est ici utilisée comme support de recalage.

Le scanner de la TEP comprend un champ de vue plus large que le CT cardiaque. Afin de faciliter le recalage, une région d'intérêt est sélectionnée manuellement. Pour ce faire, il est demandé à l'utilisateur d'encadrer le cœur sur le scanner de la TEP. Le scanner cardiaque et celui de la TEP sont alors alignés selon ce guidage. Un processus de recalage automatique est alors appliqué, reposant sur une optimisation d'une transformation rigide 3D par descente de gradient, basée sur la corrélation entre les intensités des deux images. Cette métrique a été privilégiée, puisque les intensités des voxels des deux images sont corrélées (issues de la même modalité) mais différentes, notamment en raison de l'injection d'un agent de contraste lors de l'acquisition du scanner cardiaque.

Une fois le scanner de la TEP recalé vers le CT cardiaque, chaque point du maillage de délimitation est associé à la valeur du voxel correspondant sur l'image TEP. La figure 3.5 montre les informations d'une TEP propagées vers le maillage. Cette méthode de propagation a le défaut de ne s'intéresser qu'aux voxels correspondant à la paroi du VG, il est ainsi possible qu'une partie de l'information de localisation des tissus cicatriciels soit perdue au cours de l'opération. À l'avenir, il pourrait être pertinent d'extraire d'autres valeurs, telles que la valeur moyenne de l'intensité de la TEP sur l'épaisseur du myocarde.

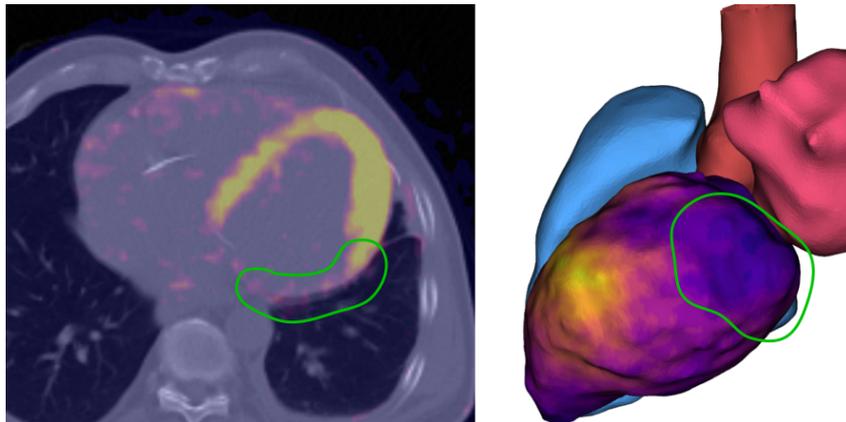


FIGURE 3.5 : Projection de la TEP sur le maillage. À gauche, signal de la TEP affiché sur le scanner associé. À droite, intensités de la TEP projetées à la surface du maillage. La zone nécrotique est entourée en vert sur les deux images.

3.2 Interface utilisateur et délimitation

L'ensemble des étapes décrites ci-dessus aboutit à un maillage 3D de délimitation, dont chaque nœud est associé à différentes valeurs issues des modalités fusionnées : épaisseur du myocarde issue du scanner, intensités issues de la TEP et informations électro-anatomiques issues de l'EAM, si disponibles.

La cible de RATV est alors délimitée, par le / la cardiologue, à la surface du maillage, grâce à une interface qui se veut simple d'utilisation (figure 3.6). Une fenêtre principale affiche le maillage dans un environnement 3D. Elle est liée à une fenêtre secondaire, plus petite, qui permet d'afficher le maillage avec d'autres informations suivant la même vue. Une liste d'outils présentés à gauche de l'interface permet de choisir le jeu de données et les structures qui apparaissent dans les espaces d'affichage principal et secondaire. Une troisième fenêtre montre, au choix, le scanner cardiaque du patient ou la représentation en oeil de bœuf des jeux de données, selon la représentation standard 17-Segments préconisée par l'American Heart Association¹⁷. Il s'agit d'une représentation plane du ventricule gauche, comme si celui-ci était «déroulé» (figure 3.7). Lorsque la visualisation du scanner est sélectionnée, elle est «synchronisée» avec la fenêtre principale : lorsque l'utilisateur sélectionne un point sur le maillage, la coupe correspondante est affichée sur le scanner. Ceci permet de naviguer plus facilement vers un emplacement voulu dans l'image, ainsi que de mieux appréhender la relation entre les deux représentations.

La délimitation se fait en sélectionnant un chemin à la surface du maillage, qui encercle la cible. Une fois le chemin refermé, la surface ainsi sélectionnée est étendue à toute l'épaisseur du myocarde en regard, pour former le volume cible. Un aperçu de ce processus est présenté en figure 3.8. La propagation de la cible délimitée vers l'épaisseur du myocarde est réalisée en calculant

17. CERQUEIRA et al., "Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart", *Circulation*, 2002

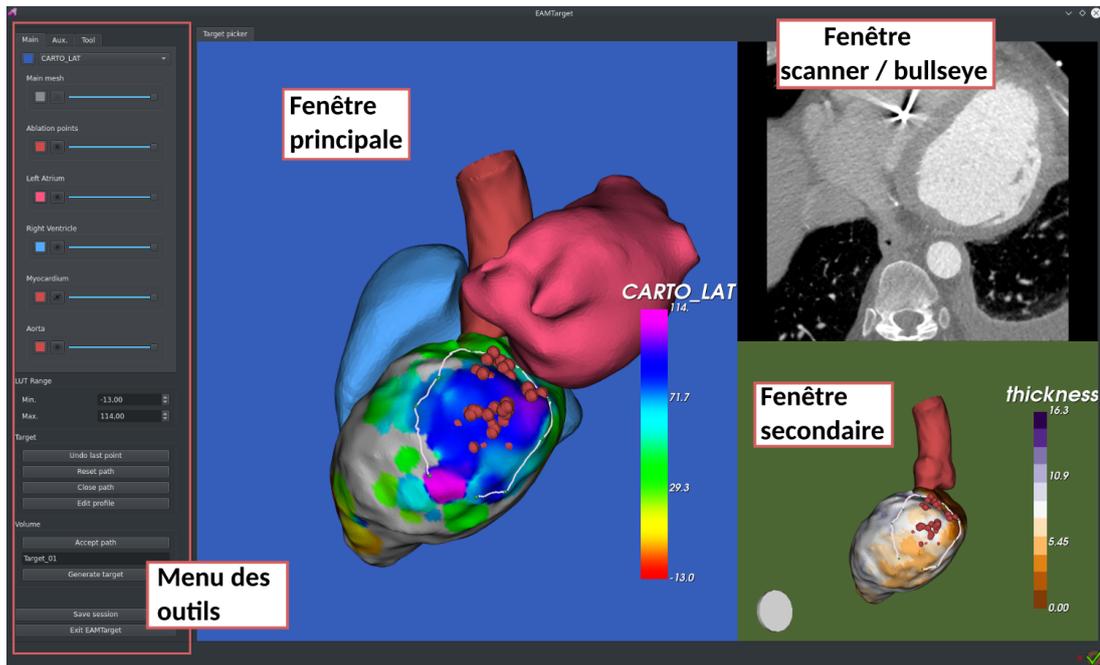


FIGURE 3.6 : Interface principale de l'outil CardioMerge.

des cartes de distance. Chaque voxel du scanner cardiaque appartenant au myocarde est désigné comme partie de la cible, s'il est plus proche d'un nœud du maillage encerclé par la délimitation, que d'un nœud externe à celle-ci.

3.3 Évaluation

Le processus développé au cours de ces travaux est destiné à une utilisation dans un contexte clinique. Une évaluation qualitative des différentes étapes est donc nécessaire. Dans cette optique, une série d'essais a été réalisée, dont l'objectif était de confronter l'usage d'un processus classique de délimitation, tel qu'il peut en exister dans n'importe quel centre de radiothérapie, au processus de délimitation proposé.

3.3.1 Méthode d'évaluation par des cardiologues

Un groupe de quatre cardiologues électrophysiologistes a participé aux essais de délimitation. Parmi ceux-ci, deux étaient des cardiologues expérimentés en RATV, et deux autres avaient été uniquement informés du principe de ce traitement.

Pour cette étude, un processus classique de délimitation a été défini, qui simule la pratique clinique en l'absence de logiciels spécialisés pour la RATV. Le logiciel libre MITK Workbench¹⁸

18. <https://github.com/MITK/MITK>

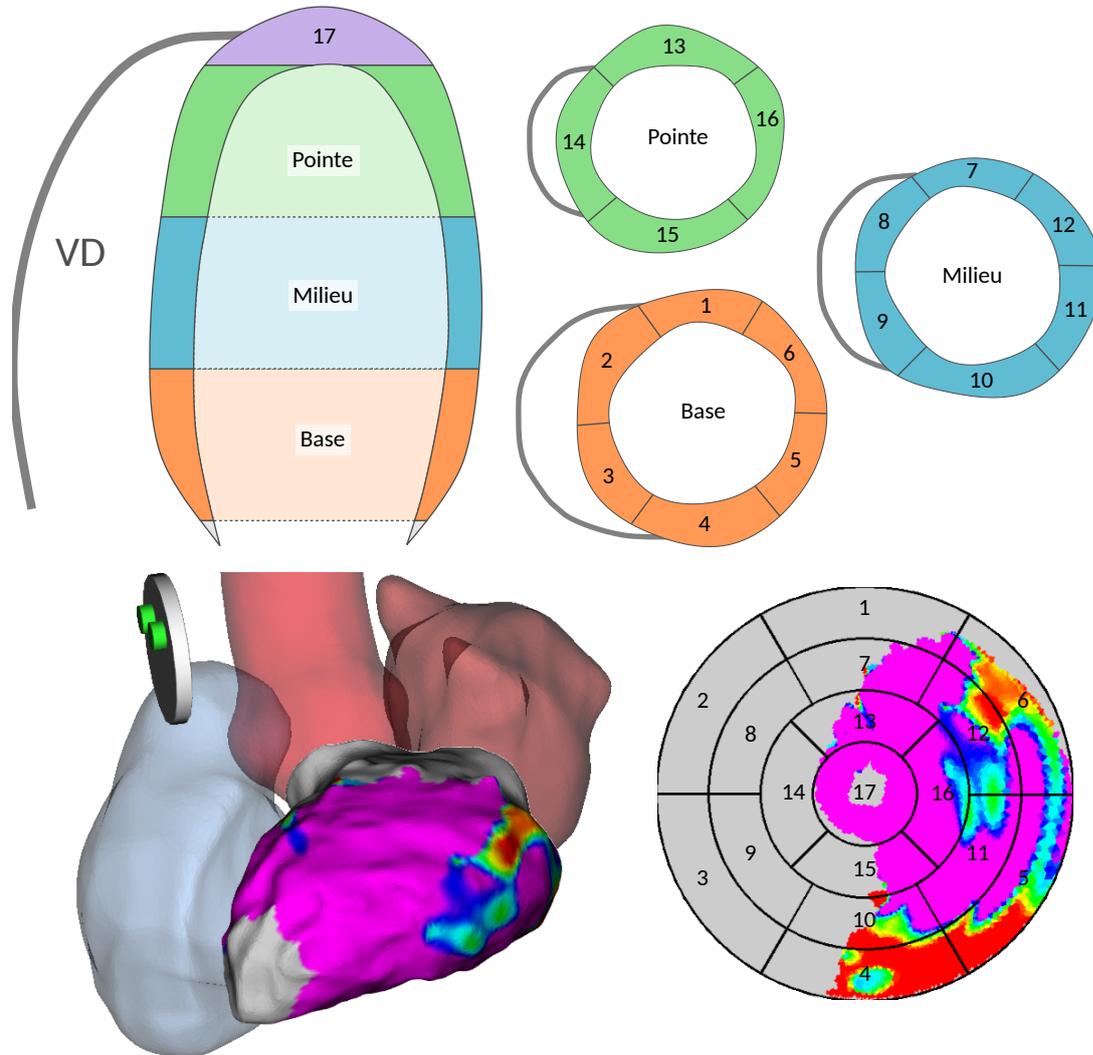


FIGURE 3.7 : Modèle 17-segments du ventricule gauche. Le ventricule est découpé en 4 niveaux, basal, médian, apical et la zone extrême de la pointe. Chaque zone est à son tour découpée en plusieurs segments. Ce modèle permet une représentation planaire standardisée du VG.

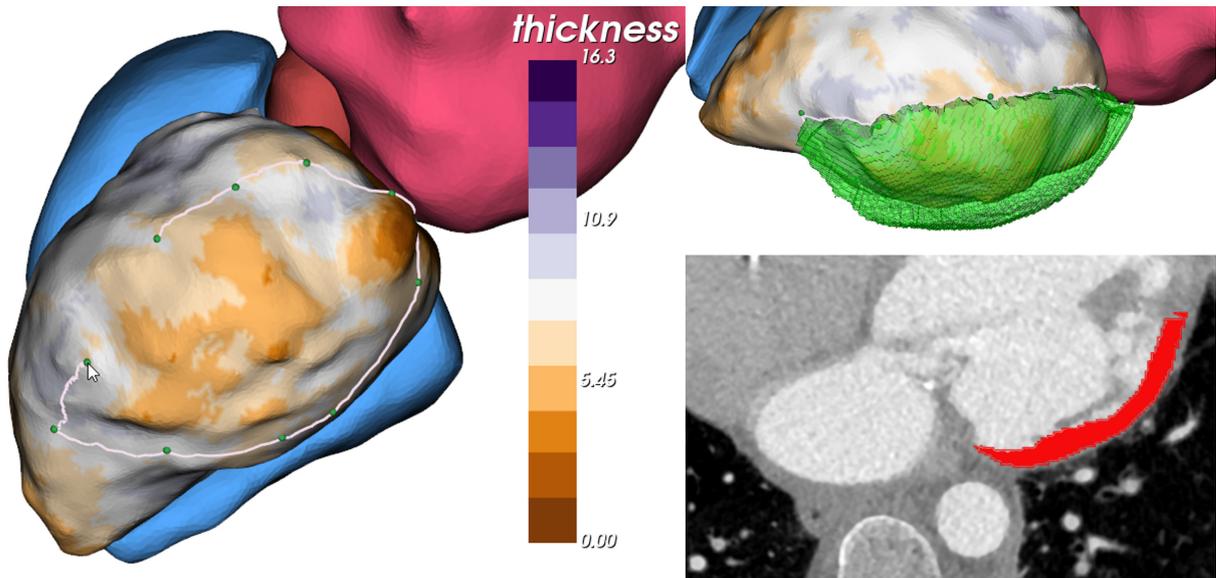


FIGURE 3.8 : Processus de délimitation de la cible. Un chemin est tracé à la surface du maillage 3D (gauche). Le volume cible est étendu à l'épaisseur du myocarde à partir de la surface délimitée par ce chemin.

a été sélectionné pour servir de plateforme de délimitation. Il intègre une liste d'outils facilitant la délimitation d'un volume dans une image médicale : seuillage, croissance de régions, pinceau 3D, interpolation de tracé en 3D, etc... Il permet également de choisir une orientation de visualisation différente des trois vues standard (axiale, coronale, sagittale). Cette dernière fonctionnalité s'est montrée utile pour les cardiologues qui ont participé aux essais, du fait de leur habitude d'une représentation «petit-axe» du cœur.

Les données de trois patients candidats à des RATV au CHU de Rennes ont été réunies. Pour chaque patient, une image de scanner cardiaque avec injection de produit de contraste, ainsi qu'une EAM issue de CARTO ont été collectées. Les scanners cardiaques ont été segmentés par apprentissage profond, puis ces segmentations ont été corrigées manuellement si besoin était. La figure 3.9 montre les maillages du scanner et de l'EAM pour chaque patient, dans une position qui correspond à un recalage manuel avec assistance par l'algorithme ICP.

La tâche confiée aux cardiologues durant ces essais était de délimiter des cibles de RATV pour ces trois patients, en utilisant dans chaque cas l'outil proposé ainsi que le processus classique de délimitation. Pour éviter que l'expérience acquise par un(e) cardiologue par une première délimitation sur un patient avec un outil donné ne biaise son appréciation du deuxième outil, les délimitations ont été réalisées en deux séances distantes d'au moins quatre semaines. Un résumé du protocole ainsi défini est représenté en figure 3.10.

Au terme de chaque délimitation, les cardiologues ont été chargés de quantifier la charge de travail associée à celle-ci. Pour ce faire, un questionnaire dérivé du test NASA-TLX leur a été soumis. Il s'agit d'une méthode d'évaluation sur six échelles du niveau d'exigence physique et

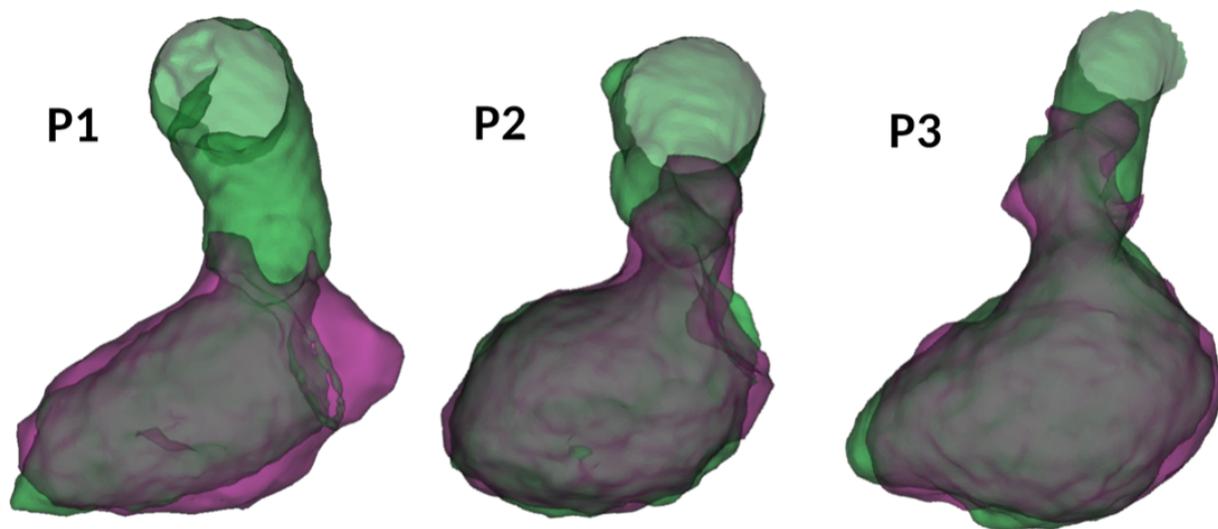


FIGURE 3.9 : Maillages issus de l'EAM (rose) recalés aux maillages issus du scanner cardiaque (vert).

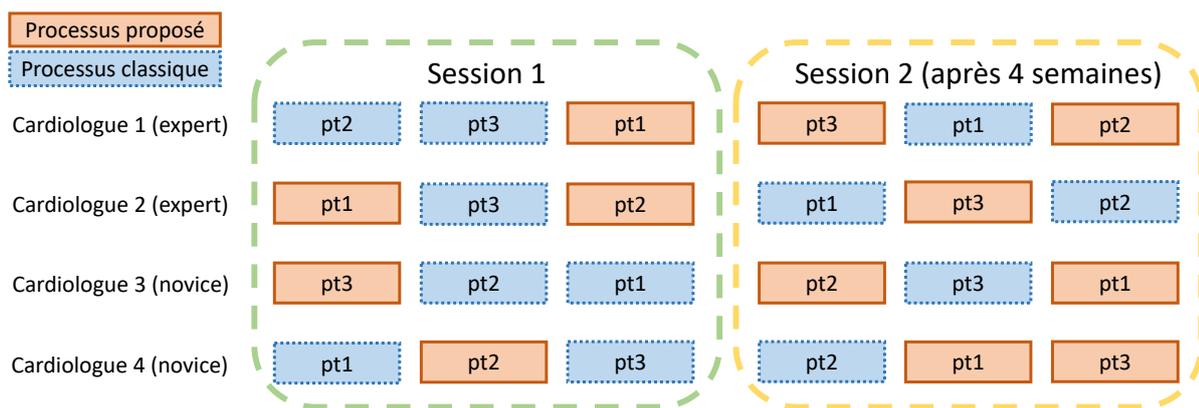


FIGURE 3.10 : Plan des essais de délimitation.

mentale d'une tâche¹⁹. Sur chaque échelle, le/la clinicien(ne) interrogé(e) devait donner un score entre 1 et 20, le score le plus bas étant synonyme d'une tâche plus facile et agréable. Les échelles étaient définies comme suit :

1. **Exigence mentale** : Quelle a été l'importance de l'activité mentale et intellectuelle requise (ex. réflexion, décision, calcul, mémorisation, observation, recherche etc.) ? La tâche vous a-t-elle paru simple, nécessitant peu d'attention (score faible) ou complexe, nécessitant beaucoup d'attention (score élevé) ?
2. **Exigence physique** : Quelle a été l'importance de l'activité physique requise (ex. cliquer, maintenir, viser, etc.) ? La tâche vous a-t-elle paru facile, peu fatigante, calme (score faible) ou pénible, fatigante, active (score élevé) ?
3. **Exigence temporelle** : Quelle a été l'importance de la pression temporelle causée par la rapidité nécessitée pour l'accomplissement de la tâche ? Était-ce un rythme lent et tranquille (score faible) ou rapide et précipité (score élevé) ?
4. **Performance** : Quelle réussite pensez-vous avoir eue dans l'accomplissement de votre tâche ? Comment pensez-vous avoir atteint les objectifs déterminés par la tâche ?
5. **Effort** : Quel degré d'effort avez-vous dû fournir pour exécuter la tâche demandée (mentalement et physiquement) ?
6. **Frustration** : Pendant l'exécution du travail vous êtes-vous senti satisfait(e), relaxé(e), sûr(e) de vous (niveau de frustration faible), ou plutôt découragé(e), irrité(e), stressé(e), sans assurance (niveau de frustration élevé) ?

De plus, les cibles résultant des délinéations ont été comparées géométriquement. Les volumes de celles-ci ont tout d'abord été reportés. Un score de Dice (défini en 2.4) a également été calculé pour évaluer les similarités des délinéations. La variabilité inter-cliniciens a ainsi été évaluée en calculant les scores de Dice entre les volumes réalisés par les différents cardiologues pour le même patient en utilisant le même outil. De la même façon, la variabilité inter-clinicien a été estimée en calculant les scores de Dice entre les volumes délinéés par le / la même cardiologue, pour le même patient, et en utilisant les deux différents outils.

Pour les sessions de délinéation réalisées avec l'outil proposé, les informations de recalage entre l'EAM et le scanner cardiaque ont également été réunies. Pour chaque patient, la variabilité entre les recalages produits par les différents cardiologues a été calculée par le biais de la distance entre deux points correspondants de l'EAM, recalés avec les transformations produites par deux cardiologues différents. Cette distance absolue moyenne (MAD) s'exprime, pour deux cardiologues distincts A et B, comme suit :

19. HART, "Nasa-Task Load Index (NASA-TLX) ; 20 Years Later", *Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society Annual Meeting*, 2006

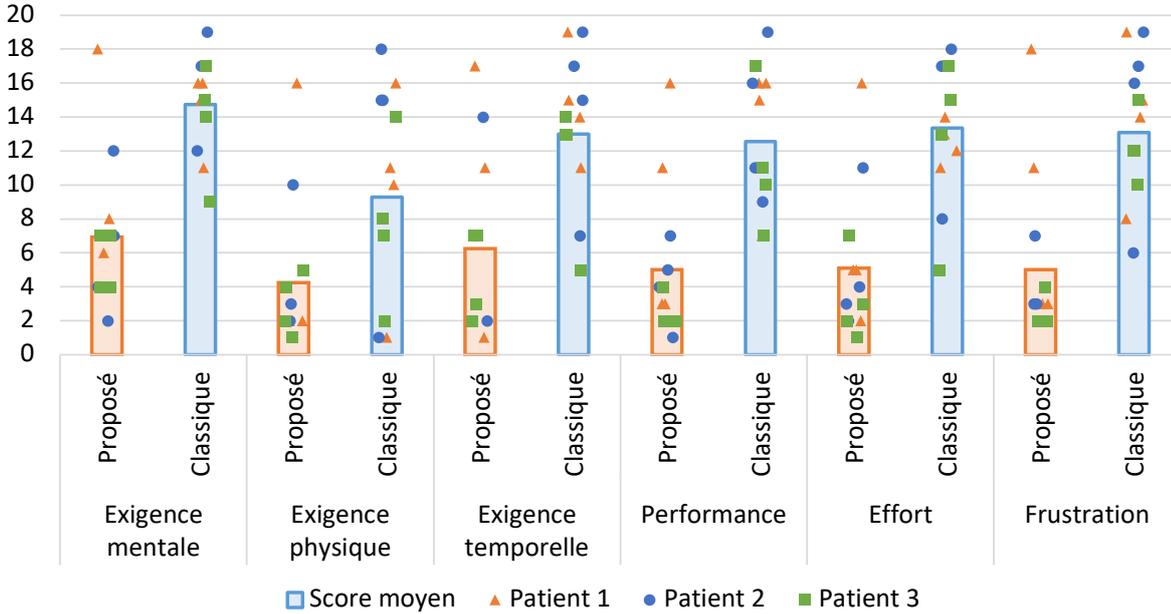


FIGURE 3.11 : Résultats des questionnaires NASA-TLX pour la délimitation de cibles. Dans chaque cas, le haut des colonnes représente la valeur moyenne des évaluations selon l'échelle.

$$MAD = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \sqrt{(x_{i,A} - x_{i,B})^2 + (y_{i,A} - y_{i,B})^2 + (z_{i,A} - z_{i,B})^2} \quad (3.1)$$

avec N, le nombre de points de mesure de l'EAM, et $x_{i,A}$, $x_{i,B}$ et $x_{i,C}$, les coordonnées en trois dimensions du i^{eme} point de mesure après recalage par le / la cardiologue A.

3.3.2 Résultats et discussion

Scores du NASA-TLX

Les résultats de l'enquête NASA-TLX sont présentés en figure 3.11. La méthode proposée obtient de meilleurs scores sur toutes les échelles du NASA-TLX. Les différences moyennes entre les scores du processus proposé et du processus classique vont de 5.0 points pour l'exigence physique, à 8.3 points pour l'effort global ressenti.

Le principal apport du processus développé se trouve sur l'échelle de l'effort, qui représente le sentiment global de pénibilité de la tâche évaluée. Il s'agit donc d'un bon marqueur de l'atteinte de l'objectif de facilitation de la délimitation de la cible. La seconde plus grande amélioration selon les questionnaires est enregistrée sur l'échelle de frustration. Cette progression faisait partie des objectifs de la méthode proposée, car la pénibilité de la délimitation coupe par coupe sur le scanner cardiaque est l'un des aspects de la méthode classique qui a motivé ce travail. L'échelle

sur laquelle la méthode proposée apporte la plus faible amélioration est l'échelle de l'exigence physique. En effet, bien que celle-ci remplace la délinéation coupe par coupe par une délinéation surfacique moins fastidieuse, elle introduit, entre autre, la nécessité d'un recalage de l'EAM qui requiert quelques interactions.

Un marqueur important pour estimer la viabilité de la nouvelle méthode de délinéation est la confiance qu'ont les cardiologues dans la cible délinéée. Cette confiance est en partie représentée par l'appréciation donnée subjectivement sur l'échelle «performance». Sur cette échelle, le processus proposé est en moyenne meilleur de 7.5 points.

Variabilité de délinéation de la cible

Les volumes cibles délinéés par les cardiologues durant les essais ont été comparés. Pour le patient 1, les volumes cibles allaient de 5.3 cm³ à 21.4 cm³ en utilisant la méthode proposée, et de 5.6 cm³ à 29.8 cm³ en utilisant la méthode classique. Pour le patient 2, les volumes cibles allaient de 10.0 cm³ à 20.8 cm³ en utilisant la méthode proposée, et de 8.2 cm³ à 50.9 cm³ en utilisant la méthode classique. Enfin, Pour le patient 3, les volumes cibles allaient de 25.4 cm³ à 50.0 cm³ en utilisant la méthode proposée, et de 3.8 cm³ à 52.8 cm³ en utilisant la méthode classique. Une représentation en œil de bœuf de chacun de ces volumes est présentée en figure 3.12. On remarque la grande variabilité inter-clinicien(ne) entre ces volumes. Cette variabilité est confirmée par le calcul des scores de Dice inter-clinicien(ne) (figure 3.13a). Les scores de Dice moyens en utilisant l'approche classique étaient de 0.32 pour le patient 1, 0.44 pour le patient 2, et 0.20 pour le patient 3. Avec le processus proposé, ces scores étaient de 0.53, 0.72, et 0.61 pour les patients 1, 2, et 3 respectivement. Une comparaison de ces scores met en évidence une moins grande divergence des cibles délinéées en utilisant le processus proposé pour chacun des trois patients.

La variabilité intra-clinicien(ne) apparaît également élevée sur les représentations en œil de bœuf. Les scores de Dice correspondants ont également été calculés. Le plus haut score de Dice moyen intra-clinicien(ne) a été atteint pour le patient 1 avec 0.57. Le Dice intra-clinicien moyen était de 0.46 pour le patient 2, et 0.36 pour le patient 3. Aucune différence significative de variabilité intra-clinicien n'a été constatée entre les cardiologues experts et novices en RATV.

Variabilité entre patients

Si l'on peut estimer grâce aux précédentes observations que le processus proposé permet d'alléger la pénibilité de la tâche de délinéation de cible RATV, tout en améliorant la confiance du / de la cardiologue et en diminuant la variabilité inter-clinicien(ne), il apparaît que ces apports ne sont pas aussi remarquables pour chacun des patients.

En effet, on note que le gain apporté par la méthode proposée selon le questionnaire NASA-TLX diffère selon les patients. Ainsi, pour le patient 1, les différences moyennes entre les méthodes vont de 1.8 points (exigence physique) à 5.6 points (exigence temporelle), avec une moyenne de 4.3 points sur toutes les échelles entre la méthode proposée et la méthode classique. Pour le patient 2, les différences moyennes vont de 8.0 (exigence physique) à 10.8 points (frustration), avec une différence moyenne de 9.4 points. Enfin, pour le patient 3, les différences moyennes vont de 4.8

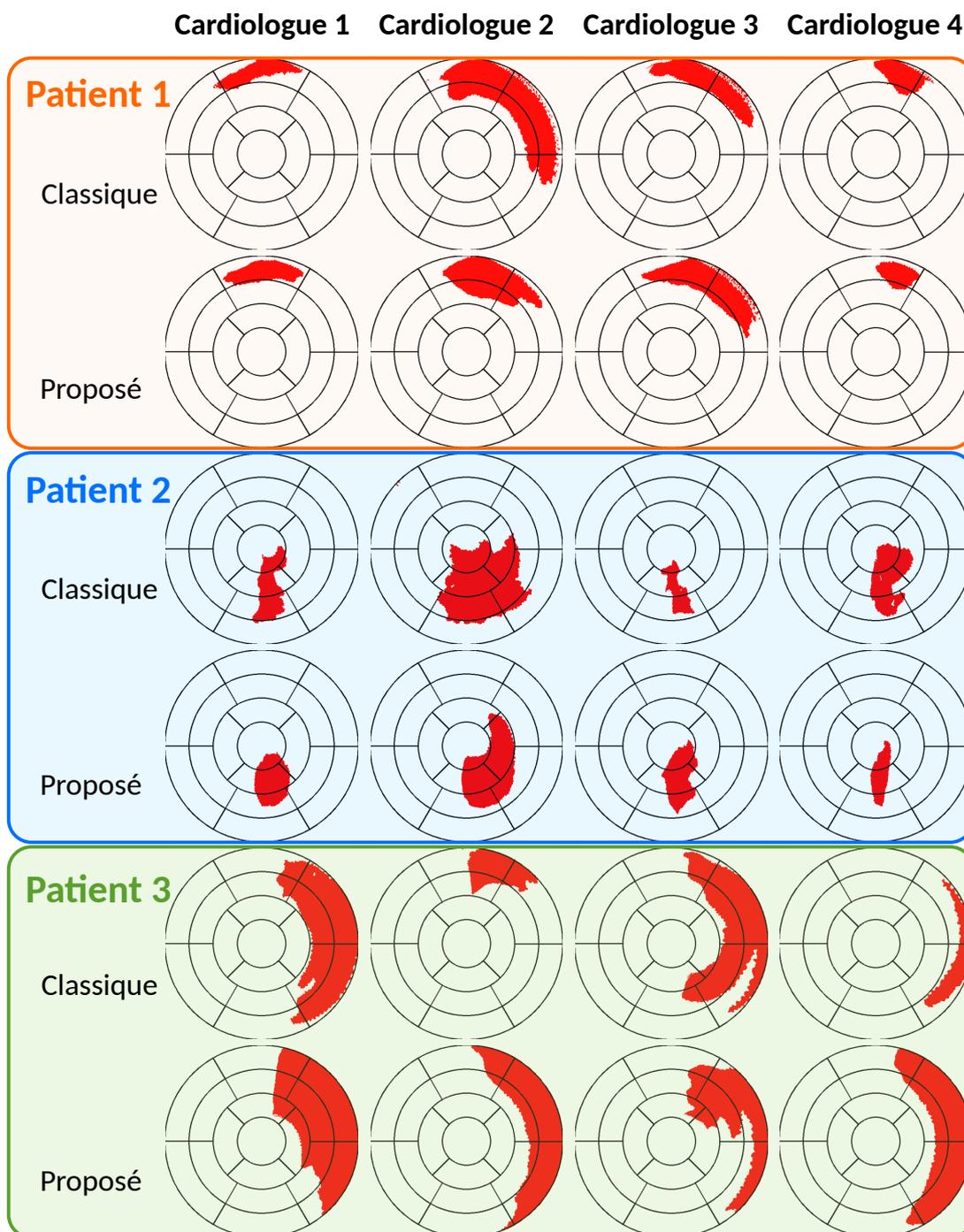


FIGURE 3.12 : Représentations en œil de bœuf des volumes délimités par les cardiologues avec les différentes méthodes. Les cardiologues 1 et 2 sont les cliniciens experts en RATV.

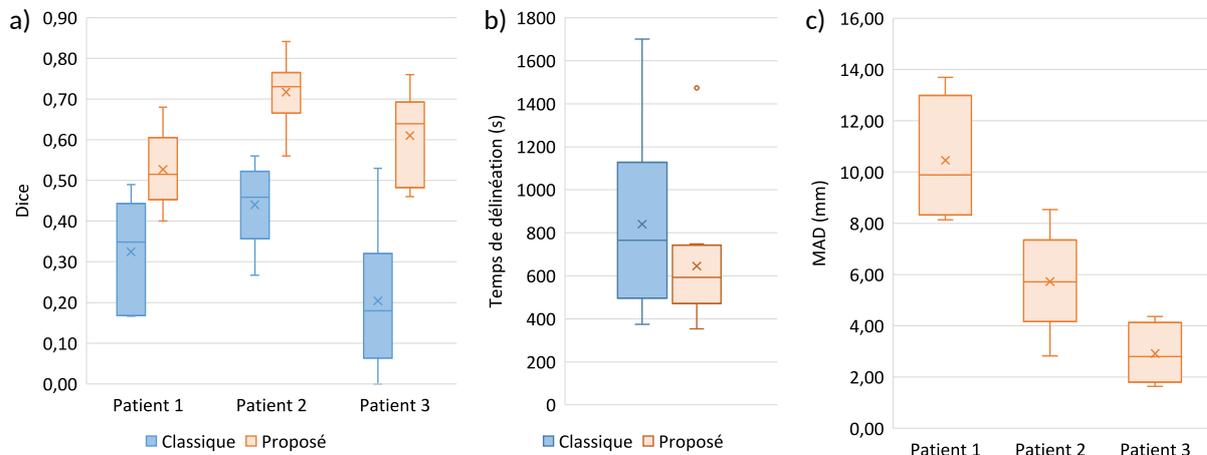


FIGURE 3.13 : Résultats des essais de délimitation a) Scores de Dice inter-clinicien(ne) calculés sur les cibles délimitées avec les deux méthodes. b) Temps de délimitation en utilisant la méthode classique et la méthode proposée. c) MAD inter-clinicien(ne) calculée pour les recalages des EAM de chaque patient.

(exigence temporelle) à 9.8 (frustration), avec une moyenne de 7.9 points.

En étudiant les durées de délimitation pour chaque session (figure 3.13b), on remarque globalement une tendance à des délimitations plus rapides en utilisant la méthode proposée. Cependant, si l'on observe ces durées au cas par cas, on constate que la durée moyenne de délimitation avec la méthode proposée est supérieure pour le patient 1 (14 min 20 s) en comparaison avec les autres patients (p2 : 9 min 57 s ; p3 : 7 min 58 s).

Il semble donc que la délimitation pour le patient 1 ait été plus ardue que pour les autres patients. Une première cause est que le maillage de l'EAM, visible en figure 3.9, contient peu d'informations pour assurer un bon recalage de l'EAM vers le scanner. Sur le maillage EAM, la cavité du VG semble plus large, et seule une partie très réduite de l'aorte ascendante est visible. Les maillages EAM des deux autres patients sont plus ressemblants à l'anatomie observée sur le scanner, et comportent une partie de l'aorte montante, qui permet de limiter les degrés de liberté durant le recalage. Cette observation est en accord avec le résultat du calcul de MAD moyen inter-clinicien de recalage de l'EAM pour chacun des patients (figure 3.13c). Une plus grande variabilité est observée avec les données du patient 1 (10.46 mm), tandis que les données des patient 2 et 3 ont permis des recalages plus cohérents (MAD moyen de 5.73 mm pour le patient 2, et 2.92 mm pour le patient 3).

