

Synthèse de l'expertise d'évaluation des pratiques de radiothérapie au centre hospitalier Jean Monnet d'Epinal

23 mars 2007

Le Ministre de la Santé et des Solidarités a été alerté à l'été 2006 au sujet de dysfonctionnements graves du service de radiothérapie du centre hospitalier (CH) Jean Monnet d'Epinal, survenus entre mai 2004 et août 2005, et ayant affecté 23 patients traités pour un cancer de la prostate. Il a demandé à l'IRSN de veiller à ce que les patients, souffrant de complications sévères au niveau du rectum (rectites de grades III et IV notamment) ou au niveau de la vessie (cystites de grades III et IV notamment), reçoivent les meilleurs soins possibles. Cette mission est toujours en cours, l'IRSN publiera le moment venu une note de synthèse sur les moyens mis en œuvre et les résultats obtenus.

Par ailleurs, le Ministre a confié une enquête à l'IGAS et à l'ASN afin d'examiner les circonstances de cet accident radiologique et d'en tirer les enseignements nécessaires. Or le rapport IGAS/ASN, remis au Ministre en février 2007, fait notamment état du constat d'un nombre élevé de patients (44 ont été dénombrés au cours de cette enquête) traités par le même service de radiothérapie, mais selon un protocole différent de celui mis en cause pour les 23 patients victimes de l'accident, et souffrant eux-aussi de rectites et de cystites vraisemblablement radio-induites. Les rectites constituent une complication connue d'un traitement par radiothérapie, notamment du cancer de la prostate, car il est impossible d'éviter qu'une partie des organes sains et sensibles aux rayonnements ionisants (rectum, vessie...) entourant la prostate à traiter reçoive également une fraction de la dose. Les études internationales ont montré qu'on pouvait attendre de telles lésions radio-induites, dans une proportion variable mais significative, chez les patients traités par radiothérapie pour un cancer de la prostate.

Au vu du nombre apparemment élevé de ces rectites et cystites dans la population de patients traités par radiothérapie conformationnelle à Epinal, la question s'est posée de savoir si leur fréquence s'inscrivait ou non dans les taux courants de lésions radio-induites. Le Ministre a alors confié une mission complémentaire à l'IRSN, en date du 8 mars 2007, en lui demandant de mener une évaluation des pratiques de radiothérapie du CH Jean Monnet et notamment d'analyser :

- la qualité des pratiques mises en œuvre dans ce service de radiothérapie ;
- la pertinence des choix thérapeutiques au regard des indications ;
- les surdoses auxquelles l'application des pratiques aurait pu conduire ;
- le risque sanitaire qui peut en résulter ;
- la population de patients concernés par ce risque.

L'IRSN a remis son rapport le 23 mars. Le très court délai a pu être tenu grâce à une mobilisation exceptionnelle des capacités d'expertise scientifique de l'IRSN. Plus de trente spécialistes, médecins, radiophysiciens, radiopathologistes, dosimétristes, ainsi que les ressources humaines et logistiques dédiées à la gestion des situations de crise ont été affectés à cette mission. Une mission de 3 jours a été conduite sur place à Epinal par une équipe pluridisciplinaire. Elle a bénéficié d'un concours sans réserve de la part des personnels du centre hospitalier.

La conception générale de l'expertise

Plus de 4000 patients ont été traités par radiothérapie au CH Jean Monnet dans la période 2001-2006. Une majorité des traitements relevait de la radiothérapie conventionnelle, et 694 de la radiothérapie conformationnelle (dont 30 par modulation d'intensité). Une approche par échantillonnage de dossiers médicaux a été effectuée, en comparant les traitements prescrits aux bonnes pratiques professionnelles décrites par les sociétés savantes. Cette investigation n'a pas fait apparaître d'indice révélateur de pratiques critiquables du centre hospitalier en matière de radiothérapie conventionnelle. Il a toutefois été observé une insuffisance du suivi médical des patients au cours du traitement, et postérieurement à celui-ci. L'expertise s'est donc centrée sur la radiothérapie conformationnelle. En outre, il a été montré que les pratiques critiquables mises en évidence n'étaient en mesure d'induire des risques significatifs de lésions radio-induites que dans le cas des protocoles de traitement du cancer de la prostate, pour des raisons d'ordre anatomique. Les autres champs d'utilisation de la radiothérapie conformationnelle (poumon, cerveau) n'ont donc pas non plus fait l'objet d'une analyse approfondie.

