

**Université de Limoges
Faculté de Pharmacie**

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement
le 27 juin 2017
par

Soumaya EL BADAoui

né(e) le 23 septembre 1992, à L'Isle d'Espagnac (016)

**Traitement des douleurs liées aux métastases osseuses par
radiothérapie interne vectorisée**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Serge Battu
M. le Professeur Jacques Monteil
Mme le Docteur Christelle Pouget
Mme le Docteur Isabelle Quelven-Bertin

Président
Juge
Juge
Directeur de Thèse - Juge



**Université de Limoges
Faculté de Pharmacie**

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement

le 27 juin 2017

par

Soumaya EL BADAoui

né(e) le 23 septembre 1992, à L'Isle d'Espagnac (016)

**Traitement des douleurs liées aux métastases osseuses par
radiothérapie interne vectorisée**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Serge Battu

M. le Professeur Jacques Monteil

Mme le Docteur Christelle Pouget

Mme le Docteur Isabelle Quelven-Bertin

Président

Juge

Juge

Directeur de Thèse - Juge



Liste des enseignants

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE



DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR DE LYCEE PROFESSIONNEL :

ROUMIEUX Gwenhaël	ANGLAIS
--------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

CHEMIN Guillaume	(01.09.2015 au 31.08.2016) BIOCHIMIE FONDAMENTALE ET CLINIQUE, CANCEROLOGIE
-------------------------	---



FABRE Gabin

01.10.2015 au 31.08.2016)
CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

DREYFUSS Gilles

LOUDART Nicole



A cœur vaillant rien d'impossible

A conscience tranquille tout est accessible

Quand il y a la soif d'apprendre

Tout vient à point à qui sait attendre

Quand il y a le souci de réaliser un dessein

Tout devient facile pour arriver à nos fins

Malgré les obstacles qui s'opposent

En dépit des difficultés qui s'interposent

Les études sont avant tout Notre unique et seul atout

Ils représentent la lumière de notre existence

L'étoile brillante de notre réjouissance

Comme un vol de gerfauts hors du charnier natal

Nous partons ivres d'un rêve héroïque et brutal

Espérant des lendemains épiques

Un avenir glorieux et magique

Souhaitant que le fruit de nos efforts fournis Jour et nuit, nous mènera vers le bonheur fleuri

Aujourd'hui, ici rassemblés auprès des jurys, Nous prions Dieu que cette soutenance

Fera signe de persévérance

Et que nous serions enchantés

Par notre travail honoré MC



Rien n'est jamais perdu tant qu'il reste quelque chose à trouver
Pierre Dac



Remerciements

A **mes Parents**, qui m'ont toujours soutenue avec tout leur amour, leur confiance, leur sincérité et qui ont tout fait pour que je puisse arriver là où j'en suis. Je suis fière et chanceuse d'avoir de tels parents ! Vous êtes mon pilier !

A **ma grande sœur Assmae**, mon modèle et ma fierté ! Un immense merci à toi qui me soutient depuis le début, merci pour ta confiance, pour avoir eu le souci de m'apporter ce dont j'avais besoin et même toujours plus ! Notre complicité sans faille qui depuis mon plus jeune âge m'a permis d'avancer. Merci de m'avoir « élevée » avec du Jean-Jacques Goldman car en effet, j'irai jusqu'au bout de mes rêves !

A **mes frères Azize, Morad et Mounir** pour votre amour, votre soutien pendant les moments difficiles, votre patience et surtout merci pour votre extrême générosité et pour les nombreux fous rires. Je vous aime tellement !

A **mes neveux et nièces, Aya, Yassir, Soleyna, Tasnim, Younes, Jihad, Wael, Areej et Lina**, mes « grimlins », qui par leur existence m'ont permis d'être la tata la plus heureuse du monde.

A **mon beau-frère Ali et mes belles sœurs, Maud, Samar et Yamina**, pour votre soutien, votre gentillesse et votre générosité.

A **mes grands-parents**, qui ont toujours été une source d'inspiration et que j'aime tant.

A **mes tantes, oncles, cousins et cousines**, pour leurs précieux conseils et leur indispensable soutien depuis ma plus tendre enfance.

A **Jalila, Denis, Fouad, Myriam, Raja, Rizlaine, Mounir et Zabou** qui ont toujours été là pour moi. Un grand merci pour votre humour, vos conseils avisés et surtout votre amour.

A **mes amis, Fethy, Jérôme, Anne R., Amel, Samira, Mathilde, Sabrina et Xavier** qui ont su me soutenir et m'encourager et surtout me supporter durant cette vie universitaire.

A **Monsieur Jamal Fatimi et son épouse Fatima**, qui m'ont toujours soutenue dès mes premières années à la faculté.

Et à tous ceux que je n'ai pas pu citer et qui se reconnaîtront.



A MES JUGES

Monsieur le Professeur Serge BATTU

Professeur de Chimie Analytique
Faculté de Pharmacie de Limoges

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.
Vous jugez ce travail avec votre expérience.
Vous avez su me soutenir et me conseiller tout au long de ma formation.
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Jacques MONTEIL

Professeur de Biophysique et Médecine Nucléaire
Praticien Hospitalier
Faculté de Médecine de Limoges

Pour vos conseils et votre implication dans cette thèse.
Vous éclairez de votre expérience de clinicien ce travail que vous acceptez de juger
aujourd'hui. Vous avez su m'intéresser à la médecine nucléaire, soyez assuré de mon
respect et de mes sincères remerciements.

Madame le Docteur Christelle POUGET

Maître de Conférence en Chimie Organique et Thérapeutique
Faculté de Pharmacie de Limoges

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury, pour toutes les connaissances que vous
m'avez transmises au cours de mes études. Soyez assurée de ma profonde gratitude et de
ma respectueuse considération.



A MON DIRECTEUR DE THÈSE

Madame le Docteur Isabelle QUELVEN-BERTIN

Maître de Conférence en Biophysique et Médecine Nucléaire

Praticien Hospitalier

Faculté de Médecine de Limoges

Vous êtes à l'origine de ce travail tout au long duquel vous m'avez accompagnée. Sachez combien j'ai apprécié vos précieux conseils, l'apport de votre expérience et votre grande disponibilité. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon respect.



Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction.....	20
I. Première partie : Les métastases osseuses	21
I.1. Physiologie osseuse : le remodelage osseux.....	21
I.1.1. La structure de l'os et sa vascularisation	21
I.1.2. La composition du tissu osseux	23
I.1.2.1 Les cellules osseuses.....	23
a. Les ostéoblastes.....	24
b. Les ostéocytes.....	25
c. Les cellules bordantes	25
d. Les ostéoclastes	25
I.1.2.2 La matrice osseuse.....	26
a. La matrice organique	26
b. La matrice minérale	27
I.1.3. Le fonctionnement du remodelage osseux	27
a. Phase d'activation.....	28
b. Phase de résorption.....	28
c. Phase d'inversion	29
d. Phase de formation.....	29
e. Phase de quiescence	29
I.2. Les métastases osseuses	29
I.2.1. Épidémiologie.....	30
I.2.2. Mécanisme de formation.....	30
I.2.3. Deux catégories de métastases osseuses.....	31
I.2.3.1 Les métastases ostéolytiques.....	32
I.2.3.2 Les métastases ostéoblastiques.....	33
I.2.4. Les manifestations cliniques des métastases osseuses.....	35
I.3. Le traitement des métastases osseuses	36
I.3.1. Les différents types de traitement des métastases.....	36
I.3.1.1 Les traitements locaux.....	36
a. La chirurgie	36
b. Le ciment osseux.....	37
c. La radiofréquence	37
d. La radiothérapie externe	37
I.3.1.2 Les traitements systémiques	37
a. La chimiothérapie	37
b. L'hormonothérapie.....	38
c. Les inhibiteurs de la résorption osseuse	39
d. Les autres traitements systémiques	41
e. La radiothérapie interne vectorisée (RIV).....	41
I.3.2. Le traitement de la douleur	41
I.3.2.1 La thérapie antalgique	41
I.3.2.2 Les traitements des douleurs neuropathiques.....	43
II. Deuxième partie : Radiothérapie interne vectorisée	44
II.1. Les différents types de rayonnements ionisants et leurs applications en médecine nucléaire	44



II.1.1. Les différents types de rayonnements ionisants	44
II.1.1.1 Rappels de radioactivité	44
II.1.1.2 Interactions rayonnements-matière	46
II.1.1.3 Applications des rayonnements ionisants.....	51
II.2. Les effets des rayonnements ionisants chez l'individu	52
II.2.1. Les effets des rayonnements ionisants sur les cellules et l'ADN	52
II.2.1.1 La structure de l'ADN.....	52
II.2.1.2 Le cycle cellulaire	55
II.2.1.3 La structure des cellules eucaryotes	57
II.2.1.4 Échelle de temps de l'effet des rayonnements ionisants.....	58
II.2.1.5 Les effets moléculaires des rayonnements	60
a. Mécanisme de la radiolyse de l'eau.....	60
b. Dommages à l'ADN	62
c. Lésions à l'échelle cellulaire	65
II.2.1.6 Mécanismes de réparation des lésions de l'ADN	70
II.3. Les effets des rayonnements ionisants sur l'organisme	72
II.3.1. Effets déterministes.....	72
II.3.1.1 Effets précoces	73
<i>Exposition généralisée : le syndrome d'irradiation aiguë</i>	73
<i>Exposition localisée</i>	73
<i>Effets sur les gonades</i>	73
II.3.1.2 Effets tardifs.....	73
<i>Effets tératogènes</i>	74
II.3.2. Effets stochastiques	74
II.3.3. Effet abscopal	75
II.4. La RIV	76
II.4.1. La radiothérapie	76
II.4.1.1 La radiothérapie externe.....	77
II.4.1.2 La curiethérapie	78
II.4.1.3 La radiothérapie métabolique	79
II.4.2. La radiothérapie interne vectorisée	79
II.4.2.1 Cibles	80
II.4.2.2 Paramètres à prendre en compte	81
II.4.2.3 Les différents vecteurs.....	81
II.4.2.3.1. Radionucléides et analogues métaboliques	81
II.4.2.3.2. Anticorps	82
II.4.2.3.3. Peptides	83
II.4.3. Différents radioéléments	85
III. Troisième partie : Médicaments radiopharmaceutiques utilisés dans les métastases osseuses	88
III.1. Présentation des MRP	88
III.1.1. Présentation de la spécialité Métastron®	89
III.1.2. Présentation de la spécialité Quadramet®	90
III.1.3. Comparaison entre le Métastron et le Quadramet	92
III.1.4. Présentation de la spécialité Xofigo®	94
III.1.5. Critères de sélection des patients et procédures	95
III.2. Étude de cas	99



III.2.1. Étude de cas concernant l'utilisation du Quadramet®	102
III.2.2. Étude de cas concernant l'utilisation du Xofigo®	105
III.2.3. Discussion	106
Conclusion	111
Références bibliographiques	112
Serment de Galien	116



Table des illustrations

Figure 1 : Structure d'un os long.

Figure 2 : Les 4 types cellulaires du tissu osseux.

Figure 3 : La différenciation des ostéoblastes.

Figure 4 : La différenciation des ostéoclastes.

Figure 5 : Le remodelage osseux.

Figure 6 : Schéma représentant le fonctionnement normal du tissu osseux (A) et le cercle vicieux des métastases ostéolytiques dans le cancer du sein (B).

Figure 7 : Le cercle vicieux des métastases ostéoblastiques (A) du cancer de la prostate.

Figure 8 : Schéma représentant le mécanisme d'action des Bisphosphonates et du Denosumab.

Figure 9 : Courbe de décroissance radioactive d'un radionucléide.

Figure 10 : Schéma représentant les trois modes d'interaction.

Figure 11 : Pouvoir de pénétration des différents rayonnements.

Figure 12 : Influence de la valeur du transfert linéique d'énergie sur le type de lésions radio-induites.

Figure 13 : Longueur du parcours des particules β -, α et des électrons Auger par rapport à la taille des cellules.

Figure 14 : Constitution d'un chromosome de la cellule

Figure 15 : Structure chimique de l'ADN

Figure 16 : Le nucléosome est constitué de deux tours complets d'ADN enroulés autour d'un noyau d'histones octamérique

Figure 17 : Représentation du cycle cellulaire

Figure 18 : Représentation d'une cellule eucaryote contenant les éléments principaux lui permettant de fonctionner

Figure 19 : Échelle de temps des effets des rayonnements ionisants

Figure 20 : La cascade des protéines activées après irradiation.

Figure 21 : Schéma global des cascades de signalisation mises en route après endommagement de l'ADN.

Figure 22 : Courbes de survie cellulaire après irradiation. Modèles linéaire et linéaire-quadratique.

Figure 23 : Cascade de réactions impliquées dans le déclenchement de l'apoptose.

Figure 24 : Schéma du mécanisme de réparation par excision-resynthèse

Figure 25 : Schéma récapitulatif des effets des rayonnements ionisants, des interactions physiques initiales aux effets pathologiques.

Figure 26 : Schéma représentant le fonctionnement de l'effet abscopal.

Figure 27 : Étapes d'un traitement en médecine nucléaire.

Figure 28 : Scintigraphie osseuse (à gauche) et scintigraphie après administration d'une dose thérapeutique de Sm-153-Quadramet (à droite) réalisées à une semaine d'intervalle chez un patient souffrant de métastases osseuses multiples d'un cancer prostatique.

Figure 29 : Scintigraphie osseuse (Tc-99m-DPD) et médullaire aux anticorps antigranulocytes (Tc-99m-Mab) chez une patiente présentant des métastases osseuses multiples du cancer du sein.

Figure 30 : Schéma de l'étude depuis le 1^{er} Janvier 2010

Figure 31 : Graphique représentant l'évaluation thérapeutique de la douleur chez les patients traités par Quadramet®

Figure 32 : Graphique représentant la variation de la douleur moyenne

Figure 33 : Graphique représentant la variation de l'Hémoglobine

Figure 34 : Graphique représentant la variation des Leucocytes

Figure 35 : Graphique représentant la variation des Plaquettes

Figure 36 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale (analyse actualisée)

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification des antalgiques selon l’OMS (2010).

Tableau 2 : Facteurs de pondération radiologique WR.

Tableau 3 : Facteurs de pondération tissulaires WT.

Tableau 4 : Dommages endogènes et radio-induits de l’ADN.

Tableau 5 : Liste des principaux peptides étudiés en oncologie et leurs récepteurs.

Tableau 6 : Principaux radionucléides utilisés en radiothérapie interne vectorisée.

Tableau 7 : Caractéristiques des différents radiopharmaceutiques utilisés pour la radiothérapie métabolique systématique à visée antalgique.

Tableau 8 : Critères de sélection des patients.

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique
AMM : Autorisation de mise sur le marché
BMU : Basal multicellular unit
CHU: Centre hospitalo- universitaire
CSF1R: Colony Stimulating Factor 1 Receptor
CTGF : Corrective tissue growth factor
DKK1 : Dickkopf related protein 1
EVA: Echelle visuelle analogique
FDA: food and drug administration
FGF: Fibroblast Growth factor
IGF: Insulin like Growth Factor
HAP : Hydroxyapatite
MEC: Matrice extracellulaire
NK : Natural killer
ONM: ostéonécrose de la mâchoire
OPG: Ostéoprotégérine
PAL: phosphatase alcaline
PET : Positron emission tomography
PRRT: peptide receptor-mediated radionuclide therapy
PSA : antigène prostatique spécifique
PTH : Parathormone
PTHr-P : Parathyroid hormone related peptide
RANK : Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B
RANKL: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand
RIT: Radioimmunothérapie
RIV: Radiothérapie interne vectorisée
SPECT : Single photon emission computed tomography
TEL : Transfert d'énergie linéique
TEMP : tomographie par émission monophotonique
TEP : tomographies par émission de positons
TGF β : Transforming Growth Factor
UPA : Activateur du plasminogène de type urokinase
VIP: vasoactive intestinal peptide

Introduction

Le cancer est un problème majeur de santé publique. Depuis 2004, le cancer est la première cause de mortalité en France devant les maladies cardiovasculaires. Différentes thérapies anticancéreuses ont été étudiées et appliquées. Le traitement du cancer implique la sélection soigneuse d'une stratégie thérapeutique définie pouvant inclure chirurgie, radiothérapie et traitement médicamenteux. L'objectif est de guérir la maladie ou de maîtriser sa progression afin de prolonger le plus possible la vie du patient, tout en maintenant une qualité de vie correcte, mais également d'apporter une meilleure qualité de vie à un stade palliatif.

Dans certains cancers comme le cancer de la prostate, les cellules cancéreuses se distinguent par un tropisme important pour le squelette axial. Les métastases osseuses sont ainsi, avec les ganglions lymphatiques pelviens et lombo-aortique, le site le plus fréquent de dissémination métastatique.

La radiothérapie est l'un des moyens majeurs disponibles pour traiter les métastases osseuses à côté de tout l'arsenal médicamenteux ou chirurgical. Sa place s'intègre dans une prise en charge globale et est discutée dans le cadre des réunions de concertation pluridisciplinaire afin de prendre en compte le moment de cette irradiation et son intégration dans la stratégie thérapeutique.

Dans cette étude nous nous concentrerons sur un type de radiothérapie bien particulier, la RIV ou Radiothérapie Interne Vectorisée ciblant les métastases ostéoblastiques douloureuses multiples qui fixent les bisphosphonates marqués au technétium ^{99m} à la scintigraphie osseuse.

Nous traiterons en particulier, des cas en rapport avec le cancer prostatique puisque c'est tout d'abord, un problème de santé publique majeur : c'est la néoplasie solide la plus fréquente chez l'homme en Europe et aux Etats-Unis, et la 2^{ème} cause de mortalité chez l'homme derrière les cancers broncho-pulmonaires. D'autre part, les métastases osseuses sont la voie de dissémination privilégiée des cancers prostatiques et leur caractère majoritairement condensant ou ostéoblastique explique l'indication privilégiée de la RIV dans le traitement des douleurs osseuses métastatiques.

Ainsi notre étude se divisera en 3 parties :

- dans une première partie, nous décrirons la physiopathologie des métastases osseuses et leurs divers traitements.
- dans une seconde partie, nous nous intéresserons à la radiothérapie interne vectorisée
- et enfin, dans la dernière partie, nous développerons notre étude de cas intéressant 10 patients traités dans le service de médecine nucléaire du CHU de Limoges.

I. Première partie : Les métastases osseuses

I.1. Physiologie osseuse : le remodelage osseux

L'os est constitué de tissu conjonctif solidifié qui forme le squelette avec le cartilage. Le tissu osseux assure deux fonctions majeures au sein de l'organisme : tout d'abord il supporte les structures corporelles et facilite le mouvement du corps en servant d'attaches aux muscles, et d'autre part, il protège les organes internes comme le cerveau, le cœur et les poumons.

L'os possède également une fonction hématopoïétique avec la formation des cellules sanguines et une fonction métabolique car il est capable de stocker le calcium et le phosphate. C'est un tissu complexe en renouvellement perpétuel. Sa structure et sa composition influencent largement le devenir de cellules cancéreuses métastatiques.

I.1.1. La structure de l'os et sa vascularisation

Il existe trois types d'os :

- Les os longs : fémurs et tibias
- Les os courts : vertèbres, phalanges et tarses
- Les os plats : crâne et scapula

Un os long se compose d'une partie centrale appelée la diaphyse et de deux extrémités dites épiphyses. La diaphyse et l'épiphyse sont reliées par la métaphyse qui est une zone de croissance. La diaphyse est constituée d'un tissu compact appelé tissu cortical, creusée du canal médullaire lui-même rempli de moelle osseuse jaune assurant le stockage des graisses. La diaphyse est entourée d'une membrane appelée le périoste. Ce dernier est riche en vaisseaux nourriciers qui participent à l'ossification profonde. L'endoste longe la cavité centrale et contient les cellules ostéoprogénitrices. Les épiphyses sont composées de tissu spongieux, poreux et de faible résistance mécanique contenant la moelle osseuse rouge qui stocke les cellules hématopoïétiques. Ces dernières sont recouvertes de cartilage articulaire. (Figure 1).

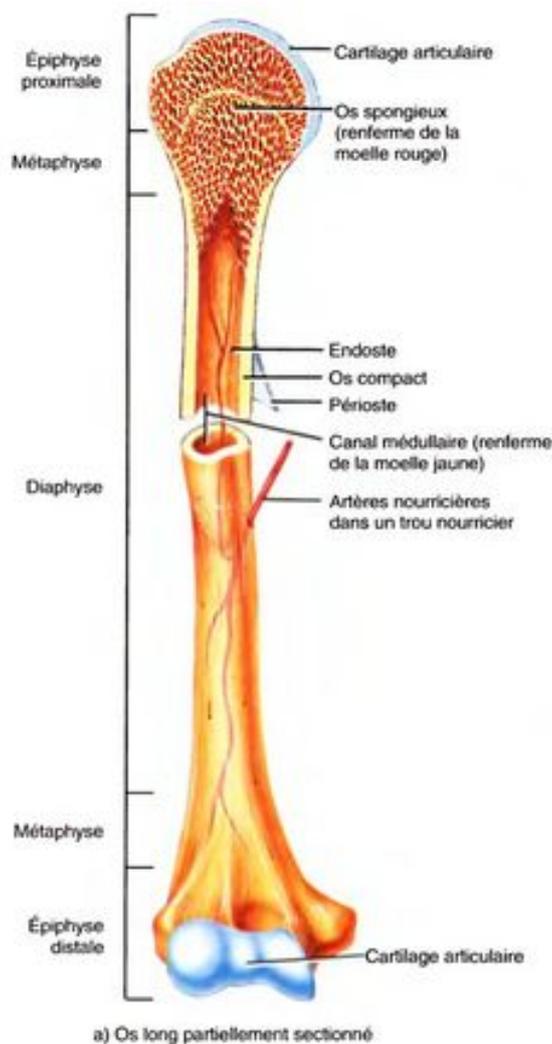


Figure 1 : Structure d'un os long (www.ikonet.com)

L'os est un tissu richement innervé. De nombreuses fibres, myélinisées ou non, se situent dans le périoste. C'est un tissu qui est fortement vascularisé. Dans les os longs, les artères entrent par la partie médiane de la diaphyse. Des artères métaphysaires et épiphysaires pénètrent par les extrémités de l'os. Le retour veineux se fait par des voies parallèles. La forte vascularisation de l'os et la répartition des vaisseaux sanguins expliquent en partie la propension des cellules métastatiques à disséminer dans la moelle osseuse. La colonisation de l'os par les cellules tumorales débute ainsi à l'extrémité des artères principales et se déroule le long des artères parcourant l'os. C'est par sa structure et sa forte vascularisation, que l'os est un site métastatique privilégié pour les tumeurs de la prostate, du poumon ou du sein.

Les os courts sont quant à eux une masse d'os compact autour d'os spongieux. Les os courts sont formés de deux lames d'os compact entourant une lame d'os spongieux. Et, les os irréguliers comme le bassin ou les vertèbres, associent ces différentes structures.

L'os assure quatre grandes fonctions :

- **Le soutien** : le squelette sert de point d'ancrage à tous les muscles et organes mous. Il supporte le poids du corps dans toutes les positions.

- La protection : le crâne protège le cerveau ; la cage thoracique protège le cœur et les poumons ; les vertèbres englobent la moelle épinière.
- Le stockage : l'os renferme près de 99% des réserves de calcium et de phosphore de l'organisme.
- La formation des globules blancs, globules rouges et plaquettes dans la moelle rouge.

I.1.2. La composition du tissu osseux

La partie vivante de l'os comprend 1% de protéines qui forment une matrice, des cellules osseuses ou ostéocytes, des fibres collagènes et les cellules de la moelle. Elle représente un tiers du poids de l'os. La partie minérale de l'os possède une grande proportion de phosphate de calcium et un peu de fer, de fluor et d'oligo-éléments minéraux. Elle représente pour sa part deux tiers du poids des os.

Le tissu osseux se compose de cellules osseuses spécifiques et de matrice extracellulaire (MEC). Les cellules osseuses spécifiques sont directement reliées à divers phénomènes comme le remodelage osseux permanent, la réparation de l'os après une fracture ou bien à l'évolution des métastases osseuses.

I.1.2.1 Les cellules osseuses

Le tissu osseux se compose de 4 types cellulaires : les ostéoblastes, les ostéocytes et les cellules bordantes de l'os qui sont des cellules ostéoformatrices ; et les ostéoclastes qui sont les seules cellules capables de résorber l'os (Figure 2).

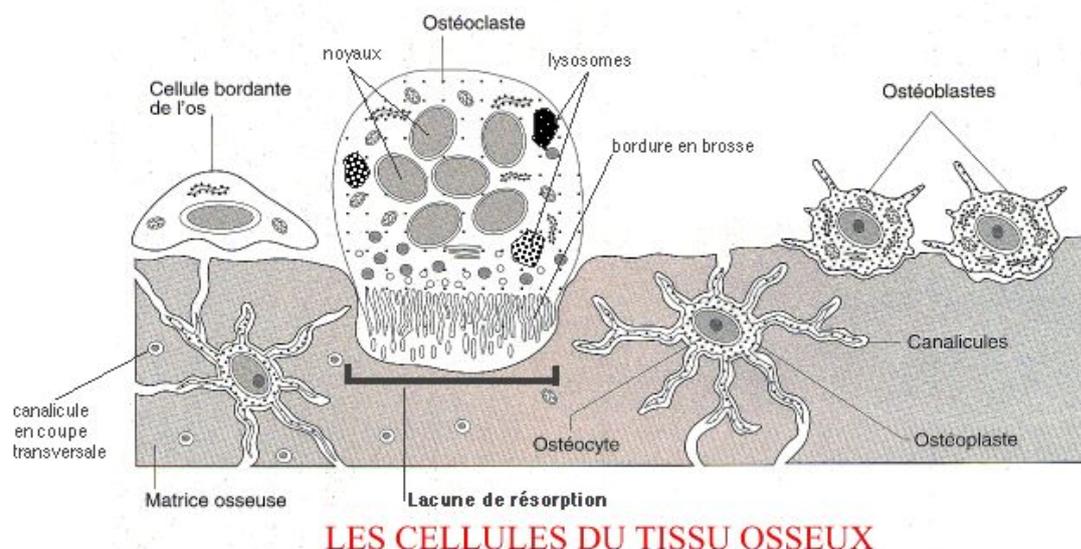


Figure 2 : Les 4 types cellulaires du tissu osseux. D'après cours d'histologie-Toulouse (2007)

Nous allons décrire ces différents types cellulaires :

a. Les ostéoblastes

Les ostéoblastes synthétisent et minéralisent la matrice osseuse au cours de la croissance, du renouvellement et de la réparation osseuse. Un ostéoblaste actif est une cellule cuboïde, mononuclée et polarisée pouvant mesurer entre 20 et 30 μm .

L'ostéogénèse est caractérisée par l'engagement et la prolifération des cellules ostéoprogénitrices qui se différencient ensuite en ostéoblastes fonctionnels chargés de la synthèse et de la minéralisation de la matrice osseuse. Les pré-ostéoblastes dérivent de cellules souches de la lignée mésenchymateuse. La différenciation vers l'ostéoblaste mature se fait en plusieurs étapes et résulte de l'expression de gènes précoces ou de facteurs locaux contrôlant directement ou indirectement l'ostéogénèse. On connaît les facteurs Cbfa1/Runx2, facteurs de transcription indispensable à l'engagement d'une cellule souche pluripotente dans la voie de différenciation des ostéoblastes. Runx2 régule également l'expression d'un autre facteur de transcription, Osterix, permettant la différenciation des pré-ostéoblastes en ostéoblastes immatures. Cette étape de différenciation dépend de plusieurs facteurs comme la N-cadhérine qui induit l'expression de gènes de différenciation dont Cbfa1/Runx2 dans les ostéoblastes. Les hormones parathyroïdiennes, les œstrogènes ou la vitamine D sont des facteurs systémiques pouvant influencer l'ostéoblastogénèse avec l'aide de facteurs locaux comme les cytokines et les facteurs de croissance IGF-1 et TGF- β (Figure 3).

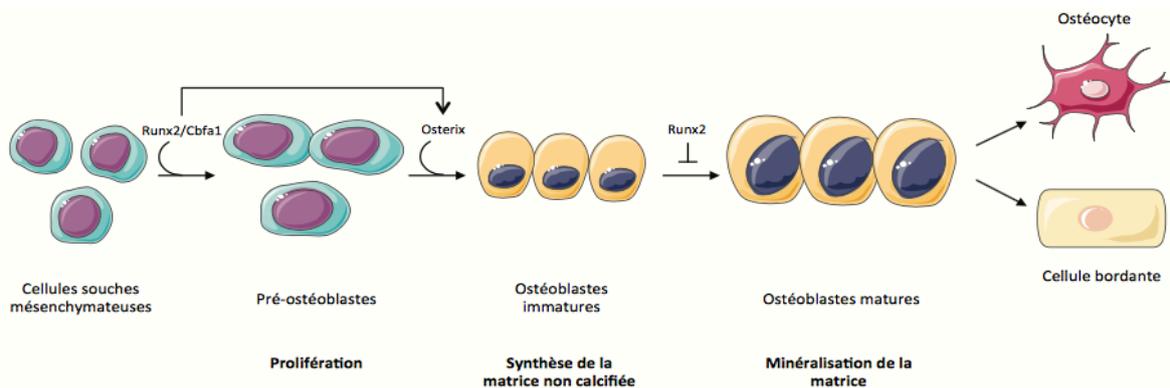


Figure 3 : La différenciation des ostéoblastes. D'après Chen G (2012)

Les ostéoblastes expriment de façon séquentielle, au cours de la différenciation, plusieurs marqueurs. La différenciation progressive de l'ostéoblaste est caractérisée par l'expression de gènes codant pour l'hormone parathyroïdienne (PTH), la phosphatase alcaline ou le collagène de type I par exemple.

La mort par apoptose est le devenir des ostéoblastes dans 65% des cas. Dans les autres cas, il peut y avoir une mise au repos sous forme de cellules bordantes qui tapissent les surfaces osseuses ou la transformation en ostéocytes.

b. Les ostéocytes

Les ostéocytes sont des cellules du tissu osseux issus des ostéoblastes. Ce sont des cellules fusiformes et différenciées dans la matrice osseuse minéralisée. L'ostéocyte est logé dans des cavités creusées dans la matrice appelé ostéoplaste. Ce sont les cellules les plus abondantes de l'os et possèdent des prolongements qui leur permettent de communiquer avec d'autres ostéocytes grâce à des jonctions communicantes. L'ostéocyte est moins actif que l'ostéoblaste mais participe au maintien de la matrice osseuse en élaborant les constituants de celle-ci ou en la détruisant. C'est ce qu'on appelle la résorption périosteocytaire, un des effets de la parathormone hypercalcémiant.

c. Les cellules bordantes

Les cellules bordantes sont des ostéoblastes au repos. Elles sont aplaties et allongées, capables de redevenir des ostéoblastes actifs si elles sont sollicitées. Elles permettent la communication entre la surface osseuse, l'environnement cellulaire et les ostéocytes.