Une deuxième justification de la plus grande difficulté de délimitation dans le cas du patient 1 est l'absence d'amincissement du myocarde. En figure 3.14, les différentes cibles délimitées pour chaque patient avec les deux méthodes sont représentées en parallèle de la carte d'épaisseur du myocarde. Les patients 2 et 3 présentaient des amincissements du myocarde bien visibles à la fois sur le scanner et sur la projection 3D. Il est apparu que les cardiologues se servaient de cette information pour délimiter la cible dans ces deux cas. Dans le cas du patient 1, cette information ne pouvait entrer en compte, et la délimitation se reposait exclusivement sur les informations

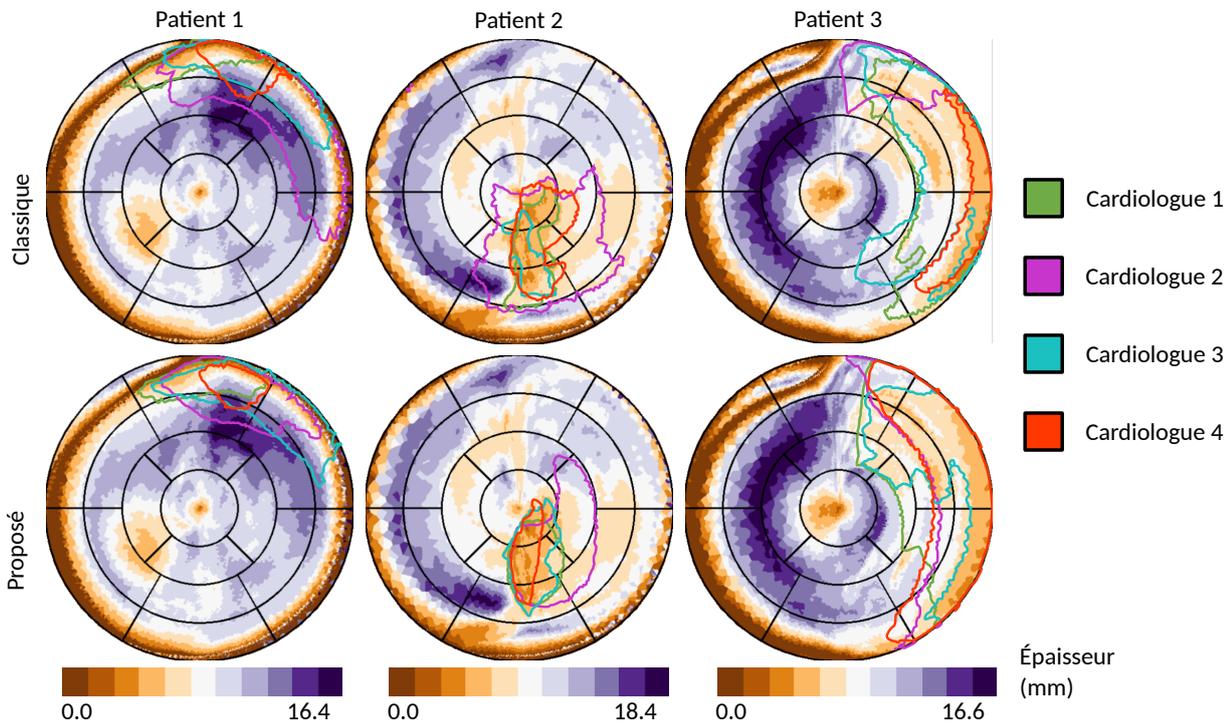


FIGURE 3.14 : Cibles délimitées pour chaque patient, affichées sur les cartes d'épaisseur du myocarde.

de l'EAM, dont le recalage était incertain. Il résulte que les cardiologues ont rapporté, via le questionnaire NASA-TLX, une plus grande incertitude de la cible délimitée pour le patient 1, en l'absence i) de repères anatomiques pour le recalage de l'EAM, ii) de repères objectifs tels que l'épaisseur du myocarde pour la délimitation de la cible.

3.3.3 Limites et perspectives

Une limite des travaux de validation du processus par les cardiologues est l'absence de vérité terrain pour les cibles de RATV. En effet, si des marqueurs subjectifs d'appréciation de l'outil par les cardiologues, et des marqueurs objectifs de variabilité des cibles ont pu être évalués, rien ne permet d'assurer que les cibles délimitées en utilisant la méthode proposée sont cliniquement plus pertinentes. Cette affirmation aurait nécessité l'existence d'une cible de référence à laquelle comparer les volumes. Cette cible de référence n'existe malheureusement pas dans un contexte clinique où les informations issues des différentes modalités sont très souvent lacunaires et interprétées subjectivement.

Aussi, cette étude ne permet que partiellement de s'assurer que les cibles délimitées par les cardiologues correspondent mieux à leur désir avec la méthode proposée. L'usage nous a montré que la méthode classique de délimitation induit souvent des différences entre la cible délimitée et celle que le / la clinicien(ne) souhaitait a priori, du fait de la pénibilité de la délimitation et de

la visualisation moins intuitive de l'anatomie dans une vision coupe par coupe. Il apparaît, par les résultats sur l'échelle Performance du questionnaire NASA-TLX, que la méthode proposée est subjectivement évaluée comme plus viable sur cet aspect. Il s'agit d'une tendance que nous espérons confirmer dans le futur, en soumettant les cardiologues à une cible «vérité terrain» à reproduire avec chacune des méthodes.

Enfin, cette étude ne porte que sur les données de trois patients candidats à des RATV. Elle n'a recueilli les délinéations que de quatre cardiologues, tous du CHU de Rennes. Il serait bénéfique, dans une étude à venir, d'inclure plus de patients, pour représenter une plus grande diversité dans les données disponibles et dans les types de cibles, et de faire appel à des cardiologues de différents centres, pour s'affranchir des biais des pratiques locales.

3.4 Retour d'expérience des traitements réalisés à Rennes

Le processus décrit dans ce chapitre a été utilisé pour la délinéation de la cible pour neuf des dix patients traités à Rennes à ce jour, en prenant des précautions liées à la nature expérimentale du processus proposé (validation visuelle de chaque étape, et surtout de la cible finale rapportée sur le scanner de planification). Cet usage a permis de confronter les attentes à la réalité, en termes d'accès aux données et de facilité de la fusion. Parmi les dix patients, le scanner cardiaque présentait un amincissement visible du myocarde dans trois cas. Dans les autres cas, les cardiologues devaient s'appuyer sur les autres modalités pour délinéer la cible.

La cartographie électro-anatomique, quant à elle, était disponible pour huit patients. Dans le cas des deux autres patients, la cartographie n'a pas pu être exportée du système CARTO par manque de temps, et le cardiologue s'appuyait sur des captures d'écrans réalisées pendant l'intervention. Quand la cartographie était disponible, elle était facile à recalcr (avec interventions mineures ou pas d'intervention nécessaire après recalage automatique) pour quatre des patients. Dans les cas de recalage difficile, l'anatomie cartographiée était en général insuffisante pour trouver une correspondance anatomique fiable entre le scanner cardiaque et l'EAM : cartographie du VG uniquement, d'une partie du VG, du péricarde, ou de la zone de la valve aortique. Une cartographie suffisante de l'aorte a été identifiée comme le facteur commun des recalages simples.

Enfin, la TEP était disponible pour trois patients. Elle était contributive (zone cicatricielle visible sur l'image) dans un seul cas, pour lequel le scanner associé n'était pas recalé correctement avec l'image TEP. Une opération supplémentaire de recalage manuel a donc été nécessaire. Nous manquons donc encore de recul sur l'apport de la TEP pour la délinéation de la cible.

L'expérience acquise dans la délinéation de cibles pour les patients traités à Rennes a montré que la réussite du processus dépend en grande partie de la disponibilité et de l'exploitabilité des données fusionnées. Chaque cas étant différent en cet aspect, il est nécessaire que le processus soit adaptable.

3.5 Conclusion

La délinéation de cible de RATV est une tâche complexe qui demande la prise en compte de multiples informations. À travers ces travaux, un nouveau processus de délinéation a été mis au point. Ce processus a été développé sous forme d'un outil logiciel nommé CardioMerge. Des essais de délinéations menés avec des cardiologues ont montré une meilleure confiance de ceux-ci en la méthode proposée. Une diminution de la variabilité des cibles délinéées a également été mise en évidence. Des expériences ultérieures introduisant une vérité terrain pour les cibles de RATV pourront confirmer la meilleure qualité des cibles délinéées en utilisant un processus spécialisé pour la RATV. L'étude décrite dans ce chapitre a été présentée aux conférences ESTRO 2022²⁰ et JESFC 2023²¹, puis publiée dans *Medical Physics* en 2023²².

Ces travaux ont permis une réflexion profonde autour de la délinéation de la cible pour la RATV. Cependant, cette délinéation n'est pas la seule étape critique dans la construction du volume cible. En effet, la cible de RATV est, au cours du traitement, soumise à des déplacements issus à la fois des mouvements cardiaques et de la respiration. Il est nécessaire de quantifier ces mouvements et de les prendre en compte dans la planification du traitement.

Points-clés

- Un nouveau processus pour la délinéation de cible RATV a été développé, à partir de la fusion d'images multimodales
- Une étude comparative, menée sur les données de trois patients et avec quatre cardiologues, a montré une plus grande confiance accordée par les cardiologues pour le processus proposé comparé au processus classique
- Le processus proposé permet de diminuer la variabilité des délinéations
- La cartographie de l'aorte et / ou la présence d'un amincissement myocardique ont été mis en évidence en tant que facteurs de facilitation de la délinéation

20. RIGAL, MARTINS et al., "Target definition for cardiac radioablation of ventricular tachycardia", *Radiotherapy and Oncology*, 2022

21. RIGAL, SIMON et al., "A novel data integration workflow for target delineation in cardiac radioablation", *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*, 2023

22. RIGAL, BENALI et al., "Multimodal fusion workflow for target delineation in cardiac radioablation of ventricular tachycardia", *Medical Physics*, 2023

CARACTÉRISATION ET COMPENSATION DES MOUVEMENTS CARDIO-RESPIRATOIRES

La cible de RATV telle que définie par les cardiologues est en constant mouvement pendant le traitement, qui peut durer de quelques minutes (avec un linac standard), à une heure (avec un CyberKnife, qui doit fréquemment se déplacer pour multiplier les points d'entrée des rayons). Elle subit à la fois des déplacements dûs au cycle cardiaque et à la respiration. Les travaux rapportés dans la littérature ont montré la grande variabilité entre patients, et l'amplitude parfois considérable des mouvements de la cible durant le traitement^{1,2}.

Cette variabilité implique d'apporter une attention particulière à ces incertitudes de positionnement de la cible, sous peine de nuire à l'efficacité de l'irradiation. En effet, une grande amplitude des mouvements de la cible, si elle n'est pas compensée, peut être à la fois synonyme de dégradation de la couverture de la cible et d'augmentation de l'irradiation des organes à risques.

Ce chapitre décrit les travaux entrepris pour caractériser les mouvements des cibles cliniques des patients traités à Rennes, à travers l'analyse des images scanner 4D cardiaques et respiratoires. Dans la première partie, les mouvements de la cible dûs aux dynamiques cardiaques et respiratoires sont estimés par recalage des images scanner 4D cardiaque et respiratoires. Ensuite, les principales techniques de prise en compte ou de compensation de ces mouvements sont présentées, avant d'étudier spécifiquement deux d'entre elles. Tout d'abord, la génération d'un volume englobant l'ensemble des positions de la cible (approche dite *Internal Target Volume*, ITV) est étudiée, en se concentrant sur les images à exploiter. Enfin, une seconde étude concerne la corrélation entre les mouvements de la cible et de la sonde du défibrillateur (DAI), cruciale pour l'utilisation du CyberKnife.

1. PRUSATOR et al., "Evaluation of motion compensation methods for non-invasive cardiac radioablation of ventricular tachycardia", *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2021

2. RETTMANN et al., "Quantification of cardiac motion using in vivo fiducial markers for beam ablation of cardiac arrhythmias", 2022

4.1 Évaluation des mouvements de la cible

Plusieurs travaux ont évalué l’amplitude des mouvements de la cible en RATV. Prusator et al.³ rapportent des amplitudes moyennes sur 11 patients de 3.4 mm sur l’axe gauche/droite (GD), 4.3 mm sur l’axe antérieur/postérieur (AP), et 4.1 mm sur l’axe supérieur/inférieur (SI) pour les mouvements cardiaques, mesurées par le déplacement rigide du volume cible avec les recalages inter-phases des scanners cardiaques. De la même manière, les mouvements respiratoires ont été mesurés avec une amplitude de 3.9 mm (GD), 4.1 mm (AP), et 4.7 mm (SI). Rettman et al.⁴ rapportent des mouvements associés aux battements du cœur de l’ordre de 2.1 mm à 9.7 mm selon le patient et la direction.

Ces mesures montrent des amplitudes de mouvements non négligeables, et qui doivent être évaluées pour chaque patient. Des méthodes ont donc été développées, afin d’estimer séparément l’impact du mouvement cardiaque et du mouvement respiratoire sur la cible du traitement.

4.1.1 Impact du mouvement cardiaque sur la cible

L’évaluation des mouvements de la cible avec la contraction du cœur se fait en analysant les images du scanner 4D cardiaque (figure 4.1). Au CHU de Rennes, cette imagerie est réalisée sur un appareil Somaton Force (Siemens, Munich, Allemagne) avec une résolution de 384 coupes, avec une distance inter-coupes de 0.5mm. La cible étant délinéée sur une image correspondant à une seule phase du cycle cardiaque, il faut pouvoir estimer sa position sur chacune des autres phases pour évaluer l’amplitude de son excursion. La haute résolution de cette imagerie, et le contraste élevé entre les cavités dû au produit injecté, ont permis d’envisager l’utilisation d’une méthode de recalage déformable de la phase délinéée vers les autres phases.

Un recalage par la méthode des démons diffeomorphiques⁵ a été mis en place. Le choix de cette méthode tient à la rapidité de convergence de cet algorithme, ainsi qu’à la cohérence spatiale des champs de déformation qu’elle génère⁶. L’algorithme a été utilisé avec un lissage Gaussien des champs de déformation avec un écart-type de 2 mm. Un recalage en cascade sur deux niveaux de résolutions a été mis en place, avec un maximum de 150 itérations par niveau en l’absence de convergence de la métrique. Un exemple de champ de déformation généré par l’algorithme de recalage est présenté en figure 4.2.

Pour évaluer la qualité de ce recalage, les champs de déformations obtenus par recalages d’une phase vers les autres ont été utilisés pour propager la segmentation de la première phase. Cette segmentation propagée a été comparée avec les segmentations réalisées directement sur les phases de destination. Les scores de Dice de recouvrement de toutes les structures segmentées ont été

3. PRUSATOR et al., “Evaluation of motion compensation methods for non-invasive cardiac radioablation of ventricular tachycardia”, *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2021

4. RETTMANN et al., “Quantification of cardiac motion using in vivo fiducial markers for beam ablation of cardiac arrhythmias”, 2022

5. VERCAUTEREN et al., “Diffeomorphic demons”, *NeuroImage*, 2009

6. PEYRAT et al., “Registration of 4D Cardiac CT Sequences Under Trajectory Constraints With Multichannel Diffeomorphic Demons”, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2010

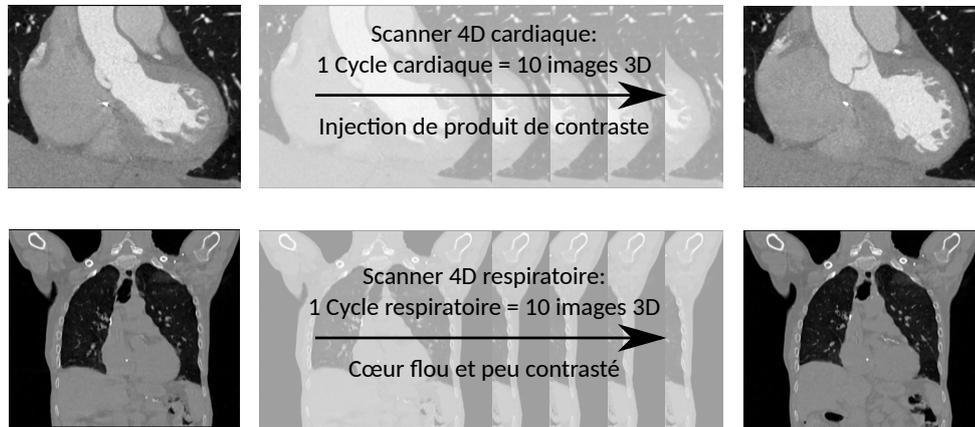


FIGURE 4.1 : Particularités des deux imageries utilisées pour l'évaluation des mouvements.

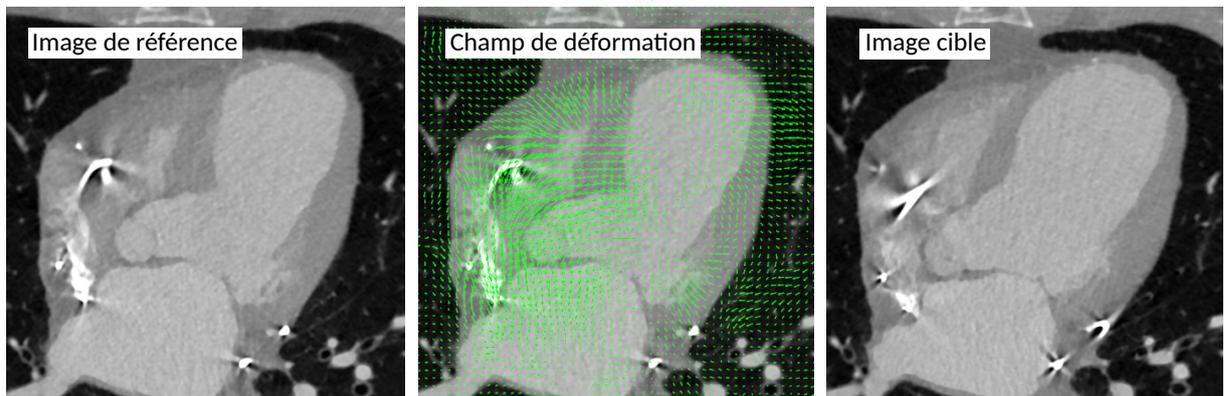


FIGURE 4.2 : Exemple de champ de déformation issu du recalage d'une image en phase de systole vers une image en phase diastole. Seules les composantes de mouvement inscrites dans le plan de la coupe sont représentées.

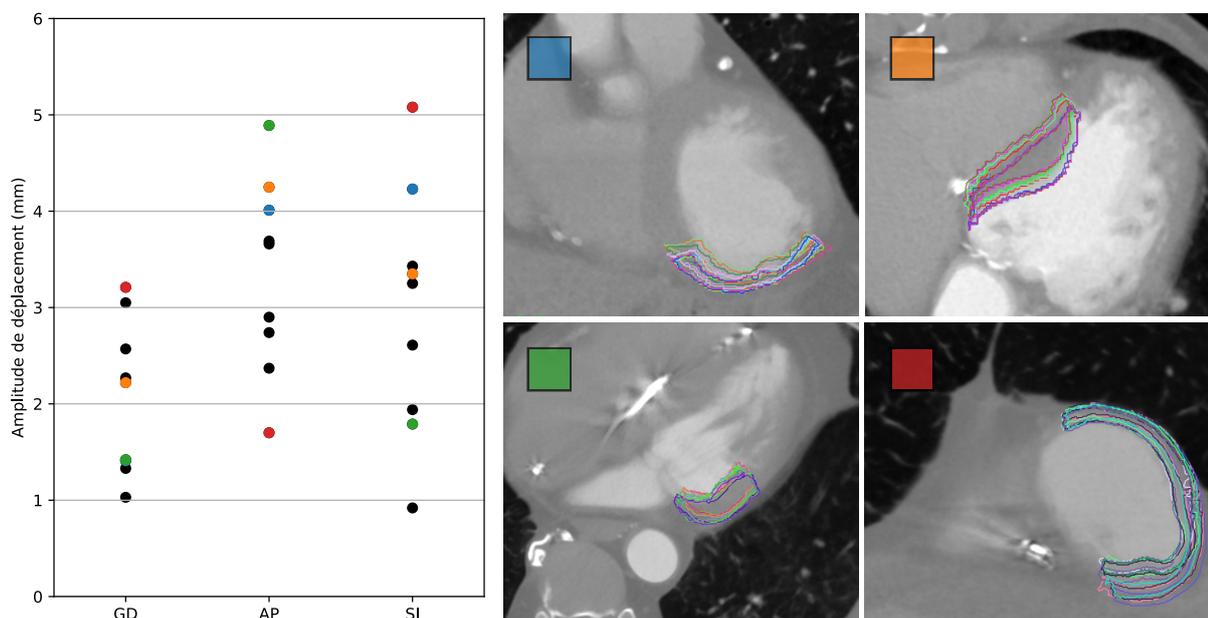


FIGURE 4.3 : Amplitudes des déplacements de la cible dus aux contractions du cœur. Les positions possibles de la cible, pour les patients présentant les plus grandes amplitudes maximales de déplacement, sont représentées à droite et identifiées à gauche par leurs couleurs.

calculés pour effectuer cette comparaison.

En traitant ainsi les données de trois patients, pour un total de 27 recalages, le score de Dice moyen entre segmentation propagée et directe était de 0.96. Le score de Dice observé pour le myocarde était de 0.93, il était de 0.97 pour le VG, 0.96 pour l'aorte, 0.97 pour le VD, et 0.95 pour l'oreillette gauche. Si cette évaluation ne permet pas garantir la précision locale du champ de déformation, elle montre la capacité du recalage à suivre globalement le mouvement du cœur.

La figure 4.3 montre les amplitudes de déplacements du centre de la cible selon chaque axe pour les patients étudiés. En utilisant cette méthode d'estimation des déplacements, des amplitudes moyennes de mouvements dus à la dynamique cardiaque ont été observées de l'ordre de 2.1 mm (GD), 3.4 mm (AP), et 3.0 mm (SI) pour les patients rennais. L'amplitude maximale (distance maximale en trois dimensions entre deux positions possibles de la cible) a été calculée pour chaque patient, et estimée à 4.9 mm en moyenne, avec un minimum de 3.4 mm et un maximum de 6.0 mm.

4.1.2 Impact du mouvement respiratoire sur la cible

Les mouvements appliqués à la cible et au cœur par la respiration sont visibles sur le scanner 4D thoracique (figure 4.1). Cette imagerie est réalisée au CLCC Eugène Marquis avec un scanner Confidence 24 coupes (Siemens, Munich, Allemagne). La respiration du patient est suivie grâce à un système optique surfacique (C-RAD, Stockholm, Suède). Les images, acquises par une reconstruction en 10 phases du cycle respiratoire, ont une épaisseur de coupe de 2 mm.

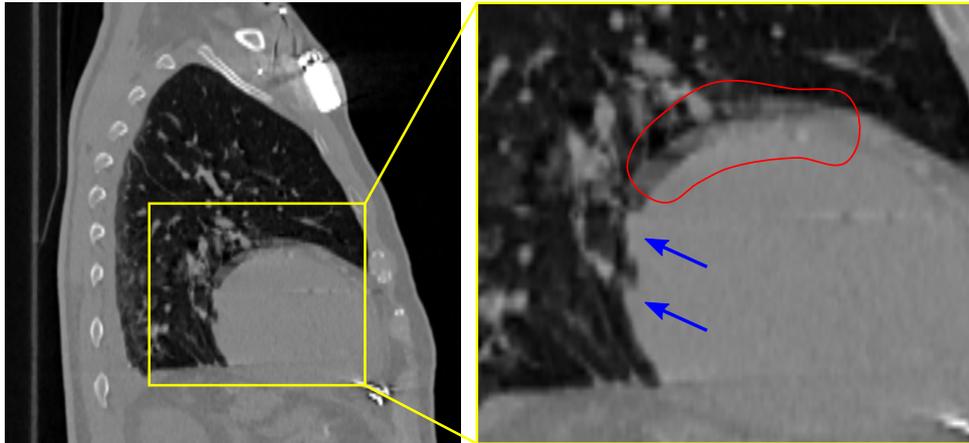


FIGURE 4.4 : Exemple d'artefacts dus à la dynamique cardiaque visibles sur le scanner dynamique respiratoire. On observe à la fois des créneaux (flèches bleues) et un flou de mouvement (zone rouge).

Pour localiser la cible sur les différentes phases du scanner respiratoire, il faut réaliser un recalage du scanner dynamique cardiaque, sur lequel la cible est définie, vers le scanner respiratoire. Bien que les deux jeux d'images soient issus de la même modalité d'imagerie, des différences notables sont à considérer lors de cette phase de recalage.

La différence la plus évidente entre les deux images est le contraste entre les différentes cavités cardiaques, qui sont presque indiscernables sur le scanner respiratoire. En outre, du fait de l'absence de synchronisation de l'acquisition du scanner respiratoire avec les battements du cœur, on observe un flou et des artefacts de mouvements. Ces artefacts de mouvements, dont un exemple est présenté en figure 4.4, apparaissent sous la forme de créneaux qui correspondent aux différentes phases cardiaques lors desquelles ont été acquises différentes coupes d'une même image.

Du fait de ces différences dans l'aspect du cœur sur les deux séries d'images, les méthodes de recalage déformable ont été écartées. Il a donc été considéré, en première approximation, que la respiration applique un déplacement au cœur entier, et un recalage rigide a été exploité. Son objectif est de propager la délimitation de la cible sur chacune des phases du scanner respiratoire, de façon à évaluer l'impact de la respiration sur sa position. Le scanner cardiaque étant lui-même dynamique (10 phases), se pose la question du choix de l'image de référence à utiliser. Différentes options ont été identifiées :

1. Recalage de toutes les phases du cycle cardiaque sur chacune des phases du cycle respiratoire. Dans chaque cas, on choisit un seul recalage en sélectionnant le meilleur score sur la métrique optimisée (le recalage le plus réussi).
2. Recalage de l'image moyennée du scanner 4D cardiaque sur chacune des phases du cycle respiratoire.
3. Recalage de la phase du scanner cardiaque la plus proche de la position moyenne cardiaque sur chacune des phases du cycle respiratoire.

La deuxième méthode a été sélectionnée comme méthode la plus réaliste. En effet, il apparaît clairement, au vu des artefacts de mouvement, qu’une image respiratoire correspond à plusieurs phases cardiaques. Si les contours de la silhouette du cœur sur l’image respiratoire n’ont pas exactement l’aspect de l’image moyennée cardiaque (contours nets par endroits, créneaux...), il s’agit de la meilleure approximation, qui a été validée par les cliniciens.

Un recalage rigide de l’image moyennée cardiaque vers chacune des phases respiratoires a donc été réalisé. Ce recalage se base sur une descente de gradient. La métrique optimisée est la corrélation entre les intensités des deux images.

Le recalage de ces deux images était gêné par la présence de zones de fortes intensités, les os, dans le champ de vue. En effet, l’algorithme avait une tendance à concentrer ses efforts sur l’alignement des structures osseuses dans les deux images, ce qui ne garantissait pas une bonne correspondance au niveau du cœur. Pour résoudre ce problème, un modèle de segmentation par apprentissage profond a été développé, de manière à obtenir un masque de la silhouette du cœur sur le scanner respiratoire.

Le jeu de données SegTHOR⁷ a été utilisé dans cet objectif. Il s’agit d’un jeu de 40 scanner thoraciques sur lesquels ont été segmentés manuellement le cœur, ainsi que l’aorte, l’œsophage, la trachée (figure 4.5). Pour réaliser cette segmentation de manière automatique, un réseau de neurones de type U-Net a été entraîné en 2D selon sur les coupes axiales (coupes de l’axe supérieur-inférieur). Le modèle entraîné réalisait des scores de Dice moyen en segmentation de 0.91 pour le cœur, 0.62 pour l’œsophage, 0.84 pour la trachée, et 0.82 pour l’aorte (figure 4.5). Ces scores se situent assez largement en deçà de l’état de l’art⁸, mais sont suffisants dans le cadre de notre application. En effet, le but de cette segmentation était simplement d’extraire un masque du cœur pour guider le recalage.

Le recalage des deux images se déroule en deux étapes. Une première optimisation non-masquée permet l’alignement grossier des deux anatomies. Lors d’une deuxième étape d’optimisation, le masque obtenu par segmentation est dilaté et détermine la zone de l’image thoracique dans laquelle est calculée la métrique du recalage rigide.

Cette méthode d’alignement des images a été évaluée par comparaison avec des recalages manuels réalisés par deux experts. Ainsi, 31 recalages issus des données de sept patients ont été réalisés avec la méthode automatique, et comparés aux recalages réalisés et corrigés manuellement par deux experts. La distance moyenne entre deux points correspondants du maillage de la surface du myocarde, propagés avec l’une ou l’autre des transformations, a permis d’évaluer le désaccord entre deux méthodes. Ainsi, la distance moyenne entre les recalages produits par les experts et la méthode automatique était de $4.8(\pm 2.7)$ mm pour le premier expert et $5.8(\pm 4.4)$ mm pour le second. La distance moyenne mesurée entre les recalages des deux experts était, quant à elle, de $6.6(\pm 5.0)$ mm en moyenne. Il est intéressant de noter que tous les recalages ainsi considérés étaient visuellement satisfaisants. Cette expérience montre que le recalage du CT cardiaque vers le CT respiratoire est une tâche complexe, pour laquelle la méthode proposée permet un recalage auto-

7. LAMBERT et al., “SegTHOR : Segmentation of Thoracic Organs at Risk in CT images”, 2020

8. QAYYUM et al., “Hybrid 3D-ResNet Deep Learning Model for Automatic Segmentation of Thoracic Organs at Risk in CT Images”, 2020

SegTHOR: Segmentation of THoracic Organs at Risk in CT images

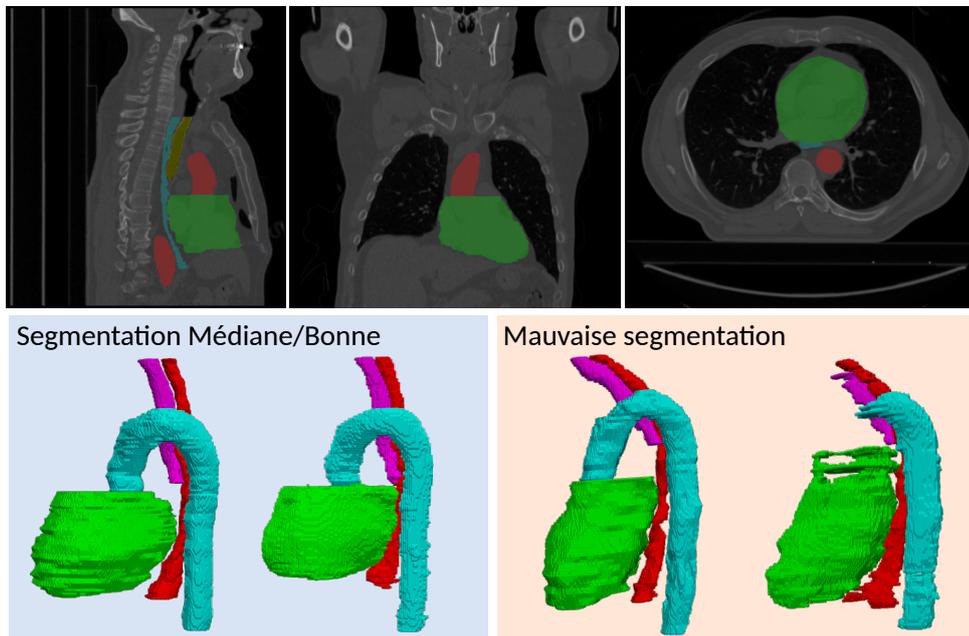


FIGURE 4.5 : Entraînement d'un modèle de segmentation sur le jeu de données SegTHOR. En haut, présentation du jeu de données : segmentation du cœur (vert), de l'aorte (rouge), de la trachée (jaune) et de l'oesophage (bleu). En bas, deux exemples de vérités terrain et de tentatives de segmentation. Dans chaque cas, la vérité terrain est à gauche.

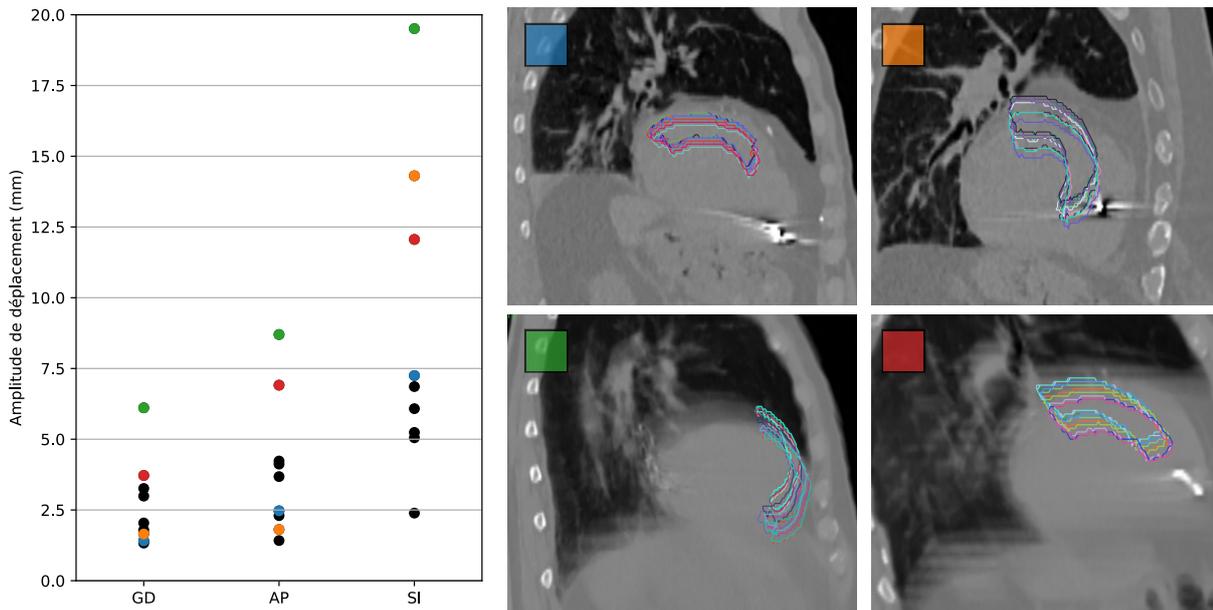


FIGURE 4.6 : Amplitudes de déplacements de la cible dûs à la respiration. Les positions possibles de la cible, pour les patients présentant les plus grandes amplitudes maximales de déplacement, sont représentées à droite et identifiées par leurs couleurs sur le graphe.

matique dont la précision reste à améliorer, mais qui produit des erreurs moyennes d'amplitudes comparables à l'incertitude inter-experts.

La figure 4.6 montre les amplitudes de déplacements respiratoires de la cible selon chaque axe. Ces déplacements, représentés par les transformations obtenues après les recalages, ont été évalués de l'ordre de 2.7 mm (GD), 4.0 mm (AP), et 8.8 mm (SI) en moyenne pour les patients rennais. L'amplitude maximale de déplacement 3D de la cible a été estimée à 9.3 mm en moyenne, avec un minimum de 2.7 mm et un maximum de 21.5 mm. On remarque une amplitude de déplacements plus importante selon l'axe supérieur-inférieur, ce qui correspond au déplacement du diaphragme lors de la respiration.

Les déplacements cardio-respiratoires de la cible peuvent donc avoir des amplitudes importantes. Il est de plus à noter que ces mouvements peuvent avoir un impact géométrique particulièrement important de par la forme de la cible. En effet, puisqu'elle correspond à une partie du myocarde, elle est généralement très «plate». Un mouvement, même faible, suivant l'axe orthogonal à la cible, peut augmenter de façon significative le volume occupé par celle-ci. Enfin, la spécificité de ces mouvements à chaque patient rend nécessaire l'adaptation des traitements au cas par cas.

4.2 Techniques de compensation des mouvements

Plusieurs méthodes permettent de prendre en compte les mouvements d'une cible en radiothérapie, qu'elles soient «passives», avec la prise en compte du mouvement dans la définition de la cible, ou «actives», grâce à des dispositifs de suivi pendant l'irradiation, tels que mis en œuvre par le CyberKnife. De par les spécificités de la RATV (mouvements cardio-respiratoires, séance unique...), il est nécessaire de préciser les conditions de leur mise en œuvre et de les évaluer. Dans cette section, nous présentons les quatre principaux modes de gestion des mouvements : deux méthodes passives, avec la définition de marges géométriques et l'utilisation d'un volume englobant la cible (ITV), et deux méthodes actives, avec le suivi et la synchronisation de l'irradiation.

En radiothérapie, on définit le terme de cible clinique (*Clinical Target Volume*, CTV) comme le volume qui doit être traité pour obtenir l'effet clinique recherché. C'est donc ce volume qui doit recevoir l'intégralité de la dose prescrite. Un certain nombre d'incertitudes doivent être prises en considération pour parvenir à cet objectif d'irradiation du CTV : positionnement imparfait du patient, incertitudes du système de traitement, et mouvements de la cible durant le traitement. On définit donc un volume de planification (*Planning Target Volume*, PTV), qui doit inclure des marges permettant de pallier toutes les incertitudes géométriques décrites précédemment, et donc d'assurer une bonne couverture dosimétrique du CTV.

