Chapitre 1

Introduction

1.1 Radiochirurgie stéréotaxique

La radiochirurgie en conditions stéréotaxiques est utilisée depuis une cinquantaine d'années pour le traitement de maladies intra-crâniennes, comme les adénomes hypophysaires, les métastases cérébrales solitaires, les schwannomes du vestibulaire et les malformations artérioveineuses. Elle consiste à délivrer en une fois, avec une très grande précision spatiale, d'une part, une dose importante dans le volume cible défini stéréotactiquement, et d'autre part, la dose la plus faible possible aux tissus sains avoisinants. Sa réalisation nécessite l'intervention d'une équipe médicale comprenant un neurochirurgien, un neuroradiologue, un radio-oncologue et un physicien médical. Elle diffère notablement de la neurochirurgie conventionnelle et de la radiothérapie (ou radio-oncologie) par faisceaux externes, présentées ci-dessous.

La neurochirurgie conventionnelle cherche à réséquer la lésion en l'atteignant physiquement. Le résultat idéal est une disparition complète de la pathologie. Le risque est uniquement peropératoire.

Le but de la radiothérapie classique est d'éradiquer ou de contrôler localement la tumeur par irradiation externe. Le traitement est délivré en 10 à 60 fractions, comportant chacune une dose de radiation de l'ordre de 2 Gy appliquée une à deux fois par jour par deux à quatre faisceaux d'irradiation. La radiothérapie classique agit soit en créant des lésions suffisantes pour détruire la cellule lors de sa prochaine division (mort mitotique) soit en induisant un mécanisme de suicide de la cellule par trop endommagée (apoptose). La dose est délivrée de manière fractionnée car les tissus sains récupèrent mieux que les cellules tumorales. Un plan de traitement conventionnel inclut souvent une marge de l'ordre du centimètre autour du volume cible clinique afin d'être certain d'irradier à chaque fois toute la lésion étant donné la précision de positionnement et de détermination du volume cible. Les résultats sont mesurés en termes de survie sans réapparition de la maladie et de contrôle local. Des complications radio-induites peuvent aussi apparaître après le traitement. Les patients traités ainsi nécessitent un très long suivi afin de s'assurer du contrôle de la maladie et de l'absence de complications tardives.

Le cas particulier du traitement d'une tumeur par une irradiation en conditions stéréotaxiques est désigné par le terme de radiothérapie stéréotaxique. Dans ce cas, la dose appliquée est fractionnée.

Le présent travail s'adresse à la radiochirurgie stéréotaxique, c'est-à-dire à l'irradiation externe des malformations artérioveineuses. Dans ce contexte, le tissu de la lésion et de la région environnante sont identiques vis-à-vis des radiations, le fractionnement de la dose est jugé superflu. C'est pourquoi, une dose élevée de l'ordre de 20 Gy est appliquée à la lésion en une seule fraction. Comme en radiothérapie, le résultat du traitement n'est pas immédiat et ces patients nécessitent un long suivi.

1.2 Malformations artérioveineuses

Les malformations artérioveineuses (MAV) sont les malformations vasculaires les plus communes du système nerveux central. Elles sont composées de trois parties : les artères afférentes (nourricières), le nidus et les veines de drainage. Il s'agit de communications anormales entre des artères et des veines sans interposition d'un lit capillaire normal. Les capillaires sont remplacés par un peloton de vaisseaux dysplasiques, fragiles, formant le nidus à l'intérieur duquel se trouve du tissu neural. Les artères afférentes et les veines de drainage sont souvent dilatées et la circulation est plus rapide dans la malformation que dans le reste du cerveau, réalisant un pont artérioveineux. Le risque principal de ces MAV est lié à leurs complications hémorragiques.

A l'intérieur de la MAV, des thromboses et des "recanalisations" peuvent se produire spontanément, résultant en une réduction ou une augmentation du volume de la MAV. Dans certains cas, ceci peut même produire une oblitération (guérison) spontanée. Une MAV peut provoquer des hémorragies intracérébrales, des épisodes épileptiques, des migraines ou des déficits neurologiques. La probabilité d'occurence d'un de ces événements, augmente avec la taille de la MAV et avec l'âge du patient (Karlsson et al. [1997b]).

1.3 Modalités de traitement stéréotaxique

Un traitement de radiochirurgie stéréotaxique se déroule en quatre étapes distinctes. Tout d'abord, un cadre est fixé sur la tête du patient. Ensuite, on procède à l'acquisition des images permettant le repérage et le contourage du volume cible. Sur la base de ces images, le traitement est planifié à l'aide d'un ordinateur. Finalement, l'irradiation est délivrée soit par un accélérateur linéaire soit par un irradiateur au cobalt.

