



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1 FACULTE DE PHARMACIE

INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2016

THESE n°91

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 22 septembre 2016

par

M. ACOMAT Jocelin

Né le 7 juillet 1989

A Langres

Traitement de l'adénocarcinome prostatique par radiothérapie externe : Etude comparative de marqueurs radio-opaques lisses vs striés

JURY

M. HARTMANN Daniel, Professeur

Mme.CABELGUENNE Delphine, Docteur en pharmacie

M. CHAPET Olivier, Professeur de radiothérapie

Mme. CARRE Emmanuelle, Docteur en pharmacie

Mme. UDRESCU Corina, Post Doctorat

ISPB – Faculté de Pharmacie Lyon
LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

• **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (AHU)

• **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Monsieur Damien SALMON (AHU)

• **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH - HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

• **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

• **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)

Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

• **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

• **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

• **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

• **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEBAULT (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Roland BARRET (Pr)
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Marie-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Catherine RIOUFOL (MCU- PH-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)
- **PHYSIOLOGIE**
Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)
- **PHARMACOLOGIE**
Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)
- **COMMUNICATION**
Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES**

Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Madame Florence RANCHON

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Madame Charlotte BOUARD (86^{ème} section)
Madame Laure-Estelle CASSAGNES (85^{ème} section)
Monsieur Karim MILADI (85^{ème} section)
Madame Laurence PAGES (87^{ème} section)

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

REMERCIEMENTS

À la directrice de cette thèse, le Dr. Delphine CABELGUENNE, pour m'avoir accueilli dans son service des DM/DMS du GHS au cours de ma 5^{ème} année hospitalo universitaire. Merci de m'avoir encadré dans ce travail de thèse d'exercice. Merci pour tous vos précieux conseils et le temps que vous avez pu m'accorder.

Au Pr. Daniel HARTMANN pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Merci pour l'intérêt que vous avez porté à mes travaux, pour votre aide et votre confiance.

Au Pr. Oliver CHAPET de m'avoir fait l'honneur de faire partie du jury de cette thèse. J'ai apprécié au cours de ce travail de thèse ainsi que de mon stage pouvoir découvrir ce domaine médical qu'est la Radiothérapie ainsi que les compétences transversales nécessaires à sa pratique.

C'était le principal objectif de ce choix de sujet que d'avoir pu m'enrichir de nouveaux savoirs et de tenter humblement par mes propres recherches de maîtriser le complexité des différentes techniques de Radiothérapie ainsi que des technologies associées telle que l'utilisation du grain d'or.

A Corina qui m'a été d'une aide précieuse. Je ne te remercierai jamais assez du temps que tu as pu me consacrer tout au long de ce parcours, de ta disponibilité et de ta gentillesse.

Au Dr. Emmanuelle CARRE qui me fait l'honneur de composer mon jury. J'espère que vous serez captivée par ce manuscrit.

À tous mes camarades de pharmacie de Lyon et d'ailleurs que j'ai rencontrés et que je continue à rencontrer par mes expériences professionnelles diverses.

À ma famille et en particulier mes parents qui m'ont façonné et qui m'ont permis de devenir l'homme que je suis aujourd'hui. Merci d'avoir fait en sorte que je ne manque de rien et merci de m'avoir soutenu et poussé pendant toutes ces années et jusqu'à l'achèvement de cette thèse.

Enfin, à Aurélie. Merci pour l'amour que tu me portes chaque jour ainsi que pour ton soutien sans faille, notamment pendant la rédaction de cette thèse.

Le chemin fut long et sinueux...

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	6
TABLE DES MATIERES	7
LISTE DES TABLEAUX NUMEROTES :	9
LISTE DES FIGURES NUMEROTEES :	10
TABLE DES ABREVIATIONS :	12
INTRODUCTION :	13
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE :	15
1. LE DISPOSITIF MEDICAL IMPLANTABLE : DEFINITION ET ASPECT REGLEMENTAIRES :	15
1.1. Généralités sur les dispositifs médicaux :	15
1.2. Approche globale de l'évaluation de la conformité du DM :	23
1.3. Surveillance du marché et Engagement qualité :	33
2. ADENOCARCINOME PROSTATIQUE :	36
2.1. Physiopathologie de la Prostate :	36
2.2. Epidémiologie :	40
2.3. Dépistage :	43
2.4. Diagnostic :	44
2.5. Traitement de l'adénocarcinome prostatique :	47
2.6. Radiothérapie externe pour l'adénocarcinome prostatique :	50
3. LE MARQUEUR RADIO-OPAQUE :	58
3.1. DM utilisés en Radiothérapie :	58
3.2. Les Marqueurs radio-opaques utilisés en radiothérapie externe :	58
3.3. Evaluation du marqueur radioprostatique comme moyen de localisation de la prostate :	60
PATIENTS ; MATERIELS ET METHODE :	63
1. PATIENTS ET MATERIELS :	63
1.1. Patients :	63

1.2.	<i>Matériels :</i>	63
2.	METHODE	71
2.1.	<i>Technique d'implantation des grains d'or :</i>	71
2.2.	<i>Recueil des données :</i>	71
2.3.	<i>Acquisition des images :</i>	72
2.4.	<i>Traitement et analyse des données :</i>	73
RESULTATS		75
1.	DONNEES BRUTES :	75
2.	DONNEES CALCULEES :	77
2.1.	D_{ij} :	77
2.2.	D_{var} :	78
2.3.	D_{3var} :	81
3.	ANALYSE GENERALE :	82
3.1.	D_{var} :	82
3.2.	D_{3var} :	83
DISCUSSION		85
CONCLUSIONS		90
BIBLIOGRAPHIE :		93
ANNEXES :		97

LISTE DES TABLEAUX NUMEROTES :

Tableau 1 : Classification des dispositifs médicaux ¹¹	22
Tableau 2 : Classification TNM ⁴⁶	47
Tableau 3 : Comparatif des deux DMI étudiés	65
Tableau 4 : Contexte physiopathologique des patients	75
Tableau 5 : coordonnées x, y, z des grains M1, M2, M3 pour le patient A	76
Tableau 6 : Distances intermarqueur (D_{ij}) en cm M1M2, M2M3, M1M3 pour le patient A	77
Tableau 7 : Variations de la distance intermarqueur journalière D_{var} calculées pour le patient A	79
Tableau 8 : D_{var} mini, D_{var} max (en mm)	80
Tableau 9 : Variations D_{3var} pour les groupes striés et lisses	81

LISTE DES FIGURES NUMEROTEES :

La Figure 1 représente le logo du marquage CE ¹²	23
La Figure 2 représente le fabricant ; l'organisme notifié; l'autorité compétente : trois acteurs de l'évaluation de conformité ¹⁵	26
La Figure 3 est un schéma des procédures d'accès au marquage CE selon la classe de DM ¹⁶	30
La Figure 4 est un schéma représentant le système de matériovigilance ²⁰	34
La Figure 5 représente l'appareil reproducteur masculin ²³	36
La Figure 6 représente une illustration de coupes prostatiques ²⁴	37
La Figure 7 représente le modèle zonal de la prostate selon McNeal ²⁶	38
La Figure 8 est un graphique de la comparaison de la mortalité et de l'incidence estimées (taux standardisés monde) du cancer de la prostate entre le Canada, les Etats-Unis, l'Union Européenne, la Martinique, la France métropolitaine en 2008 ³⁷	42
La Figure 9 est une illustration d'un toucher rectal ⁴⁴	44
La Figure 10 est une illustration du Grade de Gleason classés de 1 à 5 ⁴⁵	45
La Figure 11 représente un scanner dosimétrique. Les éléments contourés en vert représentent les OAR et les éléments contourés en rouge représentent la zone à cibler	52
La Figure 12 représente les volumes de planification : Le GTV (rouge) ; CTV (orange) ; PTV (bleu)	53
La Figure 13 illustre le CTV et le PTV	54
La Figure 14 illustre la différence de profil de dose RC3D/IMRT ⁵³	56
La Figure 15 représente le Bone Marker ⁵⁵	59
La Figure 16 représente le SuperLock Fiducial Marker ⁵⁶	59
La Figure 17 représente le AnchorMarker ⁵⁷	59
La Figure 18 représente le Flexicoil Marker ⁵⁸	59
La Figure 19 représente la fiche technique du DMI : marqueur grain d'or lisse commercialisé par la société Eckert & Ziegler BEBIG®	64
La Figure 20 représente une illustration du DMI : grains d'or lisses Eckert and Ziegler Bebig® ⁶⁹	65

La Figure 21 représente une illustration du DM : grains d'or striés CIVCO®⁷¹	65
La Figure 22 représente le circuit du marqueur grain d'or au GHS.....	67
La Figure 23 représente une illustration du positionnement des marqueurs : grains d'or dans la prostate⁷⁰	71
La Figure 24 représente des clichés orthogonaux kV/kV face et profil du bassin obtenus avant l'irradiation	72
La Figure 25 illustre l'obtention des coordonnées du grain M1 : x et z sur le cliché de face (à gauche), y sur le cliché de profil (à droite). Image de basse énergie kV avec l'OBI ⁵⁹	73
La Figure 26 compare la fréquence de variation de la distance intermarqueur (en mm) en fonction du type de grain : strié et lisse	78
La Figure 27 représente la comparaison de distribution des variations journalières en pourcentage par groupe de variation (en mm) pour la procédure grain strié et lisse.....	82

TABLE DES ABREVIATIONS :

DM : Dispositif Médical

DMS : Dispositif Médical Stérile

DMI : Dispositif Médical Implantable

DMIA : Dispositif Médical implantable actif

DMDIV : Dispositif Médical de Diagnostic *in vitro*

CE : Communauté Européenne

CSP : Code de la Santé Publique

OAR : Organe à Risque

PTV : Planning Targeting Volume

GHS : Groupement Hospitalier Sud

EE : Exigence Essentielle

ON : Organisme Notifié

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

COMEDISM : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles

HCL : Hospice Civil de Lyon

PSA : Antigène Spécifique de la Prostate

RC : Radiothérapie Conformationnelle

RC3D : Radiothérapie 3D Conformationnelle

RCMI : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité

VMAT : L'irradiation avec Modulation d'Intensité par ArcThérapie

IGRT : Radiothérapie Guidée par l'Image

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

MV : MegaVolt

kV : kilovolt

D_{var} : Variation de la distance intermarqueur journalière

D_{3var} : Variation de la distance intermarqueur au cours du traitement

INTRODUCTION :

Dans le traitement de l'adénocarcinome prostatique par radiothérapie externe se pose le problème du repositionnement de la cible par rapport aux faisceaux d'irradiation, compte tenu de la difficulté à maintenir la reproductibilité du positionnement du patient et du mouvement interne des organes à chaque séance⁶¹.

Pour limiter l'effet de ces mouvements, il est nécessaire d'effectuer des contrôles réguliers de la position de la prostate avant et pendant chaque séance d'irradiation. Pour cela des marqueurs radio-opaques peuvent être implantés dans la prostate qui seront détectés et localisés par des systèmes d'imagerie embarqués sur les accélérateurs (IGRT). Différentes études évaluant le marqueur radio-opaque montrent qu'ils apportent une meilleure efficacité de repositionnement de la prostate que les méthodes utilisant les repères osseux^{64,63} ou cutanés⁶³. A chaque séance de traitement, ils permettent d'évaluer le déplacement de la cible avant et/ou pendant l'irradiation, donnant la possibilité de corriger sa position avec une précision de l'ordre du millimètre. Ces marqueurs sont des Dispositifs Médicaux Implantables (DMI). Plusieurs marqueurs sont actuellement commercialisés en France.

La stabilité de ces marqueurs après implantation et tout au long du traitement est cruciale. La migration de ces marqueurs au cours du traitement aurait pour conséquence une erreur systématique de repositionnement de la cible avec comme répercussions directes l'irradiation de tissus sains et une atteinte des organes à risque (OAR) et une diminution de la dose de radiation délivrée à la tumeur⁶⁷. Les conséquences peuvent être importantes avec une augmentation du risque de toxicité et une perte de chance de contrôler la maladie.

Au Groupement Hospitalier Sud (GHS) est utilisé depuis 2007 un DMI de type : grain d'or strié CIVCO[®]. Il s'agit du premier marqueur commercialisé en France. Il a comme particularité d'avoir une surface striée. En 2011, une société concurrente ECKERT and ZIEGLER BEBIG[®] a mis sur le marché un marqueur à surface lisse. Le coût en 2012 de ce DMI était annoncé comme nettement inférieur au grain d'or strié CIVCO[®]. La surface striée étant avancée par le fabricant comme une caractéristique permettant aux grains de mieux se fixer dans les tissus après implantation et par conséquent en limiter la migration⁷¹.

A ce jour, il n'a pas été démontré cliniquement qu'une surface striée apportait une diminution du risque de migration durant le traitement par rapport à une surface lisse. Compte tenu de la différence de coût, la mise en équivalence des 2 types de grains apparaissait essentielle. Une

étude a ainsi été élaborée en collaboration entre l'équipe de Radiothérapie et l'équipe pharmaceutique. L'objet de cette étude était d'évaluer l'impact du type de surface des marqueurs grains d'or sur leur stabilité, après implantation dans la prostate et durant toute la durée du traitement.

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE :

La revue bibliographique traitera du marqueur « grains d'or » et de son statut de DMI ainsi que de l'adénocarcinome prostatique et son traitement.

1. Le dispositif médical implantable : Définition et aspect réglementaires :

Les dispositifs médicaux (DM) sont des produits de santé essentiels à la pratique médicale. Ils sont omniprésents auprès des patients : en milieu hospitalier ainsi qu'en soins ambulatoires. Allant du consommable le plus simple (gants ; compresses) à l'équipement le plus onéreux (appareil à imagerie radiomagnétique). Ils représentent un ensemble très hétérogène et complexe. Nous donnerons dans cette partie une définition du dispositif médical ainsi que les exigences de qualité auxquelles ils doivent répondre en tant que produit de santé : processus de mise sur le marché et veille qualité.

1.1. Généralités sur les dispositifs médicaux :

1.1.1 Définition d'un dispositif Médical :

Selon la directive 93/42/CEE¹ relative aux DM publiée en 1993 modifiée successivement en 2000, 2003, 2005 et 2007, le dispositif médical (DM) répond au principe d'harmonisation de sa définition, des exigences ainsi que des spécifications techniques de mise sur le marché pour l'ensemble de la Communauté européenne (CE).

Un DM est défini selon la directive européenne 93/42/CEE comme¹ :

« Tout instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostique et/ou thérapeutique, et nécessaire au bon fonctionnement de celui-ci. Le dispositif médical est destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. »

Cette directive européenne a été transposée en droit français dans l'article L5211-1, modifié par l'ordonnance n°2010-250 du 11 mars 2010 – art.2, du Code de la santé Publique (CSP)².

En comparaison, un médicament est défini comme³ :

« Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique . »

A la différence du médicament, les DM exercent une action « physique ». Ils peuvent intervenir en tant que barrière mécanique, support ou/et remplacement de fonction de l'organisme ou d'un organe.

Selon la directive 93/42/CEE¹, les DM sont utilisés à des fins :

- *De diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie,*
Exemple : thermomètre médical, hémodialyseur, stéthoscope
- *De diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,*
Exemples : Pansements, lentilles intraoculaires, sutures résorbables ou non
- *D'étude ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,*
Exemples : pacemaker ; prothèse articulaire ; ciment osseux
- *De contraception,*
Exemples : stérilet ; préservatif

Cette définition couvre un vaste panel de dispositifs qui comprend aussi bien les prothèses, pansements que les appareils d'imagerie médicale (IRM ; Scanner). Certains DM relèvent du monopole pharmaceutique notamment les DM stériles comme les prothèses alors que d'autres DM comme les scanners/IRM relèvent de l'ingénierie biomédicale et ne sont pas sous la responsabilité du pharmacien.

1.1.2 Différents types de DM :

Dispositifs Médicaux Stériles (DMS)⁴:

Les DMS « sont des dispositifs qui sont livrés en état stérile. Ils doivent être conçus, fabriqués et conditionnés dans un emballage non réutilisable et/ou selon des procédures appropriées de façon à ce qu'ils soient stériles lors de leur mise sur le marché et qu'ils le demeurent, dans les conditions prévues de stockage et de transport, jusqu'à ce que la protection assurant la stérilisation soit endommagée ou ouverte ». Les DMS relèvent du monopole pharmaceutique.

Les DM non stériles et à usage unique doivent avoir au minimum « un système d'emballage qui doit être de nature à protéger le produit de toute détérioration et à le maintenir au niveau de propreté prévu ».

Dispositifs invasifs^{1,2} :

Ce sont des dispositifs qui pénètrent partiellement ou entièrement à l'intérieur du corps, soit par un orifice du corps*, soit au travers de la surface du corps.

Les dispositifs opérant une pénétration par une voie autre qu'un orifice existant du corps, sont considérés comme des dispositifs invasifs de type implantable.

*Orifice du corps : toute ouverture naturelle du corps, ainsi que la surface externe du globe oculaire, ou toute ouverture artificielle permanente, par exemple une stomie.

Dispositifs Médicaux implantables (DMI)^{1,2}:

Le DMI est défini comme « tout dispositif, actif ou non actif, destiné à être introduit en totalité ou en partie dans le corps humain par une intervention médicale ou chirurgicale, ou à être introduit dans une voie naturelle par une intervention médicale, ou à remplacer une surface épithéliale ou de l'œil, et à demeurer en place après une intervention pendant au moins trente jours, et qui ne peut être retiré que grâce à une intervention médicale ou chirurgicale. »

DM actifs^{1,2}:

Les DM actifs « *dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle générée directement par le corps humain ou la pesanteur* ». On retrouve dans cette classe les DM Implantables Actifs dont la réglementation est régie par la directive 90/385/CEE⁵. Dans cette classe se trouvent les stimulateurs cardiaques par exemple.

Les DM fabriqués sur mesure^{1,2} :

Un DM sur mesure correspond à « *tout dispositif fabriqué spécifiquement suivant la prescription écrite d'un praticien dûment qualifié indiquant, sous la responsabilité de ce dernier, les caractéristiques de conception spécifiques et destiné à n'être utilisé que pour un patient déterminé.* ». L'utilisation des DM sur mesure se situe principalement dans le domaine dentaire et orthopédique.

La prescription du DM sur mesure doit être établie par un professionnel de santé qui y est habilité (chirurgien, kinésithérapeute, chirurgien-dentiste).

En revanche, les dispositifs fabriqués suivant des méthodes de fabrication continue ou en série qui nécessitent une adaptation pour répondre à des besoins spécifiques du médecin ou d'un autre utilisateur professionnel ne doivent pas être inclus dans cette catégorie.

Dispositif médical de diagnostic in vitro (DMDIV):

La définition d'un DMDIV est donnée dans la directive 98/79/CEE⁶ relative aux DMDIV. Elle définit un DMDIV comme « *tout dispositif médical qui consiste en un réactif, un produit réactif, un matériau d'étalonnage, un matériau de contrôle, une trousse, un instrument, un appareil, un équipement ou un système, utilisé seul ou en combinaison, destiné par le fabricant à être utilisé in vitro dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons de sang et de tissus, uniquement ou principalement dans le but de fournir une information :*

- *concernant un état physiologique ou pathologique [ou]*
- *concernant une anomalie congénitale [ou]*

- *permettant de déterminer la sécurité et la compatibilité avec des receveurs potentiels [ou]*
- *permettant de contrôler des mesures thérapeutiques. »*

Produits combinés :

Une difficulté de classification peut parfois intervenir lorsqu'un dispositif est associé à un médicament. Il est question dans ce paragraphe de définir pour ces produits, alliant à la fois dispositif et médicament, la réglementation dont ils dépendent.

« Lorsqu'un dispositif forme avec un médicament un produit intégré exclusivement destiné à être utilisé dans l'association donnée et non réutilisable, ce produit est régi par les dispositions applicables aux médicaments. »⁷

Dans le cas d'un dispositif avec médicament intégré, exclusivement destiné à être utilisé dans l'association donnée et non réutilisable (ex : stylo insulinaire ; vaccin pré rempli en seringue), il s'agit d'un médicament. Il est soumis à la réglementation des médicaments mais il doit être conforme aux exigences des DM.

« Lorsqu'un dispositif incorpore comme partie intégrante une substance qui, si elle utilisée séparément, est susceptible d'être considérée comme un médicament, y compris les médicaments dérivés du sang, et qui peut agir sur le corps humain par une action accessoire à celle du dispositif, celui-ci est régi par les dispositions du présent titre⁷.

Dans le cas d'un dispositif incorporant un médicament avec une action accessoire : le dispositif est un DM. Par exemple, un ciment osseux contenant un antibiotique est un DM car l'action principale est d'ordre mécanique et est obtenue par le ciment. L'action de l'antibiotique est accessoire puisqu'il permet de prévenir l'apparition d'une infection. Le dispositif est donc régi par la réglementation des DM.

L'association entre un médicament et un dispositif peut être qualifiée, tour à tour, de médicament ou de DM. Mais c'est l'action principale qui va être déterminante pour le choix de la classification.

Les logiciels :

La directive 93/42/CEE¹ relative aux DM n'indiquait pas si un logiciel pris isolément constituait un DM. La clarification de la directive 2007/47/CE⁸ sur ce point précise qu' *« un logiciel en lui-même est un DM lorsqu'il est spécifiquement destiné par le fabricant à être*

utilisé dans un ou plusieurs buts médicaux figurant dans la définition du DM ». Le critère déterminant semble aujourd'hui être la destination spécifique donnée par le fabricant en rapport avec une utilisation dans le but de soigner ou de diagnostiquer une maladie. Celui-ci doit répondre à la définition du DM ou du DMDIV.

En janvier 2012, un guide d'application pour les logiciels MEDDEV⁹ à l'attention des fabricants permet de qualifier et de classer les logiciels ; de préciser les exigences en matière de mise sur le marché et précise les modalités de surveillance du marché (système de vigilance des incidents).

Entre autre, le rapport permet d'approfondir les critères de base de qualification d'un logiciel et notamment de vulgariser à travers des exemples :

- Lorsqu'un logiciel est doté de plusieurs fonctions, seuls les modules concernant des fonctionnalités à finalité médicale ont le statut de DM ou DMDIV. Un logiciel de gestion du dossier patient n'est pas forcément un DM car la fonction principale est la gestion des données et l'archivage, mais si celui-ci incorpore un calcul de dose d'un médicament, cette partie pourra être qualifiée de DM.
- Des applications d'analyses de données en temps réel seront qualifiées de DM. L'exemple d'une application de contrôle glycémique sur smartphone (Application mobile One Touch Reveal®).

1.1.3 **Classification des DM :**

Définition réglementaire (Article R. 5211-7¹⁰) :

Les DM sont répartis en quatre classes dénommées Classe I ; Classe IIa ; Classe IIb et Classe III. L'appartenance d'un dispositif à l'une ou l'autre de ces classes est déterminée conformément aux critères de classifications définies en annexe IX de la directive 93/42/CEE¹. Cette classification caractérise le niveau de risque du dispositif médical pour le patient.

Critères principaux de classification :

La classification repose sur 18 règles au total, ces règles sont définies dans l'annexe IX de la directive 93/42CEE¹. La classification obtenue grâce au recoupement des 18 règles est de gravité croissante. Si plusieurs règles s'appliquent à un DM, celle retenue est la plus contraignante. Les règles de classification sont basées sur :

- **Durée d'utilisation :**
 - Temporaire, normalement destiné à être utilisé en continu pendant moins de soixante minutes
 - Court terme, normalement destiné à être utilisé en continu pendant trente jours au maximum
 - Long terme, normalement destiné à être utilisé en continu pendant plus de trente jours
- **Possibilité ou non de réutilisation du DM**
- **Partie du corps concernée par le DM :**
La cavité buccale, le cœur, le système nerveux central, le système circulatoire central
- **Caractère invasif ou non et son degré d'invasivité :**
Orifice du corps ; dispositif implantable
- **Visée médicale : thérapeutique ou diagnostique**
- **Dépendance d'une source d'énergie non humaine**

Classification :

Les DM sont répartis en 4 classes d'après l'Annexe IX de la directive 93/42/CEE¹ :

- **Classe I (risque potentiel faible) :**

DM non invasifs qui ne rentrent pas en contact avec le patient

Classe I qui comporte les sous-classes suivantes :

- Classe I non stérile et sans fonction de mesurage
- Classe I stérile
- Classe I avec fonction de mesurage

- **Classe IIa (risque potentiel modéré) :**

Tous les dispositifs non invasifs destinés à conduire ou à stocker du sang, des liquides ou tissus corporels, des liquides ou des gaz en vue d'une perfusion, administration ou introduction dans le corps.

Les DM invasifs font partie de la classe IIa s'ils sont destinés à un usage à court terme,

Tous les dispositifs invasifs de type chirurgicaux destinés à un usage temporaire font partie de la classe IIa.

Tous les dispositifs actifs destinés à administrer dans le corps et/ou à en soustraire des médicaments, des liquides biologiques ou d'autres substances font partie de la classe IIa.

▪ **Classe IIb (risque potentiel élevé) :**

Tous les dispositifs non invasifs qui entrent en contact avec de la peau lésée. Les DM invasifs font partie de la classe IIb s'ils sont destinés à un usage à long terme.

Tous les dispositifs implantables à long terme font partie de la classe IIb

▪ **Classe III (Risque potentiel critique) :**

DM destinés à être utilisés en contact direct avec le système nerveux central.

DM destinés à être utilisés en contact direct avec le cœur, le système circulatoire central.

DM fabriqués à partir de tissus d'origine animale ou de dérivés rendus non viables (collagène, valves cardiaques biologiques).

Tableau 1 : Classification des dispositifs médicaux¹¹

Classe	Caractérisation	Exemples
Classe de risque I	Faible degré de risque	<i>Pansement, Stéthoscope, instruments chirurgicaux courants</i>
Classe de risque II a	Degré moyen de risque	<i>Prothèse auditive, Lentilles de contact, Tubulure</i>
Classe de risque II b	Potentiel élevé de risque	<i>Prothèses implantables, Solution de lentille de contact, Poches de sang</i>
Classe de risque III	Potentiel très sérieux de risque	<i>Cathéter veineux, Stents vasculaires, Dispositifs de contraception intra-utérin, Coils</i>

1.2. Approche globale de l'évaluation de la conformité du DM :

1.2.1. Le marquage CE :

Les DM doivent répondre à des exigences de performance, de conformité et de sécurité pour les patients. Ils doivent avoir été soumis à une procédure d'évaluation de la conformité prévue par la directive 93/42/CEE¹. Cette conformité est représentée par l'apposition du marquage CE. C'est une garantie de qualité et un accord de reconnaissance entre tous les états membres permettant aux DM de circuler dans l'espace de la CE. Il est valable 5 ans au maximum, et peut être reconduit. Il est toujours représenté par ce logo :



La Figure 1 représente le logo du marquage CE¹²

Si la procédure d'évaluation de conformité fait intervenir la délivrance d'un certificat par un Organisme Notifié (ON), le marquage du produit comportera le numéro d'identification de l'ON.

Les DM fabriqués sur mesure ainsi que ceux destinés à des investigations cliniques peuvent être cependant utilisés malgré l'absence du marquage CE mais ils doivent répondre aux exigences décrites dans l'annexe VIII de la directive 93/42/CEE¹

1.2.2. Les exigences essentielles (EE) :

Les EE sont décrites dans l'annexe I de la directive 93/42/CEE¹. Ces EE sont un ensemble de critères auxquels doivent répondre les DM et leurs accessoires pour obtenir le marquage CE.

Les EE sont de deux types : les exigences générales, applicables à l'ensemble des DM et les exigences liées à la conception et à la fabrication qui pourront ou non être applicables en fonction de la classification du DM.

1.2.3. Les Acteurs de l'évaluation de conformité du DM ¹⁵:

Le fabricant :

C'est celui qui conçoit le dispositif dont une procédure de marquage CE a été demandée en vue de sa mise sur le marché. Il doit tout d'abord vérifier que le produit qu'il développe répond bien à la définition du DM. Le fabricant devra choisir l'appartenance de son DM parmi les quatre classes existantes conformément aux règles de classification.

Il devra se soumettre à l'une des procédures de certification prévues par la directive pour la classe considérée. Il devra veiller en outre que le DM respecte bien les EE et cela par la réalisation d'une documentation technique appelée « Dossier Technique » démontrant la conformité de son produit et faire évaluer son système qualité s'il y a lieu. Dans le cas d'un DM incorporant un médicament, l'industriel doit également consulter une autorité compétente en matière de médicament.

En cas de sous-traitance, la directive 2007/47/CE⁸ souligne « *qu'il est fondamental pour le fabricant d'apporter la preuve qu'il applique à son sous-traitant des contrôles adéquats de manière à garantir de façon durable la qualité du dispositif.* »

Après obtention de la certification de marquage CE, le fabricant obtient un certificat pour la mise sur le marché de son DM dans l'ensemble des pays de la CE.

Il devra suite à la commercialisation, mettre en place un système de surveillance permettant de collecter les informations liées au DM conduisant à des mesures correctives et des améliorations de celui-ci ou en cas d'incident prévenir les autorités compétentes.

L'Organisme Notifié (ON) :

Un certificat de marquage CE est établi par un ON dans le cas où la procédure d'évaluation de conformité le demande. L'ON est un organisme de contrôle indépendant qui est en charge d'effectuer toutes les opérations d'évaluations visées par les directives européennes relatives aux DM et principalement la certification pour l'attribution du marquage CE.

Un organisme devient ON après avoir été désigné par les autorités de son pays, notifié aux Etats membres de l'UE puis accepté par la Commission Européenne. Il possède un numéro d'identification propre. Les organismes sont notifiés pour l'ensemble de l'UE, ainsi un

fabricant peut choisir de faire intervenir l'un des organismes notifiés de l'UE pour certifier son DM.

En France, le seul ON est le LNE/GMED¹³ (Laboratoire National de métrologie et d'essais/ Groupement pour l'évaluation des DM). Le LNE/G-MED (Organisme notifié n°0459) est habilité au marquage CE par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé¹⁴ (ANSM).

L'Autorité compétente:

Elles prennent toutes les dispositions nécessaires afin que les DM mis sur le marché satisfassent aux EE. Elles sont représentées au niveau national par une autorité compétente.

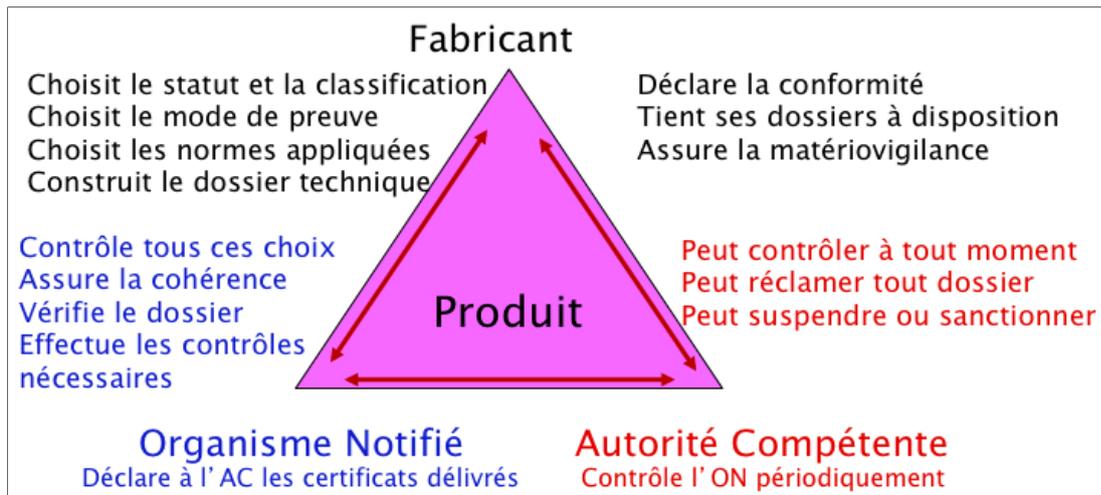
Leurs principales missions sont donc de :

- Désigner et inspecter les organismes notifiés
- Surveiller le marché
- Centraliser et évaluer les données de vigilance
- Prendre les mesures de police sanitaires appropriées

En France, c'est l'ANSM dont la mission centrale est de « *garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché* » qui est l'autorité compétente. L'ANSM n'intervenant pas dans le processus de mise sur le marché du DM, elle se positionne dans le cadre d'une évaluation du risque, par une surveillance du marché, ou à la suite de signalements en matériovigilance. L'ANSM peut décider de prendre des mesures de police sanitaire et retirer un DM du marché.

Des inspections peuvent être directement effectuées chez les fabricants permettant de contrôler les conditions de mise sur le marché des DM et s'assurer de la conformité à la réglementation des dispositions déclarées par le fabricant. Elle est en charge de l'habilitation de l'ON (LNE/GMED).

L'ANSM assure d'autres missions, elle gère notamment les autorisations d'investigations cliniques impliquant des DM menées en France.



La Figure 2 représente le fabricant ; l'organisme notifié; l'autorité compétente : trois acteurs de l'évaluation de conformité¹⁵

1.2.4. Procédures d'évaluation de la conformité :

Principe de l'évaluation de conformité :

Les procédures possibles d'évaluation de la conformité à appliquer selon le type de produit sont définies dans les annexes des directives suivantes :

- Directive 93/42/CEE¹ relative aux DM : Annexes II, III, IV, V, VI, VII
- Directive 90/385/CEE⁵ relative aux DMIA : Annexes 2, 3, 4, 5
- Directive 98/79/CE⁶ relative aux DMDIV : Annexe III

Chaque annexe correspond à des modules qui décrivent la documentation ; les contrôles et les essais auxquels les fabricants doivent soumettre leurs produits pour établir la conformité aux EE.

Nous nous focaliserons dans ce travail sur la directive 93/42/CEE¹ relative aux DM.

De manière schématique, l'évaluation de la conformité des DM se présente selon trois aspects :

- L'évaluation générale du dispositif
- L'évaluation de la conception et de la fabrication du produit
- L'évaluation du système de qualité du fabricant

Le fabricant devra se soumettre au processus d'évaluation combinant les modules qui apportent le niveau de protection adéquat en fonction du niveau de risque du DM.

Annexes de la directive 93/42/CEE¹ :

Les modules à appliquer selon la procédure d'évaluation décrite dans les Annexes II, III, IV, V, VI, VII de la directive 93/42/CEE¹ sont définies ci-dessous :

- **Annexe II : « Système d'assurance qualité »**
 - Le fabricant met en place un système complet d'assurance qualité de la conception ; de la fabrication et du contrôle de son produit.
 - Evaluation, acceptation et surveillance par un ON du système d'assurance qualité (Etude de dossier ; Inspection dans les locaux ; Examen des étapes du produit)

- **Annexe III : « Examen CE de type »**

« L'examen CE de type est la procédure par laquelle un ON constate et atteste qu'un échantillon représentatif de la production en question satisfait aux EE de la présente directive »¹

- Le fabricant fournit une documentation (conception, fabrication et performances du produit) et un exemplaire type.
- L'ON examine et évalue la documentation, vérifie que l'exemplaire type a été fabriqué en conformité avec la documentation.
- L'examen CE de type ne porte que sur la conception et doit être complété par un module prévoyant l'évaluation de la phase de production.

- **Annexe IV : « Vérification CE »**

Elle porte sur la phase de production. Examen des produits par l'ON par contrôle des produits pour vérifier la conformité à l'exemplaire type approuvé dans un certificat d'examen CE de type.

- **Annexe V : « Assurance qualité de la production »**

Le fabricant met en place un système d'assurance qualité de la production. L'ON approuve celui-ci et le surveille.

▪ **Annexe VI : « Assurance qualité des produits »**

Le fabricant met en place un système de contrôle qualité des produits finis. L'ON approuve celui-ci et le surveille.

▪ **Annexe VII : « Déclaration CE de conformité »**

Le fabricant déclare que son produit est conforme aux EE générales de sécurité sans recourir à un ON.

Procédures d'accès au marquage CE suivant la directive 93/42/CEE¹ :

La combinaison des modules aboutissant à l'évaluation de conformité est décrite dans l'article 11 de la directive 93/42/CEE¹ et est présentée en fonction de la classe du DM :

Classe I :

Le fabricant suit la procédure visée à l'Annexe VII « déclaration CE de conformité » pour établir une déclaration que son dispositif répond aux EE. Seule la responsabilité du fabricant est en jeu et l'ON n'intervient pas. On parle d'« auto certification », le logo apposé est alors le CE sans le numéro d'identification d'un ON.

