

## ACCIDENT DE RADIOCHIRURGIE STEREOTAXIQUE AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE TOULOUSE

NOTE DE SYNTHÈSE SUR L'EXPERTISE DE RISQUE SANITAIRE

REALISÉE PAR L'IRSN

18/02/2008

L'accident de radiochirurgie stéréotaxique au centre hospitalier universitaire de Toulouse (CRRS) a impliqué une cohorte de 145 patients traités au niveau du système nerveux central pour des tumeurs bénignes (neurinomes, méningiomes, adénomes hypophysaires), malignes (métastases cérébrales, gliomes) et des lésions vasculaires (malformations artério-veineuses). L'ASN a demandé à l'IRSN d'analyser le risque sanitaire résultant de la sur-irradiation à laquelle ces patients ont pu être soumis suite à l'étalonnage défectueux de l'accélérateur, dont les circonstances ont été analysées dans le premier rapport d'expertise de l'IRSN, remis le 16 octobre 2007.

### Démarche d'expertise

Bien que concernant un nombre élevé de patients traités sur une période de plusieurs mois, l'accident de radiochirurgie du CRRS est très différent des accidents de radiothérapie, comme par exemple ceux d'Epinal. A Epinal des séries de patients étaient traitées, par irradiations fractionnées, pour la même pathologie, et ont été victimes d'un surdosage relatif constant pour chaque cohorte, l'écart entre la dose prescrite et la dose délivrée s'expliquant par des erreurs systématiques dans l'emploi des logiciels de calcul de dose, ou de manipulation de l'accélérateur. L'accident de Toulouse est dû à une erreur initiale d'étalonnage de l'accélérateur. Cette erreur a induit des écarts entre la dose prescrite et la dose effectivement délivrée variables d'un patient à l'autre en fonction des volumes cibles d'intervention liés à des pathologies très différentes, en fonction des doses prescrites, et des configurations de l'accélérateur spécifiques à chaque cas.

L'impact sanitaire de cet accident en termes de complications neurologiques secondaires radio-induites était donc particulièrement complexe à appréhender, et sa mise en évidence a nécessité de recourir à une démarche scientifique particulière, menée en plusieurs étapes, pour partie sur le site du CRRS. Une vingtaine d'experts et chercheurs de l'IRSN ont contribué à la réalisation de cette expertise.

La démarche d'expertise a consisté à :

- *Déterminer, patient par patient, l'impact dosimétrique de l'erreur d'étalonnage sur les organes sains à risques.*

N'apparaissant souvent qu'après une période longue, les complications secondaires observées aujourd'hui chez les patients du CRRS ne sont probablement pas représentatives du bilan sanitaire final de l'accident. En effet, les lésions radio-induites peuvent apparaître de plusieurs mois à plusieurs années après l'irradiation. Elles connaissent souvent une évolution dynamique, qui se traduit classiquement par trois phases : une phase d'installation, qui peut être repérable en imagerie mais qui peut aussi être asymptomatique au plan clinique, une phase de stabilisation, avec le cas échéant apparition d'effets cliniques, et une troisième phase qui peut se caractériser par la régression de certains effets (œdèmes, signes de neuropathie), ou au contraire par l'installation de séquelles durables. Un bilan quasi-définitif ne peut être établi qu'après un recul de 3 à 5 ans après la radiochirurgie. Cependant, les complications des traitements effectués à l'aide de rayonnements ionisants proviennent toujours de l'exposition d'organes sains situés à proximité de la zone visée par l'irradiation, et plus ou moins radiosensibles selon les patients ; les effets secondaires sont d'autant plus importants que le surdosage aux organes sains sensibles est élevé ; une approche dosimétrique précise des tissus irradiés, dans la mesure où elle peut être réalisée, permet donc d'appréhender le risque de complications.