1.3.1 Cadre stéréotaxique

La radiochirurgie stéréotaxique se doit de délivrer une dose d'irradiation très élevée à un volume cible de petite taille (1 à 4 cm) avec une précision millimétrique. La dose doit chuter brutalement en bordure de la lésion et une erreur spatiale peut conduire à manquer la cible. Il convient donc d'éviter tout mouvement intempestif. Pour obtenir une immobilité parfaite et un repérage précis, un cadre stéréotaxique est fixé au crâne du patient. Il est équipé de repères et permet de délimiter le volume cible précisément. Il définit un système de coordonnées dans lequel se feront les calculs balistiques et dosimétriques.

Leksell a développé le premier cadre stéréotaxique pour améliorer la précision des actes chirurgicaux. Cet instrument est à la base de sa proposition innovatrice de radiochirurgie stéréotaxique (Leksell [1951]). Depuis cette date, les cadres de stéréotaxie se sont multipliés. Les plus connus sont définis par les noms de leurs auteurs. Il s'agit des systèmes de Leksell et al. [1987], Riechert-Mundinger décrit par Sturm et al. [1983] et de Brown-Robert-Wells décrit par Heilbrun et al. [1983]. De récents développements ont permis l'acquisition d'images anatomiques et fonctionnelles, les nouveaux cadres possédant des repères utilisables avec les systèmes d'imagerie par tomodensitométrie (TDM), tomographie par émission de positons (PET), résonance magnétique nucléaire (IRM) et par angiographie.

1.3.2 Imagerie

Le tomodensitomètre permet d'obtenir le contour externe du patient qui servira au calcul des profondeurs de tissu traversé par le rayonnement. La répartition de dose sur les différentes structures peut être évaluée par la superposition des isodoses sur les coupes TDM. Dans certains cas, le volume cible peut être délimité dans les coupes tomodensitométriques. Dans le cas des MAV, l'imagerie tomodensitométrique est insuffisante, car elle ne permet pas une visualisation précise. On pratique alors d'autres examens tels que l'IRM et l'angiographie.

L'IRM donne plus de renseignements tissulaires. Son défaut réside dans le fait qu'elle présente des distorsions géométriques qui ne sont pas négligeables par rapport aux précisions exigées en radiochirurgie. Les images d'IRM sont donc fusionnées avec celle de la TDM pour tirer bénéfice des deux techniques.

L'artériographie (angiographie) reste la méthode de choix pour préciser l'anatomie exacte des malformations artérioveineuses (nombre et nature des pédicules artériels, présence ou non d'anévrysmes par hyperdébit, type de drainage veineux, varices, etc ...) ou pour visualiser une MAV de très petite taille. L'angiographie ne fournit que des images à deux dimensions dans les directions de projections utilisées. Le contour du patient n'est pas accessible par cet examen qui est donc toujours fusionné avec un examen TDM.

1.3.3 Appareils d'irradiation

Gamma-Knife

Le premier appareil de radiochirurgie stéréotaxique, mis à part l'accélérateur de protons utilisé par Larsson et al. [1958], a été installé en Suède en 1968. Il s'agissait d'un *Gamma-Knife*. Alors qu'en 1991, il existait neuf de ces appareils dans le monde, on en dénombre actuellement environ une centaine.

Le modèle commercial actuel, basé sur l'appareil de Leksell [1968], comprend 201 sources de cobalt disposées à la surface d'une sphère et focalisées en un seul point à une distance source-isocentre de 403 mm. Les sources se répartissent dans un domaine angulaire de $\pm 48^o$ dans le plan sagittal et de $\pm 80^o$ dans le plan transverse. Le poids d'un tel appareil s'élève à 18 tonnes et l'activité totale est d'environ 220 TBq pour délivrer une dose de 4 Gy en une minute. La collimation finale est effectuée par un casque dans lequel on positionne des collimateurs secondaires de 4, 8, 14 ou 18 mm à l'isocentre. Dans le cas où la cible a une dimension supérieure à 18 mm, plusieurs irradiations sont effectuées en déplaçant l'isocentre.

Cette méthode a donné d'excellents résultats quant à la précision balistique. Il s'agit cependant d'une installation réservée exclusivement à la radiochirurgie et onéreuse, qui ne se justifie que pour une population de recrutement de l'ordre de 5 millions. Dès lors, la technique d'irradiation basée sur l'utilisation d'un accélérateur linéaire classique a été développée et mise en service dans de nombreux centres de radio-oncologie.

Accélérateur linéaire

Le choix d'un accélérateur linéaire fonctionnant en condition isocentrique est naturel. C'était d'ailleurs l'idée originale de Leksell et al. [1955], à laquelle il a dû renoncer, car la technique d'alors ne permettait pas une précision répondant aux exigences de la radiochirurgie. Des accélérateurs linéaires, produisant des faisceaux de rayons X de 4 à 25 MV, sont à disposition dans pratiquement tous les centres de radiothérapie et peuvent, à moindre coût, être adaptés aux irradiations de radiochirurgie.