Il existe une situation particulière pour les DMS et DM de mesurage. Dans ces cas, le fabricant doit en plus de la procédure visée à l'annexe VII faire auditer par un ON selon les annexes II, IV, V ou VI :

- L'aspect dans la fabrication du procédé lié à l'obtention et au maintien de l'état stérile pour les DMS.
- L'aspect dans la fabrication du procédé lié à la mise en conformité des exigences métrologiques pour les DM ayant une fonction de mesurage.

Classe II a :

Le fabricant a deux possibilités pour effectuer sa démarche d'évaluation de la conformité :

- Soit il suit la procédure visée à l'Annexe VII « déclaration CE de conformité » qu'il complète par un contrôle de fabrication par un ON, en lien avec les annexes IV, V, VI

- Soit il suit la procédure visée à l'annexe II « *Système complet d'Assurance Qualité* » mais il sera exempt d'un examen de la conception (point 4 de l'annexe II¹)

Classe II b :

Le fabricant a deux possibilités pour effectuer sa démarche d'évaluation de la conformité :

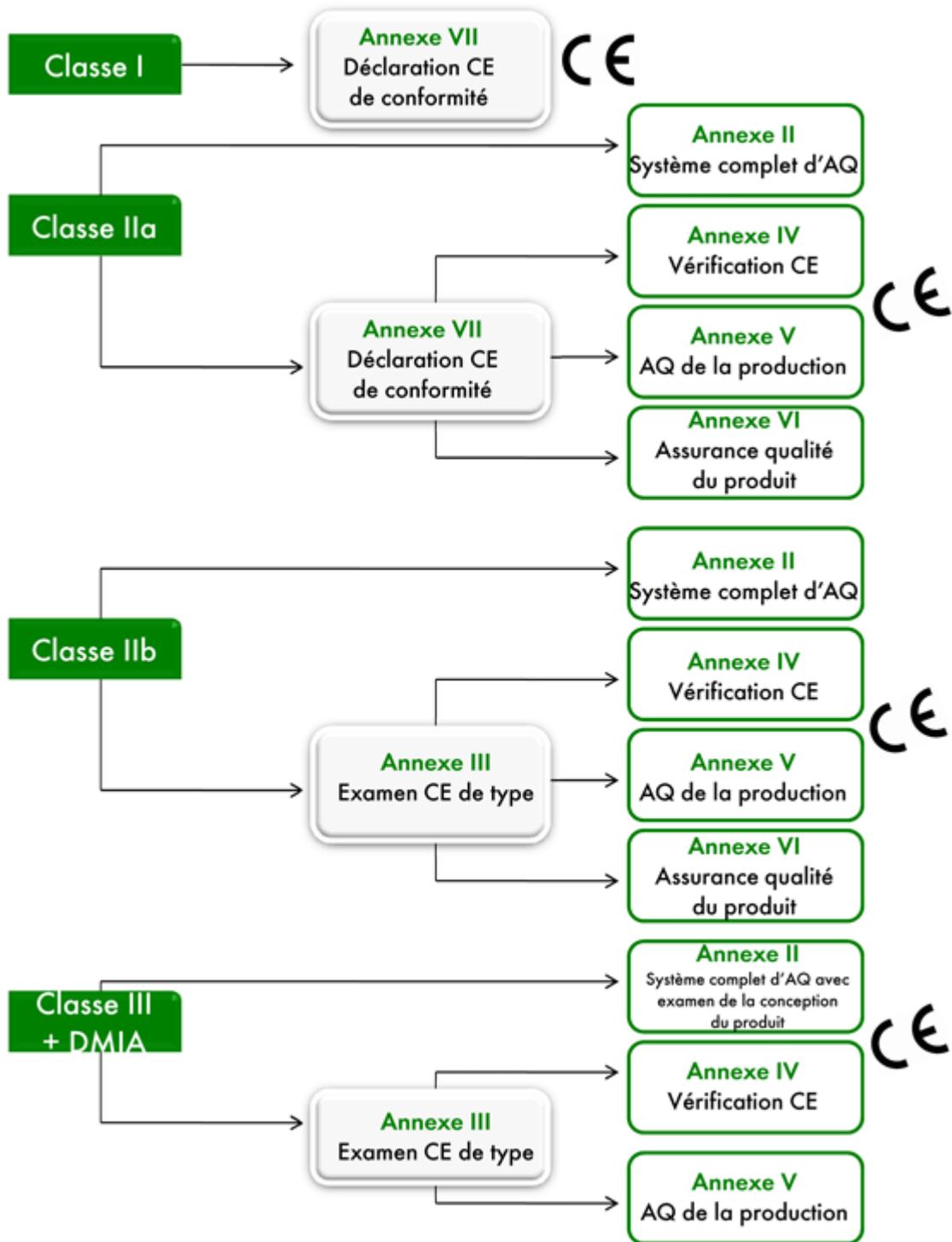
- Soit il suit la procédure visée à l'annexe II « *Système complet d'Assurance Qualité* » mais il sera exempt d'un examen de la conception (point 4 de l'annexe II¹)
- Soit selon l'Annexe III « *examen CE de type* » complété par un module prévoyant l'évaluation du procédé de fabrication à l'aide d'une des annexes :
 - Annexe IV : « *Vérification CE* »
 - Annexe V : « *Assurance qualité de la production* »
 - Annexe VI : « *Assurance qualité des produits* »

Classe III :

Le fabricant a deux possibilités pour effectuer sa démarche d'évaluation de la conformité :

- Soit il suit la procédure visée à l'annexe II « *Système complet d'Assurance Qualité* »
- Soit selon l'Annexe III « *examen CE de type* » complété par un module prévoyant l'évaluation du procédé de fabrication à l'aide d'une des annexes :
 - Annexe IV : « *Vérification CE* »
 - Annexe V : « *Assurance qualité de la production* »

La figure 3 représente un schéma simplifié des combinaisons des modules aboutissant à l'évaluation de conformité d'accès au marquage CE.



La Figure 3 est un schéma des procédures d'accès au marquage CE selon la classe de DM¹⁶

1.2.5. Documentation technique :

La documentation technique est l'élément central de l'évaluation de conformité du dispositif puisqu'il permet d'apporter la preuve de manière documentée que le DM est conforme aux EE qui lui sont applicables. Elle est réalisée par le fabricant pour répondre à la procédure d'évaluation de conformité. La composition de ce dossier est identique pour tous les DM (Documentation liée à la conception, la fabrication et le fonctionnement du DM). Certaines parties seront seulement plus ou moins développées en fonction de la classe du DM (Procédures du système qualité ; Examen du dossier de conception). Il sera mis à jour tout au long du cycle de vie du DM. Pour un DM de classe I, un dossier technique peu complexe sera réalisé (documentation technique selon l'Annexe VII de la directive 93/42/CEE¹). Pour les DM de classe IIa, IIb et III en fonction de la procédure d'évaluation choisie par le fabricant, un dossier de conception (Annexe II.4 Directive 93/42/CEE¹) ou Dossier d'examen CE de type (Annexe III de la directive 93/42/CEE¹) devront être établis.

La documentation technique sera présentée à l'ON si la procédure d'évaluation de conformité le demande.

La documentation technique peut être consultée par l'ON ou les autorités compétentes lors d'inspections ou d'audits périodiques.

Le fabricant doit tenir à la disposition des autorités la documentation technique pendant une période d'au moins cinq ans après la fabrication du dernier produit pour les DM. Dans le cas des DMI, la période est d'au moins quinze ans.

La documentation technique d'un DM comporte essentiellement les éléments suivants¹⁷ :

- Identification du fabricant, du lieu de fabrication du DM
- Description générale du produit
- Dessins de conception, méthode de fabrication
- Etiquetage, notice
- Documentation sur le système qualité
- Dossier de conception
- Liste des normes utilisées
- Tableau de conformité aux EE
- Résultats de l'évaluation préclinique
- Résultats de l'évaluation clinique

1.2.6. Evaluation clinique (Annexe X¹) :

La confirmation du respect des EE doivent être fondées sur des données cliniques. Les investigations cliniques ont pour but de vérifier les performances du DM, de déterminer les effets indésirables et d'évaluer le caractère acceptable du rapport bénéfice/risque qu'ils engendrent. La directive 2007/47/CE⁸ renforce les dispositions concernant les données d'évolutions cliniques, notamment sur le fait de clarifier que tous les DM doivent faire l'objet d'un recueil de données cliniques y compris ceux relevant de la classe I. Une partie dédiée à l'évaluation clinique est obligatoire dans la documentation technique de chaque DM.

L'évaluation de ces données suit une procédure définie et fondée sur :

- L'investigation clinique : L'évaluation clinique est alors basée sur une critique des résultats de tous les essais cliniques réalisés.
- L'investigation basée sur l'étude scientifique : c'est une évaluation critique de la littérature scientifique d'un DM similaire. Au préalable, l'équivalence avec le DM de référence doit être démontrée (la sécurité, les performances, les caractéristiques de conception et de la destination).
- L'évaluation combinatoire : Il s'agit d'une combinaison des évaluations littéraires et réelles.

Elle doit être mise à jour au moyen des données obtenues par la surveillance après la mise sur le marché.

1.3. Surveillance du marché et Engagement qualité :

Dans un établissement de santé, « *la pharmacie à usage intérieur (PUI) est chargée d'assurer, dans le respect des règles qui régissent le fonctionnement de l'établissement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments ainsi que des DMS* »

¹⁸

Elle doit mener ou participer à toute action d'information ainsi qu'à toute action de promotion et d'évaluation de leur bon usage. De plus, elle doit contribuer à leur évaluation post marché et sécuriser le circuit du DM dans l'établissement de santé. Le Pharmacien est donc impliqué à la fois dans la promotion du bon usage auprès des utilisateurs de DMS, dans l'évaluation des DMS avant et après la mise sur le marché et le suivi des incidents ou risques d'incidents de matériovigilance.

1.3.1. Matériovigilance :

La matériovigilance a pour objet « *la surveillance des incidents ou des risques d'incidents pouvant résulter de l'utilisation des DM après leur mise sur le marché* »¹⁹.

Le décret n°2006-1497 du 29 novembre 2006 fixe les points à respecter afin de :

- pouvoir mettre en place les mesures adéquates de réduction ou d'élimination du risque par le retrait du DM,
- identifier rapidement les patients exposés aux risques pour lesquels le DM d'un lot ou d'une série ont été utilisés et d'en surveiller les conséquences.

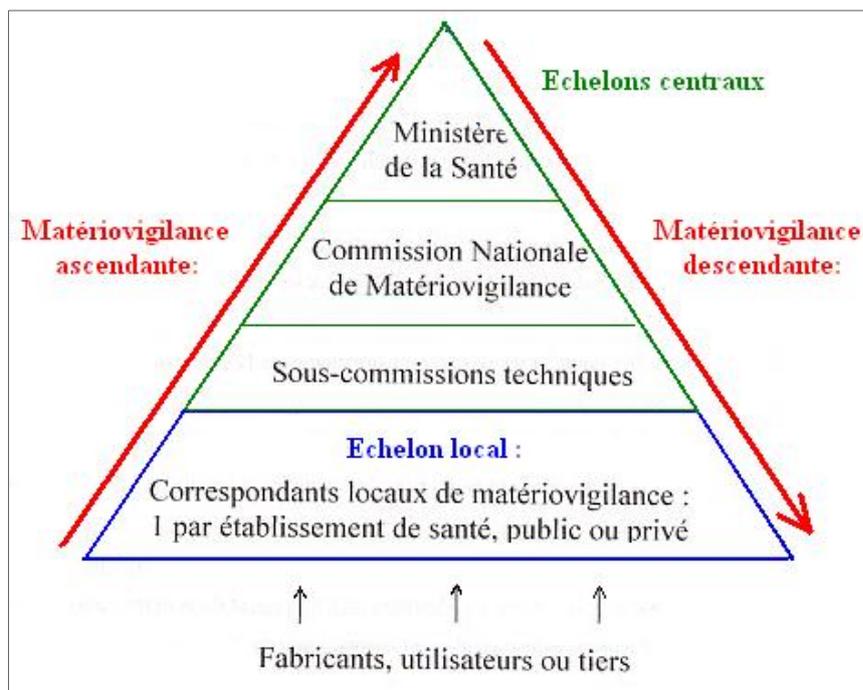
Afin d'organiser cette matériovigilance, il faut avoir accès à un flux continu d'informations allant de leur fabrication à leur utilisation y compris lors d'une implantation chez un patient.

La responsabilité de signaler un évènement de matériovigilance incombe à tout professionnel de santé quelle que soit sa gravité. La déclaration de l'incident se matérialise par un formulaire CERFA (*Annexe n°1*) qui est transmis à l'ANSM par le correspondant local de l'établissement de santé : c'est la matériovigilance ascendante.

Le correspondant local doit, entre autre, informer le fabricant ou le mandataire de l'incident. L'ANSM obtient donc toutes les déclarations d'incident et les analyse.

L'ANSM et/ou le fabricant en fonction des déclarations d'incident et leurs analyses peuvent décider de mettre en place des mesures adéquates de réduction ou d'élimination du risque par le retrait du DM : c'est la matériovigilance descendante.

La figure 4 est un schéma représentant ce système de matériovigilance ascendant et descendant.



La Figure 4 est un schéma représentant le système de matériovigilance²⁰

Cette veille sanitaire n'est rendue possible que par la mise en œuvre d'une traçabilité correcte du DM. Sans celle-ci, il serait impossible en cas d'incident de remonter jusqu'aux DM et aux patients.

1.3.2. Tracabilité :

Elle s'impose de la fabrication à l'implantation pour les DMI. Celle-ci va permettre de retracer la vie du DM et pouvoir par conséquent, en cas d'incident lors de son utilisation ou de son implantation, remonter jusqu'au fabricant ou jusqu'à l'utilisateur pour rechercher l'origine de la non-conformité ou du défaut. Ce système d'assurance qualité permet à la fois pour le patient et pour le personnel médical de mettre en place rapidement des mesures correctives dans le but d'atteindre une sécurité optimale. Un guide d'application de la mise en œuvre de

la traçabilité des DM dans les établissements de santé a été rédigé par Europharmat en collaboration avec l'ANSM²¹.

Les modalités de mise en œuvre de la traçabilité répondent à deux principes. Le premier correspond à la mise en place d'un système efficace et rapide pour répondre à un objectif de sécurité sanitaire décrit par le décret n° 2006-1497²¹ fixant les règles particulières de la matériovigilance exercée sur certains dispositifs médicaux. Le personnel de la pharmacie assure l'approvisionnement des DMI sous réserve que le DMI soit bien inscrit au livret thérapeutique de l'établissement. C'est la première étape de la traçabilité, il faut renseigner les éléments suivants à réception du DMI à la pharmacie :

- La dénomination,
- Le numéro de série ou de lot,
- La date de péremption,
- Le nom du fabricant,

Le DMI est ensuite livré puis implanté au niveau du service concerné, il y a une seconde étape de traçabilité par l'équipe du bloc opératoire qui complète les informations initiales par :

- la date de pose du DMI,
- l'identification du patient,
- le nom du médecin ou chirurgien qui a posé le DMI.

Toutes ces informations doivent figurer dans le dossier médical du patient. Ce dossier pourra être transmis au patient, à sa demande, à sa sortie de l'hôpital.

L'identification de l'implant par son numéro de série ou à défaut, son numéro de lot et indispensable à la matériovigilance :

- ascendante : en cas de problème détecté chez le patient, identification de l'implant pour une mise en œuvre éventuelle de mesures conservatoires (retrait de lot)
- descendante : identification des patients susceptibles d'avoir bénéficié du même implant pour la mise en œuvre d'un suivi plus étroit par le chirurgien.

La liste des DM soumis aux règles particulières de traçabilité est décrit dans l'arrêté du 26 janvier 2007 relatif aux règles particulières de la matériovigilance exercée sur certains DM, pris en application de l'article L.5212-3 du CSP²¹ et qui rend la traçabilité obligatoire pour tous les DMI y compris ceux incorporant une substance active, les valves cardiaques à l'exception des ligatures, sutures et dispositif d'ostéosynthèse.

Le second principe répond à l'obligation d'information du patient qui devient obligatoire avec la Loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades, selon l'article L.1111-2

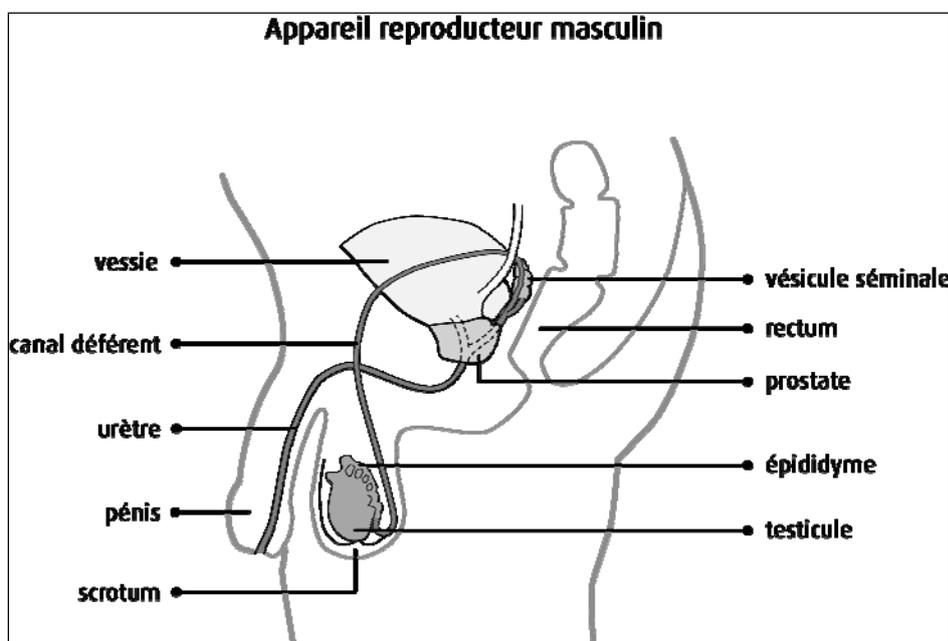
29²¹ « toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé. Cette information porte sur les différentes investigations, traitements ou actions de prévention qui sont proposées. Lorsque postérieurement à l'exécution des investigations, traitements ou actions de prévention, des risques nouveaux sont identifiés, la personne concernée doit en être informée, sauf en cas d'impossibilité de la retrouver. »

2. Adénocarcinome prostatique :

2.1. Physiopathologie de la Prostate :

2.1.1. Anatomie de la prostate²²:

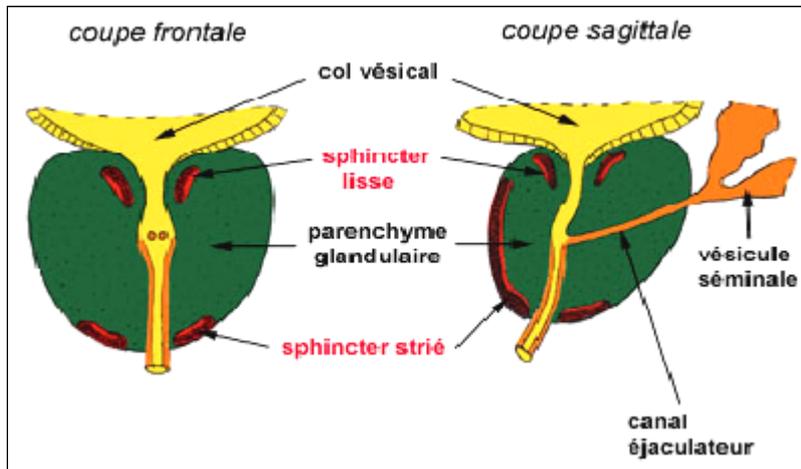
La prostate est une glande qui se situe sous la vessie, en avant du rectum, en arrière de la symphyse pubienne. Elle a la forme et la taille d'une châtaigne (figure 5). Elle mesure approximativement 3 cm de haut, 4 cm de large et 4 cm de profondeur chez un adulte normal. Elle pèse de 25 à 40 grammes à l'âge adulte, très petite à la naissance, c'est au moment de la puberté que son volume augmente sous l'influence d'une hormone : la testostérone.



La Figure 5 représente l'appareil reproducteur masculin²³

La prostate a la particularité d'entourer l'urètre, canal par lequel sont évacuées les urines. Elle est située entre deux sphincters : le sphincter lisse en amont, du côté de la vessie et le

sphincter strié qui se situe en aval de la prostate. La face postérieure ou dorsale est parcourue par un sillon médian séparant deux lobes latéraux qui sont palpables lors d'un toucher rectal. Un troisième lobe, le lobe médian est intriqué entre les deux lobes latéraux. Le lobe médian permet la jonction entre l'urètre prostatique et les canaux éjaculateurs (figure 6).



La Figure 6 représente une illustration de coupes prostatiques²⁴

On lui décrit quatre faces, la partie supérieure ou basale est contre la vessie, la partie inférieure ou apex au contact du sphincter strié, la face ventrale et la face dorsale.

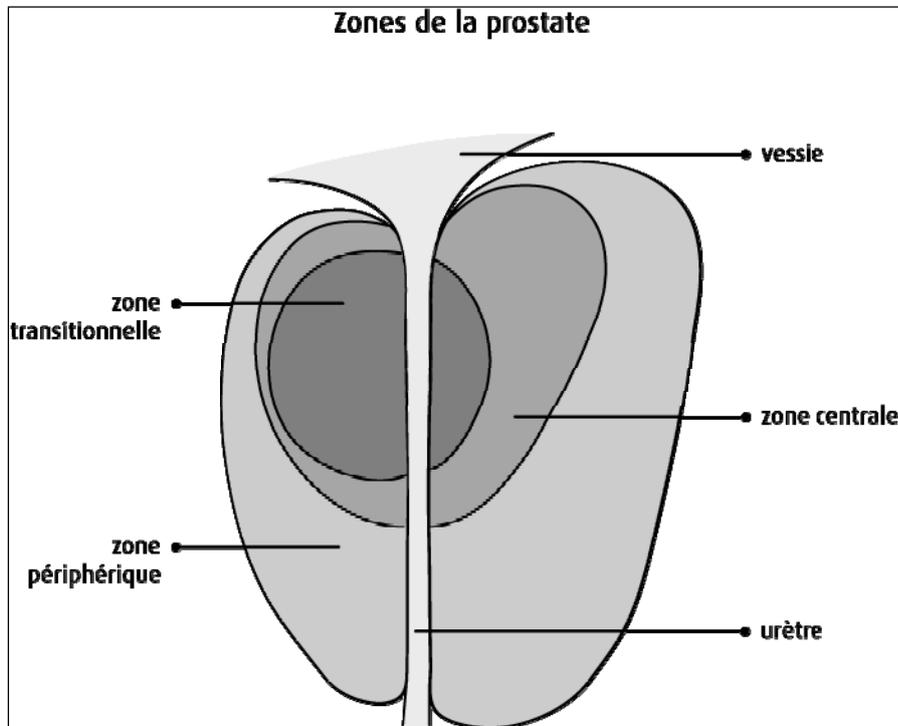
La prostate est une glande, sa constitution est essentiellement faite de trois types cellulaires :

- Cellules glandulaires, la prostate est composée par cinquante pour cent d'un tissu glandulaire
- Cellules musculaires
- Cellules fibreuses /conjonctives qui entourent la prostate formant une capsule fibro-élastique

Les études anatomiques et embryologiques de Mac Neal²⁵ ont abouti au modèle zonal qui est actuellement adopté pour expliquer la régionalisation de la prostate (figure 7). Selon ce modèle, la prostate est divisée en 3 zones anatomiques :

- Zone périphérique, c'est la partie la plus importante de la glande, environ 80% du volume prostatique. Elle s'étend dans les parties postérieure, latérale et apicale.
- Zone centrale, c'est la partie qui entoure la zone de transition et qui représente environ 25% du volume prostatique. Elle est traversée par les canaux éjaculateurs.

- Zone transitionnelle, c'est la partie qui entoure directement l'urètre. Elle représente 5% du volume prostatique.



La Figure 7 représente le modèle zonal de la prostate selon McNeal²⁶

2.1.2. Physiologie de la prostate ^{23 ; 27} :

La prostate a plusieurs fonctions physiologiques dont la principale est de produire et sécréter une partie du liquide séminal. Le liquide séminal constitue la partie liquide du sperme, c'est un liquide riche en éléments nutritifs qui permet de nourrir et maintenir les spermatozoïdes dans un environnement idéal. 10 à 30 % du liquide séminal est produit par la prostate et le reste est produit par les vésicules séminales.

Lors de l'orgasme masculin, la prostate par sa constitution musculaire se contracte et le liquide prostatique est propulsé dans le canal urétral où il se mélange avec les spermatozoïdes. La contraction de la prostate intervient aussi dans le processus de vidange de la vessie ou miction.

La prostate produit non seulement du liquide séminal mais elle sécrète aussi l'antigène spécifique de la prostate (PSA). Le PSA (Kallikréine 3) est une glycoprotéine qui est exclusivement produite par la prostate et utilisée comme marqueur de l'activité prostatique. Elle joue un rôle dans la liquéfaction de l'éjaculat afin de permettre un déplacement plus efficace des spermatozoïdes. Cette protéine est dosée à l'occasion de dépistage de maladie prostatique. Une variation du taux de PSA peut être un indicateur pour le diagnostic du cancer de la prostate.

Pour fonctionner correctement, la prostate a besoin d'androgènes. L'androgène principal est la testostérone qui est produite principalement par les testicules. C'est au moment de la puberté et sous l'influence de la testostérone que la prostate se développe et sa fonction dans le système reproducteur devient active.

2.1.3. Pathologie de la prostate²⁸ :

Les pathologies de la prostate peuvent relever de processus infectieux ou inflammatoire (prostatite), dystrophiques (adénome) ou tumoraux (cancer). L'atteinte de la prostate compromet la fertilité, l'éjaculation et la miction.

La prostatite est une inflammation de la prostate qui est le plus souvent liée à une infection par une bactérie via les urines ou une infection génitale (urètre, testicules). Elle peut être de type aigu ou chronique.

La partie transitionnelle de la prostate qui entoure l'urètre est propice à l'évolution d'adénome prostatique. Avec le vieillissement, cette zone grossit (hyperplasie des différents constituants : épithélial ; musculaire lisse et fibroblastique) pour devenir la partie la plus importante de la prostate et exercer plus de pression sur l'urètre et la vessie (obstruction des voies urinaires), ce qui est à l'origine des troubles mictionnels. On parle d'hypertrophie bénigne de la prostate.

La zone périphérique de la prostate est propice au développement d'adénocarcinome prostatique plus communément appelé cancer de la prostate. La majorité des tumeurs de la prostate surviennent dans la zone périphérique.

Les cancers de la prostate sont principalement des adénocarcinomes. Ils sont à distinguer de l'adénome prostatique. En revanche, les deux pathologies, adénome et cancer, peuvent coexister dans la prostate.

2.1.4. Adénocarcinome de la prostate²⁹ :

L'Adénocarcinome de la prostate se caractérise par une prolifération incontrôlée des cellules épithéliales de la glande entraînant la formation d'une tumeur maligne. La tumeur peut rester intra-capsulaire (on parlera de cancer localisée) ou bien s'étendre hors de la capsule (on parlera alors de cancer localement avancé ou extra-capsulaire), voir migrer vers les ganglions et les os, entraînant des métastases.

Cette maladie a souvent une évolution lente sur plusieurs années et dans la majeure partie des cas, les hommes n'ont pas de signes cliniques.

L'adénocarcinome prostatique peut provoquer lors de sa progression, des douleurs, une hématurie, une obstruction des voies urinaires (difficulté à uriner) ou/et un dysfonctionnement érectile. Puis lorsque la progression se fait à l'extérieur de la glande prostatique, il peut se former un œdème des membres inférieurs dû à l'obstruction lymphatique régionale, des douleurs au niveau lombaire dues aux métastases osseuses, une défaillance d'autres organes liés à la présence de métastases.

Les causes liées au développement du cancer de la prostate n'ont pas encore été déterminées avec précision. Plusieurs facteurs ont été évoqués tel que la prédisposition génétique ; l'environnement : pesticides, produits alimentaires en tant que perturbateur endocrinien ; infection virale³⁰.

2.2. Epidémiologie :

2.2.1. Les sources :

En France, la connaissance des caractéristiques épidémiologiques des cancers et de leur évolution repose sur l'activité des registres de cancer du réseau Francim et la coordination des autres acteurs impliqués dans le recueil des données, leur analyse et leur valorisation : CépiDC (Inserm), Institut de veille sanitaire (InVS), service de biostatistique des Hospices civils de Lyon (HCL), Institut national du cancer (INCa). Les deux principales sources de données sont issues de l'analyse des certificats de décès (CépiDC Inserm) et de l'analyse des registres (réseau Francim) dont la coordination est assurée par les HCL.

2.2.2. Données épidémiologiques³² :

Les principales données épidémiologiques du cancer de la prostate en France métropolitaine et aux Antilles sont présentées ci-dessous.

Incidence :

Le cancer de la prostate est le cancer le plus incident chez l'homme. Le nombre de nouveaux cas estimé de cancer de la prostate en 2009 était de 53465 cas (Taux d'incidence standardisé monde égal à 99,4 pour 100000 hommes). La projection du nombre de nouveaux cas estimé de cancer de la prostate en 2012 était de 56841 cas.

Selon le rapport InVS de 2008 sur l'estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer de la prostate en France entre 1980 et 2005, le taux d'incidence a augmenté en moyenne de 6,3% par an entre 1980 et 2005 (121,2 cas pour 100000 hommes en 2005 contre 26,0 en 1980).

Cette augmentation de l'incidence peut s'expliquer par la combinaison du vieillissement de la population et la généralisation des tests de dépistage par dosage du PSA.

Le cancer de la prostate est une maladie qui survient tardivement. Le nombre de cas incidents est très faible avant 50 ans (moins de 1% des cas incidents) pour atteindre entre 60 et 74 ans plus de 50 % des cas incidents avec un taux d'incidence de 959,8 pour 100000 hommes pour la tranche 70-74 ans³³. Le tableau incidence et mortalité du cancer de la prostate en France en 2012 selon l'âge est présenté en annexe n°4. L'âge moyen du diagnostic en 2005 était de 71 ans.

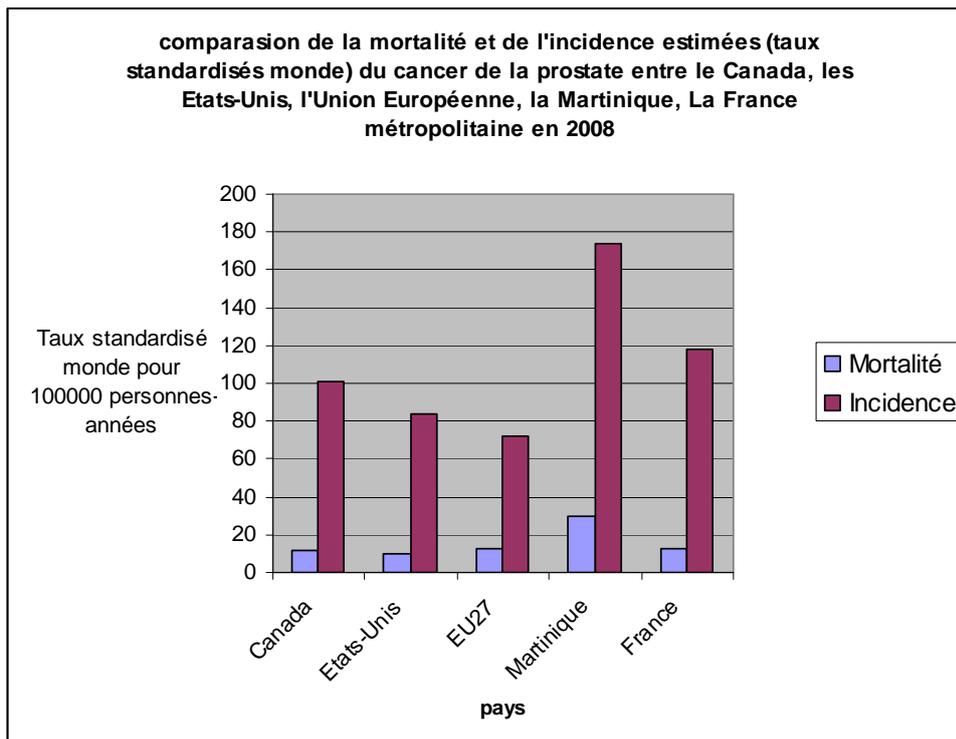
Le cancer de la prostate est le principal cancer chez l'homme, il représente 25,5% de la projection de l'ensemble des cancers incidents masculins en 2015³⁴. L'incidence estimée des principaux cancers chez l'homme en France métropolitaine en 2015 est présenté en annexe n°5.

Mortalité³⁵ :

Le nombre de décès estimés en 2012 d'un cancer de la prostate est 8876 (8959 décès en 2009). Le taux de mortalité standardisé monde en 2012 est égale à 10,2 pour 100000 hommes (11,3 pour 100000 hommes en 2009). De 1980 jusqu'en 1990 le taux de mortalité a augmenté pour culminer à 18,1 décès pour 100000 hommes. Par la suite, celui-ci a diminué de manière notable pour atteindre 11,3 pour 100000 hommes en 2009, soit une baisse de 37%. Cette diminution constante peut être expliquée par l'amélioration de la prise en charge. L'âge

médian au décès sur la période 2003-2007 est de 80 ans. On observe une faible mortalité par rapport à l'ensemble des cas de mortalité par cancer chez l'homme avec 10% de la projection de l'ensemble des décès en 2015³⁶. La mortalité estimée des principaux cancers chez l'homme en France métropolitaine en 2015 est présenté en annexe n°3.

Incidence et Mortalité du cancer à travers le monde ³⁷:



La Figure 8 est un graphique de la comparaison de la mortalité et de l'incidence estimées (taux standardisés monde) du cancer de la prostate entre le Canada, les Etats-Unis, l'Union Européenne, la Martinique, la France métropolitaine en 2008³⁷

On remarque d'après la figure 8 qu'au niveau international, le taux d'incidence (taux standardisés monde) estimé en France en 2008 (118,3 pour 100 000 hommes) est 1,7 fois plus élevé que le taux moyen observé dans l'union européenne (69,5 pour 100 000), et 1,4 fois plus élevé que le taux estimés aux Etats-Unis (83,8 pour 100 000) et 1,2 fois plus élevé au canada (101,1 pour 100 000). Ceci peut s'expliquer par un dépistage individuel du cancer de la prostate plus fréquent en France à la fin des années 1980, du fait de la diffusion du dosage PSA associé aux biopsies prostatiques³⁸. En revanche en ce qui concerne la mortalité par cancer de la prostate, peu de variations sont observées entre les pays.

Concernant la Martinique, une augmentation de l'incidence du cancer de la prostate a été observée dans les années 1980, suite à l'apparition de nouvelles techniques de dépistage³⁸. Elle s'est poursuivie de façon régulière au cours des années 1990 (avec l'apparition du test PSA) jusqu'aux années 2000. Une explication du nombre supérieur de décès résultant d'un cancer de la prostate en Martinique serait liée à une spécificité génétique. Il y aurait une forte prévalence de polymorphisme au niveau des gènes récepteurs de la vitamine D et des androgènes qui prédisposent au cancer de la prostate^{39;40}.

2.3. Dépistage :

Dans la plupart des cas, les cancers de la prostate sont asymptomatiques et leur découverte se fait de manière fortuite lors du dépistage. Lorsqu'il est symptomatique, le cancer est le plus souvent à un stade avancé.

Le dépistage du cancer de la prostate repose sur deux examens : une analyse sanguine permettant l'étude de l'antigène prostatique (PSA) et le toucher rectal.

2.3.1. PSA (Antigène prostatique spécifique)^{41 ; 42} :

Le dosage sanguin de cette protéine est utilisé comme marqueur biologique tumoral (valeur seuil de 4ng/mL). Plusieurs facteurs peuvent conduire à une augmentation de PSA comme l'âge, une infection de la prostate ou la présence de cellules cancéreuses par exemple. Une valeur élevée peut signaler la présence d'un cancer mais ne signifie pas que le patient a développé un cancer. Le paramètre le plus important est la connaissance de l'antériorité des mesures du PSA chez un patient afin de savoir si son PSA augmente au cours du temps.