Ces deux types de cellules contribuent à l'homéostasie calcique et au maintien de la matrice osseuse.

d. Les ostéoclastes

Géantes, plurinucléées et polarisées, sont les caractéristiques d'une cellule ostéoclaste. Leur noyau est situé à l'opposé de la surface osseuse. Les ostéoclastes proviennent de cellules souches hématopoïétiques. Ils mesurent entre 50 et 100 μm de diamètre. Ce sont les seules cellules responsables de la résorption osseuse.

L'ostéoclastogenèse est initiée et contrôlée par des facteurs synthétisés par les ostéoblastes et les cellules stromales. Les ostéoblastes produisent trois facteurs entrant dans le processus de différenciation comme le M-CSF (Macrophage Colony Stimulating Factor), le RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand) et l'OPG (Ostéoprotégérine). Le M-CSF se lie à son récepteur CSF1R (Colony Stimulating Factor 1 Receptor) et permet alors l'engagement des précurseurs dans une voie macrophage/monocyte en stimulant leur prolifération et leur survie. Ensuite vient la production du récepteur RANK à la surface des ostéoclastes. RANK possède son ligand, le RANKL. Ce ligand est synthétisé dans l'os par les cellules mésenchymateuses du stroma médullaire et par les ostéoblastes (Kobayashi Y et al. 1997). La fixation ligand-récepteur RANKL-RANK engendre la différenciation des précurseurs en ostéoclastes matures. L'OPG est un inhibiteur naturel du RANKL, il est considéré comme un leurre qui se lie à ce ligand et empêchant ainsi son action. L'OPG et RANKL ont des effets inverses sur l'ostéoclastogenèse.

La résorption osseuse est contrôlée par le rapport de sécrétion OPG/RANKL. De plus, la PTH et la vitamine D peuvent agir sur le système formé par RANKL, RANK et OPG. Certaines cytokines inflammatoires comme IL-1 et le TNF- α peuvent stimuler la synthèse de M-CSF et de RANK-L par les précurseurs ostéoblastiques médullaires. Cela permet de renforcer la différenciation des cellules souches en ostéoclastes et d'augmenter leur activité. L'expression de RANK-L est aussi stimulée par des œstrogènes et des cytokines comme IL-6 (Figure 4).

RANK Ligand: médiateur essentiel de la formation, fonction et survie des ostéoclastes

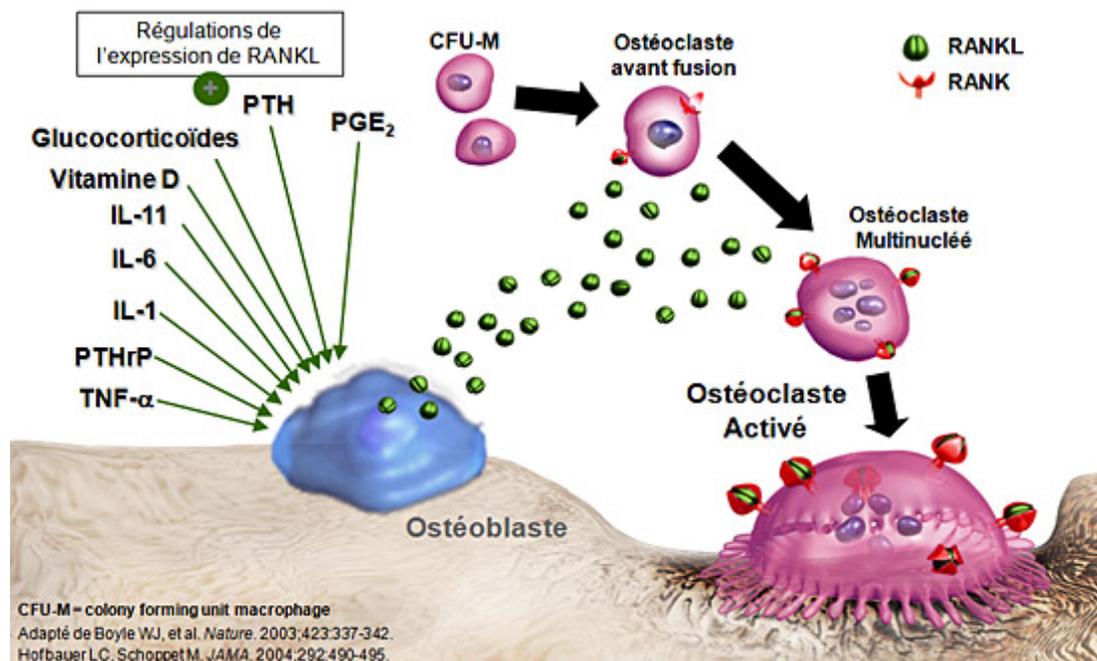


Figure 4 : La différenciation des ostéoclastes. D'après Boyle WJ et al (2003).

I.1.2.2 La matrice osseuse

La matrice osseuse est divisée en matrice organique à 25% et en matrice minérale à 65%. L'eau représente environ 10% de la matrice. Sa teneur varie en fonction de l'âge et du degré de minéralisation de l'individu. L'ostéoblaste synthétise la matrice osseuse et régule la minéralisation osseuse.

Nous allons décrire ces deux types de matrices :

a. La matrice organique

Le collagène de type I compose à 90% la matrice organique. Le collagène forme un réseau fibreux et confère à l'os sa résistance et son élasticité. Des protéines non collagéniques sont associées à ce réseau et contribuent à la minéralisation osseuse comme l'ostéonectine fixant les ostéoblastes en fournissant des sites qui permettent l'ancrage de cristaux d'hydroxyapatite (HAP) à la matrice. L'ostéopontine, la sialoprotéine osseuse et la fibronectine favorisent la maturation des ostéoblastes et l'attachement des ostéoclastes à la matrice osseuse. L'ostéocalcine favorise la fixation du calcium à la matrice osseuse. Grâce sa concentration dans le sang, on peut apprécier un indice de formation osseuse.

b. La matrice minérale

La matrice organique constitue la première réserve en minéraux de l'organisme. Elle contient 99% du calcium, 85% du phosphore et entre 40 à 60% du magnésium et du sodium.

Les ostéoblastes sécrètent donc principalement du collagène mais aussi diverses protéines. Ils concentrent aussi le calcium et le phosphate qui constituent la partie minérale de l'os. Le phosphate inorganique se lie au calcium et donne de l'hydroxyapatite $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Cette action est renforcée par l'action de l'enzyme ostéocalcine.

Deux phases constituent la minéralisation du tissu osseux :

- Première phase de sécrétion : où les fibres de collagène s'orientent en fonction des tractions de l'ostéoblaste sur la matrice
- Deuxième phase de minéralisation : où les ions calcium et phosphate forment des cristaux d'hydroxyapatite qui se fixent à la fois entre et sur les fibres de collagène et assurent ainsi la minéralisation de l'ostéoïde.

I.1.3. Le fonctionnement du remodelage osseux

En renouvellement constant, le tissu osseux est considéré comme un tissu dynamique. Le remodelage osseux permet la substitution d'un os primaire infantile en os adulte, il conserve les propriétés mécaniques ou d'adaptation aux contraintes et participe au maintien de l'homéostasie calcique. Cependant, il peut y avoir des anomalies de remodelage osseux rencontrées dans la maladie de Paget, l'ostéoporose ou dans l'hyperparathyroïdie par exemple.

Le BMU (Basal Multicellular Unit) est le nom donné à une unité fonctionnelle de remodelage. Au sein de cette unité, les ostéoblastes et les ostéoclastes agissent de manière séquentielle et complémentaire. Le résultat de cette unité est appelé un ostéon (Del Fattore A et al. 2012).

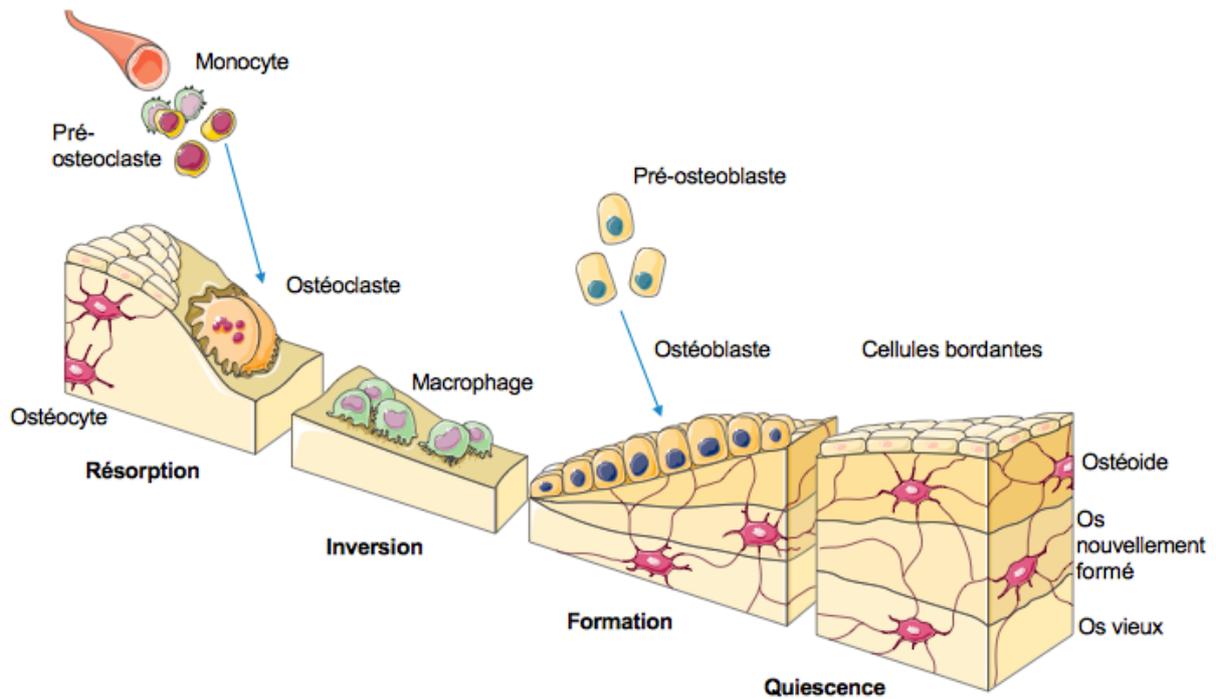


Figure 5 : Le remodelage osseux (D'après Servier Medical Art figure)

Le remodelage osseux s'opère en 5 étapes, que nous allons décrire (Figure 5) :

a. Phase d'activation

La surface osseuse est normalement recouverte de cellules bordantes qui empêchent l'accès des ostéoclastes à la MEC. Le remodelage osseux est alors initié par différents signaux : mécaniques (fractures, prise de poids), hormonaux (œstrogènes, PTH) ou nerveux. Ces signaux sont détectés par les ostéocytes qui sécrètent de façon basale du TGF- β , un inhibiteur de l'ostéoclastogénèse. Les dommages faits à la matrice entraînent l'apoptose des ostéocytes et amènent par la même occasion une diminution des taux de TGF- β , débute alors l'ostéoclastogénèse. On observe également une rétractation des cellules bordantes, ce qui permet l'adhésion des ostéoclastes à la matrice osseuse.

b. Phase de résorption

Par la production d'IL-6, IL-11, MCS-F et RANK-L, les ostéoblastes sont impliqués dans la différenciation des précurseurs ostéoclastiques en ostéoclastes actifs. Après s'être ancré à la matrice osseuse, l'ostéoclaste déverse alors des enzymes protéolytiques qui détruisent la matrice organique. On observe donc une libération des produits de dégradation du collagène. Afin d'évaluer la résorption osseuse, on peut doser ces produits de dégradation.

c. Phase d'inversion

La phase d'inversion correspond au détachement des ostéoclastes et leur apoptose. Des cellules d'inversion, appelées « ostéoMacs » et issues de la lignée macrophagique apparaissent et éliminent les débris de la matrice. La résorption osseuse a permis la libération de facteurs de croissance (IGFs, FGFs, BMPs) qui vont activer la différenciation des ostéoblastes. Ces derniers produisent de l'OPG qui inhibe la différenciation ostéoclastique.

d. Phase de formation

La différenciation des ostéoblastes commence et les ostéoblastes matures synthétisent et déposent une nouvelle matrice, l'ostéoïde, comblant ainsi la lacune de résorption préalablement formée par les ostéoclastes. La production osseuse est stimulée par plusieurs hormones comme les œstrogènes et la vitamine D. La matrice se minéralise à la jonction entre le tissu ostéoïde et le tissu minéralisé environ 15 jours après.

e. Phase de quiescence

Il existe plusieurs devenir aux ostéoblastes. La plupart vont mourir par apoptose, certains vont se mettre au repos sous forme de cellules bordantes et d'autres vont se transformer en ostéocytes.

I.2. Les métastases osseuses

Les métastases sont une complication fréquente de certains cancers. Les métastases osseuses désignent un cancer qui a pris naissance dans une autre partie du corps et qui s'est propagé aux os. On appelle parfois ce cancer des os secondaire ou cancer des os métastatique. Les métastases osseuses sont différentes d'un cancer qui prend naissance dans les os (appelé cancer des os primitif). Les métastases osseuses sont bien plus courantes que le cancer des os primitif.

L'os est le site privilégié du développement de métastases des cancers humains. Certains types de cancer sont plus susceptibles de se propager aux os que d'autres. Les types de cancer suivants sont ceux qui se propagent le plus souvent aux os :

- Sein
- Prostate
- Poumon
- Rein
- Thyroïde



I.2.1. Épidémiologie

Les métastases osseuses se développent chez 15 à 30% des individus atteints d'un cancer du poumon et dans 80% des cas de cancer du sein ou de la prostate au stade avancé.

Le cancer peut se propager à n'importe quel os du corps. Les sites les plus courants des métastases osseuses sont les vertèbres (os de la colonne vertébrale), les côtes, le bassin (os de la hanche), le sternum et le crâne. Il arrive parfois qu'une seule région osseuse soit atteinte. D'autres fois, les métastases apparaissent dans plusieurs os en même temps.

Ces métastases constituent un réel problème dans l'évolution du cancer car elles sont souvent de mauvais pronostic car incurables et détériorent la qualité de vie des patients.

Elles peuvent être responsables de violentes douleurs, de fractures osseuses, de compressions médullaires et d'importantes perturbations du métabolisme phosphocalcique. Le traitement local des métastases osseuses est principalement palliatif. La radiothérapie est le moyen le plus efficace pour calmer les douleurs osseuses liées aux métastases osseuses. Elle entraîne en effet une diminution des douleurs dans 85 à 90% des cas.

Le but du traitement est de diminuer les douleurs afin d'apporter une amélioration à la qualité de vie du patient mais aussi de diminuer la prolifération des cellules tumorales métastatiques. Cependant les traitements disponibles ont une efficacité limitée dans le temps.

C'est pourquoi de nouvelles stratégies sont étudiées pour lutter contre les effets osseux des métastases. Les bisphosphonates sont par exemple utilisés en prévention d'une résorption osseuse en bloquant l'activité des ostéoclastes. Ils ont aussi une action réductive de la croissance des cellules tumorales prostatiques et préviennent le risque de complications osseuses.

I.2.2. Mécanisme de formation

Dans le cas des cancers de la prostate, les cellules cancéreuses sont connues pour leur tropisme à la moelle osseuse mais les mécanismes de progression vers le tissu osseux proprement dit sont quant à eux très peu connus.

L'os fait partie des trois principaux sites métastatiques des cancers chez l'homme : le tissu osseux est un bon « sol » pour la « graine » tumorale d'après l'hypothèse « seed and soil » de Stephen Paget en 1889.

Les métastases osseuses sont généralement soit ostéolytiques, ostéopéniantes, ostéoblastiques ou bien mixtes.

Les métastases osseuses prostatiques ont une activité mixte à prédominance ostéoblastique. Deux mécanismes sont retenus : d'une part les cellules tumorales sont responsables de la production d'un stroma fibreux, à l'origine de la formation de tissu osseux, et d'autre part, il existe une réaction ostéoblastique osseuse en rapport avec « l'agression tumorale ».

Concernant la métastase prostatique, on retient une ostéoblastose supérieure aux phénomènes ostéoclastiques ; c'est ce qu'on appelle l'ostéocondensation.

D'une manière plus générale, la moelle osseuse est riche en cellules hématopoïétiques. Ce qui attire les cellules cancéreuses hémophiles. Les cellules hématopoïétiques peuvent se



différencier en plaquettes, en érythrocytes ou en lymphocytes T. Les plaquettes permettent aux cellules cancéreuses d'adhérer et d'échapper au système immunitaire dans les vaisseaux sanguins (Palumbo et al., 2005). D'autre part, une activation importante de la résorption engendre une forte libération extracellulaire du TGF- β qui inhibe la prolifération et l'activation des lymphocytes T. Ce qui permet une fois de plus aux cellules cancéreuses d'échapper à la surveillance du système immunitaire. De plus, les macrophages associés aux tumeurs sont originaires de cellules monocytaires. Ils vont jouer un double rôle d'inhibiteur et d'activateur de l'évolution tumorale. Par exemple, la sécrétion d'IL-10 permet de supprimer la réponse cytotoxique des lymphocytes T en réponse à la présence des cellules tumorales dans l'os.

Initiées par les cellules tumorales, les métastases osseuses peuvent pendant des années rester dans une phase de dormance dans la moelle osseuse. Cela explique alors que les patients ayant subi une exérèse de la glande mammaire ou de la prostate après la détection d'une tumeur primaire, développent des années plus tard des métastases osseuses (Cameron et al., 2000). Les ostéoblastes ont un rôle essentiel dans la phase de quiescence à long terme des cellules souches hématopoïétiques notamment par des interactions cellulaires dus à la N-cadhérine. Des hypothèses ont été émises sur l'implication des ostéoblastes exprimant la N-cadhérine dans la phase de quiescence des cellules tumorales métastatiques. Néanmoins, il existe très peu de données sur cet état de dormance des cellules tumorales (Cleardin and Teti, 2007).

D'autre part, les études ont montré l'existence d'un phénomène appelé « ostéomimétisme ». Les cellules tumorales présentes au niveau osseux peuvent acquérir les propriétés des cellules osseuses ce qui leur permet d'avoir une meilleure adhérence mais aussi une prolifération améliorée et une survie dans le microenvironnement osseux. Ces études ont prouvé aussi chez la souris, qu'après le développement de métastases osseuses par injection intracardiaque, des cellules cancéreuses mammaires B02 présentait des variations d'expression de certains gènes par rapport aux cellules non métastatiques. Il a été observé une augmentation de l'expression d'un facteur de croissance ostéogénique, FGF13, qui est ainsi que l'ostéonectine, une glycoprotéine fortement exprimée dans l'os qui participe à la survie et à la maturation des ostéoblastes.

De même que la cadhérine-11, exprimée elle aussi dans les cellules B02 après le développement de métastases osseuses. Cette dernière pourrait faciliter l'interaction des cellules cancéreuses avec les ostéoblastes, ce qui permettrait la croissance tumorale.

Une augmentation de l'expression de protéines présentes dans la matrice osseuse comme l'ostéocalcine, la sialoprotéine osseuse II et l'ostéopontine, a été démontrée dans les cas de cancer de la prostate et du sein. C'est pourquoi, la diminution d'expression de l'ostéopontine et de la sialoprotéine osseuse II dans la lignée cancéreuse mammaire MDA-MB-231 réduit la formation de métastases osseuses après injection chez la souris (Desai et al., 2007).

Nous allons maintenant plus amplement décrire les deux catégories de métastases osseuses.

1.2.3. Deux catégories de métastases osseuses

Il existe en effet deux catégories de métastases : ostéolytiques ou ostéoblastiques.

Les lésions ostéolytiques, résultent d'une résorption de l'os due à une stimulation accrue des ostéoclastes. Les métastases ostéoblastiques appelées aussi ostéocondensantes, possèdent une activité accrue des ostéoblastes qui se traduit par une augmentation de la densité osseuse. Cependant, il a été observé chez des patients qui possèdent les deux types de lésions des métastases mixtes.

I.2.3.1 Les métastases ostéolytiques

C'est la forme la plus courante des métastases (Figure 6). La lésion dominante est lytique et destructrice, même si les formations osseuses locales sont toujours observées. Ces lésions ostéolytiques sont principalement localisées au niveau du crâne et des extrémités proximales des os longs. *In vivo*, des études ont montré que l'ostéolyse était à l'origine d'une stimulation des ostéoclastes et une diminution de l'activité des ostéoblastes. Les cellules tumorales produisent des facteurs qui stimulent, directement ou indirectement, l'activité résorbante des ostéoclastes.

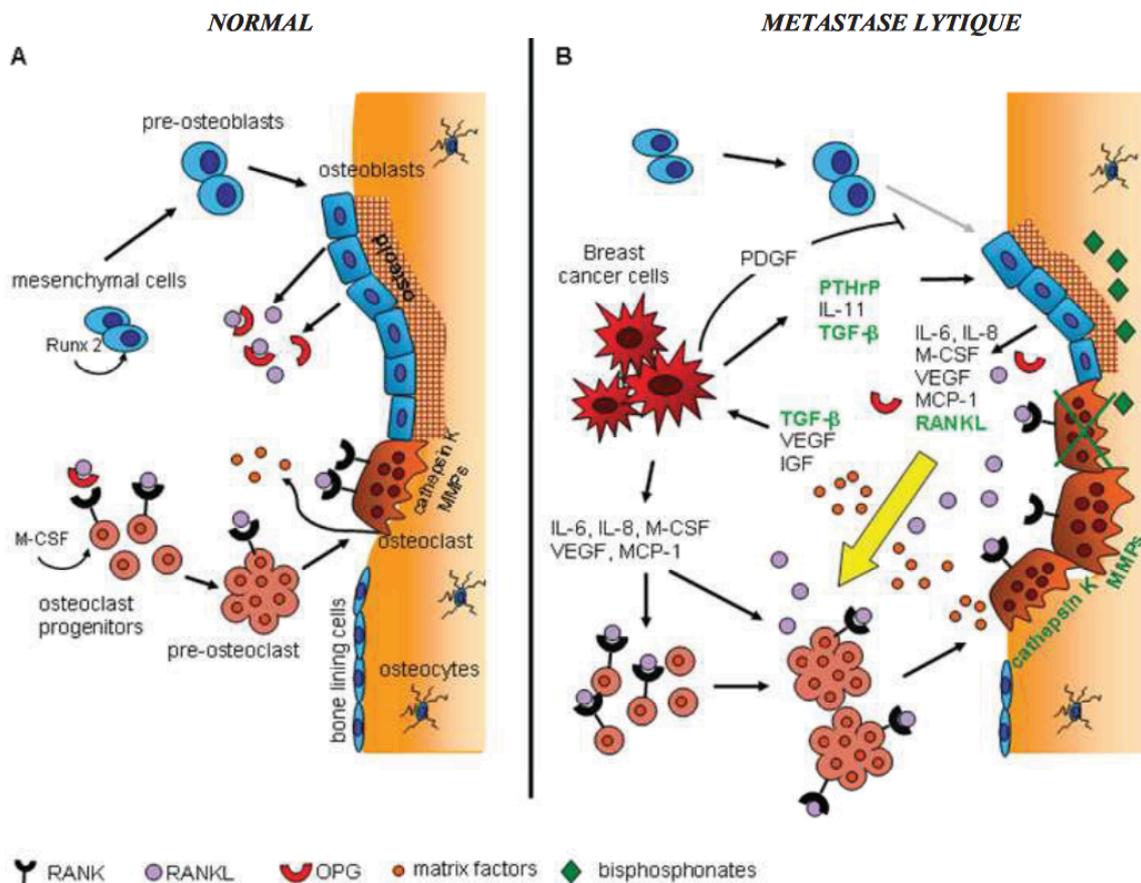


Figure 6 : Schéma représentant le fonctionnement normal du tissu osseux (A) et le cercle vicieux des métastases ostéolytiques dans le cancer du sein (B). (D'après Chen et al., 2010)

L'environnement osseux en condition normale lors du renouvellement osseux, les cellules mésenchymateuses se différencient en ostéoblastes par le facteur Runx2 pour permettre la synthèse de matrice osseuse. La dégradation de la matrice osseuse est effectuée par les ostéoclastes issus des cellules hématopoïétiques grâce au M-CSF et à RANKL entre autres produits par les ostéoblastes. Les ostéoblastes contrôlent la dégradation de la matrice osseuse par la sécrétion d'un antagoniste l'OPG.

Dans la pathologie tumorale, les cellules cancéreuses mammaires sécrètent PTHrP (ParaThyroid Hormone related Peptide), des cytokines (IL-6, IL-1) et des facteurs de croissance qui inhibent l'activité des ostéoblastes et qui activent les ostéoclastes. Le ratio RANKL/OPG augmente, activant les ostéoclastes et favorisant la résorption. Les bisphosphonates représentés sur l'image B, ont un rôle de traitement qui induit l'apoptose des ostéoclastes.

Le PTHrP est très exprimé dans les métastases osseuses du cancer du sein. D'après Southby et al (1990) et Powell et al. (1991), l'utilisation d'un anticorps neutralisant le PTHrP prévient les métastases osseuses induites chez la souris. Le PTHrP se fixerait au récepteur PTH-R1 et induirait l'expression du RANKL par les ostéoblastes. L'interleukine IL-6 se retrouve exprimée de manière importante dans les cancers du rein, de la vessie et du sein. Cette interleukine est également un facteur stimulant la formation des ostéoclastes et potentialiserait les effets de PTHrP.

Il a été démontré que la voie Wnt permet la différenciation des ostéoblastes lorsque ce facteur se fixe sur ses récepteurs LRP-5/6 présents sur la membrane plasmique des ostéoblastes. DKK1 (Dickkopf-related Protein1) est un antagoniste soluble de la voie Wnt qui en se liant au récepteur réduit l'activité des ostéoblastes et augmente le ratio RANKL/OPG permettant d'accroître l'activité des ostéoclastes. La lignée cancéreuse PC-3 décrit parfaitement cette activité : l'inhibition de DKK1 amène les cellules PC-3 à développer des métastases de type ostéoblastique au lieu des ostéolytiques qui sont leur caractéristique primaire. Des taux sanguins élevés de DKK1 est associé à la présence de lésions ostéolytiques chez des patients de myélome multiple (Tian et al, 2003).

IL-8, IL-11, CTGF (Connective Tissue Growth Factor), MMP-1 sont des facteurs sécrétés par les cellules cancéreuses mammaires qui stimulent l'activité des ostéoclastes.

La résorption de l'os aboutit à la libération dans l'environnement osseux de facteurs de croissance comme TGF β , FGF, IGF et BMP-2. On a montré que la libération du TGF β active et stimule la production de PTHrP par les cellules cancéreuses mammaires. Les ostéoclastes sont ensuite activés et résorbent l'os correspondant à l'établissement d'un cercle vicieux. Et la sécrétion du TGF β inhibe la prolifération des lymphocytes T et des cellules NK (Natural Killer) diminuant l'activité du système immunitaire.

I.2.3.2 Les métastases ostéoblastiques

Comme nous l'avons indiqué précédemment, les métastases ostéoblastiques sont impliqués de manière prédominante dans le cancer de la prostate. 15 à 20% des cancers mammaires développent aussi des métastases ostéoblastiques. Leur localisation est principalement au



niveau du squelette axial au niveau des vertèbres et du bassin où les cellules cancéreuses sécrètent favorisant le développement de métastases ostéoblastiques.

D'après Guise et al. (2003), l'ET-1 est un médiateur important des métastases ostéoblastiques. Son expression est fortement augmentée dans le sérum de patients souffrant de lésions ostéoblastiques et des souris invalidées pour le gène codant pour l'ET-1 présentent des hypoplasies des os du visage. Les cellules cancéreuses prostatiques expriment l'ET-1 ainsi que son récepteur Eta suggérant des effets autocrines et paracrines. Il participe notamment à l'inhibition de la motilité des ostéoclastes et de la résorption osseuse et augmente la prolifération des ostéoblastes (Figure 7).

Dans les métastases ostéoblastiques, des protéases ont été impliquées comme uPA (Activateur du Plasminogène de type urokinase) et la PSA. La surproduction de l'uPA par les cellules cancéreuses prostatiques augmente le développement de métastases osseuses et l'utilisation d'une stratégie antisens de l'uPA dans les cellules cancéreuses prostatiques diminue le nombre de métastases osseuses. D'autre part la PSA peut cliver le PTHrP empêchant d'activer les ostéoclastes et donc de diminuer la résorption osseuse. Elle peut aussi activer le TGF β , facteur de croissance des ostéoblastes.

Les BMPs qui font partie de la superfamille du TGF β , stimulent la différenciation ostéoblastique par l'activation de Runx2 et induisent donc la formation osseuse. Les cellules prostatiques expriment la BMP-4, la BMP-6 et la BMP-7 favorisant ainsi la formation osseuse.

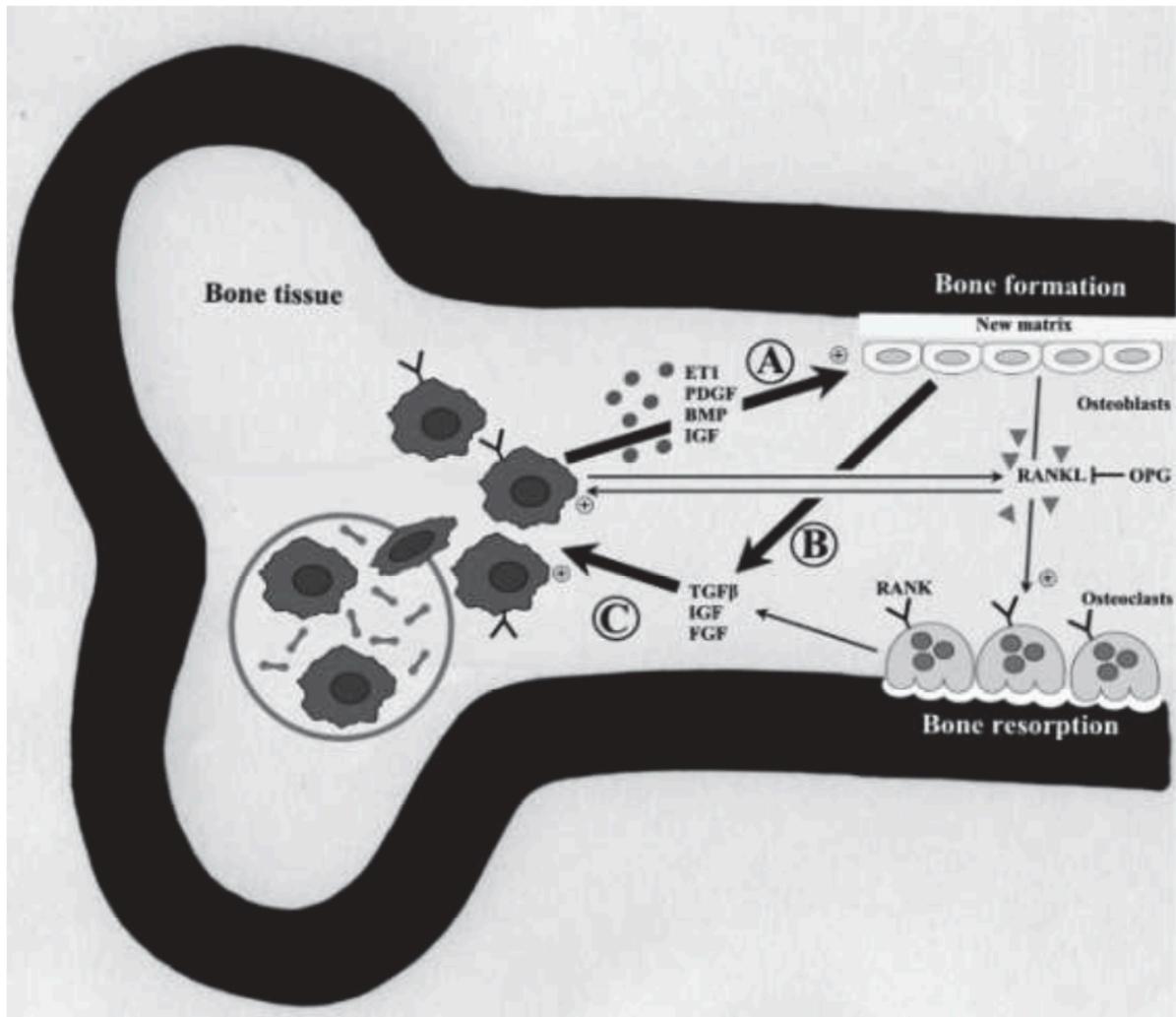


Figure 7 : Le cercle vicieux des métastases ostéoblastiques (A) du cancer de la prostate. (D'après Ibrahim et al., 2010).