4.2.1 Définition de marges géométriques

Historiquement, l'approche de compensation des mouvements de la cible la plus utilisée en radiothérapie repose sur la définition de marges géométriques autour du CTV. Si celles-ci sont souvent déterminées empiriquement (par observation des amplitudes des déplacements à compenser, sur le patient traité ou un ensemble de patients), un formalisme a été proposé par M. Van Herk⁹, pour intégrer rigoureusement les dynamiques de mouvement de la cible, et sa probabilité de présence en tout point, à la construction du PTV. La méthode telle que décrite dans l'étude originelle de Van Herk et al. est la suivante :

$$M_{PTV} = \alpha\Sigma + \beta\sigma - \beta\sigma_p \quad (4.1)$$

Elle permet de calculer un vecteur M_{PTV} qui représente la taille des marges à ajouter selon les trois axes (des marges anisotropiques sont ainsi envisageables). Dans cette équation, Σ , σ et σ_p , sont des vecteurs qui représentent les différentes incertitudes liées au traitement par radiothérapie. Le vecteur Σ contient les écarts-types des erreurs systématiques, soient celles qui sont commises lors de chaque séance dans le traitement du patient. Il convient en effet de rappeler que la plupart des traitements en radiothérapie oncologique sont délivrés sur plusieurs séances. Les erreurs systématiques incluent donc par exemple des erreurs commises dans la délimitation initiale de la cible, qui influent sur toutes les séances ultérieures. Le vecteur σ représente l'écart-type des erreurs aléatoires, ou survenant au cours d'une seule séance. Cela englobe les erreurs

9. HERK et al., "The probability of correct target dosage", *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2000

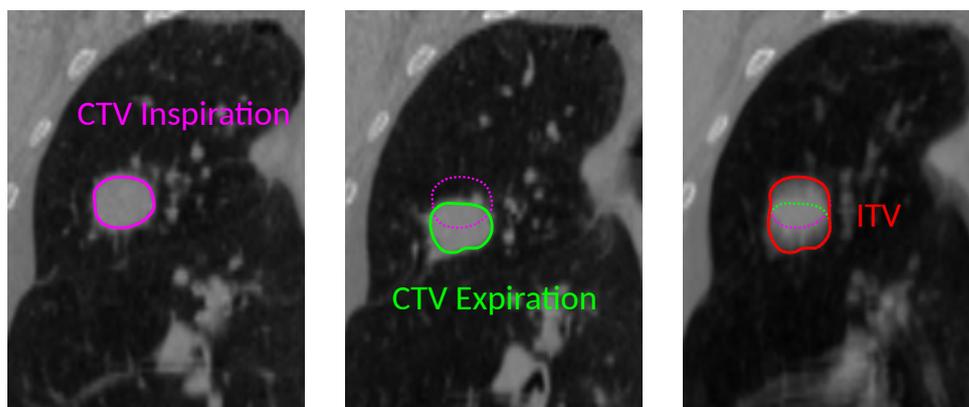


FIGURE 4.7 : Exemple de construction d'un ITV pour une lésion pulmonaire.

de positionnement du patient et de mouvement de la cible. Enfin, σ_p représente la largeur de la pénombre selon chaque axe, qui est définie comme la zone de la matrice de dose qui contient des doses comprises entre 20% et 80% de la dose prescrite. Les termes α et β sont des constantes déterminées empiriquement. De nombreuses méthodes dérivées de ce formalisme ont vu le jour en radiothérapie^{10,11}.

Dans le contexte de la RATV, ce formalisme n'a pas encore été adapté pour les contraintes particulières liées au mode de traitement. Plusieurs études ont décrit l'utilisation de marges empiriques, afin de compenser les mouvements cardio-respiratoires. Ces marges sont alors déduites, pour chaque patient, de l'estimation de l'amplitude de déplacement de la cible par l'imagerie.

4.2.2 Définition d'un volume englobant (ITV)

Une méthode classique de prise en compte des mouvements d'une cible en radiothérapie est la construction d'un volume cible interne (*Internal Target Volume*, ITV) précédant le PTV. On définit l'ITV comme le volume minimal contenant le CTV à tout instant en considérant ses mouvements. La figure 4.7 représente ce concept de manière schématique avec un exemple en radiothérapie pulmonaire. En pratique, il est généré en considérant l'union de la délimitation de la cible à différentes positions.

La construction d'un ITV dans le cadre de la RATV consiste à évaluer les positions possibles de la cible au moyen des imageries dynamiques cardiaque et respiratoire, et à déterminer un volume englobant toutes ces positions^{12,13}. Il s'agit d'une méthode volontairement très conservatrice, qui

10. THOMAS et al., "An evaluation of the mid-ventilation method for the planning of stereotactic lung plans", *Radiotherapy and Oncology*, 2019

11. VANDER VEKEN et al., "Incorporation of tumor motion directionality in margin recipe", *Physica Medica*, 2021

12. CUCULICH et al., "Noninvasive Cardiac Radiation for Ablation of Ventricular Tachycardia", *New England Journal of Medicine*, 2017

13. LLOYD et al., "Clinical Experience of Stereotactic Body Radiation For Refractory Ventricular Ta-

ne prend pas en compte les probabilités de présence très faibles de la cible en certains points de l'ITV, et génère un volume cible maximaliste. À cet ITV sont ensuite adjointes d'autres marges, qui reflètent les autres incertitudes (e.g., positionnement du patient).

4.2.3 Suivi d'un marqueur

Outre les méthodes passives de gestion des mouvements décrites précédemment, il existe des méthodes de compensation active. Certains systèmes permettent ainsi un suivi, ou *tracking* en temps réel de la cible pendant le traitement, pour que le faisceau d'irradiation suive ses déplacements.

La principale technologie permettant un tel suivi est le CyberKnife (figure 4.8.a), qui permet un suivi des mouvements respiratoires. Ce dispositif repose sur un Linac monté sur un bras robotique, permettant une mobilité tout autour du patient. Le robot est couplé avec un système d'imagerie rayon X stéréoscopique, ainsi qu'un système de suivi optique de marqueurs lumineux surfaciques, positionnés sur le thorax du patient de manière à en suivre la respiration. Pour pouvoir suivre en temps réel le déplacement d'une cible, classiquement pulmonaire, le CyberKnife établit une corrélation entre la position d'un marqueur radio-opaque, visible sur l'imagerie rayon X et qui doit être placé non loin de la cible, et les mouvements des diodes surfaciques placées sur le thorax du patient. Une fois que le système a calculé un modèle de mouvement qui prédit la position de la cible en fonction de la position des diodes, il se sert de ces dernières pour asservir la position du faisceau.

Dans le contexte de la RATV, l'objectif d'un système de tracking est de suivre les mouvements de la cible causés par la respiration, voire par la contraction cardiaque. Le CyberKnife semble donc proposer une alternative intéressante aux techniques passives de gestion des déplacements. Il existe cependant un prérequis principal à l'utilisation du CyberKnife : la présence durant le traitement d'un marqueur radio-opaque proche de la cible, et qui suit les mêmes mouvements. Pour le traitement des cancers, il est parfois possible de placer des fiduciaires, tels que des billes d'or, à proximité des tumeurs pour servir de marqueurs. Cette méthode n'est pas applicable simplement pour la RATV, et il faut donc se servir d'un autre marqueur. La plupart des traitements de RATV réalisés au CyberKnife et renseignés dans la littérature ont été guidés par la sonde du DAI¹⁴¹⁵. Celle-ci est implantée à la pointe du ventricule droit chez la plupart des patients, et est bien visible sur l'imagerie rayon X du CyberKnife (figure 4.8.b).

Si de nombreux patients ont été traités selon cette méthode, aucune étude n'a pour l'instant démontré la qualité du suivi de la cible par le CyberKnife durant le traitement. En effet, le CyberKnife établit une correspondance entre les mouvements des marqueurs perçus sur l'imagerie rayon X et les mouvements des diodes placées sur le thorax du patient, qui sont suivies en temps réel. Il ne peut donc pas suivre la dynamique cardiaque, qui n'est pas perceptible sur les marqueurs surfaciques, et peut être perturbé par l'impact du mouvement cardiaque sur le marqueur. De plus,

chycardia in Advanced Heart Failure Patients”, *Heart Rhythm*, 2019

14. NINNI et al., “Stereotactic Radioablation for Ventricular Tachycardia in the Setting of Electrical Storm”, *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, 2022

15. NEUWIRTH et al., “Stereotactic radiosurgery for ablation of ventricular tachycardia”, *EP Europace*, 2019

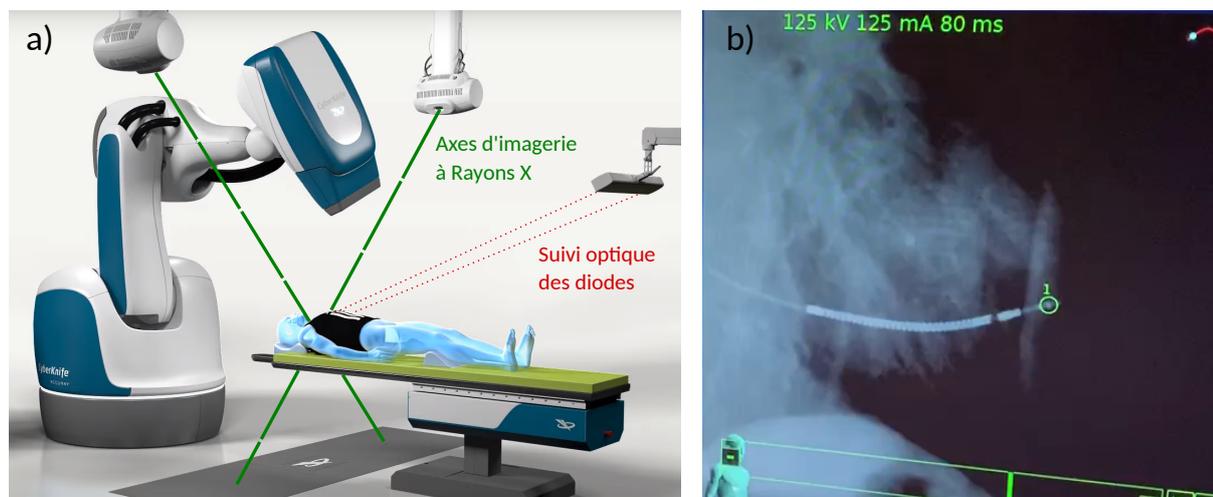


FIGURE 4.8 : Tracking de la cible en RATV, a) Appareil de traitement CyberKnife (*image : Accuray*), b) Visualisation de la sonde du DAI sur l'imagerie rayons X

la sonde du DAI étant située dans le ventricule droit, il est possible qu'elle n'ait pas la même dynamique de mouvement que la cible de RATV¹⁶. Cette dernière problématique a été considérée au cours d'une étude décrite plus loin dans ce chapitre.

Enfin, le fait que la sonde soit le seul marqueur de suivi de la cible, et l'éloignement entre ces deux objets, implique que les rotations de la cible ne peuvent être correctement prises en compte par le système. Une étude de Piccolo et al.¹⁷ menée sur fantôme physique a montré que la couverture de la cible permise par un traitement avec suivi de la cible par le Cyberknife restait acceptable à la condition de l'ajout d'une marge géométrique qui compense les rotations.

4.2.4 Synchronisation du faisceau d'irradiation

La synchronisation, ou *gating*, est une autre méthode active de compensation des mouvements d'une cible en radiothérapie. Elle consiste à n'activer le rayon ionisant que lorsque la cible se trouve dans la zone de dose élevée. Cette technique implique donc une visualisation en temps réel des déplacements de la zone ciblée.

Ce type de méthode a été documenté par Mayinger et al.¹⁸ dans la première publication décrivant le traitement d'un patient en TV soutenue à l'aide d'un IRM-linac. L'IRM-linac est une machine de traitement radio-oncologique constituée d'un accélérateur linéaire couplé à un imageur

16. KNYBEL et al., "Real-time measurement of ICD lead motion during stereotactic body radiotherapy of ventricular tachycardia", *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, 2021

17. PICCOLO et al., "Phantom study of stereotactic radioablation for ventricular tachycardia (STRAMI-VT) using Cyberknife Synchrony Respiratory Tracking System with a single fiducial marker", *Physica Medica*, 2022

18. MAYINGER, KOVACS et al., "First magnetic resonance imaging-guided cardiac radioablation of sustained ventricular tachycardia", *Radiotherapy and Oncology*, 2020

à résonnance magnétique. Ce couplage permet de guider le traitement de radiothérapie avec des images en temps réel de la zone à traiter acquises par l'IRM. Il s'agit d'un équipement très coûteux et encore rare dans les centres de radiothérapie. Dans le cas de Mayinger et al., les images IRM prises en temps réel ont permis aux cliniciens de mettre en place un suivi du dôme du diaphragme, qui montrait les mouvements de la cible avec la respiration du patient, et commandait l'activation et la désactivation du rayon. Des recherches menées au Centre Médical Universitaire d'Utrecht, en collaboration avec Elekta, fabricant d'un modèle d'IRM-linac, montrent qu'une synchronisation du traitement avec les mouvements cardio-respiratoire de la cible, en estimant sa position en temps réel grâce aux imageries, serait possible^{19,20}.

L'équipe de Marti-Almor et al.²¹ a documenté le traitement d'un patient en utilisant un linac sans IRM et une technique de synchronisation. La synchronisation se faisait alors en utilisant un marqueur externe (Varian Medical Systems Inc, RGSC) pour la respiration.

Enfin, une étude publiée en 2022 a démontré la viabilité, en terme de dose délivrée, d'une synchronisation du traitement avec un signal ECG transmis à un modèle de linac du constructeur Varian²².

Les méthodes de synchronisation sont donc plus rarement mises en place, de par le matériel très spécifique qu'elles nécessitent, mais permettent de réduire le volume cible en assurant un suivi du mouvement respiratoire, voire cardio-respiratoire.

Ainsi, il existe différentes méthodes de gestion des mouvements en RATV, qui dépendent fortement des systèmes utilisés. Deux de ces méthodes ont été particulièrement étudiées au cours de cette thèse : (i) L'approche ITV, qui peut s'appliquer aux traitements réalisés sur les systèmes les plus répandus, c'est à dire les linacs standards, (ii) Le suivi d'un marqueur réalisé par Cyberknife, qui est une technique assez largement utilisée pour la RATV.

4.3 Comparaisons des méthodes de génération de l'ITV

À Rennes, les neuf premiers patients ont été traités en utilisant des techniques de type ITV sur un appareil de type C-Arm Linac. Pour chacun de ces patients, deux séries d'images scanner (4D-CT) ont été acquises afin de visualiser le cycle cardiaque et le cycle respiratoire. Chacune de ces deux séries était composée de 10 images.

19. AKDAG et al., "First experimental exploration of real-time cardiorespiratory motion management for future stereotactic arrhythmia radioablation treatments on the MR-linac", *Physics in Medicine & Biology*, 2022

20. HUTTINGA et al., "Real-time myocardial landmark tracking for MRI-guided cardiac radio-ablation using Gaussian Processes", *Physics in Medicine & Biology*, 2023

21. MARTÍ-ALMOR et al., "Noninvasive ablation of ventricular tachycardia with stereotactic radiotherapy in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy", *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 2020

22. REIS et ROBAR, "Evaluation of the feasibility of cardiac gating for SBRT of ventricular tachycardia based on real-time ECG signal acquisition", *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 2022

Avant l'introduction de l'outil de délinéation et du processus de recalages automatiques décrits ci-avant, la construction d'un PTV pour les patients admis à Rennes se déroulait en plusieurs étapes manuelles. D'abord, la cible était délinéée sur les deux phases extrêmes du cycle cardiaque. L'union des deux volumes résultant de ces délinéations était considérée comme l'ITV cardiaque. Le scanner cardiaque moyenné était ensuite recalé vers les deux phases extrêmes du cycle respiratoire sur le scanner thoracique. L'union des deux volumes ainsi propagés était considérée comme l'ITV cardio-respiratoire. Enfin, cet ITV était étendu de marges de 3 mm pour former le PTV.

Cette façon de procéder permettait une approche clinique qui restait pratique, malgré l'étape fastidieuse des deux délinéations de cible, mais qui ne prenait pas en considération l'intégralité des images disponibles.

Devant les données cliniques de la littérature sur la variabilité inter-patients des mouvements cardio-respiratoires, il est apparu nécessaire de gérer ceux-ci avec plus de finesse. Le développement de la méthode, décrite en 4.1, d'estimation automatique des mouvements de la cible, a permis la création d'un processus de génération automatique d'ITV et de PTV à partir de toutes les phases des imageries dynamiques cardiaque et respiratoire (figure 4.9). Les techniques de recalages décrites en section 4.1 sont utilisées pour propager la cible à chacune des phases du scanner dynamique cardiaque. L'union des volumes ainsi propagés, considéré comme l'ITV cardiaque, est ensuite propagé à chacune des phases du scanner dynamique respiratoire. L'union de ces volumes forme alors l'ITV cardio-respiratoire.

Si cette méthode est en théorie la plus robuste pour la construction d'un ITV, elle est peu réalisable en clinique en l'absence d'outils dédiés, puisqu'elle nécessite une grande quantité de recalages et/ou de délinéations.

4.3.1 Méthodes comparées

Une étude a été menée, pour évaluer la dégradation du traitement qu'implique la considération d'un moins grand nombre de phases des cycles cardiaque et respiratoire pour la construction de l'ITV²³. Plusieurs approches ont donc été considérées, utilisant un nombre variable de phases des imageries dynamiques. Un récapitulatif de ces différentes approches est présenté en figure 4.10. Elles consistent à considérer soit l'ensemble des phases d'une acquisition dynamique (*card_10ph* et *resp_10ph*), soit les deux phases extrêmes (*card_2ph* et *resp_2ph*), soit une unique phase cardiaque (fin de diastole). Dans ce dernier cas, qui est retrouvé dans la littérature^{24,25,26}, le mouvement cardiaque n'est pas considéré. Les deux phases extrêmes ont été sélectionnées, pour

23. BELLEC, RIGAL, HERVOUIN et al., "Cardiac radioablation for ventricular tachycardia : Which approach for incorporating cardiorespiratory motions into the planning target volume?", *Physica Medica*, 2022

24. CUCULICH et al., "Noninvasive Cardiac Radiation for Ablation of Ventricular Tachycardia", *New England Journal of Medicine*, 2017

25. ROBINSON et al., "Phase I/II Trial of Electrophysiology-Guided Noninvasive Cardiac Radioablation for Ventricular Tachycardia", *Circulation*, 2019

26. LLOYD et al., "Clinical Experience of Stereotactic Body Radiation For Refractory Ventricular Tachycardia in Advanced Heart Failure Patients", *Heart Rhythm*, 2019

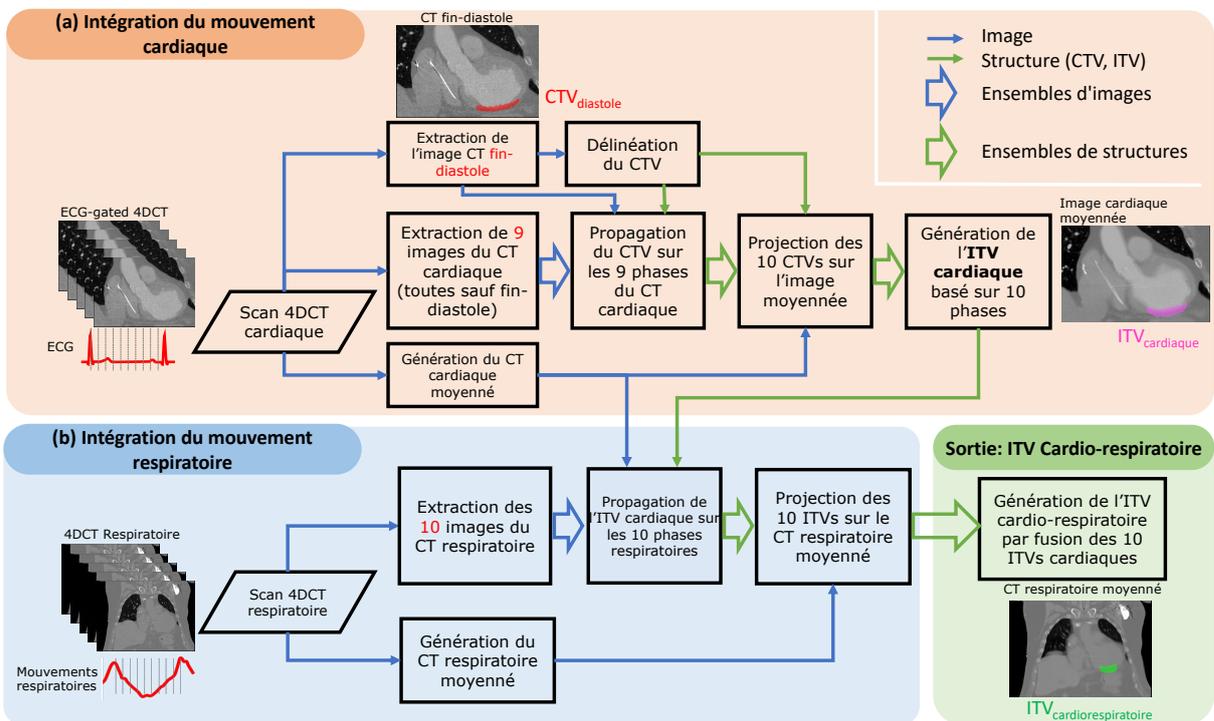


FIGURE 4.9 : Processus automatique de génération du volume cible prenant en compte les mouvements de la cible spécifiques au patient.

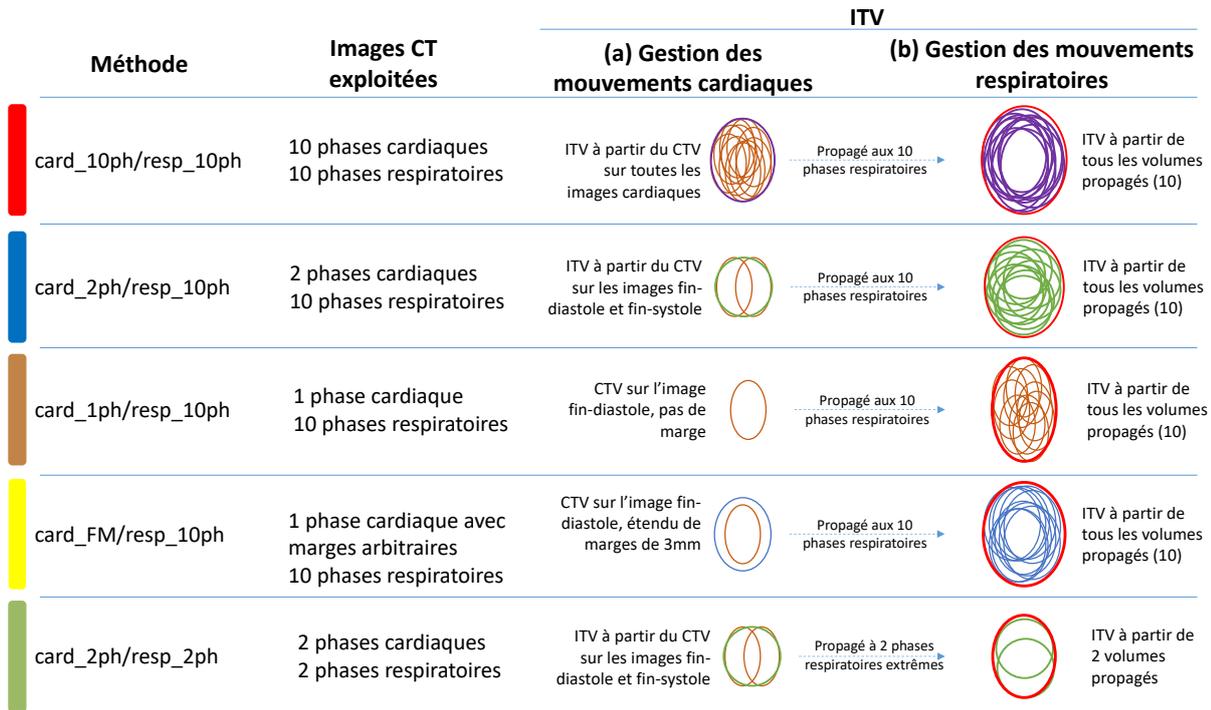


FIGURE 4.10 : Différentes méthodes de génération d'ITV comparées dans cette étude.

chaque cas, comme les phases dans lequel le volume du ventricule gauche est soit le plus élevé (fin de diastole), soit le plus réduit (fin de systole). Une méthode de gestion des mouvements cardiaques par marge fixe isotrope de 3 mm autour du CTV a également été évaluée. En effet, cette pratique a été décrite dans la littérature²⁷, et a l'avantage de simplifier grandement la construction de l'ITV.

Les données de 4 patients, accessibles au moment de l'étude, ont été exploitées. Pour chacun des patients, des volumes cibles ont été générés selon chacune des configurations décrites en figure 4.10. Les propagations des scanners cardiaques vers les scanners respiratoires ont été réalisés suivant la méthode décrite en section 4.1.2. Les volumes ainsi créés ont été comparés de manière géométrique, puis des plans de traitements ont été optimisés à partir de chacun d'eux pour réaliser une comparaison dosimétrique.

La configuration nommée *card_10ph/resp_10ph*, a été choisie dans ces travaux comme la méthode de référence pour la création d'ITV. Il s'agit de la méthode, décrite en figure 4.9, utilisant toutes les phases de l'imagerie cardiaque et respiratoire. Les évaluations géométriques des différentes méthodes s'appuient sur le calcul d'un score de couverture (*coverage*, C_g , figure 4.11a) à maximiser, et d'un score de débordement (*spill*, S_g) à minimiser. Dans chaque cas, l'évaluation du score de C_g ou de S_g d'une méthode consiste à comparer le volume correspondant avec le

27. GIANNI et al., "Stereotactic arrhythmia radioablation for refractory scar-related ventricular tachycardia", *Heart Rhythm*, 2020

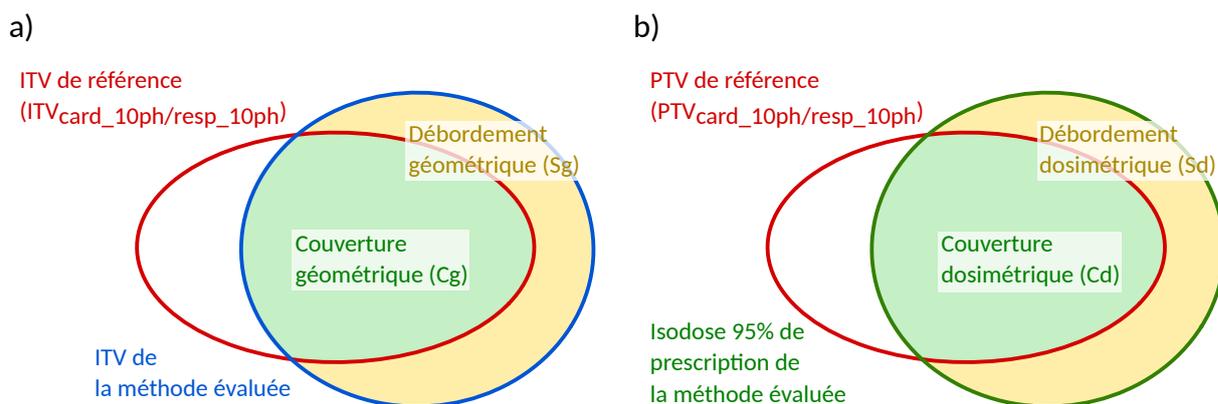


FIGURE 4.11 : Indicateurs géométriques et dosimétriques de conformité. **a)** Indicateurs géométriques de conformité du volume cible avec le volume de référence **b)** Indicateur dosimétriques de conformité de l'isodose 95% avec le PTV de référence.

volume de référence de la méthode *card_10ph/resp_10ph*. Cette approche présentera donc, par construction de l'étude, les meilleurs résultats.

Afin d'évaluer l'impact dosimétrique de ces mesures géométriques, des plans de traitement ont été optimisés dans chacun des cas. À partir de chaque ITV, un PTV a été généré en lui ajoutant des marges de 3 mm. Ces marges correspondent à la pratique clinique du CLCC Eugène Marquis, et correspondent à une incertitude de positionnement mesurée sur les traitements en radiothérapie.

Les plans de traitements ont été optimisés et normalisés avec les mêmes contraintes : 95% du PTV devait recevoir 95% de la dose prescrite, soit 23.75 Gy. Les volumes contenus dans les isodoses 23.75 Gy des plans de traitement ainsi optimisés ont été comparés au PTV de la méthode *card_10ph/resp_10ph* pour évaluer les différentes méthodes de construction des volumes cibles. De la même manière que pour l'évaluation géométrique, un indicateur de couverture C_d et un indicateur de débordement S_d ont été utilisés pour évaluer les différentes approches (figure 4.11b). Des indicateurs dosimétriques plus génériques ont également été évalués, avec la dose minimale reçue par 95% du PTV ($D_{95\%PTV}$), ainsi que la dose minimale reçue par 50% du cœur sain ($D_{50\%Heart}$).

4.3.2 Résultats

Les résultats de calcul des indicateurs géométriques pour les quatre patients sont présentés en figure 4.12. On constate que le meilleur score de C_g , hormis la méthode de référence, est obtenu par la méthode *card_FM/resp_10ph* à marges fixes. Cependant, cette couverture s'accompagne d'un score élevé de S_g , montrant que les cibles générées sont très volumineuses. Parmi les autres méthodes, seule la méthode *card_2ph/resp_10ph* parvient à obtenir un score de C_g supérieur à 90% dans la moitié des cas.

Les volumes des PTV sont représentés en figure 4.13. Ils confirment que l'introduction de

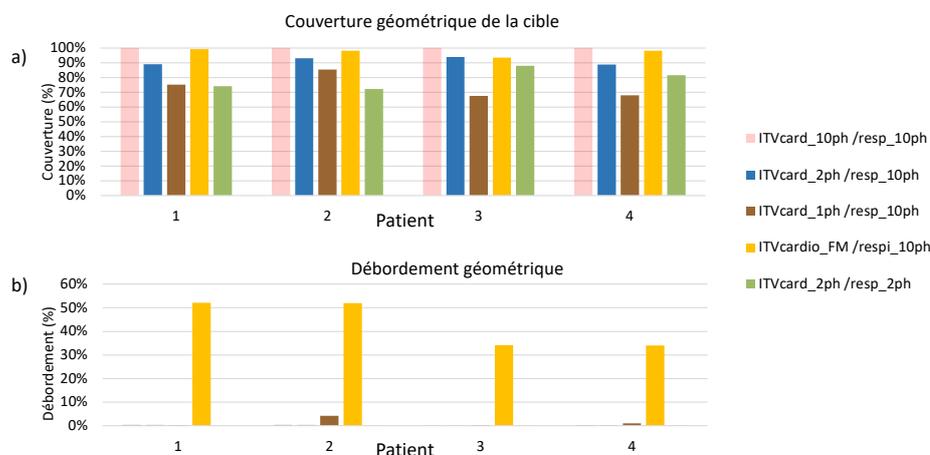


FIGURE 4.12 : Valeurs des indicateurs géométriques calculés pour chaque méthode.

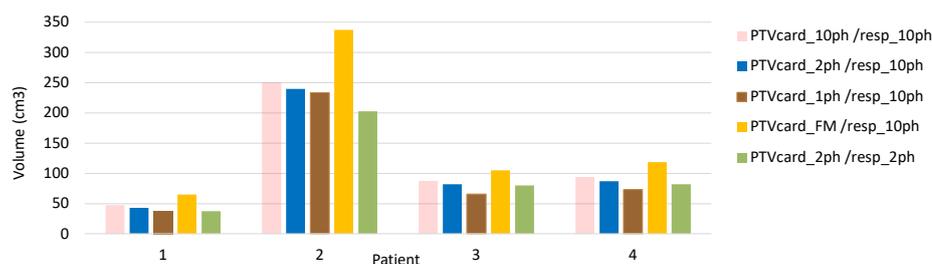


FIGURE 4.13 : Volumes des PTV pour chaque méthode de construction du volume cible.

marges fixes, pour compenser le mouvement cardiaque, avec la méthode *card_FM/resp_10ph* résulte toujours en un volume plus large que la référence. Dans les autres cas, les volumes sont logiquement plus réduits à mesure que moins d'images sont utilisées pour les produire.

Pour illustration, les distributions de doses associées aux plans de traitements optimisés pour chaque patient, à partir des PTV obtenus en utilisant la méthode *card_10ph/resp_10ph*, sont présentées en figure 4.14. Les indicateurs dosimétriques de couverture et de débordement ont été calculés pour chacune des méthodes. Les résultats sont présentés en figure 4.15. De la même manière que pour les indices géométriques, la méthode *card_FM/resp_10ph* obtient le plus haut score sur les indices de couverture, avec un score de couverture $C_d = 99\%$ en moyenne, ainsi qu'un $D95\%_{PTV} = 26.3 Gy$. Cette excellente couverture est encore une fois à relativiser avec les scores de débordement, qui montrent une sur-irradiation des tissus sains en utilisant cette méthode ($S_d = 35\%$, $D50\%_{Heart} = 3.8 Gy$, avec des valeurs de 5.1 Gy pour les patients 1 et 2). Parmi les autres méthodes, la meilleure couverture est atteinte avec l'approche *card_2ph/resp_10ph* ($C_d = 96\%$). La moins bonne couverture correspond à l'approche *card_1ph/resp_10ph* ($C_d = 89\%$,

$D_{95\%PTV} = 21.5 Gy$). Toutes les méthodes à l'exception de la méthode *card_FM/resp_10ph* ont permis de conserver une $D_{50\%Heart} < 5 Gy$, qui est la contrainte de dose utilisée pour le cœur sain dans l'étude RAVENTA²⁸.

4.3.3 Discussion et conclusion

En conclusion de cette étude, la méthode *card_FM/resp_10ph* a montré, sur les quatre patients inclus, sa capacité à couvrir correctement la cible par rapport à une méthode prenant en compte explicitement tous les déplacements. Cependant, cette bonne couverture était systématiquement accompagnée d'une sur-irradiation des tissus alentours. L'utilisation de marges fixes n'est donc pas à recommander, et il est préférable de caractériser les mouvements de la cible spécifiquement pour chaque patient. Parmi les autres méthodes, l'approche *card_1ph/resp_10ph* a engendré les scores de couverture les plus faibles. Cette approche représente la pratique clinique, documentée dans la littérature, qui ne considère pas les mouvements cardiaques. Il est important de constater que ce choix a des conséquences sur la couverture de la cible.

L'approche *card_2ph/resp_10ph* est l'approche qui permet de conserver une couverture acceptable de la cible, tout en simplifiant le processus. En effet, le fait de ne considérer que deux des images du cycle cardiaque signifie la suppression de plusieurs étapes de recalage déformable ou de délimitation, complexes à mettre en œuvre en clinique. Enfin, l'approche *card_2ph/resp_2ph* va plus loin dans la simplification de la construction des volumes cibles, mais ne permet pas d'accéder à des scores de couverture aussi satisfaisants, montrant que les mouvements respiratoires ne peuvent être caractérisés par leurs seules deux phases extrêmes.

Cette étude n'a été réalisée que sur les données de 4 patients. Il faudrait agrandir cette population à l'avenir pour pouvoir en tirer des conclusions plus généralisables.

Enfin et surtout, il convient de rappeler que cette étude s'est concentrée sur la technique de prise en compte des mouvements par ITV. Il est à prévoir que d'autres approches, notamment celles dites *Mid-Position*, correspondant à l'utilisation de la position la plus probable de la cible, permettent de meilleurs compromis.

Cette étude a été publiée à la conférence SFRO 2021²⁹, et a fait l'objet d'un article publié dans *Physica Medica*³⁰.