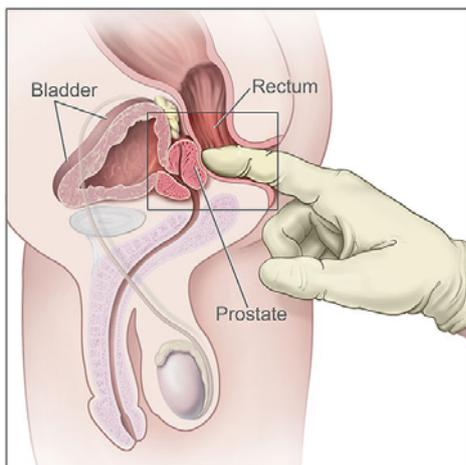
Le dosage du PSA à un instant « t » présente des limites liées à certains facteurs modulant son évolution. En effet, la valeur de PSA peut être réduite par un traitement médicamenteux tel que le ChibroProscar® dont la molécule thérapeutique est le Finastéride (traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate) qui peut diviser jusqu'à deux fois la valeur de PSA que le patient aurait pu obtenir.⁴³

A l'inverse, la valeur de PSA peut être augmentée en raison d'événements comme la pratique du vélo, une inflammation de la prostate, une rétention urinaire ou si des gestes invasifs viennent d'être réalisés (échographie endorectale ou biopsie prostatique).

La valeur prédictive positive en situation de dépistage est de l'ordre de 30%, soit 3 personnes sur 10 auront réellement un cancer de la prostate avec un dosage de PSA supérieur à la norme. Dans ce même cadre, la valeur prédictive négative est de l'ordre de 90%, 9 personnes sur 10 n'auront pas de cancer de la prostate avec un dosage de PSA inférieur à la norme.

2.3.2. Toucher rectal⁴⁴ :

Le toucher rectal est un examen médical réalisé par un médecin lors duquel celui-ci introduit un doigt ganté et lubrifié dans le rectum du patient. Il permet d'examiner par palpation la prostate (figure 9). En cas de cancer de la prostate, il permet de mesurer la taille de la prostate et de noter la présence de tumeurs palpables le cas échéant.



La Figure 9 est une illustration d'un toucher rectal⁴⁴

2.4. Diagnostic :

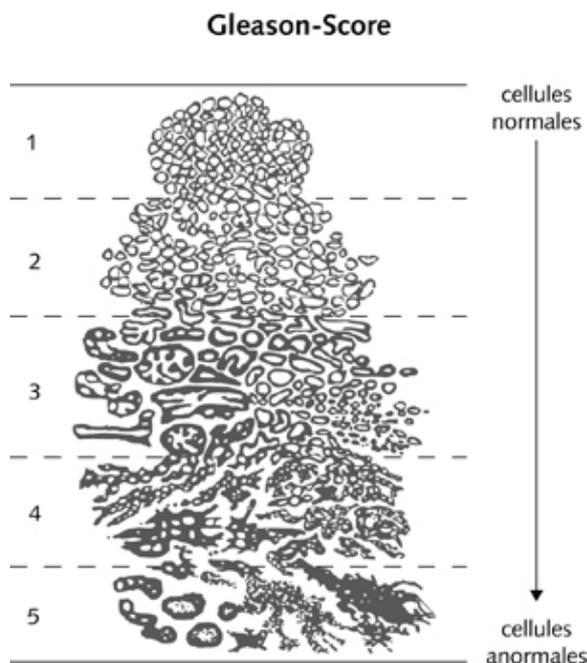
Si l'un des deux examens (PSA et/ou toucher rectal) révèle une anomalie, cela orientera vers un diagnostic de cancer de la prostate qui ne pourra être confirmé que par des examens complémentaires.

2.4.1. Biopsie prostatique⁴⁵:

La biopsie est un prélèvement de plusieurs fragments du tissu prostatique (généralement 12) à l'aide d'une aiguille et sous guidage échographique en passant à travers la paroi du rectum. Les tissus prélevés sont envoyés au service d'anatomopathologie afin de réaliser un examen cytologique. Cet examen permet d'établir la présence ou l'absence de cellules cancéreuses.

Cette analyse est faite sous microscope par un médecin anatomopathologiste qui utilise un référentiel de description du degré de différenciation des cellules (figure 10) : le score de Gleason.

Le score de Gleason est apprécié par la somme des deux grades de différenciation tumorale les plus représentatifs au sein de la tumeur.



La Figure 10 est une illustration du Grade de Gleason classés de 1 à 5⁴⁵

Les tissus cancéreux ressemblent souvent aux tissus sains, leur degré de différenciation est plutôt faible. Ils se voient attribuer un chiffre peu élevé.

Après avoir caractérisé les deux populations cellulaires les plus représentées au sein de la tumeur et leur avoir assigné un grade, on obtient le score de Gleason :

- Score 2 à 4 sont des cancers de bas grade de malignité
- Score 5 à 7 des cancers de grade intermédiaire
- Score de 8 à 10 correspondent aux cancers les plus agressifs et évolutifs.

2.4.2. Imagerie médicale :

Ce sont des examens complémentaires dans le diagnostic du cancer de la prostate. Ils permettent notamment d'orienter le traitement et de rechercher des extensions métastatiques.

La scintigraphie osseuse consiste en l'injection d'un traceur radioactif (Le Technétium). Une image médicale est produite par la détection des rayonnements émis par ces isotopes radioactifs après captation par les organes à examiner. Elle permet l'étude du squelette osseux. Le cancer de la prostate est ostéophile. Il permet donc de détecter d'éventuelles métastases osseuses.

Le PET Scan est un examen isotopique. Il consiste à injecter un produit radioactif dans le corps afin qu'il se fixe sur les tumeurs et/ou métastases. Il permet de repérer les zones à haute activité métabolique liées aux tumeurs. Cependant, il donne des images moins précises que le scanner.

L'IRM et le scanner donnent des renseignements sur le contour de la prostate et la recherche des atteintes extra prostatiques. Ils permettent l'observation des tissus et organes à proximité de la prostate : les vésicules séminales ; le rectum ; le bas de la vessie et les ganglions lymphatiques.

De nombreux hôpitaux sont équipés de machines hybrides, capable de réaliser un scanner classique et un PET scan, ce qui permet de superposer les résultats des deux examens et de localiser tumeurs et métastases avec une grande précision.

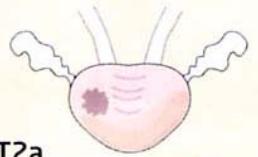
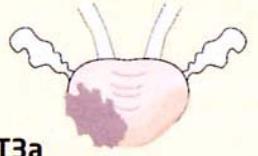
2.4.3. Classification Tumor/Node/Metastasis (TNM)⁴⁶ :

La classification TNM est un système international qui permet de classer les cancers selon leur extension anatomique. Plusieurs révisions ont été publiées, la dernière date de 2009 et est présentée dans le Tableau n°2.

Les trois lettres précisent le degré d'extension locale de la tumeur (T), au niveau ganglionnaire (N = Node en anglais) et à distance (M = Métastases).

Cette classification a été créée afin d'harmoniser le langage entre médecins et chercheurs du monde entier.

Tableau 2 : Classification TNM⁴⁶

<p>T Tumeur primitive Tx Tumeur primitive ne pouvant être classée T0 Absence de tumeur primitive T1 Tumeur non palpable de découverte fortuite ou visible à l'imagerie T1a Tumeur envahissant 5% du tissu réséqué lors d'une résection de prostate T1b Tumeur envahissant plus de 5% du tissu réséqué lors d'une résection de prostate T1c Tumeur découverte sur des biopsies pour une élévation du PSA</p>	 <p>T2a</p>
<p>T2 Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris) T2a Atteinte d'un lobe prostatique T2b Atteinte des deux lobes prostatiques</p>	 <p>T2b</p>
<p>T3 Tumeur avec une extension au-delà de la capsule T3a Extension extra-capsulaire T3b Extension aux vésicules séminales</p>	 <p>T3a</p>
<p>T4 Tumeur avec une extension aux organes adjacents (col vésical, sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée</p>	 <p>T4</p>
<p>N Ganglions régionaux Nx Ganglions régionaux non évaluables N0 Absence de métastase ganglionnaire régionale N1 Atteinte ganglionnaire régionale</p>	 <p>N1</p>
<p>M Métastases à distance Mx Métastase à distance non évaluable M0 Absence de métastase à distance M1 Métastases à distance M1a Ganglions non régionaux M1b Os M1c Autres sites</p>	 <p>M1c</p>

2.5. Traitement de l'adénocarcinome prostatique :

2.5.1. Arsenal thérapeutique^{47 ;49} :

La surveillance active :

Cette modalité de prise en charge s'adresse aux patients atteints d'un cancer localisé à faible risque d'évolution. Elle a pour objectif d'éviter d'exposer le patient aux effets secondaires des traitements si la tumeur n'a pas de profil évolutif. Elle repose sur une évaluation régulière de l'évolution de la tumeur afin de différer au maximum la mise en œuvre d'un traitement. Les examens utilisés sont le dosage de la PSA (tous les 6 mois) associé à un toucher rectal. Une biopsie 1 an après le diagnostic puis tous les 2 à 3 ans est réalisée. Lorsque les examens révèlent une progression, un traitement est alors mis en route.

La chirurgie :

L'intervention chirurgicale proposée dans le cadre du traitement d'un cancer de la prostate est une Prostatectomie radicale. Cela consiste en une ablation totale de la glande prostatique ainsi que des vésicules séminales. Dans certains cas, les ganglions sont également enlevés, on parle de curage ganglionnaire.

L'hormonothérapie :

Le cancer de la prostate est hormonosensible, c'est-à-dire que la croissance des cellules cancéreuses est stimulée par les androgènes et plus particulièrement la Testostérone. L'hormonothérapie va donc inhiber l'action de la testostérone et donc la croissance tumorale. Deux modalités d'action sont possibles. Soit il s'agit d'un traitement supprimant la source hormonale, de la classe des agonistes de la LH-RH : Triptoréline (DECAPEPTYL®) ; Leuproréline (ELIGARD® LP) ; Buséréline (SUPREFACT® Injectable) ; Goséréline (Implant ZOLADEX®) ; Degarelix acetate (Poudre pour solution injectable FIRMAGON®). Soit d'un traitement bloquant la fonction de l'hormone, de la classe des anti-androgènes : Bicalutamide (CASODEX®) ; Flutamide (EULEXINE®) ; Nilutamide (ANANDRON®)⁴⁸.

La Curiethérapie :

C'est un traitement de radiothérapie interne qui consiste à mettre en place, à l'intérieur de la prostate, une source radioactive par l'intermédiaire de grains (iode 125). L'émission ciblée de rayonnement détruit les cellules cancéreuses. La dose de rayonnement décroît très vite au fur et à mesure que l'on s'éloigne de ces implants, ce qui permet de limiter les effets secondaires sur les tissus sains avoisinants.

La Radiothérapie externe

Elle consiste à envoyer des radiations ou rayonnements sur la tumeur afin de détruire les cellules cancéreuses. Les radiations sont émises en faisceau par un accélérateur de particules et atteignent la tumeur en traversant l'organisme. Pour les cancers de la prostate, on utilise la radiothérapie conformationnelle en trois dimensions avec modulation d'intensité si possible. Cette stratégie thérapeutique sera détaillée dans le prochain chapitre.

2.5.2. Stratégie thérapeutique⁴⁹ :

Bilan pré thérapeutique :

Différentes options thérapeutiques sont à disposition. Afin de mettre en place la meilleure stratégie thérapeutique pour le patient, une évaluation du contexte physiopathologique du patient est réalisée : L'espérance de vie ; Comorbidités et antécédents médicaux et chirurgicaux ; Statut fonctionnel génito-urinaire.

Traitements possibles en fonction de l'étendue du cancer :

Plusieurs traitements sont à la disposition du corps médical. La stratégie de prise en charge dépendra de plusieurs paramètres dont la plupart viennent d'être décrit précédemment :

- Localisation du cancer / Degré d'envahissement de la tumeur (classification TNM)
- Taux de PSA
- Degré d'agressivité (Score de gleason)
- Bilan préthérapeutique
- Préférences du patient (alternative thérapeutique équivalente)

En fonction de ces résultats, on distingue 4 stades de cancer de la prostate :

- Les cancers de la prostate localisés à la capsule prostatique, catégorisé selon leur risque de récurrence : faible risque ; risque intermédiaire ; haut risque
- Les cancers de la prostate localement avancés au-delà de la capsule prostatique sans atteinte des ganglions et absence de métastases
- Les cancers de la prostate avec atteinte des ganglions (ganglions du pelvis)
- Les cancers de la prostate métastatiques : métastases osseuses, hépatiques, pulmonaires

La stratégie de prise en charge est définie en accord avec le patient, son médecin traitant et une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Un tableau présentant les possibilités de traitements en fonction de l'étendue du cancer au moment du diagnostic se situe en annexe n°6. L'une ou l'autre de ces stratégies fera l'objet d'un suivi du patient. Il peut y avoir dans certains cas, des combinaisons thérapeutiques : par exemple de la radiothérapie externe combinée avec une hormonothérapie.

2.6. Radiothérapie externe pour l'adénocarcinome prostatique :

2.6.1. Principe de la radiobiologie en radiothérapie :

La radiothérapie externe est un traitement par irradiation de la tumeur. Elle consiste à diriger des rayons X de très haute énergie (compris entre 4 MegaVolt (MV) et 25MV) sur les cellules cancéreuses en traversant les tissus en profondeur.

Les radiations agissent par cassure des brins d'ADN des chromosomes (altération du matériel génétique) ce qui provoque le blocage de la réplication cellulaire. Les cellules normales ont une capacité de réparation de réparation des lésions d'ADN induites par le rayonnement supérieure aux cellules cancéreuses. Les rayons entraînent des lésions sur toutes les cellules, qu'elles soient cancéreuses ou saines, provoquant des effets secondaires du traitement. L'espacement des séances permet de limiter les effets secondaires sur les organes et tissus normaux en laissant le temps aux cellules saines de réparer les lésions d'ADN qui peuvent l'être (phénomène de régénération).

En radiothérapie, la dose de radiation délivrée au patient se mesure en Gray*.

**Un Gray (Gy) représente l'énergie absorbée par un milieu homogène d'une masse d'un Kg lorsqu'il est exposé à un rayonnement ionisant apportant une énergie d'un joule⁵⁰.*

2.6.2. Objectif de la radiothérapie externe :

A ces débuts, la radiothérapie externe se basait sur les repères osseux du bassin proches de la prostate. Le repérage du volume tumoral à traiter se faisait à partir de deux clichés radiologiques orthogonaux (antérieurs et latéraux). Dans ces conditions, le calcul ainsi que la projection des rayonnements étaient peu précis. La technique a évolué avec l'arrivée du scanner dans les années 1990, qui a permis de reconstruire virtuellement en 3D le corps et ainsi délimiter plus précisément les zones à traiter et celle à protéger.

Les techniques les plus utilisées actuellement font appel à la conformation de dose ou radiothérapie conformationnelle (RC). L'objectif de la RC consiste à maximiser l'efficacité des rayonnements sur la prostate (dose délivrée à la tumeur) tout en minimisant l'atteinte des tissus sains périphériques. Pour cela, deux conditions doivent être remplies afin d'obtenir un traitement conforme :

- Bonne planification dosimétrique : Déterminer la dose de rayons optimale suffisante pour détruire la tumeur en tenant compte de la dose de tolérance des

OAR : le rectum ; la vessie ; les têtes fémorales ; l'intestin grêle et le bulbe pénien.

- Bon repositionnement de la cible : concentrer le plus précisément possible l'irradiation sur le volume de la prostate à chaque fraction.

De nombreuses technologies existent aujourd'hui et sont utilisées en thérapeutique. Ces technologies dépendent notamment de l'appareil de rayonnement utilisé (Accélérateur linéaire de particules ; Scanner Thérapeutique ; Robot). Par souci de simplification, nous présenterons les techniques associées aux accélérateurs linéaires de particules. Elles seront présentées dans cette partie.

Nous pouvons distinguer trois techniques:

- La Radiothérapie Conformationnelle 3D (RC3D)
- La Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI)
- L'irradiation avec Modulation d'Intensité par ArcThérapie (VMAT)

2.6.3. Techniques de fractionnement de la dose :

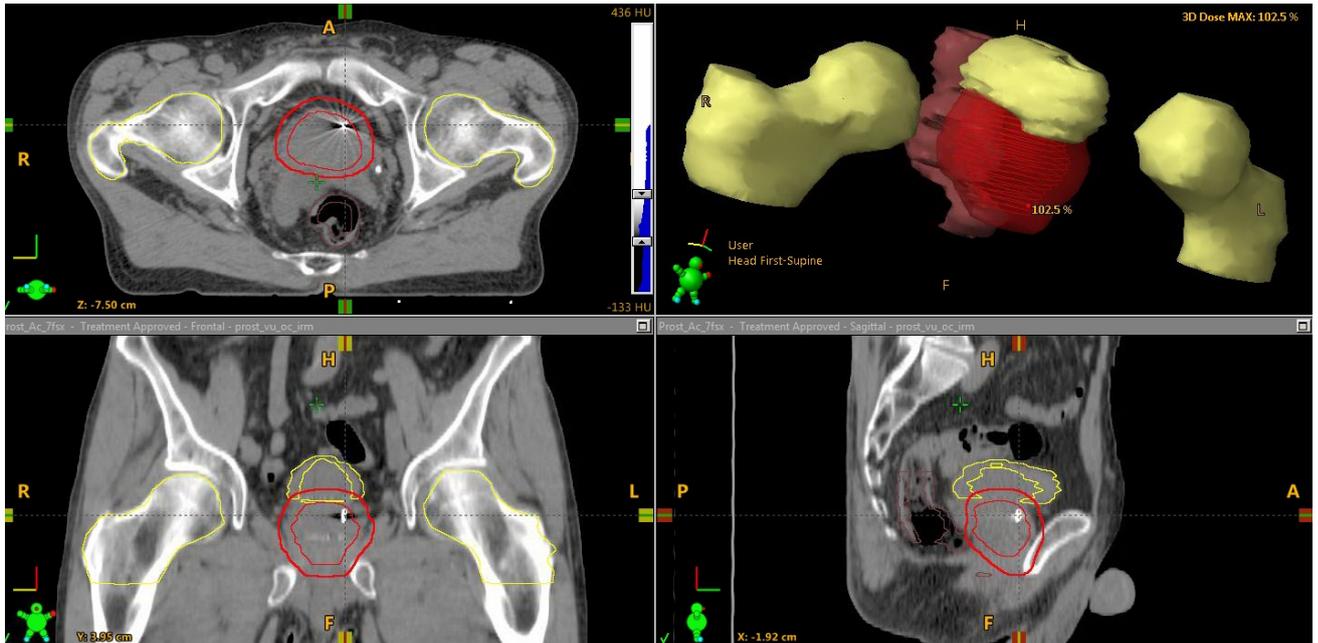
La dose prescrite correspond à un volume à traiter avec un nombre de fractions/séances précis dans un temps donné dépendant de la localisation et de la nature du cancer. La dose biologique efficace dépend de la dose totale mais aussi de la dose par séance et de la durée du traitement. En général, une dose de 70 à 80 Gy est prescrite dans le cancer de la prostate. Plusieurs techniques de fractionnement existent, leurs choix seront conditionnés par la technique d'irradiation utilisée.

- Le normofractionnement est aujourd'hui le fractionnement de dose le plus utilisé. La dose prescrite par fraction est comprise entre 1,8 - 2Gy. Les séances de radiothérapie se déroulent sur plusieurs semaines à raison de 5 séances par semaine. On compte entre 35 et 40 séances.
- L'hypofractionnement consiste à augmenter la dose prescrite par fraction (dose supérieure à 2Gy par fraction). Le nombre de fractions est réduit. On compte entre 20 et 30 séances.
- La stéréotaxie est une technique où la dose par fraction est large (comprise entre 7 – 10 Gy) et le nombre de séances est faible (4 à 5 séances).

2.6.4. Modalités de préparation du traitement :

Définition des volumes cibles⁵² :

Dans un premier temps, un scanner dosimétrique va être réalisé. Le radiothérapeute va déliméner à l'aide d'un logiciel les volumes cibles à irradier et les OAR avoisinant les organes cibles (figure 11).



La Figure 11 représente un scanner dosimétrique. Les éléments contourés en vert représentent les OAR et les éléments contourés en rouge représentent la zone à cibler

Parmi les OAR, le rectum et la vessie sont les organes les plus importants et les plus proches de la prostate. Il y a donc une forte probabilité qu'ils se retrouvent traversés par les faisceaux d'irradiation. Les têtes fémorales peuvent aussi être concernées.

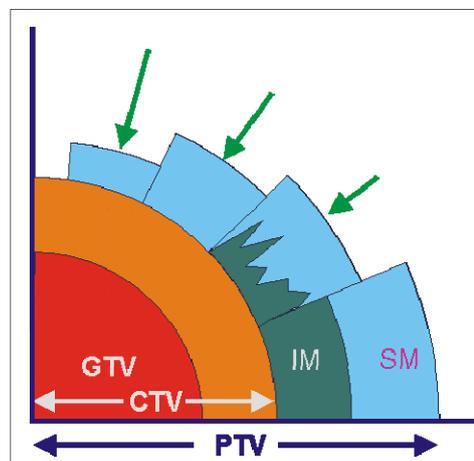
Un volume précis à traiter est défini, il est basé sur le volume tumoral et inclut une marge suffisante pour prendre en compte notamment les mouvements prostatiques attendus ou observés. Cette marge permet d'assurer la couverture de dose à la tumeur. Ce principe de volume tumoral et de marge est calculé lors de la planification dosimétrique.

Des recommandations concernant l'utilisation des radiations sont fournies par l'ICRU (The International Committee on Radiation Units and Measurement). Les rapports ICRU 50 et 62⁵¹ fournissent des informations spécifiques pour le traitement par radiation ciblée.

Ces recommandations suggèrent plusieurs volumes qui seront utiles pour la planification du traitement par radiation afin d'assurer un langage commun entre les différents acteurs :

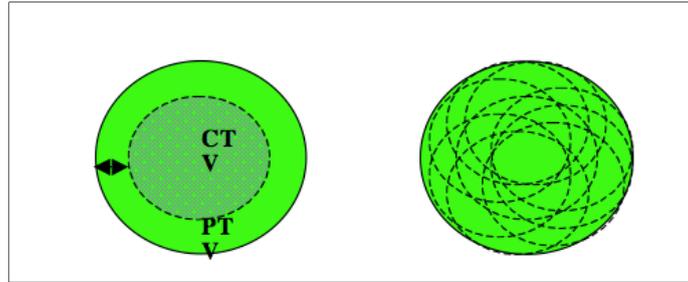
- GTV (Gross Tumor Volume) : Le GTV correspond au volume tumoral macroscopique. C'est l'ensemble des lésions tumorales palpables ou visibles par imagerie.
- CTV (Clinical Target Volume) : Le CTV est défini comme le volume dans lequel la présence de tumeur est connue ou soupçonnée. Dans le cas du cancer de la prostate, le GTV n'est pas utilisé puisque l'on considère que le CTV correspond à la prostate entière.
- PTV (Planning Target Volume) : Le PTV est le volume cible planifié, il tient compte des incertitudes de la position du CTV. Le PTV inclut alors le CTV en ajoutant une certaine marge, qui n'est pas nécessairement uniforme dans toutes les directions. Pour aider à protéger les organes à risque, une marge moins importante est appliquée dans leur direction.

Le CTV devra demeurer inclus dans le PTV tout au long du traitement (figure 12 et 13). C'est sur le PTV qu'on planifie les faisceaux pour le traitement.



La Figure 12 représente les volumes de planification : Le GTV (rouge) ; CTV (orange) ; PTV (bleu)

Le PTV tient compte des mouvements internes de la cible (IM) et des mouvements du patient (SM). Les organes critiques sont représentés par les flèches vert foncé.



La Figure 13 illustre le CTV et le PTV

A gauche, illustration du CTV inclus dans le PTV avec la marge entre les deux volumes. A droite, si la marge calculée entre les deux volumes est correcte, les mouvements du CTV devraient rester dans le PTV

Couverture de dose⁵² :

Les critères de bonne couverture impose pour les organes à irradier qu'au minimum, 95% de la dose prescrite soit délivrée dans au moins 95% du volume à irradier sans dépasser 107% de cette dose.

Il existe pour chaque organe à risque des doses moyennes ou maximales à ne pas dépasser. Par exemple, la dose reçue par le rectum doit être inférieure à :

- 50 Gy dans 50% du volume du rectum
- 70 Gy dans 25% du volume du rectum
- 74 Gy dans 5% du volume du rectum
- Dose maximale à ne pas dépasser à 76Gy

Les contraintes de dose pour chaque organe à risque sont répertoriées sur un guide des procédures.

Méthodes de planification dosimétrique⁵³ :

Deux méthodes de planification distinctes permettent de préparer la dosimétrie et la balistique du traitement. C'est une des différences entre les techniques de radiothérapie avec modulation d'intensité (RCMI ; VMAT ; Tomothérapie) et sans modulation d'intensité (RC3D).

- En planification directe :

Après avoir défini les structures anatomiques, on place via un logiciel de dosimétrie plusieurs faisceaux d'irradiations pour obtenir une répartition de dose convenable sur les structures définies. Lors de cette étape, on peut moduler de nombreuses variables comme le nombre de

faisceaux, leur angulation, leur pondération afin d'obtenir la meilleure répartition de dose possible.

On utilise des histogrammes dose/volume qui permettent d'analyser la distribution de la dose (dose reçue par pourcentage de volume de l'organe irradié). Le radiothérapeute s'assure que la dose est homogène sur le PTV et que les contraintes de doses aux OAR sont respectées.

Dans cette configuration, c'est le radiothérapeute qui fait la planification dosimétrique.

- En planification Inverse :

Après avoir défini les structures anatomiques, le logiciel de dosimétrie va calculer et moduler les différentes variables sur la base des contraintes fixées par le radiothérapeute, ceci afin d'obtenir la meilleure répartition de dose sur les volumes à traiter et OAR. Le thérapeute optimisera et validera que la distribution de doses respecte toutes les contraintes. Dans cette configuration, c'est le logiciel qui crée la planification dosimétrique en fonction des contraintes fixées par le thérapeute.

2.6.5. Présentation des techniques de radiothérapie Conformationnelle:

Appareil de traitement⁵² :

L'appareil de traitement utilisé en RC est l'accélérateur linéaire de particules. Il est composé d'un canon à électrons et d'un électro-aimant dont l'onde électromagnétique accélère les électrons dans un tube où règne le vide appelé section accélératrice. Au contact d'une plaque en tungstène, les électrons génèrent un faisceau de photons X qui est modulé au niveau de la tête de l'accélérateur.

Un collimateur multilâmes (MLC) situé en sortie de la tête de l'accélérateur permet de moduler le faisceau d'irradiation selon la géométrie souhaitée. Le MLC est constitué d'une multitude de lames plombées, elles se déplacent afin de s'adapter à la zone à irradier.

La rotation du bras de l'accélérateur autour de la table de traitement permet d'obtenir l'angulation voulue pour chaque faisceau de 0 à 360 degrés.

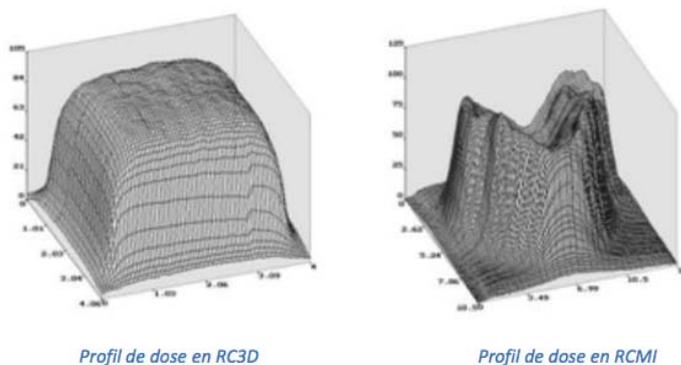
Techniques de radiothérapie conformationnelle :

RC3D⁵² :

La RC en 3D permet d'adapter la distribution de doses à la forme des volumes cibles définie lors de la planification du traitement. Le faisceau d'irradiation est sculpté par les lames du MLC statiques afin de donner la forme souhaitée. Cela permet une personnalisation du traitement en évitant au maximum l'irradiation des OAR. Le faisceau d'irradiations a donc une meilleure conformité par rapport au volume cible à traiter. En revanche, la dose reçue est uniforme sur le champ d'irradiation.

RCMI⁵³ :

La RCMI est la directe évolution de la RC3D. C'est une technique de radiothérapie qui est basée sur l'utilisation d'intensité modulée au cours du traitement. Cette modulation d'intensité repose sur la variation de facteurs liés au MLC : Mouvement des lames et Vitesse des lames au cours de l'irradiation. Ainsi on obtient une variation volontaire de la dose ou « fluence » dans un même champ de traitement (figure 14). Cette technique utilise généralement de nombreux faisceaux (5 à 7), ce qui rallonge le temps de la fraction mais permet de multiplier les points d'entrée des faisceaux.



La Figure 14 illustre la différence de profil de dose RC3D/IMRT⁵³

La RCMI permet donc une meilleure conformation de la dose aux volumes cibles et une meilleure préservation des OAR que la RC3D. De ce fait, la RCMI permet dans les cancers de la prostate de délivrer des doses plus importantes. Ainsi, une dose totale de 80Gy peut être délivrée sur une prostate tout en respectant les contraintes de doses aux OAR.

VMAT⁵³ :

L'Arcthérapie dynamique est l'évolution de la RCMi puisque, en plus de moduler les faisceaux par le MLC (mouvement des lames et du collimateur en même temps), elle se différencie par la rotation du bras de l'accélérateur de particules à 360° de manière dynamique au cours de l'irradiation formant un arc de cercle. Ce mouvement du bras permet de démultiplier les points d'entrée, accentuant par rapport à la RCMi la conformité du traitement et la préservation des OAR.

2.6.6. Radiothérapie Guidée par l'Image (IGRT)⁶⁸ :

L'IGRT a pour objectif avant et parfois pendant la phase de réalisation du traitement, le contrôle et la correction des variations de la position du volume cible. Ceux-ci peuvent être de deux types : variations entre chaque séance de radiothérapie (variations inter fractions) et variations pendant la séance (variations intra fractionnelles) avec correction des éventuelles erreurs du positionnement du patient.

Deux techniques sont utilisées :

- 2D : images radiographiques utilisant des faisceaux de rayons X (kV/kV ou MV), pour l'obtention de 2 clichés orthogonaux
- 3D : en utilisant l'appareil d'irradiation pour obtenir plusieurs images radiographiques MV afin de créer un MVCT (megavoltage Computed Tomography) ou des acquisitions de plusieurs clichés kV afin de créer un CBCT (Cone Beam Computed Tomography) et obtenir des images scannographiques.

Dans la majorité des cas, le positionnement du patient est vérifié à l'aide d'images radiographiques en 2D. L'Acquisition des clichés va permettre de déplacer le patient afin que le positionnement coïncide avec l'isocentre d'irradiation déterminé lors de la planification dosimétrique.

La mise en place d'un protocole avec vérification en temps réel du positionnement a permis la correction des déviations de position afin de contrôler le mouvement de la glande et obtenir un positionnement précis et reproductible.

L'utilisation de marqueurs radioprostatiques implantés aux patients en amont de la radiothérapie externe permet un recalage à partir de la prostate.

3. Le marqueur radio-opaque :

3.1. DM utilisés en Radiothérapie :

Les DM utilisés en Radiothérapie sont nombreux et variés. Ci-dessous, quelques exemples :

- Appareils thérapeutiques et d'imageries : Scanner ; IRM ; l'Accélérateur linéaire de particules ; système d'acquisition d'imagerie kV/kV
- Logiciels : Système de planification de traitement (logiciel de calcul de dose ; logiciel de représentation 3D)
- Instruments : système de contention pour le pelvis ; table d'examen
- DMI : éléments radioactifs ; marqueurs radio-opaques

Dans le cas de la radiothérapie interne (ou curiethérapie), on va utiliser des éléments radioactifs (Grain d'iode 125) qui vont être implantés dans la prostate afin que les radiations émises par les marqueurs détruisent les cellules cancéreuses. Ce sont des DMIA.

Dans le cas de la radiothérapie externe, les techniques utilisées peuvent inclure des marqueurs radio opaques afin de cibler l'organe à irradier. Ce sont des DMI. Ces DMI sont délivrés par la PUI sous la responsabilité du pharmacien.

3.2. Les Marqueurs radio-opaques utilisés en radiothérapie externe :

Les marqueurs radio-opaques sont utilisés notamment dans les cancers où les organes à irradier sont très mobiles à cause de la respiration (poumon ; foie ; rein). Ils permettent d'optimiser la localisation de la cible. Ils appartiennent à la classe IIb ou III en fonction de la classification effectuée par le fabricant⁵⁴ et validée lors du marquage CE.

Il existe une gamme importante de marqueurs de formes, de matériaux et de tailles différentes développés pour le traitement par radiothérapie.

En termes de formes, il existe des marqueurs :

- Sphériques comme le Bones marker CIVCO® utilisé comme marqueur osseux (figure 15)
- Cylindrique comme le Anchor Marker® utilisé comme marqueur de la prostate, du pancréas et du foie (figure 17)
- Ressort comme le Flexicoil Marker® utilisé comme marqueur de la prostate, du sein, du poumon (figure 18)
- Bobine comme le Super Lock Fiducial Marker® utilisé comme marqueur du poumon (figure 16)

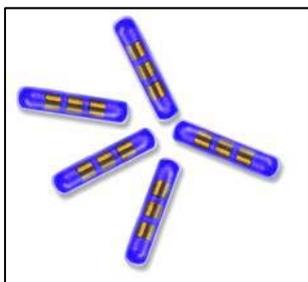


La Figure 15 représente le Bone Marker⁵⁵



La Figure 16 représente le SuperLock Fiducial Marker⁵⁶

Marqueur de localisation implantable (classe IIb)



La Figure 17 représente le AnchorMarker⁵⁷

Marqueur implantable radiographique (classe III)



La Figure 18 représente le Flexicoil Marker⁵⁸

Les marqueurs les plus répandus pour la prostate sont de forme cylindrique, leur longueur peut varier de 3 à 7mm et leur diamètre varie de 0.8 à 1.6 mm.

En termes de matériaux, les marqueurs en or sont les plus largement utilisés. Des marqueurs utilisant le carbone ont été développés afin de limiter le phénomène d'artefact visuel à l'imagerie que peut provoquer l'or. Actuellement est disponible sur le marché un marqueur strié à base de polymère (PolyMark CIVCO®) spécialement développé pour diminuer le phénomène d'artefact au scanner tout en ayant une bonne visibilité à l'IRM et à l'imagerie de basse énergie kV.

3.3. Evaluation du marqueur radioprostatique comme moyen de localisation de la prostate :

La stratégie de recherche bibliographique a été effectuée en interrogeant les bases de données documentaires PubMed-NCBI et Google Scholar à l'aide des mots clés : *Prostate cancer ; Prostate localization ; Prostate motion ; Intraprostatic markers/ Radiopaque markers/ Marker seeds/ fiducial markers/ Gold markers ; External Radiation/ Radiotherapy ; Stability of markers/ Marker migration/ Feasibility study.*

Aujourd'hui, lors du traitement de la prostate par radiothérapie externe, les sources d'erreurs sont celles liées aux mouvements internes des organes et aux incertitudes de repositionnement du patient. Des études ont montré que le déplacement de la prostate se situait dans une moyenne de 2-6 mm avec un maximum supérieur à 20 mm^{59,60}.

M.J . Ghilezan et al.⁶¹ ont étudié les mouvements de la glande prostatique et ont montré que les mouvements de celle-ci fluctuaient en fonction du volume de la vessie et du rectum⁶².

J.M. Schallenkamp et al.⁶³ et A. Brown et al.⁶⁴ ont étudié la position de la prostate par rapport aux repères osseux en se basant sur l'utilisation de grains d'or. Les investigations ont montré qu'il y avait un mouvement inter fractionnel (variations qui ont lieu entre deux séances de radiothérapie) significatif entre la prostate et les repères osseux du bassin et que ces repères osseux ne pouvaient pas être utilisés pour cibler précisément la prostate.