Les cellules cancéreuses prostatiques sécrétant des facteurs de croissance ostéogéniques et activant les ostéoblastes pour déposer la matrice osseuse. Puis les ostéoblastes sécrètent une série de facteurs supplémentaires tels que l'IGF (Insulin like Growth Factor), le FGF (Fibroblast Growth factor), le TGF β (Transforming Growth Factor). Et enfin, les cellules cancéreuses sont attirées par ces facteurs qui favorisent également leur prolifération.

I.2.4. Les manifestations cliniques des métastases osseuses

Les symptômes des métastases osseuses varient selon le nombre de lésions osseuses et de leur localisation. Ces symptômes peuvent aussi être causés par d'autres pathologies.

Les sites osseux les plus touchés sont le rachis, les côtes, le sternum, le bassin, les fémurs, les humérus et le crâne. Face à l'augmentation de la résorption osseuse, l'os est plus fragile. Ce qui lui confère un risque élevé de fractures pathologiques.

Le symptôme le plus fréquent des métastases osseuses est la douleur osseuse. C'est aussi le symptôme qui survient habituellement en premier. La douleur osseuse peut être intermittente comme elle peut être continue. En effet, au début de l'apparition des métastases osseuses, la douleur est sporadique puis elle devient continue et invalidante affectant ainsi la qualité de vie des patients. Elle a aussi tendance à s'aggraver la nuit. La douleur peut être ressentie dans une seule région ou elle peut se propager dans l'ensemble du corps. La douleur osseuse est liée à la libération de neuromédiateurs tels les prostaglandines qui entretiennent une situation inflammatoire.

Les autres signes et symptômes des métastases osseuses comprennent :

- Constipation, perte d'appétit, nausées, polyurie, polydipsie et confusion causés par une hypercalcémie
- Fractures (le plus souvent des côtes, des vertèbres et des os longs des jambes)
- Perte d'équilibre, faiblesse ou engourdissement des jambes et parfois des bras ainsi que des troubles de la vessie ou des intestins causés par une compression médullaire

L'ensemble de ces symptômes peuvent engager le pronostic vital du patient métastaté.

I.3. Le traitement des métastases osseuses

I.3.1. Les différents types de traitement des métastases

Le traitement des métastases osseuses a principalement une visée palliative. Ce traitement a pour but de limiter la croissance tumorale dans l'os, de soulager la douleur, de prévenir ou de traiter les complications telles que les fractures ou l'hypercalcémie. La combinaison de ces derniers permettra au patient de conserver sa mobilité et améliorer sa qualité de vie.

I.3.1.1 Les traitements locaux

a. La chirurgie

La chirurgie est indiquée pour des patients présentant un os à haut risque de fractures ou déjà fracturé. La méthode employée sera étudiée en fonction de la localisation de l'os.

Pendant l'opération, des vis, des broches, des tiges et des plaques métalliques peuvent être mises en place pour renforcer et supporter l'os porteur. Si l'os concerné est situé au niveau du genou ou de la hanche, il est possible de retirer l'os endommagé et de le remplacer par une prothèse. La chirurgie peut aider à prévenir ou traiter la compression médullaire en l'associant à une laminectomie. Cela permettra d'enlever une ou plusieurs parties postérieures et latérales d'une vertèbre. Les personnes atteintes de métastases osseuses doivent en majorité avoir un bon état de santé global pour pouvoir subir une chirurgie.

Les effets secondaires de la chirurgie dépendent principalement de la région opérée et de l'état de santé global du patient. Les effets secondaires courants de la chirurgie comprennent la douleur, les saignements et l'infection d'une plaie. En cas de contre-indication à la chirurgie,

une stabilisation externe peut être mise en place au moyen d'appareil orthopédique ou de plâtre notamment.

b. Le ciment osseux

La cimentoplastie vient renforcer l'os. Elle est indiquée en cas de lésions vertébrales.

Le ciment osseux est constitué d'une substance appelée polyméthacrylate de méthyle qui est une résine. Cette intervention porte aussi le nom d'ostéoplastie percutanée. Lorsqu'elle est faite sur les os de la colonne vertébrale, on l'appelle vertébroplastie. On administre un anesthésique local puis on aura recours à la radioscopie ou à la tomodensitométrie pour guider l'aiguille contenant le ciment osseux vers la région de l'os concerné.

Les effets secondaires possibles de l'injection de ciment osseux sont la douleur et l'infection.

c. La radiofréquence

La radiofréquence permet un effet antalgique en détruisant la tumeur à l'origine de la douleur. Par insertion d'électrodes dans la tumeur, une destruction thermique est engendrée. C'est une technique qui reste douloureuse et limitée car elle ne peut être réalisée que si les métastases sont localisées proches de la moelle épinière, du cerveau, du côlon et de la vessie.

d. La radiothérapie externe

Chez 70 à 80% des patients, la radiothérapie externe permet un soulagement des douleurs. Le but de cette radiothérapie est d'ioniser les molécules d'ADN des cellules tumorales. Ce qui amène la formation de radicaux hydroxyl toxiques pour l'ADN cellulaire. L'irradiation externe peut être réalisée une seule fois ou fractionnée. On la réalise habituellement une fois par jour pendant 5 jours.

I.3.1.2 Les traitements systémiques

a. La chimiothérapie

La chimiothérapie sert à traiter de nombreux types de cancers métastatiques. Le type d'agent chimiothérapeutique ou d'association médicamenteuse utilisé dépend du foyer d'origine du cancer. On peut aussi avoir recours à la chimiothérapie pour aider à diminuer de volume les métastases osseuses et soulager les symptômes comme la douleur lorsque plusieurs régions sont touchées par les métastases osseuses et que le cancer est susceptible de réagir au traitement.

La chimiothérapie consiste à utiliser des médicaments systémiques détruisant les cellules tumorales. Les médicaments, la dose et les modalités de traitement varient pour chaque

personne. La chimiothérapie est parfois employée en association avec d'autres traitements comme la radiothérapie et les bisphosphonates.

Le traitement par chimiothérapie peut être administré dans 2 contextes différents : d'une part on peut recourir à la chimiothérapie à titre néo-adjuvant ; elle est administrée avant le traitement locorégional (chirurgie et/ou radiothérapie) où le but est de réduire le volume tumoral afin de permettre une mastectomie partielle conservatrice et de détruire les micro-métastases ; et d'autre part on a la chimiothérapie adjuvante administrée après le traitement locorégional ; elle est prescrite en fonction des facteurs pronostiques (taille de la tumeur, statut ganglionnaire) et histologiques de la tumeur. Le but de cette dernière est de détruire les micro-métastases, diminuer le risque de récurrence et d'augmenter la survie globale.

Une des limites de la chimiothérapie est que son effet est non spécifique des cellules tumorales et peut donc engendrer une toxicité des tissus sains en plus des phénomènes de résistances à la chimiothérapie.

Les effets secondaires de la chimiothérapie dépendent surtout du type de médicament employé, de la dose et du mode d'administration. Néanmoins, il existe deux grands types d'effets secondaires qui empêchent l'augmentation des doses de chimiothérapie : la toxicité commune à la plupart des agents anticancéreux du fait de leurs effets antiprolifératifs et la toxicité spécifique aux drogues.

Concernant la première, la chimiothérapie est toxique pour tous les tissus à renouvellement rapide comme la moelle osseuse, le tube digestif, la peau et phanères ainsi que les gonades. La toxicité médullaire comme la leucopénie-neutropénie, la thrombopénie et l'anémie, est le premier facteur limitant de la chimiothérapie. Les effets secondaires peuvent être gastro-intestinaux tels que les nausées, vomissements et toxicité des muqueuses avec l'apparition de mucites, diarrhées ou constipation. Au niveau de la peau et des phanères, on peut observer l'apparition d'une alopecie, d'érythèmes et d'une hyperpigmentation. Les conséquences sur les gonades sont : un risque d'azoospermie chez les hommes et un risque d'aménorrhée chez les femmes par une insuffisance ovarienne.

La toxicité spécifique aux drogues entraîne généralement une toxicité cardiaque comme un trouble du rythme lors de l'utilisation des anthracyclines, une toxicité pulmonaire pour certains nitroso-urées, une toxicité rénale provoquée par les sels de platine comme le cisplatine et une neurotoxicité due aux agents tubulo-affins comme par exemple les alcalaloïdes de la pervenche ou les anti-métabolites tel que le Méthotrexate.

b. L'hormonothérapie

L'hormonothérapie est un traitement qui module les hormones afin de ralentir ou d'arrêter la croissance de cellules cancéreuses hormonodépendantes.

L'hormonothérapie peut être envisagée pour le traitement de certains types de cancers métastasés, comme le cancer du sein ou le cancer de la prostate. On l'emploie souvent pour soulager la douleur osseuse. Elle provoque habituellement moins d'effets secondaires que la chimiothérapie.

Les effets secondaires de l'hormonothérapie dépendent principalement du type d'hormonothérapie administré. Les effets secondaires courants de nombreux types d'hormonothérapie comprennent les bouffées de chaleur et une diminution de la libido entre autres.

c. Les inhibiteurs de la résorption osseuse

L'étude des mécanismes impliqués dans la progression des métastases osseuses conduit à l'utilisation d'inhibiteurs de la résorption osseuses tels que les bisphosphonates et le denosumab commercialisé sous le nom de Xgeva® (Figure 8).

Les bisphosphonates

Les bisphosphonates font partie du traitement standard des métastases osseuses. Leur utilisation permet de maîtriser ou prévenir l'hypercalcémie, la douleur osseuse et les fractures.

L'action principale des bisphosphonates est d'inhiber la formation, la migration et l'activité des ostéoclastes et donc de diminuer la résorption osseuse.

Les facteurs qui influencent le choix d'utilisation des bisphosphonates comprennent le foyer d'origine du cancer, le nombre d'os touchés, le risque d'être atteint de problèmes osseux (comme des fractures) et l'espérance de vie. Ces médicaments sont généralement administrés en association avec d'autres traitements comme la radiothérapie, la chimiothérapie et les médicaments antidouleurs.

Les bisphosphonates les plus fréquemment employés pour traiter les métastases osseuses sont les suivants :

- Acide clodronique (Clastoban®)
- Acide pamidronique (Ostepam®)
- Acide zolédronique (Zometa®)

Les bisphosphonates sont le plus souvent administrés par voie intraveineuse. On les administre habituellement une fois tous les trois mois ou une fois par mois. Des prises journalières peuvent être instaurées par voie orale comme pour le Clastoban®.

L'acide zolédronique (Zometa®) en forme intraveineuse a montré son efficacité à la dose de 4 mg toutes les trois semaines, sur les métastases osseuses du cancer hormono-résistant.

Les formes orales ont montré une certaine activité dans la prévention de la perte osseuse sous hormonothérapie. Chez les patients ayant un T-score faible lors d'une ostéodensitométrie, un traitement oral peut être proposé sous la forme d'un comprimé par jour de Fosamax®10 par exemple, ou bien sous la forme d'une prise hebdomadaire d'Actonel®35.

Les effets secondaires des bisphosphonates dépendent surtout du type de médicament choisi, de la dose et de la durée du traitement. Les effets secondaires courants des bisphosphonates comprennent les symptômes pseudo-grippaux, la diarrhée, les nausées et les brûlures d'estomac, l'ostéonécrose de la mâchoire et une néphrotoxicité.

Denosumab (Xgeva®)

RANKL est une protéine transmembranaire ou soluble essentielle pour la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes responsables de la résorption osseuse. Une augmentation de l'activité ostéoclastique stimulée par RANKL est un médiateur majeur de la destruction osseuse dans les atteintes osseuses métastatiques.

Le denosumab est un anticorps monoclonal humain (IgG2) qui cible RANKL et s'y lie avec une affinité et une spécificité importantes, s'opposant ainsi à l'interaction RANK/RANKL et réduisant le nombre et la fonction des ostéoclastes, ce qui de ce fait diminue la résorption et la destruction osseuse induites par un cancer.

Le denosumab est injecté en sous-cutané. On l'administre habituellement toutes les 4 semaines ou toutes les 12 semaines. On peut conseiller à une personne recevant du denosumab de prendre des suppléments de calcium et de vitamine D.

L'effet secondaire le plus fréquent du denosumab est une hypocalcémie. D'autres effets secondaires moins courants incluent une anorexie, une constipation ou une diarrhée, une asthénie, des nausées et vomissements.

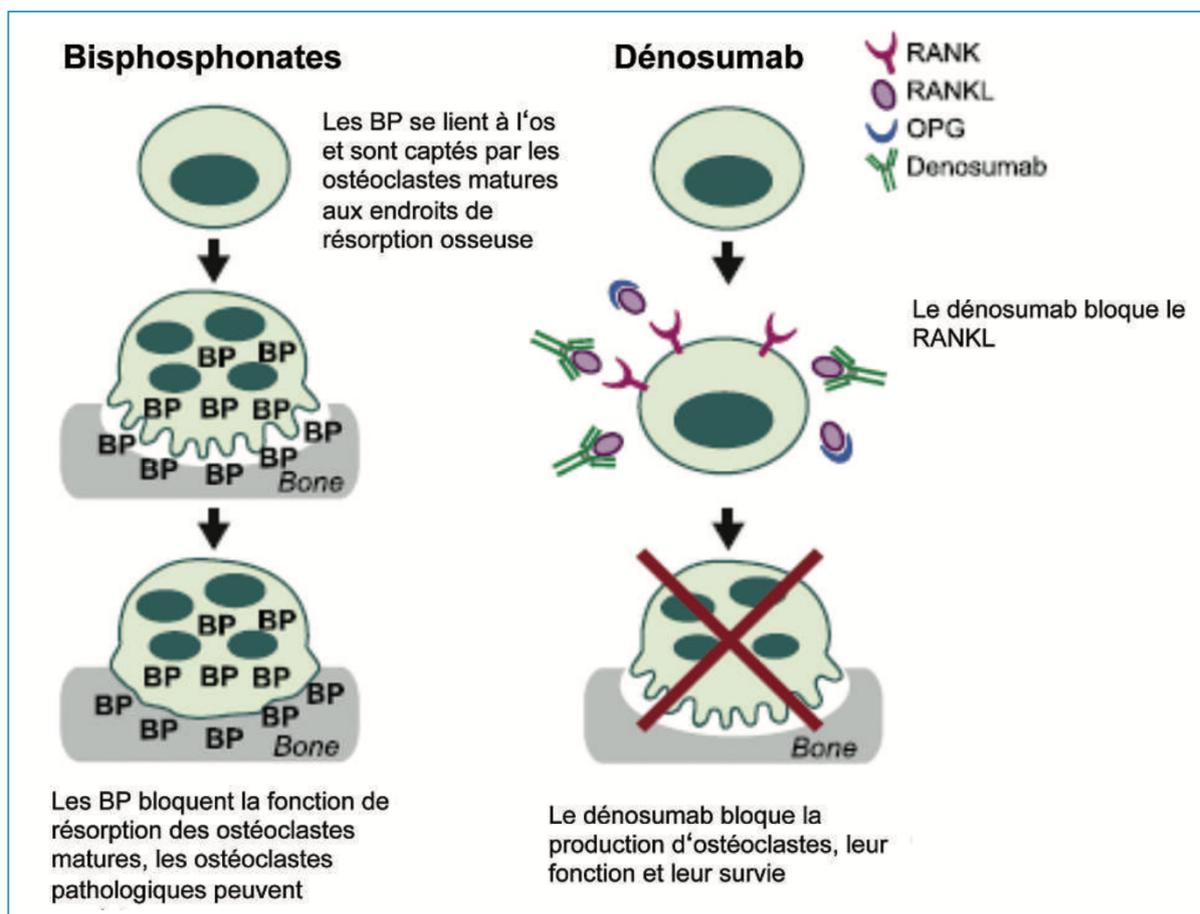


Figure 8 : Schéma représentant le mécanisme d'action des Bisphosphonates et du Denosumab (D'après Baron R. et al Bone. 2011)

d. Les autres traitements systémiques

Des études sont en cours dans l'utilisation d'autres thérapies notamment l'anti-cathepsine-K. Cet anticorps diminuerait la destruction osseuse et la masse tumorale dans le cas de métastases osseuses chez la souris (Duong le T et al., 2014). D'autres cibles concernant les ostéoblastes et la matrice osseuse sont également à l'étude (Manty P et al., 2013).

e. La radiothérapie interne vectorisée (RIV)

La radiothérapie systémique repose sur l'administration de radio-isotopes et fait l'objet de ce travail. Ces médicaments sont habituellement administrés par voie intraveineuse. Dans le cas présent, le radio-isotope, seul ou couplé à un vecteur, va se concentrer au niveau des métastases osseuses et provoquer une irradiation ciblée. Trois spécialités radiopharmaceutiques, que nous détaillerons par la suite, ont l'AMM dans ce type de traitement, essentiellement pour des métastases ostéoblastiques issues d'un cancer de la prostate.

I.3.2. Le traitement de la douleur

L'évaluation de la douleur est une démarche indispensable et préalable à toute prescription d'antalgique. Le patient est « l'expert de sa douleur », il est à même d'évaluer sa douleur. Il reste difficile d'évaluer l'intensité de la douleur car il s'agit d'un symptôme subjectif très personnel. Plusieurs outils d'autoévaluation sont disponibles : échelle visuelle analogique (EVA), échelle numérique ou échelle verbale simple. Lors de métastases osseuses, les douleurs sont chroniques et nécessitent une échelle multidimensionnelle. L'évaluation quantitative de la douleur doit être régulièrement pratiquée afin d'apprécier l'efficacité des traitements mis en place.

I.3.2.1 La thérapie antalgique

Le choix du médicament dépend de nombreux facteurs comme l'intensité de la douleur, l'échec des traitements antérieurs, l'évaluation de l'efficacité thérapeutique par analyse de la variation des autoévaluations répétées de la douleur du patient, les contre-indications ou les interactions médicamenteuses (Tableau 1).

Le choix de l'antalgique est effectué en mettant en parallèle l'intensité de la douleur et le niveau de l'antalgique requis :

- Douleur qualifiée de faible à modérée (EVA inférieure à 40mm) : antalgique de niveau I
- Douleur modérée à sévère (40 à 70 mm) : antalgique de niveau II
- Douleur très intense (EVA supérieure à 70mm) : antalgique de niveau III

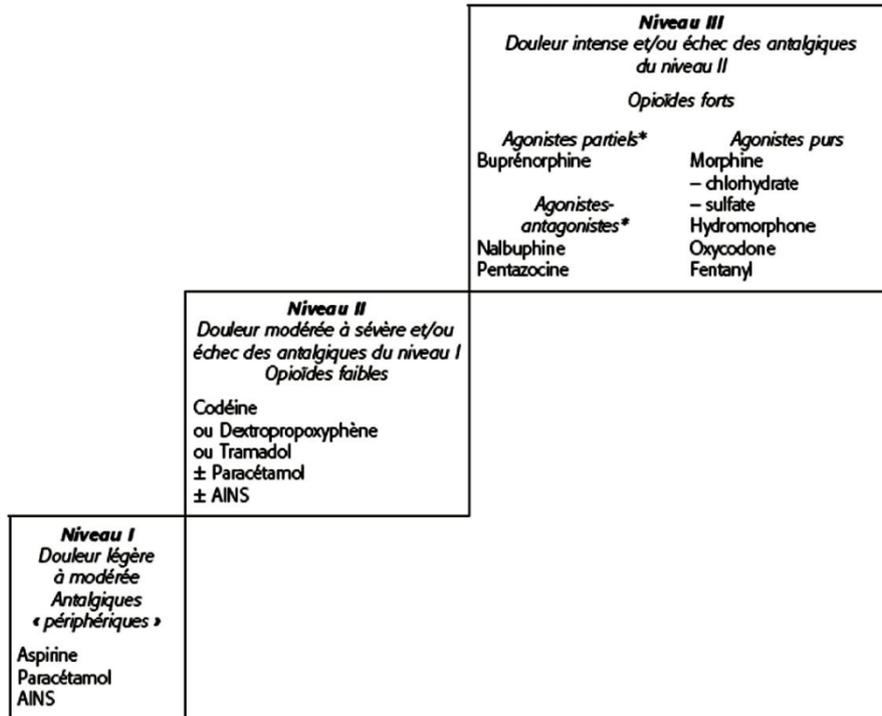


Tableau 1 : Classification des antalgiques selon l'OMS (2010). D'après COFER: Collège français des enseignants en Rhumatologie

On emploie couramment des médicaments antalgiques afin de soulager la douleur liée aux métastases osseuses, souvent parce que les autres traitements peuvent mettre du temps avant d'obtenir l'effet escompté ou bien parce qu'il est difficile d'éradiquer complètement cette douleur.

Néanmoins, les médicaments antalgiques les plus fréquemment utilisés dans le cas de métastases osseuses sont administrés per os pour la plupart. Ils comprennent :

- Paracétamol (Doliprane®)
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'ibuprofène (Advil®) et le naproxène (Naprosyn®)
- Opioides tels que la morphine (Actiskenan®) et la codéine.

Pour les traitements tels que les antalgiques de niveau III, une information sera donnée au patient sur les buts, les modalités et les effets indésirables potentiels du traitement. La dose initiale préconisée se situera entre 10 et 30mg de sulfate de morphine à libération prolongée, administrée par voie orale deux fois par jour à horaire fixe tout en tenant compte du terrain. Il faudra prendre en compte l'âge du sujet ainsi que l'état de sa fonction rénale et hépatique car les posologies seront alors diminuées. L'ajustement posologique se fera par paliers c'est-à-dire par une augmentation au plus de 50% la dose journalière (Recommandations de Limoges-Rev Rhum 1999).

Un complément antalgique peut être ajouté dans le cas de douleurs fluctuantes comme le paracétamol ou la morphine à libération immédiate.

Les effets secondaires des médicaments antalgiques dépendent surtout du type de médicament, de la dose et de la durée du traitement. Les effets secondaires courants des médicaments antidouleurs comprennent les épigastralgies, la somnolence et la constipation. Une prévention de la constipation notamment sera réalisée systématiquement lors de l'instauration d'un traitement morphinique comme la mise en place de mesures hygiéno-diététiques et laxatifs.

I.3.2.2 Les traitements des douleurs neuropathiques

Dans cette partie nous allons nous intéresser aux douleurs à composante neuropathique. Lorsque les douleurs sont dues à une lésion sur la voie de conduction du message douloureux, on parle alors de « douleurs neuropathiques ».

Les douleurs neuropathiques s'expriment de différentes manières : des crises aiguës douloureuses telles des décharges électriques ; des sensations de piqûres, de fourmillements, de démangeaisons et parfois même une hyper-sensibilité cutanée ; des sensations de brûlures ou d'engourdissements. Ces différents signes peuvent coexister.

Les médicaments antalgiques notamment les opioïdes atteignent parfois leur limite et ne sont pas totalement efficaces sur ce type de douleur.

Les médicaments contre la douleur à composante neuropathique regroupent :

- Médicaments anti-dépresseurs : venlafaxine (Effexor®), duloxétine (Cymbalta®) ou amitriptyline (Laroxyl®)
- Médicaments antiépileptiques : prégabaline (Lyrica®), gabapentine (Neurontin®) ou clonazepam (Rivotril®)

Les douleurs neuropathiques étant très fréquentes chez les patients cancéreux, ces médicaments seront souvent utilisés en association aux autres médicaments antalgiques (Classes I, II et III).

Grâce à toutes ces possibilités thérapeutiques, la grande majorité des douleurs peuvent être contrôlées. Néanmoins, l'objectif « zéro douleur » reste difficile à atteindre dans ces cas pathologiques mais il reste important de ramener cette douleur à un seuil tolérable qui permet au patient de conserver une qualité de vie acceptable. C'est dans ce cadre que le traitement par radiothérapie interne vectorisée va être utilisé. Comme nous le détaillerons par la suite, la RIV peut permettre une diminution des douleurs induites par les métastases osseuses.



II. Deuxième partie : Radiothérapie interne vectorisée

La médecine nucléaire est une spécialité médicale qui utilise des radioéléments en sources non scellées à des fins diagnostiques mais aussi thérapeutiques. Ces radioéléments utilisés seuls ou couplés à des vecteurs sont appelés médicaments radiopharmaceutiques. Le vecteur organique ou biologique sur lequel est greffé l'isotope radioactif ou radionucléide est choisi pour ses propriétés d'accumulation sélective au niveau de la cible qui peut être soit un organe ou soit une tumeur. L'utilisation à des fins diagnostiques ou thérapeutiques dépend du type de rayonnements émis par le radionucléide.

Avant de développer l'effet des rayonnements ionisants et les différentes caractéristiques de la radiothérapie interne vectorisée, nous allons présenter les différents types de rayonnements et leurs applications en médecine nucléaire.

II.1. Les différents types de rayonnements ionisants et leurs applications en médecine nucléaire

II.1.1. Les différents types de rayonnements ionisants

II.1.1.1 Rappels de radioactivité

La radioactivité est la désintégration d'un élément père instable vers un élément fils en émettant de l'énergie sous forme de rayonnement.

Un radionucléide quelconque a autant de chances de se désintégrer à un moment donné qu'un autre radionucléide de la même espèce, et la désintégration ne dépend pas des conditions physico-chimiques dans lesquelles le nucléide se trouve. La désintégration est régie par le hasard, et la loi de désintégration radioactive est une loi statistique.

On prouve mathématiquement que cela implique que le nombre N de noyaux diminue avec le temps t suivant une décroissance exponentielle : $N(t) = N_0 e^{-\lambda t}$ avec λ constante radioactive du radioélément.

La décroissance est un phénomène très important pour le secteur des déchets nucléaires, la radioprotection et la modélisation et prévision des effets radiotoxicologique ou radioécologiques de l'exposition à une pollution radioactive. Il faudra donc tenir compte de l'existence de phénomènes complexes tels que l'absorption, l'accumulation et éventuellement la bioaccumulation.

La *période radioactive* $T_{1/2}$ est le temps nécessaire pour que le nombre de noyaux initiaux (N) soit divisé par deux.

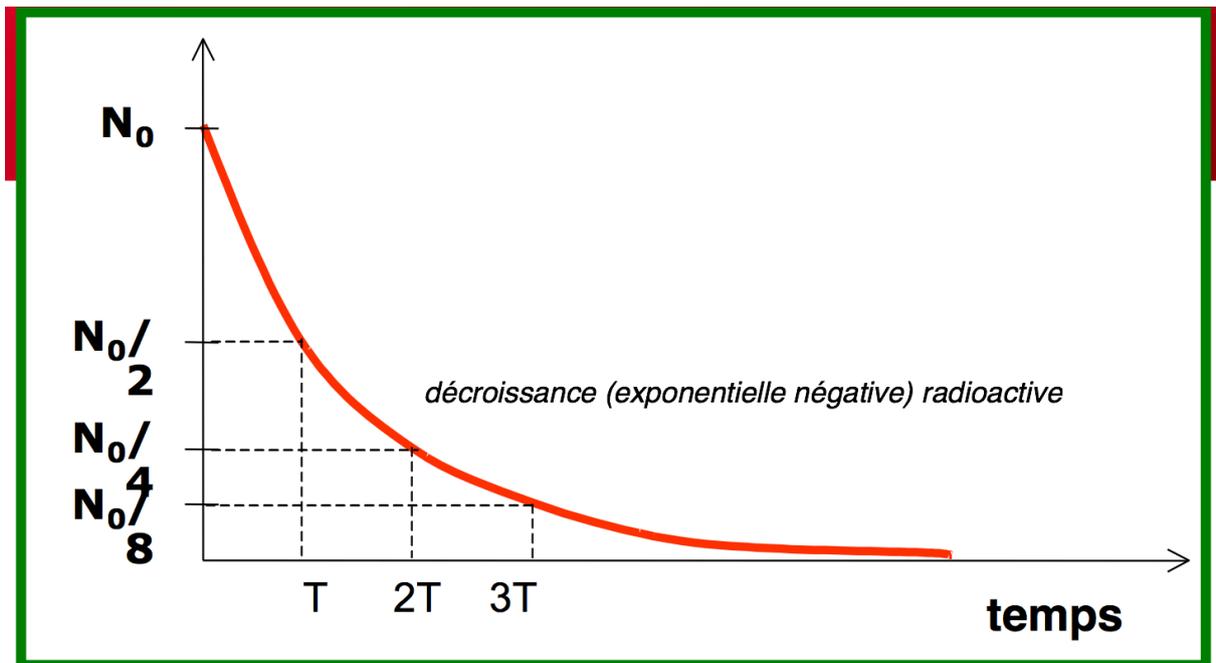


Figure 9 : Courbe de décroissance radioactive d'un radionucléide (D'après Massiot P. – CEA Physique Nucléaire – Janvier 2017)

L'activité d'un matériau radioactif est le nombre de désintégration par seconde qui est exprimée en Becquerel (Bq), 1 Bq correspond à une désintégration par seconde. L'activité se calcule à partir du nombre de noyaux radioactifs et de la période du radionucléide.

$$A = \lambda N = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} N$$

Avec : A : activité d'un radionucléide (Bq)

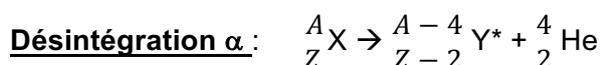
λ : constante de désintégration radioactive (s^{-1})

N : nombre de noyaux radioactifs

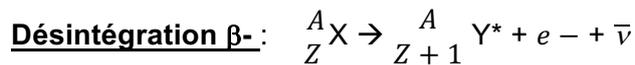
$T_{1/2}$: période du radionucléide (s)

Les principaux types de désintégrations radioactives sont : la désintégration α , la désintégration β^- , la désintégration β^+ , la désintégration γ et la capture électronique (CE).