En conséquence, l'expertise a porté essentiellement sur les 421 traitements du cancer de la prostate, par radiothérapie conformationnelle, réalisés à Epinal entre 2001 et 2006. Cette cohorte comprend les 23 cas déjà identifiés au titre de l'accident d'Epinal, et les 44 cas de rectites identifiés par la mission IGAS/ASN.

Dans le cadre de cette expertise, les principales opérations suivantes ont été menées :

- 295 dossiers cliniques détenus par le CH d'Epinal ont été transmis à l'IRSN en vue d'une analyse détaillée de la pertinence des choix thérapeutiques au regard des pratiques professionnelles de référence. Seuls 96 dossiers étaient suffisamment complets pour réaliser cette analyse¹.
- 306 dossiers dosimétriques exploitables ont été transmis par l'hôpital à l'IRSN. Ils décrivent les **conditions de réalisation du traitement prescrit**, et comportent les renseignements qui permettent la reconstitution des doses effectivement délivrées à la tumeur, ainsi que les doses aux tissus sains radio-sensibles entourant l'organe irradié (rectum, vessie), et de comparer ces doses avec celles prescrites.

Les doses délivrées ont deux origines distinctes :

- o celle résultant de la prescription, telle que calculée pour chaque séance à l'aide des logiciels *ad hoc*,
- o celle, additionnelle, résultant des images de contrôle réalisées avec l'appareil de traitement avant chaque séance afin de s'assurer du positionnement correct du patient par rapport aux faisceaux de rayonnement.

La **reconstitution dosimétrique** par l'IRSN a été entreprise de deux manières complémentaires et indépendantes : d'une part en procédant à l'irradiation, selon la procédure utilisée en routine par l'hôpital, d'un mannequin anthropomorphe équipé de nombreux dosimètres permettant de mesurer la dose reçue en différents points du corps ; d'autre part, en recalculant les histogrammes dose-volume à partir des dossiers techniques individuels de quelques patients, avec le logiciel effectivement utilisé pour le calcul des traitements. Cette reconstitution des histogrammes est celle qui donne les résultats les plus représentatifs de l'exposition réelle des organes sains à protéger. Il a été constaté une excellente correspondance entre les résultats donnés par les deux méthodes, ce qui permet

¹ Les 3 critères indispensables pour apprécier la pertinence thérapeutique que sont la classification anatomopathologique de la tumeur, le score de Gleason et le taux de PSA, ne figurent que dans 96 dossiers.

de valider le calcul, à l'aide du logiciel de traitement, de la dose en excès par rapport à la dose prescrite.

Les doses réelles ont ensuite été comparées d'une part aux doses prescrites, d'autre part aux recommandations publiées par les sociétés savantes en ce qui concerne les niveaux de doses à ne pas dépasser pour le rectum et la vessie.

- **Tous les patients de la cohorte, à l'exception de ceux concernés par l'accident identifié précédemment, dont la situation est déjà connue, soit 402 patients, ont fait l'objet d'une enquête par téléphone sur leur état de santé, afin de disposer d'informations actualisées sur les éventuelles séquelles de leur traitement. Sur ces 402 patients, 378, soit 94 %, ont effectivement participé à la démarche et fourni des indications précises sur leur état de santé. Les résultats obtenus ont été ensuite comparés aux données scientifiques publiées relatives à 30 études internationales menées sur l'incidence des complications radio-induites à la suite de traitements de radiothérapie conformationnelle pour le cancer de la prostate.**

Ces divers éléments d'analyse ont ensuite été mis en perspective pour en tirer des conclusions globales sur les pratiques de radiothérapie au CH Jean Monnet, ainsi que des recommandations à vocation plus générale.