T. Kron et al.⁶¹ ont étudié le déplacement intra fractionnel (variations qui ont lieu pendant la séance) de la prostate durant le traitement par radiothérapie. Ils ont montré, qu'il y a une probabilité significative que la prostate se déplace de plus de 3mm au cours d'une séance de radiothérapie.

Brown et al.⁶⁷ ont montré que si les repères osseux étaient utilisés comme référence sans correction de la position de la prostate, le traitement serait dévié de sa cible de plus de 3 mm pour 61,6% des traitements et de plus de 5mm pour 16,9% des traitements.

O'Daniel et al.⁶⁵ ont étudié plusieurs méthodes permettant la localisation de tumeur, à savoir les marqueurs cutanés, les repères osseux, les ultrasons et le scanner. Ils ont observé que pour les méthodes utilisant les repères cutanés et osseux, seulement 70% des patients obtenaient une irradiation convenable du PTV. Des mouvements internes s'opposent à la délivrance optimale des radiations sur la zone cible, ayant pour conséquence une sous exposition du volume cible planifié avec une potentielle exposition des OAR.

Al Brown et El Day⁶⁷ ont utilisé dans leur étude un grain d'or strié (The ACCULOC® fiducial markers). 10 patients ont été étudiés afin de comparer la méthode de la localisation de la prostate par repérage osseux et par des grains d'or. Leur étude conclut qu'il y a un bénéfice notable à l'utilisation du grain pour une localisation précise de la prostate. De plus, aucune migration détectable n'a été enregistrée si les grains sont correctement implantés.

Pour limiter l'impact de ces mouvements, il est nécessaire d'effectuer des contrôles plus réguliers avant la délivrance quotidienne de la dose et pendant la séance. Un repositionnement du patient avant chaque séance est indispensable, ce qui rend nécessaire la présence d'un système IGRT pour le bon déroulement du traitement.

Les études ont montré que les marqueurs prostatiques et notamment les grains d'or sont une méthode efficace pour la localisation de la prostate. Les radiations étant délivrées avec une exactitude significativement améliorée comparée aux marqueurs cutanés et osseux standards^{67, 64, 66}.

- **Avantage du dispositif :**

La grande précision de ciblage du traitement du cancer de la prostate par rayonnement grâce à l'utilisation du marqueur grain d'or permet de réduire les marges autour de la prostate et donc la toxicité. Des études ont montré que par la réduction de marge de 5 mm du PTV, la toxicité rectale qui était le principal effet secondaire de la radiothérapie diminuait^{67,66}. Des résultats qui ont été confirmés dans l'étude menée par Sandler H.⁶⁸ sur la réduction des marges du traitement grâce à l'utilisation des grains d'or.

Cette grande précision permet aussi une augmentation de doses. Il y a quelques années, la dose totale délivrée à la tumeur était de 66 Gy. Elle se situe aujourd'hui entre 72 Gy et 78 Gy. Ceci est rendu possible grâce à l'amélioration de la technique qui permet un traitement de plus en plus efficace en termes de repositionnement et de précision de la dose délivrée

▪ **Inconvénients du dispositif :**

Les inconvénients sont peu nombreux. Ils incluent l'inconfort du patient à recevoir une procédure d'implantation invasive pour la mise en place des grains. Cet inconfort a été étudié et mesuré et il apparaît que cela est comparable à une biopsie de prostate pour le patient⁶⁴.

Les effets secondaires tels que : L'augmentation de fréquence des mictions ; une hémorragie du rectum ou/et une hématurie ; des douleurs d'obstruction ; un épisode infectieux et/ou inflammatoire peuvent apparaître au cours des 2 semaines suivant l'intervention³¹.

Les marqueurs intra prostatique implantés dans la prostate sont recommandés comme méthode de ciblage avant le traitement et de repositionnement journalier pendant le traitement par irradiation. Cette technique de ciblage permet d'améliorer la localisation de la prostate et permet de diminuer les marges du PTV. Cela entraîne une meilleur conformité de dose au volume cible et la possibilité d'augmenter la dose totale sans risque d'atteindre les OAR.

PATIENTS ; MATERIELS ET METHODE :

1. Patients et Matériels :

1.1. Patients :

L'étude a porté sur une cohorte de 20 patients. Les patients éligibles pour notre étude sont atteints d'un adénocarcinome prostatique limité à la prostate (classification TNM \leq T2bN0M0), et dont la stratégie thérapeutique repose sur une radiothérapie externe. Les patients ont été sélectionnés par le Radiothérapeute et adressés en Urologie au GHS en vue d'une implantation, sous anesthésie locale, d'un des 2 types de grains. Les patients sont tous traités par radiothérapie avec modulation d'intensité (RCMI) couplée à un repositionnement en temps réel par un système de radiothérapie guidée par l'image (IGRT). La dose totale de traitement se situe entre 74-76Gy (fraction de 2 Gray) pour une durée de traitement de 8 semaines.

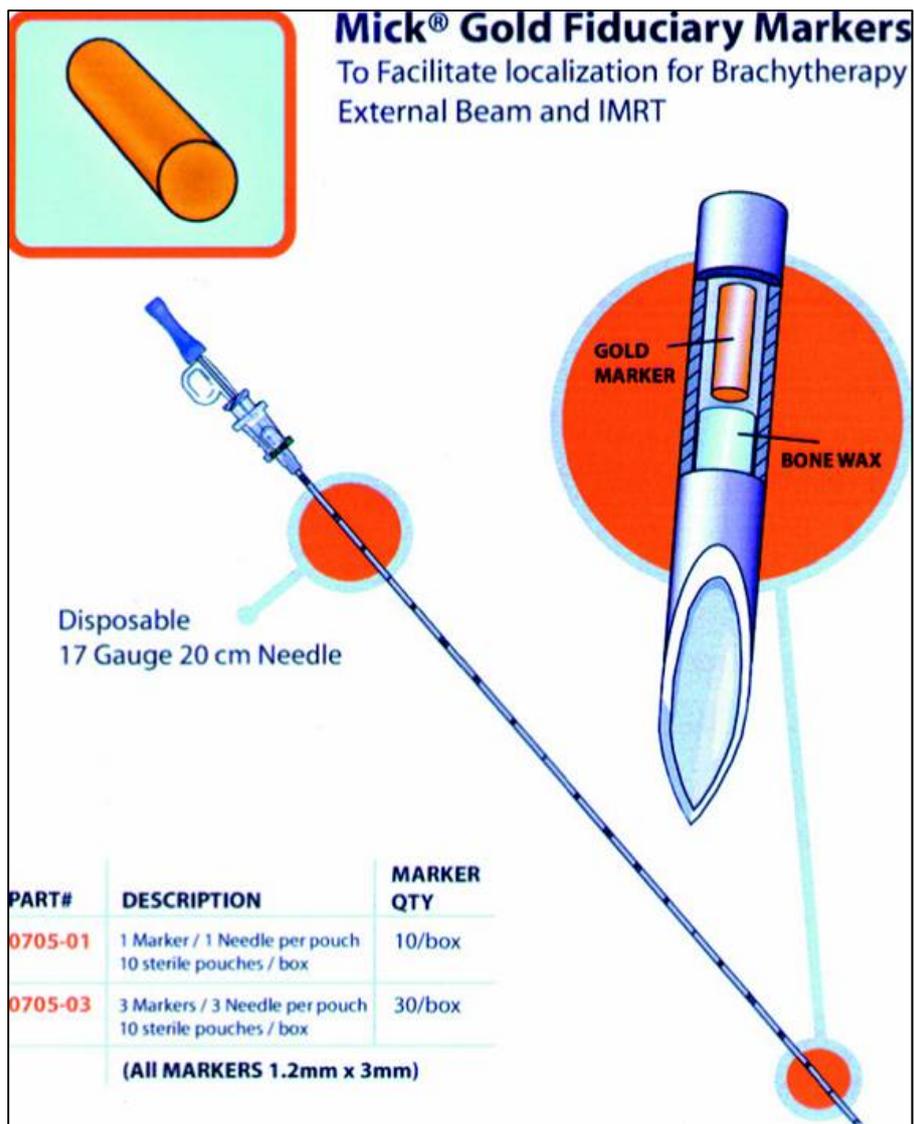
Les patients inclus dans l'essai clinique RPAH1 au cours duquel des grains d'or sont implantés (évaluation du DM acide Hyaluronique), ont été exclus dans notre étude pour éviter toute interférence dans les résultats.

1.2. Matériels :

1.2.1. Présentation des deux DMI de l'étude :

Le DMI se présente sous la forme d'une aiguille d'une vingtaine de cm, pré chargée avec le grain. Chaque grain est contenu dans une aiguille différente. La plupart du temps, le kit se présente sous la forme d'un sachet stérile contenant trois aiguilles. Le diamètre de l'aiguille dépend du diamètre du grain contenu. Pour un grain de moins de 1.0 mm diamètre, l'aiguille est de 17G (Gauge) ce qui correspond à un diamètre de 1.15 mm.

Cette aiguille intègre un système poussoir permettant au praticien durant l'implantation d'éjecter le grain. Le grain est précédé d'un bouchon de cire permettant d'éviter une chute du grain lors de la manipulation de l'aiguille avant l'implantation (figure 19).



La Figure 19 représente la fiche technique du DMI : marqueur grain d'or lisse commercialisé par la société Eckert & Ziegler BEBIG®

Les deux DMI ont des caractéristiques identiques puisqu'ils sont de forme cylindrique, constitué du même matériau : l'or et que la taille du grain est identique (1,2x3 mm). Le type de surface du grain est le seul paramètre qui varie entre les deux types de grains puisque le grain d'or Eckert and Ziegler Bebig® a une surface lisse (figure 20) et le grain d'or Civco® a une surface striée (figure 21).

La surface de contact plus importante du grain strié est avancée par le fabricant comme limitant le risque de migration des grains une fois implantés et tout au long du traitement par radiothérapie externe⁷¹. Le comparatif des caractéristiques des deux DMI est présenté dans le Tableau n°3.



La Figure 20 représente une illustration du DMI : grains d'or lisses Eckert and Ziegler Bebig®⁶⁹



La Figure 21 représente une illustration du DM : grains d'or striés CIVCO®⁷¹

	Grains d'or striés	Grains d'or lisses
Référence	MT-NW-887-825	0705-3
Taille des marqueurs d'or	1,2 mm x 3 mm	1,2 mm x 3 mm
Aiguille	17 Gauge x 20 cm	17 Gauge x 20 cm
Surface des grains	striés	lisses
Nombre de dispositifs par kit	3	3
Prix (2011)	130 €	86,90 €
Consommation (2011)	40	∅
Code HCL	198607	∅
Laboratoire	CIVCO®	Eckert & Ziegler BEBIG®

Tableau 3 : Comparatif des deux DMI étudiés

1.2.2. Contexte de déploiement de marqueurs « grain d'or » au GHS :

Depuis 2007 ont été référencés aux GHS des kits de 3 aiguilles contenant des grains d'or striés commercialisés par la société CIVCO® (Réf. MT-NW-887-825). Ces marqueurs sont ceux actuellement utilisés dans le service de radiothérapie du GHS.

En 2012, au GHS, 40 kits étaient utilisés par année. Après plusieurs années d'utilisation et compte tenu du coût de ces dispositifs médicaux implantables (130 €), le chef du service de Radiothérapie du GHS a souhaité évaluer d'autres kits de grains d'or commercialisés par la société Eckert & Ziegler BEBIG® (Réf. 0705-3). Contrairement aux grains commercialisés par CIVCO®, ces grains ont une surface lisse et un coût moins élevé (89 €). Afin de pouvoir tester ces nouveaux marqueurs, une demande de référencement a été déposée puis acceptée par la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) des Hospices Civils de Lyon (HCL).

1.2.3. Mise en place de la traçabilité des marqueurs grain d'or :

Flux et acteurs du grain d'or :

Dans un premier temps, du fait de la complexité du circuit et de la nécessité de mettre en œuvre la traçabilité, il a été nécessaire de définir le flux du DMI grain d'or au GHS ainsi que le rôle des trois acteurs :

- la PUI par l'intermédiaire du service des DMI/DMS est en charge de commander au fournisseur, de délivrer le DMI au service utilisateur et de tracer le marqueur dans le dossier médical du patient.
- Le service Urologie, où le DMI est implanté par un chirurgien urologue
- Le service Radiothérapie, où le patient est traité par radiothérapie externe

Jusqu'en 2012, il n'y avait pas de procédure ni de traçabilité informatique des marqueurs implantés aux patients. Ce système s'était mis en place avec comme coordinateur principal, le cadre du service de radiothérapie qui assurait le stockage après la délivrance des DMI par l'équipe DMI/DMS.

Dans le cas où les patients sont traités au GHS, ils sont adressés au service Urologie de l'hôpital pour l'implantation du DMI. Dans le cas où les patients sont implantés en radiologie à l'H. Edouard Herriot, ils leur sont remis avant l'intervention un kit de grain d'or au GHS. En pratique, le service de radiothérapie stockait les marqueurs et les mettait à disposition au

service Urologie patient par patient. La PUI dans cette organisation n'avait pas de retour d'information concernant la traçabilité des grains implantés. L'étude sur les marqueurs a permis de mettre en évidence cette absence de traçabilité au niveau du dossier médical du patient

Procédure du circuit et de la traçabilité des kits de grains d'or :

Une procédure du circuit d'approvisionnement et de la traçabilité des kits de grains d'or a été rédigée et mise en place (annexe n°2).

Les kits sont dispensés par l'équipe pharmaceutique par lot de dix au service de Radiothérapie. Des fiches de traçabilité sont fournies avec les lots. Une fiche de traçabilité est éditée pour chaque kit grains d'or.

Le cadre de santé de la consultation en Radiothérapie est en charge du stockage de cette dotation ainsi que de l'approvisionnement au service de consultation en Urologie au fur et à mesure de la programmation de patients.

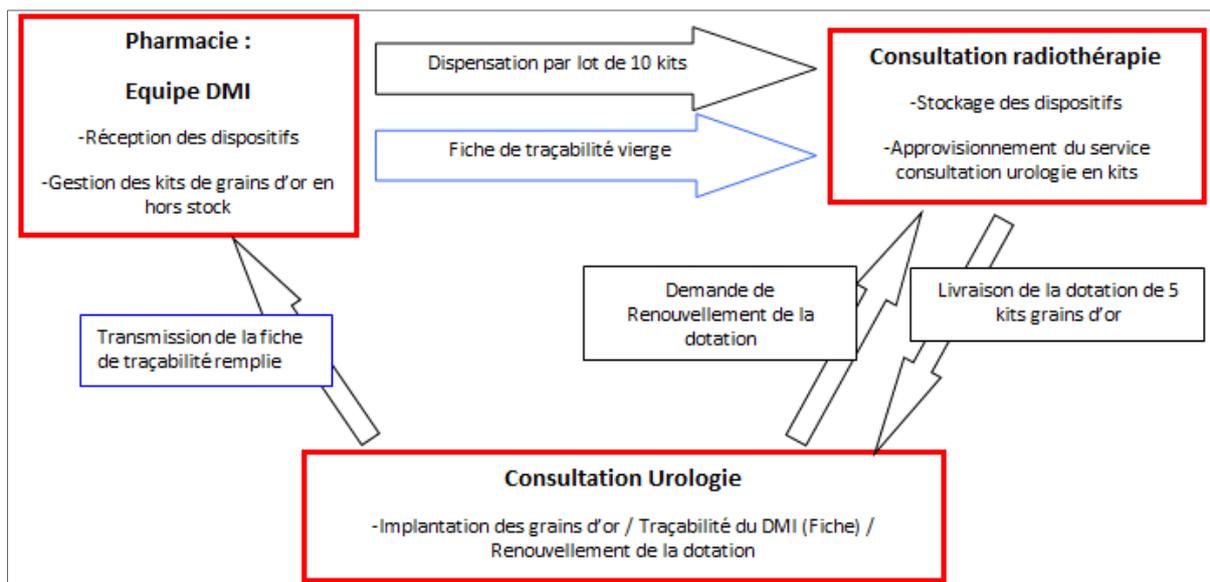
L'infirmière d'urologie doit consigner les informations relatives à la traçabilité dans la fiche intitulée « Traçabilité de l'implantation des grains d'or », fournie avec la dotation de DMI.

Une copie de la fiche de traçabilité est présentée en annexe n°3.

Le document de traçabilité est transmis à la Pharmacie par courrier interne.

Lorsque le stock en Urologie est épuisé, une demande de renouvellement de dotation au cadre de santé de Radiothérapie est transmise.

La procédure du circuit DMI grain d'or mise en place est schématisée en figure 22.



La Figure 22 représente le circuit du marqueur grain d'or au GHS

1.2.4. Synopsis du protocole de l'étude :



Hôpitaux de Lyon
CH Lyon Sud
Service pharmaceutique DMS
Pharmacien : Mme Cabelguenne
Equipe DMI : 36 64 97
Equipe DMS : 36 30 75

Impact du type de surface des grains d'or sur leur migration après implantation dans la prostate

Spécialité médicale : Radiothérapie

Pathologie : Cancer de la prostate

Equipes impliquées :

Equipe du Pr O. Chapet, Radiothérapeute
Equipe du Dr D. Cabelguenne, Pharmacien Hospitalier

Dispositif médical concerné :

kit de grains d'or (« Gold Fiduciary Markers »)

Contexte général :

Les grains d'or sont des Dispositifs Médicaux Implantables utilisés comme marqueurs radio opaques dans le cadre du traitement par radiothérapie du cancer de la prostate. Ils sont visibles à la fois au scanner et à l'IRM.

Dans ce traitement, il est nécessaire de réaliser une fusion des images obtenues par scanner et IRM. L'IRM est utilisée afin de délimiter les contours de la prostate (coupes orthogonales successives). Le scanner permet de construire un modèle 3D (de la tumeur et de la prostate) par évaluation de la densité tissulaire, et de calculer la dose d'irradiation nécessaire pour traiter la tumeur.

Les grains d'or permettent la fusion d'images IRM/Scanner, et donc de confirmer la modélisation de la tumeur au sein de la prostate. La technique consiste à implanter ces grains d'or dans la prostate avant le traitement. Ils vont être positionnés :

- 1/ au niveau de la partie la plus postérieure à la base de la glande ;
- 2/ à mi épaisseur ;
- 3/ au niveau de l'apex.

A chaque séance de traitement, les marqueurs radio opaques permettent de situer précisément la prostate et la tumeur. On obtient un système de vérification en temps réel du positionnement de la prostate qui permet de cibler de manière précise l'organe avec le faisceau d'irradiation.

Les mouvements des grains d'or au sein de la prostate auraient pour conséquence de dévier le faisceau de radiothérapie par rapport à sa cible avec comme répercussions directes l'irradiation de tissus sains et une diminution de la dose de radiation délivrée à la tumeur.

Contexte de l'étude :

Il existe à ce jour référencés aux HCL des kits de 3 aiguilles contenant des grains d'or commercialisés par la société BEBIG (Ref MT-NW-887-825). Ces grains d'or ont la particularité d'être striés. Selon BEBIG, l'avantage des grains striés est de limiter le risque de migration des grains une fois implantés.

Au G.H. Sud, 40 kits sont utilisés par année. Après plus de 2 ans d'utilisation et compte tenu du coût de ces dispositifs médicaux implantables commercialisés par la société BEBIG, le Pr Chapet souhaiterait évaluer d'autres kits de 3 grains d'or commercialisés par la société Mick (Ref 0705-3). Contrairement aux grains commercialisés par BEBIG, ces grains ont une surface lisse.

Objectif de l'étude :

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'impact du type de surface des grains d'or sur leur migration, après implantation au sein de la prostate et durant toute la durée du traitement.

Patients, Matériels et Méthodes :

Critères d'inclusion : Patients atteints d'un cancer de la prostate, non éligibles pour la chirurgie (prostate en place) et sous traitement par radiothérapie.

Critère d'exclusion : Patient inclus dans l'essai clinique RPAH1 (acide hyaluronique)

Patients :

Les patients éligibles pour notre étude seront sélectionnés par le Pr Chapet et adressés en consultation Urologie à partir du lancement de l'étude.

- o 10 patients procédure grains striés
- o 10 patients procédure grains lisses
- o

Implantation des grains dans le service de consultation urologie par l'urologue.

DMI : kits de 3 aiguilles contenant 1 grain d'or

	Grains d'or striés	Grains d'or lisses
Référence	MT-NW-887-825	0705-3
Taille des marqueurs d'or	1,2 mm x 3 mm	1,2 mm x 3 mm
Aiguille	17 Gauge x 20 cm	17 Gauge x 20 cm
Surface des grains	striés	lisses
Nombre de dispositifs par pack	3	3
Prix	130 €	86,90 €
Consommation (2011)	40	∅
Code HCL	198607	∅
Laboratoire	Eckert & Ziegler®	Mick®

Tableau : comparatif des deux dispositifs de grains d'or étudiés

Circuit et traçabilité des DMI :

- Mise en dotation par le service DMI de 5 kits de grains d'or Mick® (avec une fiche de traçabilité par patient) en consultation Urologie, les 5 autres kits seront remis à A.-L. Kirchner, Cadre de Santé de l'unité de radiothérapie, responsable de l'approvisionnement en kits de grains d'or pour le service consultation Urologie. Après utilisation des 5 premiers kits, un réapprovisionnement pourra être effectué par le biais d'A.-L. Kirchner.
- Traçabilité des patients implantés grains d'or lisse : chaque patient sera identifié comme ayant reçu des grains d'or lisses par une fiche de traçabilité spécifique (1 fiche par patient) qui sera à retourner au service des DMI (Dispositifs Médicaux Implantables) par courrier interne.
- Information de l'inclusion d'un patient dans l'étude au Pr Chapet : Après implantation des grains en urologie, le patient est indiqué au service de radiothérapie. Le service des DMI transmet l'information à l'ARC (Attaché de recherche clinique) du Pr Chapet que le patient fait partie de l'étude.

Evaluation :

- Variable à mesurer : mesure de la distance inter-grains
Elle est effectuée en plus de la prise en charge habituelle, pour chaque patient, pendant la visite de contrôle hebdomadaire, pour toute la durée du traitement (8 semaines environ).

Traitement des données :

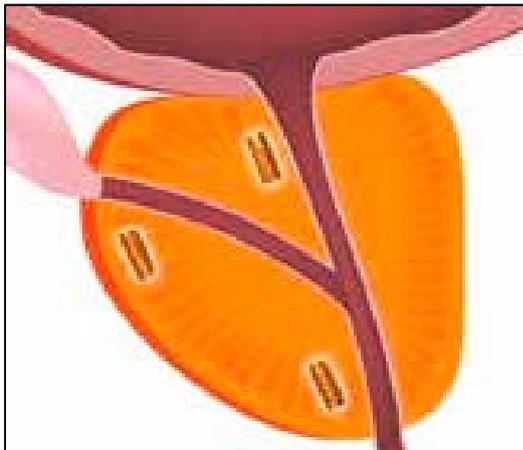
Après implantation et mesure de la variable d'étude, les données obtenues seront traitées puis discutées concernant l'objectif de cette étude.

2. Méthode

2.1. Technique d'implantation des grains d'or :

10 patients seront implantés de 3 grains striés et 10 autres seront implantés de 3 grains lisses. Cette implantation est réalisée par voie transrectale sous guidage échographique par un urologue ou un radiologue. L'implantation des 3 grains forme un triangle. Le grain M1 est implanté à la base de l'urètre, du côté droit. Le grain M2 est implanté au milieu de la prostate à gauche et le grain M3 est implanté au niveau de l'apex, du côté droit de l'urètre (figure 23). Les 3 grains doivent être implantés dans un plan différent.

Après implantation des grains en Urologie, le patient est pris en charge dans le service de Radiothérapie. L'équipe pharmaceutique transmet l'information au Radiothérapeute concernant les patients ayant reçu une procédure grains d'or lisses comme étant inclus dans l'étude.



La Figure 23 représente une illustration du positionnement des marqueurs : grains d'or dans la prostate⁷⁰

2.2. Recueil des données :

Les grains d'or striés étant utilisés en routine au GHS, une première étude évaluant ces marqueurs avait déjà été réalisée. Dans le cadre de notre étude, il a donc été décidé de partir des données collectées lors de cette première étude chez 10 patients ayant reçu une implantation de grains d'or striés dans le service de Radiothérapie du GHS⁷⁸. L'éligibilité des

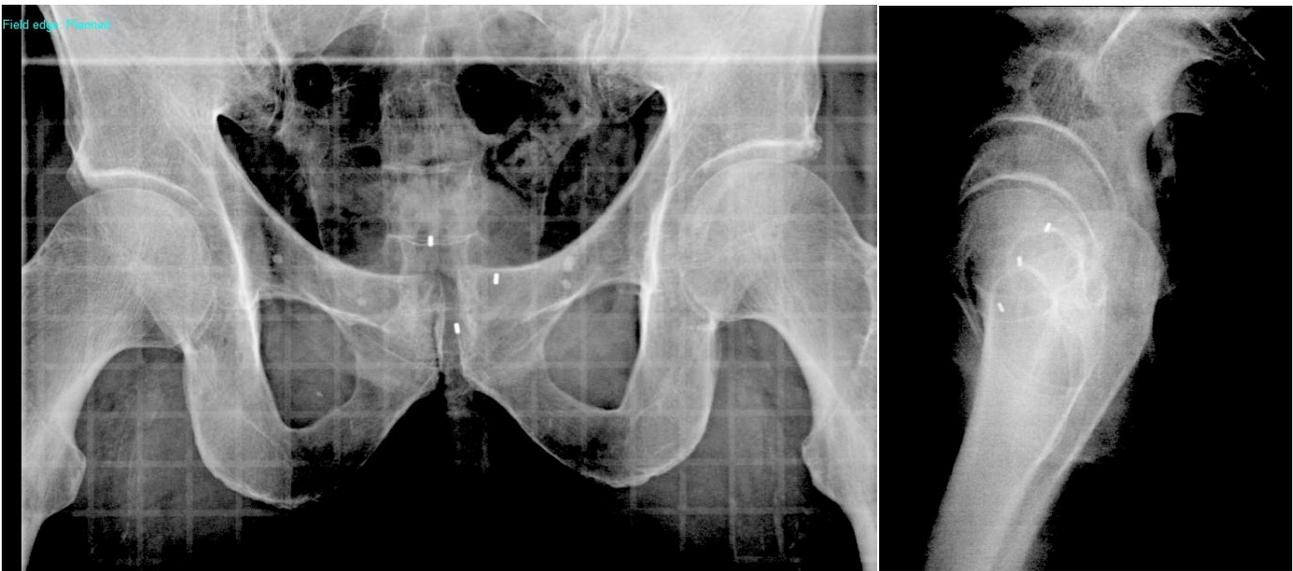
patients ainsi que le matériel utilisé au cours de l'étude précédente correspond en tout point aux critères de notre étude. Pour les 10 autres patients, les données ont été collectées au fur et à mesure de l'implantation des grains lisses.

2.3. Acquisition des images :

La particularité de l'or est d'être radio-opaque à l'imagerie médicale. Ces grains sont donc visibles à l'imagerie radiographique (figure 24), ce qui permet de localiser la prostate et aide à la superposition radiographique des images.

Le traitement des images est indispensable au ciblage thérapeutique et à l'analyse des mouvements de la tumeur en cours de traitement par le radiothérapeute.

On obtient avant chaque séance des clichés orthogonaux (cliché de face ainsi que de profil) qui vont nous permettre d'analyser et de repositionner l'isocentre de traitement par rapport aux grains. Les images sont obtenues à l'aide d'un système OBI (On-board Imager) de Varian Medical System, Inc[®], c'est un système 2D radiographiques utilisant des faisceaux de rayons X (kV/kV). Pour chaque patient, 2 images kV orthogonales dont la résolution de l'image est de 0,02cm seront réalisées avant chaque séance de radiothérapie. Elles seront effectuées pour toute la durée du traitement (8 semaines environ). La dose d'irradiation totale délivrée au patient par le système d'imagerie kV est de 0.22 Gy.

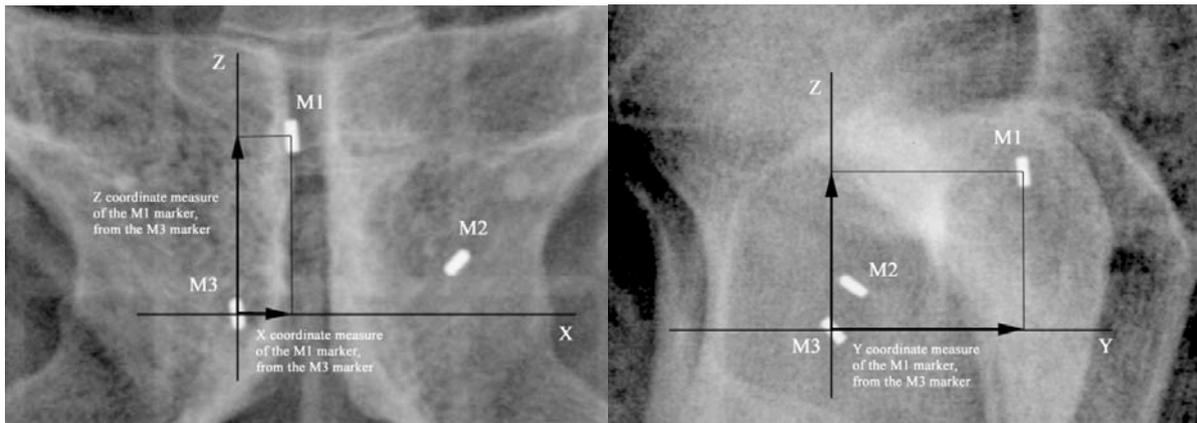


La Figure 24 représente des clichés orthogonaux kV/kV face et profil du bassin obtenus avant l'irradiation

2.4. Traitement et analyse des données :

Le traitement des données des 2 procédures a été réalisé par la même personne en utilisant un logiciel d'imagerie hors ligne (Offline Review, Varian Medical Systems, Inc.®). La taille et le centre de chaque marqueur ont été précisément définis. Les coordonnées des centres des 2 marqueurs, M1 et M2, ont été mesurés à partir des 2 images portales (Axes : x, y et z), face et profil, en prenant comme référentiel, le centre du marqueur M3 (Coordonnées : x=0, y=0 et z=0) (figure 25). Le Marqueur M3 a toujours été utilisé comme le centre de référence pour le traitement de toutes les images portales de chacun des patients de l'étude. L'évaluation a été faite par le biais d'une variable à mesurer : la distance intermarqueur (D_{ij}). Les distances entre les marqueurs (M1M2 ; M1M3 ; M2M3) ont été extrapolées à partir des coordonnées mesurées (x ; y ; z) des 3 marqueurs en utilisant la formule suivante :

$$D_{ij} = \sqrt{(x_j - x_i)^2 + (y_j - y_i)^2 + (z_j - z_i)^2}$$



La Figure 25 illustre l'obtention des coordonnées du grain M1 : x et z sur le cliché de face (à gauche), y sur le cliché de profil (à droite). Image de basse énergie kV avec l'OBI⁵⁹

Les distances obtenues en millimètre (mm) ont été compilées et analysées par le biais de graphiques afin d'évaluer au cours du traitement la variation des distances intermarqueurs. Cette analyse a été faite pour les deux types de grains selon les paramètres suivants :

- Une analyse de la variation des distances intermarqueurs journalières D_{var} :

$$D_{var} = D_{ijn} - D_{ij0}$$

D_{ijn} = Distance intermarqueur mesurée à Jn

D_{ij0} = Distance intermarqueur mesurée à J0

Cette variation a été représentée sur un histogramme avec identification des fréquences de variation journalière entre les marqueurs pour les deux types de grains striés et lisses, selon la méthode décrite par Dehnad et al.⁷². La variable D_{var} a permis d'évaluer à chaque séance la variation de distance entre 2 grains par rapport à la mesure de référence qui correspond à la 1^{ère} séance.

- Une analyse de la variation des distances intermarqueurs sur la durée du traitement D_{3var} :

$$D_{3var} = f_3D - i_3D$$

i_3D = La moyenne des distances mesurées entre les 2 grains sur les 3 premières séances du traitement

f_3D = La moyenne des distances mesurées entre les 2 grains sur les 3 dernières séances du traitement

La variable D_{3var} a permis d'évaluer sur l'ensemble du traitement l'évolution de distance entre 2 grains.

- Les variations de distance ont été interprétées comme tel :
 - Réduction significative de la distance intermarqueur si écart strictement supérieur à - 2mm
 - Augmentation significative de la distance intermarqueur si écart strictement supérieur à 2mm
 - Absence de variation significative de la distance intermarqueur si écart compris entre - 2mm et 2 mm

Nous considérerons que les variations inférieures à 2mm sont négligeables du fait de l'incertitude liée à la résolution du détecteur et du logiciel de mesure des distances.

RESULTATS

1. Données brutes :

Sur les 10 patients de la cohorte « grain strié », 5 patients ont eu une radiothérapie associée à une hormonothérapie, ce qui dans le cadre de notre étude apporte un biais. Ces patients ont donc été exclus de notre étude. Seuls 5 patients ont été gardés au sein de l'étude pour le grain de référence.

Sur les 10 patients de la cohorte « grain lisse », 2 patients ont été exclus de l'étude car il n'y avait pas assez de données brutes exploitables à traiter. 1 patient a été exclu de l'étude puisque son dossier médical a révélé une radiothérapie associée à une hormonothérapie. Seulement 7 patients ont été gardés au sein de l'étude. Le tableau n°4 reprend les caractéristiques des 12 patients de notre étude.

Tableau 4 : Contexte physiopathologique des patients

Patient	Age (année)	Hormonothérapie	Type de grain	Score de Gleason	PSA (ng/mL)	Classement TNM	Volume de prostate (cm ³)
A	nr	Non	Strié	7(3+4)	3.5	T2a	32.3
B	nr	Non	Strié	7(3+4)	8.9	T1c	44.7
C	nr	Non	Strié	7(3+4)	7.8	T1c	62.7
D	nr	Non	Strié	7(3+4)	NA	T1c	100.4
E	nr	Non	Strié	6(3+3)	11.89	T1c	36.9
F	73	Non	Lisse	6(3+3)	na	T1c	nr
G	74	Non	Lisse	7(3+4)	na	T1c	nr
H	67	Non	Lisse	6(3+3)	na	T2a	nr
I	70	Non	Lisse	7(3+4)	na	T2a	nr
J	71	Non	Lisse	6(3+3)	na	T1c	nr
K	71	Non	Lisse	7(3+4)	na	T2a	nr
L	68	Non	Lisse	7(3+4)	na	T2b	nr

nr : non renseigné

Sur 12 patients étudiés, 536 Images kV/kV ont été collectées, soit 268 paires kV (face et profil). On obtient 360 images pour la procédure « grain strié » et 176 images pour la procédure « grain lisse ». Cette différence s'explique par des problèmes techniques d'exploitation des clichés obtenus lors de la réalisation de la procédure « grain lisse » pour tous les patients. Les coordonnées (x, y, z) des grains M1, M2, M3 ont été mesurés pour chaque patient à chaque séance. Les données brutes du patient A sont présentées à titre d'exemple dans le Tableau n°5. Pour chaque séance et pour chaque grain, on obtient 3 coordonnées ($M_1 = x_1, y_1, z_1$). La coordonnée z étant mesurable sur les 2 clichés, on obtient 2

valeurs z_{1L} (cliché de profil) et z_{1A} (cliché de face). Une moyenne des 2 coordonnées est calculée afin d'affiner le résultat du coordonnée z_1 .

L'ensemble des données brutes des 2 procédures sont présentées sous forme de feuilles de calcul en annexe n°7 et 8.