28. BLANCK et al., "Radiosurgery for ventricular tachycardia", *Clinical Research in Cardiology*, 2020

29. BELLEC, RIGAL, JAKSIC et al., "Cardio-respiratory ITV for cardiac radioablation in case of ventricular tachycardia", *Radiotherapy & Oncology*, 2021

30. BELLEC, RIGAL, HERVOUIN et al., "Cardiac radioablation for ventricular tachycardia : Which approach for incorporating cardiorespiratory motions into the planning target volume?", *Physica Medica*, 2022

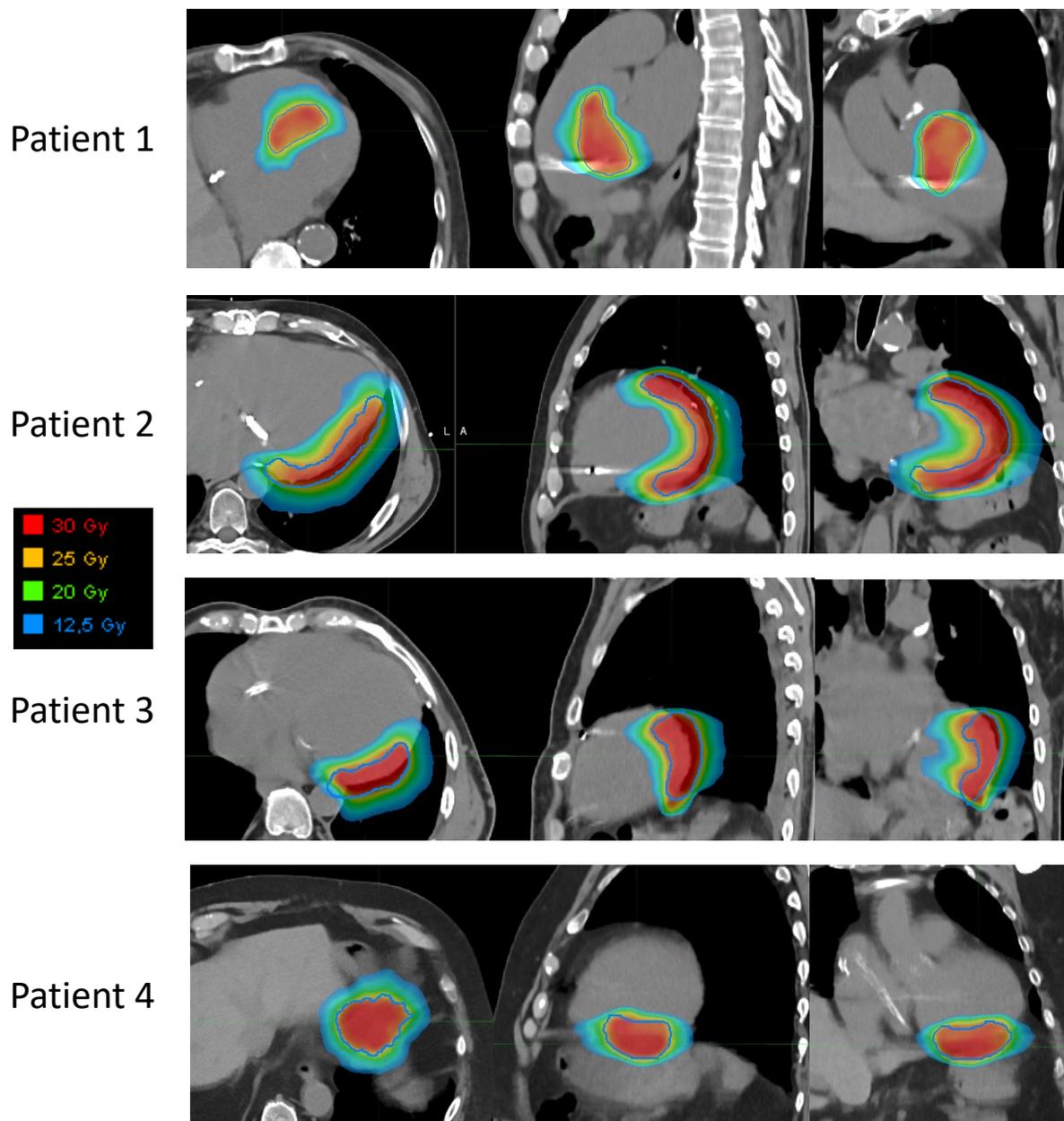


FIGURE 4.14 : Pour chaque patient, distribution de dose associée au volume généré à partir de la méthode *card_10ph/resp_10ph*, représentée sur le scanner respiratoire moyenné. La ligne bleue représente le PTV.

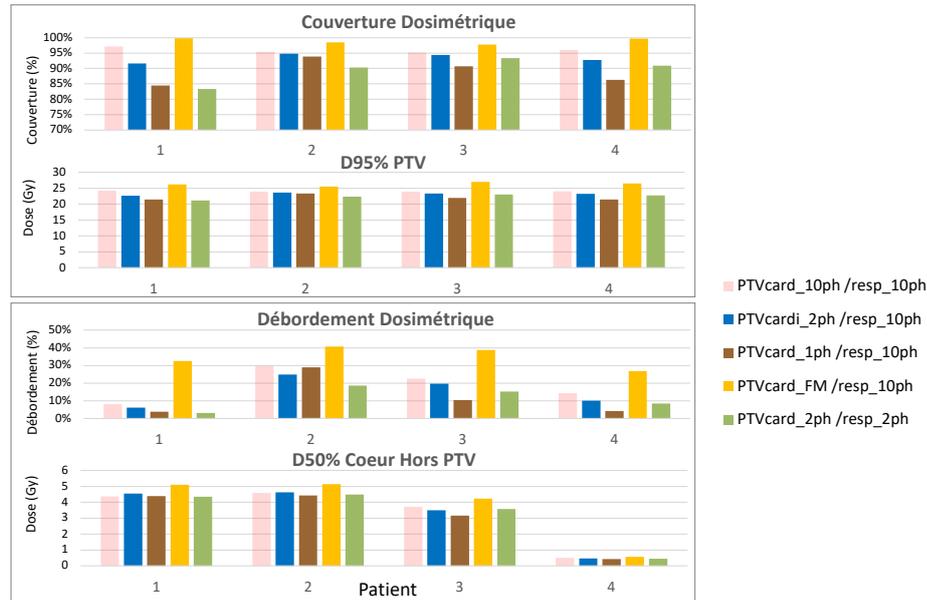


FIGURE 4.15 : Valeurs des indicateurs dosimétriques calculés pour chaque méthode.

4.4 Évaluation du suivi par l'utilisation de la sonde du DAI

L'appareil CyberKnife a également été considéré à Rennes pour les traitements de RATV, tout comme dans la littérature^{31,32}. L'intérêt de cette modalité de traitement est a priori, grâce au suivi respiratoire, de s'affranchir au moins partiellement des problématiques de génération d'ITV citées précédemment, et de parvenir à une irradiation plus ciblée. Le suivi est réalisé grâce à la localisation sur des images rayons X d'un marqueur radio-opaque proche de la cible, dont les déplacements sont corrélés avec ceux de diodes placées sur le thorax du patient. Dans le cas de la RATV, la sonde du DAI est le marqueur radio-opaque le plus couramment utilisé³³. L'utilisation de sondes temporaires a déjà été rapportée dans la littérature³⁴, mais reste minoritaire.

La sonde du DAI est alors considérée comme représentative des mouvements de la cible, cette dernière étant invisible sur les imageries rayons X. Avant de considérer la mise en œuvre d'un suivi de la sonde du DAI par le CyberKnife, il faut s'assurer que la sonde et la cible bougent de la

31. NINNI et al., "Stereotactic Radioablation for Ventricular Tachycardia in the Setting of Electrical Storm", *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, 2022

32. NEUWIRTH et al., "Stereotactic radiosurgery for ablation of ventricular tachycardia", *EP Europace*, 2019

33. LYDIARD, BLANCK et al., "A Review of Cardiac Radioablation (CR) for Arrhythmias", *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2021

34. GIANNI et al., "Stereotactic arrhythmia radioablation for refractory scar-related ventricular tachycardia", *Heart Rhythm*, 2020

même façon chez les patients RATV, c'est-à-dire avec approximativement les mêmes amplitudes et directions. Cette supposition n'est pas garantie, puisque la sonde du DAI se trouve implantée à la pointe du ventricule droit, et est donc potentiellement éloignée de la cible, qui fait partie du myocarde du ventricule gauche. Une étude donc a été menée pour évaluer les disparités des déplacements de la sonde et de la cible sur des données patient.

Dans le cadre de cette étude, les données de 15 patients du CHU de Rennes ont été recueillies. Ce groupe incluait à la fois des patients RATV, et des patients admis au CHU pour d'autres pathologies, mais qui étaient équipés de DAI. L'un des critères d'inclusion de ces patients dans cette étude était la réalisation préalable d'une imagerie scanner cardiaque 4D telle que celle décrite en partie 4.1.1.

4.4.1 Méthode d'évaluation

La cible de RATV de chaque patient a été propagée sur chaque phase du scanner cardiaque, selon le processus de recalage décrit précédemment. Dans le cas des patients qui n'étaient pas admis au CHU pour une RATV, la cible était une cible fictive qui correspondait aux observations de volume et de localisation faites sur les véritables patients RATV.

Pour chacun des patients, la pointe de la sonde du DAI a été repérée manuellement sur chacune des dix images du cycle cardiaque.

La correspondance des mouvements de la sonde et du centre de masse de la cible a été évaluée par la métrique d'erreur moyenne absolue (*Mean Absolute Error*, MAE) :

$$MAE = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \|D_{cible}(t_i) - D_{sonde}(t_i)\| \quad (4.2)$$

$D_{cible}(t)$ et $D_{sonde}(t)$ représentent respectivement les vecteurs entre la position moyenne et la position à l'instant t de la cible et de la sonde (figure 4.16). La MAE représente donc la différence moyenne entre le déplacement des deux objets par rapport à leur position moyenne. La distance moyenne au cours du temps entre la sonde et la cible, notée d , a également été mesurée dans chacun des cas.

Pour compenser les incertitudes de positionnement de la cible, par rapport à la sonde, un processus de génération d'un volume cible intermédiaire, qui compenserait ces incertitudes de suivi par le même principe d'un ITV, a été développé. Ce processus est schématisé en figure 4.17. Il consiste à englober dans le volume cible toutes les positions possible de la cible relativement à la sonde. Le volume ainsi généré est nommé «ITV de suivi».

4.4.2 Résultats et discussion

Le résultat des calculs de ces métriques est présenté en figure 4.18. On observe tout d'abord que la distance entre la sonde et la cible dépasse fréquemment (12 patients sur 15) les 50 mm (distance moyenne (min.-max.) : $d = 65.7$ (19.3-119.9)mm). Cette distance est le seuil maximal recommandé par Accuray, le constructeur du CyberKnife, pour un suivi fiable du marqueur. Le score de MAE

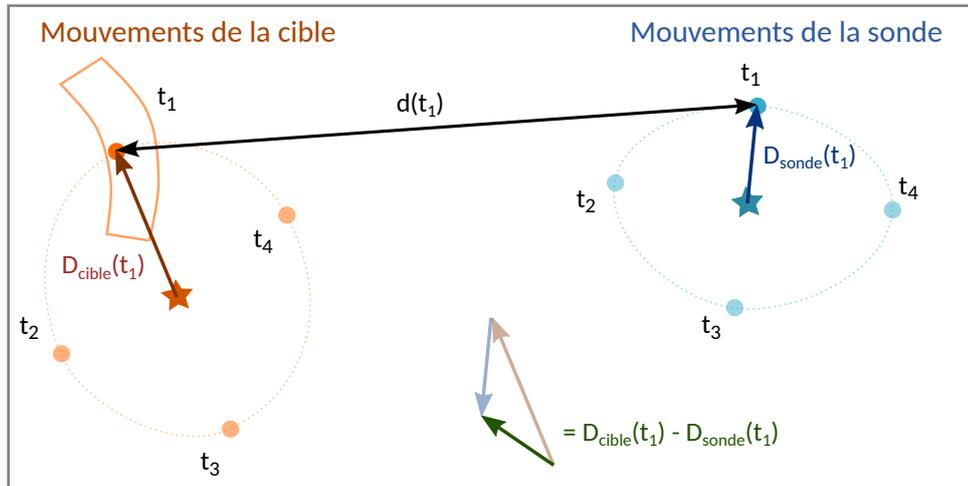


FIGURE 4.16 : Métriques utilisées pour évaluer la cohérence entre les mouvements de la sonde du DAI et de la cible.

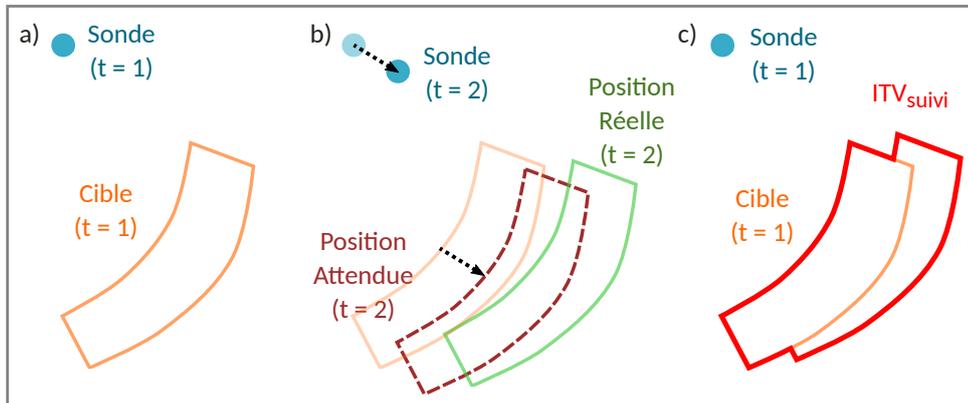


FIGURE 4.17 : Processus de génération de l'ITV de suivi. a) Le volume cible est localisé par rapport à la sonde. b) La différence de dynamique entre la sonde et la cible peut causer des incertitudes dans la position estimée de la cible. c) L'ITV de suivi est généré à partir des différentes positions observées de la cible par rapport à la sonde.

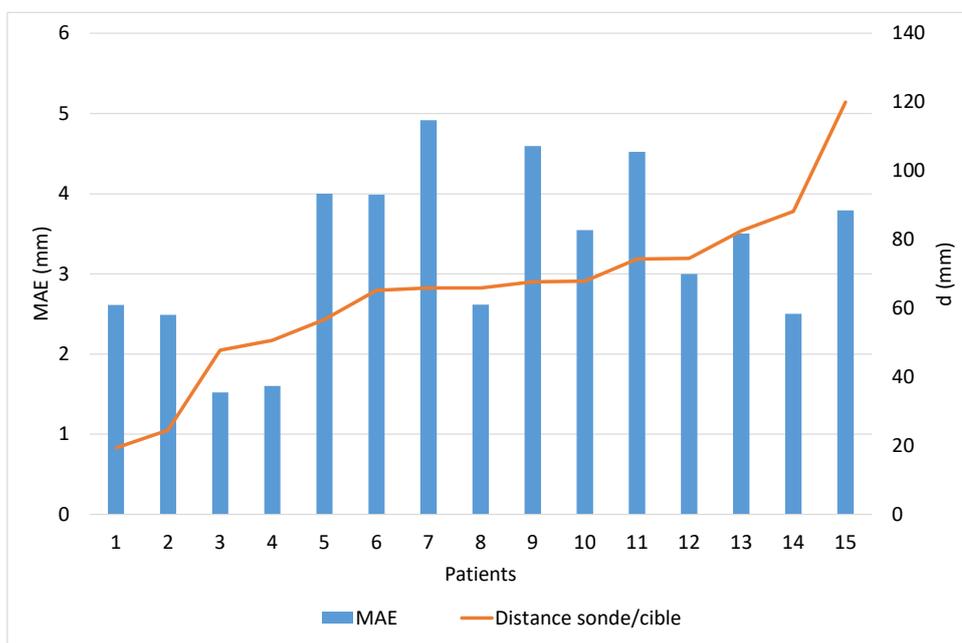


FIGURE 4.18 : Distance sonde-cible et score de MAE pour chaque patient, ordonnés suivant la distance entre la cible et la sonde du DAI.

moyen est de 3.2 (1.5-4.9)mm. Les différences de mouvement entre la sonde et la cible ne sont donc pas négligeables et doivent être prises en compte.

L'ITV de suivi a été construit pour chacun des patients. La figure 4.19 représente la taille des volumes cibles ainsi créés. On constate que l'extension à un ITV de suivi constitue une croissance de 100.7% en moyenne par rapport au CTV. Cette augmentation importante montre la conséquence directe de ces différences de mouvements. En supposant que le CyberKnife parvienne à suivre parfaitement les mouvements de la sonde, la position de la cible connaîtra des incertitudes.

Cette étude, présentée à l'ESTRO 2022³⁵ et à la JESFC 2023³⁶, a donc permis de mettre en évidence une divergence des mouvements de la cible de RATV et de la sonde du DAI chez certains patients. Cette divergence, si elle est négligée, peut mener à une dégradation de la couverture de la cible. La construction d'un ITV de suivi peut résoudre ce problème, mais s'accompagne d'une augmentation importante du volume cible. Une étude dosimétrique de l'impact de cette approche reste à mener.

35. RIGAL, BELLEC, HERVOUIN, LEDERLIN, BENALI et al., "MO-0474 Using the ICD lead as a tracking surrogate for cardiac radioablation", *Radiotherapy and Oncology*, 2022

36. RIGAL, BELLEC, HERVOUIN, LEDERLIN, DE CREVOISIER et al., "Motion discrepancies between cardiac target and ICD lead, and their impact on target volume for cardiac radioablation", *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*, 2023

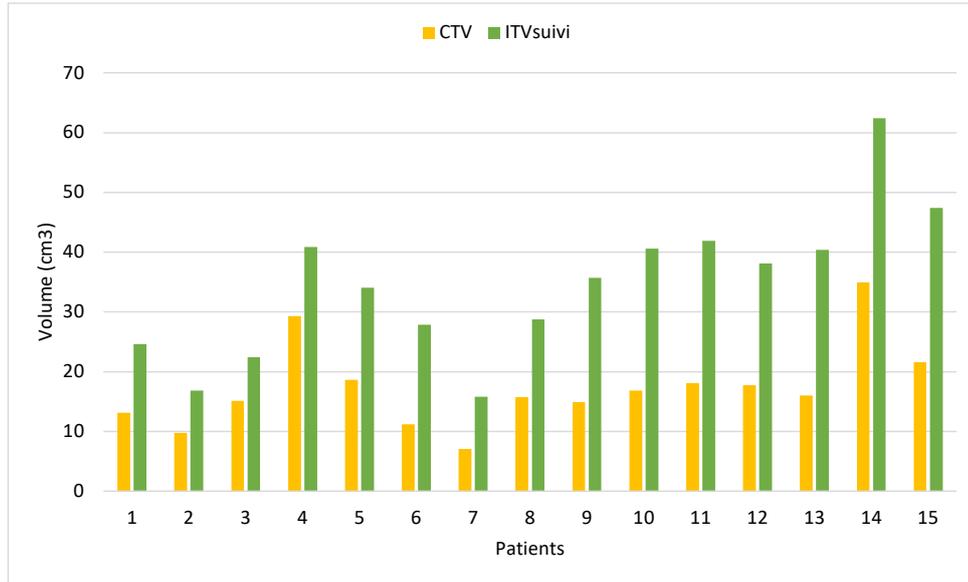


FIGURE 4.19 : Volume des CTV et ITV de suivi pour chaque patient.

4.5 Conclusion et perspectives

Les études présentées dans ce chapitre ont montré l'importance de considérer les mouvements cardio-respiratoire en RATV. Ces mouvements sont spécifiques à chaque patient et parfois de grande amplitude. L'imagerie dynamique doit être exploitée au maximum, pour prévenir les incertitudes de positionnement de la cible et améliorer la fiabilité du traitement. Deux approches ont été proposées, pour quantifier et compenser les incertitudes dans un cadre d'irradiation sur C-Arm (par l'utilisation d'un ITV) et sur CyberKnife, qui sont les deux appareils de traitement disponibles à Rennes. Cependant, beaucoup d'aspects sont encore à explorer.

L'étude de comparaison des méthodes ITV décrite au chapitre 4 ne considère pas l'aspect temporel du mouvement de la cible. En effet, l'évaluation des différentes méthodes se fait relativement à un ITV maximaliste, et sans prendre en compte la couverture réelle de la cible une fois en mouvement. Une approche de modélisation temporelle de la probabilité de présence de la cible en radiothérapie oncologique³⁷ a montré la possibilité d'une nette réduction de la dose reçue par les organes à risques, en prenant en compte les probabilités de présence de la cible en tout point, plutôt qu'avec une méthode ITV. La RATV étant par définition un traitement dans lequel les organes à risque sont souvent proches de la cible, il paraît pertinent de suivre une approche comparable.

L'étude sur les mouvements de la sonde a mis en évidence l'importance de considérer les différences entre les dynamiques du marqueur et de la cible en RATV. Cependant, elle ne permet pas d'évaluer les conséquences de ces divergences sur la délivrance de la dose.

37. REN et NIU, "A temporo-spatial description of moving tumor and organs by the probability of presence time proportion", *Physics in Medicine and Biology*, 2022

Il apparaît alors nécessaire de développer une méthode d'évaluation dynamique de l'accumulation de dose sous différentes conditions de mouvements et de méthodes de gestion des déplacements. C'est l'objet du chapitre suivant.

Points-clés

- Les mouvements de la cible causés par la respiration et les battements du cœur sont spécifiques à chaque patient et doivent être considérés.
- Plusieurs méthodes de gestion des mouvements sont utilisées dans la littérature.
- Dans le cas d'un traitement sur C-Arm Linac avec une méthode d'ITV, l'utilisation de deux images extrêmes du cycle cardiaque et de dix images du cycle respiratoire, qui est une méthode utilisable en clinique, apparaît comme un bon compromis.
- Dans le cas d'un traitement au CyberKnife, il faut prendre en compte les différences de déplacements entre le marqueur et la cible.
- Il reste à déterminer une méthode d'intégration des dynamiques de mouvement pour évaluer plus précisément les techniques de gestion du mouvement.

MODÈLE DYNAMIQUE POUR LA SIMULATION DU TRAITEMENT

5.1 Modèle dynamique cardio-respiratoire

Comme vu dans les chapitres précédents, les caractéristiques individuelles spécifiques aux patients, notamment la position de la cible et les mouvements cardio-respiratoires, ont des conséquences majeures sur le traitement de RATV. De la même façon, plusieurs méthodes sont utilisées en clinique pour prendre en compte les mouvements, que ce soit lors de la planification du traitement (ITV, marges probabilistes, marges fixes...), ou lors de sa délivrance (repositionnement par imagerie, synchronisation, suivi...), et l'intérêt de ces méthodes dépend des caractéristiques individuelles des patients. Il serait donc particulièrement intéressant d'être capable de simuler, pour un patient donné, l'utilisation des approches et d'estimer la dose délivrée aux structures d'intérêt.

Les mouvements des tissus lors d'un traitement par radiothérapie affectent la distribution de la dose reçue. Cependant, cet impact sur la dose cumulée pendant la séance de traitement est peu documenté dans le contexte de la RATV. Au-delà de la RATV, plusieurs publications apportent des éléments concernant l'impact des mouvements en radiothérapie oncologique¹². Une étude conduite par Omid et al.³ exploite des imageries dynamiques cardiaques et respiratoires afin de prendre en compte les mouvements du cœur dans le calcul de la toxicité au ventricule gauche induite par une radiothérapie du poumon.

L'objectif de ces travaux est donc de générer un modèle dynamique spécifique au patient, qui permette la simulation de traitements RATV, et l'estimation de la dose cumulée reçue localement, en prenant en compte les mouvements cardio-respiratoires du patient. Ce modèle doit aussi permettre de simuler les principales caractéristiques du traitement : repositionnement du patient, suivi, synchronisation, éventuelles erreurs... L'objectif est alors, en simulant des traitements RATV grâce au modèle, d'optimiser chaque traitement, en sélectionnant la méthode de gestion des mouvements la plus pertinente, en fonction des caractéristiques du patient et des systèmes de

1. REN et NIU, "A temporo-spatial description of moving tumor and organs by the probability of presence time proportion", *Physics in Medicine and Biology*, 2022

2. PASTOR-SERRANO et al., "A probabilistic deep learning model of inter-fraction anatomical variations in radiotherapy", *Physics in Medicine and Biology*, 2023

3. OMIDI et al., "Effects of respiratory and cardiac motion on estimating radiation dose to the left ventricle during radiotherapy for lung cancer", *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 2022

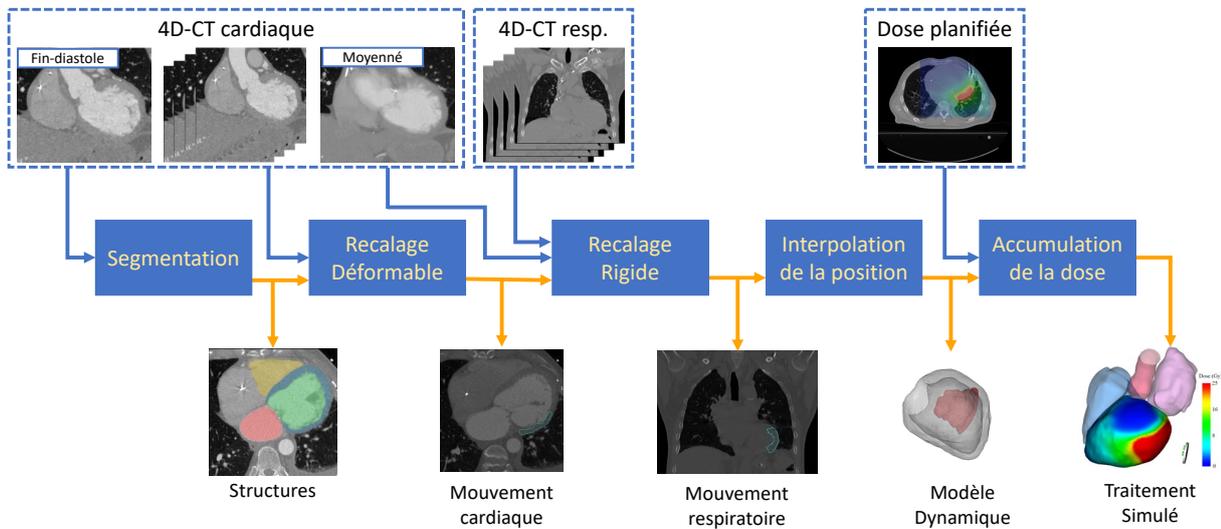


FIGURE 5.1 : Processus de génération du modèle dynamique.

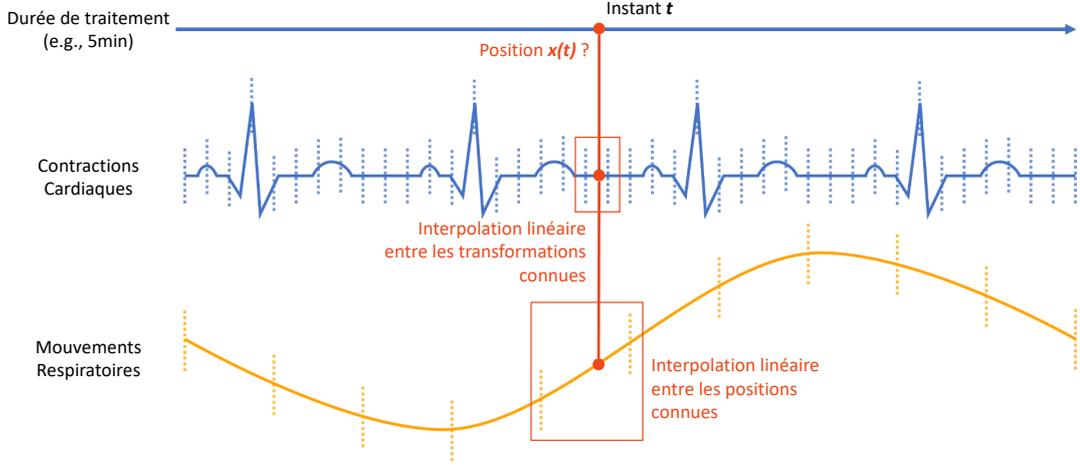
traitement disponibles, pour optimiser la couverture de la cible et l'épargne des organes à risques.

Une approche de génération d'un modèle dynamique a donc été développée, à partir des scanners dynamiques cardiaques et respiratoires. Les déplacements des différentes structures cardiaques sont estimés puis reproduits dans une simulation qui y intègre la matrice de dose et les caractéristiques du traitement. Ainsi, cette approche de modélisation doit permettre d'estimer l'impact des mouvements de la cible sur la dose reçue à l'aide de données patients. Un fantôme physique simple, simulant les mouvements cardiaques et respiratoires, a été mis en œuvre et exploité à travers des expériences d'irradiation, de façon à évaluer la capacité du modèle numérique à mesurer l'impact du mouvement sur la dose délivrée.

5.1.1 Génération du modèle

Le processus de génération du modèle et de simulation d'un traitement RATV est représenté en figure 5.1.

Le modèle dynamique est généré à partir de l'anatomie du patient considéré. Une première étape de segmentation des structures cardiaques est donc nécessaire, et est réalisée en utilisant le modèle d'apprentissage profond décrit au chapitre 2. De même, la cible est importée à partir du système de délimitation décrit au chapitre 3. Les volumes de ces structures sont ensuite échantillonnés en un ensemble de points, espacés uniformément au sein de chaque segmentation. Ces points sont soumis à des mouvements cardio-respiratoires estimés à partir des imageries dynamiques réalisées sur le patient, avec les méthodes décrites au chapitre 4. Il est alors considéré que ces deux images dynamiques sont représentatives des mouvements du patient sur l'ensemble de la durée du traitement simulé (de quelques minutes à quelques dizaines de minutes). Suivant les méthodes décrites au chapitre 4, les mouvements des structures causés par les contractions


 FIGURE 5.2 : Interpolation de la position des structures cardiaques à l'instant t .

cardiaques sont ainsi estimés en recalant la phase segmentée du scanner dynamique cardiaque à chacune des autres phases par la méthode des démons. De la même façon, les mouvements causés par la respiration sont estimés en recalant l'image moyennée du scanner cardiaque de manière rigide sur chaque phase du scanner dynamique respiratoire.

Afin d'estimer la position des structures d'intérêt à tout instant durant la simulation, suivant une résolution temporelle choisie, une interpolation est réalisée entre les transformations déformables et rigides correspondant aux déplacements cardio-respiratoires. À tout instant, la position de chaque point est interpolée linéairement entre les positions connues correspondant aux phases des scanners cardiaque et respiratoire. Ce fonctionnement est représenté en figure 5.2 et peut être formulé comme suit, où $x(t)$ est la position d'un point de la structure étudiée à l'instant t :

$$x(t) = \text{linear}(T_r(D_c(x, t), t_{-1,r}), T_r(D_c(x, t), t_{1,r})) \quad (5.1)$$

$$\text{Avec : } D_c(x, t) = \text{linear}(D_c(x, t_{-1,c}), D_c(x, t_{1,c})) \quad (5.2)$$

$$t_{-1,c} = \lfloor \frac{t}{\tau_c} \rfloor \text{mod} N_c; t_{1,c} = (t_{-1,c} + 1) \text{mod} N_c \quad (5.3)$$

$$t_{-1,r} = \lfloor \frac{t}{\tau_r} \rfloor \text{mod} N_r; t_{1,r} = (t_{-1,r} + 1) \text{mod} N_r \quad (5.4)$$

Où t est l'instant considéré, $t_{-1,c}$, $t_{1,c}$ et $t_{-1,r}$, $t_{1,r}$ sont les phases (indices) des CT cardiaque et respiratoire les plus proches (avant et après) de t , τ est la durée entre deux phases imagées, extraite des fichiers DICOM, N_c et N_r sont les nombres de phases des 4D-CT cardiaque et respiratoire. La fonction *linear* correspond à une interpolation linéaire entre deux points.

Grâce à ce principe, la dynamique des structures d'intérêt d'un patient peut être simulée pendant une durée souhaitée avec la précision voulue.

5.1.2 Simulation du traitement

Des traitements RATV peuvent être simulés en utilisant le modèle dynamique ainsi généré. Pour ce faire, après optimisation du plan de traitement sur le TPS, la matrice de dose associée est importée et combinée au modèle, en associant à chaque instant un point de de la structure cardiaque étudiée à la dose correspondante spatialement dans la matrice de dose.ⁱ Il est alors possible de simuler les deux principales caractéristiques d'une séance de traitement :

- Le positionnement du patient : différents modes de positionnement sont rencontrés en clinique, le plus classique reposant sur une imagerie CBCT. L'intégration de ce positionnement est directement transposable en déplaçant le modèle dans l'espace 3D. Des erreurs de positionnement peuvent ainsi être simulées et leur impact quantifié.
- L'éventuelle exploitation d'un dispositif actif de gestion des mouvements : l'utilisation d'un suivi ou d'une synchronisation peut être simulée, respectivement en décalant la matrice de dose suivant la position d'un point de référence, tel que la sonde du DAI, ou en suspendant le cumul de dose le temps correspondant à une désactivation du faisceau.

Le processus de simulation du dépôt de dose dépend alors de l'appareil chargé de la délivrance du traitement. Si les résultats présentés dans ce chapitre portent sur un traitement avec un C-arm Linac, tel que réalisé à Rennes, le modèle proposé peut aussi être exploité pour simuler un traitement avec un CyberKnife.

Traitement au C-Arm Linac

Dans le cas d'un traitement au C-Arm Linac, le patient doit être positionné au mieux pour que son anatomie corresponde à la configuration de l'image de planification. Après cette étape de positionnement, l'appareil délivre le traitement sans mécanisme actif de suivi ou de synchronisation. Pour simuler cette modalité de traitement, la matrice de dose est superposée au modèle dynamique, et la dose reçue à chaque instant par chaque point est accumulée. La durée de l'exposition simulée du modèle est choisie de manière à représenter un temps d'irradiation réaliste en RATV : de 5 à 10 minutes. Dans nos expériences, la dose est accumulée avec une résolution temporelle de 30 ms.

Ce mode de simulation repose sur plusieurs simplifications.

La matrice de dose est optimisée une seule fois, sur l'image de planification. Cette image est obtenue en moyennant le 4D-CT respiratoire. La configuration anatomique sur laquelle est calculée la dose en tout point n'est donc pas une configuration réaliste à un instant t . Cette supposition est cependant intuitivement cohérente, puisque les erreurs de calcul de dose qu'elle induit sont vraisemblablement compensées au cours du temps d'irradiation. Pour minimiser cette incertitude, un calcul de la matrice de dose pour chacune des 10 phases du 4D-CT respiratoire pourrait être envisagée dans le futur. La matrice de dose utilisée à chaque instant serait alors celle correspondant à la configuration anatomique la plus proche de celle du modèle.

Une deuxième simplification sur laquelle repose cette méthode concerne le mode de délivrance des rayons. En pratique, l'appareil délivre les rayons en faisant tourner une source de radiations

selon un arc autour du patient. Il n'est donc pas réaliste de considérer que l'intégralité de la matrice de dose est délivrée à chaque instant. Cette approximation peut être diminuée en prenant en compte les arcs dans la simulation. Cependant, elle peut être considérée comme négligeable au regard du rapport entre le temps d'irradiation (plusieurs minutes ou dizaines de minutes) et les fréquences cardiaques et respiratoires.

Le fonctionnement de l'accumulation de dose permet également de simuler une erreur de positionnement initial du patient, en décalant la dose dans le sens inverse de l'erreur. Cette approche sera exploitée au chapitre suivant, pour évaluer, a posteriori, la dose reçue par un patient.

Traitement au CyberKnife

Le traitement RATV au CyberKnife fait usage de la fonctionnalité de tracking de l'appareil. Celui-ci génère un modèle de corrélation des mouvements de la sonde du DAI avec ceux de diodes placées sur le thorax du patient. Deux types de simulation pourront être entrepris, en fonction des suppositions choisies concernant le fonctionnement du CyberKnife :

1. On suppose que le CyberKnife ne fait que suivre les mouvements respiratoires. Cette supposition est étayée par le fait que les diodes, qui servent à la génération du modèle de tracking du CyberKnife, sont disposées sur le thorax du patient et ne suivent que ses mouvements respiratoires. Dans des travaux menés dans l'équipe⁴, il a été montré que, lors de l'optimisation du modèle de corrélation à partir de la position de la sonde, la composante cardiaque du mouvement est considérée comme du bruit. La simulation de traitement RATV peut alors être réalisée en faisant suivre les mouvements respiratoires à la matrice de dose, sans considérer les mouvements cardiaques.
2. On suppose que le CyberKnife soit capable de suivre la sonde du DAI dans ses mouvements cardio-respiratoires. Pour simuler ce fonctionnement avec le modèle, la position de la sonde de DAI est alors prise en compte lors du cumul de dose. Celle-ci est repérée sur chaque phase de l'imagerie 4D-CT cardiaque. Puis, à chaque instant, la position de la sonde est estimée par interpolation entre les positions connues. La matrice de dose est alignée avec la sonde au cours de la simulation, comme si le bras robotique effectuait le tracking de celle-ci.

5.2 Évaluation sur fantôme physique

Un fantôme physique cardio-respiratoire a été utilisé afin de valider les simulations de traitements RATV. Le fantôme a été développé dans le cadre du stage de Master 2 en physique médicale de Lucien Lemaire. Une photographie et un schéma dynamique du fantôme sont présentés en figure 5.3. Il est constitué de deux fantômes Quasar⁵. Chaque fantôme permet un mouvement rectiligne de

4. LEMAIRE et al., "Dosimetric impact of cardiac motions for CyberKnife stereotactic arrhythmia radioablation", *61èmes Journées Scientifiques de la SFPM*, 2023

5. Modus QA, London, Canada. (<https://modusqa.com>)

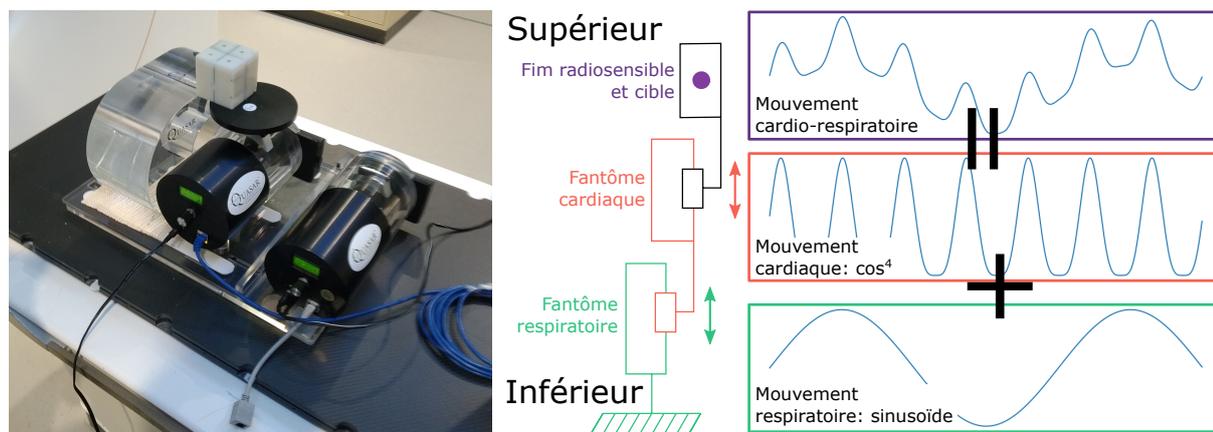


FIGURE 5.3 : Fantôme physique cardio-respiratoire.

sa partie mobile, paramétré selon des instructions transmises dans un fichier. Le premier fantôme est programmé avec un mouvement lent sinusoïdal (15 respirations par minute) qui représente le mouvement respiratoire. Le second fantôme, entraîné par le premier, est programmé avec un mouvement plus rapide et asymétrique (70 battements par minute, selon une fonction \cos^4), qui simule le mouvement cardiaque. Les mouvements des fantômes sont orientés selon l'axe supérieur-inférieur. Un insert cylindrique placé dans le second fantôme contient un film radiosensible de 140x55 mm, permettant de mesurer une dose de radiation reçue localement. Le film radiosensible est donc animé à la fois par un mouvement simulé cardiaque et respiratoire. Une sphère fictive de 3 cm de diamètre localisée au centre du film a été considérée comme cible des traitements, et a servi de référence pour l'optimisation du traitement sur TPS. Après positionnement du fantôme suivant le centre de la cible, les traitements ont été délivrés sur Linac Varian TrueBeam. Les film radio-sensibles utilisés noircissent en recevant des radiations. Une fois l'irradiation réalisée, la dose est mesurée en scannant le film radio-sensible, et en indexant les niveaux de gris mesurés sur la dose prescrite. L'ensemble de ces manipulations a été réalisé par Lucien Lemaire.