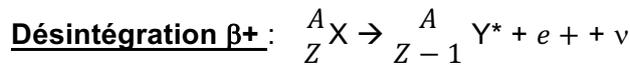
Les désintégrations pour un noyau père noté X, de numéro atomique Z et de nombre de masse A donnant un noyau fils Y sont de la forme :



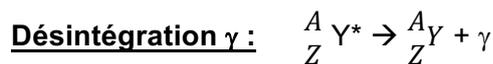
Il s'agit de l'émission d'un noyau d'Hélium par un noyau père.



Il s'agit ici de l'émission d'un électron et d'un antineutrino par le noyau père.



Il s'agit de l'émission d'un positron et d'un neutrino par un noyau riche en protons.



Le radionucléide excité parvient à un état plus stable avec émission d'un rayonnement électromagnétique γ .



Il s'agit de la capture d'un électron du nuage électronique par le noyau.

Le noyau fils Y^* est produit majoritairement dans un état excité et se désexcite vers son état fondamental. Cette transition peut se faire sous forme radiative avec l'émission d'un photon γ ou bien par conversion interne avec émission d'un électron.

Par ailleurs, la capture électronique crée une vacance électronique sur le cortège électronique conduisant un réarrangement pouvant engendrer l'émission d'électrons Auger ou l'émission de photons X.

La capture électronique et la désintégration β^+ sont deux types de désintégration qui sont en compétition.

II.1.1.2 Interactions rayonnements-matière

Le comportement dans la matière de chaque type de rayonnements est spécifique conduisant à un pouvoir pénétrant et une quantité d'énergie déposée différents.

On distingue en particulier :

- **Rayonnements électromagnétiques ionisants**

Le photon n'a pas de charge électrique, donc l'interaction photon/matière est un phénomène aléatoire. Ces rayonnements peuvent interagir principalement par trois effets : l'effet photoélectrique, l'effet Compton et la création de paire e^+/e^- (Figure 10).

- **Effet photoélectrique** : le photon cède toute son énergie à la matière en la transmettant à un électron du milieu.

- **Effet Compton**

Le photon diffuse sur un électron libre du milieu et lui cède une partie de son énergie.

- **Création de paire e⁺/e⁻**

Le photon va créer un électron et son antiparticule un positon. Cette réaction ne peut avoir lieu qu'avec des photons d'énergie supérieure à 1022 keV et dans le champ d'une particule chargée, la plupart du temps un noyau. Le positon va perdre de l'énergie puis s'annihiler avec un électron du milieu en donnant deux photons γ de 511 keV chacun.

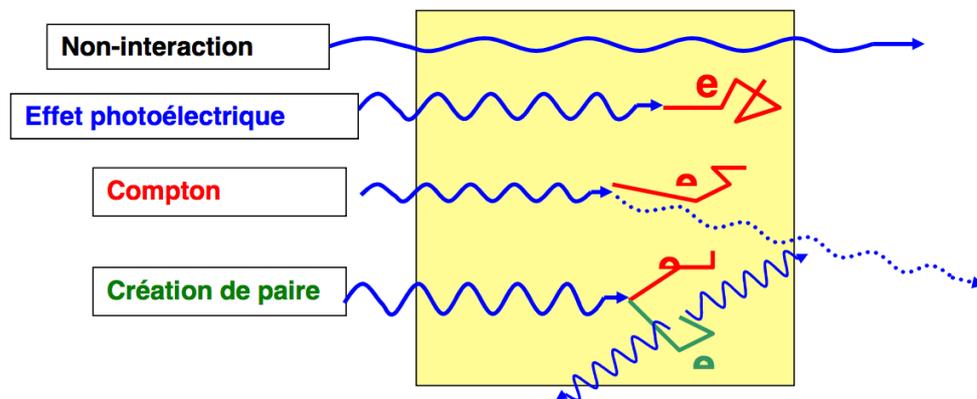


Figure 10 : Schéma représentant les trois modes d'interaction (D'après Vivier A. – INSTN/CEA/SACLAY – Janvier 2017)

- **Rayonnements particulaires chargées (α , électrons, protons)**

On distingue les particules chargées lourdes dont le trajet est en ligne droite et les particules chargées légères dont le trajet est en « ligne brisée », qui interagissent avec les électrons de la cible par interaction électrostatique. Les particules neutres interagissent de façon aléatoire avec les noyaux de la cible.

- **Ionisation / excitation**

Les électrons interagissent de manière prépondérante avec les électrons des atomes constituant le milieu traversé.

Si l'énergie transférée par l'électron incident est supérieure à l'énergie de liaison ($E > 30$ eV) d'un électron de l'atome cible, celui-ci est expulsé du cortège et il y a ionisation de l'atome. Les électrons atomiques concernés sont les électrons fortement liés de la couche K.

Si l'énergie transférée par l'électron incident est exactement égale à la différence entre les énergies de liaison de 2 couches électroniques de l'atome cible, un électron de cet atome saute sur une couche moins liée et il y a excitation. Les électrons atomiques concernés sont les électrons faiblement liés des couches externes.

Les effets d'une irradiation dépendent des ionisations et excitations des atomes le long des trajectoires des particules ionisantes.

Un rayonnement particulaire ou électromagnétique est ionisant s'il est susceptible d'arracher des électrons à la matière : la condition étant que $E(\text{rayonnement}) > E_b$ avec E_b énergie de liaison des électrons considérés (au minimum 10 eV).

Les ionisations et les excitations sont à l'origine des lésions biologiques radioinduites.

Pouvoir de pénétration des différents rayonnements

Particules α : Elles déposent localement une quantité d'énergie très importante et possèdent donc une pénétration très faible dans l'air. Une simple feuille de papier est suffisante pour arrêter les noyaux d'hélium (Figure 11).

Particules β - (électrons) : Ils interagissent fortement dans la matière et leur pénétration est faible, ils parcourent quelques mètres dans l'air. Une feuille d'aluminium de quelques millimètres peut arrêter les électrons.

Rayonnements X et γ : Leur pénétration est très grande et fonction de l'énergie du rayonnement : plusieurs centaines de mètres dans l'air. Une forte épaisseur de béton ou de plomb permet de s'en protéger.

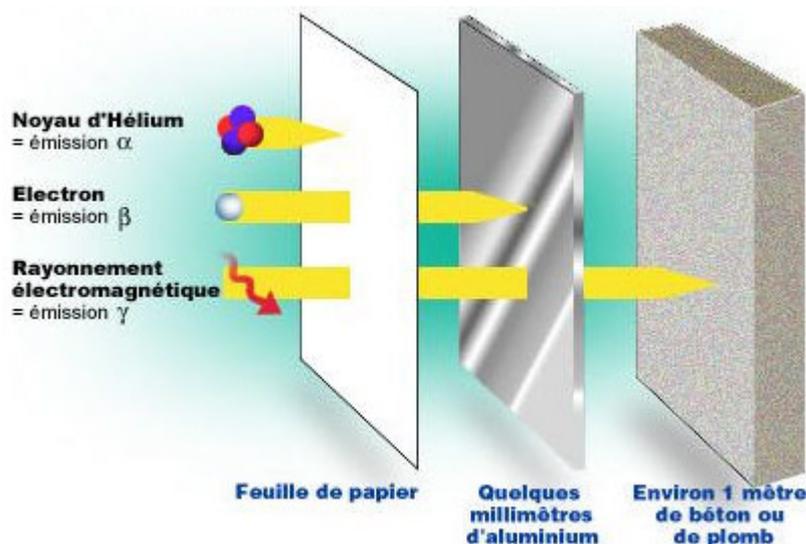


Figure 11 : Pouvoir de pénétration des différents rayonnements (D'après http://www.irsn.fr/FR/connaissances/Sante/effet-sur-homme/effets-rayonnements-ionisants/PublishingImages/irsn_rayonnement-ionisant_pouvoir-de-penetration-rayons.jpg)

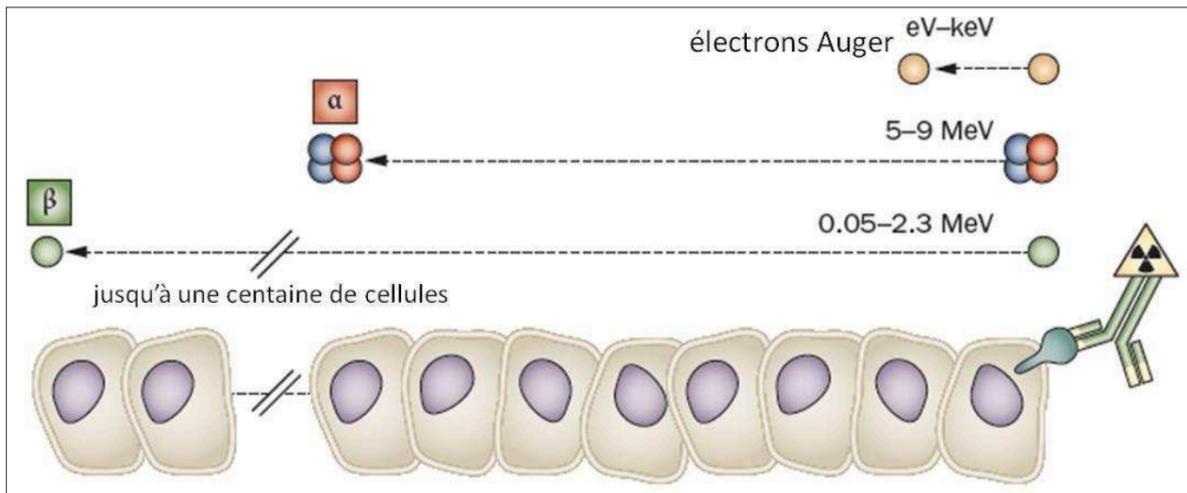


Figure 13 : Longueur du parcours des particules β -, α et des électrons Auger par rapport à la taille des cellules. Traduit de Pouget, *Nat Rev Clin Oncol* 2011.

Le fait connaître la valeur du TEL d'un rayonnement permet d'estimer les dégâts biologiques qu'il occasionnera lors de son utilisation en radiothérapie.

Grandeurs dosimétriques

La dose absorbée D_t est la quantité d'énergie déposée par masse de tissu, elle exprimée en grays.

Un gray (Gy) représente l'énergie absorbée par un milieu homogène d'une masse d'un kilogramme lorsqu'il est exposé à un rayonnement ionisant apportant une énergie d'un joule ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$). Le gray est notamment utilisé pour apprécier les effets déterministes de fortes irradiations.

La dose équivalente H_t permet de mesurer l'impact sur les tissus biologiques des rayonnements ionisants. Elle se définit comme la dose absorbée corrigée d'un facteur de pondération du rayonnement (W_r) qui prend en compte sa dangerosité relative (Tableau 2). Elle s'exprime en sievert (Sv). Un sievert correspond à un joule par kilogramme. La formule de la dose équivalente est :

$$H_T = \sum W_R D_{T,R}$$

Type de rayonnement	Facteur de pondération radiologique W_R
Photons	1
Electrons	1
Neutrons	Voir figure 11
Protons	2
Particules alpha	20

Tableau 2 : Facteurs de pondération radiologique W_R (ICRP 2007).

La dose équivalente pondérée par un facteur de sensibilité des tissus (W_T) permet d'obtenir la dose efficace E . Elle est également exprimée en sieverts. La dose efficace est la somme des produits des doses équivalentes H_T délivrées à tous les tissus/organes (T) du corps et des facteurs de pondération tissulaire W_T correspondants (Tableau 3). On a :

$$E = \sum W_T H_T$$

La dose efficace n'est pas véritablement une dose, c'est une grandeur utilisée en radioprotection pour prédire les risques stochastiques, c'est-à-dire les risques de développer à moyen ou long terme un cancer lié à une faible irradiation ou à une irradiation chronique. Elle n'a de sens que pour une irradiation corps entier à faible dose (ou d'une grande partie du corps).

Tissu/Organe	Facteur de pondération tissulaire, W_T
Moelle osseuse	0,12
Colon	0,12
Poumons	0,12
Estomac	0,12
Seins	0,08
Gonades	0,08
Vessie	0,04
Foie	0,04
Œsophage	0,04
Thyroïde	0,04
Peau	0,01
Surface osseuse	0,01
Glandes salivaires	0,01
Cerveau	0,01
Autres*	0,12
Total	1,00

Tableau 3 : Facteurs de pondération tissulaires, W_T (ICRP 2007). * : Surrénales, reins, vésicules biliaires, pancréas, intestin grêle, rate, cœur, région extra-thoracique, ganglions lymphatiques, muscle, muqueuse buccale, thymus, utérus, prostate.

II.1.1.3 Applications des rayonnements ionisants

La médecine nucléaire possède deux domaines d'application différents :

- L'imagerie scintigraphique *in vivo* consiste en l'administration au patient d'un médicament radiopharmaceutique qui, fixé sur sa cible, permet sa détection externe. Selon que le radioélément est un émetteur γ ou β^+ , des caméras distinctes seront utiliser pour l'acquisition d'image : pour les émetteurs de rayonnements γ , il s'agit de TEMP pour tomographie par émission monophotonique (ou SPECT en anglais pour « Single photon emission computed tomography ») et pour les émetteur β^+ , il s'agit de tomographies par émission de positons (TEP ou PET en anglais pour « Positron emission tomography »)). Les images acquises fournissent des informations biochimiques, moléculaires et cellulaires renseignant sur la physiopathologie des maladies. On parle d'imagerie fonctionnelle. Ces caméras peuvent être couplées à un scanner, ce qui permet d'associer une image anatomique à une image fonctionnelle. Ce qui rend alors l'examen plus performant.

Parmi les examens les plus courants, on retrouve pour les rayonnements γ : les scintigraphies osseuses avec des bisphosphonates marqués au technétium-99m, la scintigraphie de la perfusion myocardique, la scintigraphie de la thyroïde à l'iode-123, la scintigraphie pulmonaire de perfusion - ventilation au krypton-81m.

Les émetteurs de positons comme le fluor-18 servent de marqueurs en TEP. Le principal traceur utilisé en TEP est le 18F-fluorodéoxyglucose (18F-FDG) qui est un analogue du glucose qui s'accumule dans les cellules dont le métabolisme glucidique est augmenté. La plupart des cellules cancéreuses présentent une augmentation du métabolisme glucidique et captent donc ce traceur de façon préférentielle. La TEP au 18F-FDG est indiquée dans le diagnostic, le bilan d'extension et le suivi des tumeurs notamment solides et peut aussi être utilisée en cardiologie.

- La radiothérapie interne vectorisée utilise des vecteurs pouvant être couplés à des radionucléides à visée thérapeutique comme des émetteurs β^- , α et d'électrons d'Auger. L'effet délétère des rayonnements ionisants est mis à profit pour obtenir un effet tumoricide thérapeutique, curatif ou palliatif. C'est cette partie que nous développerons dans la suite de ce travail.

II.2. Les effets des rayonnements ionisants chez l'individu

II.2.1. Les effets des rayonnements ionisants sur les cellules et l'ADN

II.2.1.1 La structure de l'ADN

L'Acide DésoxyriboNucléique (ADN) est une macromolécule biologique (Figure 14), présente dans toutes les cellules vivantes ; elle renferme l'ensemble des informations nécessaires au développement et au fonctionnement d'un organisme. L'ADN porte l'information génétique et constitue le génome des êtres vivants.



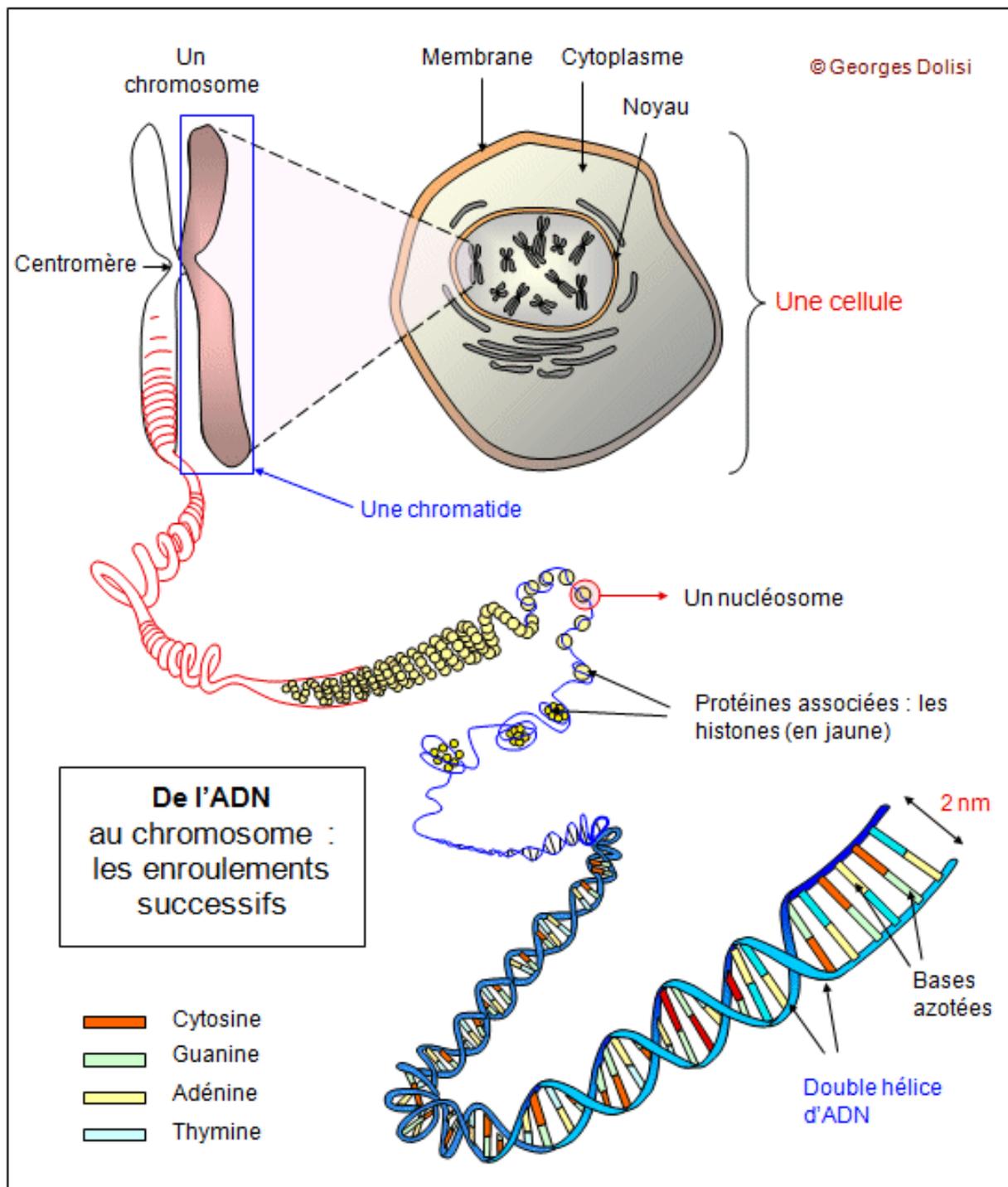


Figure 14 : Constitution d'un chromosome de la cellule (http://www.biotope.net/Schemas/ADN_au_chromosome.gif).

La structure standard de l'ADN est une double hélice droite, composée de deux brins à structure répétitive. Les deux brins de l'ADN sont enroulés autour d'un axe commun. Chaque brin d'ADN est constitué d'une succession de nucléotides. Le nucléotide est composé de trois parties : un sucre pentose, une base azotée et un groupement phosphate. Il y a quatre nucléotides différents dans l'ADN : A (adénine), T (thymine), G (guanine), C (cytosine), du nom

sous forme d'une fibre de 30 nm de diamètre, constituant l'unité de base de la chromatine. La chromatine se condense sous forme de chromosomes (Figure 16).

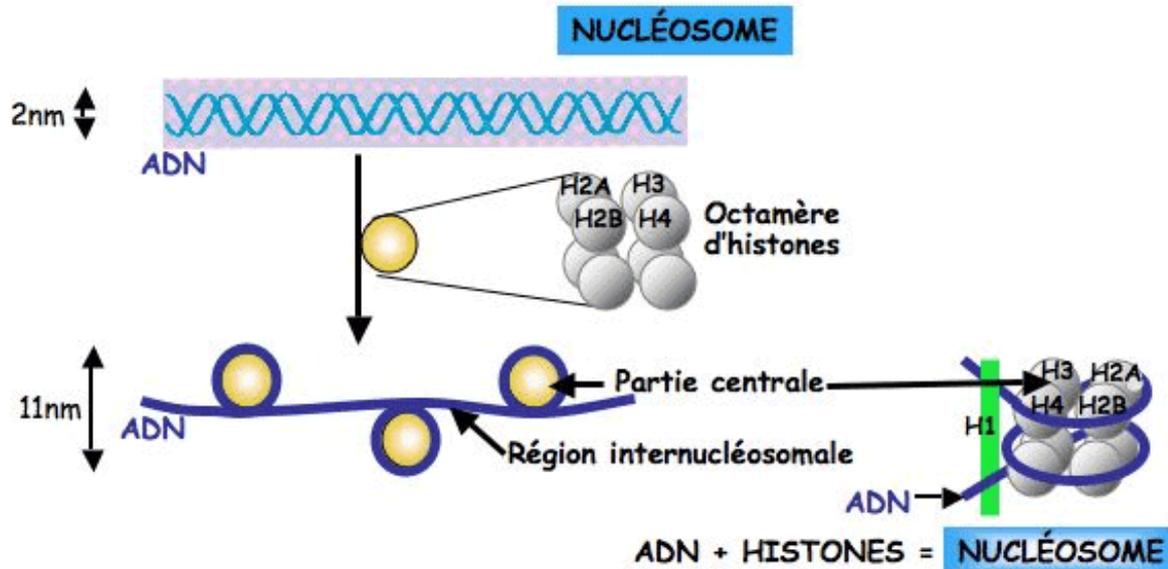


Figure 16 : Le nucléosome est constitué de deux tours complets d'ADN enroulés autour d'un noyau d'histones octamérique

(<http://www.fabio.com/content/images/stories/bio/Noyau/FIG11.gif>)

La figure 16 représente la constitution d'un chromosome présent dans le noyau cellulaire depuis la structuration en double hélice de l'ADN, la formation de nucléosomes jusqu'à la chromatide (branche de chromosome).

II.2.1.2 Le cycle cellulaire

Le cycle cellulaire est l'ensemble des phases (G1, S, G2, M) par lesquelles une cellule mère se divise en deux cellules filles (Figure 17). C'est donc la succession des événements biologiques qui se déroulent entre 2 mitoses successives. On considère que la durée du cycle est de 20 heures : (phase G1 = 8 heures ; phase S = 6 heures ; phase G2 = 5 heures ; phase M = 1 heure).

Les cellules qui ne se divisent pas, sont en phase G0 et dites quiescentes.

- Phase G1 = Phase de grossissement : la cellule grossit régulièrement et intensifie son métabolisme en accumulant des matériaux indispensables à la division cellulaire comme les nucléotides.
- Phase S = Phase de synthèse : la cellule décompacte et réplique son ADN.
- Phase G2 = Phase de latence : la cellule augmente sa masse et synthétise des enzymes nécessaires en vue de la mitose.
- Phase M = Phase de mitose : la cellule se divise en deux cellules filles. On assiste à une répartition du matériel génétique par la séparation des chromosomes.

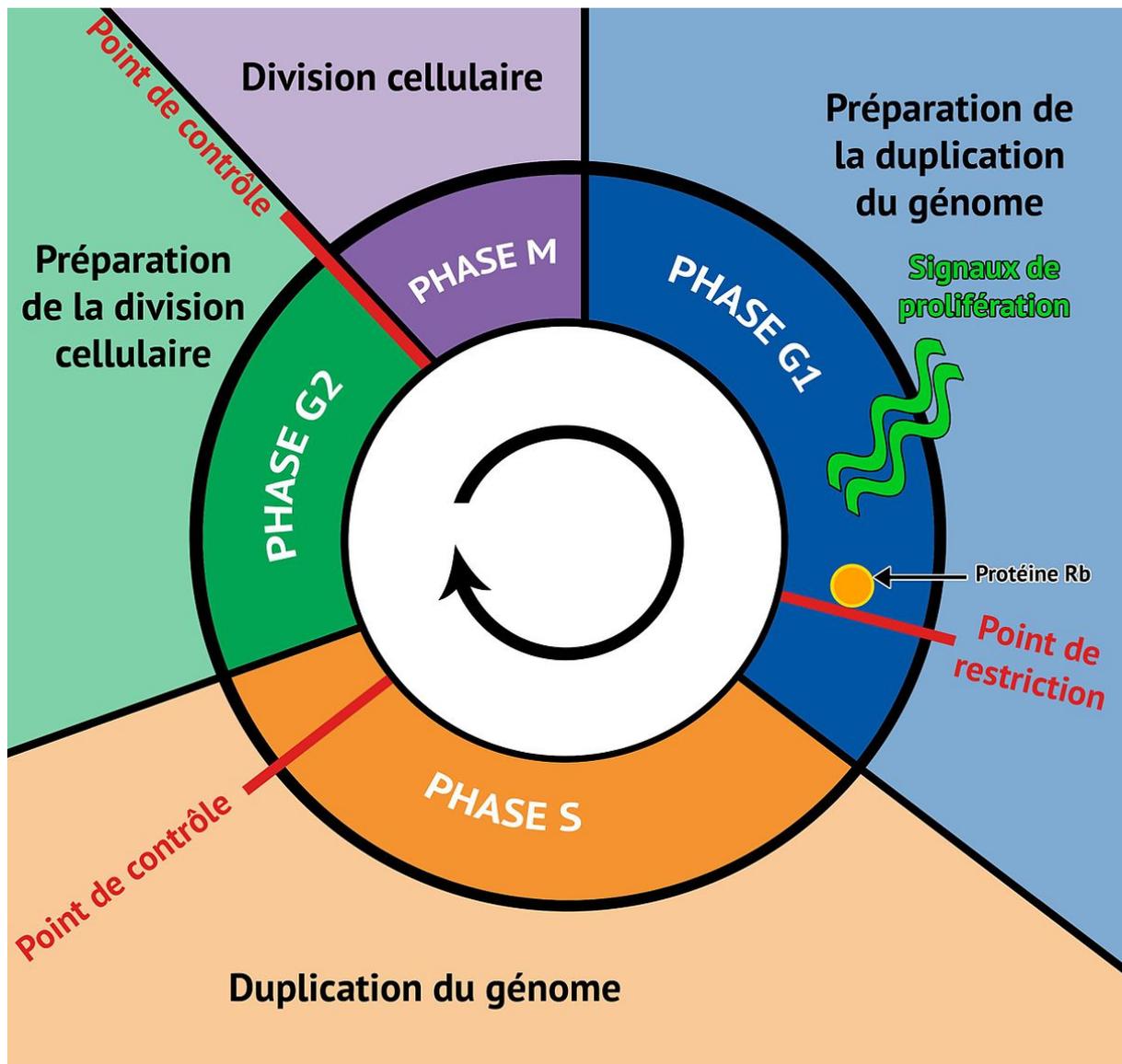


Figure 17 : Représentation du cycle cellulaire
 (https://fr.wikipedia.org/wiki/Cycle_cellulaire)

Chez les mammifères, la progression dans le cycle cellulaire est régulée par une famille de sérine/thréonine kinases, appelées kinases dépendantes du cycle (« cell cycle -> » ou « cyclin », « dependent kinases », CDKs) qui pour être actives doivent être associées à d'autres protéines, appelées cyclines intervenant pendant les phases successives du cycle et l'action activatrice peut être freinée par de nombreux inhibiteurs.

Un contrôle de qualité de l'ADN à des moments cruciaux du cycle (Figure 17) permet l'arrêt de la progression du cycle cellulaire (Gambini 2007) :

- La présence de lésions de l'ADN, recherchée en G1, S, G2, conduit à un blocage de la transition G1/S donnant à la cellule davantage de temps pour réparer les lésions avant la réplication ;
- Les anomalies de la réplication, surveillée en S et G2, provoquent l'interruption du cycle en G2/M pour réduire le risque de séparation de chromosomes altérés ;

- Le défaut d'attachement des centromères au fuseau avant la ségrégation des chromosomes, bloque la métaphase de la mitose, évitant les anomalies de leur répartition.

Les rayonnements ionisants peuvent également perturber le déroulement du cycle cellulaire et entraîner la mort de la cellule, en sachant que la cellule est plus radiosensible en phase G2 et en phase M.

II.2.1.3 La structure des cellules eucaryotes

La cellule est la plus petite unité du vivant. La cellule peut être de deux types, soit un procaryote où l'ADN est libre dans le cytoplasme, soit un eucaryote possédant une organisation complexe, de nombreux organites et dont le noyau est entouré d'une membrane nucléaire. Les animaux mais aussi les végétaux possèdent des cellules eucaryotes.