Les principaux résultats de l'expertise

Ce qui suit ne concerne que les traitements du cancer de la prostate par radiothérapie conformationnelle, au CH Jean Monnet, entre 2001, date d'introduction de cette technique, et 2006.

- **La pertinence des choix thérapeutiques au regard des indications**

Les choix thérapeutiques ne paraissent pas en eux-mêmes devoir être remis en cause dans la plupart des cas, bien qu'il soit surprenant de constater dans de nombreux dossiers médicaux de patients l'absence de comptes rendus détaillés du suivi clinique pendant et après la radiothérapie, alors que ces examens relèvent des bonnes pratiques. Les doses le plus souvent prescrites (70 à 74 grays) s'inscrivent dans la gamme de doses couramment utilisées pour traiter ce type de tumeur. Cependant, l'IRSN s'étonne des conditions dans lesquelles, pendant la période 2004 à 2005, le service a eu recours, pour une trentaine de patients atteints d'un cancer de la prostate, à un protocole dit de « l'escalade de dose ». Cette technique consiste à accroître progressivement (jusqu'à 78 grays en l'occurrence) la dose administrée à une série de patients, afin de définir par l'expérience le niveau de dose optimal pour assurer le contrôle tumoral tout en limitant les dommages aux tissus sains adjacents. Il s'agit d'une technique particulière qui s'apparente à un protocole d'étude clinique et qui nécessite usuellement un cadre approprié. En outre, les patients auraient dû être informés de la proposition de mettre en œuvre un protocole de traitement comportant des risques plus élevés, protocole qui par ailleurs aurait nécessité un contrôle accru de qualité et un suivi rigoureux des patients. Or, selon les informations dont dispose l'IRSN, il ne semble pas que toutes ces bonnes pratiques aient été respectées.

- La qualité des pratiques mises en œuvre dans ce service de radiothérapie et les surexpositions résultant de l'application de ces pratiques

o *L'exposition des tissus sains adjacents : vessie, rectum*

Une fois la dose prescrite par le radiothérapeute, il reste à mettre en œuvre les opérations qui conduiront à respecter aussi exactement que possible cette prescription, en épargnant au mieux les organes sensibles situés à proximité de la cible de l'irradiation.

S'il n'existe pas de critères de sécurité réglementaires au sens propre du terme en matière de protection de ces organes à risque, il existe des critères publiés, par exemple ceux du GETUG, Groupe d'Etude des Tumeurs Urogénitales. Le CH Jean Monnet avait également défini ses propres critères. Ceux-ci s'expriment en pourcentage du volume d'un organe (la vessie, le rectum) qui ne doit pas recevoir une dose supérieure à un niveau donné, pour un protocole de traitement donné : par exemple, pour un protocole à 70 grays délivrés à la prostate, ne pas dépasser 25 % du volume de rectum exposé à plus de 65 grays (GETUG). L'analyse des dossiers a montré que les critères fixés par le CH Jean Monnet avaient été, sauf exception, respectés pour ce qui concerne l'exposition de la vessie, mais qu'en revanche, pour le rectum, ces critères n'ont pas été respectés dans 16 % des cas. En outre, pour les protocoles à 78 grays, présentant par nature des risques accrus de complications radio-induites, les critères GETUG ont été dépassés dans 4 cas sur 34, ce qui accroît encore ces risques.

o *Les doses supplémentaires résultant des pratiques de contrôle avant les séances de traitement*

Il est également admis, au titre des bonnes pratiques de la radiothérapie, qu'il est nécessaire que la dose effectivement délivrée ne s'écarte pas de plus de 5 %, en plus ou en moins, de la dose prescrite : un sous-dosage entraînant un risque d'échec du traitement, un surdosage un risque accru de complications radio-induites. Pour s'en assurer, on doit notamment contrôler que les calculs de doses, effectués à l'aide de logiciels, sont corrects et les réglages de l'appareil appropriés, et enfin que le patient est correctement placé sur la table d'irradiation.