Par rapport à l'équipement classique de l'accélérateur linéaire, la radiochirurgie stéréotaxique nécessite une collimation additionnelle afin de réduire la taille et la pénombre des faisceaux utilisés. Cette collimation peut être de deux types : le collimateur cylindrique ou le collimateur micro-multilames (CMML).

Les tailles des collimateurs cylindriques utilisés en radiochirurgie varient entre 5 et 40 mm et permettent d'adapter la dimension du faisceau à chaque lésion. Comme dans le cas du *Gamma-Knife*, les lésions de forme complexe ou étendue, sont irradiées avec plusieurs isocentres. Alors que le *Gamma-Knife* irradie par un grand nombre de faisceaux fixes, répartis dans des secteurs angulaires, l'accélérateur linéaire utilise un faisceau unique en rotation continue durant l'irradiation (thérapie par arcs dynamique). Les modalités de l'irradiation, choix du nombre et des positions des arcs (également appelées diadèmes), ont fait l'objet de nombreuses propositions dans les différents centres (Cardinale et al. [1998], Hamilton et al. [1995], Podgorsak et al. [1989]).

Récemment, le concept de collimateur à lames multiples, déjà appliqué en radio-oncologie a été adapté à la radiochirugie. Un tel collimateur permet de produire un champ dont la forme est adaptée à la lésion. Le procédé appliqué consiste à représenter le volume cible vu depuis la source d'irradiation selon le principe du “Beam's Eye View” (BEV) décrit par Goitein et al. [1983]. Dans cette représentation, on ajoute une marge autour de la lésion pour obtenir la forme du champ d'irradiation. Les lames permettent de reproduire avec fidélité le contour du champ ainsi défini. Un traitement complet consiste en plusieurs faisceaux statiques irradiant sous différentes incidences. En radiochirurgie les lames sont beaucoup plus fines qu'en radiothérapie classique ; ainsi on utilise le terme de collimateur micro-multilames (CMML).

1.4 Optimisation de la répartition de dose

Étant donné les faisceaux d'irradiation, des programmes de calcul permettent de déterminer la répartition de dose. En radiothérapie classique, on procède à une optimisation “manuelle” du traitement. Le dosimétriste établit un traitement particulier, calcule la répartition de dose correspondante, l’évalue et modifie le plan de traitement pour l’améliorer jusqu’à le rendre acceptable. Évidemment, la décision finale revient toujours au radio-oncologue qui retient la solution qui s’accorde le mieux avec son jugement clinique basé sur l’expérience et la connaissance approfondie du dossier du patient. Ce processus itératif plus ou moins long ne garantit en rien que le traitement qui est finalement choisi soit le meilleur possible pour le cas particulier. C’est pourquoi, des critères objectifs ont été développés dans le but d’aider l’équipe médicale à évaluer son travail avec plus d’objectivité.

1.4.1 Moyens d’évaluation des répartitions de dose

Les moyens classiques d’évaluation en radio-oncologie s’appliquent parfaitement à la radiochirurgie, car ils sont uniquement basés sur la répartition de dose sans tenir compte des propriétés radiobiologiques des tissus. On distingue :

Les isodoses 2D : C’est le moyen le plus utilisé en clinique pour évaluer un traitement. Le radio-oncologue doit visualiser toutes les sections 2D disponibles pour évaluer le traitement.

Les isodoses 3D : La performance des ordinateurs actuels permet de visualiser en temps réel une surface isodose transparente enveloppant le volume cible. On peut ainsi se rendre compte des contacts de cette isodose avec les différentes structures avoisinantes que l’on désire protéger.

Les histogrammes dose-volume (HDV) : La répartition de dose à l’intérieur d’une structure est représentée par un histogramme différentiel (voir fig. 2.7(a), p. 21) sur lequel on reporte en abscisse la dose et en ordonnée le volume de la structure qui reçoit cette dose. L’habitude a été prise de représenter la répartition de dose sous une forme cumulative (voir fig. 2.7(b)). On parle alors d’histogramme dose-volume cumulatif ou par abus de langage, dans le domaine de la radio-oncologie, simplement d’histogramme dose-volume (HDV). Dans ce cas, un point de la courbe indique la fraction de volume (ordonnée) qui a reçu une dose inférieure ou égale à la valeur indiquée par l’abscisse. Sur un HDV, on peut apprécier en un coup d’oeil la dose minimale dans la structure, la dose maximale et le volume concerné par une dose supérieure à une certaine valeur. C’est une information plus synthétique que les isodoses 2D ou 3D, spécifique à chaque structure : lésion ou organe à risque.