Tableau 5 : coordonnées x, y, z des grains M1, M2, M3 pour le patient A

Pt no. Com.	Patient	Grains	séan.	M1					M2					M3					
				x1	y1	z1A	z1L	Z1	x2	y2	z2A	z2L	Z2	x3	y3	z3A	z3L	Z3	
1	OK	A	3 Civco®	S1	0.7	1.07	2.12	2.36	2.24	2.15	0.38	0.33	0.42	0.38	0	0	0	0	0
				S2	0.73	1.13	2.29	2.26	2.28	2.21	0.13	0.43	0.42	0.43	0	0	0	0	0
				S3	0.7	1.77	2.08	1.89	1.99	2.21	0.42	0.41	0.43	0.42	0	0	0	0	0
				S4	0.79	1.39	2.22	2.23	2.23	2.29	0.3	0.43	0.42	0.43	0	0	0	0	0
				S5	0.83	1.23	2.31	2.36	2.34	2.3	0.24	0.46	0.5	0.48	0	0	0	0	0
				S6	0.82	1.28	2.31	2.33	2.32	2.29	0.18	0.49	0.48	0.49	0	0	0	0	0
				S7	0.72	1.83	1.81	1.82	1.82	2.18	0.54	0.35	0.34	0.35	0	0	0	0	0
				S9	0.7	1.66	1.98	2	1.99	2.15	0.51	0.36	0.37	0.37	0	0	0	0	0
				S10	0.72	1.37	2.28	2.32	2.30	2.18	0.42	0.55	0.54	0.55	0	0	0	0	0
				S11	0.72	1.41	2.13	2.13	2.13	2.17	0.42	0.38	0.39	0.39	0	0	0	0	0
				S12	0.79	1.38	2.13	2.18	2.16	2.14	0.41	0.39	0.42	0.41	0	0	0	0	0
				S13	0.69	1.39	2.1	2.16	2.13	2.15	0.48	0.37	0.4	0.39	0	0	0	0	0
				S14	0.75	1.61	1.98	2	1.99	2.16	0.5	0.37	0.38	0.38	0	0	0	0	0
				S15	0.65	1.73	1.9	2	1.95	2.15	0.55	0.4	0.48	0.44	0	0	0	0	0
				S16	0.76	1.36	2.16	2.18	2.17	2.16	0.35	0.52	0.52	0.52	0	0	0	0	0
				S17	0.75	1.57	1.96	1.98	1.97	2.1	0.47	0.42	0.42	0.42	0	0	0	0	0
				S18	0.78	1.64	1.95	1.97	1.96	2.14	0.4	0.45	0.44	0.45	0	0	0	0	0
				S19	0.7	1.45	2.08	2.15	2.12	2.12	0.45	0.44	0.49	0.47	0	0	0	0	0
				S20	0.71	1.87	1.78	1.8	1.79	2.17	0.46	0.44	0.43	0.44	0	0	0	0	0
				S21	0.73	1.66	1.84	1.82	1.83	2.1	0.49	0.32	0.26	0.29	0	0	0	0	0
				S22	0.65	1.89	1.76	1.79	1.78	2.09	0.51	0.36	0.38	0.37	0	0	0	0	0
				S23	0.66	1.22	2.11	2.24	2.18	2.08	0.26	0.41	0.44	0.43	0	0	0	0	0
				S24	0.72	1.09	2.21	2.41	2.31	2.13	0.24	0.53	0.51	0.52	0	0	0	0	0
				S25	0.76	1.18	2.29	2.32	2.31	2.12	0.24	0.44	0.46	0.45	0	0	0	0	0
				S26	0.69	1.93	1.82	1.66	1.74	2.07	0.53	0.33	0.31	0.32	0	0	0	0	0
				S27	0.69	1.31	2.13	2.12	2.13	2.14	0.35	0.44	0.44	0.44	0	0	0	0	0
				S28	0.73	1.74	1.67	1.7	1.69	2.07	0.49	0.27	0.29	0.28	0	0	0	0	0
				S29	0.69	1.81	1.69	1.7	1.70	2.06	0.54	0.31	0.33	0.32	0	0	0	0	0
				S30	0.7	1.52	1.94	1.93	1.94	1.94	0.53	0.47	0.46	0.47	0	0	0	0	0
				S31	0.77	1.31	2.2	2.26	2.23	2	0.35	0.58	0.61	0.60	0	0	0	0	0
				S32	0.72	1.38	2.03	2.03	2.03	1.9	0.43	0.43	0.43	0.43	0	0	0	0	0
				S33	0.67	1.27	2.14	2.14	2.14	1.9	0.48	0.57	0.54	0.56	0	0	0	0	0
				S34	0.7	1	2.37	2.38	2.38	1.98	0.25	0.66	0.68	0.67	0	0	0	0	0
				S35	0.79	1.22	2.1	2.22	2.16	1.96	0.24	0.61	0.65	0.63	0	0	0	0	0
				S36	0.71	0.89	2.34	2.39	2.37	1.97	0.16	0.69	0.73	0.71	0	0	0	0	0
				S37	0.71	1.11	2.37	2.31	2.34	1.99	0.24	0.76	0.77	0.77	0	0	0	0	0
				S38	0.7	1.23	2.14	2.14	2.14	2.01	0.21	0.59	0.62	0.61	0	0	0	0	0

2. Données calculées :

2.1. D_{ij} :

Pour mémoire, à partir des deux clichés (profil et face) obtenus pour chacun des patients à chaque séance, les distances intermarqueurs ont été extrapolées à partir des coordonnées des 3 Marqueurs (M1, M2 et M3) en utilisant la formule D_{ij} . On obtient donc pour chaque séance les 3 distances intermarqueurs [M1M2 ; M2M3 ; M1M3].

Prenons l'exemple du patient A à la 1ere séance et le calcul de la distance D_{M1M2} :

$$D_{M1M2} = \sqrt{(2,15 - 0,7)^2 + (0,38 - 1,07)^2 + (0,38 - 2,24)^2}$$

$$D_{M1M2} = \sqrt{6,06}$$

$$D_{M1M2} = 2,46 \text{ cm}$$

Les données calculées du patient A sont présentées à titre d'exemple dans le Tableau n°6.

Tableau 6 : Distances intermarqueur (D_{ij}) en cm M1M2, M2M3, M1M3 pour le patient A

Pt no. Com.	Patient	Grains	séan.	M1					M2					M3					square root					
				x1	y1	z1A	z1L	Z1	x2	y2	z2A	z2L	Z2	x3	y3	z3A	z3L	Z3	M1M2	M2M3	M1M3			
1	OK	A	3 Civo®	S1	0.7	1.07	2.12	2.36	2.24	2.15	0.38	0.33	0.42	0.38	0	0	0	0	6.06	4.91	6.65	2.46	2.22	2.58
				S2	0.73	1.13	2.29	2.26	2.28	2.21	0.13	0.43	0.42	0.43	0	0	0	0	6.61	5.08	6.99	2.57	2.25	2.64
				S3	0.7	1.77	2.08	1.89	1.99	2.21	0.42	0.41	0.43	0.42	0	0	0	0	6.55	5.24	7.56	2.56	2.29	2.75
				S4	0.79	1.39	2.22	2.23	2.23	2.29	0.3	0.43	0.42	0.43	0	0	0	0	6.68	5.51	7.51	2.58	2.35	2.74
				S5	0.83	1.23	2.31	2.36	2.34	2.3	0.24	0.46	0.5	0.48	0	0	0	0	6.58	5.58	7.65	2.57	2.36	2.77
				S6	0.82	1.28	2.31	2.33	2.32	2.29	0.18	0.49	0.48	0.49	0	0	0	0	6.74	5.51	7.69	2.60	2.35	2.77
				S7	0.72	1.83	1.81	1.82	1.82	2.18	0.54	0.35	0.34	0.35	0	0	0	0	5.96	5.16	7.16	2.44	2.27	2.68
				S9	0.7	1.66	1.98	2	1.99	2.15	0.51	0.36	0.37	0.37	0	0	0	0	6.07	5.02	7.21	2.46	2.24	2.68
				S10	0.72	1.37	2.28	2.32	2.30	2.18	0.42	0.55	0.54	0.55	0	0	0	0	6.11	5.23	7.69	2.47	2.29	2.77
				S11	0.72	1.41	2.13	2.13	2.13	2.17	0.42	0.38	0.39	0.39	0	0	0	0	6.13	5.03	7.04	2.48	2.24	2.65
				S12	0.79	1.38	2.13	2.18	2.16	2.14	0.41	0.39	0.42	0.41	0	0	0	0	5.83	4.91	7.17	2.41	2.22	2.68
				S13	0.69	1.39	2.1	2.16	2.13	2.15	0.48	0.37	0.4	0.39	0	0	0	0	6.00	5.00	6.95	2.45	2.24	2.64
				S14	0.75	1.61	1.98	2	1.99	2.16	0.5	0.37	0.38	0.38	0	0	0	0	5.83	5.06	7.11	2.41	2.25	2.67
				S15	0.65	1.73	1.9	2	1.95	2.15	0.55	0.4	0.48	0.44	0	0	0	0	5.92	5.12	7.22	2.43	2.26	2.69
				S16	0.76	1.36	2.16	2.18	2.17	2.16	0.35	0.52	0.52	0.52	0	0	0	0	5.70	5.06	7.14	2.39	2.25	2.67
				S17	0.75	1.57	1.96	1.98	1.97	2.1	0.47	0.42	0.42	0.42	0	0	0	0	5.44	4.81	6.91	2.33	2.19	2.63
				S18	0.78	1.64	1.95	1.97	1.96	2.14	0.4	0.45	0.44	0.45	0	0	0	0	5.68	4.94	7.14	2.38	2.22	2.67
				S19	0.7	1.45	2.08	2.15	2.12	2.12	0.45	0.44	0.49	0.47	0	0	0	0	5.74	4.91	7.07	2.40	2.22	2.66
				S20	0.71	1.87	1.78	1.8	1.79	2.17	0.46	0.44	0.43	0.44	0	0	0	0	5.96	5.11	7.21	2.44	2.26	2.68
				S21	0.73	1.66	1.84	1.82	1.83	2.1	0.49	0.32	0.26	0.29	0	0	0	0	5.62	4.73	6.64	2.37	2.18	2.58
				S22	0.65	1.89	1.76	1.79	1.78	2.09	0.51	0.36	0.38	0.37	0	0	0	0	5.95	4.77	7.15	2.44	2.18	2.67
				S23	0.66	1.22	2.11	2.24	2.18	2.08	0.26	0.41	0.44	0.43	0	0	0	0	6.00	4.57	6.65	2.45	2.14	2.58
				S24	0.72	1.09	2.21	2.41	2.31	2.13	0.24	0.53	0.51	0.52	0	0	0	0	5.91	4.86	7.04	2.43	2.21	2.65
				S25	0.76	1.18	2.29	2.32	2.31	2.12	0.24	0.44	0.46	0.45	0	0	0	0	6.17	4.75	7.28	2.48	2.18	2.70
				S26	0.69	1.93	1.82	1.66	1.74	2.07	0.53	0.33	0.31	0.32	0	0	0	0	5.88	4.67	7.23	2.43	2.16	2.69
				S27	0.69	1.31	2.13	2.12	2.13	2.14	0.35	0.44	0.44	0.44	0	0	0	0	5.86	4.90	6.71	2.42	2.21	2.59
				S28	0.73	1.74	1.67	1.7	1.69	2.07	0.49	0.27	0.29	0.28	0	0	0	0	5.33	4.60	6.40	2.31	2.15	2.53
				S29	0.69	1.81	1.69	1.7	1.70	2.06	0.54	0.31	0.33	0.32	0	0	0	0	5.38	4.64	6.63	2.32	2.15	2.57
				S30	0.7	1.52	1.94	1.93	1.94	1.94	0.53	0.47	0.46	0.47	0	0	0	0	4.68	4.26	6.54	2.16	2.06	2.56
				S31	0.77	1.31	2.2	2.26	2.23	2	0.35	0.58	0.61	0.60	0	0	0	0	5.11	4.48	7.28	2.26	2.12	2.70
				S32	0.72	1.38	2.03	2.03	2.03	1.9	0.43	0.43	0.43	0.43	0	0	0	0	4.85	3.98	6.54	2.20	1.99	2.56
				S33	0.67	1.27	2.14	2.14	2.14	1.9	0.48	0.57	0.54	0.56	0	0	0	0	4.65	4.15	6.64	2.16	2.04	2.58
				S34	0.7	1	2.37	2.38	2.38	1.98	0.25	0.66	0.68	0.67	0	0	0	0	5.11	4.43	7.13	2.26	2.11	2.67
				S35	0.79	1.22	2.1	2.22	2.16	1.96	0.24	0.61	0.65	0.63	0	0	0	0	4.67	4.30	6.78	2.16	2.07	2.60
				S36	0.71	0.89	2.34	2.39	2.37	1.97	0.16	0.69	0.73	0.71	0	0	0	0	4.86	4.41	6.89	2.20	2.10	2.62
				S37	0.71	1.11	2.37	2.31	2.34	1.99	0.24	0.76	0.77	0.77	0	0	0	0	4.88	4.60	7.21	2.21	2.15	2.69
				S38	0.7	1.23	2.14	2.14	2.14	2.01	0.21	0.59	0.62	0.61	0	0	0	0	5.11	4.45	6.58	2.26	2.11	2.57

Nous avons obtenu 804 distances intermarqueurs (D_{ij}) au total. 540 D_{ij} pour le groupe strié et 264 pour le groupe lisse. L'ensemble des distances intermarqueurs M1M2, M2M3, M1M3 de chaque patient de l'étude sont présentées sous forme de feuilles de calcul en annexe n°7 et 8.

2.2. D_{var} :

Pour mémoire, la variation des distances intermarqueurs (D_{var}) pour chaque grain est obtenue à partir des D_{ij} de référence de chaque grain. La D_{ij} de référence correspond à la valeur obtenue lors de la 1ere séance. C'est à partir de cette distance de référence que chaque D_{var} pour chaque séance et chaque grain sera calculée par soustraction de la D_{ij} de référence. Prenons l'exemple du patient A et le calcul des D_{var} en séance 2 et 3 pour la Distance M1M2:

$$D_{var} = M1M2_{S2} - M1M2_{S1}$$

$$D_{var} = 2,57 - 2,46$$

$$D_{var} = 0,11 \text{ cm}$$

$$D_{var} = 1,1 \text{ mm}$$

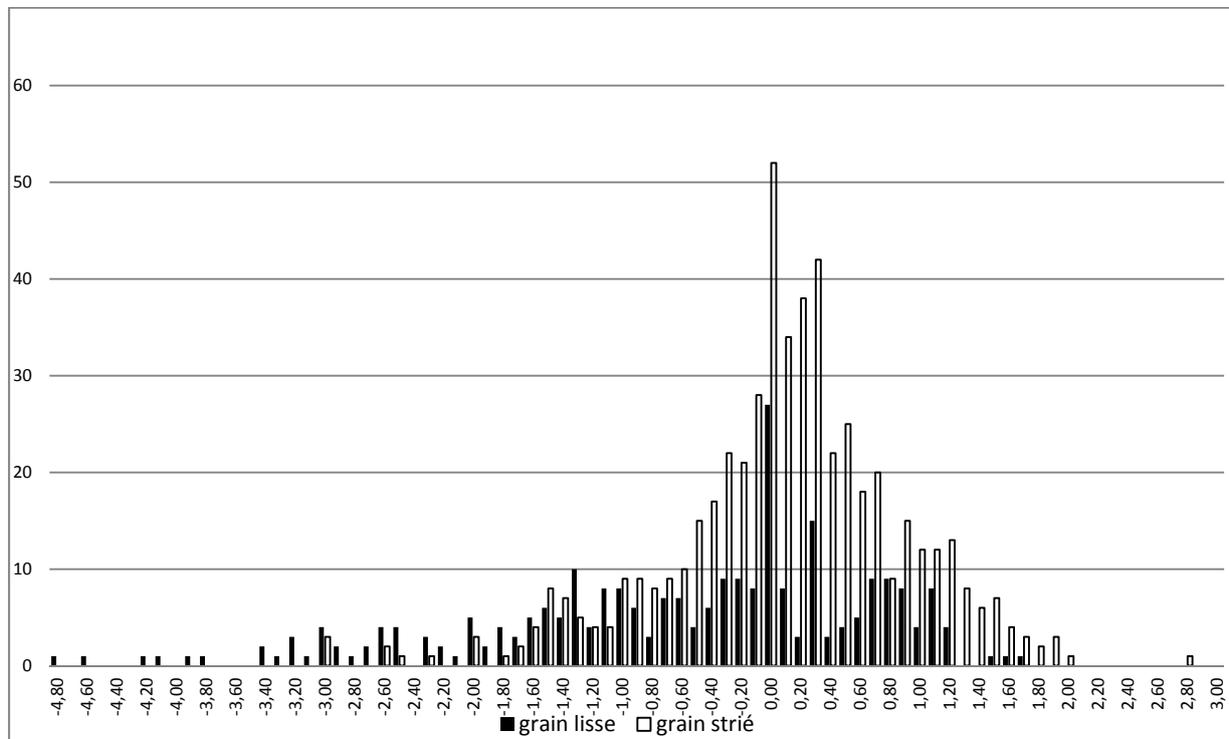
$$D_{var} = M1M2_{S3} - M1M2_{S1}$$

$$D_{var} = 2,56 - 2,46$$

$$D_{var} = 0,10 \text{ cm}$$

$$D_{var} = 1,0 \text{ mm}$$

Les données calculées du patient A sont présentées à titre d'exemple dans le Tableau n°7.



La Figure 26 compare la fréquence de variation de la distance intermarqueur (en mm) en fonction du type de grain : strié et lisse

Tableau 7 : Variations de la distance intermarqueur journalière D_{var} calculées pour le patient A

Variation de la distance interfraction par rapport J0 (cm)							
Grains striés (CIVCO®)							
square root							
Patient	Séance	M1M2	Dvar	M2M3	Dvar	M1M3	Dvar
A	S1	2.46	0.00	2.22	0.00	2.58	0.00
	S2	2.57	0.11	2.25	0.03	2.64	0.06
	S3	2.56	0.10	2.29	0.07	2.75	0.17
	S4	2.58	0.12	2.35	0.13	2.74	0.16
	S5	2.57	0.11	2.36	0.14	2.77	0.19
	S6	2.60	0.14	2.35	0.13	2.77	0.19
	S7	2.44	-0.02	2.27	0.05	2.68	0.10
	S9	2.46	0.00	2.24	0.02	2.68	0.10
	S10	2.47	0.01	2.29	0.07	2.77	0.19
	S11	2.48	0.02	2.24	0.02	2.65	0.07
	S12	2.41	-0.05	2.22	0.00	2.68	0.10
	S13	2.45	-0.01	2.24	0.02	2.64	0.06
	S14	2.41	-0.05	2.25	0.03	2.67	0.09
	S15	2.43	-0.03	2.26	0.04	2.69	0.11
	S16	2.39	-0.07	2.25	0.03	2.67	0.09
	S17	2.33	-0.13	2.19	-0.03	2.63	0.05
	S18	2.38	-0.08	2.22	0.00	2.67	0.09
	S19	2.40	-0.06	2.22	0.00	2.66	0.08
	S20	2.44	-0.02	2.26	0.04	2.68	0.10
	S21	2.37	-0.09	2.18	-0.04	2.58	0.00
	S22	2.44	-0.02	2.18	-0.04	2.67	0.09
	S23	2.45	-0.01	2.14	-0.08	2.58	0.00
	S24	2.43	-0.03	2.21	-0.01	2.65	0.07
	S25	2.48	0.02	2.18	-0.04	2.70	0.12
	S26	2.43	-0.03	2.16	-0.06	2.69	0.11
	S27	2.42	-0.04	2.21	-0.01	2.59	0.01
	S28	2.31	-0.15	2.15	-0.07	2.53	-0.05
	S29	2.32	-0.14	2.15	-0.07	2.57	-0.01
	S30	2.16	-0.30	2.06	-0.16	2.56	-0.02
	S31	2.26	-0.20	2.12	-0.10	2.70	0.12
	S32	2.20	-0.26	1.99	-0.23	2.56	-0.02
	S33	2.16	-0.30	2.04	-0.18	2.58	0.00
	S34	2.26	-0.20	2.11	-0.11	2.67	0.09
	S35	2.16	-0.30	2.07	-0.15	2.60	0.02
	S36	2.20	-0.26	2.10	-0.12	2.62	0.04
	S37	2.21	-0.25	2.15	-0.07	2.69	0.11
	S38	2.26	-0.20	2.11	-0.11	2.57	-0.01

L'ensemble des variations de la distance intermarqueur M1M2, M2M3, M1M3 de chaque patient de l'étude est présenté sous forme de feuilles de calcul en annexe n°9 et 10.

L'ensemble des D_{var} obtenues ont été converties en mm et présentées sous la forme d'un histogramme représentant la fréquence de variation de la distance intermarqueur en fonction du type de grain : strié et lisse (figure 26). Le tableau n°8 récapitule pour les 12 patients l'ordre de grandeur des variations obtenues (D_{var} max et le D_{var} mini).

Tableau 8 : D_{var} mini, D_{var} max (en mm)

Patients	D_{var} mini	D_{var} maxi
A (strié)	-3.04	1.94
B (strié)	-0.37	0.80
C (strié)	-1.74	1.01
D (strié)	-0.77	1.98
E (strié)	-1.56	2.75
F (lisse)	-3.03	0.41
G (lisse)	-2.59	0.49
H (lisse)	-4.82	0.66
I (lisse)	-2.48	1.23
J (lisse)	-0.91	1.72
K (lisse)	-3.38	0.01
L (lisse)	-3.40	1.57
	-4.82	2.75

La moyenne des D_{var} en valeur absolue est de 0,74 mm pour l'ensemble des patients. On obtient une moyenne des D_{var} en valeur absolue de 1,04 mm pour les patients implantés en grain lisse et une moyenne de 0,6 mm pour les patients implantés en grain strié.

2.3. D_{3var} :

Pour mémoire, la variation de la distance intermarqueur au cours du traitement (D_{3var}) est obtenue par la soustraction de la moyenne des D_{var} mesurées sur les 3 premières séances par la moyenne des D_{var} mesurées sur les 3 dernières séances du traitement. Prenons l'exemple du patient A pour le calcul des D_{3var} M1M2 :

$$D_{3var} = f_3D - i_3D$$

$$D_{3varM1M2} = (-2,0 - 2,5 - 2,6)/2 - (0+1,1+1,0)/2$$

$$D_{3varM1M2} = -3,06 \text{ mm}$$

Le tableau 9 récapitule les variations de distance intermarqueur au cours du traitement pour chaque patient.

Tableau 9 : Variations D_{3var} pour les groupes striés et lisses

Patients	D3Var M1M2 (mm)	D3Var M2M3 (mm)	D3Var M1M3 (mm)
Grain lisse			
F	-1.13	-2.45	-2.04
G	-1.16	-1.50	-1.39
H	0.10	-1.24	-1.93
I	0.40	0.00	0.06
J	-0.99	-0.71	-1.14
K	-0.83	-0.70	-1.31
L	-2.69	-0.47	-2.60
Grain strié			
A	-3.06	-1.34	-0.32
B	-0.27	0.00	-0.09
C	-1.33	-1.40	-1.27
D	1.41	0.06	1.14
E	0.39	-0.90	-0.55

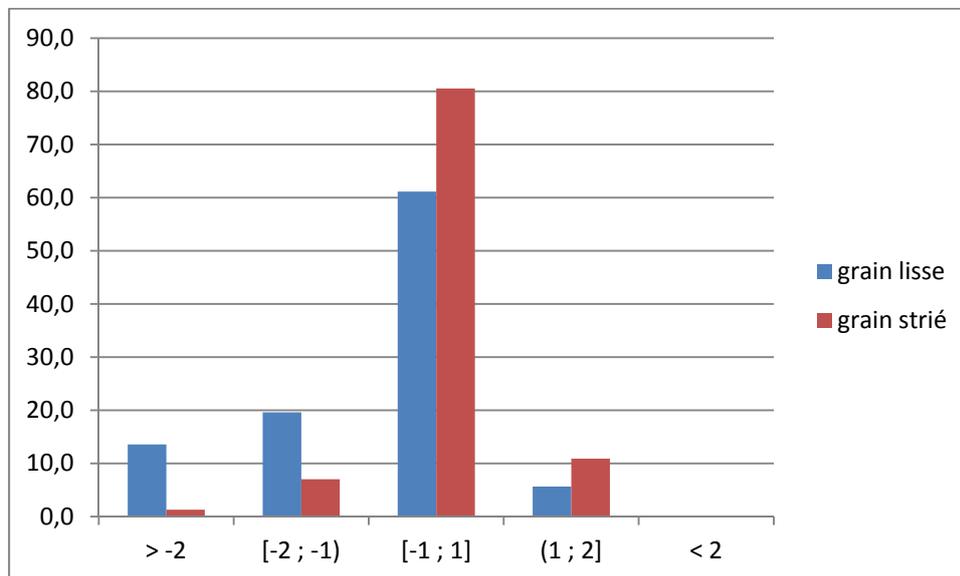
En gras, les D_{3var} significatifs ($D_{3var} < -2$ mm).

3. Analyse générale :

3.1. D_{var} :

Sur les 804 D_{var} , nous avons 44 D_{var} que nous pouvons interpréter comme étant significative car l'écart est strictement supérieur à 2 mm ou -2 mm. Cela représente seulement 5% des variations journalières pour l'ensemble des procédures striés et lisses.

Nous avons obtenu une moyenne en valeur absolue de la variation de la distance intermarqueur de 0,74 mm, la variation est comprise entre -4,82 mm et + 2,75 mm chez 12 patients (Tableau n°9).



La Figure 27 représente la comparaison de distribution des variations journalières en pourcentage par groupe de variation (en mm) pour la procédure grain strié et lisse

Dans le groupe grain lisse, sur les 264 D_{var} obtenues : 86,4% des variations sont considérées comme non significatives (strictement comprises entre -2 et 2 mm). Aucune variation positive n'est observée (strictement supérieure à 2 mm). 13,6% des variations sont considérées comme négatives (strictement supérieure -2 mm) (figure 27).

Dans le groupe grain strié, sur les 540 D_{var} obtenues : 98,5% des variations sont considérées comme non significatives ; 0,2 % des variations sont considérées comme strictement positives ; 1,3% des variations sont considérées comme strictement négatives (figure 27).

Au total, pour la variable D_{var} , les variations de distances intermarqueurs significatives pour les grains lisses sont de 13,4% alors que pour les grains striés, elles sont de 1,5%.

L'analyse de la figure 27 montre que la plupart des variations journalières observées ne sont pas significatives quel que soit le marqueur : plus de 80% des D_{var} pour les grains striés et pour les grains lisses. Nous pouvons également remarquer que pour les grains lisses, les variations significatives sont essentiellement négatives.

En valeur absolue, on obtient une moyenne de 0,74 mm sur l'ensemble des patients de l'étude (moyenne de 1 mm pour les patients implantés en grain lisse et 0,6 mm pour les patients implantés en grain strié) ce qui est non significatif.

Analysé patient par patient, on observe d'après les données chiffrées (annexe n°9 et n°10) que les variations D_{var} se suivent dans le sens d'une réduction de distance entre les grains sur toute la fin du traitement.

3.2. D_{3var} :

La D_{3var} montre que dans le groupe grain lisse 19% des variations au cours du traitement sont significatives, de manière négative (2,0 mm ; 2,4 mm ; 2,6 mm ; 2,7 mm). La variation D_{3var} est comprise entre un minimum de 0 mm et un maximum de 2,7 mm. Pour le groupe grain strié, 6,7% des variations au cours du traitement sont significatives de manière négative (3,1 mm). La variation D_{3var} est comprise entre un minimum de 0 mm et un maximum de -3,1 mm (Tableau n°8).

Analysé patient par patient, les données chiffrées montrent que l'évolution des variations semblent être une réduction dans les mêmes proportions pour 2 côtés ou les 3 côtés du triangle formé par les grains M1, M2, M3. 2 D_{3var} varient significativement dans les mêmes proportions pour le patient F ($D_{3varM2M3} = -2,45$ mm ; $D_{3varM1M3} = -2,04$ mm) et le patient L ($D_{3varM1M2} = -2,69$ mm ; $D_{3varM1M3} = -2,6$ mm). On retrouve ce même phénomène chez les patients D, E et H mais les variations observées ne sont pas significatives. De la même manière, on observe le phénomène de réduction des D_{3var} dans les mêmes proportions pour les 3 distances M1M2, M2M3, M1M3 chez le patient C ($D_{3varM1M2} = -1,33$ mm ; $D_{3varM2M3} = -1,40$ mm ; $D_{3varM1M3} = -1,27$ mm). Ce résultat n'est pas significatif puisque la variation est inférieure à 2mm mais conforte l'évolution proportionnelle de la forme du triangle au cours du traitement. On retrouve des résultats similaires chez les patients J, K, I, G. Cette

constatation est indépendante du type de grain implanté puisqu'elle est retrouvée chez des patients des 2 procédures. Ce qui laisse envisager une réduction non aléatoire des distances donc le résultat d'une réduction de la morphologie homogène de la prostate.

Au total, les grains d'or lisses semblent avoir sur la durée du traitement, un potentiel de migration supérieur aux grains striés, respectivement 19% versus 6,7%. Les variations de distances intermarqueur au cours du traitement sont toutes négatives ce qui pourrait être plus lié à une réduction de la taille de la prostate plutôt qu'une migration des grains

DISCUSSION

Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'impact du type de surface du grain d'or sur sa migration intraprostatique par le biais du calcul de la variation des distances intermarqueurs : variation générale des distances intermarqueurs journalières (D_{var}) ; variation des distances intermarqueurs au cours du traitement (D_{3var}).

La part de D_{var} significatives (strictement supérieure à 2 mm ou -2 mm) est de 5% sur l'ensemble des deux groupes ce qui est plutôt faible compte tenu de l'ensemble des données récoltées. La D_{var} obtenue la plus importante est négative (-4,8 mm), elle est observée chez le patient H implanté en grains lisses. La part de D_{var} significative est plus importante dans le groupe grain lisse (13,6%) vs. grain strié (1,3%). 10 fois plus de variation sont donc observées chez les patients implantés en grain lisse que chez les patients implantés en grain strié. Seule la procédure grain strié obtient une part négligeable de D_{var} significativement positive (0,2%). Les variations significatives dans la procédure grain lisse sont exclusivement négatives. La moyenne de D_{var} en valeur absolue est légèrement plus élevée dans le groupe grain lisse (1 mm) que dans le groupe grain strié (0,6 mm) mais elle n'est pas significative. Au total, les grains d'or lisses semblent avoir de manière journalière sur l'ensemble des données D_{var} , un potentiel de migration plus important que les grains d'or striés avec un différentiel de 0,4 mm.

L'évaluation de la variation de la distance intermarqueur au cours du traitement (D_{3var}) montre que dans le protocole grain lisse 19% des D_{3var} au cours du traitement sont significatives, de manière négative (-2,0 mm ; -2,4 mm ; -2,6 mm ; -2,7 mm). Pour le groupe grain strié, 6,7% des D_{3var} au cours du traitement sont significatives de manière négative (-3,1 mm). La variation D_{3var} la plus significative est retrouvée dans le groupe grain strié (-3,1 mm).

Au total, les grains d'or lisses semblent avoir sur la durée du traitement un potentiel de migration supérieur aux grains striés, respectivement 19% versus 6,7%.

L'évaluation de la stabilité du marqueur grain d'or a été menée à travers plusieurs études scientifiques. Une étude concernant la capacité du grain à migrer en fonction de la surface dans différents milieux théoriques (huile et Gel) a été menée⁷³. L'étude compare la vitesse de mouvement entre un grain lisse et plusieurs grains avec des niveaux de strie différents.

L'étude conclut que plus le grain est strié moins il est mobile. Ceci peut être attribué à l'augmentation de la surface des grains striés. Cette constatation est significative puisque le design du grain à un impact *in vitro* sur la migration.

La stabilité des marqueurs est cruciale dans la méthode de ciblage de la prostate. Delouya⁷⁴ et al. ont établi qu'une migration d'un marqueur supérieure à 2 mm avait un impact sur la qualité du ciblage de la prostate et devait conduire à un ajustement des marges du PTV ou à une replanification dosimétrique.

La migration des marqueurs a été abordée dans de nombreuses études par le biais de la distance intermarqueur et considérée comme négligeable chez la plupart des patients. Poggi. M. et al.⁷⁵ ont obtenu une moyenne de migration des grains de 1.2 mm chez 9 patients. Ils ont détecté des variations individuelles significatives pouvant avoir comme explication un changement topographique de la glande après implantation des grains, un changement anatomique lié à la vessie et au rectum ou bien la radiothérapie en elle-même.

J.Pouliot et al.⁷⁷ ont obtenu une moyenne de variation de la distance intermarqueur de 1.3 mm (variation comprise entre 0.44mm et 3.04mm chez 11 patients) non significatif compte tenu de l'incertitude créée par la résolution du système d'acquisition d'image. Pour seulement 3 patients, on observe une variation de la distance entre les grains significative (supérieure à 2 mm). Pour ces patients, toutes les distances montrent une réduction simultanée avec le temps, compatible avec une réduction de la prostate. Ces patients avaient une hormonothérapie associée au traitement par radiothérapie externe. Il a été démontré que l'hormonothérapie jouerait un rôle dans la réduction de distance entre les grains et cela par une diminution du volume prostatique⁷⁸.

Le volume de la vessie et du rectum au moment de la séance impacte sur la variation des distances intergrains. Selon l'étude A. Kupelian et al.⁸⁰, une corrélation a été faite entre les gaz rectaux et le volume de la vessie sur les variations intermarqueurs aléatoires. On peut donc considérer qu'une part de ces variations peut être aléatoirement due à des déformations de la prostate de manière journalière.

H. Shirato et al.⁷⁹ ont montré qu'il y avait une diminution graduelle de la distance entre les grains et que l'aire du triangle formé par les trois grains implantés dans la prostate diminuait au fur et à mesure de l'avancée du traitement. Ceci est vraisemblablement dû directement aux effets des radiations ou de l'hormonothérapie⁷⁸. Cette diminution de volume de la prostate symétrique atteint peu l'isocentre formé par les trois grains. Il conclut sur le fait que la variation entre le centre de masse de la tumeur et le centre de masse des trois marqueurs est

négligeable par rapport à la variation entre le centre de masse de la tumeur et un des trois marqueurs⁷⁹. Il y a donc un déplacement des grains au cours du traitement mais celui-ci est uniforme pour chacun des grains et proportionnel à la diminution du volume de la prostate. On ne peut donc pas considérer que le grain migre.

En ce qui concerne l'évaluation du type de surface sur la migration des grains au cours d'un traitement par radiothérapie externe, à notre connaissance, aucune étude comparative entre les grains d'or striés et lisses n'a fait l'objet de publication.

Dans notre étude, plus de 80% des D_{var} pour les grains striés et pour les grains lisses observées ne sont pas significatives. La part de variation des distances intermarqueurs journalières (D_{var}) significatives est de 5%. La majorité des grains sont stables sur l'ensemble des variations journalières puisque la migration est inférieure à 2mm. Il n'y a donc pas d'impact sur la qualité du ciblage. Pour les deux types de grains, une part des variations aléatoires peut être corrélée à des déformations de la prostate lors de la séance dues à la vessie ou au rectum⁷² mais le grain lisse à une variation significative sur l'ensemble des données récoltées qui ne peut être exclusivement due à ce phénomène.

La présence de variations strictement positive pourrait être clairement associée à une instabilité du grain. Or dans le protocole grain lisse aucune D_{var} strictement positive n'a été observée. Dans le protocole grain strié, 0,2% de D_{var} sont strictement positives mais cela est négligeable.

A la fois pour la procédure grain strié et grain lisse, on obtient des moyennes de variation de la distance intermarqueur très faible (respectivement 0,6 mm et 1 mm) comparés à l'étude J.Pouliot et al.⁷⁷ qui obtient une moyenne de variation de la distance intermarqueur de 1,3 mm pour un nombre de patient comparable à notre étude.

La variation de la distance intermarqueur au cours du traitement (D_{3var}) permet d'appréhender l'évolution de la variation au cours du temps ce qui peut être relié à une migration et non à une déformation aléatoire de l'organe. L'analyse des D_{3var} montre qu'elles sont plus importantes dans le protocole grains lisses (19%) que dans le protocole grains striés (6,7%). On observe un phénomène de réduction des distances intergrains (M1M2 ; M2M3 ; M1M3) dans les mêmes proportions et notamment en fin de traitement pour les 2 types de grains néanmoins elle est plus remarquable pour les grains lisses. En pratique, le volume prostatique tend à diminuer du fait de l'impact des radiations sur la prostate au cours du traitement. Ces

mouvements coordonnés peuvent être corrélés à une modification de la topographie et de la taille de la prostate⁷⁹.