En l'occurrence, il était procédé à des « contrôles » hebdomadaires avec le système d'imagerie portale de l'appareil de traitement, le patient étant en position ad hoc, pour chaque configuration géométrique des faisceaux. Cette procédure entraînait une dose de l'ordre de 0,2 gray par contrôle. En outre, à partir de 2001, des contrôles complémentaires appelés « matching » ont été systématiquement introduits à chaque séance d'irradiation. Il s'agissait de vérifier, à partir de 2 clichés orthogonaux générés par des faisceaux de rayonnement, le positionnement correct du patient. Ces dispositions ont été prises à la demande des radiothérapeutes. La dose associée est de l'ordre de 0,15 gray par « matching ».

Or l'IRSN a constaté que l'impact dosimétrique de ces deux contrôles a été considéré comme négligeable jusqu'en avril 2006, alors que, pour les traitements du cancer de la prostate, la dose ajoutée pouvait représenter au total environ 6 grays. Par la suite, la dose additionnelle a bien été prise en compte, mais par la suppression de 2 à 3 séances d'irradiation, alors qu'il aurait fallu réduire la dose de chaque séance (ce qui a été fait à partir de novembre 2006).

Il convient tout particulièrement de noter que les 23 patients sur-irradiés lors de « l'accident » ont également reçu cette dose supplémentaire, non documentée dans les rapports établis précédemment à ce sujet par l'IRSN.

- Le risque sanitaire pour les patients

o *Résultats de l'enquête téléphonique*

Les 378 questionnaires exploitables conduisent aux observations suivantes :

- Dans 164 cas, soit 41 % de l'ensemble des patients, il n'y a pas de signes cliniques déclarés. Il convient de noter à cet égard que certains de ces patients ont été traités il y a moins de 2 ans.
- Dans 140 cas, soit 32 %, il y a soit une rectite avérée (17 %), soit une suspicion forte de rectite (15 %).

Sous réserve de la confirmation du caractère radio-induit des troubles déclarés par les patients qu'il est nécessaire d'établir à partir d'un examen clinique, un taux d'incidence de rectites radio-induites de 32 % placerait la cohorte d'Epinal au-delà des taux constatés dans les études internationales.

o *Un nouveau patient doit être intégré à la cohorte accidentelle de 23 patients (2004-2005)*

L'enquête téléphonique a fait apparaître un cas particulièrement grave de lésions radio-induites qui a amené l'IRSN à examiner plus particulièrement le dossier correspondant. Il ressort clairement de cette expertise que ce patient a reçu le même protocole erroné de traitement (coins dynamiques utilisés avec un plan calculé en coins statiques) que les 23 patients déjà identifiés. Ce patient n'a pas été découvert au cours des précédentes enquêtes.

En examinant le dossier de ce patient, l'IRSN a en outre constaté des incohérences dans les fiches retraçant le plan de traitement, qui ne peuvent pas correspondre à un traitement réellement délivré en mode « coins statiques ». Les traces informatiques établissent pourtant qu'il s'agit bien d'un 24^{ème} patient qui a reçu lui aussi un surdosage important en raison de la mauvaise application du logiciel CADPLAN. Son cas avait été omis lors de la vérification générale réalisée par l'hôpital en 2005.

L'IRSN ayant procédé à un examen systématique des dossiers de dosimétrie, il peut être affirmé qu'il n'y a pas d'autres patients qui devraient rejoindre la cohorte des victimes de l'accident de 2004-2005.