- *Rechercher d'éventuelles corrélations entre le surdosage à ces organes à risques et les signes cliniques enregistrés chez certains patients ; les patients traités pour un même type de pathologie présentent des niveaux de complications très variables, certains n'en présentant aucune. L'existence d'une corrélation entre le surdosage aux organes sains et les complications secondaires constatées permet en outre d'identifier les patients aujourd'hui asymptomatiques, mais présentant un risque significatif d'apparition, à terme, de complications secondaires.*
- *Comparer les données de la cohorte de Toulouse à celles décrites dans les publications scientifiques, en termes de complications secondaires constatées après traitement des différentes pathologies concernées, ou de taux de décès s'agissant des patients atteints de cancers présentant des métastases cérébrales; cette analyse permet de positionner les résultats obtenus sur les patients du CRRS par rapport aux bonnes pratiques actuelles en matière de radio-chirurgie stéréotaxique.*
- *Analyser le ressenti général des patients, par une approche d'enquête sur la base de questionnaires établis par des référents scientifiques internationaux ; Il s'agit de contribuer à une évaluation de l'atteinte à la qualité de vie globalement perçue par les patients, en relation aux effets secondaires des traitements.*

## Principales conclusions

- L'erreur d'étalonnage de l'accélérateur, exclusivement due à un non respect de la procédure établie par le constructeur sur un seul point dont le caractère critique pouvait échapper à des personnels non spécialistes de dosimétrie, a effectivement induit une sur-irradiation des 145 patients traités à l'aide du collimateur multi-lames. L'IRSN a cependant établi que le risque théorique résultant de cette sur-irradiation n'était pas identique pour chacun des patients concernés, mais variait considérablement selon une fonction du volume de tissu ciblé pour la radiochirurgie. Le risque d'atteinte des tissus sains entourant le volume cible est maximal pour des volumes cible d'environ 5 cm<sup>3</sup>. Il est modéré pour les volumes cible inférieurs à 1 cm<sup>3</sup>, ainsi que pour les plus grands volumes. Au delà de 11 cm<sup>3</sup> le risque est faible, voire inexistant.
- L'IRSN a eu accès à l'ensemble des informations dont dispose le CRRS au sujet des 145 patients concernés, y compris en termes de suivi médical. A la demande de l'IRSN, le CRRS a en outre procédé à des calculs complémentaires à l'aide du logiciel de planification des traitements associé à l'accélérateur Novalis (Brainlab), afin de pouvoir vérifier ou invalider certaines hypothèses. Mis à part l'impact de l'erreur d'étalonnage, l'IRSN n'a pas relevé d'autres éléments dans le choix et la mise en œuvre des traitements qui auraient pu constituer des facteurs complémentaires de surdosage. Les traitements ont été prescrits et mis en œuvre conformément aux bonnes pratiques en radio-chirurgie décrites dans la littérature scientifique.
- Le risque sanitaire a pu être analysé, pathologie par pathologie, avec les principales conclusions suivantes :
  - Pour les 36 patients traités pour un neurinome :

Les complications secondaires pouvant être attendues chez certains patients à la suite d'une intervention en radiochirurgie sur un neurinome peuvent se traduire par des déficits neurologiques au niveau de certains nerfs crâniens : nerf optique, facial, trijumeau, cochléo-vestibulaire, ainsi que, à plus long terme, par des déficits sensito-moteurs résultant de radionécroses cérébrales. Pour la cohorte de neurinome de l'acoustique du CRRS, la proportion de patients souffrant de neuropathies apparues après le traitement (avec un recul limité variant de 10 à 21 mois) est d'ores et déjà très supérieure aux taux de complications secondaires classiquement attendues en radiochirurgie des neurinomes depuis les années 2000 (paralysie faciale, hypoesthésie ou anesthésie douloureuse de la face, cophose).

Cette morbidité neurologique anormalement élevée est une conséquence directe de la sur-irradiation subie par les patients concernés. En effet, l'IRSN a établi une corrélation entre l'apparition de ces

complications secondaires et les doses élevées reçues par certains organes sains radiosensibles : le nerf trijumeau, ainsi que le nerf facial. Une autre corrélation a été établie entre la dose reçue par la fraction du tronc cérébral proche du neurinome et le volume des œdèmes post-réactionnels susceptibles de se former, puis le cas échéant de se transformer en radionécrose. Compte tenu de ces corrélations, l'IRSN a établi une liste de patients présentant au cours des 4 à 5 prochaines années un risque prononcé d'apparition à terme de complications secondaires, et qui devraient faire l'objet d'un suivi clinique vigilant.