Les résultats obtenus dans notre étude vont dans le sens des études relevées dans la littérature : la migration des grains semble négligeable, une partie des variations de distances intergrains sont liées à la déformation de la prostate et des organes à proximité. Cependant la migration des grains semblent plus importante avec des grains lisses.

Notre étude fait apparaître certaines limites qui doivent être prises en compte dans l'évaluation de nos résultats. Dans notre protocole d'étude, nous avons prévu un échantillon de 20 patients. Seulement 12 ont pu être inclus dans l'étude. 6 patients ont été exclus car la stratégie thérapeutique incluait une hormonothérapie qui pouvait induire une réduction de volume de la prostate et donc un risque de variation de distances entre les grains. 2 patients ont été exclus de la procédure grain lisse puisque les clichés radiographiques étaient difficilement exploitables. Nous avons obtenu 2 fois moins d'images dans la procédure grain lisse (176 images kV/kV) que dans la procédure grain strié (360 images kV/kV). Les 536 images collectées (268 paires kV/kV) et traitées ont permis d'obtenir les coordonnées x, y, z pour chaque grain M1, M2, M3 des 12 patients de l'étude.

Nous obtenons donc des résultats moins étoffés que dans les conditions prévues de l'étude. Ce faible effectif et le déséquilibre entre le nombre de clichés entre les 2 groupes sont à prendre en compte comme biais potentiels. De notre point de vue, ce différentiel dans le nombre d'images à traiter à peu d'influence sur les résultats obtenues.

Par ailleurs, lors de l'élaboration du protocole de l'étude, la stratégie thérapeutique qui associe de l'hormonothérapie au traitement par radiothérapie externe n'avait pas été prise en compte comme critère d'exclusion. Cela aurait pu apporter un biais à nos résultats puisque nous aurions dû prendre en compte un nouveau paramètre dans l'évaluation de la stabilité des grains : l'hormonothérapie associée à une radiothérapie externe. L'évaluation de ce paramètre a déjà fait l'objet d'une précédente étude⁷⁸. Les 6 patients ayant suivi un protocole thérapeutique incluant une hormonothérapie ont été exclus de l'étude. Ceci prouve un manque de robustesse dans l'élaboration méthodologique de notre protocole.

En conclusion, les 2 types de marqueurs montrent une différence de migration au cours du traitement. La variation des distances semble être plus importante dans le groupe grain lisse. Nous pouvons conclure en la faveur d'une variation de distance due à une migration du grain lisse au cours du traitement. Le type de surface du grain semble donc avoir un impact remarquable sur sa migration.

En 2012, quand radiothérapeute et pharmacien ont décidé de mettre en place cette étude, l'idée était d'évaluer les 2 types de marqueurs et à efficacité égale (potentiel minimal de migration) de choisir le moins coûteux. Cependant, le temps de recueillir les données et de les traiter, la société Civco[®] qui commercialisait les marqueurs striés a décidé de proposer des prix inférieurs pour les marqueurs qu'ils commercialisaient. Cette réduction de coût était concomitante à l'arrivée sur le marché du marqueur de la société concurrente Eckert and Ziegler Bebig[®] et surtout à la conception de nouveaux marqueurs notamment des marqueurs en polymère striés.

En perspective, si une nouvelle évaluation était à mettre en œuvre sur le potentiel de migration des marqueurs prostatiques, afin d'obtenir des résultats plus fiables, une étude similaire pourrait être menée en incluant plus de patients au sein de chaque groupe et en intégrant le suivi de l'évolution du volume prostatique au cours du traitement. Afin de confirmer l'hypothèse d'une diminution graduelle de la distance entre les grains, l'étude de l'aire du triangle formé par les trois grains implantés au fur et à mesure de l'avancée du traitement pourrait être un paramètre pertinent à confronter à l'évolution du volume prostatique. De plus, une analyse statistique des variables de l'étude aurait pu être menée afin de statistiquement démontrer la variation de stabilité entre les 2 types de grains.

Afin de confirmer l'observation des données chiffrées (variations D_{var}) allant dans le sens d'une réduction de distance entre les grains sur la fin du traitement, une analyse plus fine de la tendance à travers un graphique : variation des distances vs. séance de traitement aurait pu être menée. La tendance aurait pu être confirmée par la pente de la droite de régression

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : M. ACOMAT Jocelin

Dans le traitement de l'adénocarcinome prostatique par radiothérapie externe, se pose le problème de la reproductibilité du positionnement du patient à chaque séance, avec un risque de déplacement de l'organe du fait des mouvements internes. Afin de remédier à ce problème, une nouvelle technique de marquage de la prostate est apparue. Elle consiste à implanter un dispositif médical constitué de trois grains d'or dans la prostate avant le traitement. Ces grains jouent le rôle de marqueurs radio-opaques et permettent de situer la prostate et d'évaluer son déplacement par rapport aux faisceaux d'irradiation, donnant la possibilité de corriger la trajectoire du faisceau en temps réel.

La fiabilité de positionnement de ces marqueurs au sein de la prostate est un prérequis au bon déroulement d'un protocole de radiothérapie par ciblage en temps réel. Un facteur tel que la migration de ces marqueurs au cours du traitement aurait pour conséquence un mauvais repositionnement de la cible par rapport au faisceau de radiothérapie. Cela aurait comme répercussions directes l'irradiation de tissus sains et une diminution de la dose de radiation délivrée à la tumeur conduisant à une mauvaise efficacité du traitement.

Au Centre Hospitalier Lyon Sud est utilisé en routine des grains d'or striés commercialisés par la société CIVCO®. La surface striée du grain aurait selon le fabricant la propriété de diminuer la migration après implantation dans la prostate. Le type de surface des grains pourrait avoir un impact sur leur migration au cours du traitement par radiothérapie. En 2012, un autre type de marqueur a été commercialisé par la société ECKERT & ZIEGLER BEBIG® : un grain lisse. Le différentiel de coûts était en faveur du grain lisse.

Un protocole clinique incluant des patients ayant eu un repositionnement avec des grains striés (dix patients) et un repositionnement avec des grains lisses (dix patients) a été mené au sein du service de radiothérapie du Centre Hospitalier Lyon Sud. L'impact du type de surface du grain sur sa migration intraprostatique a été évalué par une variable : la distance intermarqueur (D_{ij}). Les distances intermarqueurs sont extrapolées à partir des coordonnées des trois marqueurs. L'analyse a été faite par la variation des distances intermarqueurs : variation générale des distances intermarqueurs journalières ($Dvar$) ; variation des distances intermarqueurs au cours du traitement ($D3var$).

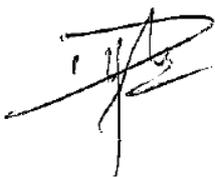
La part de variation des distances intermarqueurs journalières ($Dvar$) significatives est de 5%. Pour les grains d'or de type lisse, la réduction des distances intermarqueurs journalières ($Dvar$) est significative (13,4%) au regard des grains striés (1,3%), une part des variations aléatoires peut être corrélée à des déformations de la prostate mais le grain lisse à une variation significative sur l'ensemble des données récoltées qui ne peut être exclusivement due à ce phénomène. L'analyse des variations de la distance intermarqueur au cours du traitement ($D3var$) montre qu'elles sont plus importantes dans le protocole grains lisses (19%) que dans le protocole grains striés (6,7%). On observe un phénomène de réduction des distances intergrains (M1M2 ; M2M3 ; M1M3) dans les mêmes proportions au cours du traitement pour les deux types de grain néanmoins elle est plus remarquable pour les grains lisses. En pratique, le volume prostatique tend à diminuer du fait de l'impact des radiations sur la prostate au cours du traitement. Ces mouvements coordonnés peuvent être corrélés à une modification de la topographie et de la taille de la prostate.

A l'issue de cette étude, les 2 types de marqueurs montrent une différence de migration au cours du traitement. La variation des distances semble être plus importante dans le groupe grain lisse. Nous pouvons conclure en la faveur d'une variation de distance due à une migration du grain lisse au cours du traitement. Le type de surface du grain a donc un impact remarquable sur sa migration.

Cette étude prospective a été l'occasion pour le pharmacien hospitalier de mettre en place un protocole d'évaluation de deux dispositifs médicaux implantables en étroite collaboration avec les radiothérapeutes. Elle constitue un élément d'aide au choix d'un marqueur dont le rapport coût/efficacité est le plus favorable.

Le Président de la thèse,
Nom : Hartmann

Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **25 JUIL. 2016**
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard
Lyon 1, La Directrice et par délégation
La directrice adjointe
Et Stéphanie BRIANCON



Professeure C. VINCIGUERRA

BIBLIOGRAPHIE :

- « 1 » Le Conseil des Communautés Européennes - Directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux [en ligne]. Disponible : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:fr:PDF>
- « 2 » Code de la santé publique - Article L5211-1 [en ligne]. Code de la santé publique. Disponible : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690281&dateTexte=&categorieLien=cid>
- « 3 » Loi n°2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament - art. 3 - JORF 27 février 2007.
- « 4 » Code de la santé publique - Annexe I aux articles R665-1 à R665-47 [en ligne]. Code de la Santé Publique. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006804462>
- « 5 » Directive 90/385/CEE du Conseil du 20 juin 1990 relative aux dispositifs médicaux implantables actifs.
- « 6 » Directive 98/79/CE du conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro – article 1 (2b)
- « 7 » Code de la santé publique - Article R5211-2 [en ligne]. Code de la santé publique. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006916189&dateTexte=&categorieLien=cid>
- « 8 » Directive 2007/47/CE du conseil du 5 septembre 2007 relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs.
- « 9 » MEDDEV 2.1/6. Guidelines on the qualification and classification of stand alone software used in healthcare within the regulatory framework of medical devices. MEDDEV 2.1/6 ; 2012. 26 p. Disponible : <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/10362/attachments/1/translations/en/renditions/native>.
- « 10 » Code de la santé publique - Article L.5211-7 [en ligne]. Code de la Santé Publique. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006916194&dateTexte=&categorieLien=cid>
- « 11 » Poyet A. Le dispositif médical : aspects réglementaire et économiques. Evolution sur les dix dernières années [Thèse d'exercice]. Lyon, France : Lyon 1 ; 2003
- « 12 » Association française de normalisation. NF EN 980 Symboles graphique utilisés pour l'étiquetage des DM. 2008
- « 13 » LNE/GMED [en ligne]. 2016 [consulté le 20/01/2016]. www.gmed.fr
- « 14 » ANSM. Site officiel de l'ANSM [en ligne]. 2016 [consulté le 20/01/2016]. www.ansm.sante.fr
- « 15 » Université Lille 2. Acteurs de l'évaluation de conformité [en ligne]. 2016 [consulté le 20/01/2016]. www.pharmacie.univ-lille2.fr/coursenligne/marquagece/co/5_4_Acteurs.html
- « 16 » DEKRA . Procédure d'accès au marquage CE [en ligne]. 2016 [consulté le 04/05/2016] www.certification-dispositifs-medicaux.fr/me/nos-services/certification-dispositifs-medicaux/procedure-acces-marquage.html
- « 17 » Martine Deltraz-delporte. Théorie de la nouvelle approche [cours magistral]. Lyon, France : IPIL ; 2013
- « 18 » Code de la santé publique - Article L5126-5 [en ligne]. Code de la Santé Publique. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690078&dateTexte=&categorieLien=cid>
- « 19 » Code de la santé publique - Article L5212-1 [en ligne]. Code de la Santé Publique. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006690307&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20060401>
- « 20 » Prouteau C. Application de l'arrêté du 03/10/95 au CH de Saumur [en ligne]. 1997 [consulté le 04/05/2016] www.utc.fr/~farges/dess-tbh/96-97/Stages/PROUTEAU/prouteau.html

- « 21 » Europharmat. Guide de traçabilité des DM. [en ligne]. Europharmat. 2007. 34 p. Disponible : http://www.europharmat.com/documents/guide_tracabilite/Guidetraçabilité.pdf
- « 22 » Seisen T, Rouprêt M. La prostate : une glande au carrefour uro-génital. Prog Urol. 2012 ; 22(1) :2-6
- « 23 » Société canadienne du cancer. Qu'est-ce que le cancer de la prostate ? [en ligne]. 2016 [consulté le 12/09/2016]. <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/prostate/prostate-cancer/?region=on>
- « 24 » Dematice.org. Image de la prostate. [en ligne]. 2015 [consulté le 01/11/2015]. <http://www.dematice.org/ftpemed/genmasc/1/co/Contenu3-2.html>
- « 25 » McNeal J.E. The zonal anatomy of the prostate. Prostate. 1981; 2 : 35-49
- « 26 » Société canadienne du cancer. Anatomy and Physiology of Prostate. [en ligne]. 2016 [consulté le 12/09/2016]. <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/prostate/anatomy-and-physiology/?region=on>
- « 27 » CEPP. L'anatomie et physiologie de la prostate. [en ligne]. 2012 [cité le 18.08.2016]. <http://www.centre-europeen-prostate-paris.com/anatomie-physiologie-prostate.html>
- « 28 » Prostate.fr. Pathologie de la prostate et sexualité. [en ligne]. 2016. [cité le 31/08/2016]. <http://www.prostate.fr/prostate-et-sexualite/pathologies/>
- « 29 » ARC-cancer. La prostate et les différents cancers de la prostate. [en ligne]. 2012 [consulté 18/12/2012]. <http://www.arc-cancer.net/La-prostate-et-les-differents-cancers-de-la-prostate/article/La-prostate-et-les-differents-cancers-de-la-prostate.html>
- « 30 » HAS. Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) de populations d'hommes à haut risque ? HAS. 2012. 80p. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/rapport_orientation_-_cancer_de_la_prostate_2012-04-03_16-39-9_898.pdf
- « 32 » Institut national du cancer. Les fiches de synthèse. [en ligne]. 2012 [consulté le 18/10/12]. <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/10-cancer-prostate/19-epidemiologie-cancer-prostate-france-metropolitaine-essentielles.html>
- « 33 » Portail de donnée INCa. Incidence estimée en 2012 par classe d'âge et par sexe. [en ligne]. 2016 [consulté le 18/08/2016]. <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/Incidence-mortalite-nationale/Incidence-et-mortalite-estimees-par-classe-d-age-et-par-localisation-cancereuse/Incidence-estimee-en-2012-par-classe-d-age-et-par-sexe#donnees>
- « 34 » Portail de donnée INCa. Incidence projetée en 2015 de 15 localisations cancéreuses chez l'homme. [en ligne]. 2016 [consulté le 18/08/2016]. <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/Incidence-mortalite-nationale/Projection-d-incidence-et-de-mortalite-des-cancers-en-2015/incidence-projete-en-2015-de-15-localisations-cancereuses-chez-l-homme-nombre-de-cas-taux-standardis-monde#donnees>
- « 35 » Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2013. 122 p.
- « 36 » Portail de donnée INCa. Mortalité projetée en 2015 de 15 localisations cancéreuses chez l'homme. [en ligne]. 2016 [consulté le 18/08/2016]. <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/Incidence-mortalite-nationale/Projection-d-incidence-et-de-mortalite-des-cancers-en-2015/mortalite-projete-en-2015-de-15-localisations-cancereuses-chez-l-homme-nombre-de-cas-taux-standardis-monde#donnees>
- « 37 » GLOBOCAN. Cancer Incidence and Mortality Worldwide. [en ligne]. 2008. [consulté le 18/10/12]. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
- « 38 » HAS. Détection précoce du cancer de la prostate. HAS. 2013. 55p. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/referentieleps_format2clic_kc_prostate_vfinale.pdf
- « 39 » Association martiniquaise pour la recherche épidémiologique en cancérologie (AMREC). Monographies des cancers. Le cancer en Martinique 2001-2005. Fort-de-France. France.
- « 40 » Dieye M. et al. Incidence des cancers en Martinique. 2001-2005. Bulletin de veille sanitaire, 2009; 7:5-7
- « 41 » Institut national du cancer. Qu'est-ce que la PSA ? [en ligne]. 2016 [consulté le 10/05/2016]. <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancers-de-la-prostate/le-diagnostic/le-dosage-du-psa>

- « 42 » Costa P ; CABANIOLS L. Diagnostic précoce et traitement du cancer de la prostate en 2011 .[en ligne].2011[consulté le 06/06/2014].http://www.med.univ-montp1.fr/Enseignement/Formation_Continue/Soirees/FMC_011211_Diagnostic_precoce_et_traitement_du_cancer_de_prostate_en_2011.pdf
- « 43 » Monographie par ordre alphabétique : Chibro proscar®. Vidal. 2012. p. 418.
- « 44 » wikipédia. Coupe sagittale médiane du petit bassin masculin schématisant un toucher rectal évaluant la prostate.[en ligne]. 2013 [consulté le 10/10/2015]. https://fr.wikipedia.org/wiki/Toucher_rectal
- « 45 » Prostate-cancer-radiotherapy.org.uk. Glossary of terms : Gleason score.[en ligne].[consulté le 04/05/2016]. www.prostate-cancer-radiotherapy.org.uk/glossary/Gleason%20Score.htm
- « 46 » mediclickstudio.net. classification TNM de la prostate.[en ligne].2004 [consulté le 5/11/2012]. http://www.mediclickstudio.net/site/Iconographie/URO-NEPHRO/classification_TNM_prostate.jpg
- « 47 » Institut national du cancer. Qu'est-ce que l'hormonothérapie.[en ligne]. [consulté le 10/10/2015]. <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancers-de-la-prostate/lhormonotherapie>
- « 48 » Cancérologie Hémapathies malignes. Dans :Dorosz P., Vital Durand D. , Le Jeune C. Guide pratique des médicaments. 2013. p. 452-453, p.456-459
- « 49 » INCa. Les traitements du cancer de la prostate. Guides patients Cancer info. 2010. p. 14-15
- « 50 » Larousse. Définition Gray.[en ligne].2016.[cité le 31.08.2016]. <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/gray/38056>
- « 51 » Chavaudra J ; Bridier A. Définition des volumes en radiothérapie externe : rapports ICRU 50 et 62. Cancer/Radiothérapie.2001. 5 (5). p. 472-478
- « 52 » Gross E. Radiothérapie conformationnelle du cancer de la prostate. Prog Urol. 2011. 21 (11). p. 801-807.
- « 53 » M. Cardot-Martin ; T. Gateau. Comparaison de la radiothérapie conformationnelle sans modulation d'intensité et de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. [en ligne]. [consulté le 10/05/2016]. http://www.doyoubuzz.com/var/f/p9/ws/p9wsb1KODtNU8ixkWqF6sRncrMvySwlpjOf9mQZGeg_master.pdf
- « 54 » ANSM. Liste des communications de DM classes IIa, IIb et III et de DMIA du 17/11/2015. [en ligne]. 2015 [consulté le 02/02/2016]. www.ansm.sante.fr
- « 55 » Civco. Bone gold marker.[en ligne].2016 [consulté le 10/08/2016]. <http://www.civco.com/ro/fiducial-markers/bone-gold-makers/bone-fiducial-marker-kit-MTNW887805.htm>
- « 56 » Superdimension. Superlock fiducial marker. [en ligne].2016 [consulté le 02/02/2016]. www.superdimension.com/wp-content/uploads/2013/11/marker1.png
- « 57 » Bebig. Anchor Marker.[en ligne]. 2016 [consulté le 02/02/2016]. www.bebig.com/typo3temp/pics/56dc12fc9a.jpg
- « 58 »Civco. Flexicoil Marker. [en ligne]. 2016 [consulté le 02/02/2016]. www.civco.com/ro/product-images/fiducials/FlexCoilonGray-featured.jpg?Product_Image
- « 59 » Serago CF et al. "Comparison of daily megavoltage electronic portal imaging or kilovoltage imaging with marker seeds to ultrasound imaging or skin marks for prostate localization and treatment positioning in patients with prostate cancer". Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006. 65 (5) : 1585-92.
- «60 » Harris EJ et al. « Feasibility of fully automated detection of fiducial markers implanted into the prostate using electronic portal imaging : A comparison of methods ». Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006 ; 66 (4) : 1263-70.
- «61 »Kron T et al. « Intra-fraction prostate displacement in radiotherapy estimated from pre- and post-treatment imaging of patients with implanted fiducial markers ». Radiotherapy and Oncology 2010 ;95 :191-197.
- «62 » R.K. Ten Haken, J.D. Forman, D.K. Heimburger, A. Gerhardtsson, D.L. McShan, C. Perez-Tamayo, S.L. Schoepfel, and A.S. Lichter, "Treatment planning issues related to prostate movement in response to differential filling of the rectum and bladder," Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 20, 1317-1324 (1991).

- «63» Schallenkamp J et al. « prostate position relative to pelvic bony anatomy based on intraprostatic gold markers and electronic portal imaging ». 2005, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63 (3), 800-811.
- «64» Brown S et al. « Assessment of prostatic fiducial marker introduction : Patient morbidity, staff satisfaction and improved treatment field placement ». *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. 2011, 55, 417-424.
- «31» Saad A. et al. Transperineal implantation of gold fiducial markers (gold seeds) for prostate image-guided radiation therapy : a feasible technique associated with a low risk of complications. *J Med Radiat Sci*. 2015; 62(4): 261–266.
- «65» O’Daniel JC et al. « Dosimetric comparison of four target alignment methods for prostate cancer radiotherapy ». *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 66 (3) : 263-70.
- «66» Kasaova L et al. « Daily prostate volume and position monitoring using implanted gold markers and on-board imaging during radiotherapy » 2011. *Acta Medica* ; 54 (4) : 149-152.
- «67» AL Brown et EL Day. « Assessment of motion and field placement verification of the prostate using gold seed fiducial markers : a feasibility study ». 2010, *The Radiographer*, 57 (2) : 15-20.
- «68» Sandler H, et al. “Daily prostate targeting using implanted radiopaque markers”. 2002 *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52, 699-703
- « 69 » Illustration du Mick Gold Fiduciary Markers[en ligne].2016.[cité le 02/09/2016].
http://www.bebig.com/home/products/radiotherapy_accessories/mick_gold_fiduciary_markers/
- « 70 » Civco. Gold fiducial marker CIVCO®.[en ligne]. 2016. [consulté le 24/08/2016]. <http://www.civco.com/ro/resources/sales-slicks/CIVCOGoldFiducialMarkers.pdf>
- « 71 » Civco. Gold Soft Tissue Markers.[en ligne]. 2016. [consulté le 02/02/2016]. www.civco.com/ro/fiducial-markers/standard-gold-soft-tissue-marker/gold-soft-tissue-markers-FMC12.htm
- «72» Dehnad H. et al. «Clinical feasibility study for the use of implanted gold seeds in the prostate as reliable positioning markers during megavoltage irradiation ». *Radiother Oncol*. 2003, 67: 295-302.
- « 73 »Teye-Mensah R, et al. « The fixity of prostate seed implants : The impact of the strand surface on its ability to migrate inside oil and gel medium », 2015, *Brachytherapy*, 14(5), 686-691
- « 74 »Delouya G et al. «Migration of intraprostatic fiducial markers and its influence on the matching quality in external beam radiation therapy for prostate cancer».2010,*Radiotherapy and Oncology*, 96 : 43-47
- « 75 »Poggi M et al. “Marker seed migration in prostate localization”. 2003, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 56(55), 1248-1251
- «77» Pouliot J et al. « (non)-migration of radiopaque markers used for on-line localization of the prostate with an electronic portal imaging device » 2003, *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys*, 56(1), 862-866.
- « 78 » Udrescu C, et al. “Does hormone therapy modify the position of the gold markers in the prostate during irradiation ? A daily evaluation with kV-images”, 2013, *Cancer/Radiothérapie*, 17, 215-220
- « 79 » Shirato H et al. « Feasibility of insertion/implantation of 2.0-mm-diameter gold internal fiducial markers for precise setup and real-time tumor tracking in radiotherapy » 2003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 56 (1), 240-247.
- « 80 » Kupelian A. et al. « Intraprostatic fiducials for localization of the prostate gland :monitoring intermarker distances during radiation therapy to test for marker stability ». *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*,2005, 62(5) : 1291-1296
- « 81 »ANSM .Signalement d’un incident.[en ligne].2016.[cité le 09.09.2016].[\https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_10246.do

ANNEXES :

Annexe n°1: fiche CERFA recto/verso⁸¹ :

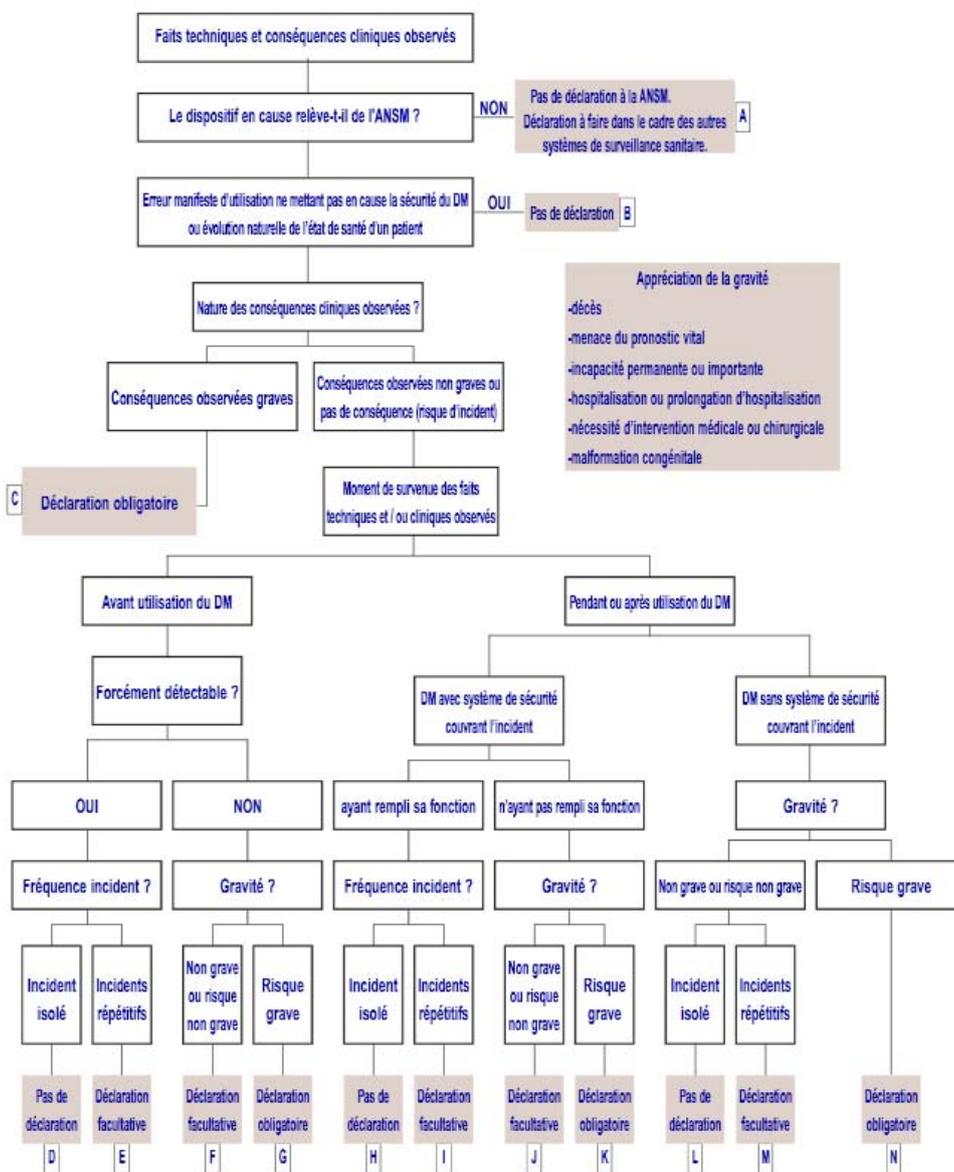
 <p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé</p> <p>143/147, bd Anatole France 93285 Saint-Denis Cedex Fax : 01 55 87 37 02</p> <p>ENVOI PAR FAX : Si un accusé de réception ne vous est pas parvenu dans les 10j, prière de confirmer le signalement par ENVOI POSTAL AVEC A.R.</p>		 <p>Liberté - Égalité - Fraternité RÉPUBLIQUE FRANÇAISE</p>		<p>N° 10246*05 </p>	
		<p>SIGNALEMENT D'UN INCIDENT ou RISQUE D'INCIDENT</p>		<p>Cadre réservé à l'ANSM</p> <p>Numéro Attributaire Sous-commission Date d'attribution</p>	
		Code de la Santé publique - articles L. 5212-2, R. 5212-14 à 16		<p>Date d'envoi du signalement</p>	
L'émetteur du signalement			Le dispositif médical impliqué (DM)		
Nom, prénom			Dénomination commune du DM		
Qualité			Dénomination commerciale: modèle/ type/ référence		
Adresse professionnelle			N° de série ou de lot	Version logicielle	
code postal / commune			Nom et adresse du fournisseur		
E:mail			code postal	commune	
Téléphone		Fax	Nom et adresse du fabricant		
<input type="checkbox"/> Etablissement de santé : N° FINESS <input type="checkbox"/> Association distributeur DM à domicile			<input type="checkbox"/> Fabricant / Fournisseur <input type="checkbox"/> Autre		
L'émetteur du signalement est-il le correspondant matériovigilance ?			code postal	commune	
			Oui		Non
L'incident ou le risque d'incident					
Date de survenue		Lieu de survenue		Conséquences cliniques constatées	
Si nécessaire : nom, qualité, téléphone, fax de l'utilisateur à contacter					
Circonstances de survenue / Description des faits				Mesures conservatoires et actions entreprises	
<p style="font-size: small;">Le cas échéant joindre une description plus complète sur papier libre. Préciser alors le nombre de pages jointes;</p> <p style="font-size: small;">et rappeler le nom de l'émetteur sur chaque page.</p>					
Situation de signalement (de A à N)				Le fabricant ou fournisseur est-il informé de l'incident ou risque d'incident ?	
				Oui	Non

La loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative aux fichiers nominatifs garantit un droit d'accès et de rectification des données auprès de l'organisme destinataire du formulaire (l'ANSM).

1/2

Aide au signalement des incidents

N° 10246*05 



Procédure du circuit et de la traçabilité des kits de grains d'or



CH Lyon Sud
Service pharmaceutique DMS
Pharmaciens : Mme Cabelguenne et Mme Simon
Equipe DMS : 36 19 92
Interne DMS : 36 15 48

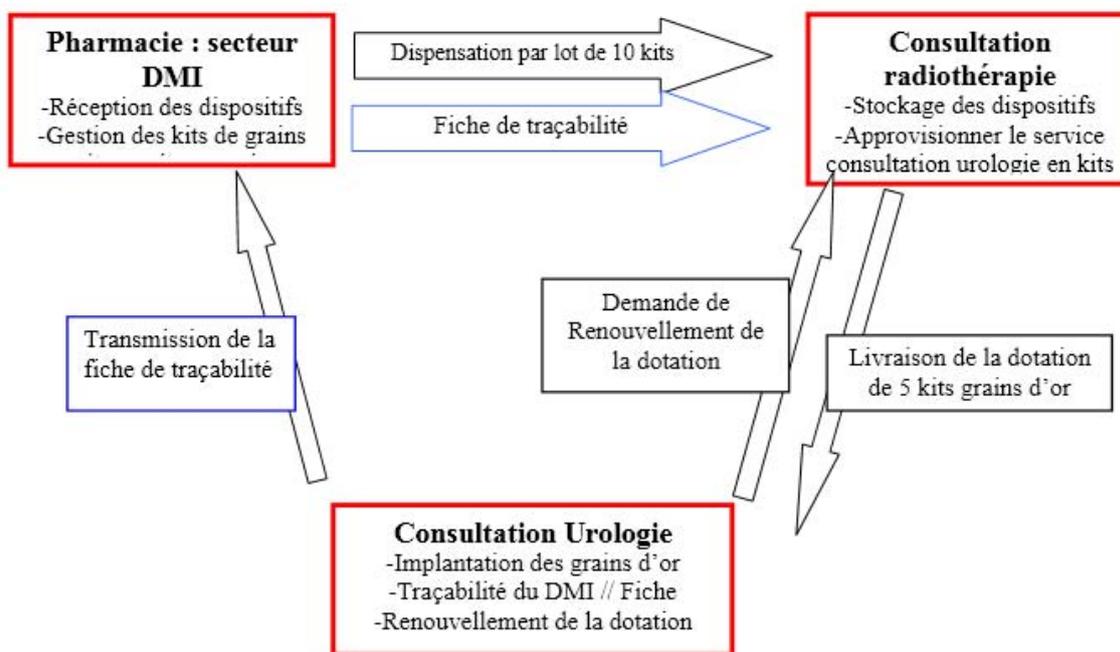
Traçabilité sanitaire des DMI (Dispositifs médicaux stériles) :

Tout dispositif médical implantable ou DMI doit faire l'objet d'une traçabilité sanitaire depuis le décret n°2006-1497 du 29 novembre 2006 (J.O. du 1/12/2006).

Nature du DMI :

Fiducial Marker Kit (CIVCO®) : kit de 3 grains d'or ; marqueur 1.2 x 3 mm ; aiguille calibrée 17G x 20cm (Ref : MT-NW-887-825).
Code HCL : 198607.

Circuit du DMI et Traçabilité:



- 1) Les kits sont dispensés par la pharmacie, service des DMI-DMS, par lot de 10 au service de consultation radiothérapie. Des fiches de traçabilité sont fournies avec les lots. Une fiche de traçabilité est éditée pour une dotation de 5 dispositifs (kit grains d'or).
- 2) Le cadre de santé de la consultation radiothérapie est en charge de leur stockage ainsi que de l'approvisionnement au service consultation UROLOGIE. Le cadre de santé de la consultation radiothérapie approvisionne, par une dotation de 5 dispositifs médicaux, le service de consultation UROLOGIE + une fiche de traçabilité.
- 3) L'infirmière en charge du dispositif médical en consultation UROLOGIE devra consigner les informations relatives à la traçabilité dans la fiche intitulée « Traçabilité de l'implantation des grains d'or », fournie avec la dotation de dispositifs médicaux. Une copie de la fiche de traçabilité est présentée ci-dessous ainsi que les explications correspondantes aux différents champs à compléter :

Traçabilité de l'implantation des Grains d'or



Dr Lyon Sol
Service Oncoradiologique (OR)
Hôtel Dieu - 40 rue Colonnaire et Rue Saint
Pierre 69001 - 01 42 26 10 00
N° de la fiche : 01 10 00

Implantation :

Service : Consultation urologie

Dotation du service : 5 dispositifs médicaux ; Code NCI : 199037
 Filiforme Markor 60 - Eckert & Ziegler® - longueur 1,2 x 3 mm ; aiguille calibre 17G
 x 20cm (Ref. MF-NB-887-625)

Etiquette patient	Date de pose	Numéro de lot	Date de péremption	Prescripteur

Coller l'étiquette patient dans ce cadre

Apposer le nom du prescripteur + service

Ecrire la date d'implantation du dispositif ainsi que le numéro de lot et la date de péremption de celui-ci

- 4) Le document de traçabilité est rempli par les infirmières de la consultation urologie puis transmis à la pharmacie, secteur DMI-DMS par courrier interne.
- 5) Lorsque le stock de la consultation UROLOGIE est épuisé, l'équipe de la consultation UROLOGIE fait une demande de renouvellement de dotation au cadre de santé de la consultation radiothérapie.

Traçabilité de l'implantation des Grains d'or



GH Lyon Sud
Service pharmaceutique DMS
Pharmaciens : Mme Cabelguenne et Mme Simon
Equipe DMS : 36 19 92
Interne DMS : 36 15 48

Implantation :

Service : Consultation urologie

Dotation du service : 5 dispositifs médicaux ; Code HCL : 198607
Fiducial Marker Kit CIVCO® ; marqueur 1.2 x 3 mm ; aiguille calibrée 17G x 20cm
(Ref : MT-NW-887-825).

Etiquette patient	Date de pose	Numéro de lot	Date de péremption	Prescripteur
	/ /		/ /	
	/ /		/ /	
	/ /		/ /	
	/ /		/ /	
	/ /		/ /	

Merci de coller les étiquettes patients et renseigner la date d'implantation puis transmettre le document renseigné à la pharmacie : service des DMI-DMS par courrier interne. La dotation sera renouvelée par la cadre de radiothérapie (Mme Kirchner).