Conclusions générales

L'expertise conduite par l'IRSN conduit aux principales conclusions suivantes :

- Parmi toutes les activités de radiothérapie conduites au CH Jean Monnet pendant la période considérée (2001 à 2006), seule la radiothérapie conformationnelle appliquée au traitement du cancer de la prostate a connu des dysfonctionnements systématiques générant des risques additionnels pour les patients. Ceci concerne 397 patients. Des carences dans le suivi des patients pendant et après le traitement sont vraisemblables.
- Les doses prescrites pour les traitements étaient conformes aux pratiques usuelles. Toutefois, un protocole clinique d'escalade de doses, allant jusqu'à 78 grays a été mis en œuvre pour un groupe de patients en 2004 et 2005 sans que toutes les précautions accompagnant normalement un protocole de ce type soient réunies. En outre, l'analyse des histogrammes dose-volume montre que dans 16 % des cas, les critères de limite d'exposition du rectum définis au CH Jean Monnet ont été dépassés.
- Les très grande majorité des patients concernés ont reçu une dose en excès d'environ 6 grays par rapport à la dose prescrite. Ceci s'explique par la non prise en compte dans la dosimétrie planifiée des doses résultant des procédures particulièrement nombreuses de contrôle effectuées avec le dispositif d'imagerie de l'appareil de radiothérapie. Il en est

résulté un facteur de risque supplémentaire, compte tenu de la présence d'organes radiosensibles à proximité immédiate de la tumeur traitée.

- L'enquête téléphonique, qui a reçu un accueil exceptionnel de la part des patients, laisse penser qu'il existe dans la population de patients concernée un taux de lésions radio-induites supérieur à ce que l'on peut attendre en moyenne pour cette technique de traitement. Ceci reste cependant à confirmer par une consultation médicale et des examens exploratoires appropriés.
- L'expertise a également permis d'identifier un 24^{ème} patient dans la cohorte des victimes de l'accident de sur-irradiation intervenu entre mai 2004 et août 2005. Le contrôle systématique des dossiers de traitement permet en outre d'affirmer que l'effectif de cette cohorte est bien limité à 24.

Recommandations de l'IRSN

- Recommandation des patients ayant subi une surirradiation à l'occasion du traitement d'un cancer de la prostate en radiothérapie conformationnelle au CH Jean Monnet

- o L'IRSN adressera à chaque patient, par l'intermédiaire du CH Jean Monnet, une note expliquant le travail d'expertise mené par l'Institut. Cette note complètera l'information qui sera donnée par ailleurs par le CH Jean Monnet.
- o Chaque patient devrait être convoqué pour une consultation et un examen clinique, puis recevoir un suivi médical approprié si nécessaire. Ceci permettra également de qualifier correctement les rectites radio-induites apparues chez certains patients.
- o Une reconstitution personnalisée et complète de la dosimétrie effective de chaque traitement devrait être réalisée.
- o Un suivi à long terme au plan scientifique de la cohorte des patients devrait être entrepris avec la participation de l'IRSN.

- Recommandations d'ordre général en matière de pratiques de radiothérapie

L'IRSN recommande que les professionnels de la radiothérapie, leurs sociétés savantes ainsi que les agences de sécurité sanitaire initient des démarches de consensus pour renforcer les bonnes pratiques lorsque nécessaire, par exemple :

- o La fréquence des contrôles par imagerie portale devrait être optimisée ;
- o La dosimétrie du traitement devrait faire l'objet de plusieurs contrôles (logiciels indépendants, dosimétrie *in vivo*) ;
- o Seuls des logiciels validés et verrouillés devraient être utilisés pour la mise en oeuvre de protocoles de traitement ;
- o Les aspects liés à la formation des personnels, et à l'incidence du « facteur humain » dans les risques d'erreur devraient être pris en compte dans les services de radiothérapie, et être systématiquement audités ;
- o Les techniques innovantes, et les protocoles d'essais cliniques présentant des risques accrus devraient être réservés aux établissements disposant des ressources nécessaires à la conduite en toute sécurité de ces activités ;

- Les services de physique médicale devraient être indépendants des services cliniques ;
- Les pratiques de suivi médical des patients pendant et après les traitements devraient être mieux codifiées ;
- Des conférences de consensus entre spécialistes devraient être organisées pour préciser les protocoles de référence de traitement du cancer de la prostate ;
- Une démarche de radio-vigilance au plan national devrait être mise en place, pour permettre une meilleure connaissance des effets à moyen et long terme des traitements proposés, et de leurs éventuelles conséquences indésirables.