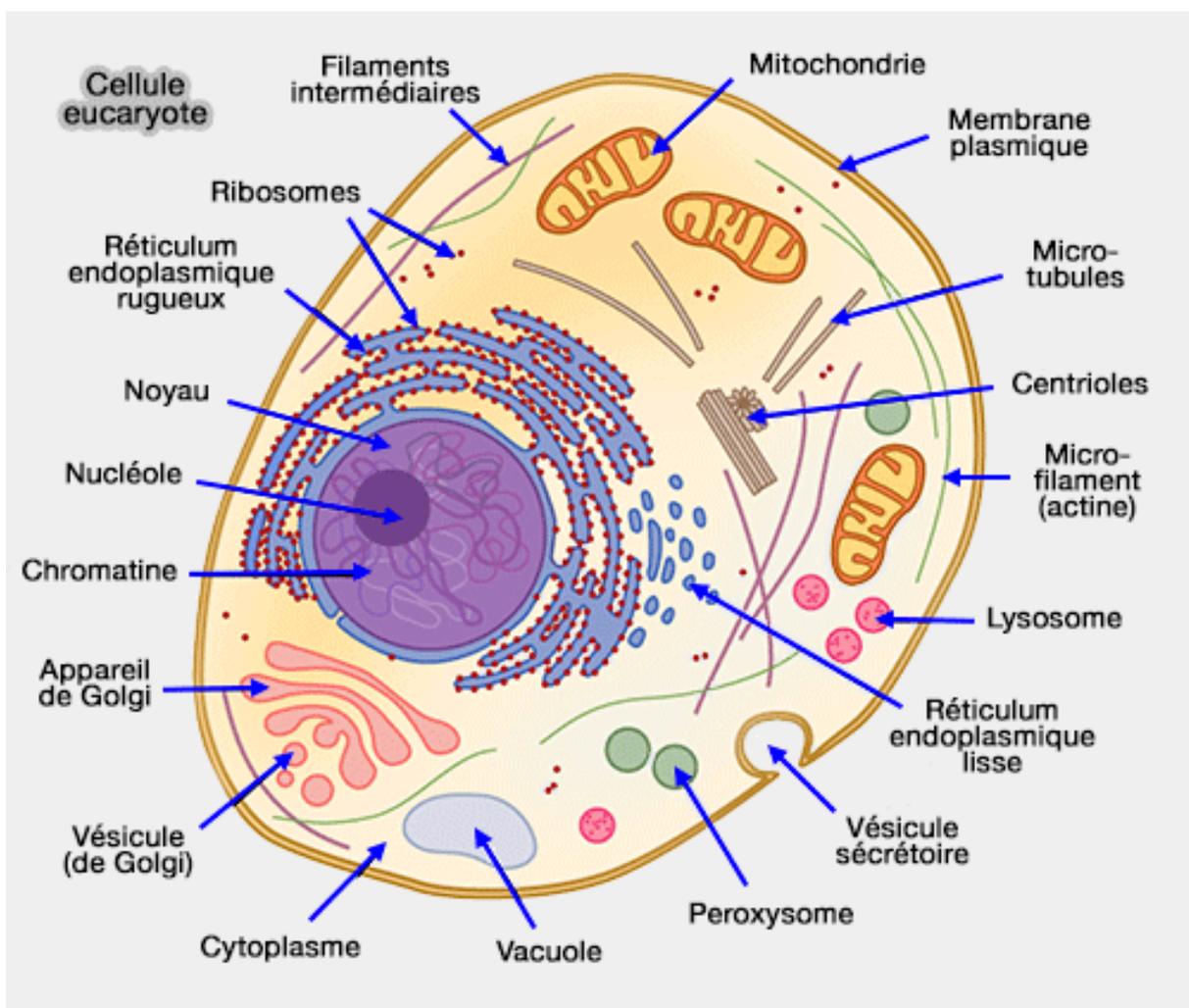


Figure 18 : Représentation d'une cellule eucaryote contenant les éléments principaux lui permettant de fonctionner (<http://www.vetopsy.fr/biologie-cellulaire/images/cellule-2.gif>)

La membrane cytoplasmique sépare l'intérieur de l'extérieur de la cellule et permet les échanges entre celle-ci et le milieu qui l'entoure.

Les constituants de la cellule eucaryote sont les suivants (Figure 18) :

- La **membrane cellulaire** : c'est une membrane qui isole et protège la cellule du milieu extérieur, elle est semi-perméable. C'est-à-dire qu'elle laisse passer l'eau ainsi que les ions. Les molécules plus grosses comme les glucides et les acides aminés, font quant à eux l'objet d'une sélection et peuvent passer à travers la membrane grâce à des enzymes placées dans la structure même de cette membrane.
- Le **noyau cellulaire** : ce noyau est délimité par sa membrane nucléaire. C'est un élément majeur puisqu'il est le siège de l'information génétique et protège l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique) qui est un élément « décideur » de la cellule. Son diamètre varie de 10 à 20 μm . Le noyau de la cellule a pour fonctions principales de contrôler les réactions chimiques du cytoplasme et de stocker les informations nécessaires à la division cellulaire.
- Le **cytoplasme** : c'est un liquide contenant les différents organites cellulaires. Il comporte de nombreuses molécules telles que des acides aminés, des ions et du glucose.
- La **mitochondrie** : elle est aussi appelée « usine à énergie » de la cellule. Elle produit de l'énergie utilisable par la cellule à partir d'oxygène et des nutriments absorbés par la cellule grâce à la respiration cellulaire.
- **L'appareil de Golgi** : possède un rôle dans l'élaboration des substances produites par la cellule. Il permet la maturation des protéines.
- Le **réticulum endoplasmique** : il en existe deux types ; le lisse et le rugueux. Le réticulum lisse est le lieu où s'effectue la synthèse des lipides, le réticulum rugueux est le lieu de la synthèse des protéines.

La réponse d'une cellule ne dépend pas uniquement des dommages au noyau. Des études récentes montrent que plusieurs organelles (les différentes structures spécialisées contenues dans le cytoplasme et délimité du reste de la cellule par une membrane eucaryote) comme la membrane ou la mitochondrie sont impliquées dans la réponse des cellules aux rayonnements ionisants (Paillas *et al* 2013).

II.2.1.4 Échelle de temps de l'effet des rayonnements ionisants

Après le passage d'une particule ionisante à travers le milieu biologique, plusieurs processus physiques, chimiques et biologiques sont activés. Les événements initiaux sont les ionisations et excitations des atomes ou molécules du milieu biologique au cours desquels la particule incidente dépose son énergie dans le milieu. Les interactions physiques entraînent des réactions physico-chimiques, puis des réactions chimiques et finalement des effets biologiques. On peut distinguer les phases principales d'interactions suivant l'échelle de temps ci-après (Figure 19) :

II.2.1.5 Les effets moléculaires des rayonnements

La particule incidente peut avoir une action directe sur des molécules de soluté, provoquant des lésions au niveau de ces molécules. La particule va induire des ionisations ou des excitations de ces molécules et ces molécules deviendront instables. On parle alors **d'effets directs**.

Cependant le rayonnement peut avoir une action sur les molécules d'eau conduisant à la formation de radicaux chimiques très réactifs. En effet, l'eau représente 70% de la masse d'une cellule humaine. C'est l'élément majeur constituant les systèmes biologiques. Une schématisation très grossière peut assimiler une cellule à une solution aqueuse. On parle de la radiolyse de l'eau. Les dommages induits par les radicaux chimiques avec le milieu aqueux environnant sont appelés les **effets indirects**. Les actions interviennent principalement au cours de la phase chimique.

a. Mécanisme de la radiolyse de l'eau

La radiolyse de l'eau peut se découper en trois grandes étapes (Kreipl *et al* (2009)) :

- Étape physique (de $t = 0$ à 10^{-15} s) :

Lorsque de l'eau est irradiée par des rayonnements ionisants, la première étape, quelle que soit la nature du rayonnement, est l'ionisation. L'excitation directe des molécules d'eau, composées chacune de deux atomes d'hydrogène H et d'un atome d'oxygène O, est un processus mineur comparé à l'ionisation. L'ionisation conduit à la production de H_2O^{o+} , OH^+ , H^o , H^+ , OH^o .

Tous les électrons qu'ils soient initiaux ou secondaires à une ionisation, sont ralentis par ionisations et excitations successives jusqu'à ce qu'ils possèdent une énergie inférieure au seuil d'excitation électronique de l'eau liquide (autour de 8,2 eV). Ce sont alors des électrons de sous-excitation e^{-se} .

- Étape physico-chimique (entre 10^{-15} s < t < 10^{-12} s) :

Après l'étape physique, les produits radiolytiques créés vont se transformer en espèces plus stables. C'est la phase de décomposition radicalaire de l'eau avec la formation de radicaux hautement réactifs (OH^o , H^o , e^{-aq}) aux temps inférieurs à 10^{-12} s.

L'électron de sous-excitation (e^{-se}) perd son énergie progressivement par des excitations vibrationnelles et rotationnelles jusqu'à l'énergie de thermalisation (électron thermique e^{-th} de 0,025 eV à 20°C) en des temps de l'ordre de 10^{-13} s. Il peut également subir un attachement dissociatif. L'électron thermalisé (e^{-th}) se stabilise ensuite dans un entourage de molécules d'eau en électron hydraté ou aqueux (e^{-aq}).

Quelques électrons thermiques ne s'échappent pas de l'attraction électrostatique de l'ion parent positif. L'électron thermique neutralise l'ion parent en donnant une molécule d'eau excitée qui se dissocie en radicaux H° , OH° :

- Étape chimique (entre 10^{-12} s à 10^{-6} s) :

Les espèces radiolytiques diffusent dans la solution à partir de leur lieu de formation. Elles réagissent entre elles ou avec des solutés présents dans le milieu. Les réactions sont les suivantes :

- Réaction de recombinaison (phase chimique homogène) : les radicaux locaux conduisent à la formation d'eau, d'ions OH^- et à l'apparition de produits moléculaires tels que H_2 et H_2O_2 .
- Réactions radicaux-produits moléculaires (phase chimique hétérogène) : ces réactions concurrencent les réactions de recombinaison dès que la concentration des produits moléculaires n'est plus négligeable devant celle des radicaux formés par le rayonnement.

Au bilan, la radiolyse de l'eau peut s'écrire :



Ce sont les produits primaires de la radiolyse. HO_2° est un radical formé dans la phase chimique hétérogène mais son mécanisme de formation est toujours mal établi.

Une cellule en bon fonctionnement transmet fidèlement l'information génétique à ses descendants, ce bon fonctionnement dépend du maintien de l'intégrité structurale de chaque molécule d'ADN. Tous les changements dans la séquence des nucléotides ou des altérations de structure des bases ou des sucres ou des phosphates de l'ADN peuvent interférer avec la réplication ou la transcription du génome cellulaire. Les molécules d'ADN sont les constituants principaux des chromosomes qui interviennent dans le transfert de l'information génétique aux cellules filles. Les lésions des chromosomes, ou aberrations chromosomiques, représentent un bon indice des lésions d'une population cellulaire et peuvent aider à prédire les effets d'une irradiation.

Les lésions radio-induites peuvent toucher toutes les macromolécules cellulaires, protéines, chaînes peptidiques, sucres, lipides, enzymes, ARN, ADN. Les lésions des molécules vitales ont le plus de conséquences. Il s'agit surtout de l'ADN aux faibles doses et des membranes cellulaires aux fortes doses.

b. Dommages à l'ADN

La principale cible moléculaire est l'ADN.

Plusieurs types de lésions au niveau de l'ADN peuvent apparaître : des cassures simples ou doubles-brin, une altération des bases, des pontages ADN-ADN et des liaisons entre ADN et protéines (Tableau 4). Le nombre de ces lésions est proportionnel à la dose absorbée.

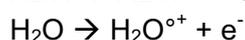
En l'absence de toute agression externe, l'ADN des cellules est altéré par les radicaux libres formés au cours du métabolisme normal de l'oxygène. Une irradiation engendre davantage de lésions plus complexes comme les cassures doubles-brins et les lésions multiples localisées (cassures de l'ADN associés à des dommages oxydatifs de bases sur une distance de 10 à 20 nucléotides). La concentration de ces lésions dans l'espace et le temps augmente en fonction du débit de dose. Les lésions multiples localisées sont causées principalement par les particules très ionisantes qui donnent des grappes d'ionisations. C'est le cas des rayonnements à TEL élevé, mais également en proportion bien moindre (5% des lésions de l'ADN) des rayonnements de faibles TEL (comme les β^- qui provoquent des grappes d'ionisations en fin de parcours d'un électron).

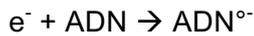
Type de dommage	Dommages endogènes dus au métabolisme à 37°C	Dommages radio-induits
	Nombre de lésions naturelles par noyau et par jour	Nombre de lésions ajoutées par un gray d'irradiation à faible TEL
Cassures simple-brin	55000	1000
Pertes de bases puriques	12000	
Pertes de bases pyrimidiques	600	
Dommages de bases :		2000
Déaminations de la cytosine	200	
Oxydations de bases	>1000	
Méthylations de la guanine	3000	
Cassures doubles-brins	8	40
Pontages ADN/ADN	8	30
Pontages ADN/protéine	Quelques-uns	150

Tableau 4 : Dommages endogènes et radio-induits de l'ADN (d'après Ward 1988 et Burkart 1999).

Modifications physico-chimiques de l'ADN :

D'après Tubiana *et al* en 1986, l'ADN et les molécules d'eau environnantes sont directement ionisés par la particule incidente et un électron est alors éjecté pour former des radicaux cations de l'ADN et des radicaux cations de l'eau respectivement :



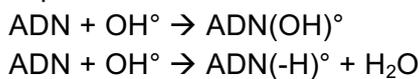


Les radicaux cations de l'eau peuvent subir une déprotonation pour former un radical hydroxyle ($\text{H}_2\text{O}^{\circ+} \rightarrow \text{OH}^\circ + \text{H}^+$) ou transférer leur charge suivant leur position par rapport à la fibre d'ADN. Les molécules d'eau sont concernées par ce phénomène que l'on appelle l'effet quasi-direct.

Les trois espèces réactives, le radical hydroxyle (OH°) le plus agressif, l'électron et le radical hydrogène, contribuent également à endommager la fibre d'ADN. Ce sont des effets indirects sur l'ADN.

Les types de dommages par l'attaque radiolytique de l'ADN sont les mêmes que ceux provoqués par effet direct par l'intermédiaire de réactions d'hydroxylation et de déshydrogénation.

Par exemple :



Les dommages induits au niveau de l'ADN sont engendrés par l'intermédiaire de ces multiples modifications chimiques.

Réponses aux lésions de l'ADN

En réponse aux lésions de l'ADN, des cascades de signalisation sont mises en route dans la cellule (Figures 20 et 21). Ces cascades comprennent :

- Des protéines détectrices des lésions : RAD17, RAD9 et Hus1,
- Des médiateurs : BRCA1 et le complexe MRN,
- Des transmetteurs du signal : sérine kinase ATM et sérine-thréonine kinase ATR,
- Des protéines d'exécution comme la p53, cdc25 et les CDKs, servant à contrôler la réplication de l'ADN et la progression dans le cycle cellulaire par l'activation des points de contrôle appelés « check-point » et à induire l'expression de gènes, la réparation ou la synthèse d'ADN (Valérie, Mol Cancer Ther 2007).

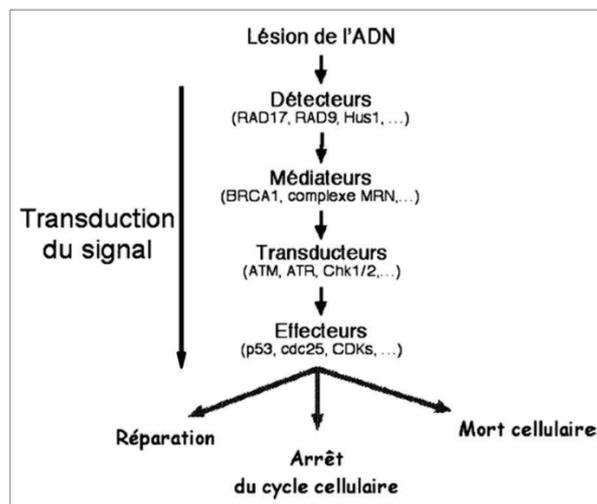


Figure 20 : La cascade des protéines activées après irradiation. D'après Hennequin, *Cancer Radiother* 2008.

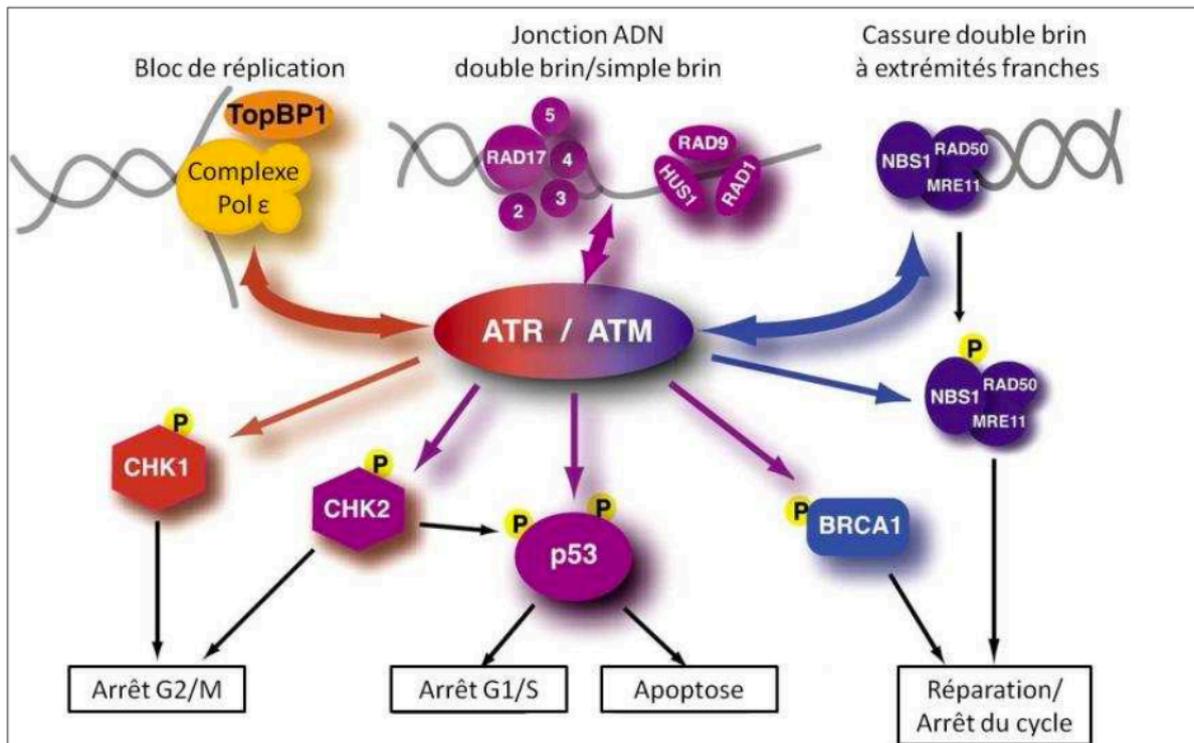


Figure 21 : Schéma global des cascades de signalisation mises en route après endommagement de l'ADN. Adapté d'après Nyberg, *Annu Rev Genet* 2002.

Il en découle donc différents types de lésions de molécules d'ADN, qui sont les suivantes :

- Les cassures de brins d'ADN, simples ou doubles ;
- Les altérations des bases ;
- La destruction des sucres ;
- Les pontages et formation de dimères.

- **Les cassures de brins d'ADN**

Les ruptures de brins sont les lésions de l'ADN les mieux connues (cassure simple-brin ou double-brin) et sont détectables par exemple avec les techniques d'électrophorèse sur gel ou les techniques de marquage par immunofluorescence. La cassure simple brin « CSB » peut survenir au niveau de la liaison phosphodiester entre le phosphate et le sucre, ou la liaison base-désoxyribose. Si deux CSB se produisent dans un intervalle d'une dizaine de paires de bases et sur des brins opposés, elles peuvent former une cassure double brin « CDB ». Les CDB sont considérées comme les responsables majeurs de l'inactivation cellulaire. Si le nombre de cassures formées, dans un espace confiné de la molécule, augmentent, ces cassures peuvent former des lésions complexes difficilement réparables par les cellules. Les mécanismes menant à la formation de cassures de brins sont les interactions directes des particules avec l'ADN ou indirectes par les radicaux libres et les espèces chimiques créées

dans le milieu. Le nombre de CSB croît proportionnellement avec la dose pour une gamme de dose très étendue. L'énergie requise pour provoquer une cassure simple est de quelque eV à 20 eV. Des études montrent qu'une dose déposée par Gy et par cellule peut induire entre 500 et 1000 CSB et 40 CDB (Löbrich *et al* 1994).

- Les altérations des bases

L'attaque des radicaux libres peut partiellement détruire ou modifier chimiquement des bases, le radical OH° étant le plus réactif. L'addition du radical OH° sur la double liaison des bases pyrimidiques (cytosine, thymine) et des bases puriques (adénine, guanine) est la réaction principale (Tubiana *et al* 1986). Les bases pyrimidiques sont plus radiosensibles que les bases puriques. L'ordre de radiosensibilité décroissante est le suivant : thymine > cytosine >> adénine > guanine. Pour chacune de ces bases, une vingtaine de modifications de la structure moléculaire ont été décrites et peuvent être identifiées par des méthodes chromatographiques. Les effets directs produisent également les mêmes altérations de bases mais dans des proportions différentes. Les oxydations de base peuvent être détectées ou quantifiées par l'électrophorèse ou chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse.

- La destruction des sucres

Les altérations du désoxyribose sont plus rares : 0,2 à 0,3 altération des sucres pour 10 CSB (Tubiana *et al* 1986). On peut mesurer le nombre d'altérations du désoxyribose par méthodes chromatographiques. Les sucres sont oxydés, puis hydrolysés et la libération de la base s'accompagne ou non d'une cassure de la liaison phosphodiester.

- Les pontages et formation de dimères

Les autres lésions possibles sont :

- Les pontages dans l'hélice : pontages intrachaînes (liaison entre 2 parties d'une même chaîne) ; pontages interchaînes (liaison entre les 2 chaînes) ; pontages entre molécules d'ADN et protéines.
- La formation de dimères : deux bases adjacentes d'une même chaîne se lient par des liaisons de covalence. Ce type de lésion peut interrompre la réplication de l'ADN à leur niveau.

c. Lésions à l'échelle cellulaire

Radiosensibilité tumorale

Des cellules souches ont été identifiées dans plusieurs tumeurs solides comme les glioblastomes, cancers du sein, du côlon, de l'intestin par exemple et dans les leucémies. La majorité des tumeurs seraient donc composées à la fois de cellules tumorales qui se divisent

de manière anarchique et de cellules souches cancéreuses (moins de 0,1% de la population totale des cellules tumorales). Ces cellules souches, qui sont à l'origine de la transformation des cellules saines en cellules tumorales, semblent aussi être à l'origine des métastases et de la récurrence de certains cancers (Boman et Wicha, J Clin Oncol 2008).

Les paramètres qui déterminent la radiosensibilité tumorale sont multiples. Le nombre de cellules souches, la cinétique de prolifération tumorale, la radiosensibilité intrinsèque et le degré d'hypoxie sont généralement considérés comme les déterminants les plus importants (Hennequin, Cancer Radiother 2008) :

- Il a été montré que les cellules souches tumorales sont les plus radiorésistantes que les cellules tumorales. Une radiorésistance élevée des cellules souches tumorales pourrait être liée à une meilleure efficacité de la réparation des lésions radio-induites ou au fait que les cellules souches tumorales soient le plus souvent au repos.
- Les tumeurs présentant une cinétique de prolifération élevée sont plus radiosensibles.
- La radiosensibilité intrinsèque des cellules tumorales est déterminée par les capacités de réparation des lésions de l'ADN qui dépendent de l'intégrité des systèmes de détection de réparation des lésions de l'ADN tels PARP-1, XRCC1, ATM, p53 et le complexe MRN ou BRCA1.
- La radiosensibilité intrinsèque est également modulée par les propriétés du stroma environnant, en particulier par l'oxygénation tumorale (Garcia-Barros, Science 2003). La réponse tumorale à la radiothérapie est influencée par de nombreux facteurs biologiques tumoraux intracellulaires mais également par le microenvironnement tumoral : la matrice extracellulaire et ses composants, l'angiogenèse tumorale.

Aberrations chromosomiques et chromatidiques :

Au moment de la production des lésions, ou de l'irradiation, on peut diviser les aberrations structurales des chromosomes en 2 catégories principales selon la situation des cellules dans le cycle mitotique.

Les aberrations chromosomiques : une irradiation avant la phase de synthèse S impliquant une lésion non réparée provoquera des lésions sur les deux chromatides-filles.

Les aberrations chromatidiques : une irradiation après la phase de synthèse S, en phase G2, impliquera une anomalie sur une seule chromatide. Lorsque les cellules sont irradiées durant la phase S, le chromosome est encore incomplètement dédoublé, on observe alors un mélange d'aberration chromosomiques et chromatidiques.

Si durant la prophase, les cellules sont exposées aux rayonnements ionisants, on peut observer des aberrations sub-chromatidiques.

Lésions de la membrane cellulaire et du cytoplasme :

On considère la membrane cellulaire comme une cible secondaire des rayonnements ionisants. Bien qu'il faille une dose de 10 Gy pour produire un effet direct sur la membrane

cellulaire, les effets indirects des rayonnements peuvent induire des réponses cellulaires importantes. Ces effets indirects peuvent être inhibés par des antioxydants comme la vitamine E et la vitamine C et des enzymes comme la catalase et la glutathion peroxydase. Un rôle de la membrane est de contenir des oncoprotéines comme la bcl-2 qui peuvent inhiber les translocations des protéines p53 au noyau et ainsi influencer la production de céramides. La céramide étant un porteur de message important qui intervient lors de la mort par apoptose. On peut déduire que les lésions de la membrane cellulaire peuvent induire la mort de la cellule. Le cytoplasme irradié peut aussi induire des mutations. L'irradiation du cytoplasme ou de la membrane cellulaire peut causer des instabilités génomiques induisant des altérations génétiques.

Lésions cellulaires hors ADN nucléaire :

Les radiations peuvent activer des récepteurs de facteurs de croissance (comme ERBB), des récepteurs de mort cellulaire (comme FAS/CD95 ou DR5/TRAIL), la sphingomyélinase acide ou d'autres tyrosines kinases de la membrane plasmique. Après activation, ces protéines régulent les voies de signalisation des MAP kinases (ERK5, ERK1/2, p38, JNK1/2) ou les voies de signalisation AKT/PI3K et peuvent entraîner la mort cellulaire (via JNK1/2) ou la survie cellulaire (à travers ERK1/2, AKT) ou encore l'apoptose déclenchée par les céramides.

La peroxydation des lipides des membranes provoque des altérations de leur fluidité et de leur perméabilité causant ainsi la désorganisation de certaines organelles telles que les mitochondries. Lorsque des mitochondries isolées sont irradiées, il en résulte une chute du potentiel de la membrane interne des mitochondries, une ouverture des pores protéiques présents dans cette membrane et la libération du cytochrome C dans le cytoplasme (Taneja Oncogene 2001). Une fois libéré ce cytochrome C se complexe avec d'autres protéines pour activer l'apoptose.

Domages cellulaires

- Courbes de survie

La radiosensibilité des cellules est déterminée par la réalisation de courbes de survie après irradiation. La courbe obtenue permet de définir le modèle mathématique représentant la proportion de cellules ayant survécu à l'irradiation. Dans ces modèles, la mort cellulaire est corrélée au nombre et à la gravité des lésions de l'ADN. On obtient des courbes de survie différentes selon la valeur du TEL du rayonnement.

Pour les cellules de mammifères exposées à un rayonnement de faible TEL, on obtient des courbes de survie qui suivent le modèle linéaire-quadratique d'épuration suivante :

$$S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)},$$

Où S représente la survie cellulaire, D la dose délivrée et α et β sont des coefficients semi-logarithmiques.

Les courbes de survie obtenues sont biphasiques avec première partie linéaire caractérisé par le coefficient α suivie par un épaulement caractérisé par le coefficient β (Figure 22). Le

coefficient α correspond aux lésions létales comme les cassures double-brin non réparées. Le coefficient β correspond aux lésions sublétales qui sont considérées comme réparables si la cellule est maintenue dans des conditions d'arrêt de cycle cellulaire. L'accumulation de ces lésions sublétales entraîne la saturation progressive des systèmes de réparation et donc la mort des cellules.

Pour les cellules de mammifères exposées à un rayonnement de TEL élevé, on obtient des courbes de survies linéaires dont l'équation ne fait intervenir que le coefficient α . Les rayonnements de TEL élevé sont hautement ionisants et forment des grappes d'ionisations qui provoquent des lésions multiples localisées avec des cassures double-brin qui sont très difficilement réparables, ce qui conduit à une relation linéaire entre la dose absorbée et la survie cellulaire.

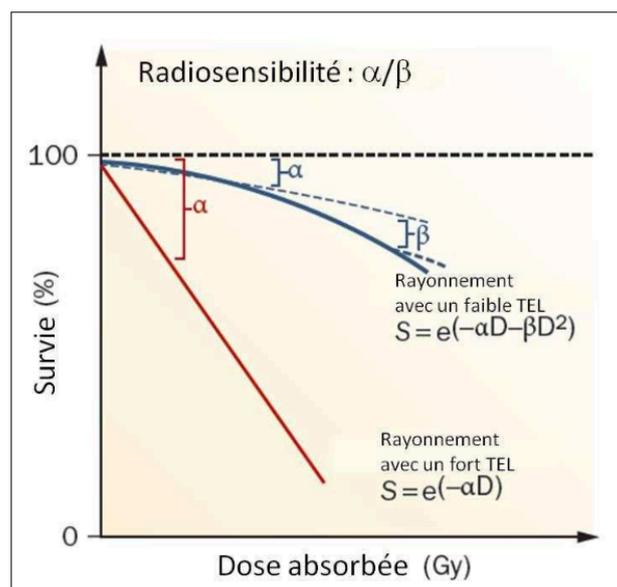


Figure 22 : Courbes de survie cellulaire après irradiation. Modèles linéaire et linéaire-quadratique. Traduit de Pouget, Nat Rev Clin Oncol 2011.

- **Les facteurs de la radiosensibilité cellulaire**

- o **La réparation de l'ADN**

Les capacités de réparation de l'ADN jouent un rôle fondamental sur le devenir d'une cellule irradiée. Selon les capacités de réparation de la cellule, les conséquences d'une exposition aux radiations ionisantes peuvent être soit la survie, soit la mort cellulaire ou bien la carcinogénèse.

- o **L'effet oxygène**

L'oxygène présent dans les cellules procure un effet radiosensibilisateur. On constate donc un effet radioprotecteur de l'hypoxie. Des cellules hypoxiques sont presque deux fois plus résistantes aux radiations que des cellules normoxiques. Pour obtenir le même effet biologique, il faut doubler la dose face à des cellules hypoxiques par rapport à des cellules

normales. Dans un organisme humain, l'hypoxie cellulaire est un phénomène qui n'existe que dans les tumeurs majoritairement. Et cette hypoxie est considérée depuis longtemps comme un des moyens principaux qu'ont les tissus tumoraux de résister à la radiothérapie.

Les systèmes de défense antioxydants jouent aussi un rôle dans la radioprotection des cellules. Les systèmes de défense antioxydants non enzymatiques comme les glutathions ou l'acide L ascorbique et enzymatique comme la catalase ou la superoxyde dismutase exercent un fort effet radioprotecteur en neutralisant les produits de radiolyse de l'eau (Weiss, Ann N Y Acad Sci 2000). En complément de ces mécanismes de défense, il existe également des systèmes de réparation ou d'élimination des différentes molécules endommagées. L'ensemble de ces processus possède un impact sur la survie cellulaire post irradiation.

- **Le stade du cycle cellulaire**

La radiosensibilité est maximale en G2 et en M et minimale à la fin de la phase S car l'activité des enzymes de polymérisation et de réparation est alors à son apogée (Gravina, Mol Cancer 2010). La radiosensibilité en G1 varie beaucoup selon la lignée cellulaire et peut y être élevée. La phase G0, où les cellules sont quiescentes est une phase de radiorésistance.

L'état conformationnel de la chromatine varie au cours du cycle cellulaire et joue également un rôle dans la radiorésistance. Les protéines associées à l'ADN, très majoritairement les histones, exercent un effet radioprotecteur et il existe une corrélation entre le degré de compaction de la chromatine et le rendement radiolytique de dommages de l'ADN dans des modèles acellulaires reconstitués in vitro (Chauvaudra, Radioether Oncol 2004).