5.2.1 Simulations de traitements

L'évaluation du modèle numérique par le fantôme repose sur la réalisation d'expériences sur les deux outils dans la même configuration. Les résultats peuvent ensuite être comparés. Ainsi, plusieurs irradiations du fantôme ont été réalisées, en utilisant des volumes cibles différents, et avec plusieurs combinaisons d'amplitudes de mouvements cardiaques et respiratoires, pour chacune des irradiations. Le film radiosensible a ensuite été scanné et redimensionné en une matrice de 140x55 pixels.

Chacune de ces irradiations a également été simulée en utilisant le modèle numérique. Le scanner du fantôme a été utilisé pour déterminer la position initiale de la cible du traitement, et les paramètres de programmation des deux mouvements ont été utilisés afin de générer le modèle dynamique. La dose accumulée a été simulée pour une série de points situés à la surface du film

radiosensible.

Un total de 14 irradiations a été réalisé lors de ces expérimentations. Les amplitudes de mouvements cardiaques et respiratoires allaient chacune de 0 à 15 mm. Les plans de traitements ont été optimisés dans chaque cas pour que le volume cible reçoive une dose de 14 Gy lors d'un traitement au C-Arm Linac. Dans chaque cas, la dose mesurée sur le film radiosensible est comparée à la dose simulée sur la même zone par le modèle numérique. Lors de ces comparaisons, la dose mesurée sur le film est normalisée en utilisant pour borne la dose à l'isocentre sur le plan de traitement correspondant.

Cette comparaison repose sur le calcul de deux indicateurs. Le premier indicateur est l'erreur absolue moyenne (MAE) entre la dose simulée et la dose mesurée. Le second est un indicateur très utilisé pour vérifier la fiabilité d'une délivrance de dose en physique médicale : le *Gamma Pass Rate* (GPR). Pour mesurer la correspondance entre deux matrices de doses, cet indice associe à chaque pixel d'une matrice de dose le pixel de l'autre matrice qui est le plus proche en terme de localisation et de dose reçue. Des critères de distance et de dose déterminent alors quelles paires de pixels sont valides et comptabilisés dans le GPR, qui correspond au pourcentage de pixels ayant passé le test. Dans cette étude, le GPR a été calculé avec un critère local de dose de 3% de la dose prescrite, et un critère de distance de 2 mm, qui sont des valeurs classiques. Pour calculer le GPR comme la MAE, seuls les pixels recevant au moins 20% de la dose prescrite ont été considérés, pour ne pas considérer les faibles doses dont l'incertitude de mesure est élevée.

5.2.2 Résultats

Les expériences menées ont permis d'effectuer deux analyses : (i) l'évaluation de la capacité du modèle à estimer la dose reçue dans un contexte de mouvements cardio-respiratoires, en comparant la dose mesurée sur fantôme et la dose estimée par le modèle ; (ii) l'évaluation de l'impact des mouvements sur la dose délivrée, en comparant la dose planifiée à la dose mesurée par le fantôme ou estimée par le modèle.

Sur l'ensemble des expériences, la MAE médiane entre les doses mesurées sur le fantôme et celles simulées par le modèle était de 0.23 Gy (figure 5.4), avec une MAE maximale mesurée de 0.38 Gy, dans le pire cas (correspondant à une amplitude de 15 mm des mouvements cardiaques et respiratoires).

Des représentations visuelles des résultats sont présentées en figure 5.5. Des cartes de différence entre la dose simulée et la dose mesurée ont été générées, et des profils de dose ont été tracés sur la ligne centrale du film radiosensible. Les profils représentent le niveau de radiation reçu par le film radiosensible le long de l'axe des mouvements des fantômes. On constate sur ces profils que les tendances des deux doses sont similaires selon l'axe principal des mouvements, et que des différences y sont visibles sur le plateau des hautes doses, où elles apparaissent comme des bruits de mesure. En effet, le processus de mesure de la dose par film radiosensible repose sur des procédés qui introduisent des incertitudes, induisant une marge d'erreurs de 3 à 6%^{6,7}.

6. DEVIC et al., "Reference radiochromic film dosimetry", *Physica Medica*, 2016

7. MARROQUIN et al., "Evaluation of the uncertainty in an EBT3 film dosimetry system utilizing net

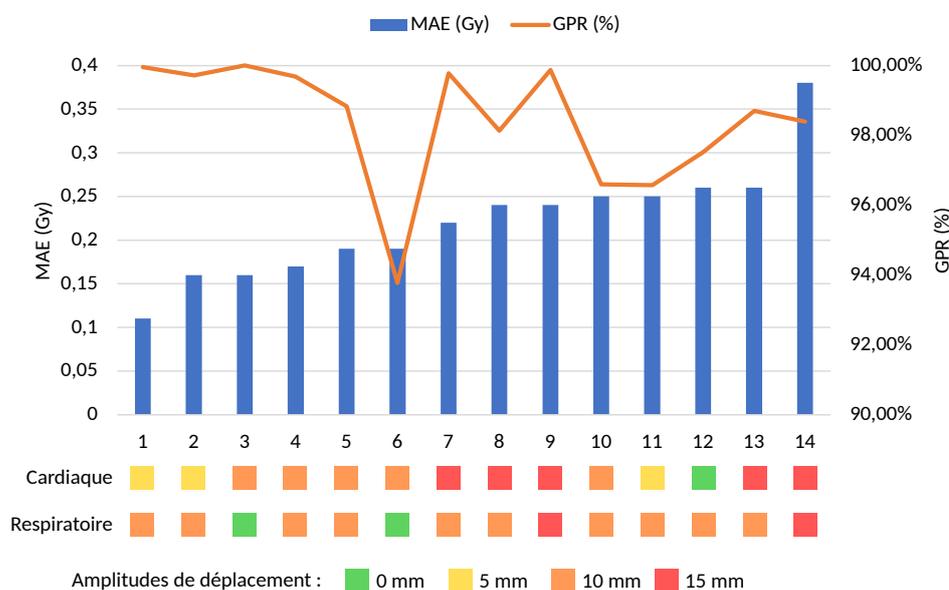


FIGURE 5.4 : MAE et GPR calculés entre la mesure du fantôme et la simulation du modèle pour chaque irradiation. Les différentes expériences sont ordonnées par ordre croissant de MAE. Les amplitudes de déplacements cardiaques et respiratoires pour chaque expérience sont indiquées en bas de la figure.

On observe sur les cartes de différences que les principales erreurs apparaissent à gauche et à droite de la cible, selon l'axe orthogonal au sens du mouvement. Sur chacune des cartes de différences, ces erreurs apparaissent dans le même sens, avec une sur-irradiation estimée à gauche, et une sous-irradiation estimée à droite. On remarque également que la MAE est faiblement corrélée à l'amplitude des mouvements (coefficient de corrélation de 0.55 entre la MAE et l'amplitude cardio-respiratoire). Une hypothèse permettant d'expliquer ces observations pourrait être l'alignement imparfait de l'axe de déplacement des fantômes.

Le GPR médian a été calculé à hauteur de 98.77% (min : 93.77%, max 100%). Aucune corrélation n'a été décelée entre le GPR et l'amplitude de mouvements, ni entre le GPR et la MAE dans ces expériences. Les scores de GPR élevés obtenus montrent que, dans le cas du fantôme, les approximations acceptées pour le calcul de dose par le modèle numérique sont viables. La simulation permet donc d'accéder à une bonne estimation de la dose réellement délivrée.

Les expériences sur fantôme ont également permis d'observer une première manifestation de l'impact des mouvements cardio-respiratoires sur la distribution de dose. En effet, une comparaison a pu être réalisée entre les doses planifiées avant les irradiations, donc sans considération des mouvements (dose « statique »), et les doses réellement reçues par le fantôme en mouvement. La MAE entre la dose planifiée et la dose mesurée par le fantôme est présentée en figure 5.6.a, en fonction de l'amplitude des mouvements cardio-respiratoires (somme des deux amplitudes). De même, la MAE entre la dose planifiée et celle mesurée par le modèle est représentée. La MAE ainsi

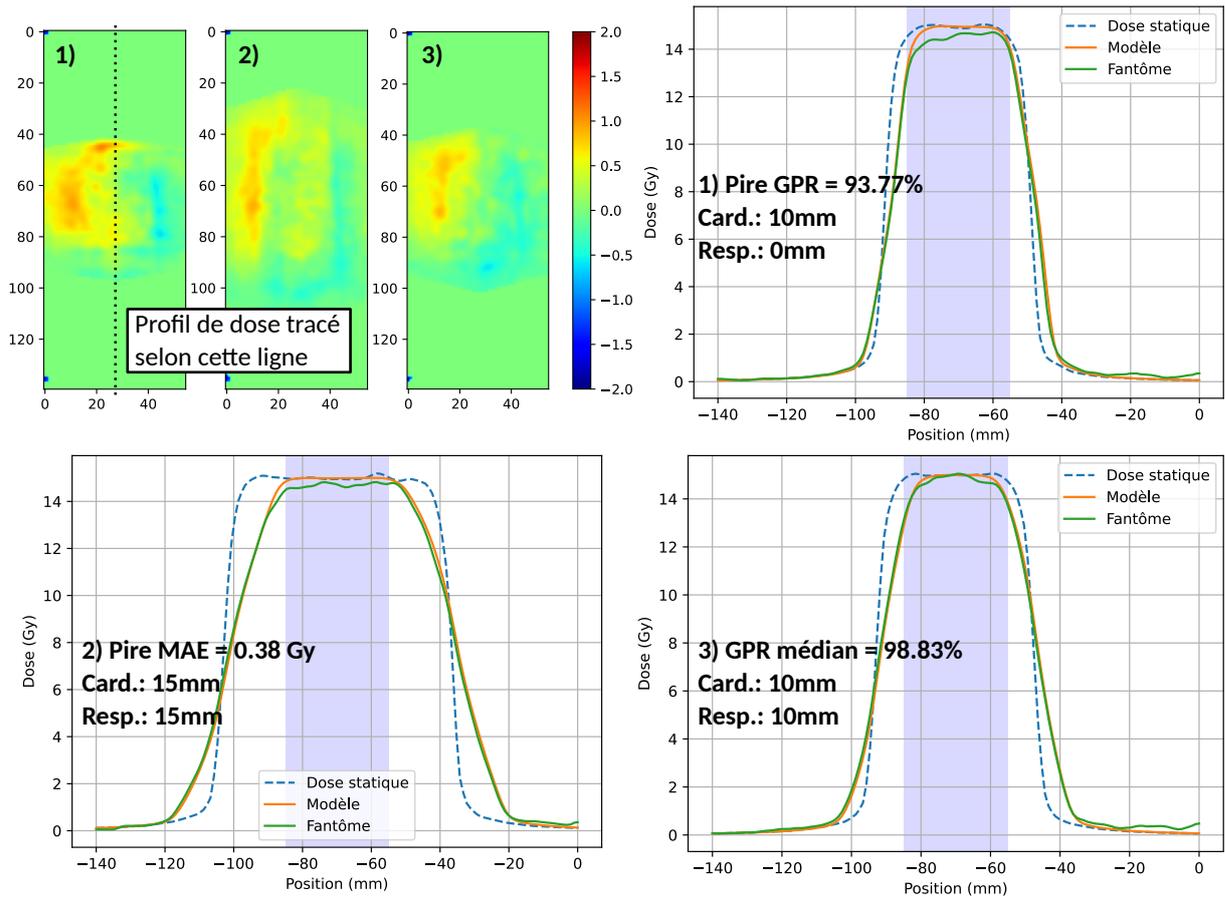


FIGURE 5.5 : Résultats de comparaison entre dose reçue par le fantôme et dose simulée par le modèle. En haut à gauche, carte de différences entre la mesure sur fantôme et l'estimation du modèle. Les trois profils de dose représentent le pire cas en terme de GPR, le pire cas en terme de MAE, et le cas médian en terme de GPR.

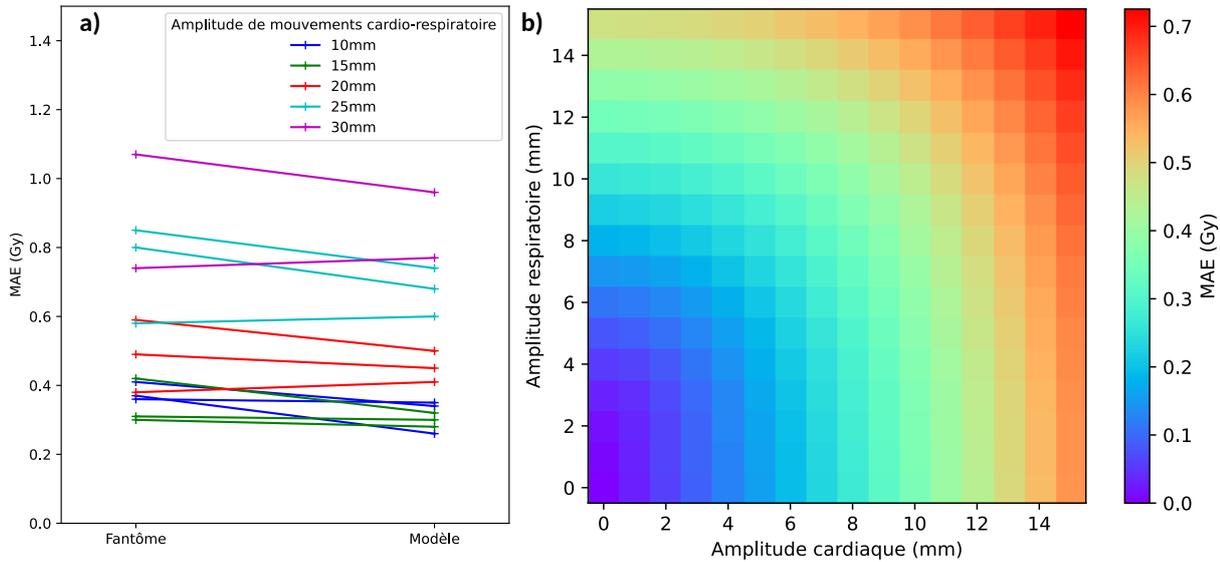


FIGURE 5.6 : MAE calculée entre la dose planifiée et la dose délivrée à une cible en mouvement. a) MAE calculée dans chaque cas, en utilisant le fantôme et le modèle numérique. b) MAE entre la dose planifiée et la dose simulée, en faisant varier l'amplitude des mouvements cardio-respiratoires.

calculée prend des valeurs entre 0.26 Gy pour des mouvements de faible amplitude, et 1.07 Gy pour des mouvements plus conséquents (soit 2% et 8% de la dose prescrite). Afin de compléter ces résultats, des simulations d'irradiations avec des amplitudes cardiaques et respiratoires de 0 à 15 mm ont été réalisées avec le modèle, avec un pas de 1 mm. Les résultats des calculs de MAE sont présentés en figure 5.6.b. On constate une MAE qui atteint 0.73 Gy pour les mouvements de plus grande amplitude, ainsi qu'un impact légèrement plus important des mouvements cardiaques. Ceci est confirmé par le tracé de la variation de la MAE avec l'amplitude des mouvements cardiaques seuls, et respiratoires seuls (figure 5.7). L'erreur de délivrance de la dose croît plus rapidement avec l'amplitude des mouvements cardiaques, ce qui peut être attribué au caractère asymétrique de ce mouvement.

Les expériences sur fantôme ont donc permis de valider en partie le modèle numérique. Le mode de calcul de la dose accumulée par le modèle génère ainsi des estimations proches de la dose mesurée par le fantôme. Les expériences ont également mis en évidence un réel impact du mouvement de la cible sur la distribution de la dose. Ces observations doivent être confirmées en utilisant le modèle numérique pour exploiter des données patient.

En outre, une zone d'ombre subsiste dans la validation par le fantôme des hypothèses sur l'accumulation de dose. Il est démontré que le dépôt de dose s'effectue de manière différente à l'interface entre deux milieux différents. Ce cas de figure est notamment commun en RATV, où la cible peut se trouver à l'interface entre le cœur et le poumon. Or, l'accumulation de dose a été validée par le fantôme en utilisant un insert acrylique homogène pour contenir le film radiosensible. Il pourra être utile de réaliser à nouveau des expériences avec le fantôme en utilisant un insert

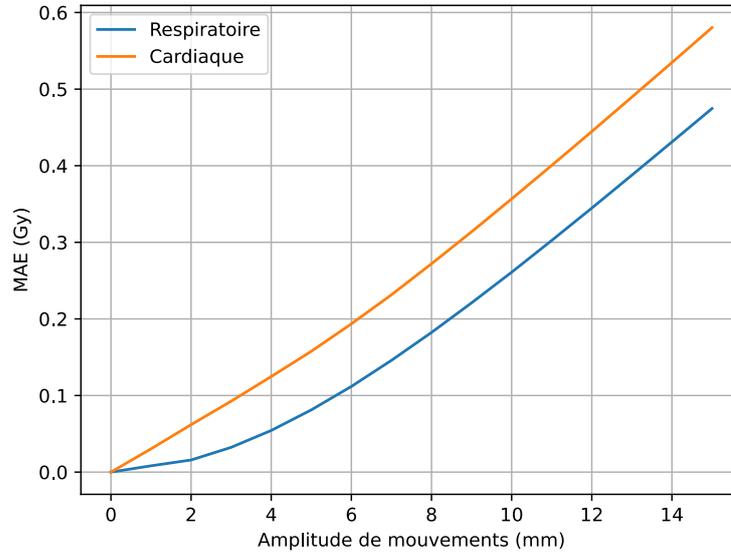


FIGURE 5.7 : Variation de la MAE avec les mouvements cardiaques et respiratoires.

hétérogène.

Enfin, des expériences ont également été menées, d'irradiation du fantôme en utilisant le CyberKnife avec un protocole de suivi de la cible. Les données issues de cette expérience n'ont pas encore été traitées pour la validation du modèle.

5.3 Expériences sur données patient

5.3.1 Impact des mouvements sur la dose

Les données de neuf patients traités à Rennes ont été utilisées dans le but d'évaluer l'impact des déplacements cardio-respiratoires sur la dose délivrée au cœur. Ces patients sont décrits plus précisément dans le chapitre 6. Pour chaque cas, la segmentation des structures cardiaques sur la phase de diastole a été utilisée. La cible, identifiée par le cardiologue suivant l'approche du chapitre 2, a été intégrée à ces structures. Les modèles dynamiques ont ensuite été générés en utilisant le processus proposé. Des plans de traitement ont été optimisés, et les matrices de doses résultantes ont été utilisées pour simuler deux traitements pour chaque patient, avec et sans mouvements cardio-respiratoires. Les doses accumulées par le myocarde, prédites par le modèle ont alors été comparées en calculant la MAE. La figure 5.8 représente les valeurs de MAE calculées entre le cas statique et le cas dynamique pour chaque patient, ainsi que l'amplitude maximale des mouvements cardio-respiratoires de la cible correspondante. On constate que l'impact des mouvements sur la dose délivrée au myocarde peut être conséquent. Ainsi, la MAE moyenne sur les neuf patients est de 0.55 Gy, avec un maximum de 1.05 Gy pour l'ensemble du myocarde. Cet impact est spécifique à chaque patient et lié à l'amplitude des déplacements cardio-respiratoires.

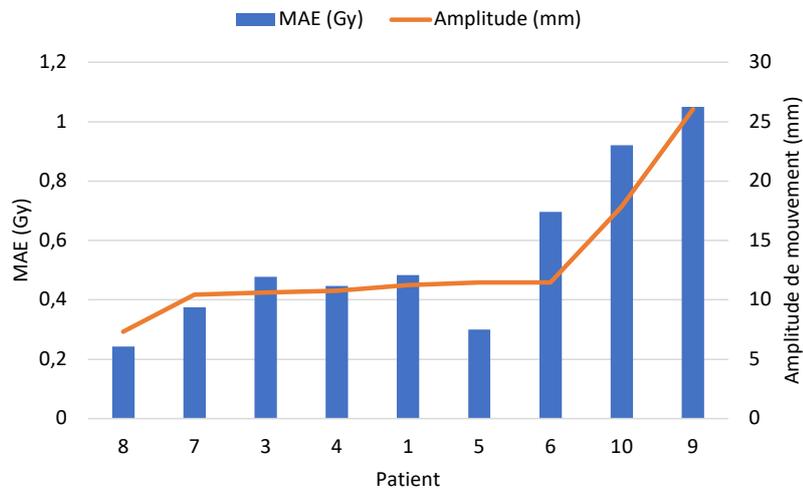


FIGURE 5.8 : Amplitudes de déplacements cardio-respiratoires, et valeurs de MAE entre le cas statique et le cas dynamique pour chaque patient. Les patients sont ordonnés par amplitude de déplacements.

Ponctuellement, des différences de dose dépassant 10 Gy ont été mesurées pour deux patients. Les points de différences étaient situés en bordure de la cible. Ces observations sont visibles sur des visualisations des différences de doses accumulées sur le myocarde pour trois patients, présentées en figure 5.9.

Il apparaît donc que les mouvements cardio-respiratoires peuvent induire de larges différences entre la dose planifiée et la dose réellement délivrée. Ce phénomène est très variable en fonction des patients, et une analyse basée sur un modèle numérique pour simuler les traitements paraît donc particulièrement pertinente.

5.3.2 Évaluation de la méthode ITV

Méthode

Une deuxième expérience exploitant le modèle dynamique a été menée, qui visait à compenser les mouvements cardio-respiratoires par l'utilisation d'une méthode ITV. Les données du patient 3 ont été utilisées, qui présentaient une amplitude des mouvements cardio-respiratoires relativement faible. Le volume cible initial de ce patient est situé sur la partie inférieure du myocarde, avec un volume de 18.0 cm^3 . En pratique clinique, des marges sont utilisées pour compenser les incertitudes liées à la délivrance du traitement (erreurs du positionnement du patient, imprécision de l'appareil...). Dans cette étude, il a été décidé d'ajouter ces marges directement au volume cible initial, afin qu'elles soient incluses dans les modifications suivantes du volume. Le volume de référence pour le calcul de la couverture de la cible (CTV) était donc le volume cible agrandi dans toutes les directions par une marge de 3 mm. Le volume résultant était de 42.1 cm^3 .

Deux plans de traitement ont été optimisés. Le premier a été généré comme un plan de référence

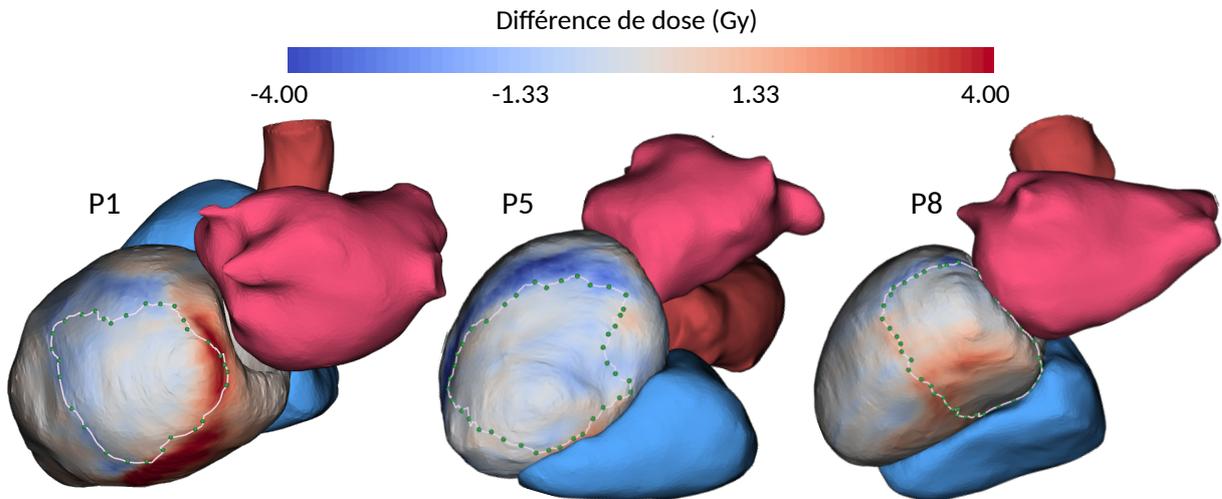


FIGURE 5.9 : Visualisation de la différence entre la dose planifiée et la dose simulée avec les mouvements («dose simulée» moins «dose planifiée»), sur le maillage 3D du myocarde pour trois patients. Pour chaque patient, la cible du traitement est représentée en ligne blanche parsemée de points verts.

sans prise en compte du mouvement, avec uniquement le CTV pour volume de planification. Le second plan a été optimisé en prenant pour cible un ITV cardio-respiratoire. Cet ITV a été généré, à partir du CTV, selon la méthode décrite au chapitre 4 (exploitant les 10 phases des imageries dynamiques cardiaque et respiratoire). Les optimisations des plans de traitements ont utilisé les mêmes contraintes, dont les plus importantes étaient la couverture de 95% de la cible par une dose de 25 Gy, une dose ponctuelle maximale inférieure à 29 Gy à l'intérieur du volume cible, et une chute de la dose à un maximum de 12 Gy à 2 cm du volume cible.

Un modèle numérique a été généré, et trois simulations ont été réalisées :

- La première simulation consistait en l'utilisation du plan de traitement basé sur le CTV dans un contexte statique, sans considérer les mouvements. Cette première simulation a servi de référence pour établir l'impact des mouvements sur la distribution de la dose à la cible.
- Une deuxième simulation a été réalisée avec ce même plan de traitement, cette fois en incluant des mouvements cardio-respiratoires.
- Enfin, un traitement utilisant la méthode de l'ITV sur une cible en mouvement a été simulé avec le deuxième plan de traitement.

Résultats

Les histogrammes dose-volume (*Dose-Volume Histogram*, DVH) des traitements simulés sont présentés en figure 5.10. Un DVH présente en abscisses une dose de radiation en Gy, et en ordonnées

la proportion du volume considéré recevant au moins cette dose. La figure représente aussi des visuels 3D des distributions de dose correspondantes.

Dans le cas statique, la dose minimale délivrée à 95% (D95%) du volume cible était de 24.8 Gy. En prenant en considération les mouvements cardio-respiratoire, cette dose était réduite à 23.6 Gy. Enfin, en irradiant le volume correspondant à l'ITV, la D95% était de 26.2 Gy.

Malgré une amplitude relativement faible des mouvements cardio-respiratoires dans le cas du patient 3 (amplitude maximale 3D des mouvements cardiaques de 4.5 mm), ceux-ci ont donc suffi à faire chuter la D95% d'1 Gy, ce qui aurait suffi à invalider le plan de traitement dans un contexte clinique. Cette observation confirme qu'il s'avère nécessaire de prendre en compte les mouvements cardio-respiratoires dans le cadre de la RATV pour assurer une bonne couverture de la cible. On peut noter que l'utilisation de l'ITV permet non seulement de compenser l'impact des mouvements, mais augmente la dose reçue par rapport au cas statique. Cependant, elle induit une forte augmentation de la dose délivrée aux tissus sains. En effet, on peut voir en figure 5.10 que la dose délivrée aux 5% du volume de myocarde sain recevant la plus haute dose augmente de 18.8 Gy à 24.5 Gy en utilisant une méthode ITV plutôt qu'en traitant le CTV uniquement. Dans un contexte où la cible de RATV peut se trouver en contact avec des organes à risques à fortes contraintes de dose, cette différence n'est pas négligeable.

Cette étude préliminaire, à étendre sur l'ensemble des patients, montre l'intérêt du modèle pour simuler des traitements et évaluer les approches de compensation des mouvements.

5.4 Conclusion

Un processus a été développé pour générer un modèle dynamique des mouvements cardio-respiratoires d'un patient RATV. Ce modèle permet de simuler des traitements, et d'évaluer la dose cumulée par les différents tissus. Avec ces expériences, il est possible d'évaluer différentes méthodes de compensation des mouvements cardio-respiratoires.

La prédiction grâce au modèle de la dose cumulée en chaque point a été partiellement validée par l'utilisation d'un fantôme physique cardio-respiratoire. Cependant, seules les expériences sur le C-Arm Linac ont été exploitées à ce jour. Des résultats d'irradiations par le CyberKnife ont été produits, mais n'ont pas encore été comparés au modèle.

Dans des travaux futurs, ce modèle sera utilisé pour valider des méthodes de détermination des marges de mouvement. Le formalisme de Van Herk décrit en 4.2.1 peut être adapté à la RATV, et permettre ainsi de générer des volumes cibles moins étendus qu'avec une méthode ITV, tout en assurant une bonne couverture de la cible. Des approches complexes, telles que la *mid-position* au des approches à base de probabilité locale de présence pourront aussi être simulées, tout comme les méthodes actives par suivi et synchronisation.

L'utilisation du modèle doit également permettre à l'avenir de mieux estimer la dose réellement délivrée aux patients durant la RATV, et de la mettre en relation avec le devenir des patients. En effet, il permet de reproduire d'éventuelles erreurs de positionnement du patient qui ont été réalisées le jour du traitement, voire, à plus long terme, d'intégrer les mouvements du patient observés lors de la séance de traitement, par exemple avec un IRM-Linac. Cette fonctionnalité

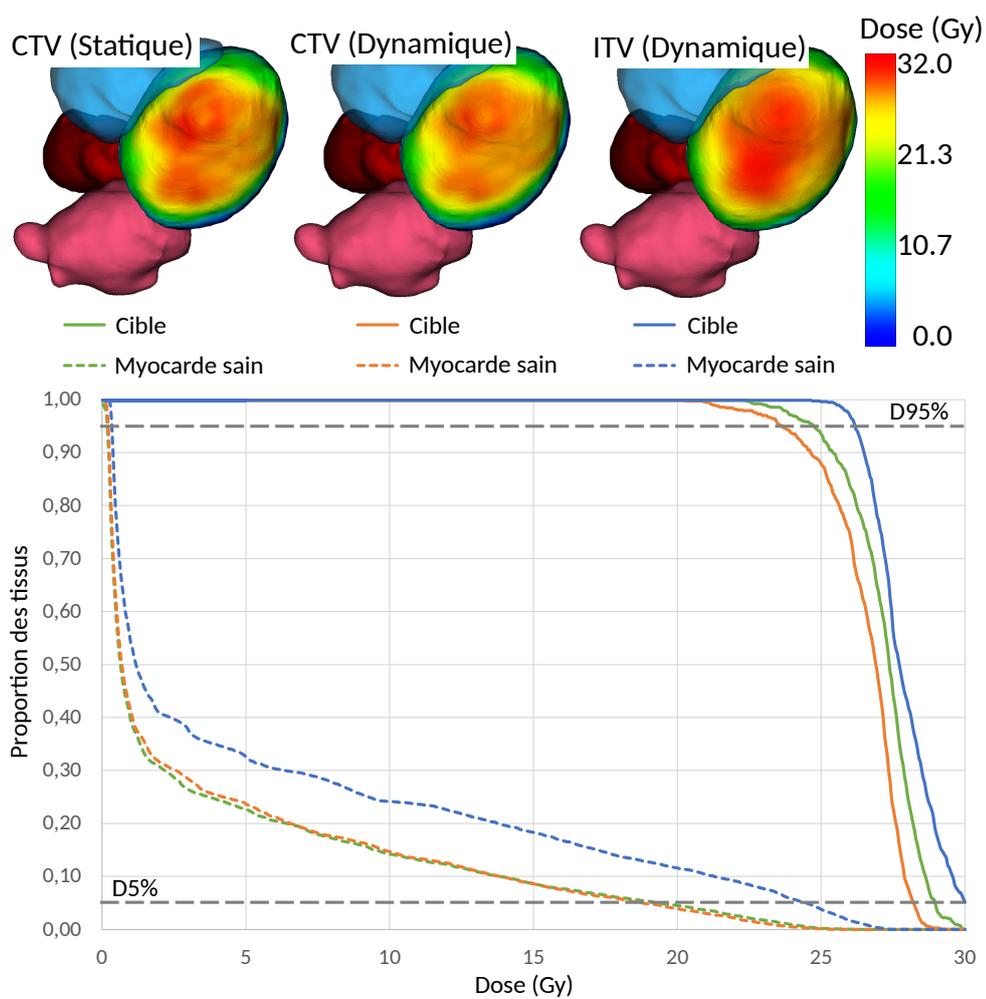


FIGURE 5.10 : Simulation de traitement en utilisant le CTV comme volume cible, et en utilisant une méthode ITV. En haut, représentation de la dose accumulée dans la zone inférieure du myocarde dans le cas statique, dans le cas dynamique en prenant le CTV pour cible, et dans le cas dynamique en prenant l'ITV pour cible. En bas, DVH concernant la cible et le myocarde sain dans les trois situations.

sera utile notamment pour associer la dose reçue par des tissus à leur état constaté par cartographie électro-anatomique ou par analyse anatomopathologique. Cette utilisation du modèle est décrite dans le chapitre suivant.

Points-clés

- Une méthode de modélisation des mouvements cardiaques et respiratoires en RATV a été développée.
- Cette méthode permet la simulation spécifique au patient de traitements RATV.
- Des expériences sur fantôme physique ont permis de valider la méthode de simulation de dose, ainsi que de mettre en évidence l'impact du mouvement sur la dose dans un cas simple.
- La simulation de traitements avec des données patients a montré l'impact élevé du mouvement dans la distribution de dose.
- Le modèle proposé pourra être exploité pour simuler et analyser différentes modalités de traitement et pour analyser le devenir des patients.

TRAITEMENT ET SUIVI DES PATIENTS

Au cours des trois années de cette thèse, dix patients ont été traités par RATV à Rennes. Les développements décrits dans les chapitres précédents ont progressivement gagné leur place dans le processus de planification de ces traitements. Ce dernier chapitre a pour objectif de détailler les traitements ayant eu lieu, ainsi que d’aborder la thématique du suivi des patients, et ce que ces travaux peuvent y apporter.

6.1 Suivi des patients traités à Rennes

6.1.1 Traitements et suivi des patients

Le tableau 6.1 contient une présentation succincte des informations cliniques des dix patients rennais.

Pour tous ces patients, excepté le premier, la cible du traitement a été délinéée en utilisant l’outil CardioMerge présenté dans le chapitre 3. Les scanners dynamiques cardiaques et respiratoires ont ensuite permis d’estimer les mouvements de la cible. Les neuf premiers patients ont été traités en utilisant des techniques d’ITV pour la gestion des mouvements cardio-respiratoires (section 4.2.2). Les volumes des différentes structures générées par ces méthodes sont représentés en figure 6.1. Le patient 4 a été omis de cette figure, car l’acquisition de son scanner cardiaque a été réalisée sans blocage de la respiration, ce qui a rendu impossible la décorrélation des mou-

Cas	Age	Cardiomyopathie	Traitements pré-RATV	Localisation de la cible
1	62	Ischémique	DAI + 4 x ARF	Basale Latérale
2	76	Ischémique	DAI + ARF	Basale Supérieure
3	72	Ischémique	DAI + 2 x ARF	Basale Septale
4	81	Dilatée	DAI + 3 x ARF	Basale Supérieure
5	82	Hypertrophique	DAI + ARF	Basale Septale
6	87	Ischémique	ARF	Inférieure
7	85	Dilatée	DAI + 2 x ARF	Basale Supérieure
8	75	Dilatée	DAI + 3 x ARF	Basale Inférieure
9	71	Ischémique	DAI + 2 x ARF	Apicale Supérieure
10	76	Dilatée	DAI + 3 x ARF	Basale Septale / Sup.

TABLE 6.1 : Données cliniques des dix patients traités à Rennes.