C:\Users\JAOM\AppData\Local\Microsoft\Windows\Temporary Internet Files\Content.IE5\D0MMCMWI\Traçabilité Grains d'or
CS URO.doc
Octobre 2012

Annexe n°4 : Incidence estimée en 2012 par classe d'âge et par sexe pour le cancer de la prostate³³

Sexe	Age	Nombre d'incidence	Taux d'incidence
Homme	[00 ;14]	2	0
Homme	[15 ;19]	4	0.2
Homme	[20 ;24]	4	0.2
Homme	[25 ;29]	2	0.1
Homme	[30 ;34]	1	0.1
Homme	[35 ;39]	3	0.1
Homme	[40 ;44]	21	1
Homme	[45 ;49]	287	13.4
Homme	[50 ;54]	2124	104.2
Homme	[55 ;59]	5652	282.2
Homme	[60 ;64]	9856	530.6
Homme	[65 ;69]	9610	784.6
Homme	[70 ;74]	10540	959.8
Homme	[75 ;79]	7784	813.2
Homme	[80 ;84]	4617	680.1
Homme	[85 ;89]	2338	596
Homme	[90 ;94]	475	573
Homme	[95 ;++]	145	464.6

Annexe n°5 : L'incidence et mortalité estimées des principaux cancers chez l'homme en France métropolitaine en 2015^{34,36}

Localisation tumorale	Nombre de décès annuels	Taux standardisé de mortalité	Nombre de cas incidents annuels	Taux standardisé d'incidence
Tous cancers	84041	124.0	210882	362.4
Poumon	20990	34.3	30401	52.6
Colon-rectum	9337	12.6	23535	37.0
Prostate	8713	9.2	53913	97.7
Vessie	3728	4.8	9758	14.0
Rein	3045	4.4	8885	15.7
Estomac	2779	4.1	4330	6.7
Oesophage	2491	4.0	3328	5.6
Lèvres, bouche, pharynx	2271	4.1	8010	15.5
Système nerveux central	1897	3.7	3072	6.7
Mélanome	1033	1.7	7083	13.6
Larynx	650	1.1	2611	4.8
Thyroïde	143	0.2	2783	6.3
Testicule	80	0.2	2300	7.1
Foie	-	-	7376	12.5
Pancréas	-	-	5859	9.5

Annexe n°6 : Tableau des traitements de l'adénocarcinome prostatique⁴⁹

Etendue de la maladie au moment du diagnostic	Possibilités de traitement
<p>Cancers de la prostate localisés</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ A faible risque 	<p>Choix à faire entre plusieurs traitements de référence :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chirurgie (prostatectomie totale) +/- curage ganglionnaire +/- radiothérapie et/ou hormonothérapie adjuvantes <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ou Radiothérapie externe ▪ Ou Curiethérapie +/- hormonothérapie néoadjuvante <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ou Surveillance active <p>Autres possibilités (discutées en RCP) : ultrasons focalisés de haute intensité (en cours d'évaluation), cryothérapie (en cours d'évaluation)</p>
<p>Cancers de la prostate localisés</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ A risque intermédiaire 	<p>Choix à faire entre plusieurs traitements de référence :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chirurgie (prostatectomie totale) avec curage ganglionnaire <p>+/- radiothérapie et /ou hormonothérapie adjuvantes</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ou Radiothérapie externe <p>Autres possibilités (discutées en RCP) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Curiethérapie +/- hormonothérapie courte (6 mois)
<p>Cancers de la prostate localisés</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ A haut risque 	<p>Traitement de référence :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hormonothérapie (3 ans) + radiothérapie externe <p>Autres possibilités (discutées en RCP) : Prostatectomie totale étendue sans préservation des bandelettes neurovasculaires, précédée d'un curage ganglionnaire, +/- radiothérapie et/ou hormonothérapie</p>

<p>Cancers de la prostate localement avancés</p>	<p>Traitement de référence :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hormonothérapie (3 ans) + radiothérapie externe <p>Autres possibilités (discutées en RCP) : Prostatectomie totale étendue sans préservation des bandelettes neurovasculaires, précédée d'un curage ganglionnaire +/- radiothérapie et/ou hormonothérapie</p>
<p>Cancers de la prostate avec atteinte des ganglions voisins</p>	<p>Traitement de référence :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hormonothérapie de longue durée <p>Autres possibilités (discutées en RCP) : prostatectomie totale, radiothérapie externe, abstention-surveillance</p>
<p>Cancers de la prostate métastatiques</p>	<p>Traitement de référence :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hormonothérapie de longue durée <p>Autres possibilités (discutées en RCP) : Abstention-surveillance, radiothérapie palliative et /ou antalgique, traitement par biphosphonates, chimiothérapie anticancéreuse</p>

Annexe n°7: Feuille de calcul des données brutes et distances inter grains pour la cohorte « grain lisse »

Pt no. Com.	Patient	Grains	sem.	M1					M2					M3				square root							
				x1	y1	z1A	z1L	Z1	x2	y2	z2A	z2L	Z2	x3	y3	z3A	z3L	Z3	M1M2	M2M3	M1M3	M1M2	M2M3	M1M3	
1	OK	A	3 Civco®	S1	0.7	1.07	2.12	2.36	2.24	2.15	0.38	0.33	0.42	0.38	0	0	0	0	0	6.06	4.91	6.65	2.46	2.22	2.58
				S2	0.73	1.13	2.29	2.26	2.28	2.21	0.13	0.43	0.42	0.43	0	0	0	0	0	6.61	5.08	6.99	2.57	2.25	2.64
				S3	0.7	1.77	2.08	1.89	1.99	2.21	0.42	0.41	0.43	0.42	0	0	0	0	0	6.55	5.24	7.56	2.56	2.29	2.75
				S4	0.79	1.39	2.22	2.23	2.23	2.29	0.3	0.43	0.42	0.43	0	0	0	0	0	6.68	5.51	7.51	2.58	2.35	2.74
				S5	0.83	1.23	2.31	2.36	2.34	2.3	0.24	0.46	0.5	0.48	0	0	0	0	0	6.58	5.58	7.65	2.57	2.36	2.77
				S6	0.82	1.28	2.31	2.33	2.32	2.29	0.18	0.49	0.48	0.49	0	0	0	0	0	6.74	5.51	7.69	2.60	2.35	2.77
				S7	0.72	1.83	1.81	1.82	1.82	2.18	0.54	0.35	0.34	0.35	0	0	0	0	0	5.96	5.16	7.16	2.44	2.27	2.68
				S9	0.7	1.66	1.98	2	1.99	2.15	0.51	0.36	0.37	0.37	0	0	0	0	0	6.07	5.02	7.21	2.46	2.24	2.68
				S10	0.72	1.37	2.28	2.32	2.30	2.18	0.42	0.55	0.54	0.55	0	0	0	0	0	6.11	5.23	7.69	2.47	2.29	2.77
				S11	0.72	1.41	2.13	2.13	2.13	2.17	0.42	0.38	0.39	0.39	0	0	0	0	0	6.13	5.03	7.04	2.48	2.24	2.65
				S12	0.79	1.38	2.13	2.18	2.16	2.14	0.41	0.39	0.42	0.41	0	0	0	0	0	5.83	4.91	7.17	2.41	2.22	2.68
				S13	0.69	1.39	2.1	2.16	2.13	2.15	0.48	0.37	0.4	0.39	0	0	0	0	0	6.00	5.00	6.95	2.45	2.24	2.64
				S14	0.75	1.61	1.98	2	1.99	2.16	0.5	0.37	0.38	0.38	0	0	0	0	0	5.83	5.06	7.11	2.41	2.25	2.67
				S15	0.65	1.73	1.9	2	1.95	2.15	0.55	0.4	0.48	0.44	0	0	0	0	0	5.92	5.12	7.22	2.43	2.26	2.69
				S16	0.76	1.36	2.16	2.18	2.17	2.16	0.35	0.52	0.52	0.52	0	0	0	0	0	5.70	5.06	7.14	2.39	2.25	2.67
				S17	0.75	1.57	1.96	1.98	1.97	2.1	0.47	0.42	0.42	0.42	0	0	0	0	0	5.44	4.81	6.91	2.33	2.19	2.63
				S18	0.78	1.64	1.95	1.97	1.96	2.14	0.4	0.45	0.44	0.45	0	0	0	0	0	5.68	4.94	7.14	2.38	2.22	2.67
				S19	0.7	1.45	2.08	2.15	2.12	2.12	0.45	0.44	0.49	0.47	0	0	0	0	0	5.74	4.91	7.07	2.40	2.22	2.66
				S20	0.71	1.87	1.78	1.8	1.79	2.17	0.46	0.44	0.44	0.44	0	0	0	0	0	5.96	5.11	7.21	2.44	2.26	2.68
				S21	0.73	1.66	1.84	1.82	1.83	2.1	0.49	0.32	0.26	0.29	0	0	0	0	0	5.62	4.91	6.64	2.37	2.18	2.58
				S22	0.65	1.89	1.76	1.79	1.78	2.09	0.51	0.36	0.38	0.37	0	0	0	0	0	5.95	4.77	7.15	2.44	2.18	2.67
				S23	0.66	1.22	2.11	2.24	2.18	2.08	0.26	0.41	0.44	0.43	0	0	0	0	0	6.00	4.57	6.65	2.45	2.14	2.58
				S24	0.72	1.09	2.21	2.41	2.31	2.13	0.24	0.53	0.51	0.52	0	0	0	0	0	5.91	4.86	7.04	2.43	2.21	2.65
				S25	0.76	1.18	2.29	2.32	2.31	2.12	0.24	0.44	0.46	0.45	0	0	0	0	0	6.17	4.75	7.28	2.48	2.18	2.70
				S26	0.69	1.93	1.82	1.66	1.74	2.07	0.53	0.33	0.31	0.32	0	0	0	0	0	5.88	4.67	7.23	2.43	2.16	2.69
				S27	0.69	1.31	2.13	2.12	2.13	2.14	0.35	0.44	0.44	0.44	0	0	0	0	0	5.86	4.90	6.71	2.42	2.21	2.59
				S28	0.73	1.74	1.67	1.7	1.69	2.07	0.49	0.27	0.29	0.28	0	0	0	0	0	5.33	4.60	6.40	2.31	2.15	2.53
				S29	0.69	1.81	1.69	1.7	1.70	2.06	0.54	0.31	0.33	0.32	0	0	0	0	0	5.38	4.64	6.63	2.32	2.15	2.57
				S30	0.7	1.52	1.94	1.93	1.94	1.94	0.53	0.47	0.46	0.47	0	0	0	0	0	4.68	4.26	6.54	2.16	2.06	2.56
				S31	0.77	1.31	2.2	2.26	2.23	2	0.35	0.58	0.61	0.60	0	0	0	0	0	5.11	4.48	7.28	2.26	2.12	2.70
				S32	0.72	1.38	2.03	2.03	2.03	1.9	0.43	0.43	0.43	0.43	0	0	0	0	0	4.85	3.98	6.54	2.20	1.99	2.56
				S33	0.67	1.27	2.14	2.14	2.14	1.9	0.48	0.57	0.54	0.56	0	0	0	0	0	4.65	4.15	6.64	2.16	2.04	2.58
				S34	0.7	1	2.37	2.38	2.38	1.98	0.25	0.66	0.68	0.67	0	0	0	0	0	5.11	4.43	7.13	2.26	2.11	2.67
				S35	0.79	1.22	2.1	2.22	2.16	1.96	0.24	0.61	0.65	0.63	0	0	0	0	0	4.67	4.30	6.78	2.16	2.07	2.60
				S36	0.71	0.89	2.34	2.39	2.37	1.97	0.16	0.69	0.73	0.71	0	0	0	0	0	4.86	4.41	6.89	2.20	2.10	2.62
				S37	0.71	1.11	2.37	2.31	2.34	1.99	0.24	0.76	0.77	0.77	0	0	0	0	0	4.88	4.60	7.21	2.21	2.15	2.69
				S38	0.7	1.23	2.14	2.14	2.14	2.01	0.21	0.59	0.62	0.61	0	0	0	0	0	5.11	4.45	6.58	2.26	2.11	2.57
				2	OK	B	3 Civco®	S1	0.08	0.19	2.38	2.37	2.38	1.2	0.07	0.63	0.61	0.62	0	0	0	0	4.35	1.83	5.68
S2	0.01	0.23	2.35					2.35	2.35	1.2	0.14	0.66	0.63	0.65	0	0	0	0	0	4.33	1.88	5.58	2.08	1.37	2.36
S3	-0.07	0.26	2.46					2.38	2.42	1.2	0.22	0.77	0.7	0.74	0	0	0	0	0	4.45	2.03	5.93	2.11	1.42	2.43
S4	-0.07	0.12	2.55					2.46	2.51	1.2	0.14	0.71	0.78	0.75	0	0	0	0	0	4.71	2.01	6.29	2.17	1.42	2.51
S6	-0.09	0.26	2.41					2.45	2.43	1.18	0.24	0.71	0.7	0.71	0	0	0	0	0	4.59	1.95	5.98	2.14	1.40	2.45
S7	-0.13	-0.2	2.48					2.46	2.47	1.14	0.14	0.8	0.78	0.79	0	0	0	0	0	4.54	1.94	6.15	2.13	1.39	2.48
S8	-0.1	-0.1	2.45					2.40	2.43	1.14	-0.07	0.74	0.71	0.73	0	0	0	0	0	4.43	1.83	5.90	2.11	1.35	2.43
S9	-0.09	-0.4	2.50					2.51	2.51	1.16	0.01	0.81	0.8	0.81	0	0	0	0	0	4.60	1.99	6.43	2.15	1.41	2.54
S10	-0.09	0.02	2.40					2.43	2.42	1.16	0.11	0.69	0.7	0.70	0	0	0	0	0	4.53	1.84	5.84	2.13	1.36	2.42
S11	-0.11	-0.1	2.44					2.45	2.45	1.12	0.06	0.76	0.78	0.77	0	0	0	0	0	4.34	1.85	6.00	2.08	1.36	2.45
S13	-0.04	0.08	2.44					2.46	2.45	1.19	0.09	0.71	0.72	0.72	0	0	0	0	0	4.52	1.94	6.01	2.13	1.39	2.45
S14	-0.02	0.09	2.44					2.47	2.46	1.22	0.14	0.71	0.73	0.72	0	0	0	0	0	4.55	2.03	6.04	2.13	1.42	2.46
S15	-0.06	0.01	2.47					2.48	2.48	1.19	0.11	0.76	0.76	0.76	0	0	0	0	0	4.51	2.01	6.13	2.12	1.42	2.48
S16	-0.04	0.12	2.49					2.47	2.48	1.2	0.17	0.73	0.74	0.74	0	0	0	0	0	4.59	2.01	6.17	2.14	1.42	2.48
S17	-0.08	-0	2.44					2.49	2.47	1.14	0.13	0.72	0.75	0.74	0	0	0	0	0	4.50	1.86	6.08	2.12	1.36	2.47
S18	0	0.05	2.50					2.47	2.49	1.2	0.12	0.71	0.7	0.71	0	0	0	0	0	4.61	1.95	6.18	2.15	1.40	2.49
S19	-0.07	-0.4	2.54					2.51	2.53	1.18	0	0.79	0.81	0.80	0	0	0	0	0	4.67	2.03	6.51	2.16	1.43	2.55
S20	-0.06	0.01	2.43					2.39	2.41	1.17	0.12	0.72	0.72	0.72	0	0	0	0	0	4.38	1.90	5.81	2.09	1.38	2.41
S21	-0.04	0.08	2.44					2.39	2.42	1.19	0.13	0.71	0.68	0.70	0	0	0	0	0	4.47	1.92	5.84	2.12	1.38	2.42
S22	-0.09	-0	2.47					2.41	2.44	1.17	0.11	0.76	0.74	0.75	0	0	0	0	0	4.46	1.94	5.96	2.11	1.39	2.44
S25	-0.12	0.17	2.40					2.38	2.39	1.15	0.18	0.74	0.73	0.74	0	0	0	0	0	4.35	1.90	5.76	2.09	1.38	2.40
S26	-0.06	-0.1	2.50					2.47	2.49	1.19	0.09	0.76	0.73	0.75	0	0	0	0	0	4.63	1.98	6.19	2.15	1.41	2.49
S27	-0.04	-0.1	2.37					2.42	2.40	1.18	0.01	0.71	0.75	0.73	0	0	0	0	0	4.28	1.93	5.75	2.07	1.39	2.40
S29	-0.07	0.06	2.40					2.37	2.39	1.17	0.11	0.72	0.71	0.72	0	0	0	0	0	4.33	1.89	5.70	2.08	1.38	2.39
S30	-0.01	0.02	2.43					2.41	2.42	1.21	0.14	0.72	0.72	0.72	0	0	0	0	0	4.39	2.00	5.86	2.10	1.41	2.42
S31	-0.03	0.12	2.36					2.37	2.37	1.21	0.17	0.7	0.68	0.69	0	0	0	0	0	4.35	1.97	5.61	2.08	1.40	2.37
S33	-0.06	-0	2.42					2.43	2.43	1.2	0.15	0.75	0.75	0.75</											

Pt no. Com.	Patient	Grains	sem.	M1					M2					M3				square root											
				x1	y1	z1A	z1L	Z1	x2	y2	z2A	z2L	Z2	x3	y3	z3A	z3L	Z3	M1M2	M2M3	M1M3	M1M2	M2M3	M1M3					
3	OK	C	3 Civco®	S8	0.4	-0.4	2.6	2.63	2.62	0.15	-1.7	2	2	2.00	0	0	0	0	0	2.24	6.88	7.12	1.50	2.62	2.67				
				S9	0.48	-0.2	2.58	2.61	2.60	0.23	-1.5	2.08	2.08	2.08	0	0	0	0	0	2.20	6.75	6.99	1.48	2.60	2.64				
				S10	0.48	-0.4	2.6	2.6	2.60	0.26	-1.7	2	1.96	1.98	0	0	0	0	0	2.18	6.95	7.15	1.47	2.64	2.67				
				S11	0.45	-0.1	2.61	2.62	2.62	0.16	-1.5	2.17	2.15	2.16	0	0	0	0	0	2.17	6.79	7.05	1.47	2.61	2.65				
				S12	0.45	-0.2	2.58	2.6	2.59	0.2	-1.6	2.04	2.04	2.04	0	0	0	0	0	2.21	6.76	6.97	1.49	2.60	2.64				
				S13	0.41	-0.3	2.6	2.63	2.62	0.15	-1.7	2.02	2.02	2.02	0	0	0	0	0	2.30	6.96	7.11	1.52	2.64	2.67				
				S14	0.45	-0.1	2.64	2.69	2.67	0.21	-1.6	2.16	2.18	2.17	0	0	0	0	0	2.32	7.19	7.32	1.52	2.68	2.71				
				S15	0.45	-0	2.64	2.63	2.64	0.18	-1.4	2.2	2.15	2.18	0	0	0	0	0	2.27	6.78	7.15	1.51	2.60	2.67				
				S16	0.44	-0.3	2.58	2.56	2.57	0.14	-1.7	2.07	2.06	2.07	0	0	0	0	0	2.31	7.04	6.87	1.52	2.65	2.62				
				S17	0.45	-0.1	2.59	2.64	2.62	0.21	-1.5	2.1	2.15	2.13	0	0	0	0	0	2.20	6.75	7.05	1.48	2.60	2.66				
				S18	0.47	-0.2	2.54	2.59	2.57	0.22	-1.6	1.99	2.05	2.02	0	0	0	0	0	2.24	6.72	6.86	1.50	2.59	2.62				
				S19	0.46	0.02	2.54	2.57	2.56	0.16	-1.4	2.15	2.22	2.19	0	0	0	0	0	2.13	6.65	6.74	1.46	2.58	2.60				
				S20	0.44	-0.4	2.53	2.53	2.53	0.16	-1.6	1.95	1.93	1.94	0	0	0	0	0	1.99	6.41	6.73	1.41	2.53	2.59				
				S21	0.52	-0.3	2.52	2.54	2.53	0.27	-1.6	1.96	1.97	1.97	0	0	0	0	0	2.07	6.43	6.75	1.44	2.54	2.60				
				S22	0.43	-0.1	2.56	2.59	2.58	0.19	-1.5	2.07	2.08	2.08	0	0	0	0	0	2.16	6.56	6.83	1.47	2.56	2.61				
				S23	0.51	-0.3	2.51	2.55	2.53	0.24	-1.6	1.99	1.98	1.99	0	0	0	0	0	2.01	6.49	6.75	1.42	2.55	2.60				
				S24	0.48	-0.4	2.55	2.56	2.56	0.21	-1.7	1.95	1.94	1.95	0	0	0	0	0	2.01	6.65	6.94	1.42	2.58	2.64				
				S25	0.49	-0.2	2.55	2.56	2.56	0.22	-1.5	2.03	2.02	2.03	0	0	0	0	0	1.99	6.40	6.82	1.41	2.53	2.61				
				S26	0.46	-0.2	2.5	2.53	2.52	0.12	-1.4	2.04	2.01	2.03	0	0	0	0	0	1.97	6.19	6.57	1.40	2.49	2.56				
				S27	0.43	-0.3	2.52	2.51	2.52	0.18	-1.5	1.99	1.97	1.98	0	0	0	0	0	1.91	6.20	6.57	1.38	2.49	2.56				
				S28	0.46	-0.3	2.51	2.53	2.52	0.18	-1.5	1.97	1.96	1.97	0	0	0	0	0	1.95	6.14	6.62	1.40	2.48	2.57				
				S29	0.47	-0.1	2.52	2.55	2.54	0.19	-1.4	2.05	2.03	2.04	0	0	0	0	0	1.94	6.13	6.66	1.39	2.48	2.58				
				S30	0.46	-0.2	2.49	2.55	2.52	0.2	-1.4	2	2.06	2.03	0	0	0	0	0	1.97	6.23	6.58	1.40	2.50	2.57				
				S31	0.43	-0.2	2.44	2.48	2.46	0.13	-1.4	1.99	2	2.00	0	0	0	0	0	1.82	5.93	6.26	1.35	2.43	2.50				
				S32	0.42	-0.4	2.45	2.45	2.45	0.14	-1.6	1.9	1.9	1.90	0	0	0	0	0	1.92	6.32	6.34	1.39	2.51	2.52				
				S33	0.43	-0.2	2.41	2.45	2.43	0.19	-1.5	1.92	1.93	1.93	0	0	0	0	0	1.88	5.90	6.14	1.37	2.43	2.48				
				S34	0.5	-0.2	2.41	2.45	2.43	0.23	-1.5	1.93	1.93	1.93	0	0	0	0	0	1.89	5.88	6.19	1.37	2.42	2.49				
				S35	0.41	-0.3	2.45	2.47	2.46	0.16	-1.5	1.91	1.89	1.90	0	0	0	0	0	1.82	5.92	6.32	1.35	2.43	2.51				
				S36	0.48	-0.2	2.4	2.44	2.42	0.22	-1.4	1.91	1.92	1.92	0	0	0	0	0	1.84	5.79	6.13	1.35	2.41	2.48				
				S38	0.45	-0.3	2.38	2.44	2.41	0.19	-1.5	1.89	1.91	1.90	0	0	0	0	0	1.74	5.87	6.10	1.32	2.42	2.47				
				S39	0.47	-0.3	2.42	2.43	2.43	0.17	-1.5	1.96	1.94	1.95	0	0	0	0	0	1.80	6.02	6.17	1.34	2.45	2.48				
				4	OK	D	3 Civco®	S1	0.73	1.21	3.42	3.43	3.43	0.03	-0.5	2.13	2.11	2.12	0	0	0	0	4.98	4.71	13.73	2.23	2.17	3.71	
								S2	0.73	1.1	3.34	3.43	3.39	0.01	-0.5	2.1	2.1	2.10	0	0	0	0	0	4.79	4.68	13.20	2.19	2.16	3.63
								S4	0.73	1.18	3.51	3.56	3.54	0.02	-0.5	2.14	2.15	2.15	0	0	0	0	0	5.39	4.89	14.42	2.32	2.21	3.80
								S5	0.69	1.4	3.41	3.44	3.43	-0	-0.4	2.15	2.14	2.15	0	0	0	0	0	5.36	4.75	14.17	2.32	2.18	3.76
								S6	0.73	1.09	3.53	3.58	3.56	0.01	-0.6	2.17	2.15	2.16	0	0	0	0	0	5.35	5.04	14.36	2.31	2.24	3.79
								S7	0.77	1.5	3.44	3.47	3.46	0.02	-0.4	2.17	2.2	2.19	0	0	0	0	0	5.79	4.93	14.78	2.41	2.22	3.84
								S8	0.72	1.16	3.53	3.57	3.55	0.03	-0.6	2.14	2.13	2.14	0	0	0	0	0	5.54	4.91	14.47	2.35	2.22	3.80
								S9	0.76	1.38	3.47	3.51	3.49	0.01	-0.4	2.18	2.17	2.18	0	0	0	0	0	5.53	4.91	14.66	2.35	2.22	3.83
S10	0.72	1.16	3.48					3.52	3.50	-0	-0.6	2.13	2.12	2.13	0	0	0	0	0	5.45	4.85	14.11	2.33	2.20	3.76				
S11	0.76	1.3	3.43					3.55	3.49	0.04	-0.5	2.15	2.16	2.16	0	0	0	0	0	5.54	4.90	14.45	2.35	2.21	3.80				
S12	0.71	1.16	3.49					3.53	3.51	0.03	-0.6	2.12	2.08	2.10	0	0	0	0	0	5.41	4.72	14.17	2.33	2.17	3.76				
S13	0.75	1.42	3.48					3.52	3.50	0.05	-0.4	2.17	2.15	2.16	0	0	0	0	0	5.67	4.84	14.83	2.38	2.20	3.85				
S14	0.73	1.41	3.44					3.51	3.48	0.01	-0.5	2.18	2.16	2.17	0	0	0	0	0	5.76	4.93	14.60	2.40	2.22	3.82				
S15	0.75	1.36	3.46					3.5	3.48	0.03	-0.5	2.15	2.16	2.16	0	0	0	0	0	5.62	4.87	14.52	2.37	2.21	3.81				
S16	0.83	1.39	3.44					3.45	3.45	0.06	-0.4	2.13	2.12	2.13	0	0	0	0	0	5.58	4.69	14.49	2.36	2.17	3.81				
S17	0.8	0.92	3.59					3.6	3.60	0.07	-0.7	2.09	2.07	2.08	0	0	0	0	0	5.49	4.84	14.41	2.34	2.20	3.80				
S18	0.76	1.28	3.46					3.49	3.48	0.03	-0.5	2.12	2.1	2.11	0	0	0	0	0	5.67	4.73	14.29	2.38	2.18	3.78				
S19	0.79	1.04	3.53					3.54	3.54	0.1	-0.7	2.04	2.07	2.06	0	0	0	0	0	5.52	4.66	14.20	2.35	2.16	3.77				
S20	0.77	1.32	3.45					3.53	3.49	0.02	-0.5	2.14	2.14	2.14	0	0	0	0	0	5.70	4.83	14.52	2.39	2.20	3.81				
S21	0.79	1.39	3.38					3.45	3.42	-0	-0.4	2.1	2.1	2.10	0	0	0	0	0	5.68	4.60	14.22	2.38	2.14	3.77				
S22	0.79	0.93	3.58					3.6	3.59	0.03	-0.7	2.08	2.07	2.08	0	0	0	0	0	5.56	4.81	14.38	2.36	2.19	3.79				
S23	0.74	1.22	3.47					3.5	3.49	0.08	-0.6	2.08	2.07	2.08	0	0	0	0	0	5.56	4.61	14.18	2.36	2.15	3.77				
S24	0.73	1.25	3.58					3.59	3.59	0.07	-0.6	2.1	2.14	2.12	0	0	0	0	0	5.89	4.82	14.95	2.43	2.20	3.87				
S25	0.8	1.12	3.46					3.58	3.52	0.07	-0.6	2.11	2.1	2.11	0	0	0	0	0	5.49	4.80	14.28	2.34	2.19	3.78				
S26	0.86	1.82	3.3					3.25	3.28	0.09	-0.2	2.22	2.16	2.19	0	0	0	0	0	5.81	4.84	14.78	2.41	2.20	3.84				
S27	0.8	1.02	3.54					3.59	3.57	0.1	-0.7	2.07	2.07	2.07	0	0	0	0	0	5.51	4.72	14.39	2.35	2.17	3.79				
S28	0.83	0.88	3.6					3.64	3.62	0.09	-0.8	2.07	2.07	2.07	0	0	0	0	0	5.64	4.87	14.57	2.37	2.21	3.82				
S29	0.79	1.03	3.57					3.6	3.59	0.05	-0.6	2.09	2.07	2.08	0	0	0	0	0	5.54	4.71	14.54	2.35	2.17	3.81				
S30	0.77	1.1	3.48					3.53	3.51	0.07	-0.6	2.08	2.07	2.08	0	0	0	0	0	5.56	4.72	14.09	2.36	2.17	3.75				
S31	0.78	1.22	3.48					3.53	3.51	0.08	-0.6	2.09	2.11	2.10	0	0	0	0	0	5.67	4.74	14.38	2.38	2.18	3.79				
S32	0.75	1.22	3.43					3.49	3.46	0.07	-0.5	2.08	2.06	2.07	0	0	0	0	0	5.49	4.58	14.02	2.34	2.14	3.74				
S33	0.81	1.06	3.5					3.51	3.51	0.1	-0.7	2.07	2.05	2.06	0	0	0	0	0	5.52	4.68	14.06	2.35	2.16	3.75				
S34	0.78	1.34	3.45					3.46	3.46	0.09	-0.5	2.11	2.1	2.11	0	0	0	0	0	5.54	4.65	14.34	2.35	2.16	3.79				
S35	0.75																												

Pt no. Com.	Patient	Grains	sem.	M1					M2					M3					square root					
				x1	y1	z1A	z1L	Z1	x2	y2	z2A	z2L	Z2	x3	y3	z3A	z3L	Z3	M1M2	M2M3	M1M3	M1M2	M2M3	M1M3
5	OK	E	3 Civro®	S7	2.3	0.43	2.67	2.66	2.67	0.85	-0.6	2.33	2.35	2.34	0	0	0	0	3.21	6.52	12.58	1.79	2.55	3.55
				S8	2.29	0.49	2.61	2.66	2.64	0.87	-0.4	2.27	2.29	2.28	0	0	0	0	3.01	6.15	12.43	1.73	2.48	3.53
				S9	2.24	0.68	2.55	2.56	2.56	0.85	-0.4	2.3	2.28	2.29	0	0	0	0	3.10	6.10	12.01	1.76	2.47	3.47
				S10	2.32	0.74	2.5	2.55	2.53	0.9	-0.3	2.3	2.3	2.30	0	0	0	0	3.11	6.18	12.31	1.76	2.49	3.51
				S11	2.25	0.56	2.64	2.68	2.66	0.87	-0.5	2.32	2.33	2.33	0	0	0	0	3.04	6.37	12.45	1.74	2.52	3.53
				S12	2.19	0.83	2.58	2.6	2.59	0.78	-0.2	2.37	2.38	2.38	0	0	0	0	3.10	6.29	12.19	1.76	2.51	3.49
				S13	2.25	0.82	2.61	2.61	2.61	0.84	-0.2	2.33	2.3	2.32	0	0	0	0	3.08	6.10	12.55	1.75	2.47	3.54
				S14	2.26	0.58	2.61	2.63	2.62	0.84	-0.4	2.32	2.27	2.30	0	0	0	0	3.01	6.10	12.31	1.73	2.47	3.51
				S15	2.32	0.59	2.59	2.59	2.59	0.89	-0.4	2.3	2.3	2.30	0	0	0	0	3.03	6.21	12.44	1.74	2.49	3.53
				S16	2.16	0.47	2.64	2.66	2.65	0.8	-0.5	2.33	2.28	2.31	0	0	0	0	2.85	6.17	11.91	1.69	2.48	3.45
				S20	2.31	0.49	2.61	2.64	2.63	0.8	-0.4	2.4	2.38	2.39	0	0	0	0	3.20	6.55	12.47	1.79	2.56	3.53
				S21	2.18	0.62	2.58	2.57	2.58	0.79	-0.3	2.35	2.32	2.34	0	0	0	0	2.84	6.17	11.77	1.68	2.48	3.43
				S22	2.24	0.45	2.66	2.66	2.66	0.82	-0.5	2.35	2.34	2.35	0	0	0	0	2.98	6.40	12.30	1.73	2.53	3.51
				S23	2.26	0.19	2.57	2.73	2.65	0.81	-0.8	2.31	2.36	2.34	0	0	0	0	3.09	6.67	12.17	1.76	2.58	3.49
				S24	2.45	0.23	2.62	2.61	2.62	0.84	-0.7	2.36	2.34	2.35	0	0	0	0	3.53	6.72	12.89	1.88	2.59	3.59
				S25	2.17	0.69	2.54	2.59	2.57	0.75	-0.2	2.29	2.33	2.31	0	0	0	0	2.87	5.94	11.76	1.70	2.44	3.43
				S26	2.22	0.67	2.55	2.56	2.56	0.84	-0.2	2.31	2.3	2.31	0	0	0	0	2.78	6.07	11.91	1.67	2.46	3.45
				S27	2.24	0.61	2.5	2.5	2.50	0.82	-0.3	2.31	2.29	2.30	0	0	0	0	2.92	6.06	11.64	1.71	2.46	3.41
				S28	2.28	0.61	2.54	2.59	2.57	0.82	-0.3	2.33	2.31	2.32	0	0	0	0	3.09	6.17	12.15	1.76	2.48	3.49
				S29	2.28	0.66	2.49	2.53	2.51	0.86	-0.3	2.3	2.31	2.31	0	0	0	0	2.94	6.13	11.93	1.72	2.48	3.45
				S30	2.18	0.84	2.54	2.54	2.54	0.72	-0.1	2.31	2.3	2.31	0	0	0	0	3.07	5.84	11.91	1.75	2.42	3.45
				S31	2.31	0.39	2.65	2.63	2.64	0.71	-0.6	2.4	2.38	2.39	0	0	0	0	3.54	6.54	12.46	1.88	2.56	3.53
				S32	2.21	0.71	2.48	2.48	2.48	0.79	-0.2	2.31	2.3	2.31	0	0	0	0	2.89	5.98	11.54	1.70	2.45	3.40
				S33	2.2	0.45	2.57	2.59	2.58	0.76	-0.5	2.31	2.31	2.31	0	0	0	0	3.03	6.15	11.70	1.74	2.48	3.42
				S34	2.46	0.22	2.51	2.52	2.52	0.71	-0.7	2.29	2.27	2.28	0	0	0	0	4.02	6.24	12.43	2.01	2.50	3.52
				S35	2.34	0.99	2.28	2.3	2.29	0.84	0.07	2.23	2.21	2.22	0	0	0	0	3.10	5.64	11.70	1.76	2.37	3.42
				S36	2.32	0.89	2.29	2.28	2.29	0.8	0.01	2.23	2.22	2.23	0	0	0	0	3.09	5.59	11.40	1.76	2.36	3.38
				S37	2.27	0.64	2.47	2.49	2.48	0.77	-0.2	2.3	2.29	2.30	0	0	0	0	3.06	5.92	11.71	1.75	2.43	3.42
				S38	2.29	0.86	2.29	2.29	2.29	0.81	-0.1	2.26	2.24	2.25	0	0	0	0	3.04	5.72	11.23	1.74	2.39	3.35
				S39	2.24	0.76	2.41	2.41	2.41	0.77	-0.2	2.31	2.28	2.30	0	0	0	0	3.10	5.90	11.40	1.76	2.43	3.38

Annexe n°8: Feuille de calcul des données brutes et distances inter grains pour la cohorte « grain strié »