- **L'effet iatrogène**

La réponse cellulaire aux radiations peut être modulée par certains médicaments qualifiés d'agents chimiques radiosensibilisants. En prenant l'exemple du taxol, on a démontré qu'il a permis de bloquer le cycle cellulaire à la transition entre les phases G2 et M au moment où les cellules sont le plus sensible aux radiations (Pouget, Nat Rev Clin Oncol 2011).

- **Mort cellulaire**

Lorsque les dommages cellulaires sont trop importants, les cellules meurent principalement soit par nécrose ou bien par apoptose. Les fortes doses d'irradiation ont tendance à induire des morts nécrotiques alors que les faibles doses provoquent des morts apoptotiques.

La voie principale intrinsèque de l'apoptose radio-induite (Figure 23) est initiée par la stabilisation de p3 par phosphorylation ATM-dépendante et se poursuit par inversion de la stœchiométrie Bax/Bcl2, entraînant le relargage du cytochrome C dans le cytoplasme, la formation de l'apoptosome, l'activation des caspases 9 et 3 et l'activation de nucléases. L'apoptose est largement médiée par les mitochondries (Hennequin, Cancer Radioether 2008).



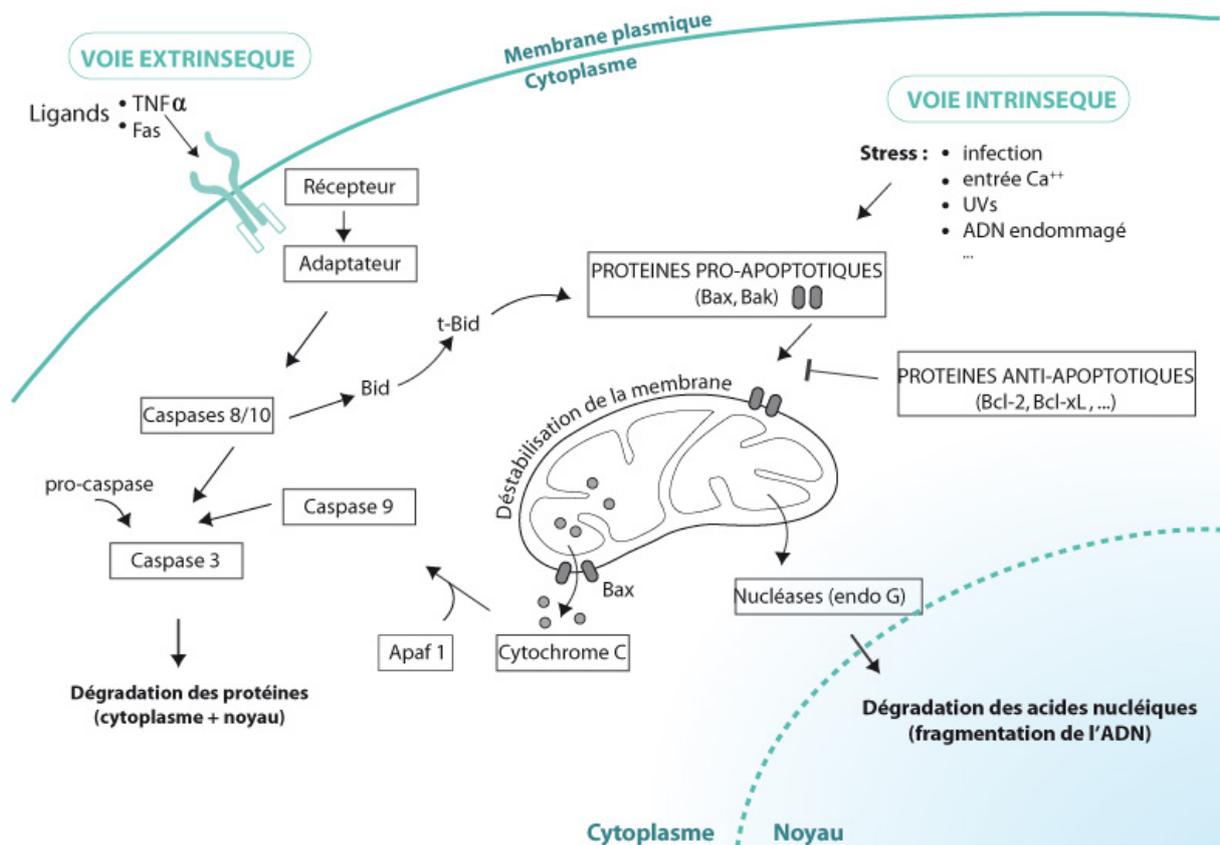


Figure 23 : Cascade de réactions impliquées dans le déclenchement de l'apoptose. (www.virologie-uclouvain.be)

L'apoptose joue un rôle majeur dans la réponse des cellules hématopoïétiques aux radiations. Elle survient dans les heures qui suivent l'exposition et est principalement mise en route par la voie de la protéine p53. A l'inverse, l'apoptose joue un rôle mineur dans les tumeurs solides car soit la protéine p53 y est mutée, soit les protéines pro-apoptotiques (comme BAX et APAF1) sont inactivées, soit les protéines anti-apoptotiques (comme BCL-2 et BCL-XL) sont suractivées. Les principales conséquences de l'exposition aux radiations ionisantes dans les tumeurs solides sont la mort mitotique et moins fréquemment la sénescence.

II.2.1.6 Mécanismes de réparation des lésions de l'ADN

Le mécanisme de réparation de l'ADN (Tubiana *et al* 1986) est un ensemble de processus par lesquels une cellule élimine les radiolésions et reconstitue la structure originale de l'ADN. On peut distinguer d'une part les mécanismes de réparation fidèles. On connaît par exemple l'excision-resynthèse, la transalkylation et la photorestauration qui restaurent l'ADN dans son intégrité ; d'autre part ceux qui commettent des erreurs dites réparations fautives et donc augmentent la fréquence des mutations.

Excision-Resynthèse :

L'excision-resynthèse est le mécanisme de réparation majeur, survenant sur les molécules d'ADN qui ne sont pas en phase de réplication. Une lésion sur une chaîne de la molécule

d'ADN est reconnue, excisée et le segment manquant est synthétisé en prenant comme modèle une chaîne complémentaire intacte (Figure 24). Des mécanismes enzymatiques spécifiques contrôlent les différentes étapes de la réparation.

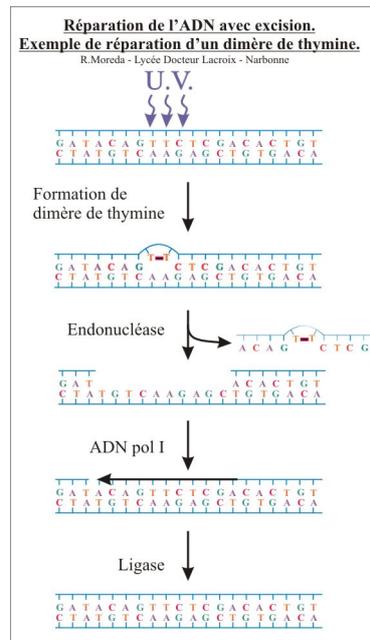


Figure 24 : Schéma du mécanisme de réparation par excision-resynthèse

([http://disciplines.ac-](http://disciplines.ac-montpellier.fr/biotechnologies/sites/sti3/files/biochimie/excision_resynthese.jpg)

[montpellier.fr/biotechnologies/sites/sti3/files/biochimie/excision_resynthese.jpg](http://disciplines.ac-montpellier.fr/biotechnologies/sites/sti3/files/biochimie/excision_resynthese.jpg))

Transalkylation :

Les sites alkylés sont simplement désalkylés par une alkyltransférase. In vitro, les groupes alkyls sont réduits en alcools ; in vivo, leur sort est inconnu.

Photorestauration :

Ce processus de réparation de l'ADN est dû à une enzyme, la photlyase, qui présente une grande affinité vis-à-vis des dimères de pyrimidine et rompt la liaison du dimère pour redonner deux monomères. Son action est activée par la lumière visible. Cette enzyme a pu être isolée ; sa synthèse est gouvernée par un seul gène. Il existe chez les bactéries et les levures, des mutants défectifs de cette enzyme.

Réparation SOS :

D'après Janion en 2008, le système SOS intervient en cas de stress aigu lié à des dommages importants sur l'ADN. S'ils sont trop importants, les dommages causent un arrêt de la réplication et la mort cellulaire à plus long terme. Le système SOS va permettre de maintenir la réplication de l'ADN, les réparations s'effectuant au détriment de possibles erreurs répliquatives. Deux protéines sont importantes pour cette voie SOS. La protéine LexA qui a pour rôle de réprimer la transcription de protéines impliquées dans la réparation de l'ADN, et la

protéine RecA qui en formant des filaments nucléoprotéiques avec l'ADN simple brin ou de l'ADN possédant des cassures double brin acquiert une activité coprotéase.

Ce mécanisme de réparation a été décelé par l'étude de certains virus tels que les bactériophages, qui lorsqu'ils sont irradiés par un rayonnement ultraviolet ou gamma, ne peuvent être réparés et se répliquer qu'après avoir infesté une bactérie. Si, préalablement à l'infection, la bactérie a été irradiée à faible dose de rayons X, la survie du virus est considérablement améliorée, mais le nombre de mutants chez les virus est augmenté. Cette expérience démontre que ce type de « réparation » évite la mort mais commet des erreurs.

Réparation des CDB d'ADN :

La réparation des ruptures simples est efficace et rapide dans les cellules des mammifères, elle s'effectue par excision-resynthèse. Des ruptures doubles peuvent être réparées chez les bactéries, levures et cellules de mammifères. Un mécanisme de réparation par recombinaison avec l'autre molécule d'ADN homologue est vraisemblable, mais n'a pas été prouvé dans les cellules de mammifères. D'autre part, une séquence de bases peut être manquante sur l'une et l'autre chaîne, et d'autre part il peut y avoir un manque de continuité entre les deux extrémités libres. Il a seulement été démontré qu'après rupture double, les extrémités libres peuvent se ressouder, mais on ne sait pas si la séquence initiale des bases est rétablie, ni quelle est la fréquence des réparations fautives. Il est vraisemblable que, quand les lésions sont trop étendues, elles ne sont pas réparables de façon fidèle (Tubiana et al/ 1986).

II.3. Les effets des rayonnements ionisants sur l'organisme

Les rayonnements ionisants sont capables de déposer assez d'énergie dans la matière qu'ils traversent afin de créer des ionisations. Cependant ces rayonnements sont potentiellement nocifs à long terme et mortels en cas de dose élevée. C'est pour cette raison que la quantification de ces rayonnements est primordiale.

Les effets des rayonnements sur le vivant sont généralement classés en deux catégories : les effets déterministes et les effets stochastiques.

II.3.1. Effets déterministes

Un effet déterministe apparaît lorsque la dose reçue est supérieure à un seuil limite de rayonnement et généralement peu de temps après l'irradiation, la gravité des symptômes augmente en fonction de la dose absorbée. Ce sont des effets dose-dépendants avec effet seuil. Si les symptômes sont souvent précoces, ils peuvent s'accompagner d'effets tardifs ou d'effets tératogènes. Les doses pour les effets déterministes sont toujours exprimées en gray (1 Gy = 1 J.kg⁻¹). Le seuil d'apparition de ces effets est variable et augmente avec le débit de dose et son fractionnement dans le temps. Les effets se manifestent en premier lieu au niveau des organes les plus radiosensibles.

II.3.1.1 Effets précoces

Exposition généralisée : le syndrome d'irradiation aiguë

Le syndrome d'irradiation aiguë est l'exemple caractéristique des effets déterministes. Ce syndrome désigne un ensemble de symptômes potentiellement mortels qui résultent d'une exposition ponctuelle des tissus et des organes biologiques d'une partie importante du corps humain à une forte dose de rayonnements ionisants comme des rayons X, alpha, beta, gamma et neutrons. De nombreuses catastrophes nucléaires ont pu révéler ce syndrome comme lors des accidents nucléaires de Tchernobyl, Fukushima ou bien, les bombes atomiques d'Hiroshima et Nagasaki.

Pour des doses allant de 1 à 20 Gy, le syndrome se déroule en 3 phases :

- Une phase prodromique débute entre quelques minutes et quelques heures après l'exposition et dure quelques jours en fonction de l'intensité de l'exposition. Les symptômes associés sont des céphalées, nausées, vomissements ou érythème.
- Une phase de latence qui dure de quelques jours à quelques semaines où le patient recouvre une partie ou la totalité de ses capacités physiques.
- Une phase aiguë durant un mois à deux ans, potentiellement mortelle, avec des problèmes hématologiques, gastro-intestinaux, respiratoires, selon la gravité de l'exposition et des organes principalement touchés.

Exposition localisée

Cette exposition concerne le plus souvent la peau, les extrémités du corps et particulièrement les mains lors d'un contact accidentel avec une source radioactive. Les principaux symptômes observés sont des symptômes cutanés, de brûlure radiologique pouvant aller jusqu'à la nécrose. Ces lésions sont très difficiles et très longues à guérir. Dans les cas de nécroses, celles-ci peuvent continuer à s'étendre longtemps après l'irradiation.

Effets sur les gonades

Les gonades sont les organes les plus sensibles aux rayonnements ionisants. En particulier, la spermatogenèse chez l'homme et le nombre d'ovocytes chez la femme sont particulièrement impactés. Une dose voisine de 0,15 Gy peut provoquer une stérilité temporaire, une exposition à une dose de 3,5 à 6 Gy entraîne une stérilité permanente chez l'homme. Chez la femme, pour une dose de 2,5 à 6 Gy provoque une stérilité permanente.

II.3.1.2 Effets tardifs

Les effets tardifs sont distingués par deux catégories de lésions : les effets somatiques et les effets génétiques. D'une part, les effets somatiques se traduisent par des dommages qui touchent tout l'organisme sauf les cellules reproductrices exposées à de hautes doses de rayonnements ionisants. Par exemple, le cancer peut se manifester plusieurs années après l'exposition aux rayonnements.

D'autre part, les effets génétiques correspondent aux mutations génétiques et anomalies chromosomiques causées aux cellules reproductrices suite à de hautes doses de rayonnements ionisants. Ces effets peuvent être transmis à la descendance et parfois même sauter des générations.

Effets tératogènes

Les effets tératogènes sont des effets qui se produisent sur l'embryon dans le cas d'une exposition aux rayonnements ionisants après la fécondation. Durant la période de pré-implantation, à partir de 0,1 Gy, la mortalité des embryons est plus fréquente. Si l'embryon survit après une exposition à forte dose, les malformations sont très rares mais possibles.

Durant l'embryogénèse, et plus particulièrement du 9^{ème} au 60^{ème} jour de grossesse, le système nerveux central est plus sensible.

Durant l'organogénèse, après une exposition à des doses inférieures à 0,1 Gy, peu de risques apparaissent tandis qu'après une exposition à des doses supérieures à 0,2 Gy, des malformations et un retard du développement sont observés.

II.3.2. Effets stochastiques

Contrairement aux effets déterministes, les effets stochastiques n'apparaissent pas selon le principe d'une cause qui induit toujours le même effet. Ce sont les conséquences probabilistes à long terme, chez l'individu ou sa descendance, d'une mutation radio-induite qui associée à d'autres phénomènes, aboutit à la transformation d'une cellule. Ils résultent de la modification du matériel génétique induisant des cancers. D'autre part, si la mutation se produit dans les cellules germinales elle peut conduire à des effets héréditaires. La gravité de l'effet ne dépend pas de la dose. Il n'y a pas de dose seuil pour les effets stochastiques. Ils se manifestent de manière aléatoire.

C'est suite aux suivis des survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki, ainsi que des effets sur la santé publique de la catastrophe de Tchernobyl et du suivi des travailleurs dans le domaine nucléaire que les effets stochastiques ont d'abord été étudiés grâce aux données épidémiologiques.

Les données issues du suivi des survivants d'Hiroshima et Nagasaki, ont montré une relation entre le taux de leucémie et la dose estimée. Pour une dose absorbée de 13 Gy, le taux de leucémie observé était de 800 cas par millions, et de cinquante par millions pour une dose de 1 Gy.

Suite à une exposition à des rayonnements ionisants, plus ou moins longue et plus ou moins énergétique, les effets stochastiques semblent induits par des lésions de la molécule d'ADN. La probabilité qu'une cellule modifiée par une mutation viable de l'ADN se cancérisse est faible, la quantification qu'elle soit en dose ou bien en durée du risque réel couru par une personne exposée à des rayonnements est très limitée, mais non nulle.



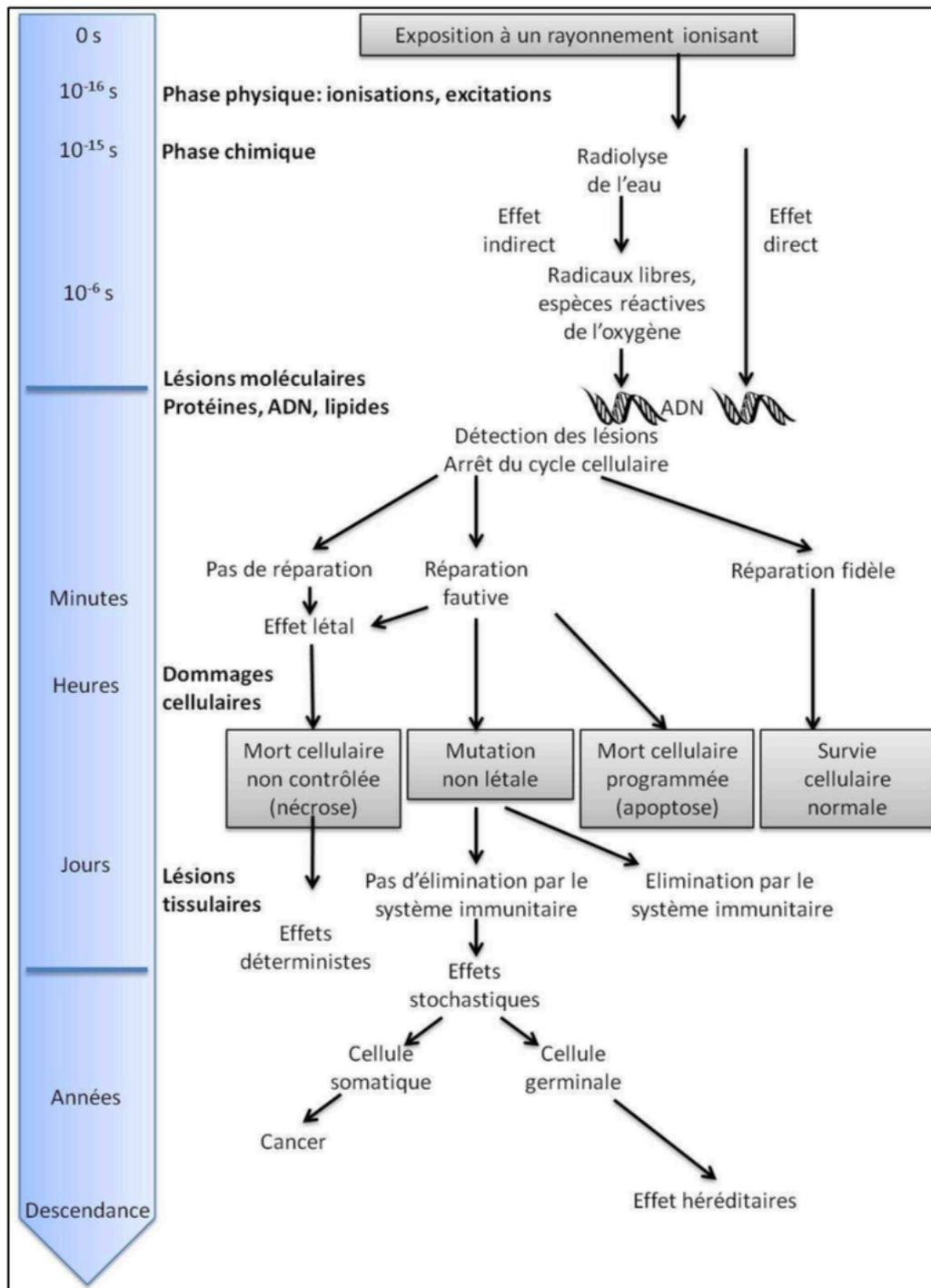


Figure 25 : Schéma récapitulatif des effets des rayonnements ionisants, des interactions physiques initiales aux effets pathologiques. Adapté d'après Gambini 2007.

II.3.3. Effet abscopal

La reproduction d'un effet abscopal en exploitant la synergie entre les rayonnements ionisants et les agents immunomodulateurs visant à stimuler l'immunité anti-tumorale est une voie de recherche de plus en plus explorée (Figure 26).

L'effet abscopal désigne les effets provoqués par l'irradiation sur les tissus éloignés du site irradié. Il peut avoir des conséquences bénéfiques ou délétères : il inclut l'induction d'instabilité génomique, de mort cellulaire et la transformation maligne de tissus normaux.

La radiothérapie induirait une réaction immunitaire en favorisant la présentation d'antigènes par la tumeur à la suite de la réaction inflammatoire tissulaire induite par les radiations ionisantes. La régression de la tumeur primitive serait donc le résultat d'une immunothérapie induite par la radiothérapie.

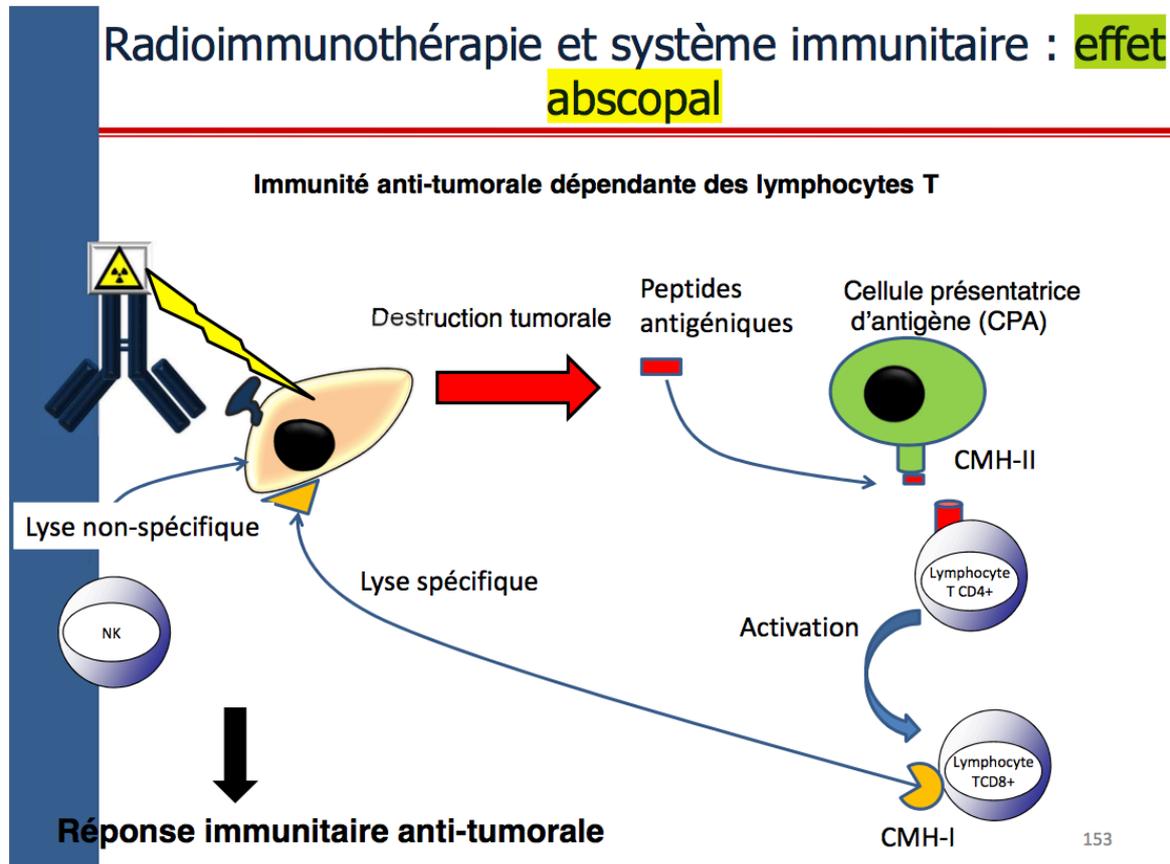


Figure 26 : Schéma représentant le fonctionnement de l'effet abscopal. (D'après Pouget JP. INSERM U1194 – 2017)

II.4. La RIV

II.4.1. La radiothérapie

La radiothérapie est une méthode de traitement locorégional des cancers, utilisant des radiations pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. L'irradiation a pour but de détruire toutes les cellules tumorales tout en épargnant les tissus sains périphériques. Elle devra être maximale sur les cellules à détruire et minimale sur les cellules saines.

La radiothérapie peut être utilisée comme traitement palliatif ayant pour but d'améliorer la qualité de vie des patients. Elle est en mesure de faire régresser les lésions tumorales développées dans les os et les parties molles adjacentes. De plus, elle permet d'obtenir un effet antalgique, de prolonger l'état ambulatoire et de réduire le risque de fracture et de compression médullaire.

Avant de débiter une radiothérapie de métastases osseuses, il est primordial que plusieurs conditions soient remplies.

Tout d'abord, il faut établir que la lésion osseuse identifiée est bien une métastase. Il se peut que dans la majorité des cas, le diagnostic soit évident. Néanmoins, il existe des cas beaucoup moins évidents où la métastase est unique et qu'elle survient plus de 2 ans après le primo-traitement de la tumeur primitive. Il est donc indispensable de confirmer la nature métastatique de la lésion par une biopsie ou une ponction à l'aiguille fine.

D'autre part, il faudra s'assurer qu'il n'y ait pas d'indication d'ostéosynthèse préalable à l'irradiation. La consolidation osseuse nécessite plusieurs mois pour être effective. Il est donc intéressant de faire appel dans ce cas à une chirurgie lorsque les risques fracturaires sont élevés. Il existe plusieurs critères évaluant en pratique le risque fracturaire.

Puis, il faut intégrer la radiothérapie dans le plan thérapeutique général de la maladie cancéreuse. La préservation du capital médullaire est différente selon qu'il s'agit d'un myélome multiple pour lequel une chimiothérapie myélotoxique ultérieure est envisagée ou pour un carcinome prostatique pour lequel une hormonothérapie androgéno-suppressive va constituer l'essentiel du traitement systémique.

Pour finir, une recherche d'autres métastases osseuses par scintigraphie osseuse est à prévoir. Ces métastases osseuses qu'elles soient peu ou pas symptomatiques, devront être irradiées en même temps car elles sont potentiellement fracturaires dans un délai relativement bref. Dans ce cas de figure, existent les métastases lytiques des os longs ou du cotyle.

Il existe trois types de radiothérapie.

II.4.1.1 La radiothérapie externe

Une source de rayonnements située à distance du patient sera utilisée pour la radiothérapie externe. Un accélérateur de particules est l'une de ces sources qui est située à distance du patient. L'irradiation sélective de certaines cellules sera possible par la définition d'un champ d'irradiation particulier si le patient ne présente que quelques foyers à traiter.

Cependant, le patient peut présenter un nombre de foyer beaucoup plus important. Et c'est la raison pour laquelle une irradiation entière de l'individu pourra être nécessaire sans réelle sélectivité possible sur les cellules malades. D'importants effets secondaires sont rapportés dans ce cas de figure.

En dehors des situations palliatives ou de certains protocoles d'irradiation corporelle totale avant greffe de moelle, les irradiations ne sont pas délivrées en dose unique mais selon un fractionnement qui est classiquement pour la radiothérapie externe de 5 séances

hebdomadaires de 1,8 à 2 Gy chacune. Ce fractionnement de la dose majore l'effet de la radiothérapie sur la tumeur tout en réduisant ses effets sur les tissus sains.

En situation palliative, il est possible d'augmenter la taille des fractions de façon à raccourcir la durée totale du traitement tout en obtenant plus rapidement l'effet antalgique ou décompressif souhaité. Ceci est possible dans la mesure où les doses totales nécessaires sont beaucoup plus faibles que lors des irradiations à visée curative. En associant ce dernier élément à l'espérance de vie réduite des patients, on limite le risque de survenue des complications tardives de la radiothérapie. Schématiquement, on peut donc délivrer une irradiation avec un étalement d'autant plus court que :

- L'espérance de vie du patient est brève ;
- Le volume-cible ne contient pas de tissus sains à risque de complications aiguës (intestin grêle, cerveau...) ;
- La dose totale délivrée est faible ;
- La taille des champs est réduite.

La radiothérapie engendre des effets secondaires aigus en fonction de l'utilisation. Ils sont corrélés à la taille des fractions et à la dose totale délivrée. Les protocoles habituellement utilisés sont en règle générale très bien tolérés. Il est courant d'utiliser 6 à 8 Gy en 1 fraction, 20 Gy en 5 fractions ou 30 Gy en 10 fractions.

On recense plusieurs effets secondaires comme :

- Un érythème cutané, surtout fréquent au niveau des plis et des zones tangentes aux faisceaux, résolutif en 2 à 3 semaines ;
- Des nausées et vomissements lors des irradiations abdomino-pelviennes, notamment lorsqu'une partie de l'estomac est incluse dans les champs, d'où l'utilité des anti-HT3 délivrés avant chaque séance ;
- Des diarrhées après irradiation abdominale ou pelvienne incluant un volume intestinal significatif ;
- Une dysphonie ou dysphagie lors des irradiations cervicales ou thoraciques hautes incluant toute ou une partie de la filière pharyngo-laryngée ou de l'œsophage.

Il est important de noter que les doses délivrées sont relativement faibles. De plus, l'espérance de vie réduite de ces patients limitent les risques de survenue de complications tardives. Seules les myélites radiques peuvent constituer un problème lors des ré-irradiations vertébrales notamment en cas de recoupe des champs chez des patients ayant une espérance de vie de plusieurs mois.

II.4.1.2 La curiethérapie

La curiethérapie mise au point à l'Institut Curie, est aussi appelée radiumthérapie ou brachythérapie du mot grec « Brachy » qui signifie « distance courte », est une technique de radiothérapie où la source radioactive scellée est placée à l'intérieur ou à proximité immédiate de la zone à traiter.

En effet, la curiethérapie utilise des sources scellées comme des fils ou des grains d'iridium qui sont insérées dans des tubes placés à l'intérieur de l'organisme du patient par le biais de voies naturelles ou par chirurgie. Elle permet un ciblage des cellules à traiter mais elle est limitée dans ses applications à un ou quelques sites. Ce traitement local des cancers est l'un

des traitements possibles de certains cancers de la prostate localisés ou bien du col de l'utérus. Elle peut être associée à un traitement par radiothérapie externe dans certaines situations spécifiques.