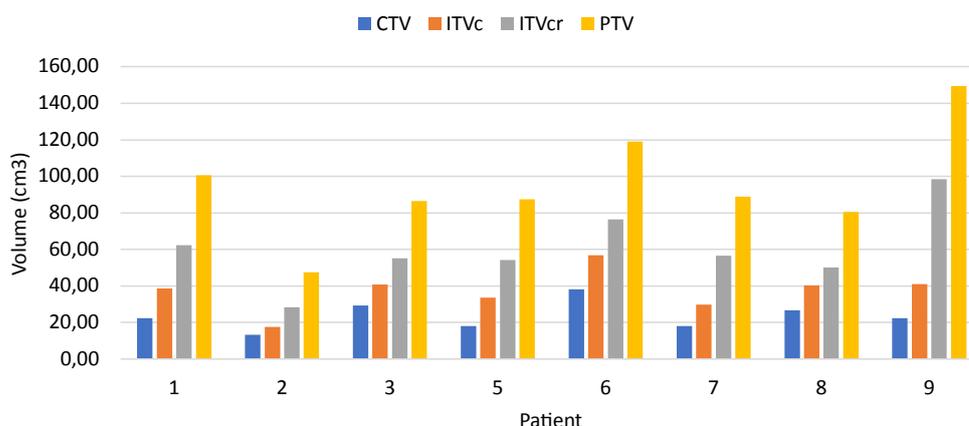


FIGURE 6.1 : Volumes des différentes structures intermédiaires pour la construction du PTV.

vements cardiaques et respiratoires. Les CTVs délinés pour les huit patients restants avaient un volume moyen de 23.5cm^3 , avec un minimum de 13.1cm^3 et un maximum de 38.1cm^3 . Les ITVs cardiaques (ITVc) générés en utilisant toutes les phases du cycle cardiaque avaient un volume moyen de 37.3cm^3 , avec un minimum de 17.5cm^3 et un maximum de 56.8cm^3 . Le volume moyen de l'ITV cardio-respiratoire (ITVcr) était de 60.2cm^3 avec un minimum de 28.3cm^3 et un maximum de 98.5cm^3 . Enfin, les PTVs générés en ajoutant des marges de 3 mm à ces volumes avaient un volume moyen de 94.9cm^3 , avec un minimum de 47.4cm^3 et un maximum de 149.4cm^3 .

Parmi ces différents volumes, l'ITVc a été réalisé en suivant la méthode décrite en section 4.1.1. L'ITVcr, nécessitant quant à lui des recalages du scanner cardiaque vers le scanner respiratoire, a été généré manuellement par le physicien médical. En effet, les incertitudes de recalage décrites dans la section 4.1.2 ont été jugées trop importantes à l'heure actuelle pour approuver l'utilisation d'une méthode automatique lors de cette étape. Les transferts de volumes (cible et ITVc) vers le TPS a nécessité la conversion de ceux-ci vers le format DICOM RT-STRUCT. Cette conversion était réalisée en utilisant la bibliothèque Python RT-Utills¹.

Le volume cible pour le dernier patient traité a été généré en utilisant uniquement des marges prenant en compte les incertitudes liées au traitement, ainsi qu'aux mouvements cardio-respiratoires. La structure ciblée avait alors un volume de 88.9cm^3 . Avec une technique ITV, le volume ciblé aurait été de 109.9cm^3 .

Tous les patients ont été traités en utilisant un linac Truebeam (Varian). Une dose de radiations de 25 Gy a été prescrite par défaut. Cette dose de prescription a été réduite à 20 Gy pour les patients pour lesquels la proximité de la cible aux organes à risques (estomac, artères coronaires...) risquait d'induire une toxicité dangereuse.

Les événements rapportés par le défibrillateur ont été recueillis pendant une période de six mois après le traitement. La RATV a causé une réduction, voire une disparition des épisodes de TV pour 6 des 8 patients ayant terminé la période de suivi. Un patient n'a pas pu compléter cette période, étant décédé de cause non-cardiaque peu de temps après le traitement (le patient

1. <https://github.com/quirit/rt-utils>

4), et un autre a été traité trop récemment (le patient 10). Des récurrences de TV ont donc été observées chez deux patients : les patients 1 et 5. Enfin, parmi tous les patients traités, aucun effet secondaire lié au traitement n'a été rapporté.

6.1.2 Simulation de la dose reçue avec les images per-opératoires

Dans le chapitre précédent, le modèle dynamique a montré que l'impact des mouvements cardio-respiratoire sur la dose reçue pouvait être important. Ainsi, des simulations avaient été réalisées, exploitant les données des patients présentés dans ce chapitre, pour mesurer les différences de doses accumulées dans le myocarde en prenant en compte ces mouvements dans la simulation, relativement à la dose planifiée. Cependant, d'autres incertitudes peuvent survenir, notamment celles liées aux éventuels mouvements du patient lors de l'irradiation. Une étude a donc été menée en exploitant les images CBCT acquises lors de la séance de traitement. L'analyse des images per-opératoires a été réalisée par Adèle Gabillaud, stagiaire de Master 2 en physique médicale au CLCC Eugène Marquis, dans le but d'estimer les déplacements des patients pendant le traitement (figure 6.2). Le protocole défini pour les traitements RATV à Rennes inclut un traitement en deux arcs (un arc correspondant à une rotation du faisceau autour du patient), avec des images CBCT acquises avant le premier arc, entre les deux arcs, et à la fin du traitement. Avant chacun des deux arcs, la table est déplacée afin d'aligner le patient avec le plan de traitement, selon les décalages qui sont observés sur le CBCT. L'analyse des déplacements du patient pendant les arcs a donc consisté à recalculer rigide et de façon manuelle, pour chaque patient, le CBCT de milieu de traitement et le CBCT de fin de traitement avec le premier CBCT de positionnement. Aux décalages ainsi observés sont retranchés ceux qui avaient été compensés, le jour du traitement, par les déplacements de la table. Il reste alors les déplacements des patients, selon chaque axe, qui ont eu lieu pendant les irradiations et n'ont pas été pris en compte durant le traitement.

En utilisant la méthode décrite dans le chapitre 5, des simulations des traitements ont été réalisées en intégrant les conséquences des déplacements des patients au cumul de dose, pour neuf des dix patients (le scanner cardiaque du patient 4, acquis sans blocage de la respiration, n'a pas permis de simuler le traitement de manière réaliste). On considère ici l'approximation que les décalages observés sont représentatifs de la position des patients pendant toute la durée de l'arc. Les informations relatives aux décalages estimés et à leurs conséquences sur le traitement sont regroupées dans le tableau 6.2 et la figure 6.3, avec le D95% à la cible (dose maximale reçue par 95% de la cible), et le D5% au myocarde sain (dose maximale reçue par 5% du volume du myocarde sain).

On constate que les déplacements des patients au cours du temps, durant les arcs, ont un impact sur la dose reçue par la cible. Les indices calculés nous montrent une différence parfois importante entre la dose planifiée et celle estimée en intégrant les décalages produits au cours du temps. Dans la plupart des cas, un décalage du patient au cours d'un arc induit une diminution de la dose reçue par la cible, qui s'éloigne de la zone ciblée par les rayons. Dans le cas des patients 2 et 5 cependant, on observe une augmentation de la D95% à la cible. Cela est dû à une optimisation du volume cible réalisée dans les deux cas pour épargner un OAR proche. Avec le décalage du

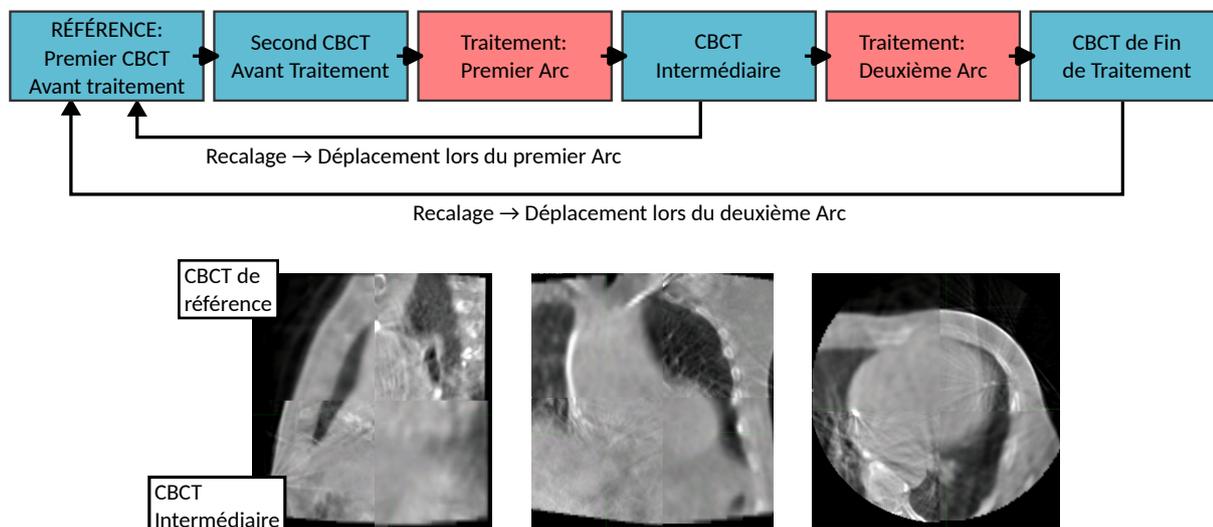


FIGURE 6.2 : Processus d'estimation des déplacements du patient pendant la RATV. En haut, protocole d'acquisition d'images per-opératoires. En bas, visuel de recalage d'un CBCT intermédiaire vers le CBCT de référence (travail de Master 2 d'Adèle Gabillaud).

Cas	Décalage Arc 1 (mm)			Décalage Arc 2 (mm)		
	G/D	A/P	S/I	G/D	A/P	S/I
1	0.0	1.4	-0.1	1.3	1.5	-0.5
2	Pas de CBCT			8.4	1.6	2.9
3	0.1	0.3	4.2	0.3	-0.2	0.4
5	-2.0	-2.0	5.0	1.0	-1.0	-2.0
6	0.1	1.6	1.7	1.4	-0.4	0.0
7	1.3	1.0	-1.4	1.2	1.0	-1.5
8	0.5	0.0	2.5	1.5	0.3	2.0
9	-0.8	2.6	0.6	-0.6	2.2	1.1
10	-3.0	-1.6	1.1	0.0	0.0	0.0

TABLE 6.2 : Déplacements de chaque patient pendant les arcs du traitement RATV.

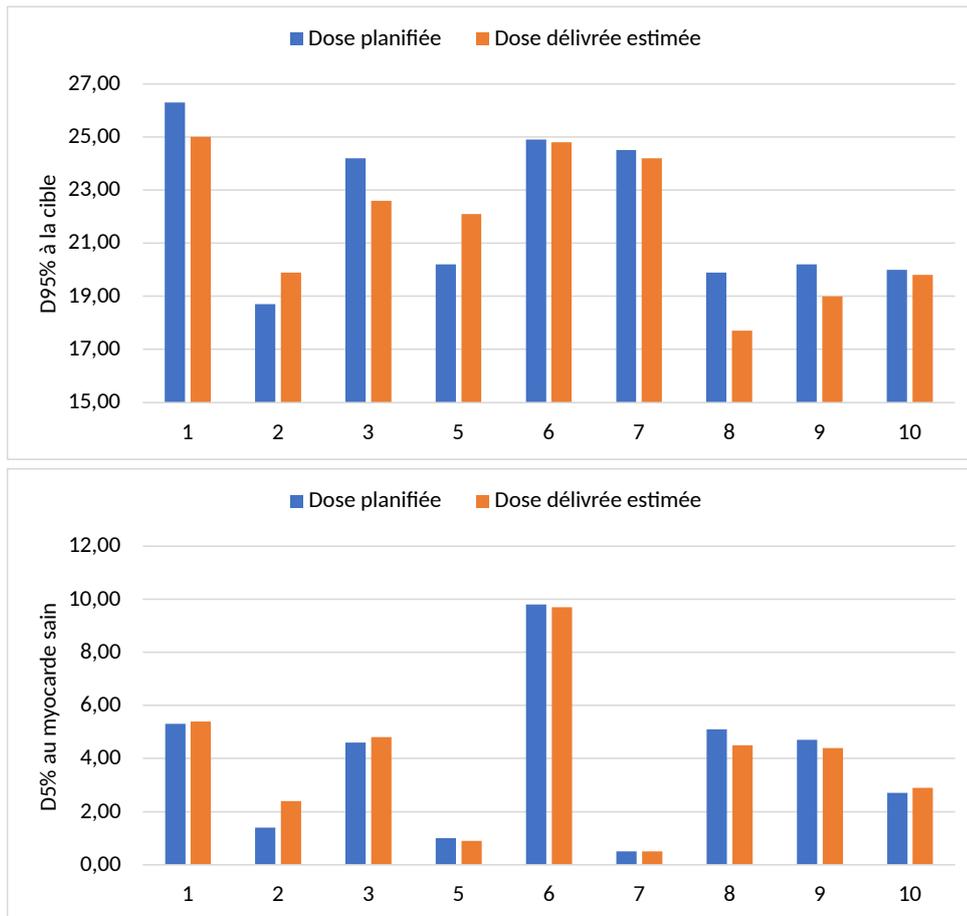


FIGURE 6.3 : Différences entre la dose planifiée sans erreur de positionnement du patient, et la dose simulée avec les erreurs de positionnement appliquées pour toute la durée de chaque axe.

patient, la cible a été recentrée sur le point de plus haute intensité de la distribution de dose, et la dose accumulée a augmenté.

L’impact important des déplacements des patient durant le traitement pourrait tendre à motiver l’utilisation du CyberKnife ou de l’IRM Linac pour la RATV. En effet, ces déplacements n’ont pas été détectés et compensés le jour du traitement, malgré l’utilisation d’un système de contrôle surfacique de position du patient. Une adaptation du traitement, basée sur une imagerie en temps réel, pourrait offrir une solution à ce problème.

On n’observe cependant aucun lien immédiat entre les récurrences de TV des patients 1 et 5, et les résultats de ces simulations. En effet, si la dose de radiations reçue par la cible dans le cas 1 est réduite par les déplacements du patient, la D95% reste à un niveau satisfaisant égal à la dose de prescription. Dans le cas du patient 5, les déplacements durant les arcs ont augmenté la dose reçue par la cible. On ne peut donc pas considérer, dans ces cas, qu’un sous-dosage à la cible est responsable des récurrences. Une cause différente pourrait avoir été un échec dans l’identification de la cible au début du protocole de traitement, ou encore une dégénérescence progressive des tissus du cœur chez ces patients.

Ainsi, cette expérience a montré l’intérêt de la simulation des traitements grâce à la méthode du chapitre 5, à la fois après les traitements, comme mesure de contrôle de leurs qualités, et pendant la phase de planification, pour évaluer l’impact des différentes incertitudes.

6.2 Étude des relations dose-effets

La réponse des tissus myocardiques à une irradiation telle que celle pratiquée en RATV est peu documentée. Les études qui ont mené à la sélection d’une dose de prescription de 25Gy pour l’homme ont été réalisées sur des modèles animaux. Nous manquons encore de recul quant à la relation entre la dose reçue et les effets anti-arythmogènes constatés chez l’humain. Des premiers travaux ont été menés à Rennes afin d’explorer ces thématiques.

6.2.1 Étude d’une EAM post-RATV

Le cas identifié comme cas 1 ci-dessus, en récurrence de TV après le traitement RATV, a permis l’étude de la corrélation entre la dose de radiations et la réponse des tissus, menée en collaboration avec le cardiologue Karim Benali².

Ce patient de 62 ans, souffrant de TVs liées à une cardiopathie non-ischémique, a été traité par RATV après l’échec de plusieurs procédures d’ablation par cathéter. Une dose unique de 25G y a été délivrée à un volume cible de 85 cm³, correspondant à l’ITV résultant des positions extrêmes de la cible pendant le cycle cardiaque et respiratoire, adjointe de marges d’incertitude de positionnement. Huit mois après son traitement RATV, le patient a souffert d’une TV qui a nécessité une nouvelle ablation par cathéter. L’équipe a alors proposé d’analyser les nouvelles

2. BENALI, RIGAL et al., “Correlation between the radiation dose and myocardial remodeling after stereotactic radiation therapy for ventricular tachycardia”, *Heart Rhythm*, 2022

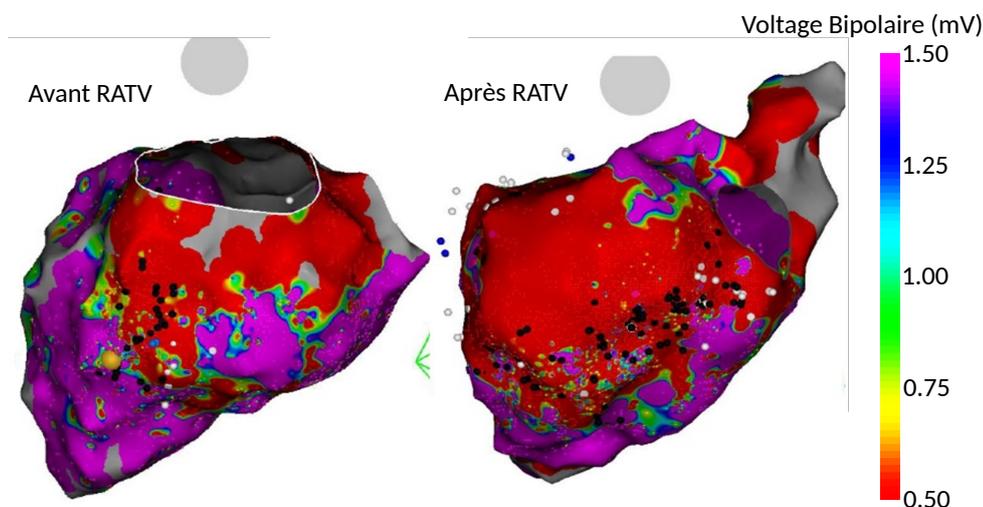


FIGURE 6.4 : Cartographies électro-anatomiques réalisées pour le patients (voltage bipolaire), avant et après RATV.

cartographies EAM acquises à cette occasion de façon à étudier les différences entre les deux EAMs (pré- et post-RATV) en fonction de la dose délivrée.

Afin d'étudier la relation dose-effets, les cartographies électro-anatomiques réalisées durant les ablations par cathéter pré- et post-RATV ont donc été collectées. Pour chacune de ces cartographies, les voltages bipolaires mesurés durant la procédure correspondante en rythme sinusal ont été considérés. Les deux cartographies sont présentées en figure 6.4. Pour cette étude, on considère un myocarde sain si le voltage bipolaire mesuré à sa surface est supérieur à 1.5 mV, on considère un bloc de conduction si ce voltage descend en-dessous de 0.5 mV. Entre ces deux valeurs, il s'agit d'une zone de bas voltage, qui conduit le potentiel d'action de manière dégradée. On constate sur la figure 6.4 que la zone de bloc de conduction, déjà présente pré-RATV, a été étendue par celle-ci. L'objet de cette étude a été d'estimer la dose de radiations à partir de laquelle un tissu myocardique sain, ou présentant un bas-voltage potentiellement arythmogène, est altéré jusqu'à créer un bloc de conduction.

Afin de rapprocher les valeurs de voltage des deux cartographies, celles-ci ont été recalées au scanner cardiaque du patient, en suivant la méthode décrite en 3.1.2. Les recalages finaux des deux cartographies sont représentés en figure 6.5. Les points de mesure des deux cartographies ont ensuite été liés deux-à-deux, de manière à ce que chaque point d'une cartographie soit lié au point de l'autre cartographie qui en est le plus proche, dans un rayon de 3 mm au maximum. Les points n'ayant pas de correspondance à cette distance, et ceux présentant un voltage bipolaire inférieur à 0.5 mV avant RATV, n'ont pas été considérés. Un total de 631 paires de voltages ont ainsi pu être identifiées, qui ne concernent que des tissus capables de conduction du potentiel d'action avant la RATV.

Pour chacune des paires de points, la dose reçue a été estimée. Pour ce faire, la distribution de dose correspondant au traitement, calculée sur le scanner thoracique, a été déplacée dans l'espace

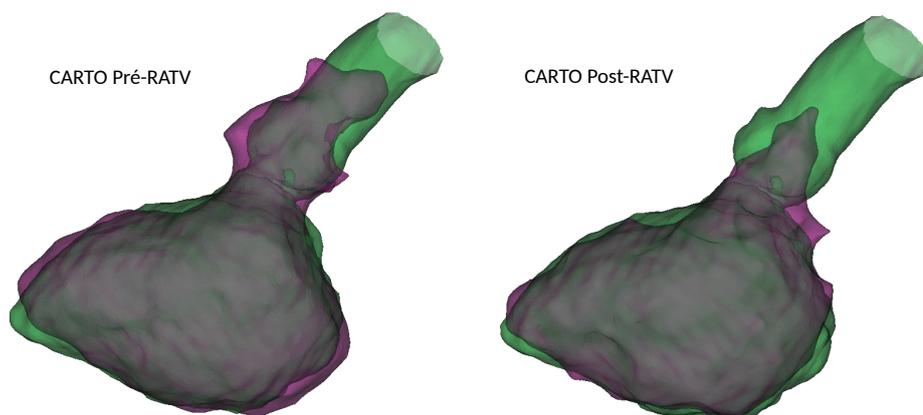


FIGURE 6.5 : Recalage des maillages des cartographies électro-anatomiques avant et après RATV. Les maillages issus des EAM sont en violet, et le maillage du scanner est en vert.

de manière à intégrer les déplacements du patient pendant le traitement mesurés grâce aux images CBCT per-opératoires. Elle a ensuite été propagée vers le scanner cardiaque par recalage de celui-ci avec le scanner de planification. Chaque paire de points a été associée à la dose mesurée à la position moyenne des deux points dans la distribution de dose.

Parmi les points considérés, 82(13.0%), 116(18.4%), 106(16.8%), 87(13.8%), 84(13.3%), et 156(24.7%) points ont reçu respectivement une dose de 0 à 5 Gy, de 5 à 10 Gy, de 10 à 15 Gy, de 15 à 20 Gy, de 20 à 25 Gy et supérieure à 25 Gy. Dans chacun de ces intervalles, les voltages avant et après RATV ont été comparés. La figure 6.6 représente les voltages après RATV en relation avec la dose reçue par chacun des points, ainsi que les distributions des voltages avant et après RATV. On ne remarque aucune différence significative des voltages pour les points ayant reçu une dose située dans les intervalles inférieurs à 15 Gy. En revanche, on observe bien une diminution significative des voltages mesurés après RATV pour les intervalles 15-20 Gy (de 3.9 ± 3.3 mV à 0.4 ± 0.5 mV, $p < 0.001$, test de Student apparié), 20-25 Gy (de 1.1 ± 0.7 mV à 0.3 ± 0.2 mV, $p < 0.001$), et > 25 Gy (de 1.0 ± 0.6 mV à 0.2 ± 0.3 mV, $p < 0.001$).

Cette étude semble donc indiquer un effet ablatif de la RATV dès la dose de 15 Gy. Cette information permet d'envisager l'optimisation de certains plans de traitements pour des cas cliniques difficiles. En effet, la grande majorité des traitements est réalisée avec une prescription de 25 Gy. Réduire cette dose de prescription pourrait permettre dans certains cas d'épargner des organes à risques environnants.

Cependant, des inconnues subsistent dans le processus d'estimation de la réponse des tissus. La cartographie électro-anatomique n'apporte que des informations fonctionnelles sur l'état des tissus cardiaques, et son recalage n'est pas sans incertitudes. Des études histologiques, réalisées directement sur des cœurs explantés après RATV, pourraient apporter davantage d'informations concernant la santé des tissus atteints par les radiations.

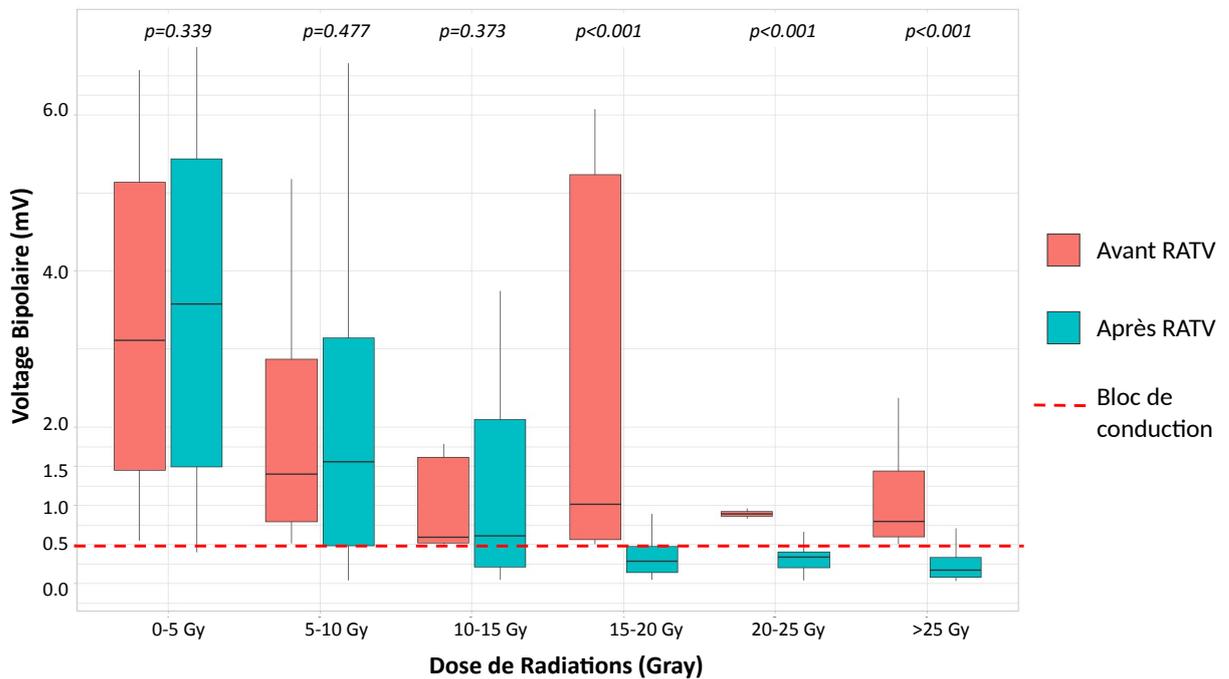


FIGURE 6.6 : Voltages bipolaires des différents points de mesure, en fonction de la dose reçue, avant et après RATV.

6.2.2 Vers une étude histopathologique

État de l'art

Plusieurs travaux d'étude histopathologique de la réponse des tissus cardiaques à la RATV ont été décrits dans la littérature. Ces études consistent à réaliser des observations à échelle microscopique des cellules à la suite du traitement. Elles permettent de mettre en évidence l'effet responsable de l'altération de la conduction du potentiel d'action par les tissus.

Kiani et al.³ sont auteurs de la première étude sur cœurs explantés après RATV. Les cœurs de quatre patients ont été étudiés entre 12 et 250 jours après la RATV. Dans les quatre cas, des traces de fibrose des tissus ont été observées dans les zones ciblées par la radiothérapie, mais pas de formation d'une cicatrice dense. Des signes de morts cellulaires ont été décelés dans trois des cas. Enfin, une observation des tissus musculaires au microscope électronique a montré une dégénérescence des myocytes, avec une dégradation des disques intercalaires.

Deux études menées par l'équipe du Pr. Kautzner^{4,5}, sur les cœurs de trois patients décédés

3. KIANI et al., "Histopathologic and Ultrastructural Findings in Human Myocardium After Stereotactic Body Radiation Therapy for Recalcitrant Ventricular Tachycardia", *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, 2020

4. KAUTZNER et al., "Radiation-Induced Changes in Ventricular Myocardium After Stereotactic Body Radiotherapy for Recurrent Ventricular Tachycardia", *JACC : Clinical Electrophysiology*, 2021

5. KUCERA et al., "Inflammation and fibrosis characterize different stages of myocardial remodeling

3, 6 et 9 mois après RATV, ont confirmé cette observation d'une fibrose. Celle-ci a paru gagner en densité avec la durée post-RATV. Les auteurs concluent d'une altération progressive des tissus soumis aux radiations, dont l'inflammation et la fibrose font partie.

En 2021, une étude menée par Zhang et al.⁶ a décrit une liste d'expériences réalisées sur des cœurs explantés. Les tissus musculaires irradiés par une dose de 25Gy ont été comparés à des tissus épargnés, issus du même cœur ou de cœurs témoins. Les expériences initiales de cette étude avaient pour but de révéler la présence d'une fibrose des tissus, par marquage au trichrome de Masson, et par test à l'hydroxyproline pour la mise en évidence du collagène. Ces expériences n'ont pas révélé une quantité de fibrose significativement plus élevée dans les tissus irradiés que dans les tissus épargnés. Il a donc été entrepris de chercher une autre explication aux diminutions observées du nombre de TVs chez les patients RATV. L'examen des ECG de 19 patients traités par RATV a montré la diminution de l'intervalle QRS dans la plupart des cas (intervalle temporel qui correspond à la durée de contraction des ventricules, observable sur l'ECG). Pour suivre la piste d'une modification du comportement électrique du cœur, les chercheurs ont alors recouru à des tests de concentration de protéines $Na_v1.5$ et $Cx43$, qui jouent un rôle dans la conduction du potentiel d'action, sur le cœur explanté de l'un des patients traités par RATV. Ces tests ont permis de mesurer une concentration en protéines $Na_v1.5$ trois fois supérieure à la normale dans les tissus irradiés. Ces différentes observations, ainsi qu'une étude sur modèle animal, ont permis à l'auteur d'attribuer la diminution des épisodes de TVs observée chez les patients RATV à une «reprogrammation» de la conduction électrique du cœur.

Enfin, Miszczyk et al.⁷ rapportent l'étude d'un cœur explanté d'un patient répondant positivement à la RATV, 11 mois après celle-ci. Les analyses des ECG n'ont pu mettre en évidence aucun changement significatif de la longueur des intervalles QRS. L'étude histopathologique n'a pas révélé de traces d'inflammation, et aucune fibrose transmurale n'a été observée.

Ces différents travaux ont permis de dégager des messages parfois contradictoires sur la véritable nature de l'effet anti-arythmogène de la RATV. Des traces de génération de fibrose sont observées dans certains cas, mais sans certitude sur la création d'un tissu cicatriciel dense. Un phénomène d'amélioration des capacités conductrices des tissus irradiés a pu être mis en évidence par les travaux de Zhang et al., sans pour autant avoir été confirmé par d'autres travaux à ce jour. La réponse des cardiomyocytes à l'irradiation lors de la RATV reste donc largement méconnue.

Travaux futurs

Suite à des récurrences de TV, après RATV et après de multiples itérations d'ablation par cathéter, le patient étudié en section 6.2.1 a bénéficié d'une greffe de cœur. Le cœur explanté a été confié au

in patients after stereotactic body radiotherapy of ventricular myocardium for recurrent ventricular tachycardia”, *Cardiovascular Pathology*, 2023

6. ZHANG et al., “Cardiac radiotherapy induces electrical conduction reprogramming in the absence of transmural fibrosis”, *Nature Communications*, 2021

7. MISZCZYK et al., “Histopathological Examination of an Explanted Heart in a Long-Term Responder to Cardiac Stereotactic Body Radiotherapy (STereotactic Arrhythmia Radioablation)”, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2022

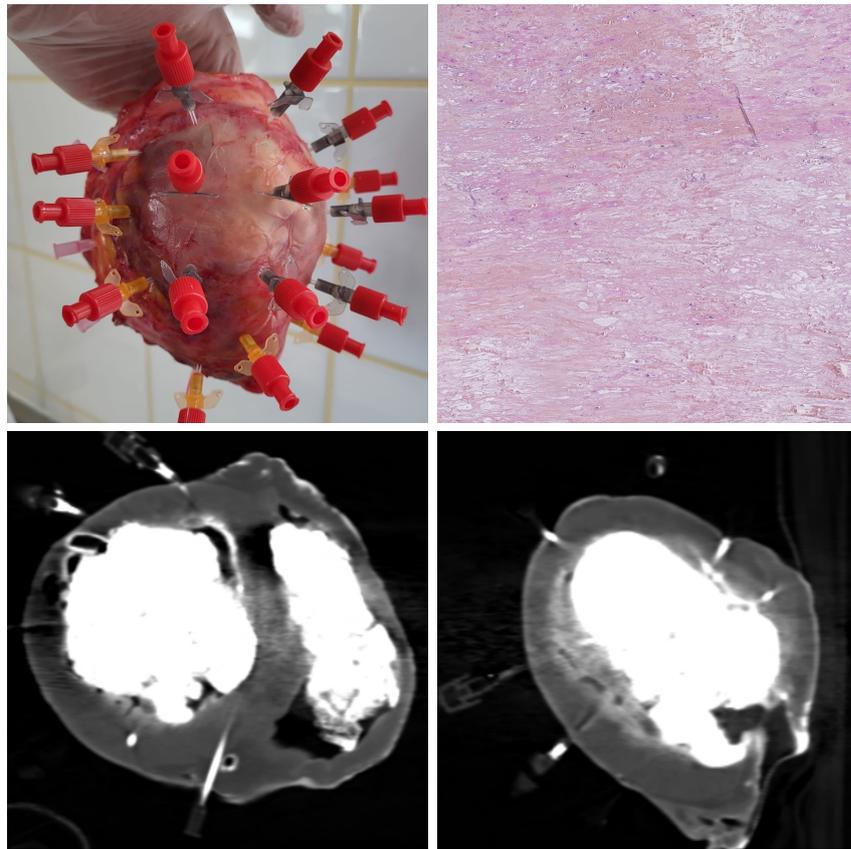


FIGURE 6.7 : Visualisations du cœur explanté. En haut à gauche, photographie du cœur et des marqueurs. En haut à droite, image microscopique des tissus musculaires au cœur de la zone irradiée. Les sections orangées sont fibrotiques. En bas, imageries scanner du cœur, acquises en l'emplantant d'un agent de contraste.

service d'anatomopathologie du CHU de Rennes, dans le but d'étudier les marqueurs de réponse des tissus à la radiothérapie. Des scanners du cœur ont été acquis, en y insérant des marqueurs, visibles sur les images, qui doivent permettre de repérer les zones de prélèvements dans le myocarde du ventricule gauche (figure 6.7).

Le but de l'étude à venir sera d'utiliser le modèle dynamique décrit dans le chapitre 5 pour simuler le traitement du patient, et estimer la dose reçue par chacune des zones de prélèvement. Il faut donc repérer, sur le scanner cardiaque pré-opératoire, les marqueurs insérés dans le cœur explanté. Pour ce faire, deux méthodes peuvent être considérées.

Les scanners du cœur explanté peuvent être recalés avec le scanner cardiaque pré-opératoire. Cependant, il ne s'agit pas d'une tâche de recalage triviale. En effet, le cœur change de forme une fois explanté, la pression du sang n'ayant plus d'effet sur les parois des cavités. La figure 6.8 montre un maillage 3D des cavités des deux ventricules, segmentés sur les deux images et recalés de manière rigide sans facteur d'échelle. On remarque que le maillage issu du scanner pré-opératoire est beaucoup plus large que celui du cœur explanté. Cette étape de recalage rigide

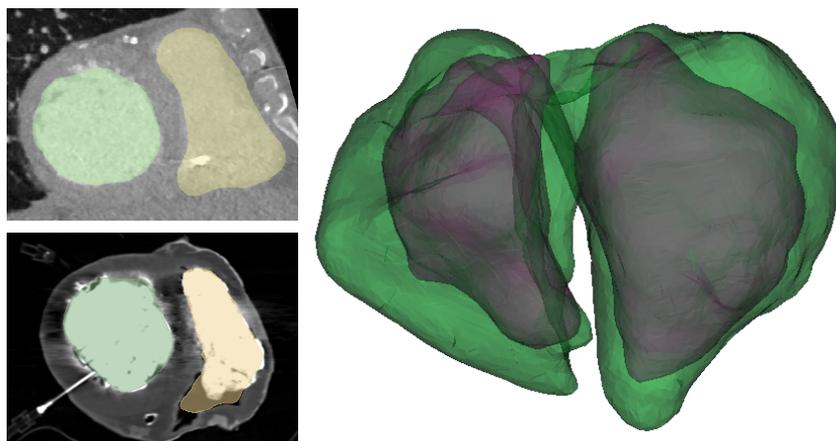


FIGURE 6.8 : En haut à gauche, segmentation du VG et du VD du scanner cardiaque pré-opératoire. En bas à gauche, segmentation du VG et du VD du scanner du cœur explanté. À droite, recalage rigide des maillages des deux segmentation. Le maillage du scanner pré-opératoire (en vert) est plus large.

doit être suivie d'un recalage déformable, pour aligner correctement les tissus du myocarde sur les deux images.

Si ce recalage s'avère impossible, une autre approche consistera à localiser manuellement les emplacements des marqueurs, à la surface d'un maillage 3D du cœur issu du scanner pré-opératoire. Cette localisation sera réalisée par plusieurs cliniciens, et à plusieurs reprises, afin de minimiser les incertitudes liées à ce procédé.

6.3 Conclusion et perspectives

La RATV est un traitement récent, au sujet duquel les cliniciens n'ont que peu de recul. Les effets des radiations sur les tissus sont mal connus, et tous les patients n'y réagissent pas de la même façon. Il est donc capital de réaliser un suivi de l'évolution du patient après la RATV. Dans ce contexte, la méthode de simulation de traitements décrite au chapitre précédent a permis d'estimer la dose effectivement reçue par la cible, une fois considérées les erreurs de positionnement du patient. Cette information est particulièrement importante pour effectuer des analyses des réponses au traitement.

En ce sens, dans l'objectif d'une meilleure compréhension de la relation dose-effets en RATV, des efforts ont été entrepris pour étudier le cas d'un patient en récurrence de TV. Une analyse point-à-point des différentes cartographies électro-anatomiques a permis d'estimer la dose minimale correspondant à un effet ablatif pour le myocarde humain. Cette dose, inférieure à la prescription actuelle pratiquée largement dans la littérature (15-20 Gy au lieu de 25 Gy), offre des opportunités d'optimisation de certains traitements, lorsque la sécurité du patient peut être compromise par la présence d'organes à risques.

Enfin, la perspective de l'étude histologique d'un cœur explanté, dans laquelle chaque observa-

tion sera associée à une dose simulée, ouvre la voie à une meilleure compréhension des mécanismes physiologiques à l'œuvre.