On franchit une étape supplémentaire dans la synthétisation lorsque l’on tient compte des propriétés radiobiologiques des tissus irradiés. Deux types de fonctions sont utilisées en radio-oncologie pour évaluer des traitements. Il s’agit de la probabilité de contrôle de la tumeur et de la probabilité de complication dans les tissus sains (PCTS). Ces fonctions ont été paramétrées pour différentes tumeurs et organes à risque en se basant sur des connaissances cliniques actuelles. Le fractionnement n'étant pas utilisé en radiochirurgie, les paramètres disponibles ne sont pas applicables. Toutefois, Karlsson s'est attaché à définir des équivalents dans le domaine de la radiochirurgie en se basant sur l'expérience acquise sur un collectif d'un millier de patients. Il a établi une probabilité d'oblitération (Karlsson et al. [1997c]) qui remplace la probabilité de contrôle de la tumeur pour des MAV et des PCTS pour le cerveau (Karlsson et al. [1997a]). En combinant la probabilité d'oblitération et la PCTS on peut obtenir la probabilité de succès du traitement, c'est-à-dire la probabilité d'oblitération de la MAV sans créer de séquelles graves pour le patient.

1.4.2 Algorithmes d'optimisation

Les algorithmes d'optimisation de la répartition de dose, utilisés en radiothérapie, sont de trois types : les algorithmes matriciels, les méthodes de gradients et les algorithmes stochastiques.

Algorithmes matriciels

Dans ce cas, l'optimisation s'énonce exactement comme une prescription de dose sur les structures d'intérêt. Par exemple, le médecin exige 15 Gy dans la MAV et 0 Gy dans les yeux et les tissus sains du cerveau. Ceci correspond à un système d'équations linéaires (une équation par point de calcul). Comme il ne possède en général pas de solution (modalité d'irradiation permettant d'atteindre exactement la prescription), on recherche la configuration s'approchant au mieux de la prescription.

Méthodes de gradient

Dans la recherche de la balistique idéale par itération, la méthode de gradient utilise simplement le fait que la direction opposée à celle du gradient est une direction de descente vers un minimum. Pour les méthodes de gradients étudiées dans ce travail, le problème est posé de sorte que pour chaque structure d'intérêt, une dose minimum et maximum sont fixées (prescription). Le programme d'optimisation tentera alors de respecter ces bornes. La fonction à optimiser est la somme en tout point des écarts quadratiques entre la dose calculée et la prescription. Le problème ainsi posé possède une propriété très intéressante dans le cas de l'optimisation : il n'existe qu'un minimum absolu. Ainsi, en suivant la direction opposée au gradient, on convergera obligatoirement vers ce minimum. Il existe différents algorithmes basés sur ce principe de descente vers le minimum. Le choix de l'algorithme adapté à un problème particulier dépend de la vitesse de convergence.

Algorithme stochastique

Dans le cas d'un algorithme stochastique, on parcourt l'espace de phase en générant des traitements selon une heuristique particulière afin de sélectionner au plus vite le meilleur traitement. L'algorithme le plus courant utilisé en radiothérapie est le recuit simulé. L'avantage de ce type d'algorithme est qu'il n'exige aucune propriété de la fonction à optimiser. Contrairement aux algorithmes précédents, on ne minimise pas l'écart entre la dose prescrite et la dose calculée, mais directement la probabilité de succès du traitement en combinant la probabilité d'oblitération avec la probabilité de complication dans les tissus sains. Évidemment, le calcul de ces probabilités et le parcours aléatoire dans l'espace de phase résultent en une très lente convergence vers la solution.

1.5 Plan de la thèse

Le but de cette étude est de comparer les deux modalités de traitement des malformations artérioveineuses que sont la thérapie par arcs (ou thérapie pendulaire) et la thérapie par collimateur micro-multilames. Pour ne pas dépendre d'une technique d'optimisation, différents algorithmes sont comparés de façon à évaluer des traitements au même niveau de sophistication.

Les notions théoriques nécessaires à la compréhension de la problématique sont présentées au chapitre 2. Il s'agit des méthodes de calcul de la répartition de dose, des moyens d'évaluation des plans de traitement et des algorithmes d'optimisation.

La partie expérimentale décrite au chapitre suivant comporte cinq sections : les systèmes d'imagerie, le système d'irradiation, la dosimétrie des faisceaux, le collectif de patients et l'application des algorithmes d'optimisation.

Les résultats obtenus sont décrits et discutés au chapitre 4, suivi des conclusions.

Les algorithmes particuliers du calcul de la pseudo-inverse d'une matrice diagonale et de l'optimisation par la méthode du gradient à pas optimal sont décrits en annexe. D'autre part, la méthode ayant permis d'attester de la précision du dispositif de traitement est décrite à l'annexe C. Les résultats bruts pour tous les patients sont listés dans l'annexe D. L'annexe E contient une table des abréviations.