Dans le cas d'un cancer de la prostate, la curiethérapie consiste à placer des sources radioactives à l'intérieur de la prostate. Ces éléments radioactifs émettent des rayonnements qui détruisent les cellules cancéreuses. La dose de rayonnement décroît très rapidement au fur et à mesure que l'on s'éloigne de ces sources radioactives, ce qui permet de limiter les effets indésirables sur les tissus sains voisins comme la vessie ou le dernier segment de l'appareil digestif « rectum-canal anal ».

Il existe deux formes de curiethérapie :

- Par implants permanents de grains d'iode 125. Ces grains radioactifs restent définitivement implantés dans la prostate.
- Par implants temporaires, généralement de sources d'iridium 192 appelés aussi technique à haut débit de dose. Dans ce cas, une fois l'irradiation réalisée, plus aucune source radioactive ne reste dans la prostate.

II.4.1.3 La radiothérapie métabolique

La radiothérapie dite métabolique consiste à irradier des cibles tumorales de petite taille et disséminées dans l'organisme au moyen de médicaments radioactifs dits radiopharmaceutiques injectés par voie intraveineuse ou administrés par voie orale et marqués par des radionucléides émetteurs de rayonnements β , alpha (α) ou électron Auger et dont les propriétés biologiques conduisent à un ciblage sélectif des cellules tumorales. Le médicament va se distribuer selon les propriétés de la molécule vectrice et permettre donc une irradiation sélective des régions de fixation de la molécule par les rayonnements.

Cette technique permet le traitement simultané de plusieurs régions, métastases ou micrométastases disséminées, ce qui la rend particulièrement intéressante à condition de disposer de vecteur sélectif.

C'est ce mode de radiothérapie que nous allons détailler par la suite.

II.4.2. La radiothérapie interne vectorisée

La radiothérapie interne vectorisée fait partie du domaine de la médecine nucléaire thérapeutique. C'est un traitement systémique qui délivre une irradiation continue sur une période prolongée, à bas débit de dose.

En pratique, cette thérapie se décompose en 3 étapes :

- 1) **Le radiomarquage** : consistant en l'association chimique du radioélément à une molécule vectrice, dont le rôle est de conduire l'élément radioactif au sein des cellules ciblées,
- 2) **L'administration au patient** : le médicament radiopharmaceutique est administré par voie intraveineuse, par inhalation ou par ingestion de gélule,
- 3) **Le ciblage de l'organe ou du tissu** : assuré par les propriétés de fixation sélective de la molécule vectrice et/ou par son affinité fonctionnelle avec les molécules de l'organisme (Figure 27).

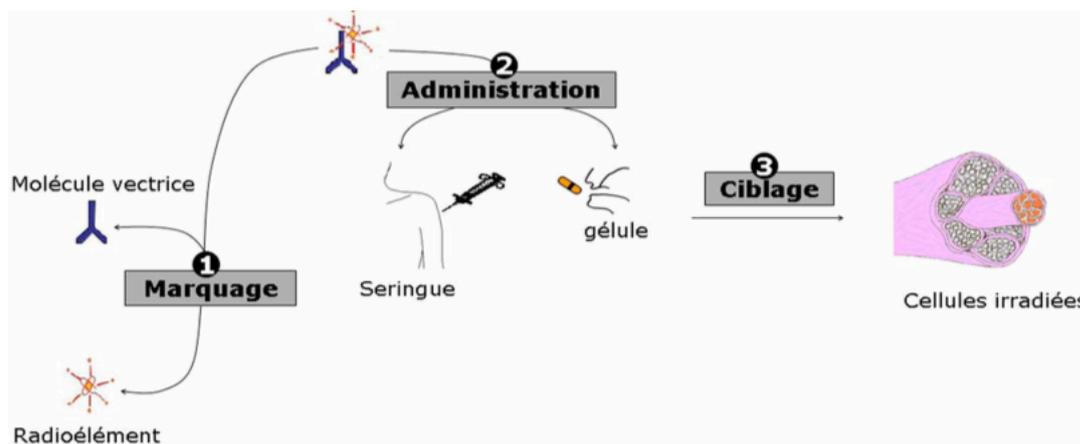


Figure 27 : Étapes d'un traitement en médecine nucléaire. (D'après Meynard K. 2009)

La première application de cette technique a été pour le traitement des cancers de la thyroïde en exploitant le fait que l'iode 131 s'accumulerait dans les cellules tumorales. L'iode 131 est capté préférentiellement par la thyroïde et les métastases des cancers différenciés. Il détruit sélectivement les cellules thyroïdiennes par son rayonnement β^- dont le trajet dans les tissus est très court, ce qui permet une irradiation des lésions sans atteinte des tissus avoisinants. Cependant les multiples radiopharmaceutiques maintenant utilisés ne font pas toujours un processus métabolique. C'est pourquoi, le terme de radiothérapie interne doit lui être préféré à celui de radiothérapie métabolique, ou mieux encore celui de radiothérapie interne vectorisée afin de rappeler la nécessité d'une molécule vectrice pour éviter la confusion avec certaines techniques curiethérapie interstitielle qui laissent les sources en place.

II.4.2.1 Cibles

Les petites masses tumorales sont les cibles principales de ce type de traitement. L'accumulation des radiopharmaceutiques est supérieure dans ces petites masses et plus homogène, les cellules sont moins hypoxiques et donc plus radiosensibles (Ansquer, Hépatogastro 2007). Certaines grosses tumeurs fixent des pourcentages élevés de radioactivité, mais il a été démontré que l'efficacité thérapeutique est médiocre du fait d'une distribution hétérogène qui laisse des régions tumorales non irradiées.

La maladie résiduelle est typiquement une situation mettant en jeu de petites masses tumorales. Elle est ce qui reste de cellules tumorales lorsque le traitement a bien fonctionné. On peut considérer qu'il existe toujours une maladie résiduelle puisqu'on ne peut pas affirmer l'éradication totale des cellules malignes, toutes les techniques ayant des limites de sensibilité (Vuillez, Médecine nucléaire 2009). Il est probable qu'en dessous d'une certaine masse tumorale, l'organisme reprenne le contrôle des processus de transformation et que la tumeur ne soit plus une menace pour l'organisme. Même si la masse tumorale restante est faible, sa composition est très importante : l'efficacité à long terme des traitements varie selon qu'ils ont atteint ou non le compartiment des cellules souches.

Le problème de la maladie résiduelle est de connaître la limite en dessous de laquelle on peut considérer le risque de rechute comme très faible, voire nul. Cette limite justifie les traitements adjuvants ou de consolidation et correspond en pratique clinique à la décision d'arrêt ou de poursuite du traitement. C'est la raison pour laquelle la radiothérapie interne vectorisée peut être un moyen thérapeutique adapté.

II.4.2.2 Paramètres à prendre en compte

La radiothérapie interne vectorisée est un traitement systémique agissant sur la tumeur primitive et sur ses métastases. Seulement, elle nécessite une rétention précoce, élevée et sélective du radiopharmaceutique par la tumeur avec un temps de présence prolongé dans cette dernière.

Cette technique permet une irradiation à faible débit de dose, hétérogène, continue, prolongée mais décroissante au cours du temps.

Les caractéristiques physiques du radionucléide comme la période, le type d'émission ou l'énergie et les caractéristiques biologiques du vecteur telle que la biodistribution et la cinétique d'élimination conditionnent l'efficacité thérapeutique anti-tumorale du radiopharmaceutique (Rao, J Nucl Med 1993). La période effective combine la période physique du radionucléide et la période biologique du radiopharmaceutique, elle dépend en partie de l'isotope utilisé et l'irradiation interne peut donc durer de quelques heures à quelques semaines. La période biologique varie pour chaque organe en fonction de son métabolisme. La période effective du radiopharmaceutique doit être longue dans la tumeur et courte dans les tissus normaux.

Les rapports d'activité dans la tumeur par rapport aux tissus normaux comme les muscles doivent être les plus élevés possibles. Idéalement, le radionucléide utilisé doit avoir une demi-vie 1,5 à 3 fois plus longue que le temps nécessaire à la molécule vectrice pour atteindre la valeur maximale du rapport tumeur/tissus normaux (Yorke, Int Rad Appl Instrum B 1991).

Le choix du radionucléide utilisé dépend également du mode de production et des paramètres biologiques relatifs à l'utilisation comme la facilité de marquage, la fixation, la biodistribution, l'élimination et le coût.

II.4.2.3 Les différents vecteurs

Le développement des médicaments radiopharmaceutiques a conduit à une diversification des vecteurs. Le vecteur peut notamment être le radionucléide lui-même, un analogue métabolique, un anticorps monoclonal ou un peptide.

II.4.2.3.1. Radionucléides et analogues métaboliques

Comme nous l'avons décrit précédemment les radionucléides tels que l'iode-131 et le phosphore-32 possèdent la propriété de s'intégrer au métabolisme de certaines cellules. Ils peuvent donc être utilisés directement sans vecteur.

Des formes moléculaires plus complexes comme la métaiodobenzylguanidine (mIBG) ont été développées. Cette molécule est dérivée de la guanéthidine, analogue de la noradrénaline, qui s'accumule sélectivement dans les organes qui contiennent des catécholamines, on retrouve la médullo-surrénale, les paraganglions sympathiques, les fibres nerveuses du système sympathique. De plus, elle s'accumule dans les tumeurs qui dérivent de ces organes notamment les phéochromocytomes, les neuroblastomes et les autres paragangliomes sympathiques, les carcinomes médullaires thyroïdiens, les tumeurs carcinoïdes. Depuis les années 80, la mIBG marquée à l'iode-131 est utilisée en radiothérapie interne vectorisée pour le traitement de ces tumeurs. Elle est également utilisée comme radiomarqueur pour le diagnostic, elle est alors marquée avec un iode-123. La sensibilité d'une scintigraphie à la mIBG marquée à l'I-123 est d'environ 90% pour le diagnostic des phéochromocytomes ou des neuroblastomes, 70% pour celui des tumeurs carcinoïdes et des paragangliomes et 35% pour celui du cancer médullaire de la thyroïde.

II.4.2.3.2. Anticorps

La radio-immunothérapie (RIT) est la modalité de la RIV qui obtient le plus de résultats cliniques actuellement. Elle cible des tumeurs disséminées en utilisant des anticorps monoclonaux radiomarqués ciblant des antigènes tumoraux ou du microenvironnement tumoral. De nombreux antigènes spécifiques de tumeurs solides ou hématologiques ont été identifiés comme des cibles possibles de radio-immunothérapie.

Jusqu'à présent les meilleurs résultats cliniques sont obtenus avec deux anticorps marqués, l'un avec l'iode-131, l'autre avec l'yttrium-90, tous deux ciblant l'antigène CD20 et le lymphome malin non hodgkinien. Il s'agit du 90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin® ; Cell Therapeutics Inc., Seattle, USA) et du 131I-tositumomab (Bexxar® ; GlaxoSmithKline LLC, Delaware, USA). Tous deux ont reçu l'autorisation de mise sur le marché de la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis, en 2002 et 2003 respectivement.

Depuis, pour le traitement des tumeurs solides, un seul anticorps radioactif a réussi à progresser au-delà de la phase II des essais cliniques. Il s'agit du 90Y-pentumomab, anticorps monoclonal murin dirigé contre la protéine HMFG1 exprimée dans plus de 90% des adénocarcinomes dont les cancers ovariens. Mais cet anticorps a échoué à prouver son efficacité en termes d'amélioration de la survie au cours de cette phase III (Oei, Int J Cancer 2007). Il existe néanmoins de nombreux anticorps à l'étude pour le traitement des leucémies, des cancers colorectaux, pancréatiques, ovariens, de la prostate, du poumon, du sein, ou encore des cancers médullaires de la thyroïde.

Les difficultés rencontrées pour le traitement des tumeurs solides par la RIT s'expliquent par le fait que les tumeurs solides sont moins sensibles que les lymphomes aux rayonnements ionisants et qu'elles nécessitent la mise en place de stratégies thérapeutiques plus sophistiquées (Pouget, Nat Rev Clin Oncol 2011). Par exemple, des techniques de préciblage à l'étude améliorent la qualité du ciblage par l'anticorps et l'irradiation par le radionucléide. Dans un premier temps, un anticorps dirigé contre l'antigène tumoral cible est injecté. Puis dans un second temps, une molécule spécifique de l'anticorps et portant la radioactivité est injectée. Cette dernière molécule doit être de petite taille afin de se distribuer rapidement vers la tumeur et être rapidement éliminée de la circulation. Entre ces deux injections, une étape

d'élimination des anticorps circulants est effectuée grâce à l'injection d'une molécule non radioactive spécifique de l'anticorps qui en plus de bloquer son site de fixation, accélère son élimination.

La toxicité médullaire, causée par les anticorps circulants est l'inconvénient principal de la RIT. La greffe de cellules souches hématopoïétiques est une solution efficace pour résoudre ce problème et peut en plus permettre d'augmenter les doses délivrées (Devizzi, J Clin Oncol 2008).

II.4.2.3.3. Peptides

Les cellules tumorales surexpriment de nombreux récepteurs membranaires qui sont autant de cibles thérapeutiques. Les peptides, comme les hormones et les neurotransmetteurs, ont une grande affinité pour leur récepteurs membranaires spécifiques, mais ont une courte demi-vie biologique et sont de ce fait inutilisables en clinique.

La synthèse de peptides analogues avec des demi-vies plus longues et pouvant être radiomarqués permet d'envisager leur utilisation en oncologie nucléaire.

De nombreux analogues de peptides sont ainsi à l'étude, comme la somatostatine, la bombésine, le peptide intestinal vasoactif (VIP pour « vasoactive intestinal peptide »), la gastrine, la neurotensine, l'exendine et les peptides contenant la séquence Arginine-Glycine-Acide aspartique ou peptides RGD (Fani, Theranostics 2012).

L'acronyme anglais PRRT pour « peptide receptor-mediated radionuclide therapy » n'a pas de réelle traduction en français. On peut parler de radio-peptide-thérapie par analogie avec la radio-immunothérapie (RIT).

Avantages de la radio-peptide-thérapie

L'utilisation des radiopeptides procure de nombreux avantages par rapport aux protéines ou aux anticorps. Leur petite taille leur permet de présenter une pharmacocinétique appropriée à leur utilisation en RIV. Ils sont rapidement distribués au niveau de la tumeur et sont rapidement captés par le tissu tumoral. La fixation des radiopeptides sur leurs récepteurs entraînent souvent l'internalisation du complexe, ce qui permet d'obtenir une rétention intra-tumorale de longue durée et d'augmenter ainsi leur cytotoxicité (Mariani, J Nucl Med 2006). Les peptides peuvent être facilement synthétisés et modifiés à façon pour changer leurs caractéristiques biologiques telles que leurs demi-vies ou leurs voies d'élimination.

Inconvénients de la radio-peptide-thérapie

Avec l'utilisation des radiopeptides, plusieurs problèmes peuvent être rencontrés notamment l'accumulation rénale avec leur potentielle néphrotoxicité (Imhof, J Clin Oncol 2011). On constate que les cellules épithéliales du tube contourné proximal réabsorbent les protéines qui ont échappé à l'ultrafiltration glomérulaire. Les protéines ou les peptides sont intégrés au niveau du pôle apical de ces cellules par endocytose dans les lysosomes pour subir une digestion protéolytique. Les acides aminés chélatés avec des métaux radioactifs se coincent dans ces cellules tubulaires en augmentant la dose délivrée de radiopeptides aux reins. Deux récepteurs multiligands qui permettent cette activité, la mégaline et la cubuline, sont responsables de la grande majorité de cette réabsorption (De Jong, J Nucl Med 2005).

Plusieurs méthodes recensées réduisent cette accumulation rénale telle que la co-injection d'acides aminés positivement chargés, la lysine et l'arginine ou l'administration de substituts plasmatiques comme la gélofusine. Des études cliniques ont montré que la co-injection du traitement avec une combinaison de lysine et d'arginine pouvait réduire la captation rénale du radiopeptide de 20 à 47% (Teunissen, Best Pract Res clin Gastroenterol 2005). La toxicité se retrouve également au niveau de la moelle osseuse et plus faiblement dans le foie.

Le peptide le plus utilisé actuellement est la somatostatine (SST) qui a une demi-vie plasmatique de 2 à 3 minutes. L'analogue de la SST, le ¹¹¹In-DTPA^o-octreotide (¹¹¹In-OctreoScan, ¹¹¹In-pentetreotide) est le seul radiopeptide à avoir été approuvé par la FDA à ce jour. Il est indiqué pour l'imagerie des tumeurs neuroendocrines, des cancers du sein et des cancers du poumon à petites cellules. Il a une demi-vie biologique de 1,5 à 2h. parmi les tumeurs neuroendocrines, les tumeurs gastroentéropancréatiques (GEP) sont celles qui ont la plus forte expression des récepteurs de la SST. Pour le traitement de ces dernières, la radiopeptide-thérapie avec des analogues de la somatostatine marqués à l'yttrium-90 ou au lutétium-177 est relativement efficace avec jusqu'à 30% de réponses complètes et partielles chez les patients dans certaines études et de 23 à 81% de stabilisations de longues durées (Kaltas, Endocr Relat Cancer 2005).

Le tableau présenté ci-après, recense les principaux récepteurs qui sont surexprimés dans les tumeurs et qui sont des cibles potentielles pour la radio-peptide-thérapie (Tableau 3). De nombreuses études précliniques et cliniques sont en cours pour l'étude de ces différents peptides (Fani, Theranostics 2012), la majorité concerne l'utilisation diagnostique de ces radiopeptides.

Peptide	Récepteurs	Tumeurs ciblées
Somatostatine	Sst1, sst2 , sst3, sst4, sst5	TNE (GEP), lymphomes, paragangliomes, tumeurs carcinoïdes, sein, cerveau, reins, poumon à petites cellules, médullaire de la thyroïde
Bombésine/GRP	BB1(NMB-R), BB2(GRP-R) , BB3, BB4	Prostate, sein, pancréas, estomac, colon/rectum, poumon à petites cellules
VIP	VPAC1 , VPAC2	Adénocarcinomes du sein, prostate, estomac et foie, TNE
α -M2	α-M2-R	Cancer du sein
α -MSH	MC1-5R	Mélanomes
CCK/Gastrine	CCK1, CCK2	Cancer médullaire de la thyroïde, poumon à petites cellules, stroma gastrointestinal, astrocytomes
Neurotensine	NTR1 , NTR2, NTR3	Poumon à petites cellules, colon, cancer exocrine ductal du pancréas, sarcome

		d'Ewing, méningiome, astrocytome, sein, prostate
LHRH	LHRH-R	Prostate, cancer du sein
Substance P	NK1, NK2, NK3	Glioblastomes, cancer médullaire de la thyroïde, pancréas, sein, poumon à petites cellules
Exendine	GLP-1	Insulinomes, Gastrinomes, phéochromocytomes, paragangliomes, cancer médullaire de la thyroïde
RGD	Intégrine $\alpha v \beta 3$	Gliomes, sein, prostatites, etc

Tableau 5 : Liste des principaux peptides étudiés en oncologie et leurs récepteurs. *En gras, sont mentionnés les principaux récepteurs surexprimés dans les tumeurs.* (D'après Fani, Theranostics 2012).

Nous avons donc listé les différents vecteurs qui existent pour cibler spécifiquement la tumeur et notamment les peptides. Nous allons maintenant étudier les différents radionucléides pouvant leur être associés.

II.4.3. Différents radioéléments

Les émetteurs β^- sont les radionucléides les plus utilisés en RIV (Pouget, Nat Rev Clin Oncol 2011) notamment l'iode-131 et l'yttrium-90. Les émetteurs β^- avec leur TEL faible provoquent des lésions éparses qui sont plus facilement réparables par les cellules que celles induites par les rayons α et les électrons Auger. Ces derniers présentent des TEL et une cytotoxicité associée beaucoup plus élevés. De plus, les rayonnements β^- ont un parcours plus long, ce qui est à la fois un avantage et un inconvénient puisqu'ils induisent de ce fait une certaine toxicité au niveau de la moelle osseuse. Cependant, ce sont eux qui sont les plus utilisés en radiothérapie interne vectorisée. En effet, les applications médicales des particules α et des électrons Auger sont limitées par les caractéristiques radiophysiques des radionucléides disponibles.

Concernant les émetteurs α , une étude clinique de phase III dans le traitement du cancer de la prostate résistant au traitement hormonal et les métastases osseuses associées montre l'efficacité du chlorure de radium-223 (Alpharadin®) qui permet d'augmenter le temps de survie globale des patients de presque 3 mois par rapport aux 11 mois du groupe placebo (Vengalil, Curr Opin Support Palliat Care 2012). Le radium-223(223-Ra) a une demi-vie de 11,43 jours et une énergie maximale de 5,56 MeV. Le radium présente des similitudes avec le calcium : il tend à se fixer sur les zones de fort renouvellement osseux, ce qui est le cas des métastases des cancers de la prostate.

Plusieurs émetteurs α sont testés en RIT au niveau préclinique, notamment l'astate-211, les bismuth-212 et 213 et l'actinium-225 (Couturier, EJNM 2005). Mais les émetteurs α disponibles comme l'astate-211 et le bismuth-213 ont des périodes physiques courtes (respectivement 7h et 40min) qui imposent un radiomarquage rapide et une distribution

également rapide du radiopharmaceutique après son injection intraveineuse dans les cibles tumorales (Pèlerin, Bulletin du cancer 2000). En pratique, la période physique des émetteurs α est souvent plus courte que le délai de captation tumorale des anticorps. L'alpha-immunothérapie est donc actuellement limitée aux cancers hématologiques de petite taille comme les leucémies, dont les cibles tumorales sont circulantes ou dans la moelle osseuse et donc rapidement accessibles aux anticorps marqués au bismuth 213. Le myélome multiple est également une cible clinique bien adaptée à l'alpha-immunothérapie.

Les électrons Auger quant à eux sont également peu utilisés car leur parcours est tellement court qu'ils doivent être délivrés directement au niveau du noyau des cellules ciblées (Rao, J Nucl Med 1993). Plusieurs émetteurs d'électrons Auger ont été testés en RIV au niveau préclinique, notamment l'iode-125, l'indium-111 et le gallium-67.

Les différents radioéléments utilisés en RIV sont listés dans le tableau suivant.

Isotopes	T _{1/2} (heures)	E max (keV)	Parcours max (µm)	Emissions associées	Vecteurs	Avantages	Inconvénients	
Emetteurs bêta								
⁹⁰ Y	64,1	2284	11300	NS	peptides, anticorps, microsphères	commercial	énergie élevée, pas de rayonnement γ	
¹³¹ I	193	606	2300	γ	seul, anticorps, lipiodol	faible coût, énergie faible, demi-vie longue	γ de haute énergie, instabilité du marquage si internalisation	
¹⁷⁷ Lu	161	497	1800	γ, X, Auger	peptides, anticorps	énergie faible, demi-vie longue, imagerie γ		
⁶⁷ Cu	61,9	575	2100	γ, X, Auger	peptides, anticorps	énergie faible, demi-vie intermédiaire, métabolisme favorable	très difficile à produire (cyclotron de haute énergie et de haute intensité)	
¹⁸⁸ Re	17	2120	10400	γ, X, Auger	anticorps, lipiodol	disponible sous forme de générateur, imagerie γ	énergie élevée, chimie complexe, demi-vie courte	
Emetteurs d'électrons Auger								
¹²⁵ I	1442,4 (60,1 j)	31	20	γ, CI, X	anticorps, peptides	imagerie γ	demi-vie très longue	
¹¹¹ In	67,3	26	17	γ, CI, X	anticorps, peptides	imagerie γ		
⁶⁷ Ga	78,3	10	3	γ, CI, X	anticorps	imagerie γ	parcours très court	
¹²³ I	13,3	31	20	γ, CI, X	anticorps			
^{195m} Pt	96,5	64	76	γ, CI, X	anticorps		pas d'imagerie γ	
Emetteurs alpha								
Isotopes	Isotopes fils	T _{1/2}	E max (keV)	Parcours max (µm)	Emissions associées	Vecteurs	Avantages	Inconvénients
²²⁵ Ac	-	240 h	5830	48	γ, X, Auger	anticorps	imagerie γ	
	²²¹ Fr	4,9 min	6341	55	α, γ, Auger			
	²¹⁷ At	32 ms	7069	65	α			
	²¹³ Bi	45,6 min	5870	48	α, γ, X, Auger, β ⁺			
²¹¹ At	²¹³ Po	4,2 µs	8377	85	NS	anticorps	imagerie γ, demi-vie assez longue	disponibilité, chimie de marquage, instabilité du marquage
	-	7,2 h	5867	48	γ, X, Auger			
²¹³ Bi	²¹¹ Po	516 ms	7450	70	NS	anticorps	imagerie γ, disponible sous forme de générateur	demi-vie très courte
	-	45,6 min	5870	48	α, γ, X, Auger, β ⁺			
²¹² Bi	²¹³ Po	4,2 µs	8377	85	NS	peptides	imagerie γ	
	-	1 h	6051	51	α, γ, X, Auger, β ⁺			
	²¹² Po	0,3 µs	8785	92	NS	anticorps	imagerie γ	demi-vie très courte

Tableau 6 : Principaux radionucléides utilisés en radiothérapie interne vectorisée. CI : Electrons de conversion interne. *D'après Barbet, Medecine Sciences 2009 et Pouget, Nat Rev Clin Oncol 2011.*

Au cours de cette deuxième partie, nous avons défini la place de la radiothérapie interne vectorisée dans le traitement du cancer, son intérêt et ses effets biologiques.

Nous allons maintenant décrire les différents médicaments radiopharmaceutiques (MRP) utilisés pour cibler les tumeurs et nous intéresser à des cas d'utilisation de la RIV dans le service de médecine nucléaire du CHU de Limoges.

III. Troisième partie : Médicaments radiopharmaceutiques utilisés dans les métastases osseuses

III.1. Présentation des MRP

Les médicaments radiopharmaceutiques utilisés pour le traitement palliatif des métastases osseuses ont pour caractéristiques communes d'émettre des particules β^- . Ces particules sont des électrons qui ont un parcours tissulaire relativement court après lequel ils auront déposé toute leur énergie et vont être incorporés dans les sites à haut degré d'activité ostéoblastique de par leur propriété intrinsèque ou le ligand sur lequel ils sont chélatés, permettant d'obtenir une concentration optimale dans les métastases osseuses du cancer prostatique par rapport à l'os sain. Néanmoins, il existe d'autres traitements comme le Xofigo®, émetteur de particules α , qui possèdent une action antalgique secondaire.

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des personnes qualifiées ayant obtenu l'autorisation nationale appropriée pour l'utilisation et la manipulation des radionucléides. Ils ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans les services agréés. La réception, le stockage, l'utilisation, le transfert et l'élimination de ces produits radiopharmaceutiques sont soumis aux réglementations et aux autorisations appropriées des autorités compétentes.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions appropriées d'asepsie doivent être prises afin de satisfaire aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication pharmaceutique.

Le mécanisme d'action des radiopharmaceutiques métaboliques systémiques à visée antalgique n'est pas encore totalement précis. Cependant, il semble être le résultat d'effets direct et indirect des radiations ionisantes. Le fait que certains patients soient soulagés au bout de 48h après l'administration ne peut être expliqué par l'effet direct des radiations ionisantes.

Il a été démontré *in vitro* que le Strontium 89 se fixait préférentiellement durant la phase de minéralisation de la matrice de collagène et de façon probablement définitive. Cela explique donc que sa fixation soit plus grande dans les sites ostéoblastiques.

L'effet antalgique résulte de l'effet radiotoxique direct sur les cellules tumorales et les ostéoblastes et de la libération accrue de prostaglandine E2 et d'interleukine 6 qui influencent le métabolisme ostéoblastique.

Une variété de radiopharmaceutiques sont disponibles. Le choix du médicament radiopharmaceutique se fera au cas par cas en prenant en compte, entre autres, l'extension de la maladie métastatique osseuse, son caractère ostéoblastique, la réserve médullaire, et l'intensité des douleurs présentées par le patient.



En 1950, le premier radiopharmaceutique utilisé était le phosphore-32 (P32), avec un résultat antalgique chez dix sur douze patientes souffrant de métastases osseuses liées au cancer du sein. Seulement, on a remarqué la présence d'une toxicité hématologique notamment des leucopénies et thrombopénies. Puisque le P32 est incorporé dans les sites métastatiques mais aussi dans les cellules souches de la moelle osseuse hématopoïétique.

Pour cette raison et puisque d'autres radiopharmaceutiques existent, le P32 n'est plus recommandé pour le traitement palliatif antalgique des métastases osseuses.

Nous allons maintenant décrire les trois spécialités les plus utilisées en RIV dans le cadre des métastases osseuses.

III.1.1. Présentation de la spécialité Métastron®

Le Métastron® (chlorure de strontium ⁸⁹Sr) est indiqué comme adjuvant ou comme alternative à la radiothérapie externe dans le traitement palliatif des douleurs liées aux métastases osseuses secondaires au cancer de la prostate chez les patients en échec de l'hormonothérapie. Avant l'injection de Métastron®, on doit confirmer la présence de métastases osseuses fixant le diphosphonate marqué au technétium-99m.

Le strontium, par ses propriétés chimiques se comporte comme un analogue du calcium *in vivo* et se localise rapidement au niveau des zones de prolifération du tissu osseux. Le strontium-89 est un émetteur β- (100%) de demi-vie physique de 50,5 jours. Le parcours moyen des particules β- dans les tissus est de 8 mm.

La dose recommandée est de 150 MBq par injection. Chez des patients particulièrement corpulents ou au contraire très maigres, il est également possible d'utiliser une dose de 2 MBq/kg de masse corporelle, déduction faite de la masse adipeuse. Cette dose est néanmoins appropriée pour les patients âgés.

Un délai de minimum trois mois doit être respecté entre deux injections successives de Métastron®. De plus, les réadministrations ne sont pas indiquées chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement antérieur par Métastron®. Il ne doit pas être utilisé en traitement de première intention des compressions médullaires secondaires aux métastases rachidiennes pour lesquelles un traitement plus rapide peut être nécessaire. L'utilisation de ce produit est déconseillée chez les patients présentant une atteinte de la moelle osseuse, caractérisée en particulier par une neutropénie et/ou une thrombopénie. Le rapport bénéfice/risque doit être favorable et le bénéfice résultant du traitement doit être jugé supérieur aux risques encourus.

Les patients doivent être correctement hydratés avant le début de l'examen. Il convient d'inciter le patient à boire suffisamment et de lui demander de vider sa vessie le plus souvent possible dans les premières heures après l'examen afin de réduire l'exposition aux radiations. En cas d'incontinence urinaire, la pose d'une sonde urinaire doit être envisagée avant et après l'administration de Métastron® pour diminuer les risques de contamination radioactive. Après

l'examen, il est recommandé d'éviter tout contact étroit entre le patient et les jeunes enfants et les femmes enceintes pendant la période suivant l'injection.

En cas de surdosage des rayonnements délivrés avec le Métastron®, la dose absorbée doit, dans la mesure du possible, être réduite en augmentant l'élimination du radionucléide de l'organisme par une diurèse forcée et des mictions fréquentes. Il peut s'avérer utile d'estimer la dose efficace appliquée.