Points-clés

- Un total de 10 patients ont été traités par RATV à Rennes, dont plus de la moitié ont bénéficié d'une diminution des épisodes de TV
- La méthode de simulation a permis d'estimer l'impact dosimétrique des déplacements des patients durant l'irradiation
- L'étude des EAM d'un patient en récurrence de TV a permis d'évaluer la dose minimale de radiations nécessaire à l'ablation
- Une étude histologique, guidée par l'image, est à venir, qui permettra une meilleure compréhension des mécanismes de l'ablation par radiothérapie

CONCLUSION

La RATV représente une opportunité pour de nombreux patients en impasse thérapeutique après l'échec des traitements classiques, mais repose sur un protocole complexe qui reste à optimiser sur de nombreux aspects. L'objectif de cette thèse était de contribuer à la fiabilisation de ce traitement, au moyen de techniques de fusion et d'analyse d'images multimodales.

L'ensemble de ces travaux a été mené en lien très étroit avec la mise en œuvre de ce traitement innovant à Rennes. Le premier patient a ainsi été traité en octobre 2020, alors que ces travaux débutaient, et 10 patients ont été traités à la date de la rédaction de ce manuscrit. Les problématiques étudiées vont donc de questions cliniques très pratiques, telles que le mode de génération de l'ITV ou la mesure des incertitudes de localisation de la cible au CyberKnife, à des enjeux plus généraux, tels que ceux portés par le modèle numérique.

Un processus de délinéation de la cible a tout d'abord été développé. Plusieurs étapes de fusion d'images multimodales ont permis de rassembler les informations permettant la localisation de la source de TV. La délinéation s'en est trouvée facilitée, et l'exploitation de délinéations réalisées par plusieurs cardiologues a permis de montrer une baisse de la variabilité des cibles, par rapport à un processus classique de délinéation. Si ces résultats sont encourageants quant à l'intérêt clinique d'un tel outil de délinéation, d'autres expériences sont envisagées afin de confirmer ces conclusions. Enfin, l'approche proposée a pu être utilisée pour la délinéation des cibles cliniques de la plupart des patients traités au CHU de Rennes.

La gestion des mouvements cardio-respiratoires a également été explorée, tout d'abord au travers de l'évaluation de méthodes de génération de volumes englobant les positions possibles de la cible. Cette étude a permis de mettre en évidence une méthode cliniquement réaliste de construction de ce volume, qui n'implique pas de dégradation de la couverture de la cible en comparaison d'une exploitation plus complexe de toutes les images disponibles.

Des travaux ont également été menés pour la fiabilisation du suivi en temps réel de la cible sur l'appareil CyberKnife. Les dynamiques de mouvement de la cible et de la sonde du DAI, marqueur suivi durant le traitement, ont été analysées. Les différences de mouvement constatées ont mené à la génération d'un volume englobant de synchronisation, qui permet d'assurer une meilleure couverture de la cible.

Un modèle dynamique des mouvements cardio-respiratoires spécifiques au patient a été présenté, qui a permis d'évaluer l'impact des mouvements des tissus sur la distribution de dose. Le modèle a été validé par des expériences menées sur fantôme physique. Les expériences ont montré que les mouvements cardio-respiratoires peuvent avoir un impact non-négligeable sur la couverture de la cible ainsi que la dose délivrée aux organes à risques.

Enfin, le cas d'un patient, suivi après récurrence de tachycardies à la suite d'une RATV, a donné lieu à une étude de mise en relation des cartographies électro-anatomiques avant et après RATV

avec la dose reçue par les tissus. Une estimation de la dose minimale de radiation permettant l'effet de la RATV a ainsi pu être réalisée, ouvrant la voie à une diminution de la dose de prescription dans certaines conditions de traitement.

Les développements présentés ont chacun apporté une amélioration du processus de RATV, tel qu'il est délivré à Rennes, au CLCC Eugène Marquis en lien avec le CHU, et il est à espérer qu'ils gagneront un impact plus large grâce aux publications qui en sont nées. Il reste cependant beaucoup de travaux à entreprendre afin de fiabiliser encore les différentes étapes du traitement.

Le processus de délinéation a été évalué par des cardiologues, lors d'essais de délinéation durant lesquels aucune cible ne faisait office de référence. Il en résulte que rien ne permet d'évaluer la qualité d'une cible délinéée au cours de cet essai en comparaison d'une autre. De plus, les cardiologues participant à cet essai étaient issus d'un même centre, de même que les patients dont les données ont été exploitées. Ces expériences doivent être complétées en exploitant les données de davantage de patients, avec la participation de cardiologues de différents centres, et une cible de référence servant d'objectif de délinéation.

Le modèle dynamique développé au cours de la thèse a été mis à profit pour évaluer l'influence des mouvements des structures cardiaques sur la distribution de dose. À ce jour, peu de travaux ont été entrepris pour l'évaluation et la comparaison de méthodes de gestion de mouvements pour la RATV. Des travaux récents, réalisés conjointement avec le CLCC Eugène Marquis, ont abouti à la mise au point d'un nouveau formalisme probabiliste de définition du volume cible, qui prend en compte les incertitudes dues aux mouvements cardio-respiratoires comme aux déplacements du patient durant les irradiations. L'emploi du modèle numérique pourra permettre d'évaluer la couverture de la cible permise par un tel formalisme, qui génère des volumes cibles moins larges qu'une méthode de volume englobant. L'utilisation du modèle dynamique pour simuler des traitements RATV, tirant profit de différentes méthodes de gestion des mouvements, de différents appareils, et en intégrant les incertitudes liées aux traitements, pourra à l'avenir être exploité pour évaluer l'impact dosimétrique de différentes modalités de traitement, et pourra donc contribuer à fiabiliser la RATV.

Au-delà de ces perspectives de travaux réalisés, des enjeux plus larges restent ouverts et feront l'objet de futurs travaux.

L'installation prochaine d'un IRM Linac au CLCC Eugène Marquis offre des opportunités d'explorer des nouveaux modes de localisations de la cible et de compensation des mouvements, qui apporteront de nouvelles problématiques. Alors qu'un protocole de compensation des mouvements par addition de marges a été employé pour tous les traitements délivrés à Rennes, le suivi de l'anatomie du patient en temps réel ouvrira la voie à des traitements plus précis et fiables. Néanmoins, des questions liées au suivi de la cible vont émerger, puisque la sonde du DAI crée des artefacts importants dans l'image IRM, ce qui nécessitera probablement de définir d'autres structures pour réaliser le suivi.

Le processus de RATV est toujours en attente de critères «objectifs» d'identification de la cible. Cette question est critique, puisque la stratégie de délinéation actuelle consiste à englober une large zone considérée problématique. Cette approche est source d'une grande variabilité des volumes délinéés, et peut mener à de larges volumes cibles. Une meilleure appréhension des critères

d'efficacité d'une cible de RATV pourrait mener à une fiabilisation du protocole de traitement.

L'étude d'un cœur explanté après RATV permettra de corrélérer la dose reçue par les tissus, estimée grâce à l'utilisation du modèle numérique, aux observations histologiques qui y seront réalisées. La compréhension des effets des radiations sur les tissus sera une étape critique de la validation et de l'acceptation de ce traitement.

Enfin, les travaux présentés dans cette thèse pourront aussi être exploités pour d'autres thérapies. Si la radiothérapie cardiaque se concentre aujourd'hui essentiellement sur le traitement des tachycardies ventriculaires, le traitement d'autres pathologies cardiaques pourrait en bénéficier, telles que la fibrillation auriculaire⁸, les tumeurs cardiaques ou la sarcoïdose⁹. Par ailleurs, récemment, de nombreuses études portant sur la toxicité cardiaque suite à une radiothérapie ont montré que l'irradiation du cœur est un critère particulièrement important¹⁰. Pour ces différents enjeux, le modèle numérique proposé pourra notamment être exploité pour améliorer l'estimation de la dose reçue et pour améliorer ces thérapies.

8. LYDIARD, PONTRÉ et al., "Cardiac radioablation for atrial fibrillation : Target motion characterization and treatment delivery considerations", *Medical Physics*, 2021

9. REE, HERRERA SIKLODY et al., "Case report : First-in-human combined low-dose whole-heart irradiation and high-dose stereotactic arrhythmia radioablation for immunosuppressive refractory cardiac sarcoidosis and ventricular tachycardia", *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2023

10. MCWILLIAM et al., "Radiation dose to heart base linked with poorer survival in lung cancer patients", *European Journal of Cancer*, 2017

LISTE DES PUBLICATIONS

Articles

- BELLEÇ, J., L. RIGAL (CO-PREMIER AUTEUR), A. HERVOUIN, R. MARTINS, M. LEDERLIN, N. JAKSIC, J. CASTELLI, K. BENALI, R. DE CREVOISIER et A. SIMON, “Cardiac radioablation for ventricular tachycardia : Which approach for incorporating cardiorespiratory motions into the planning target volume?”, dans : *Physica Medica* 95 (2022), p. 16-24, ISSN : 1120-1797, DOI : 10.1016/j.ejmp.2022.01.004.
- RIGAL, L., K. BENALI, V. BARRÉ, M. BOUGAULT, J. BELLEÇ, R. DE CREVOISIER, R. MARTINS et A. SIMON, “Multimodal fusion workflow for target delineation in cardiac radioablation of ventricular tachycardia”, dans : *Medical Physics* (2023), ISSN : 2473-4209, DOI : 10.1002/mp.16613.
- BENALI, K., J. BELLEÇ, N. JAKSIC, P. CAILLE, L. RIGAL, A. SIMON, V. GALAND, N. HAMMACHE, A. DA COSTA, R. DE CREVOISIER et R. MARTINS, “Cardiac stereotactic ablative radiotherapy for refractory ventricular arrhythmias : A radical alternative? A narrative review of rationale and cardiological aspects”, dans : *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences* 52.4 (2021), p. 626-635, ISSN : 1939-8654, DOI : 10.1016/j.jmir.2021.09.007.
- BENALI, K., L. RIGAL, A. SIMON, J. BELLEÇ, P. JAÏS, T. KAMAKURA, C. G. ROBINSON, P. CUCULICH, R. DE CREVOISIER et R. P. MARTINS, “Correlation between the radiation dose and myocardial remodeling after stereotactic radiation therapy for ventricular tachycardia : First assessment of the dose-effect relationship in humans”, dans : *Heart Rhythm* 19.9 (2022), p. 1559-1560, ISSN : 1556-3871, DOI : 10.1016/j.hrthm.2022.04.017.

Conférences avec article

- RIGAL, L., J. BELLEÇ, R. DE CREVOISIER, M. LEDERLIN, K. BENALI, R. MARTINS et A. SIMON, “Patient-Specific dynamic model for optimization of cardiac radioablation”, dans : *IEEE 20th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2023)*, 2023.
- MA, Q., L. LEMARCHAND, D. CHAN-SOCK-LINE, L. RIGAL, A. SIMON et P. HAIGRON, “Fully-automatic aortic valve landmarks detection with two-stage-based convolutional neural networks”, dans : *Medical Imaging 2023 : Image Processing*, t. 12464, SPIE, 2023, p. 825-832, DOI : 10.1117/12.2645635.

Conferences avec résumé

- RIGAL, L., J. BELLEÇ, A. HERVOUIN, M. LEDERLIN, K. BENALI, R. MARTINS, R. DE CREVOISIER et A. SIMON, “Using the ICD lead as a tracking surrogate for cardiac radio-

-
- ablation : impact of cardiac motion”, dans : *Radiotherapy and Oncology*, ESTRO 2022 170 (2022), S424-S425, ISSN : 0167-8140, DOI : 10.1016/S0167-8140(22)02368-4.
- RIGAL, L., R. MARTINS, K. BENALI, J. BELLEC, M. LEDERLIN, R. de CREVOISIER et A. SIMON, “Target definition for cardiac radioablation of ventricular tachycardia : A multimodal workflow”, dans : *Radiotherapy and Oncology*, ESTRO 2022 170 (2022), S1411.
- RIGAL, L., J. BELLEC, A. HERVOUIN, M. LEDERLIN, R. DE CREVOISIER, K. BENALI, R. MARTINS et A. SIMON, “Motion discrepancies between cardiac target and ICD lead, and their impact on target volume for cardiac radioablation”, dans : *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*, JESFC 2023 15.1 (2023), p. 95, ISSN : 1878-6480, DOI : 10.1016/j.acvdsp.2022.10.182.
- RIGAL, L., A. SIMON, K. BENALI, M. HAMEL-BOUGAULT, V. BARRE, J. BELLEC, M. LEDERLIN, R. DE CREVOISIER et R. MARTINS, “A novel data integration workflow for target delineation in cardiac radioablation”, dans : *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*, JESFC 2023 15.1 (2023), p. 106, ISSN : 1878-6480, DOI : 10.1016/j.acvdsp.2022.10.204.
- BELLEC, J., L. RIGAL, N. JAKSIC, P. CAILLE, M. LEDERLIN, C. LAFOND, R. MARTINS, R. de CREVOISIER et A. SIMON, “Cardio-respiratory ITV for cardiac radioablation in case of ventricular tachycardia”, dans : *Radiotherapy & Oncology* 161 (2021), S729.
- LEMAIRE, L., J. BELLEC, L. RIGAL, R. MARTINS, R. DE CREVOISIER et A. SIMON, “Dosimetric impact of cardiac motions for CyberKnife stereotactic arrhythmia radioablation”, dans : *61èmes Journées Scientifiques de la SFPM* (2023).

BIBLIOGRAPHIE

- AKDAG, O., P. T. S. BORMAN, P. WOODHEAD, P. UIJTEWAAL, S. MANDIJA, B. van ASSELEN, J. J. C. VERHOEFF, B. W. RAAYMAKERS et M. F. FAST, “First experimental exploration of real-time cardiorespiratory motion management for future stereotactic arrhythmia radioablation treatments on the MR-linac”, dans : *Physics in Medicine & Biology* 67.6 (2022), p. 065003, ISSN : 0031-9155, DOI : 10.1088/1361-6560/ac5717 (cf. p. 85).
- AMINO, M., K. YOSHIOKA, Y. FURUSAWA, S. TANAKA, N. KAWABE, T. HASHIDA, T. TSUKADA, M. IZUMI, S. INOKUCHI, T. TANABE et Y. IKARI, “Inducibility of Ventricular Arrhythmia 1 Year Following Treatment with Heavy Ion Irradiation in Dogs with Myocardial Infarction”, dans : *Pacing and Clinical Electrophysiology* 40.4 (2017), p. 379-390, ISSN : 1540-8159, DOI : 10.1111/pace.13031 (cf. p. 27, 28).
- AMINO, M., K. YOSHIOKA, T. TANABE, E. TANAKA, H. MORI, Y. FURUSAWA, W. ZAREBA, M. YAMAZAKI, H. NAKAGAWA, H. HONJO, K. YASUI, K. KAMIYA et I. KODAMA, “Heavy ion radiation up-regulates Cx43 and ameliorates arrhythmogenic substrates in hearts after myocardial infarction”, dans : *Cardiovascular Research* 72.3 (2006), p. 412-421, ISSN : 0008-6363, DOI : 10.1016/j.cardiores.2006.09.010 (cf. p. 27, 28).
- ARAB-CESCHIA, F., E. CHAJON, C. LAFOND et J. BELLEC, “Comparison of target coverage for two motion-encompassing methods for lung stereotactic body radiotherapy by using in-treatment 4D cone-beam CT”, dans : *Physica Medica : European Journal of Medical Physics* 56 (2018), p. 1, ISSN : 1120-1797, 1724-191X, DOI : 10.1016/j.ejmp.2018.09.014.
- ARENAL, Á., P. ÁVILA, é.-C. J. JIM, L. TERCEDOR, D. CALVO, F. ARRIBAS, á.-P. J. FERN, J. L. MERINO, á.-M. A. HERN, á.-A. F. J. FERN et A. BERRUEZO, “Substrate Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy for Symptomatic Ventricular Tachycardia”, dans : *Journal of the American College of Cardiology* 79.15 (2022), p. 1441-1453, DOI : 10.1016/j.jacc.2022.01.050 (cf. p. 11, 25).
- BALL, H. J., L. SANTANAM, S. SENAN, J. A. TANYI, M. van HERK et P. J. KEALL, “Results from the AAPM Task Group 324 respiratory motion management in radiation oncology survey”, dans : *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 23.11 (2022), e13810, ISSN : 1526-9914, DOI : 10.1002/acm2.13810.
- BARDY, G. H., K. L. LEE, D. B. MARK, J. E. POOLE, D. L. PACKER, R. BOINEAU, M. DOMANSKI, C. TROUTMAN, J. ANDERSON, G. JOHNSON, S. E. McNULTY, N. CLAPP-CHANNING, L. D. DAVIDSON-RAY, E. S. FRAULO, D. P. FISHBEIN, R. M. LUCERI et J. H. IP, “Amiodarone or an Implantable CardioverterDefibrillator for Congestive Heart Failure”, dans : *New England Journal of Medicine* 352.3 (2005), p. 225-237, ISSN : 0028-4793, DOI : 10.1056/NEJMoa043399 (cf. p. 22).

-
- BELLECC, J., L. RIGAL, N. JAKSIC, P. CAILLE, M. LEDERLIN, C. LAFOND, R. MARTINS, R. de CREVOISIER et A. SIMON, “Cardio-respiratory ITV for cardiac radioablation in case of ventricular tachycardia”, *dans : Radiotherapy & Oncology* 161 (2021), S729 (cf. p. 91).
- BELLECC, J., L. RIGAL, A. HERVOUIN, R. MARTINS, M. LEDERLIN, N. JAKSIC, J. CASTELLI, K. BENALI, R. de CREVOISIER et A. SIMON, “Cardiac radioablation for ventricular tachycardia : Which approach for incorporating cardiorespiratory motions into the planning target volume?”, *dans : Physica Medica* 95 (2022), p. 16-24, ISSN : 1120-1797, DOI : 10.1016/j.ejmp.2022.01.004 (cf. p. 86, 91).
- BENALI, K., J. BELLEC, N. JAKSIC, P. CAILLE, L. RIGAL, A. SIMON, V. GALAND, N. HAMMACHE, A. DA COSTA, R. DE CREVOISIER et R. MARTINS, “Cardiac stereotactic ablative radiotherapy for refractory ventricular arrhythmias : A radical alternative? A narrative review of rationale and cardiological aspects”, *dans : Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences* 52.4 (2021), p. 626-635, ISSN : 1939-8654, DOI : 10.1016/j.jmir.2021.09.007 (cf. p. 30).
- BENALI, K., L. RIGAL, A. SIMON, J. BELLEC, P. JAÏS, T. KAMAKURA, C. G. ROBINSON, P. CUCULICH, R. DE CREVOISIER et R. P. MARTINS, “Correlation between the radiation dose and myocardial remodeling after stereotactic radiation therapy for ventricular tachycardia : First assessment of the dose-effect relationship in humans”, *dans : Heart Rhythm* 19.9 (2022), p. 1559-1560, ISSN : 1556-3871, DOI : 10.1016/j.hrthm.2022.04.017 (cf. p. 120).
- BESL, P. J. et N. D. MCKAY, “Method for registration of 3-D shapes”, *dans : Sensor Fusion IV : Control Paradigms and Data Structures*, t. 1611, SPIE, 1992, p. 586-606, DOI : 10.1117/12.57955 (cf. p. 58).
- BLANCK, O., D. BUERGY, M. VENS, L. EIDINGER, A. ZAMAN, D. KRUG, B. RUDIC, J. BODA-HEGGEMANN, F. A. GIORDANO, L.-H. BOLDT, F. MEHRHOF, V. BUDACH, A. SCHWEIKARD, D. OLBRICH, I. R. KÖNIG, F.-A. SIEBERT, R. VONTHEIN, J. DUNST et H. BONNEMEIER, “Radiosurgery for ventricular tachycardia : preclinical and clinical evidence and study design for a German multi-center multi-platform feasibility trial (RAVENTA)”, *dans : Clinical Research in Cardiology* 109.11 (2020), p. 1319-1332, ISSN : 1861-0692, DOI : 10.1007/s00392-020-01650-9 (cf. p. 91).
- BODA-HEGGEMANN, J., O. BLANCK, F. MEHRHOF, F. ERNST, D. BUERGY, J. FLECKENSTEIN, E. TÜLÜMEN, D. KRUG, F.-A. SIEBERT, A. ZAMAN, A. K. KLUGE, A. S. PARWANI, N. ANDRATSCHKE, M. C. MAYINGER, S. EHRBAR, A. M. SAGUNER, E. CELIK, W. W. BAUS, A. STAUBER, L. VOGEL, A. SCHWEIKARD, V. BUDACH, J. DUNST, L.-H. BOLDT, H. BONNEMEIER et B. RUDIC, “Interdisciplinary Clinical Target Volume Generation for Cardiac Radioablation : Multicenter Benchmarking for the RADIOSURGERY for VENTRICULAR TACHYCARDIA (RAVENTA) Trial”, *dans : International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* 110.3 (2021), p. 745-756, ISSN : 0360-3016, DOI : 10.1016/j.ijrobp.2021.01.028 (cf. p. 32).
- BODE, F., O. BLANCK, M. GEBHARD, P. HUNOLD, M. GROSSHERR, S. BRANDT, R. VONTHEIN, H. THIELE, J. DUNST et D. RADES, “Pulmonary vein isolation by radiosurgery : implications for non-invasive treatment of atrial fibrillation”, *dans : EP Europace* 17.12 (2015), p. 1868-1874, ISSN : 1099-5129, DOI : 10.1093/europace/euu406 (cf. p. 27, 28).

-
- BRETT, C. L., J. A. COOK, A. A. ABOUD, R. KARIM, E. T. SHINOHARA et W. G. STEVENSON, “Novel Workflow for Conversion of Catheter-Based Electroanatomic Mapping to DICOM Imaging for Noninvasive Radioablation of Ventricular Tachycardia”, *dans : Practical Radiation Oncology* 11.1 (2021), p. 84-88, ISSN : 1879-8500, DOI : 10.1016/j.prro.2020.04.006.
- BRUNS, S., J. M. WOLTERINK, T. P. W. van den BOOGERT, J. H. RUNGE, B. J. BOUMA, J. P. HENRIQUES, J. BAAN, M. A. VIERGEVER, R. N. PLANKEN et I. IGUM, “Deep learning-based whole-heart segmentation in 4D contrast-enhanced cardiac CT”, *dans : Computers in Biology and Medicine* 142 (2022), p. 105191, ISSN : 0010-4825, DOI : 10.1016/j.combiomed.2021.105191 (cf. p. 51).
- CARBUCICCHIO, C., D. ANDREINI, G. PIPERNO, V. CATTO, E. CONTE, F. CATTANI, A. BONOMI, E. RONDI, C. PICCOLO, S. VIGORITO, A. FERRARI, M. PEPA, M. GIULIANI, S. MUSHTAQ, A. SCARÀ, L. CALÒ, A. GORINI, F. VEGLIA, G. PONTONE, M. PEPI, E. TREMOLI, R. ORECCHIA, G. POMPILIO, C. TONDO et B. A. JERECZEK-FOSSA, “Stereotactic radioablation for the treatment of ventricular tachycardia : preliminary data and insights from the STRA-MI-VT phase Ib/II study”, *dans : Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 62.2 (2021), p. 427-439, ISSN : 1572-8595, DOI : 10.1007/s10840-021-01060-5.
- CERQUEIRA, M. D., N. J. WEISSMAN, V. DILSIZIAN, A. K. JACOBS, S. KAUL, W. K. LASKEY, D. J. PENNELL, J. A. RUMBERGER, T. RYAN et M. S. VERANI, “Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart”, *dans : Circulation* 105.4 (2002), p. 539-542, DOI : 10.1161/hc0402.102975 (cf. p. 60).
- CHEN, C., C. QIN, H. QIU, G. TARRONI, J. DUAN, W. BAI et D. RUECKERT, “Deep Learning for Cardiac Image Segmentation : A Review”, *dans : Frontiers in Cardiovascular Medicine* 7 (2020), ISSN : 2297-055X (cf. p. 37).
- CHIN, R., J. HAYASE, P. HU, M. CAO, J. DENG, O. AJIJOLA, D. DO, M. VASEGHI, E. BUCH, H. KHAKPOUR, O. FUJIMURA, Y. KROKHALEVA, C. MACIAS, J. SORG, J. GIMA, G. PAVEZ, N. G. BOYLE, M. STEINBERG, K. SHIVKUMAR et J. S. BRADFIELD, “Non-invasive stereotactic body radiation therapy for refractory ventricular arrhythmias : an institutional experience”, *dans : Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 61.3 (2021), p. 535-543, ISSN : 1572-8595, DOI : 10.1007/s10840-020-00849-0.
- COUPEAU, P., J. .-. FASQUEL, E. MAZERAND, P. MENEI, C. N. MONTERO-MENEI et M. DINOMAIS, “Patch-based 3D U-Net and transfer learning for longitudinal piglet brain segmentation on MRI”, *dans : Computer Methods and Programs in Biomedicine* 214 (2022), p. 106563, ISSN : 0169-2607, DOI : 10.1016/j.cmpb.2021.106563 (cf. p. 51).
- CUCULICH, P. S., M. R. SCHILL, R. KASHANI, S. MUTIC, A. LANG, D. COOPER, M. FADDIS, M. GLEVA, A. NOHERIA, T. W. SMITH, D. HALLAHAN, Y. RUDY et C. G. ROBINSON, “Noninvasive Cardiac Radiation for Ablation of Ventricular Tachycardia”, *dans : New England Journal of Medicine* 377.24 (2017), p. 2325-2336, ISSN : 0028-4793, 1533-4406, DOI : 10.1056/NEJMoa1613773 (cf. p. 11, 12, 26, 29, 82, 86).
- DANIELSSON, P.-E., “Euclidean distance mapping”, *dans : Computer Graphics and Image Processing* 14.3 (1980), p. 227-248, ISSN : 0146-664X, DOI : 10.1016/0146-664X(80)90054-4 (cf. p. 56).

-
- DEVIC, S., N. TOMIC et D. LEWIS, “Reference radiochromic film dosimetry : Review of technical aspects”, dans : *Physica Medica* 32.4 (2016), p. 541-556, ISSN : 1120-1797, DOI : 10.1016/j.ejmp.2016.02.008 (cf. p. 105).
- EHRBAR, S., R. PERRIN, M. PERONI, K. BERNATOWICZ, T. PARKEL, I. PYTKO, S. KLÖCK, M. GUCKENBERGER, S. TANADINI-LANG, D. C. WEBER et A. LOMAX, “Respiratory motion-management in stereotactic body radiation therapy for lung cancer A dosimetric comparison in an anthropomorphic lung phantom (LuCa)”, dans : *Radiotherapy and Oncology* 121.2 (2016), p. 328-334, ISSN : 0167-8140, 1879-0887, DOI : 10.1016/j.radonc.2016.10.011.
- GHANNAM, M., H. COCHET, P. JAIS, M. SERMESANT, S. PATEL, K. C. SIONTIS, F. MORADY et F. BOGUN, “Correlation between computer tomography-derived scar topography and critical ablation sites in postinfarction ventricular tachycardia”, dans : *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 29.3 (2018), p. 438-445, ISSN : 1540-8167, DOI : 10.1111/jce.13441 (cf. p. 56).
- GHOSH, T. K., M. K. HASAN, S. ROY, M. A. ALAM, E. HOSSAIN et M. AHMAD, “Multi-Class Probabilistic Atlas-Based Whole Heart Segmentation Method in Cardiac CT and MRI”, dans : *IEEE Access* 9 (2021), p. 66948-66964, ISSN : 2169-3536, DOI : 10.1109/ACCESS.2021.3077006 (cf. p. 39).
- GIANNI, C., D. RIVERA, J. D. BURKHARDT, B. POLLARD, E. GARDNER, P. MAGUIRE, P. C. ZEI, A. NATALE et A. AL-AHMAD, “Stereotactic arrhythmia radioablation for refractory scar-related ventricular tachycardia”, dans : *Heart Rhythm* 17.8 (2020), p. 1241-1248, ISSN : 1547-5271, DOI : 10.1016/j.hrthm.2020.02.036 (cf. p. 88, 93).
- GUARRACINI, F., M. TRITTO, A. DI MONACO, M. V. MARIANI, A. GASPERETTI, P. COMPAGNUCCI, D. MUSER, A. PREDÀ, P. MAZZONE, S. THEMISTOCLAKIS et C. CARBUCICCHIO, “Stereotactic Arrhythmia Radioablation Treatment of Ventricular Tachycardia : Current Technology and Evolving Indications”, dans : *Journal of Cardiovascular Development and Disease* 10.4 (2023), p. 172, ISSN : 2308-3425, DOI : 10.3390/jcdd10040172 (cf. p. 30).
- HART, S. G., “Nasa-Task Load Index (NASA-TLX) ; 20 Years Later”, dans : *Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society Annual Meeting* 50.9 (2006), p. 904-908, ISSN : 2169-5067, DOI : 10.1177/154193120605000909 (cf. p. 65).
- HASKOVA, J., K. JEDLICKOVA, J. CVEK, L. KNYBEL, R. NEUWIRTH et J. KAUTZNER, “Oesophagopericardial fistula as a late complication of stereotactic radiotherapy for recurrent ventricular tachycardia”, dans : *EP Europace* 24.6 (2022), p. 969, ISSN : 1099-5129, DOI : 10.1093/europace/euab326 (cf. p. 13, 31).
- HERK, M. van, P. REMEIJER, C. RASCH et J. V. LEBESQUE, “The probability of correct target dosage : dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy”, dans : *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 47.4 (2000), p. 1121-1135, ISSN : 0360-3016, DOI : 10.1016/S0360-3016(00)00518-6 (cf. p. 81).
- HOHMANN, S., A. J. DEISHER, A. SUZUKI, H. KONISHI, M. E. RETTMANN, K. W. MERRELL, J. J. KRUSE, L. K. NEWMAN, K. D. PARKER, K. H. MONAHAN, R. L. FOOTE, M. G. HERMAN et D. L. PACKER, “Left ventricular function after noninvasive cardiac ablation using proton

-
- beam therapy in a porcine model”, dans : *Heart Rhythm* 16.11 (2019), p. 1710-1719, ISSN : 1547-5271, DOI : 10.1016/j.hrthm.2019.04.030 (cf. p. 28).
- HOHMANN, S., C. HENKENBERENS, C. ZORMPAS, H. CHRISTIANSEN, J. BAUERSACHS, D. DUNCKER et C. VELTMANN, “A novel open-source software-based high-precision workflow for target definition in cardiac radioablation”, dans : *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 31.10 (2020), p. 2689-2695, ISSN : 1540-8167, DOI : 10.1111/jce.14660 (cf. p. 53, 58).
- HUTTINGA, N. R. F., O. AKDAG, M. F. FAST, J. J. C. VERHOEFF, F. A. A. M. HOESEIN, C. A. T. van den BERG, A. SBRIZZI et S. MANDIJA, “Real-time myocardial landmark tracking for MRI-guided cardiac radio-ablation using Gaussian Processes”, dans : *Physics in Medicine & Biology* 68.14 (2023), p. 145001, ISSN : 0031-9155, DOI : 10.1088/1361-6560/ace023 (cf. p. 85).
- ISENSEE, F., P. F. JAEGER, S. A. A. KOHL, J. PETERSEN et K. H. MAIER-HEIN, “nnU-Net : a self-configuring method for deep learning-based biomedical image segmentation”, dans : *Nature Methods* 18.2 (2021), p. 203-211, ISSN : 1548-7105, DOI : 10.1038/s41592-020-01008-z (cf. p. 43).
- JAFARI-FESHARAKI, M. et M. M. SCHEINMAN, “Adverse Effects of Amiodarone”, dans : *Pacing and Clinical Electrophysiology* 21.1 (1998), p. 108-120, ISSN : 1540-8159, DOI : 10.1111/j.1540-8159.1998.tb01068.x (cf. p. 21).
- KAMPHUIS, H. C. M., J. R. J. de LEEUW, R. DERKSEN, R. N. W. HAUER et J. A. M. WINNUST, “Implantable cardioverter defibrillator recipients : quality of life in recipients with and without ICD shock delivery : A prospective study”, dans : *EP Europace* 5.4 (2003), p. 381-389, ISSN : 1099-5129, DOI : 10.1016/S1099-5129(03)00078-3 (cf. p. 23).
- KAUTZNER, J., K. JEDLICKOVA, M. SRAMKO, P. PEICHL, J. CVEK, L. K. ING, R. NEUWIRTH, O. JIRAVSKY, L. VOSKA et T. KUCERA, “Radiation-Induced Changes in Ventricular Myocardium After Stereotactic Body Radiotherapy for Recurrent Ventricular Tachycardia”, dans : *JACC : Clinical Electrophysiology* 7.12 (2021), p. 1487-1492, ISSN : 2405-500X, DOI : 10.1016/j.jacep.2021.07.012 (cf. p. 123).
- KHEIRI, B., M. BARBARAWI, Y. ZAYED, M. HICKS, M. OSMAN, L. RASHDAN, H. H. KYI, G. BACHUWA, M. HASSAN, E. C. STECKER, B. NAZER et D. L. BHATT, “Antiarrhythmic Drugs or Catheter Ablation in the Management of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators”, dans : *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology* 12.11 (2019), e007600, DOI : 10.1161/CIRCEP.119.007600.
- KIANI, S., L. KUTOB, F. SCHNEIDER, K. A. HIGGINS et M. S. LLOYD, “Histopathologic and Ultrastructural Findings in Human Myocardium After Stereotactic Body Radiation Therapy for Recalcitrant Ventricular Tachycardia”, dans : *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology* 13.11 (2020), e008753, DOI : 10.1161/CIRCEP.120.008753 (cf. p. 123).
- KLEIN, R. C., M. H. RAITT, B. L. WILKOFF, K. J. BECKMAN, J. COROMILAS, D. G. WYSE, P. L. FRIEDMAN, J. B. MARTINS, A. E. EPSTEIN, A. P. HALLSTROM, R. B. LEDINGHAM, K. M. BELCO, H. L. GREENE et T. A. INVESTIGATORS, “Analysis of Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy in the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Trial”,

-
- dans : *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 14.9 (2003), p. 940-948, ISSN : 1540-8167, DOI : 10.1046/j.1540-8167.2003.01554.x (cf. p. 22).
- KNUTSON, N. C., P. P. SAMSON, G. D. HUGO, S. M. GODDU, F. J. REYNOSO, J. A. KAVANAUGH, S. MUTIC, K. MOORE, J. HILLIARD, P. S. CUCULICH et C. G. ROBINSON, “Radiation Therapy Workflow and Dosimetric Analysis from a Phase 1/2 Trial of Noninvasive Cardiac Radioablation for Ventricular Tachycardia”, dans : *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* 104.5 (2019), p. 1114-1123, ISSN : 03603016, DOI : 10.1016/j.ijrobp.2019.04.005.
- KNYBEL, L., J. CVEK, R. NEUWIRTH, O. JIRAVSKY, J. HECKO, M. PENHAKER, M. SRAMKO et J. KAUTZNER, “Real-time measurement of ICD lead motion during stereotactic body radiotherapy of ventricular tachycardia”, dans : *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* 26.1 (2021), p. 128-137, ISSN : 2083-4640, DOI : 10.5603/RPOR.a2021.0020 (cf. p. 84).
- KOMATSU, Y., H. COCHET, A. JADIDI, F. SACHER, A. SHAH, N. DERVAL, D. SCHERR, P. PASCALE, L. ROTEN, A. DENIS, K. RAMOUL, S. MIYAZAKI, M. DALY, M. RIFFAUD, M. SERMESANT, J. RELAN, N. AYACHE, S. KIM, M. MONTAUDON, F. LAURENT, M. HOCINI, M. HAÏSSAGUERRE et P. JAÏS, “Regional Myocardial Wall Thinning at Multidetector Computed Tomography Correlates to Arrhythmogenic Substrate in Postinfarction Ventricular Tachycardia”, dans : *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology* 6.2 (2013), p. 342-350, DOI : 10.1161/CIRCEP.112.000191 (cf. p. 56).
- KUCERA, T., K. JEDLIKOVÁ, M. RAMKO, P. PEICHL, J. CVEK, L. KNYBEL, P. HURNÍK, R. NEUWIRTH, O. JIRAVSKÝ, L. VOSKA et J. KAUTZNER, “Inflammation and fibrosis characterize different stages of myocardial remodeling in patients after stereotactic body radiotherapy of ventricular myocardium for recurrent ventricular tachycardia”, dans : *Cardiovascular Pathology* 62 (2023), p. 107488, ISSN : 1054-8807, DOI : 10.1016/j.carpath.2022.107488 (cf. p. 13, 123).
- LAMBERT, Z., C. PETITJEAN, B. DUBRAY et S. KUAN, “SegTHOR : Segmentation of Thoracic Organs at Risk in CT images”, dans : *2020 Tenth International Conference on Image Processing Theory, Tools and Applications (IPTA)*, Paris, France : IEEE, 2020, p. 1-6, ISBN : 978-1-72818-750-1, DOI : 10.1109/IPTA50016.2020.9286453 (cf. p. 78).
- LEE, J., M. BATES, E. SHEPHERD, S. RILEY, M. HENSHAW, P. METHERALL, J. DANIEL, A. BLOWER, D. SCOONES, M. WILKINSON, N. RICHMOND, C. ROBINSON, P. CUCULICH, G. HUGO, N. SELLER, R. MCSTAY, N. CHILD, A. THORNLEY, N. KELLAND, P. ATHERTON, C. PEEDELL et M. HATTON, “Cardiac stereotactic ablative radiotherapy for control of refractory ventricular tachycardia : initial UK multicentre experience”, dans : *Open Heart* 8.2 (2021), e001770, ISSN : 2053-3624, DOI : 10.1136/openhrt-2021-001770.
- LEMAIRE, L., J. BELLEC, L. RIGAL, R. MARTINS, R. DE CREVOISIER et A. SIMON, “Dosimetric impact of cardiac motions for CyberKnife stereotactic arrhythmia radioablation”, dans : *61èmes Journées Scientifiques de la SFPM* (2023) (cf. p. 103).
- LLOYD, M. S., J. WIGHT, F. SCHNEIDER, M. HOSKINS, T. ATTIA, C. ESCOTT, S. LERAKIS et K. A. HIGGINS, “Clinical Experience of Stereotactic Body Radiation For Refractory