L'IRSN a identifié une cohorte de 8 patients présentant un risque potentiel de développer à terme une neuropathie du nerf trijumeau et une cohorte de 9 patients ayant un risque de développer une neuropathie du nerf facial. Au total sur l'ensemble des patients traités pour neurinome de l'acoustique, 13 patients sont à risque de développer une neuropathie du VII ou une neuropathie du V et 2 patients sont à risque de développer à la fois les deux neuropathies.

Il convient enfin de signaler que parmi cette cohorte, un patient est décédé, mais ce décès n'est pas imputable à l'irradiation.

- Pour les 25 patients traités pour une malformation artério-veineuse (MAV) :

Les complications secondaires du traitement de MAV par radiochirurgie sont des radionécroses cérébrales, qui surviennent en moyenne dans environ 3% des cas, et qui peuvent rester asymptomatiques pendant plusieurs années après le traitement. Les patients du CRRS présentent actuellement une imagerie cérébrale et un état de santé conformes à ce qui est habituellement attendu à la suite de leur traitement. Cependant, l'IRSN a établi l'existence d'une cohorte de 11 personnes dont la sur-irradiation a entraîné une dose aux tissus avoisinant la MAV supérieure au seuil usuellement reconnu comme associé à un risque significatif d'apparition de radionécrose. Seul un suivi clinique vigilant sur la période des quatre prochaines années permettra de déceler un éventuel taux anormalement élevé de radionécroses.

- Pour les 31 patients traités pour un méningiome :

Les complications secondaires du traitement par radiochirurgie des méningiomes (tumeurs bénignes intracrâniennes) sont des troubles de la vue, plus ou moins graves et parfois réversibles, qui résultent d'une irradiation excessive des nerfs crâniens associés à cette fonction, ainsi que, à plus long terme, des séquelles d'éventuelles radionécroses au niveau du parenchyme cérébral souvent des troubles sensito-moteurs.

S'agissant de la cohorte des patients du CRRS, les résultats des interventions sont conformes à ce qui peut être attendu. Cette cohorte ne se caractérise pas à ce stade par un excès de complications secondaires. Seuls deux cas sont constatés : un patient présente des crises comitiales (épilepsie), et un autre une neuropathie du nerf facial.

Toutefois, l'IRSN a identifié un ensemble de 7 patients dont l'irradiation a entraîné une exposition excessive du parenchyme cérébral, et présentant de ce fait un risque significatif de développement de complications secondaires dans un délai de un à quatre ans. Il sera donc nécessaire d'assurer un suivi clinique vigilant de ces patients pendant plusieurs années.

Un patient de cette sous-cohorte est décédé, des suites d'une pathologie n'impliquant pas le système nerveux central. Ce décès est donc sans rapport avec le traitement de radiochirurgie.

- Pour les 7 patients atteints d'adénomes hypophysaires

Un de ces patients présente une neuropathie des nerfs crâniens.

L'ensemble des patients de cette cohorte ne semble pas à ce jour être une cohorte à risque notable de développer à long terme une radionécrose cérébrale.

- Pour les patients traités pour des métastases :

A la date du 12 février 2008, 14 patients sur les 33 traités pour des métastases étaient décédés. L'IRSN a établi qu'il n'existait pas de corrélation entre le surdosage et la survenue du décès, dû à l'évolution classique de cette pathologie lourde au pronostic généralement défavorable.

Par ailleurs, l'étude comparée du taux et de la durée de survie montre qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la cohorte du CRRS et les cohortes ayant fait l'objet de publications internationales récentes. Il est en outre possible qu'avec davantage de recul la cohorte du CRRS, qui s'approche des meilleurs taux publiés, présente des résultats meilleurs que ceux analysés dans ces études. En effet, selon la moyenne des données scientifiques internationales, la cohorte des patients du CRRS traités pour cette pathologie aurait du avoir déjà connu 18 décès à fin janvier 2008.