Pt no.	Coments	Patient	Grains	Sem	Date	M1					M2					M3					square root							
						x1	y1	z1A	z1L	Z1	x2	y2	z2A	z2L	Z2	x3	y3	z3A	z3L	Z3	M1M2	M2M3	M1M3	M1M2	M2M3	M1M3		
1	OK	F	3 Mick®	S2	07 fev 2013	0.3	1.55	0.4	0.38	0.39	3.31	-0.11	0.51	0.51	0.51	0	0	0	0	0	0	11.83	11.23	2.64	3.44	3.35	1.63	
				S2	08 fev 2013	0.3	1.52	0.36	0.39	0.38	3.34	-0.14	0.56	0.59	0.58	0	0	0	0	0	0	0	12.04	11.51	2.54	3.47	3.39	1.59
				S3	12 fev 2013	0.27	1.54	0.38	0.38	0.38	3.28	-0.08	0.56	0.56	0.56	0	0	0	0	0	0	0	11.72	11.08	2.59	3.42	3.33	1.61
				S3	15 fev 2013	0.19	1.48	0.37	0.4	0.39	3.25	-0.13	0.67	0.68	0.68	0	0	0	0	0	0	0	12.04	11.04	2.37	3.47	3.32	1.54
				S4	18 fev 2013	0.21	1.46	0.37	0.33	0.35	3.28	-0.13	0.62	0.62	0.62	0	0	0	0	0	0	0	12.03	11.16	2.30	3.47	3.34	1.52
				S4	19 fev 2013	0.2	1.49	0.27	0.29	0.28	3.24	-0.09	0.62	0.62	0.62	0	0	0	0	0	0	0	11.85	10.89	2.34	3.44	3.30	1.53
				S4	20 fev 2013	0.09	1.57	0.32	0.31	0.32	3.22	0.09	0.45	0.48	0.47	0	0	0	0	0	0	0	12.01	10.59	2.57	3.47	3.25	1.60
				S5	28 fev 2013	0.07	1.42	0.32	0.29	0.31	3.14	-0.04	0.58	0.56	0.57	0	0	0	0	0	0	0	11.63	10.19	2.11	3.41	3.19	1.45
				S7	11-Mar-13	0.08	1.36	0.3	0.29	0.30	3.04	-0.08	0.58	0.59	0.59	0	0	0	0	0	0	0	10.92	9.59	1.94	3.30	3.10	1.39
S8	18-Mar-13	0.06	1.35	0.23	0.23	0.23	3	-0.07	0.53	0.54	0.54	0	0	0	0	0	0	0	10.75	9.29	1.88	3.28	3.05	1.37				
2	OK	G	3 Mick®	S1	14-Jan-13	-2.8	0.7	1.07	1.06	1.07	-2	-1.33	0.13	0.15	0.14	0	0	0	0	0	5.58	5.91	9.52	2.36	2.43	3.09		
				S2	25-Jan-13	-2.7	0.85	0.88	0.89	0.89	-2	-1.39	0.36	0.37	0.37	0	0	0	0	0	0	5.72	6.15	8.69	2.39	2.48	2.95	
				S3	28-Jan-13	-2.7	0.69	1	1.04	1.02	-2	-1.39	0.14	0.21	0.18	0	0	0	0	0	0	5.50	6.00	8.75	2.35	2.45	2.96	
				S3	29-Jan-13	-2.8	0.38	1.22	1.17	1.20	-2	-1.4	-0.1	0	-0.03	0	0	0	0	0	0	5.28	5.84	9.13	2.30	2.42	3.02	
				S3	30-Jan-13	-2.7	0.68	0.91	0.93	0.92	-2	-1.38	0.1	0.15	0.13	0	0	0	0	0	0	5.35	5.80	8.38	2.31	2.41	2.90	
				S3	01 fev 2013	-2.7	0.77	0.9	0.91	0.91	-2	-1.36	0.17	0.19	0.18	0	0	0	0	0	0	5.54	5.88	8.65	2.35	2.43	2.94	
				S4	05 fev 2013	-2.8	0.61	0.94	0.93	0.94	-2	-1.42	0.15	0.18	0.17	0	0	0	0	0	0	5.34	5.96	8.92	2.31	2.44	2.99	
				S4	06 fev 2013	-2.7	0.7	0.88	0.88	0.88	-2	-1.35	0.04	0.07	0.06	0	0	0	0	0	0	5.42	5.83	7.82	2.33	2.41	2.95	
				S4	8 fev 2013	-2.7	0.81	0.85	0.86	0.86	-2	-1.36	0.29	0.35	0.32	0	0	0	0	0	0	5.50	5.91	8.68	2.35	2.43	2.95	
				S5	14 fev 2013	-2.8	0.57	1.08	1.06	1.07	-2	-1.4	0.1	0.13	0.12	0	0	0	0	0	0	5.43	5.85	9.14	2.33	2.42	3.02	
				S6	18 fev 2013	-2.7	0.85	0.88	0.85	0.87	-2	-1.36	0.23	0.34	0.29	0	0	0	0	0	0	5.74	5.77	8.65	2.40	2.40	2.94	
				S6	19 fev 2013	-2.7	0.78	0.92	0.93	0.93	-2	-1.33	0.15	0.19	0.17	0	0	0	0	0	0	5.54	5.64	8.65	2.35	2.37	2.94	
				S7	26 fev 2013	-2.7	0.81	0.9	0.93	0.92	-1.9	-1.26	0.22	0.28	0.25	0	0	0	0	0	0	5.27	5.41	8.68	2.30	2.33	2.95	
				S8	04-Mar-13	-2.6	0.74	0.89	0.91	0.90	-1.9	-1.29	0.24	0.28	0.26	0	0	0	0	0	0	5.02	5.27	8.01	2.24	2.29	2.83	
S8	07-Mar-13	-2.6	0.81	0.86	0.93	0.90	-1.9	-1.27	0.42	0.4	0.41	0	0	0	0	0	0	5.09	5.28	8.22	2.26	2.30	2.87					
S9	11-Mar-13	-2.6	0.78	0.92	0.98	0.95	-1.9	-1.28	0.34	0.36	0.35	0	0	0	0	0	0	5.09	5.37	8.27	2.26	2.32	2.88					
3	OK	H	3 Mick®	S1	03-Jan-13	-0.2	3.07	0.66	0.66	0.66	3.51	3.67	0.49	0.52	0.51	0	0	0	0	0	14.37	26.04	9.91	3.79	5.10	3.15		
				S2	08-Jan-13	-0.2	3	0.78	0.7	0.74	3.29	3.4	0.8	0.77	0.79	0	0	0	0	0	0	12.06	23.00	9.57	3.47	4.80	3.09	
				S2	10-Jan-13	-0.2	2.91	0.94	0.91	0.93	3.42	3.24	0.98	0.96	0.97	0	0	0	0	0	0	13.07	23.13	9.36	3.62	4.81	3.06	
				S5	29-Jan-13	-0.3	2.52	0.92	0.87	0.90	3.5	2.97	0.98	0.87	0.93	0	0	0	0	0	0	14.87	21.93	7.26	3.86	4.68	2.69	
				S5	30-Jan-13	-0.2	2.63	0.75	0.75	0.75	3.39	3.06	0.69	0.68	0.69	0	0	0	0	0	0	13.15	21.32	7.52	3.63	4.62	2.74	
				S6	08 fev 2013	-0.2	2.74	0.63	0.62	0.63	3.51	3.27	0.43	0.42	0.43	0	0	0	0	0	0	14.23	23.19	7.95	3.77	4.82	2.82	
				S7	15 fev 2013	-0.3	2.74	0.64	0.61	0.63	3.34	3.31	0.46	0.42	0.44	0	0	0	0	0	0	13.54	22.31	7.98	3.68	4.72	2.83	
				S8	18 fev 2013	-0.2	2.83	0.58	0.6	0.59	3.48	3.35	0.43	0.44	0.44	0	0	0	0	0	0	13.62	23.52	8.39	3.69	4.85	2.90	
				S8	19 fev 2013	-0.3	2.75	0.75	0.74	0.75	3.38	3.22	0.63	0.62	0.63	0	0	0	0	0	0	13.41	22.18	8.18	3.66	4.71	2.86	
				S10	04-Mar-13	-0.2	2.89	0.63	0.66	0.65	3.34	3.38	0.47	0.53	0.50	0	0	0	0	0	0	12.65	22.83	8.80	3.56	4.78	2.97	
4	OK	I	3 Mick®	S1	23-Nov-12	0.39	1.55	0.98	0.99	0.99	2.87	-1.15	1.83	1.82	1.83	0	0	0	0	0	14.15	12.89	3.52	3.76	3.59	1.88		
				S2	29-Nov-12	0.38	1.61	1.08	1.09	1.09	2.89	-1.15	2	2.01	2.01	0	0	0	0	0	0	14.76	13.69	3.91	3.84	3.70	1.98	
				S3	4 dec 2012	0.48	1.62	1.09	1.06	1.08	2.92	-1.22	1.86	1.85	1.86	0	0	0	0	0	0	14.63	13.46	4.01	3.82	3.67	2.00	
				S3	5 dec 2012	0.43	1.59	1.13	1.14	1.14	2.8	-1.28	2.06	2.04	2.05	0	0	0	0	0	0	14.69	13.68	4.00	3.83	3.70	2.00	
				S4	10 dec 2012	0.36	1.64	1.06	1.02	1.04	2.78	-1.21	2.06	2.03	2.05	0	0	0	0	0	0	14.99	13.37	3.90	3.87	3.66	1.98	
				S4	11 dec 2012	0.37	1.63	1.08	1.06	1.07	2.89	-1.18	1.95	1.95	1.95	0	0	0	0	0	0	15.02	13.55	3.94	3.88	3.68	1.98	
				S4	13 dec 2012	0.36	1.64	1	0.99	1.00	2.87	-1.16	1.93	1.93	1.93	0	0	0	0	0	0	15.01	13.31	3.81	3.87	3.65	1.95	
				S5	17 dec 2012	0.39	1.59	1.09	1.08	1.09	2.74	-1.32	2	1.99	2.00	0	0	0	0	0	0	14.82	13.23	3.86	3.85	3.64	1.96	
				S5	19 dec 2012	0.38	1.57	1.14	1.13	1.14	2.96	-1.23	1.82	1.8	1.81	0	0	0	0	0	0	14.95	13.55	3.90	3.87	3.68	1.97	
				S5	20 dec 2012	0.34	1.59	1.09	1.07	1.08	2.84	-1.22	1.97	1.95	1.96	0	0	0	0	0	0	14.92	13.40	3.81	3.86	3.66	1.95	
				S5	21 dec 2012	0.36	1.62	1.06	0.99	1.03	2.9	-1.11	1.87	1.84	1.86	0	0	0	0	0	0	14.59	13.08	3.80	3.82	3.62	1.95	
				S6	24 dec 2012	0.37	1.62	0.94	0.92	0.93	2.91	-1.13	1.84	1.84	1.84	0	0	0	0	0	0	14.84	13.13	3.63	3.85	3.62	1.90	
				S6	28 dec 2012	0.38	1.69	0.86	0.85	0.86	2.82	-1.02	1.91	1.89	1.90	0	0	0	0	0	0	14.39	12.60	3.73	3.79	3.55	1.93	
				S7	31 dec 2012	0.32	1.71	0.82	0.76	0.79	2.8	-0.82	1.83	1.82	1.83	0	0	0	0	0	0	13.62	11.84	3.65	3.69	3.44	1.91	
				S7	02-Jan-13	0.33	1.69	0.85	0.8	0.83	2.74	-0.95	1.91	1.86	1.89	0	0	0	0	0	0	13.90	11.96	3.65	3.73	3.46	1.91	
				S7	03-Jan-13	0.27	1.68	0.84	0.81	0.83	2.71	-0.87																

Pt no.	Coments	Patient	Grains	Sem	Date	M1					M2					M3					square root														
						x1	y1	z1A	z1L	Z1	x2	y2	z2A	z2L	Z2	x3	y3	z3A	z3L	Z3	M1M2	M2M3	M1M3	M1M2	M2M3	M1M3									
					S8	14-May-13	-0.5	1.29	2.4	2.38	2.39	-0.4	-0.13	0.7	0.67	0.69	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4.93	0.66	7.59	2.22	0.81	2.75			
					S9	21-May-13	-0.4	1.25	2.34	2.3	2.32	-0.4	-0.18	0.7	0.7	0.70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4.67	0.65	7.12	2.16	0.81	2.67			
					S9	23-May-13	-0.4	1.39	2.28	2.3	2.29	-0.4	-0.11	0.7	0.71	0.71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4.76	0.65	7.31	2.18	0.81	2.70			
					S10	27-May-13	-0.4	1.32	2.31	2.23	2.27	-0.3	-0.16	0.73	0.69	0.71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4.63	0.65	7.08	2.15	0.80	2.66			
7	OK	J	3 Micks		S1	23-Apr-13	-0.6	0.99	2.28	2.26	2.27	3.78	1.25	1.34	1.36	1.35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	19.84	17.67	6.46	4.45	4.20	2.54			
					S2	29-Apr-13	-0.5	1.25	2.12	2.11	2.12	3.96	1.32	1.26	1.24	1.25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20.64	18.99	6.29	4.54	4.36	2.51	
					S2	02-May-13	-0.4	1.42	2.07	2.08	2.08	3.73	1.52	1.3	1.27	1.29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18.02	17.87	6.52	4.25	4.23	2.55	
					S4	13-May-13	-0.4	1.26	2.16	2.13	2.15	3.86	1.22	1.23	1.15	1.19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	19.15	17.80	6.36	4.38	4.22	2.52
					S4	17-May-13	-0.4	1.34	2.09	2.06	2.08	3.8	1.24	1.16	1.11	1.14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18.70	17.27	6.28	4.32	4.16	2.51
					S5	23-May-13	-0.4	1.45	2.07	1.92	2.00	3.78	1.31	1.5	1.25	1.38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18.04	17.90	6.26	4.25	4.23	2.50
					S6	27-May-13	-0.4	1.29	1.98	1.97	1.98	3.81	1.19	1.19	1.16	1.18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18.04	17.31	5.69	4.25	4.16	2.39
					S7	03-Jun-13	-0.3	1.19	1.9	1.85	1.88	3.85	1.05	1.46	1.42	1.44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17.51	18.00	5.03	4.19	4.24	2.24
					S7	04-Jun-13	-0.3	1.23	1.86	1.85	1.86	3.82	1.12	1.37	1.38	1.38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17.13	17.74	5.04	4.14	4.21	2.24
					S9	18-Jun-13	-0.3	1.38	1.87	1.84	1.86	3.75	1.29	1.37	1.36	1.37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16.89	17.59	5.45	4.11	4.19	2.34

Annexe n°9 : Feuille de calcul des variations de distance interfraction D_{var} pour la cohorte « grain lisse »

Variation de la distance interfraction par rapport J0 (cm)							
Grains lisses (Mick®)							
square root							
Patient	Semaine	M1M2	Variation	M2M3	Variation	M1M3	Variation
F	S2	3.44	0.00	3.35	0.00	1.63	0.00
	S2	3.47	0.03	3.39	0.04	1.59	-0.03
	S3	3.42	-0.02	3.33	-0.02	1.61	-0.02
	S3	3.47	0.03	3.32	-0.03	1.54	-0.09
	S4	3.47	0.03	3.34	-0.01	1.52	-0.11
	S4	3.44	0.00	3.30	-0.05	1.53	-0.10
	S4	3.47	0.03	3.25	-0.10	1.60	-0.02
	S5	3.41	-0.03	3.19	-0.16	1.45	-0.17
	S7	3.30	-0.13	3.10	-0.25	1.39	-0.23
S8	3.28	-0.16	3.05	-0.30	1.37	-0.26	
G	S1	2.36	0.00	2.43	0.00	3.09	0.00
	S2	2.39	0.03	2.48	0.05	2.95	-0.14
	S3	2.35	-0.01	2.45	0.02	2.96	-0.13
	S3	2.30	-0.06	2.42	-0.01	3.02	-0.07
	S3	2.31	-0.05	2.41	-0.02	2.90	-0.19
	S3	2.35	-0.01	2.43	0.00	2.94	-0.15
	S4	2.31	-0.05	2.44	0.01	2.99	-0.10
	S4	2.33	-0.03	2.41	-0.02	2.95	-0.14
	S4	2.35	-0.01	2.43	0.00	2.95	-0.14
	S5	2.33	-0.03	2.42	-0.01	3.02	-0.07
	S6	2.40	0.04	2.40	-0.03	2.94	-0.15
	S6	2.35	-0.01	2.37	-0.06	2.94	-0.15
	S7	2.30	-0.06	2.33	-0.10	2.95	-0.14
	S8	2.24	-0.12	2.29	-0.14	2.83	-0.26
	S8	2.26	-0.10	2.30	-0.13	2.87	-0.22
S9	2.26	-0.10	2.32	-0.11	2.88	-0.21	
H	S1	3.79	0.00	5.10	0.00	3.15	0.00
	S2	3.47	-0.32	4.80	-0.30	3.09	-0.06
	S2	3.62	-0.17	4.81	-0.29	3.06	-0.09
	S5	3.86	0.07	4.68	-0.42	2.69	-0.46
	S5	3.63	-0.16	4.62	-0.48	2.74	-0.41
	S6	3.77	-0.02	4.82	-0.28	2.82	-0.33
	S7	3.68	-0.11	4.72	-0.38	2.83	-0.32
	S8	3.69	-0.10	4.85	-0.25	2.90	-0.25
	S8	3.66	-0.13	4.71	-0.39	2.86	-0.29
	S10	3.56	-0.23	4.78	-0.32	2.97	-0.18
I	S1	3.76	0.00	3.59	0.00	1.88	0.00
	S2	3.84	0.08	3.70	0.11	1.98	0.10
	S3	3.82	0.06	3.67	0.08	2.00	0.12
	S3	3.83	0.07	3.70	0.11	2.00	0.12
	S4	3.87	0.11	3.66	0.07	1.98	0.10
	S4	3.88	0.12	3.68	0.09	1.98	0.10
	S4	3.87	0.11	3.65	0.06	1.95	0.07
	S5	3.85	0.09	3.64	0.05	1.96	0.08
	S5	3.87	0.11	3.68	0.09	1.97	0.09
	S5	3.86	0.10	3.66	0.07	1.95	0.07
	S5	3.82	0.06	3.62	0.03	1.95	0.07
	S6	3.85	0.09	3.62	0.03	1.90	0.02
	S6	3.79	0.03	3.55	-0.04	1.93	0.05
	S7	3.69	-0.07	3.44	-0.15	1.91	0.03
	S7	3.73	-0.03	3.46	-0.13	1.91	0.03
	S7	3.67	-0.09	3.39	-0.20	1.89	0.01
	S8	3.74	-0.02	3.46	-0.13	1.93	0.05
	S8	3.76	0.00	3.51	-0.08	1.89	0.01
	S8	3.69	-0.07	3.46	-0.13	1.94	0.06
	S9	3.72	-0.04	3.47	-0.12	1.97	0.09
S10	3.67	-0.09	3.34	-0.25	1.89	0.01	
J	S1	2.29	0.00	2.47	0.00	4.21	0.00
	S1	2.37	0.08	2.54	0.07	4.27	0.06
	S1	2.41	0.12	2.64	0.17	4.36	0.15
	S3	2.37	0.08	2.55	0.08	4.32	0.11
	S4	2.32	0.03	2.55	0.08	4.21	0.00
	S5	2.37	0.08	2.58	0.11	4.30	0.09
	S5	2.37	0.08	2.58	0.11	4.22	0.01
	S6	2.32	0.03	2.54	0.07	4.24	0.03
	S7	2.25	-0.04	2.48	0.01	4.15	-0.06
S8	2.20	-0.09	2.42	-0.05	4.12	-0.09	
	S2	2.34	0.00	0.92	0.00	2.93	0.00
	S5	2.18	-0.16	0.86	-0.06	2.71	-0.22
	S6	2.23	-0.11	0.86	-0.06	2.78	-0.15

Patient	Semaine	M1M2	Variation	M2M3	Variation	M1M3	Variation	
K	S6	2.21	-0.13	0.85	-0.07	2.76	-0.17	
	S6	2.27	-0.07	0.84	-0.08	2.82	-0.11	
	S7	2.21	-0.13	0.84	-0.08	2.75	-0.18	
	S7	2.07	-0.27	0.82	-0.10	2.59	-0.34	
	S8	2.22	-0.12	0.81	-0.11	2.75	-0.18	
	S9	2.16	-0.18	0.81	-0.11	2.67	-0.26	
	S9	2.18	-0.16	0.81	-0.11	2.70	-0.23	
	S10	2.15	-0.19	0.80	-0.12	2.66	-0.27	
	L	S1	4.45	0.00	4.20	0.00	2.54	0.00
		S2	4.54	0.09	4.36	0.16	2.51	-0.03
S2		4.25	-0.20	4.23	0.03	2.55	0.01	
S4		4.38	-0.07	4.22	0.02	2.52	-0.02	
S4		4.32	-0.13	4.16	-0.04	2.51	-0.03	
S5		4.25	-0.20	4.23	0.03	2.50	-0.04	
S6		4.25	-0.20	4.16	-0.04	2.39	-0.15	
S7		4.19	-0.26	4.24	0.04	2.24	-0.30	
S7		4.14	-0.31	4.21	0.01	2.24	-0.30	
S9		4.11	-0.34	4.19	-0.01	2.34	-0.20	

Annexe n°10 : Feuille de calcul des variations de distance interfraction D_{var} pour la cohorte « grain strié »

Variation de la distance interfraction par rapport J0 (cm)								
Grains striés (CIVCO®)								
square root								
Patient	Séance	M1M2	variation	M2M3	variation	M1M3	variation	
A	S1	2.46	0.00	2.22	0.00	2.58	0.00	
	S2	2.57	0.11	2.25	0.03	2.64	0.06	
	S3	2.56	0.10	2.29	0.07	2.75	0.17	
	S4	2.58	0.12	2.35	0.13	2.74	0.16	
	S5	2.57	0.11	2.36	0.14	2.77	0.19	
	S6	2.60	0.14	2.35	0.13	2.77	0.19	
	S7	2.44	-0.02	2.27	0.05	2.68	0.10	
	S9	2.46	0.00	2.24	0.02	2.68	0.10	
	S10	2.47	0.01	2.29	0.07	2.77	0.19	
	S11	2.48	0.02	2.24	0.02	2.65	0.07	
	S12	2.41	-0.05	2.22	0.00	2.68	0.10	
	S13	2.45	-0.01	2.24	0.02	2.64	0.06	
	S14	2.41	-0.05	2.25	0.03	2.67	0.09	
	S15	2.43	-0.03	2.26	0.04	2.69	0.11	
	S16	2.39	-0.07	2.25	0.03	2.67	0.09	
	S17	2.33	-0.13	2.19	-0.03	2.63	0.05	
	S18	2.38	-0.08	2.22	0.00	2.67	0.09	
	S19	2.40	-0.06	2.22	0.00	2.66	0.08	
	S20	2.44	-0.02	2.26	0.04	2.68	0.10	
	S21	2.37	-0.09	2.18	-0.04	2.58	0.00	
	S22	2.44	-0.02	2.18	-0.04	2.67	0.09	
	S23	2.45	-0.01	2.14	-0.08	2.58	0.00	
	S24	2.43	-0.03	2.21	-0.01	2.65	0.07	
	S25	2.48	0.02	2.18	-0.04	2.70	0.12	
	S26	2.43	-0.03	2.16	-0.06	2.69	0.11	
	S27	2.42	-0.04	2.21	-0.01	2.59	0.01	
	S28	2.31	-0.15	2.15	-0.07	2.53	-0.05	
	S29	2.32	-0.14	2.15	-0.07	2.57	-0.01	
	S30	2.16	-0.30	2.06	-0.16	2.56	-0.02	
	S31	2.26	-0.20	2.12	-0.10	2.70	0.12	
	S32	2.20	-0.26	1.99	-0.23	2.56	-0.02	
	S33	2.16	-0.30	2.04	-0.18	2.58	0.00	
	S34	2.26	-0.20	2.11	-0.11	2.67	0.09	
	S35	2.16	-0.30	2.07	-0.15	2.60	0.02	
	S36	2.20	-0.26	2.10	-0.12	2.62	0.04	
	S37	2.21	-0.25	2.15	-0.07	2.69	0.11	
	S38	2.26	-0.20	2.11	-0.11	2.57	-0.01	
	B	S1	2.09	0.00	1.35	0.00	1.44	0.00
S2		2.08	-0.01	1.37	0.02	1.44	0.00	
S3		2.11	0.02	1.42	0.07	1.45	0.01	
S4		2.17	0.08	1.42	0.07	1.47	0.03	
S6		2.14	0.05	1.40	0.05	1.46	0.02	
S7		2.13	0.04	1.39	0.04	1.46	0.02	
S8		2.11	0.02	1.35	0.00	1.45	0.01	
S9		2.15	0.06	1.41	0.06	1.46	0.02	
S10		2.13	0.04	1.36	0.01	1.46	0.02	
S11		2.08	-0.01	1.36	0.01	1.44	0.00	
S13		2.13	0.04	1.39	0.04	1.46	0.02	
S14		2.13	0.04	1.42	0.07	1.46	0.02	
S15		2.12	0.03	1.42	0.07	1.46	0.02	
S16		2.14	0.05	1.42	0.07	1.46	0.02	
S17		2.12	0.03	1.36	0.01	1.46	0.02	
S18		2.15	0.06	1.40	0.05	1.47	0.03	
S19		2.16	0.07	1.43	0.08	1.47	0.03	
S20		2.09	0.00	1.38	0.03	1.45	0.01	
S21		2.12	0.03	1.38	0.03	1.45	0.01	
S22		2.11	0.02	1.39	0.04	1.45	0.01	
S25		2.09	0.00	1.38	0.03	1.44	0.00	
S26		2.15	0.06	1.41	0.06	1.47	0.03	
S27		2.07	-0.02	1.39	0.04	1.44	0.00	
S29		2.08	-0.01	1.38	0.03	1.44	0.00	
S30		2.10	0.01	1.41	0.06	1.45	0.01	
S31		2.08	-0.01	1.40	0.05	1.44	0.00	
S33		2.10	0.01	1.42	0.07	1.45	0.01	
S35		2.08	-0.01	1.41	0.06	1.44	0.00	
S36		2.05	-0.04	1.40	0.05	1.43	-0.01	
S37		2.08	-0.01	1.37	0.02	1.44	0.00	
S38		2.06	-0.03	1.38	0.03	1.44	0.00	
		S1	1.49	0.00	2.58	0.00	2.62	0.00
		S2	1.45	-0.04	2.55	-0.03	2.59	-0.03
		S3	1.48	-0.01	2.58	0.00	2.60	-0.02
		S4	1.50	0.01	2.65	0.07	2.63	0.01
		S5	1.47	-0.02	2.61	0.03	2.64	0.02
		S6	1.49	0.00	2.59	0.01	2.63	0.01
		S7	1.48	-0.01	2.59	0.01	2.64	0.02

Patient	Séance	M1M2	variation	M2M3	variation	M1M3	variation	
C	S8	1.50	0.01	2.62	0.04	2.67	0.05	
	S9	1.48	-0.01	2.60	0.02	2.64	0.02	
	S10	1.47	-0.02	2.64	0.06	2.67	0.05	
	S11	1.47	-0.02	2.61	0.03	2.65	0.03	
	S12	1.49	0.00	2.60	0.02	2.64	0.02	
	S13	1.52	0.03	2.64	0.06	2.67	0.05	
	S14	1.52	0.03	2.68	0.10	2.71	0.09	
	S15	1.51	0.02	2.60	0.02	2.67	0.05	
	S16	1.52	0.03	2.65	0.07	2.62	0.00	
	S17	1.48	-0.01	2.60	0.02	2.66	0.04	
	S18	1.50	0.01	2.59	0.01	2.62	0.00	
	S19	1.46	-0.03	2.58	0.00	2.60	-0.02	
	S20	1.41	-0.08	2.53	-0.05	2.59	-0.03	
	S21	1.44	-0.05	2.54	-0.04	2.60	-0.02	
	S22	1.47	-0.02	2.56	-0.02	2.61	-0.01	
	S23	1.42	-0.07	2.55	-0.03	2.60	-0.02	
	S24	1.42	-0.07	2.58	0.00	2.64	0.02	
	S25	1.41	-0.08	2.53	-0.05	2.61	-0.01	
	S26	1.40	-0.09	2.49	-0.09	2.56	-0.06	
	S27	1.38	-0.11	2.49	-0.09	2.56	-0.06	
	S28	1.40	-0.09	2.48	-0.10	2.57	-0.05	
	S29	1.39	-0.10	2.48	-0.10	2.58	-0.04	
	S30	1.40	-0.09	2.50	-0.08	2.57	-0.05	
	S31	1.35	-0.14	2.43	-0.15	2.50	-0.12	
	S32	1.39	-0.10	2.51	-0.07	2.52	-0.10	
	S33	1.37	-0.12	2.43	-0.15	2.48	-0.14	
	S34	1.37	-0.12	2.42	-0.16	2.49	-0.13	
	S35	1.35	-0.14	2.43	-0.15	2.51	-0.11	
	S36	1.35	-0.14	2.41	-0.17	2.48	-0.14	
	S38	1.32	-0.17	2.42	-0.16	2.47	-0.15	
	S39	1.34	-0.15	2.45	-0.13	2.48	-0.14	
	D	S1	2.23	0.00	2.17	0.00	3.71	0.00
		S2	2.19	-0.04	2.16	-0.01	3.63	-0.08
		S4	2.32	0.09	2.21	0.04	3.80	0.09
		S5	2.32	0.09	2.18	0.01	3.76	0.05
		S6	2.31	0.08	2.24	0.07	3.79	0.08
		S7	2.41	0.18	2.22	0.05	3.84	0.13
		S8	2.35	0.12	2.22	0.05	3.80	0.09
		S9	2.35	0.12	2.22	0.05	3.83	0.12
S10		2.33	0.10	2.20	0.03	3.76	0.05	
S11		2.35	0.12	2.21	0.04	3.80	0.09	
S12		2.33	0.10	2.17	0.00	3.76	0.05	
S13		2.38	0.15	2.20	0.03	3.85	0.14	
S14		2.40	0.17	2.22	0.05	3.82	0.11	
S15		2.37	0.14	2.21	0.04	3.81	0.10	
S16		2.36	0.13	2.17	0.00	3.81	0.10	
S17		2.34	0.11	2.20	0.03	3.80	0.09	
S18		2.38	0.15	2.18	0.01	3.78	0.07	
S19		2.35	0.12	2.16	-0.01	3.77	0.06	
S20		2.39	0.16	2.20	0.03	3.81	0.10	
S21		2.38	0.15	2.14	-0.03	3.77	0.06	
S22		2.36	0.13	2.19	0.02	3.79	0.08	
S23		2.36	0.13	2.15	-0.02	3.77	0.06	
S24		2.43	0.20	2.20	0.03	3.87	0.16	
S25		2.34	0.11	2.19	0.02	3.78	0.07	
S26		2.41	0.18	2.20	0.03	3.84	0.13	
S27		2.35	0.12	2.17	0.00	3.79	0.08	
S28		2.37	0.14	2.21	0.04	3.82	0.11	
S29		2.35	0.12	2.17	0.00	3.81	0.10	
S30		2.36	0.13	2.17	0.00	3.75	0.04	
S31		2.38	0.15	2.18	0.01	3.79	0.08	
S32		2.34	0.11	2.14	-0.03	3.74	0.03	
S33		2.35	0.12	2.16	-0.01	3.75	0.04	
S34		2.35	0.12	2.16	-0.01	3.79	0.08	
S35		2.32	0.09	2.15	-0.02	3.73	0.02	
S36		2.34	0.11	2.12	-0.05	3.74	0.03	
S37		2.37	0.14	2.14	-0.03	3.78	0.07	
S38		2.39	0.16	2.19	0.02	3.83	0.12	
S39		2.40	0.17	2.24	0.07	3.86	0.15	
		S1	1.73	0.00	2.52	0.00	3.48	0.00
	S2	1.69	-0.04	2.50	-0.02	3.39	-0.09	
	S3	1.72	-0.01	2.50	-0.02	3.45	-0.03	
	S4	1.82	0.09	2.57	0.05	3.51	0.03	
	S5	1.72	-0.01	2.52	0.00	3.49	0.01	
	S6	1.82	0.09	2.52	0.00	3.50	0.02	
	S7	1.79	0.06	2.55	0.03	3.55	0.07	
	S8	1.73	0.00	2.48	-0.04	3.53	0.05	

Patient	Séance	M1M2	variation	M2M3	variation	M1M3	variation
E	S9	1.76	0.03	2.47	-0.05	3.47	-0.01
	S10	1.76	0.03	2.49	-0.03	3.51	0.03
	S11	1.74	0.01	2.52	0.00	3.53	0.05
	S12	1.76	0.03	2.51	-0.01	3.49	0.01
	S13	1.75	0.02	2.47	-0.05	3.54	0.06
	S14	1.73	0.00	2.47	-0.05	3.51	0.03
	S15	1.74	0.01	2.49	-0.03	3.53	0.05
	S16	1.69	-0.04	2.48	-0.04	3.45	-0.03
	S20	1.79	0.06	2.56	0.04	3.53	0.05
	S21	1.68	-0.05	2.48	-0.04	3.43	-0.05
	S22	1.73	0.00	2.53	0.01	3.51	0.03
	S23	1.76	0.03	2.58	0.06	3.49	0.01
	S24	1.88	0.15	2.59	0.07	3.59	0.11
	S25	1.70	-0.03	2.44	-0.08	3.43	-0.05
	S26	1.67	-0.06	2.46	-0.06	3.45	-0.03
	S27	1.71	-0.02	2.46	-0.06	3.41	-0.07
	S28	1.76	0.03	2.48	-0.04	3.49	0.01
	S29	1.72	-0.01	2.48	-0.04	3.45	-0.03
	S30	1.75	0.02	2.42	-0.10	3.45	-0.03
	S31	1.88	0.15	2.56	0.04	3.53	0.05
S32	1.70	-0.03	2.45	-0.07	3.40	-0.08	
S33	1.74	0.01	2.48	-0.04	3.42	-0.06	
S34	2.01	0.28	2.50	-0.02	3.52	0.04	
S35	1.76	0.03	2.37	-0.15	3.42	-0.06	
S36	1.76	0.03	2.36	-0.16	3.38	-0.10	
S37	1.75	0.02	2.43	-0.09	3.42	-0.06	
S38	1.74	0.01	2.39	-0.13	3.35	-0.13	
S39	1.76	0.03	2.43	-0.09	3.38	-0.10	

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes

ACOMAT Jocelin

Traitement de l'adénocarcinome prostatique par radiothérapie externe : Etude comparative de marqueurs radio-opaques lisses vs striés

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2016, p.115

RESUME

Dans le traitement de l'adénocarcinome prostatique par radiothérapie externe, se pose le problème de la reproductibilité du positionnement du patient à chaque séance, avec un risque de déplacement des organes du fait de mouvements internes.

Afin de remédier à ce problème, une nouvelle technique de marquage est apparue. Elle consiste à implanter trois grains d'or dans la prostate avant le traitement. Ces grains jouent le rôle de marqueurs radio-opaques et permettent de situer la prostate et d'évaluer son déplacement par rapport aux faisceaux d'irradiation, donnant la possibilité de corriger la trajectoire en temps réel.

La stabilité de ces marqueurs après implantation et tout au long du traitement est cruciale. La migration de ces marqueurs au cours du traitement aurait pour conséquence une erreur systématique de repositionnement de la cible avec comme répercussions directes l'irradiation de tissus sains et une atteinte des organes à risque (OAR) et une diminution de la dose de radiation délivrée à la tumeur.

En 2012, au CHLS était utilisé un dispositif médical de ce type : Le grain d'or strié CIVCO®. La surface striée du grain aurait selon le fabricant la propriété de diminuer la migration après implantation dans la prostate. Un autre type de marqueur a été commercialisé par la société ECKERT & ZIEGLER BEBIG® : un grain d'or lisse. Le différentiel de coûts était en faveur du grain lisse. Le type de surface des grains pourrait avoir un impact sur leur migration au cours du traitement par radiothérapie.

L'objet de cette étude est d'évaluer l'impact du type de surface des grains d'or sur leur migration, après implantation au sein de la prostate et durant toute la durée du traitement.

MOTS CLES

Grain d'or (Gold seed)
Etude de stabilité
Radiothérapie Guidée par l'Image (IGRT)
Adénocarcinome prostatique

JURY

M. HARTMANN Daniel
Mme. CABUELGUENNE Delphine
M. CHAPET Olivier
Mme. CARRE Emmanuelle
Mlle. UDRESCU Corina

DATE DE SOUTENANCE

22 septembre 2016

ADRESSE DE L'AUTEUR

17 rue Claude MONET, 69110, St Foy les Lyon