-
- Ventricular Tachycardia in Advanced Heart Failure Patients”, dans : *Heart Rhythm* (2019), S1547527119309038, ISSN : 15475271, DOI : 10.1016/j.hrthm.2019.09.028 (cf. p. 82, 86).
- LOO, B. W., S. G. SOLTYS, L. WANG, A. LO, B. P. FAHIMIAN, A. IAGARU, L. NORTON, X. SHAN, E. GARDNER, T. FOGARTY, P. MAGUIRE, A. AL-AHMAD et P. ZEI, “Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Treatment of Refractory Cardiac Ventricular Arrhythmia”, dans : *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology* 8.3 (2015), p. 748-750, DOI : 10.1161/CIRCEP.115.002765 (cf. p. 29).
- LORENSEN, W. E. et H. E. CLINE, “Marching cubes : A high resolution 3D surface construction algorithm”, dans : *ACM SIGGRAPH Computer Graphics* 21.4 (1987), p. 163-169, ISSN : 0097-8930, DOI : 10.1145/37402.37422 (cf. p. 55).
- LYDIARD, S., O. BLANCK, G. HUGO, R. O'BRIEN et P. KEALL, “A Review of Cardiac Radioablation (CR) for Arrhythmias : Procedures, Technology, and Future Opportunities”, dans : *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 109.3 (2021), p. 783-800, ISSN : 0360-3016, DOI : 10.1016/j.ijrobp.2020.10.036 (cf. p. 30, 93).
- LYDIARD, S., B. PONTRÉ, B. S. LOWE, H. BALL, G. SASSO et P. KEALL, “Cardiac radioablation for atrial fibrillation : Target motion characterization and treatment delivery considerations”, dans : *Medical Physics* 48.3 (2021), p. 931-941, ISSN : 2473-4209, DOI : 10.1002/mp.14661 (cf. p. 131).
- MA, Q., L. LEMARCHAND, D. CHAN-SOCK-LINE, L. RIGAL, A. SIMON et P. HAIGRON, “Fully-automatic aortic valve landmarks detection with two-stage-based convolutional neural networks”, dans : *Medical Imaging 2023 : Image Processing*, t. 12464, SPIE, 2023, p. 825-832, DOI : 10.1117/12.2645635.
- MARROQUIN, E. Y. L., J. A. HERRERA GONZÁLEZ, M. A. CAMACHO LÓPEZ, J. E. V. BARAJAS et O. A. GARCÍA-GARDUÑO, “Evaluation of the uncertainty in an EBT3 film dosimetry system utilizing net optical density”, dans : *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 17.5 (2016), p. 466-481, ISSN : 1526-9914, DOI : 10.1120/jacmp.v17i5.6262 (cf. p. 105).
- MARTÍ-ALMOR, J., J. JIMÉNEZ-LÓPEZ, N. RODRÍGUEZ DE DIOS, H. TIZÓN, E. VALLÉS et M. ALGARA, “Noninvasive ablation of ventricular tachycardia with stereotactic radiotherapy in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy”, dans : *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 73.1 (2020), p. 97-99, ISSN : 18855857, DOI : 10.1016/j.rec.2019.06.004 (cf. p. 85).
- MAYINGER, M., J. BODA-HEGGEMANN, F. MEHRHOF, D. KRUG, S. HOHMANN, J. XIE, S. EHRBAR, B. KOVACS, R. MERTEN, M. GREHN, A. ZAMAN, J. FLECKENSTEIN, L. KAESTNER, D. BUERGY, B. RUDIC, A. KLUGE, L.-H. BOLDT, J. DUNST, H. BONNEMEIER, A. M. SAGUNER, N. ANDRATSCHKE, O. BLANCK et A. SCHWEIKARD, “Quality Assurance Process for the Fusion of Electroanatomical Mapping and Radiotherapy Planning Imaging Data in Cardiac Radioablation”, dans : *Physics and Imaging in Radiation Oncology* (2022), ISSN : 2405-6316, DOI : 10.1016/j.phro.2022.12.003 (cf. p. 54, 58).
- MAYINGER, M., B. KOVACS, S. TANADINI-LANG, S. EHRBAR, L. WILKE, M. CHAMBERLAIN, A. MOREIRA, N. WEITKAMP, C. BRUNCKHORST, F. DURU, J. STEFFEL, A. BREITENSTEIN, H. ALKADHI, H. I. GARCIA SCHUELER, R. MANKA, F. RUSCHITZKA, M. GUCKENBERGER,

-
- A. M. SAGUNER et N. ANDRATSCHKE, “First magnetic resonance imaging-guided cardiac radioablation of sustained ventricular tachycardia”, dans : *Radiotherapy and Oncology* (2020), S0167814020300207, ISSN : 01678140, DOI : 10.1016/j.radonc.2020.01.008 (cf. p. 84).
- MCWILLIAM, A., J. KENNEDY, C. HODGSON, E. VASQUEZ OSORIO, C. FAIVRE-FINN et M. van HERK, “Radiation dose to heart base linked with poorer survival in lung cancer patients”, dans : *European Journal of Cancer* 85 (2017), p. 106-113, ISSN : 0959-8049, DOI : 10.1016/j.ejca.2017.07.053 (cf. p. 131).
- MEHRA, R., “Global public health problem of sudden cardiac death”, dans : *Journal of Electrocardiology* 40.6, Supplement 1 (2007), S118-S122, ISSN : 0022-0736, DOI : 10.1016/j.jelectrocard.2007.06.023 (cf. p. 11).
- MENDIS, S., P. PUSKA, B. e. NORRVING, W. H. ORGANIZATION et al., *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*, World Health Organization, 2011 (cf. p. 11).
- MISZCZYK, M., M. SAJDOK, J. NOYSKI, M. CYBULSKA, J. BEDNAREK, T. JADCZYK, T. LATUSEK, R. KURZELOWSKI, . DOLLA, W. WOJAKOWSKI, A. DYLA, M. ZEMBALA, A. DRZEWIECKA, K. KAMINIÓW, A. KOZUB, E. CHMIELIK, A. GRZADZIEL, A. BEKMAN, K. S. GOBA et S. BLAMEK, “Histopathological Examination of an Explanted Heart in a Long-Term Responder to Cardiac Stereotactic Body Radiotherapy (STereotactic Arrhythmia Radioablation)”, dans : *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 9 (2022), p. 919823, ISSN : 2297-055X, DOI : 10.3389/fcvm.2022.919823 (cf. p. 124).
- MUTAF, Y. D. et D. H. BRINKMANN, “Optimization of Internal Margin to Account for Dosimetric Effects of Respiratory Motion”, dans : *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 70.5 (2008), p. 1561-1570, ISSN : 0360-3016, DOI : 10.1016/j.ijrobp.2007.12.025.
- NATH, S., J. P. DIMARCO et D. E. HAINES, “Basic Aspects of Radiofrequency Catheter Ablation”, dans : *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 5.10 (1994), p. 863-876, ISSN : 1540-8167, DOI : 10.1111/j.1540-8167.1994.tb01125.x (cf. p. 25).
- NEUWIRTH, R., J. CVEK, L. KNYBEL, O. JIRAVSKY, L. MOLEND, M. KODAJ, M. FIALA, P. PEICHL, D. FELTL, J. JANUKA, J. HECKO et J. KAUTZNER, “Stereotactic radiosurgery for ablation of ventricular tachycardia”, dans : *EP Europace* 21.7 (2019), p. 1088-1095, ISSN : 1099-5129, 1532-2092, DOI : 10.1093/europace/euz133 (cf. p. 13, 29, 31, 83, 93).
- NINNI, S., T. GALLOT-LAVALLÉE, C. KLEIN, B. LONGÈRE, F. BRIGADEAU, C. POTELLE, F. CROP, E. RAULT, C. DECOENE, T. LACORNERIE, S. LALS, C. KOUAKAM, F. PONTANA, D. LACROIX, D. KLUG et X. MIRABEL, “Stereotactic Radioablation for Ventricular Tachycardia in the Setting of Electrical Storm”, dans : *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology* 15.9 (2022), e010955, DOI : 10.1161/CIRCEP.122.010955 (cf. p. 12, 29, 31, 83, 93).
- OMIDI, A., E. WEISS, J. S. WILSON et M. ROSU-BUBULAC, “Effects of respiratory and cardiac motion on estimating radiation dose to the left ventricle during radiotherapy for lung cancer”, dans : *Journal of Applied Clinical Medical Physics* (2022), e13855, ISSN : 1526-9914, DOI : 10.1002/acm2.13855 (cf. p. 99).
- PASTOR-SERRANO, O., S. HABRAKEN, M. S. HOOGEMAN, D. LATHOUWERS, D. R. SCHAART, Y. NOMURA, L. XING et Z. PERKÓ, “A probabilistic deep learning model of inter-fraction

-
- anatomical variations in radiotherapy”, dans : *Physics in Medicine and Biology* (2023), ISSN : 1361-6560, DOI : 10.1088/1361-6560/acc71d (cf. p. 99).
- PAYER, C., D. TERN, H. BISCHOF et M. URSCHLER, “Multi-label Whole Heart Segmentation Using CNNs and Anatomical Label Configurations”, dans : *Statistical Atlases and Computational Models of the Heart. ACDC and MMWHS Challenges*, sous la dir. de M. POP, M. SERMESANT, P.-M. JODOIN, A. LALANDE, X. ZHUANG, G. YANG, A. YOUNG et O. BERNARD, Lecture Notes in Computer Science, Cham : Springer International Publishing, 2018, p. 190-198, ISBN : 978-3-319-75541-0, DOI : 10.1007/978-3-319-75541-0_20 (cf. p. 50).
- PEYRAT, J.-M., H. DELINGETTE, M. SERMESANT, C. XU et N. AYACHE, “Registration of 4D Cardiac CT Sequences Under Trajectory Constraints With Multichannel Diffeomorphic Demons”, dans : *IEEE Transactions on Medical Imaging* 29.7 (2010), p. 1351-1368, ISSN : 1558-254X, DOI : 10.1109/TMI.2009.2038908 (cf. p. 74).
- PICCOLO, C., S. VIGORITO, E. RONDI, G. PIPERNO, A. FERRARI, M. PEPA, G. RIVA, S. DURANTE, E. CONTE, V. CATTO, D. ANDREINI, C. CARBUCICCHIO, B. A. JERECZEK-FOSSA, G. POMPILIO, R. ORECCHIA et F. CATTANI, “Phantom study of stereotactic radioablation for ventricular tachycardia (STRA-MI-VT) using Cyberknife Synchrony Respiratory Tracking System with a single fiducial marker”, dans : *Physica Medica* 100 (2022), p. 135-141, ISSN : 1120-1797, DOI : 10.1016/j.ejmp.2022.06.019 (cf. p. 84).
- PRIORI, S. G., C. BLOMSTRÖM-LUNDQVIST, A. MAZZANTI, N. BLOM, M. BORGGREFE, J. CAMM, P. M. ELLIOTT, D. FITZSIMONS, R. HATALA, G. HINDRICKS, P. KIRCHHOF, K. KJELDEN, K.-H. KUCK, A. HERNANDEZ-MADRID, N. NIKOLAOU, T. M. NOREKVÅL, C. SPAULDING, D. J. VAN VELDHUISEN et ESC SCIENTIFIC DOCUMENT GROUP, “2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death : The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by : Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC)”, dans : *European Heart Journal* 36.41 (2015), p. 2793-2867, ISSN : 0195-668X, DOI : 10.1093/eurheartj/ehv316 (cf. p. 25).
- PRUSATOR, M. T., P. SAMSON, J. CAMMIN, C. ROBINSON, P. CUCULICH, N. C. KNUTSON, S. M. GODDU, K. MOORE et G. D. HUGO, “Evaluation of motion compensation methods for non-invasive cardiac radioablation of ventricular tachycardia”, dans : *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* (2021), ISSN : 0360-3016, DOI : 10.1016/j.ijrobp.2021.06.035 (cf. p. 12, 73, 74).
- QAYYUM, A., C. K. ANG, S. SRIDEVI, M. K. A. AHAMED KHAN, L. W. HONG, M. MAZHER et T. D. CHUNG, “Hybrid 3D-ResNet Deep Learning Model for Automatic Segmentation of Thoracic Organs at Risk in CT Images”, dans : *2020 International Conference on Industrial Engineering, Applications and Manufacturing (ICIEAM)*, 2020, p. 1-5, DOI : 10.1109/ICIEAM48468.2020.9111950 (cf. p. 78).
- QIAN, D. C., E. SCHREIBMANN, N. K. BHATIA, S. KIANI, M. S. LLOYD et K. A. HIGGINS, “Rhythm-RT : A New Tool for Target Volume Delineation in Cardiac SBRT”, dans : *Inter-*

-
- national Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 111.3 (2021), e69, ISSN : 0360-3016, DOI : 10.1016/j.ijrobp.2021.07.424 (cf. p. 53).
- QUINTO, L., P. SANCHEZ-SOMONTE, F. ALARCÓN, P. GARRE, À. CASTILLO, R. SAN ANTONIO, R. BORRAS, E. GUASCH, E. ARBELO, J. M. TOLOSANA, A. BERRUEZO, L. MONT et I. ROCA-LUQUE, “Ventricular tachycardia burden reduction after substrate ablation : Predictors of recurrence”, *dans : Heart Rhythm* 18.6 (2021), p. 896-904, ISSN : 1547-5271, DOI : 10.1016/j.hrthm.2021.02.016 (cf. p. 25).
- RAMANATHAN, C., R. N. GHANEM, P. JIA, K. RYU et Y. RUDY, “Noninvasive electrocardiographic imaging for cardiac electrophysiology and arrhythmia”, *dans : Nature Medicine* 10.4 (2004), p. 422-428, ISSN : 1546-170X, DOI : 10.1038/nm1011 (cf. p. 57).
- REE, M. H. van der, O. BLANCK, J. LIMPENS, C. H. LEE, B. V. BALGOBIND, E. M. DIELEMAN, A. A. WILDE, P. C. ZEI, J. R. de GROOT, B. J. SLOTMAN, P. S. CUCULICH, C. G. ROBINSON et P. G. POSTEMA, “Cardiac radioablationA systematic review”, *dans : Heart Rhythm* 17.8 (2020), p. 1381-1392, ISSN : 15475271, DOI : 10.1016/j.hrthm.2020.03.013 (cf. p. 30).
- REE, M. H. van der, C. HERRERA SIKLODY, M. LE BLOA, P. PASCALE, A. P. PORRETTA, C. C. TERES, J. SOLANA MUNOZ, A. LUCA, G. DOMENICHINI, M. OZASAHIN, R. JUMEAU, P. G. POSTEMA, C. RIBI, J. BOURHIS, L. SCHIAPPACASSE et E. PRUVOT, “Case report : First-in-human combined low-dose whole-heart irradiation and high-dose stereotactic arrhythmia radioablation for immunosuppressive refractory cardiac sarcoidosis and ventricular tachycardia”, *dans : Frontiers in Cardiovascular Medicine* 10 (2023), p. 1213165, ISSN : 2297-055X, DOI : 10.3389/fcvm.2023.1213165 (cf. p. 131).
- REE, M. H. van der, J. VISSER, R. N. PLANCKEN, E. M. T. DIELEMAN, S. M. BOEKHOLDT, B. V. BALGOBIND et P. G. POSTEMA, “Standardizing the Cardiac Radioablation Targeting Workflow : Enabling Semi-Automated Angulation and Segmentation of the Heart According to the American Heart Association Segmented Model”, *dans : Advances in Radiation Oncology* 7.4 (2022), p. 100928, ISSN : 2452-1094, DOI : 10.1016/j.adro.2022.100928.
- REIS, C. Q. M. et J. L. ROBAR, “Evaluation of the feasibility of cardiac gating for SBRT of ventricular tachycardia based on real-time ECG signal acquisition”, *dans : Journal of Applied Clinical Medical Physics* 24.2 (2022), e13814, ISSN : 1526-9914, DOI : 10.1002/acm2.13814 (cf. p. 85).
- REN, Q. et T. NIU, “A temporo-spatial description of moving tumor and organs by the probability of presence time proportion : concept and implementation for 4D dose calculation and optimization”, *dans : Physics in Medicine and Biology* 68.1 (2022), ISSN : 1361-6560, DOI : 10.1088/1361-6560/aca86c (cf. p. 97, 99).
- RETTMANN, M. E., S. HOHMANN, H. KONISHI, L. K. NEWMAN, A. J. DEISHER, J. J. KRUSE, K. MERRELL, R. FOOTE, M. G. H. M.D et D. L. PACKER, “Quantification of cardiac motion using in vivo fiducial markers for beam ablation of cardiac arrhythmias”, *dans : Medical Imaging 2022 : Image-Guided Procedures, Robotic Interventions, and Modeling*, t. 12034, SPIE, 2022, p. 593-597, DOI : 10.1117/12.2613484 (cf. p. 73, 74).
- RIGAL, L., J. BELLEC, A. HERVOUIN, M. LEDERLIN, K. BENALI, R. MARTINS, R. DE CREVOISIER et A. SIMON, “Using the ICD lead as a tracking surrogate for cardiac radio-

-
- ablation : impact of cardiac motion”, dans : *Radiotherapy and Oncology*, ESTRO 2022 170 (2022), S424-S425, ISSN : 0167-8140, DOI : 10.1016/S0167-8140(22)02368-4 (cf. p. 96).
- RIGAL, L., J. BELLEC, A. HERVOUIN, M. LEDERLIN, R. DE CREVOISIER, K. BENALI, R. MARTINS et A. SIMON, “Motion discrepancies between cardiac target and ICD lead, and their impact on target volume for cardiac radioablation”, dans : *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*, JESFC 2023 15.1 (2023), p. 95, ISSN : 1878-6480, DOI : 10.1016/j.acvdsp.2022.10.182 (cf. p. 96).
- RIGAL, L., R. MARTINS, K. BENALI, J. BELLEC, M. LEDERLIN, R. de CREVOISIER et A. SIMON, “Target definition for cardiac radioablation of ventricular tachycardia : A multimodal workflow”, dans : *Radiotherapy and Oncology*, ESTRO 2022 170 (2022), S1411 (cf. p. 72).
- RIGAL, L., A. SIMON, K. BENALI, M. HAMEL-BOUGAULT, V. BARRE, J. BELLEC, M. LEDERLIN, R. DE CREVOISIER et R. MARTINS, “A novel data integration workflow for target delineation in cardiac radioablation”, dans : *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*, JESFC 2023 15.1 (2023), p. 106, ISSN : 1878-6480, DOI : 10.1016/j.acvdsp.2022.10.204 (cf. p. 72).
- RIGAL, L., J. BELLEC, R. DE CREVOISIER, M. LEDERLIN, K. BENALI, R. MARTINS et A. SIMON, “Patient-Specific dynamic model for optimization of cardiac radioablation”, dans : *IEEE 20th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2023)*, 2023.
- RIGAL, L., K. BENALI, V. BARRÉ, M. BOUGAULT, J. BELLEC, R. DE CREVOISIER, R. MARTINS et A. SIMON, “Multimodal fusion workflow for target delineation in cardiac radioablation of ventricular tachycardia”, dans : *Medical Physics* (2023), ISSN : 2473-4209, DOI : 10.1002/mp.16613 (cf. p. 72).
- ROBINSON, C. G., P. P. SAMSON, K. M. MOORE, G. D. HUGO, N. KNUTSON, S. MUTIC, S. M. GODDU, A. LANG, D. H. COOPER, M. FADDIS, A. NOHERIA, T. W. SMITH, P. K. WOODARD, R. J. GROPLER, D. E. HALLAHAN, Y. RUDY et P. S. CUCULICH, “Phase I/II Trial of Electrophysiology-Guided Noninvasive Cardiac Radioablation for Ventricular Tachycardia”, dans : *Circulation* 139.3 (2019), p. 313-321, ISSN : 0009-7322, 1524-4539, DOI : 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038261 (cf. p. 12, 29, 31, 86).
- RONNEBERGER, O., P. FISCHER et T. BROX, “U-Net : Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation”, dans : *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention MICCAI 2015*, sous la dir. de N. NAVAB, J. HORNEGGER, W. M. WELLS et A. F. FRANGI, Lecture Notes in Computer Science, Cham : Springer International Publishing, 2015, p. 234-241, ISBN : 978-3-319-24574-4, DOI : 10.1007/978-3-319-24574-4_28 (cf. p. 43).
- SANTOS-ORTEGA, A., N. RIVAS-GANDARA, G. PASCUAL-GONZÁLEZ, A. SEOANE, R. GRANADO et V. REYES, “Multi-modality Imaging Fusion to Guide Stereotactic Radioablation for Refractory Complex Ventricular Tachycardia”, dans : *HeartRhythm Case Reports* 0.0 (2022), ISSN : 2214-0271, DOI : 10.1016/j.hrcr.2022.09.008 (cf. p. 54).
- SAPP, J. L., G. A. WELLS, R. PARKASH, W. G. STEVENSON, L. BLIER, J.-F. SARRAZIN, B. THIBAUT, L. RIVARD, L. GULA, P. LEONG-SIT, V. ESSEBAG, P. B. NERY, S. K. TUNG, J.-M. RAYMOND, L. D. STERNS, G. D. VEENHUYZEN, J. S. HEALEY, D. REDFEARN, J.-F. ROUX et A. S. TANG, “Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic

-
- Drugs”, dans : *New England Journal of Medicine* 375.2 (2016), p. 111-121, ISSN : 0028-4793, DOI : 10.1056/NEJMoa1513614 (cf. p. 25).
- SEARS, S. F., L. ROSMAN, S. SASAKI, Y. KONDO, L. D. STERNS, E. J. SCHLOSS, T. KURITA, A. MEIJER, J. RAJMAKERS, B. GERRITSE et A. AURICCHIO, “Defibrillator shocks and their effect on objective and subjective patient outcomes : Results of the PainFree SST clinical trial”, dans : *Heart Rhythm* 15.5 (2018), p. 734-740, ISSN : 1547-5271, DOI : 10.1016/j.hrthm.2017.12.026 (cf. p. 23).
- SEPPENWOOLDE, Y., R. I. BERBECO, S. NISHIOKA, H. SHIRATO et B. HEIJMEN, “Accuracy of tumor motion compensation algorithm from a robotic respiratory tracking system : A simulation study”, dans : *Medical Physics* 34.7 (2007), p. 2774-2784, ISSN : 2473-4209, DOI : 10.1118/1.2739811 (cf. p. 27).
- SHARMA, A., D. WONG, G. WEIDLICH, T. FOGARTY, A. JACK, T. SUMANAWEEERA et P. MAGUIRE, “Noninvasive stereotactic radiosurgery (CyberHeart) for creation of ablation lesions in the atrium”, dans : *Heart Rhythm* 7.6 (2010), p. 802-810, ISSN : 1547-5271, DOI : 10.1016/j.hrthm.2010.02.010 (cf. p. 12, 28).
- TAKIGAWA, M., J. DUCHATEAU, F. SACHER, R. MARTIN, K. VLACHOS, T. KITAMURA, M. SERMESANT, N. CEDILNIK, G. CHENITI, A. FRONTERA, N. THOMPSON, C. MARTIN, G. MASSOULLIE, F. BOURIER, A. LAM, M. WOLF, W. ESCANDE, C. ANDRÉ, T. PAMBRUN, A. DENIS, N. DERVAL, M. HOCINI, M. HAISSAGUERRE, H. COCHET et P. JAÏS, “Are wall thickness channels defined by computed tomography predictive of isthmuses of postinfarction ventricular tachycardia?”, dans : *Heart Rhythm* 16.11 (2019), p. 1661-1668, ISSN : 1547-5271, DOI : 10.1016/j.hrthm.2019.06.012 (cf. p. 56).
- TANAWUTTIWAT, T., S. NAZARIAN et H. CALKINS, “The role of catheter ablation in the management of ventricular tachycardia”, dans : *European Heart Journal* 37.7 (2016), p. 594-609, ISSN : 0195-668X, DOI : 10.1093/eurheartj/ehv421 (cf. p. 25).
- TANNER, H., G. HINDRICKS, M. VOLKMER, S. FURNISS, V. KÜHLKAMP, D. LACROIX, C. DE CHILLOU, J. ALMENDRAL, D. CAPONI, K.-H. KUCK et H. KOTTKAMP, “Catheter Ablation of Recurrent Scar-Related Ventricular Tachycardia Using Electroanatomical Mapping and Irrigated Ablation Technology : Results of the Prospective Multicenter Euro-VT-Study”, dans : *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 21.1 (2010), p. 47-53, ISSN : 1540-8167, DOI : 10.1111/j.1540-8167.2009.01563.x (cf. p. 11, 25).
- TAVARD, F., A. SIMON, C. LECLERCQ, E. DONAL, A. I. HERNÁNDEZ et M. GARREAU, “Multi-modal Registration and Data Fusion for Cardiac Resynchronization Therapy Optimization”, dans : *IEEE Transactions on Medical Imaging* 33.6 (juin 2014), p. 1363-1372, ISSN : 1558-254X, DOI : 10.1109/TMI.2014.2311694 (cf. p. 58).
- THIRION, J. .-, “Image matching as a diffusion process : an analogy with Maxwell’s demons”, dans : *Medical Image Analysis* 2.3 (1998), p. 243-260, ISSN : 1361-8415, DOI : 10.1016/S1361-8415(98)80022-4 (cf. p. 40).
- THOMAS, S. J., B. J. EVANS, L. HARIHAR, H. J. CHANTLER, A. G. R. MARTIN et S. V. HARDEN, “An evaluation of the mid-ventilation method for the planning of stereotactic lung plans”,

-
- dans : *Radiotherapy and Oncology* 137 (2019), p. 110-116, ISSN : 0167-8140, 1879-0887, DOI : 10.1016/j.radonc.2019.04.031 (cf. p. 82).
- TOKUDA, M., P. KOJODJOJO, S. TUNG, U. B. TEDROW, E. NOF, K. INADA, B. A. KOPLAN, G. F. MICHAUD, R. M. JOHN, L. M. EPSTEIN et W. G. STEVENSON, “Acute Failure of Catheter Ablation for Ventricular Tachycardia Due to Structural Heart Disease : Causes and Significance”, dans : *Journal of the American Heart Association* 2.3 (2013), e000072, ISSN : 2047-9980, DOI : 10.1161/JAHA.113.000072 (cf. p. 27).
- TRACY, C. M., A. E. EPSTEIN, D. DARBAR, J. P. DIMARCO, S. B. DUNBAR, N. A. M. ESTES, T. B. FERGUSON, S. C. HAMMILL, P. E. KARASIK, M. S. LINK, J. E. MARINE, M. H. SCHOENFELD, A. J. SHANKER, M. J. SILKA, L. W. STEVENSON, W. G. STEVENSON et P. D. VAROSY, “2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update Incorporated Into the ACCF/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities”, dans : *Journal of the American College of Cardiology* 61.3 (2013), e6-e75, DOI : 10.1016/j.jacc.2012.11.007 (cf. p. 23).
- VANDER VEKEN, L., D. DECHAMBRE, E. STERPIN, K. SOURIS, G. VAN OOTEGHEM, J. ALDO LEE et X. GEETS, “Incorporation of tumor motion directionality in margin recipe : The directional MidP strategy”, dans : *Physica Medica* 91 (2021), p. 43-53, ISSN : 1120-1797, DOI : 10.1016/j.ejmp.2021.10.010 (cf. p. 82).
- VAUGHAN WILLIAMS, E. M., “A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs”, dans : *Journal of clinical pharmacology* 24.4 (1984), p. 129-147, ISSN : 1552-4604, DOI : 10.1002/j.1552-4604.1984.tb01822.x (cf. p. 20).
- VERCAUTEREN, T., X. PENNEC, A. PERCHANT et N. AYACHE, “Diffeomorphic demons : Efficient non-parametric image registration”, dans : *NeuroImage*, Mathematics in Brain Imaging 45.1, Supplement 1 (2009), S61-S72, ISSN : 1053-8119, DOI : 10.1016/j.neuroimage.2008.10.040 (cf. p. 74).
- WANG, Y., P. S. CUCULICH, J. ZHANG, K. A. DESOUZA, R. VIJAYAKUMAR, J. CHEN, M. N. FADDIS, B. D. LINDSAY, T. W. SMITH et Y. RUDY, “Noninvasive Electroanatomic Mapping of Human Ventricular Arrhythmias with Electrocardiographic Imaging”, dans : *Science Translational Medicine* 3.98 (2011), 98ra84-98ra84, DOI : 10.1126/scitranslmed.3002152.
- WARFIELD, S., K. ZOU et W. WELLS, “Simultaneous truth and performance level estimation (STAPLE) : an algorithm for the validation of image segmentation”, dans : *IEEE Transactions on Medical Imaging* 23.7 (2004), p. 903-921, ISSN : 1558-254X, DOI : 10.1109/TMI.2004.828354 (cf. p. 41).
- WEI, C., M. BOECK, P. C. QIAN, T. VIVENZIO, Z. ELIZEE, J. S. BREFDFELDT, R. S. KAPLAN, U. TEDROW, R. MAK et P. C. ZEI, “Cost of cardiac stereotactic body radioablation therapy versus catheter ablation for treatment of ventricular tachycardia”, dans : *Pacing and Clinical Electrophysiology* 45.9 (2022), p. 1124-1131, ISSN : 1540-8159, DOI : 10.1111/pace.14512.
- WEI, C., P. C. QIAN, M. BOECK, J. S. BREFDFELDT, R. BLANKSTEIN, U. B. TEDROW, R. MAK et P. C. ZEI, “Cardiac stereotactic body radiation therapy for ventricular tachycardia : Current experience and technical gaps”, dans : *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 32.11 (2021), p. 2901-2914, ISSN : 1540-8167, DOI : 10.1111/jce.15259 (cf. p. 30).

-
- WOLTHAUS, J. W. H., J.-J. SONKE, M. van HERK et E. M. F. DAMEN, “Reconstruction of a time-averaged midposition CT scan for radiotherapy planning of lung cancer patients using deformable registrations”, dans : *Medical Physics* 35.9 (2008), p. 3998-4011, ISSN : 2473-4209, DOI : 10.1118/1.2966347.
- WOLTHAUS, J. W. H., C. SCHNEIDER, J.-J. SONKE, v. M. HERK, J. S. A. BELDERBOS, M. M. G. ROSSI, J. V. LEBESQUE et E. M. F. DAMEN, “Mid-ventilation CT scan construction from four-dimensional respiration-correlated CT scans for radiotherapy planning of lung cancer patients”, dans : *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 65.5 (2006), p. 1560-1571, ISSN : 0360-3016, DOI : 10.1016/j.ijrobp.2006.04.031.
- WOLTHAUS, J. W. H., J.-J. SONKE, M. van HERK, J. S. A. BELDERBOS, M. M. G. ROSSI, J. V. LEBESQUE et E. M. F. DAMEN, “Comparison of Different Strategies to Use Four-Dimensional Computed Tomography in Treatment Planning for Lung Cancer Patients”, dans : *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 70.4 (2008), p. 1229-1238, ISSN : 0360-3016, DOI : 10.1016/j.ijrobp.2007.11.042.
- YANG, G., C. SUN, Y. CHEN, L. TANG, H. SHU et J.-l. DILLENSEGER, “Automatic Whole Heart Segmentation in CT Images Based on Multi-atlas Image Registration”, dans : *Statistical Atlases and Computational Models of the Heart. ACDC and MMWHS Challenges*, sous la dir. de M. POP, M. SERMESANT, P.-M. JODOIN, A. LALANDE, X. ZHUANG, G. YANG, A. YOUNG et O. BERNARD, Lecture Notes in Computer Science, Cham : Springer International Publishing, 2018, p. 250-257, ISBN : 978-3-319-75541-0, DOI : 10.1007/978-3-319-75541-0_27 (cf. p. 39, 50).
- ZEPPENFELD, K., J. Tfelt-Hansen, M. de RIVA, B. G. WINKEL, E. R. BEHR, N. A. BLUM, P. CHARRON, D. CORRADO, N. DAGRES, C. de CHILLOU, L. ECKARDT, T. FRIEDE, K. H. HAUGAA, M. HOCINI, P. D. LAMBIASE, E. MARIJON, J. L. MERINO, P. PEICHL, S. G. PRIORI, T. REICHLIN, J. SCHULZ-MENGER, C. STICHERLING, S. TZEIS, A. VERSTRAEL, M. VOLTERRANI et ESC SCIENTIFIC DOCUMENT GROUP, “2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death : Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC)”, dans : *European Heart Journal* 43.40 (2022), p. 3997-4126, ISSN : 0195-668X, DOI : 10.1093/eurheartj/ehac262.
- ZHANG, D. M., R. NAVARA, T. YIN, J. SZYMANSKI, U. GOLDSZTEJN, C. KENKEL, A. LANG, C. MPOY, C. E. LIPOVSKY, Y. QIAO, S. HICKS, G. LI, K. M. S. MOORE, C. BERGOM, B. E. ROGERS, C. G. ROBINSON, P. S. CUCULICH, J. K. SCHWARZ et S. L. RENTSCHLER, “Cardiac radiotherapy induces electrical conduction reprogramming in the absence of transmural fibrosis”, dans : *Nature Communications* 12.1 (2021), p. 5558, ISSN : 2041-1723, DOI : 10.1038/s41467-021-25730-0 (cf. p. 13, 124).
- ZHUANG, X., “Challenges and Methodologies of Fully Automatic Whole Heart Segmentation : A Review”, dans : *Journal of Healthcare Engineering* 4 (2013), p. 371-407, ISSN : 2040-2295, DOI : 10.1260/2040-2295.4.3.371 (cf. p. 37, 38).

ZHUANG, X., L. LI, C. PAYER, D. TERN, M. URSCHLER, M. P. HEINRICH, J. OSTER, C. WANG, Ö. SMEDBY, C. BIAN, X. YANG, P.-A. HENG, A. MORTAZI, U. BAGCI, G. YANG, C. SUN, G. GALISOT, J.-Y. RAMEL, T. BROUARD, Q. TONG, W. SI, X. LIAO, G. ZENG, Z. SHI, G. ZHENG, C. WANG, T. MACGILLIVRAY, D. NEWBY, K. RHODE, S. OURSELIN, R. MOHIADDIN, J. KEEGAN, D. FIRMIN et G. YANG, “Evaluation of algorithms for Multi-Modality Whole Heart Segmentation : An open-access grand challenge”, *dans : Medical Image Analysis* 58 (2019), p. 101537, ISSN : 1361-8415, DOI : 10.1016/j.media.2019.101537 (cf. p. 38).

Titre : Fusion d'images multimodales pour l'ablation par radiothérapie des tachycardies ventriculaires

Mot clés : Fusion d'images, Radiothérapie, Tachycardie ventriculaire, Gestion des mouvements

Résumé : La Tachycardie Ventriculaire (TV) est une arythmie potentiellement mortelle caractérisée par une fréquence rapide et incontrôlée des battements cardiaques. L'ablation par radiothérapie (RATV), traitement émergent et prometteur, s'adresse aux patients pour lesquels les traitements de première ligne ne suffisent pas à arrêter la TV. Elle consiste à irradier les tissus du cœur responsables de la TV pour stopper leur conduction. L'objectif de cette thèse est d'exploiter des données multimodales, pour contribuer à la fiabilisation de la RATV. Un processus a été développé permettant d'aider à la délimitation de la cible, en fusionnant l'ensemble des informations issues des principales moda-

lités d'imagerie. La gestion des mouvements cardio-respiratoires a été investiguée à travers la génération de volumes englobant les positions potentielles de la cible. Elle a été complétée par une évaluation du suivi en temps réel de la cible par le CyberKnife®. Dans une approche spécifique au patient, un modèle dynamique des mouvements de la cible a été développé, qui permet d'évaluer leur impact sur la dose délivrée. Enfin, l'étude de cas d'une récurrence de TV après RATV a fourni des informations sur la réponse des tissus cardiaques à l'irradiation. Ces travaux ont permis de proposer et d'évaluer des solutions reposant sur la fusion d'images multimodales, afin d'améliorer la précision de la RATV.

Title: Fusion of multimodal images for cardiac radioablation of ventricular tachycardia

Keywords: Image fusion, Radiation therapy, Ventricular tachycardia, motion management

Abstract: Ventricular Tachycardia (VT) is a potentially fatal cardiac arrhythmia characterized by a fast, uncontrolled heartbeat. Cardiac radioablation (CR), an emerging and promising treatment, is aimed at patients for whom first-line treatments are not sufficient to stop VT. It involves irradiating the tissues of the heart responsible for VT to stop their conduction. The aim of this thesis was to improve the use of multimodal data, in order to make each step of CR more reliable. A workflow was developed to delineate the target, by merging all the information from useful modalities. The management of cardio-respiratory mo-

tions was also addressed. A study was carried out on the generation of ITVs. This was complemented by an assessment of real-time target tracking using CyberKnife®. In a patient-specific approach, a dynamic motion model was developed, enabling the impact of cardio-respiratory movements on the delivered dose to be assessed. Finally, the case study of a patient suffering from recurrent VT after CR provided insight on the response of cardiac tissues to irradiation. This work has enabled to propose and evaluate solutions based on the use of multimodal images, in order to improve the accuracy of CR.