- **Pour les 13 autres patients, non classables dans les autres sous-cohortes**

Ce sous-ensemble est constitué de 2 patients souffrant de pathologies malignes du système nerveux central (gliomes malins), de pronostic très défavorable et aujourd'hui décédés sans que ces décès puissent être imputés au traitement par radiochirurgie, de 5 patients souffrant de pathologies rares du système nerveux central, de 5 patients dont le traitement par radiochirurgie a été réalisé par irradiations fractionnées, et enfin d'un patient pour lequel les données sont trop incomplètes pour que l'IRSN ait pu conduire une analyse de risque. Ces 11 derniers patients ne présentent pas actuellement de complications secondaires significatives d'un éventuel excès de risque. En raison de la spécificité de ces cas, l'IRSN ne dispose pas d'éléments d'analyse suffisants pour formuler une analyse de risque, et il sera donc souhaitable d'assurer un suivi clinique attentif de ces 11 patients, pendant plusieurs années.

## Recommandations

Au terme de cette expertise du risque sanitaire, l'IRSN formule quatre recommandations :

1. **en matière de suivi des patients** : l'IRSN recommande que le suivi clinique des patients, actuellement mené par les différentes équipes médicales conformément aux bonnes pratiques de suivi des complications de la radiochirurgie stéréotaxique, soit poursuivi pendant une période d'au moins quatre ans, soit jusqu'en 2012. il conviendra de tenir compte du fait que les patients résident dans des régions différentes, et de mettre en place une organisation permettant le recueil systématique des données informatiques de l'imagerie neuroradiologique.
2. En outre, l'IRSN recommande que les résultats des questionnaires relatifs aux signes fonctionnels et à l'état psychologique des patients soient portés à la connaissance d'experts en neurologie et en psychologie, afin d'engager un diagnostic confirmant ou infirmant les indices de présence des signes fonctionnels décrits par les patients, notamment ceux traités pour neurinome, et pour examiner si un suivi psychologique de la cohorte globale, ou seulement de la cohorte des neurinomes, devrait être mis en place.
3. **en matière d'évolution des pratiques de radiochirurgie stéréotaxique** : L'IRSN recommande qu'au titre des bonnes pratiques de radiochirurgie des neurinomes, afin de limiter le risque d'apparition de neuropathie radio-induite, le nerf trijumeau dans son trajet cisternal soit explicitement retenu, en plus du tronc cérébral, parmi les organes à risque. L'indicateur de risque pourrait être la dose reçue par 50% du volume du nerf. L'IRSN recommande en outre, afin de mieux apprécier le volume de l'œdème réactionnel qui pourrait apparaître au niveau du parenchyme cérébral après radiochirurgie, de tenir compte lors de la planification du traitement de la dose minimale qui sera reçue dans un volume de 0,4 ou 0,5 cm<sup>3</sup> du parenchyme situé à proximité de la tumeur cible (neurinome, ou méningiome).
4. **en matière de suivi scientifique de la cohorte des patients du CRRS** : La cohorte de patients surexposés du CRRS constitue une source inestimable d'informations dans un domaine où les données scientifiques publiées en littérature internationale sont encore incertaines. C'est particulièrement le cas pour les seuils de tolérance de certains organes à risque du système nerveux central. L'IRSN recommande donc que soit entrepris un suivi scientifique de la cohorte surexposée des patients du CRRS, pendant une durée d'au moins cinq ans. L'objectif sera notamment de confirmer les nouveaux éléments déjà mis en évidence dans cette expertise, comme l'intérêt de déterminer des contraintes de doses à un niveau approprié sur de nouveaux organes à risque comme le nerf trijumeau, ainsi que l'intérêt de nouveaux paramètres dosimétriques pour prédire le volume de l'œdème réactionnel radio-induit. Si ces nouveaux éléments étaient confirmés par une étude scientifique du suivi de la cohorte, les pratiques en radiochirurgie stéréotaxique pourraient être améliorées.

**En résumé, cette expertise a notamment permis de répondre aux questions suivantes:**

- *L'erreur d'étalonnage a-t-elle causé des surdosages avec des conséquences significatives pour les patients en termes de complications et de qualité de vie ?*

La réponse est positive. Une partie des 145 patients a reçu un surdosage important, qui a causé chez certains patients, particulièrement ceux traités pour un neurinome, une exposition trop élevée de certains organes sensibles, notamment le nerf facial et le nerf trijumeau, avec pour conséquences l'apparition de nouvelles pathologies neurologiques parfois sévères.

- *Mis à part l'effet de l'erreur d'étalonnage, les protocoles de traitement ont-ils été réalisés conformément aux pratiques professionnelles en vigueur ?*

La réponse est positive. Les analyses dosimétriques détaillées montrent que les excès d'irradiation des organes sensibles s'expliquent entièrement par l'effet induit par l'erreur d'étalonnage.

- *Le lien de cause à effet entre l'erreur d'étalonnage et les complications apparues chez certains patients pouvait-il être établi facilement par les équipes médicales, en dehors de l'expertise approfondie menée par l'IRSN ?*

La réponse est négative. En recherchant si le surdosage important constaté chez certains patients entraînait une surexposition potentiellement dommageable d'une partie de l'organe radiosensible de référence, le tronc cérébral, conformément à la pratique professionnelle en vigueur, on ne voit apparaître aucun accroissement significatif de cette exposition, ni aucune corrélation avec les complications identifiées chez les patients. Seule la relation du risque au volume cible de l'irradiation par une approche dosimétrique, combinée avec la recherche systématique d'autres organes à risques, permet de mettre en lumière la relation de cause à effet. Avec un recul important dans le temps (3 à 5 ans) l'alerte aurait sans doute aussi été donnée par le constat de taux d'effets secondaires trop élevé par rapport aux résultats normalement attendus.

- *Les patients qui ont été significativement surexposés du fait de l'erreur d'étalonnage sont-ils identifiés ?*

La réponse est positive. Il ne s'agit pas de tous les patients, mais essentiellement de ceux dont le traitement consistait à irradier un volume de tissus de l'ordre de 4 à 6 cm<sup>3</sup>. Il existe une bonne corrélation entre le résultat de l'analyse théorique qui conduit à cette conclusion, d'une part avec l'observation dosimétrique des organes sensibles irradiés, et d'autre part avec les signes cliniques de complications chez certains patients. Ces informations sont en outre confirmées par l'enquête complémentaire réalisée par l'IRSN auprès d'une partie des patients.

- *Est-il possible d'identifier, parmi les patients surexposés, ceux qui présentent un excès de risque de complications secondaires ?*

La réponse est positive. Mais l'excès de risque dépend non seulement de la sur-irradiation, mais aussi des organes à risques éventuellement affectés par cette sur-irradiation. Il dépend donc du type de pathologie traitée par la radiochirurgie. En outre, certaines complications secondaires des traitements par rayonnements ionisants peuvent apparaître plus tardivement chez certains patients que chez d'autres. Certains effets secondaires peuvent aussi être réversibles. Pathologie par pathologie, l'expertise a permis d'identifier certains patients présentant un excès de risque significatif, du fait de la surexposition subie par certains organes sensibles. Le suivi clinique pendant plusieurs années de cette sous-cohorte de patients sera particulièrement important.

- *Pour les patients atteints d'un cancer engageant le pronostic vital à relativement court terme, comment se compare le taux de survie des patients douze mois après l'intervention, par rapport aux résultats obtenus ailleurs avec le même type d'intervention, tels que rapportés dans la littérature scientifique ?*

Avec 14 décès enregistrés à cette date, le résultat est plutôt meilleur que la moyenne des résultats obtenus avec ce type d'intervention, sans toutefois que cet écart soit statistiquement significatif. En appliquant le taux moyen de survie au-delà de 12 mois après l'intervention des patients souffrant d'une pathologie cancéreuse de ce type, calculé selon les données scientifiques publiées au plan international, la cohorte des patients du CRRS aurait en effet dû avoir déjà connu 18 décès à fin janvier 2008. Cependant seule l'observation des résultats de moyen terme permettra de conclure.

- *Outre 14 patients souffrant de métastases cérébrales, quatre autres patients de la cohorte sont décédés. Y a-t-il un lien entre ces décès et leur traitement par radiochirurgie ?*

La réponse est négative. Ces autres décès sont dus à des pathologies lourdes, au pronostic généralement défavorable. Ils ne peuvent donc pas être imputés au traitement par radiochirurgie