Les effets secondaires de ce traitement peuvent être observés à travers l'apparition d'affections hématologiques et lymphatiques tels qu'une thrombopénie sévère, une leucopénie sévère ou un taux réduit d'hémoglobine. Ce qui traduit une déplétion de la moelle osseuse. Des douleurs exacerbées mais transitoires peuvent être aussi ressenties au site d'administration. Elles sont améliorées par l'administration d'analgésiques.

III.1.2. Présentation de la spécialité Quadramet®

Le Quadramet® est indiqué dans le traitement antalgique des métastases osseuses ostéoblastiques douloureuses multiples qui fixent les bisphosphonates marqués au technétium (99mTc) à la scintigraphie osseuse. Il est nécessaire de confirmer la présence de métastases ostéoblastiques fixant les bisphosphonates marqués au technétium (99mTc) afin que le patient puisse être éligible au traitement par Quadramet®.

Le mécanisme d'action du Quadramet® est défini par son affinité pour le tissu osseux et se concentre dans les zones de remaniement osseux par liaison à l'hydroxyapatite.

Les études chez le rat ont montré que le Quadramet est rapidement éliminé du compartiment sanguin et se localise dans les zones de croissance de la matrice osseuse, principalement au niveau du tissu ostéoïde en cours de minéralisation.

Il se présente sous la forme d'une solution injectable contenant 1,3GBq de Samarium (153-Sm) lexidronam pentasodium par ml de solution.

L'administration au patient s'effectue par voie intraveineuse lente pendant une minute dans la tubulure d'une perfusion. La solution doit être utilisée non diluée.

Le Quadramet est livré congelé dans de la neige carbonique, il doit être décongeler à température ambiante avant l'administration. Avant toute utilisation, la solution doit être examinée visuellement. Elle doit être limpide et sans particules. L'utilisateur doit veiller à se protéger les yeux pendant qu'il contrôle la limpidité de la solution.

Le samarium-153 émet à la fois des particules bêta d'énergie moyenne et un photon gamma permettant de réaliser des images scintigraphiques. La période physique est de 46,3 heures (1,93 jours). Les radiations caractéristiques sont regroupées dans le tableau 9 si dessous :



TABLEAU 1 : RADIATIONS CARACTERISTIQUES EMISES PAR LE SAMARIUM-153

<u>Radiation</u>	<u>Energie (keV)*</u>	<u>Intensité (%)</u>
Bêta	640	30
Bêta	710	50
Bêta	810	20
Gamma	103	29

* Energies maximales des émissions bêta, l'énergie moyenne des particules bêta est 233 keV.

La dose de Quadramet recommandée est de 37 MBq par kilo de poids corporel. Etant donné le manque de données de sécurité et d'efficacité, l'utilisation chez les enfants de moins de 18 ans est déconseillée.

Les contre-indications recueillies pour le Quadramet® sont :

- Hypersensibilité à la substance active (éthylènediaminetétraméthylènegphosphonique (EDTMP) ou aux dérivés des phosphonates) ou à l'un des excipients contenus dans la solution,
- Femme enceinte
- Patients traités par chimiothérapie ou par radiothérapie externe héli-corporelle au cours des 6 semaines précédentes.

Ce traitement est employé comme un traitement palliatif et il ne doit pas être utilisé en même temps qu'une chimiothérapie pouvant aggraver la myélotoxicité. De plus, il ne doit pas être utilisé avec d'autres bisphosphonates si une interférence est mise en évidence lors de la scintigraphie osseuse réalisée avec un bisphosphonate marqué au technétium (99mTc).

En l'absence de données cliniques, l'activité injectée doit être adaptée à la fonction rénale. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une diminution de l'hématopoïèse par altération des réserves médullaires, due aux traitements antérieurs ou à la progression de la maladie, à moins que le bénéfice potentiel du traitement ne soit estimé supérieur aux risques qu'il fait encourir.

Il est nécessaire d'effectuer une surveillance hématologique des patients toutes les semaines, dès la deuxième semaine après l'administration au vu de la myélotoxicité potentielle du Quadramet®, pendant au moins 8 semaines, ou jusqu'à récupération d'une fonction médullaire satisfaisante.

Avant l'injection, il est recommandé de faire boire aux patients (ou de perfuser par voie intraveineuse) au minimum 500ml de liquide, et après l'injection, de demander aux patients d'uriner aussi souvent que possible afin de réduire la dose absorbée par la vessie.

L'élimination du Quadramet® est rapide. Les urines doivent être recueillies pendant au moins 6 heures. Les précautions relatives à la radioactivité éliminée dans les urines ne sont donc plus nécessaires au-delà de 6-12 heures suivant l'injection. Néanmoins, en cas d'incontinence urinaire, des précautions particulières comme la pose d'une sonde urinaire doivent être prises pendant les 6 heures suivant l'administration pour diminuer les risques de contamination des vêtements, de la literie et de l'environnement du patient. Une sonde urinaire doit être mise en

place de manière systématique chez les patients présentant une obstruction des voies urinaires.

Chez les patients répondeurs au Quadramet®, l'effet bénéfique sur la douleur est généralement observé dans la semaine suivant l'administration. Une persistance de 4 semaines à 4 mois peut être attendue. Cette réponse bénéfique permet aux patients de diminuer leur consommation d'antalgiques opiacés.

La répétition de l'administration de Quadramet® doit être fondée sur la réponse au premier traitement et sur les symptômes cliniques, en respectant un intervalle minimum de 8 semaines et sous réserve de la récupération d'une fonction médullaire satisfaisante.

Les données de sécurité concernant l'administration répétées sont en nombre limité et fondées sur des administrations compassionnelles du produit.

III.1.3. Comparaison entre le Métastron et le Quadramet

Le tableau 7 résume les principales caractéristiques et différences des deux produits actuellement les plus utilisés en France.

Isotope Nom commercial	Strontium-89 Métastron®	Samarium-153 Quadramet®
Caractéristiques de l'isotope <ul style="list-style-type: none"> - Forme - T1/2 physique - Ebmax (MeV) - Parcours tissulaire - Emission g (keV) 	Sr-89Cl2 50,5j 1,49 8mm -	Sm-153-EDTMP 1,9j 0,81 3mm 103
Données concernant le traitement <ul style="list-style-type: none"> - Dose administrée - « Flare response » - Délai d'apparition après l'injection - Taux de réponse - Modalité du traitement - Imagerie - Délai de réponse - Durée de l'effet - Nadir 	150 MBq 10-20% 3 à 5 jours 75% Ambulatoire - > 1 semaine 4 à 6 mois 6 à 8 semaines	37 MBq/kg Environ 15% Dès 48 heures 60-70% 6 à 8 heures en zone contrôlée >48 heures > 16 semaines 3 à 5 semaines

Tableau 7 : Caractéristiques des différents radiopharmaceutiques utilisés pour la radiothérapie métabolique systématique à visée antalgique. (D'après leur RCP)

Le Métastron® contenant du chlorure de Sr-89 est le radioisotope qui a la plus longue demi-vie physique (50,5 jours) et le parcours tissulaire maximal le plus long en rapport avec l'énergie β - maximale. Il se distingue du Quadramet® par l'absence d'émission γ . D'ailleurs cette



caractéristique d'émetteur β pur permet de traiter les patients sur le mode ambulatoire, puisqu'en terme de radioprotection, aucun rayonnement significatif n'est mesurable à la surface du patient. Par contre, l'absence d'émission γ ne permet pas de réaliser une imagerie par détection externe de qualité et de contrôler les sites de fixation. Sa longue demi-vie et ses propriétés énergétiques expliquent le fait que le délai de réponse entre l'injection et l'effet antalgique est relativement long et que la durée de l'effet est également plus long en comparaison avec l'autre radiopharmaceutique.

La dose administrée est standard, mais peut être ajustée au besoin (réserve médullaire, insuffisance rénale). Le nadir thrombocytaire et leucocytaire, c'est-à-dire le taux le plus bas de plaquettes et de globules blancs dans le sang, survient entre six à huit semaines avec une diminution de l'ordre de 20 à 40% par rapport au taux pré thérapeutique. La récupération est la plupart du temps complète. Tenant compte de ces caractéristiques, il sera choisi pour traiter des patients présentant des douleurs pouvant être traités par des antalgiques conventionnels et une bonne réserve médullaire.

Le Quadramet® est quant à lui composé de Sm-153 chélaté sur le lexidronam, qui est un tétraphosphonate (éthylènediaminotétraméthylène phosphonate : EDTMP). Ce qui lui confère la propriété de se concentrer dans les sites ostéoblastiques préférentiellement à l'os sain qui a un turn-over moins important.

C'est l'isotope qui a la moins longue demi-vie et le plus court parcours tissulaire des particules β . Il a par contre une émission γ dont l'énergie permet de réaliser une imagerie par détection externe et de vérifier les sites de fixation en comparaison à la scintigraphie osseuse au Tc-99m-diphosphonates (figure 28).

Cette émission γ mesurable à la surface du patient ne permet pas d'administrer ce radiopharmaceutique sur un mode ambulatoire : une surveillance en zone contrôlée de six à huit heures avec hydratation intraveineuse et orale ainsi qu'une récolte urinaire est nécessaire. Selon la loi sur la radioprotection en vigueur, le patient ne peut quitter le service de médecine nucléaire qui est définie, ici, comme la zone contrôlée, que lorsque la radioactivité mesurable à un mètre de distance a atteint la limite de la dose autorisée en ambulatoire (5 mSv/h).

Le délai de réponse est plus court que pour le Sr-89 et la durée de l'effet est de l'ordre de quatre mois. La dose administrée est calculée en fonction du poids du patient (37 MBq/kg).

Ses propriétés en font le radiopharmaceutique de choix en cas de douleurs intenses qui demandent à être soulagées rapidement, non contrôlées et nécessitant l'introduction de dérivés morphiniques.

Il sera également le premier choix en cas de formule sanguine limite inférieure et/ou en cas de réserve médullaire modeste.

Le nadir survient quatre à cinq semaines après l'injection, avec récupération des taux pré thérapeutiques à huit semaines, en fonction de la réserve médullaire.



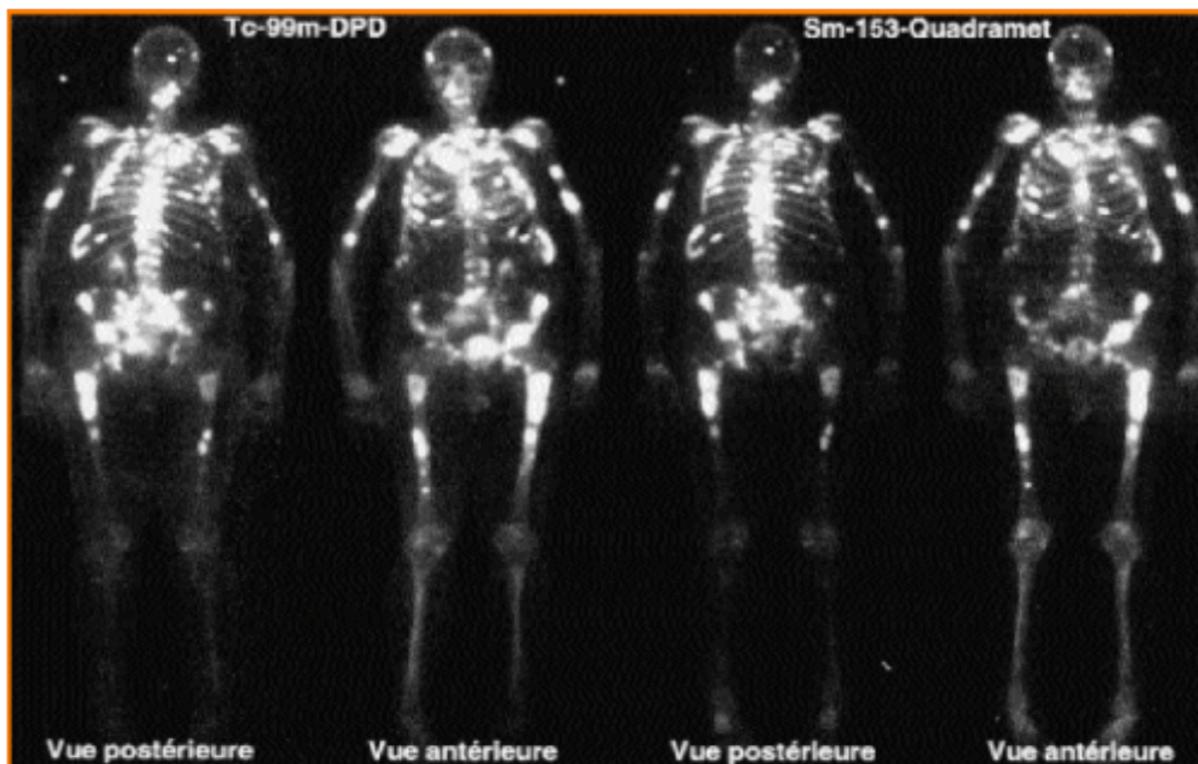


Figure 28 : Scintigraphie osseuse (à gauche) et scintigraphie après administration d'une dose thérapeutique de Sm-153-Quadramet (à droite) réalisées à une semaine d'intervalle chez un patient souffrant de métastases osseuses multiples d'un cancer prostatique.

L'extension et l'intensité des foyers métastatiques sont identiques.

Cependant, le Strontium 89 est beaucoup moins utilisé que le Samarium 153 pour de multiples raisons dont une liée au remboursement.

La durée moyenne de réponse est de 6 mois pour le Sr89 et 4,5 mois pour le Sm153.

L'effet est d'autant plus net et prolongé que l'atteinte osseuse est modérée.

III.1.4. Présentation de la spécialité Xofigo®

Le Xofigo® a obtenu son AMM en France en novembre 2013. Outre la diminution des douleurs métastatiques, les essais cliniques sur le Xofigo® ont permis de mettre en évidence un allongement significatif de la survie des patients. Il est donc indiqué chez l'adulte dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues.

Administré par injection intraveineuse lente sur une durée allant généralement jusqu'à une minute, ce produit radiopharmaceutique thérapeutique est un émetteur de particules α .

Sa fraction active, le radium-223 est sous forme de dichlorure de radium 223. Il se comporte comme le calcium et cible sélectivement l'os, et plus spécifiquement les régions touchées par des métastases osseuses, en formant des complexes avec l'hydroxyapatite minérale osseuse. Le transfert d'énergie linéaire des émetteurs α (80 keV/ μ m) étant élevé, il engendre une fréquence élevée de cassure double-brin de l'ADN dans les cellules tumorales adjacentes,

entraînant un effet cytotoxique puissant. Des effets additionnels sur le microenvironnement tumoral y compris sur les ostéoblastes et les ostéoclastes contribuent également à l'efficacité *in vivo*. La portée des particules α issues du radium-223 est inférieure à 100 μm (inférieure au diamètre de 10 cellules), ce qui minimise les dommages des tissus sains environnants.

Le Xofigo® ne doit être administré que par des praticiens spécialistes de médecine nucléaire et après une étude complète du cas clinique par des médecins spécialistes en oncologie. La posologie du radiopharmaceutique correspond à une activité de 50 kBq par kg de masse corporelle. Les injections sont répétées à intervalle de 4 semaines jusqu'à un maximum de 6 injections.

Il doit être administré par injection intraveineuse lente sur une durée allant généralement jusqu'à 1 minute.

Il n'y a pas de contre-indications connues à l'utilisation du Xofigo®.

Néanmoins, des cas de myélosuppression ont été rapportés. Par conséquent, un bilan hématologique des patients doit être réalisé initialement et avant chaque dose de Xofigo®. Pour les patients présentant une compression médullaire ou une fracture osseuse doivent être traité et stabilisé avant de débiter ou de reprendre le traitement par Xofigo®.

Une augmentation du risque de développement d'une ostéonécrose de la mâchoire (ONM) ne peut pas être exclue chez les patients traités par des bisphosphonates et Xofigo®.

Des interactions avec le calcium et le phosphate ne pouvant être exclues, il doit être envisagé de suspendre une supplémentation à base de ces traitements et/ou la prise de vitamine D quelques jours avant le début du traitement par Xofigo®.

En raison des effets potentiels sur la spermatogenèse associés aux rayonnements, il doit être conseillé aux hommes d'utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant et jusqu'à 6 mois après le traitement par Xofigo®. Face à un risque potentiel d'effets indésirables sur la fertilité dus aux rayonnements issus de Xofigo®, les patients doivent se faire conseiller sur les possibilités de conservation du sperme avant le traitement. Il n'est pas indiqué chez la femme.

La diarrhée, les nausées, les vomissements et la thrombopénie ont été les effets indésirables observés le plus fréquemment ($\geq 10\%$) chez les patients traités par Xofigo®. Les effets indésirables les plus graves ont été la thrombopénie et la neutropénie.

III.1.5. Critères de sélection des patients et procédures

Pour bénéficier d'une radiothérapie interne vectorisée, le patient doit remplir certains critères : tout patient souffrant de douleurs osseuses diffuses résistant aux antalgiques conventionnels et/ou traitements anti-tumoraux comme la chimiothérapie ou l'hormonothérapie peut bénéficier d'une radiothérapie métabolique systémique (Tableau 8).



La procédure thérapeutique est extrêmement simple puisqu'il s'agit d'une injection intraveineuse du radiopharmaceutique. Ce traitement se doit être réalisé avant que les douleurs ne nécessitent l'introduction de dérivés morphiniques. De plus, l'espérance de vie doit être supérieure à deux mois au minimum.

Le premier critère de sélection à prendre en considération est le caractère ostéoblastique des métastases osseuses et l'extension de la maladie métastatique. Ceci sera accompagné d'une scintigraphie osseuse au Tc-99m-diphosphonates.

Cependant la scintigraphie osseuse permet certes d'apprécier le degré de fixation du médicament radiopharmaceutique grâce à leurs propriétés similaires, mais elle ne permet pas de prédire la réponse thérapeutique du traitement. La discordance entre une bonne fixation du radiopharmaceutique et l'absence de réponse n'est pas encore clairement définie.

Il est essentiel de proposer ce type de traitement avant que l'extension métastatique ne soit pas trop importante ou bien que le patient ne soit pas trop en mauvaise condition générale car l'extension massive et le délai entre l'apparition des douleurs et l'administration du traitement jouent un rôle prépondérant.

Données concernant le patient

- Métastases osseuses hormono-résistantes
- Maladie osseuse métastatique étendue, disséminée
- Douleurs non contrôlées par les antalgiques conventionnels (AINS, paracétamol)
- Espérance de vie > 2 mois
- Pas de chimiothérapie ou radiothérapie extensive dans les 4-6 semaines précédentes

Données biologiques et scintigraphiques

- Formule sanguine simple dans la semaine qui précède le traitement :
Thrombocytes \geq 100 g/L
Leucocytes \geq 4 g/L
- Scintigraphie osseuse objectivant le caractère ostéoblastique multiple dans les 4 à 8 semaines précédant le traitement

Evaluation préliminaire

- Exclure un risque de compression médullaire
- Exclure un risque de fracture pathologique
- Veiller à éviter toute interférence médicamenteuse (calcium, bisphosphonates)
- Exclure le risque d'incontinence ou de rétention urinaire
- Exclure une insuffisance rénale

Informations à donner au patient

Il s'agit d'un traitement palliatif à but antalgique

Effets secondaires

- A court terme : possible « flare response », contrôlable par un ajustement transitoire des antalgiques

- A moyen terme : myélotoxicité portant essentiellement sur les thrombocytes, nécessitant des contrôles hebdomadaires de la formule sanguine jusqu'à récupération

Taux de réponse :

- De 60 à 80%
- Le plus souvent sous forme de réponse partielle

Possibilité de répéter le traitement après un délai de 3 à 4 mois.

Tableau 8 : Critères de sélection des patients.

Le principal effet secondaire de la radiothérapie interne vectorisée est une myélotoxicité temporaire touchant essentiellement les thrombocytes et un peu moins les leucocytes.

Le degré de cette myélotoxicité et la récupération après le traitement dépendent de l'extension de la maladie métastatique et de la réserve médullaire. Dans la semaine qui précède l'administration du médicament radiopharmaceutique, le taux de thrombocytes devra être \geq à 100 g/L et le taux de leucocytes \geq à 4 g/L. En cas de numération thrombocytaire et leucocytaire limite, et en présence d'une infiltration tumorale importante, la réserve médullaire peut être évaluée par une scintigraphie médullaire aux anticorps anti-granulocytes (Figure 29). La corrélation de la scintigraphie osseuse au Tc-99m-diphosphonates et de la scintigraphie médullaire permettra de décider si le patient peut subir une radiothérapie interne vectorisée sans courir un risque important de myélosuppression sévère.

Les sites de métastases les plus intenses sur la scintigraphie osseuse seront ceux qui recevront la plus grande dose d'irradiation.

Si la scintigraphie médullaire montre que les réserves sont déplacées vers les extrémités ou bien que les sites les plus touchés par l'extension tumorale ne contiennent plus de moelle osseuse hématopoïétique, le risque d'une myélosuppression sévère peut raisonnablement être écarté.

Pour des raisons équivalentes, le patient ne devra pas avoir reçu de radiothérapie ou chimiothérapie extensives dans les quatre à six semaines précédant la radiothérapie métabolique, dans les douze semaines en cas d'irradiation d'un hémicorps.

Une radiothérapie limitée antérieure n'aura pas d'effet significatif sur l'ampleur de la myélotoxicité, puisque l'irradiation externe induit une fibrose. C'est pourquoi, les sites préalablement traités par radiothérapie externe ne contiennent plus de moelle osseuse hématopoïétique.



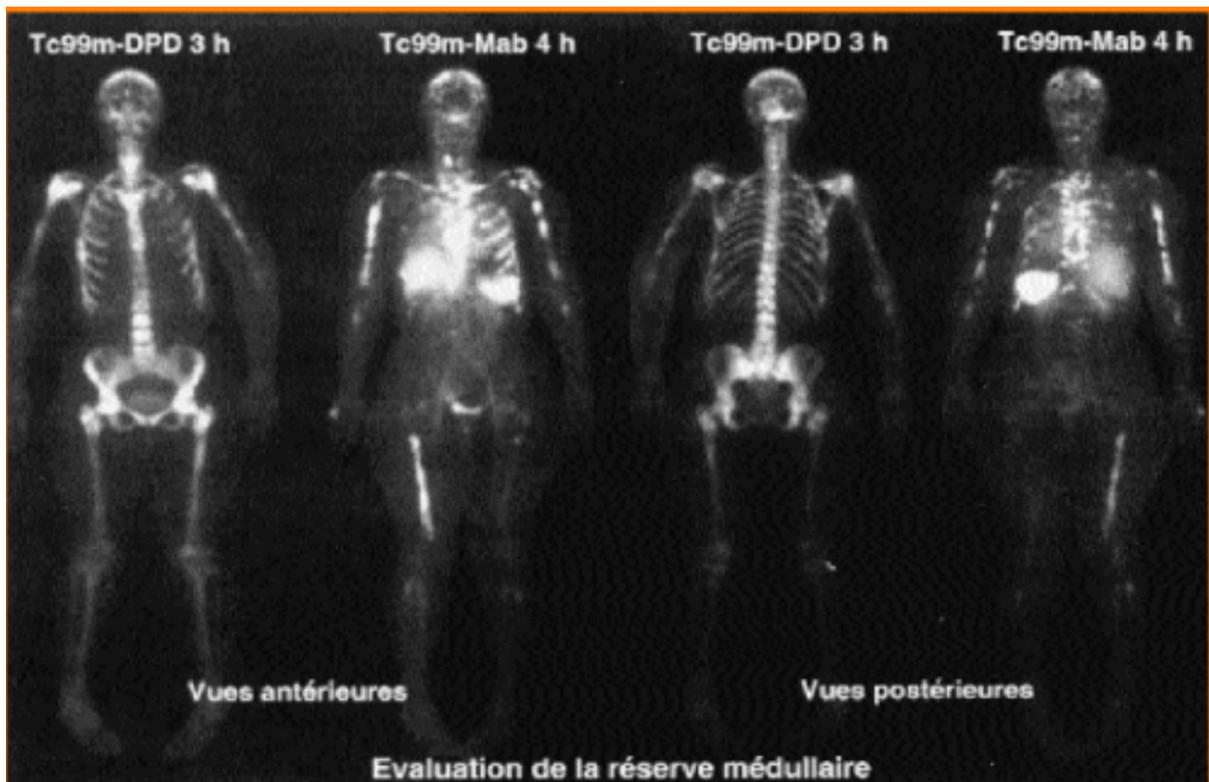


Figure 29 : Scintigraphie osseuse (Tc-99m-DPD) et médullaire aux anticorps antigranulocytes (Tc-99m-Mab) chez une patiente présentant des métastases osseuses multiples du cancer du sein.

Sur la scintigraphie médullaire, les sites de réserve de moelle osseuse hématopoïétique sont « positifs » donc hyperactifs car ils concentrent l'anticorps antigranulocytes, alors que les sites envahis par le processus tumoral sont « négatifs » soit hypoactifs. La confrontation des deux examens permet de démontrer que les lésions métastatiques du rachis dorso-lombaire et du bassin peuvent être irradiées sans provoquer une myélotoxicité importante, l'essentiel de la moelle osseuse hématopoïétique, c'est-à-dire de la réserve médullaire, étant déplacée vers le squelette appendiculaire.

Dans l'évaluation préliminaire, on veillera à exclure un risque de compression médullaire ou un risque de fracture pathologique. Dans de telles situations, une combinaison entre radiothérapie externe à visée de consolidation et la radiothérapie interne vectorisée peut être envisagée en tenant compte des paramètres biologiques susmentionnés.

Les patients ne doivent pas avoir reçu de traitements à base de bisphosphonates ou de calcium dans la semaine précédente, au minimum 48 heures afin d'éviter tout mécanisme de compétition qui diminuerait le taux de fixation du médicament radiopharmaceutique et donc la dose d'irradiation délivrée et l'efficacité du traitement.

Par contre, l'hormonothérapie peut être poursuivie sans risque d'interaction. La fraction du radiopharmaceutique qui n'est pas adsorbée par l'os est éliminée par filtration glomérulaire, de 80 à 90% durant les 48 heures qui suivent l'injection.

Pour diminuer la rétention de cette fraction non utile du radiopharmaceutique, les patients sont hydratés par voie intraveineuse, soit par voie orale dans les six à huit heures qui suivent l'injection.

L'incontinence ou la rétention urinaire ne sont néanmoins pas des contre-indications absolues. Dans une situation similaire, une sonde urinaire devra être mise en place et laissée jusqu'à 3-4 jours après l'administration du traitement selon les recommandations de l'European Association of Nuclear Medicine.

C'est pour la même raison que pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque et/ou d'insuffisance rénale doivent être préparés au préalable. En cas d'insuffisance sévère, une diminution de la dose thérapeutique pourra être envisagée sans pour autant compromettre l'efficacité du traitement.

Il est donc indispensable d'informer les patients oralement et par écrit qu'il s'agit d'un traitement palliatif à visée antalgique et que la maladie métastatique ne peut être guérie par cette radiothérapie interne vectorisée. Le patient recevra une feuille d'information et devra certifier qu'il a reçu toutes les informations nécessaires avant l'injection et donner son accord. Ceci sera attesté par la signature du patient et du médecin responsable du service de médecine nucléaire. Il doit également être mis au courant des deux effets secondaires liés à ce type de traitement, à savoir la possibilité d'une augmentation passagère des douleurs dans les jours qui suivent l'injection « flare response » qui peut nécessiter une augmentation transitoire de la dose des antalgiques, et de l'effet myélotoxique qui sera documenté par des contrôles hebdomadaires de la formule sanguine jusqu'à récupération. Quel que soit le médicament radiopharmaceutique utilisé, le taux de réponse est de 60 à 80%, le plus souvent partiel, c'est-à-dire que les patients pourront diminuer les doses d'antalgiques et améliorer leur qualité de vie et leur mobilité.

Le taux de réponse complète avec disparition des douleurs et possibilité d'arrêter les antalgiques, ne survient que chez 25-40% des patients.

Les patients doivent également être informés qu'il est possible de réitérer ce traitement, déjà après douze semaines avec le Sr-89 et le Sm-153, en fonction de la réserve médullaire. La réponse à chaque traitement consécutif en termes de contrôle des douleurs n'est pas prédit par la réponse au traitement précédent. Un patient ne peut avoir que peu ou pas bénéficié d'une première injection et répondre à un second traitement.

Le risque de myélotoxicité sévère, voire d'une myélodépression permanente augmente avec le nombre de traitements.

Dans cette partie, nous allons nous intéresser à l'utilisation du Quadramet® et du Xofigo® et à leur impact thérapeutique chez des patients suivis dans le service du Professeur Monteil en médecine nucléaire au CHU de Limoges depuis le 1^{er} Janvier 2010.

III.2. Étude de cas

Nous allons procéder à l'étude observationnelle rétrospective de l'impact du Quadramet® et du Xofigo® chez les patients atteints de cancer de la prostate.

Objectif de l'étude

L'intérêt de cette étude est d'observer l'impact thérapeutique de l'injection de Quadramet® ou de Xofigo® chez des patients porteurs d'un cancer de la prostate métastatique au niveau osseux.

Population cible

Les patients retenus pour cette étude ont été reçus en Médecine Nucléaire au CHU de Limoges et suivis pour un cancer primitif de la prostate de janvier 2010 à aujourd'hui.

Sélection des patients

L'ensemble des dossiers ont été discutés en réunion de concertation multidisciplinaire ou au minimum entre l'oncologue et le médecin nucléaire. La plupart des patients ont été reçus en consultation pré-thérapeutique afin de vérifier l'absence de contre-indication (la numération formule sanguine NFS de départ, l'absence de risque de compression médullaire ainsi que l'absence d'incontinence urinaire), et d'informer les patients du risque d'augmentation des douleurs dans les jours qui suivaient le traitement et du caractère uniquement palliatif de notre traitement. Il était également informé de la nécessité de contrôler leur NFS de façon hebdomadaire pendant 2 mois.

Tous les patients bénéficiaient d'une scintigraphie osseuse pré-thérapeutique. L'atteinte rachidienne osseuse objectivée à la scintigraphie osseuse, était confrontée à une IRM rachidienne afin d'éliminer tout recul du mur postérieur ou épидурite métastatique et ainsi éviter tout risque de compression médullaire.

Recueil des données

Le recueil de données a été effectué de manière rétrospective par différents moyens :

- Consultation des dossiers informatisés des patients du CHU de Limoges (compte-rendu de consultation d'oncologie, consultation d'urologie, de réunion de concertation multidisciplinaire, pré thérapeutique, de scintigraphie osseuse...
- Consultations des archives du service de médecine nucléaire

Nous avons considéré qu'il y avait une efficacité thérapeutique :

- Lorsque l'on objectivait pour les cas possibles une amélioration du score de l'échelle visuelle analogique de la douleur
- Ou nous nous basions sur la description des comptes-rendus de consultation : amélioration de la clinique avec diminution de la douleur, diminution des doses d'antalgiques.

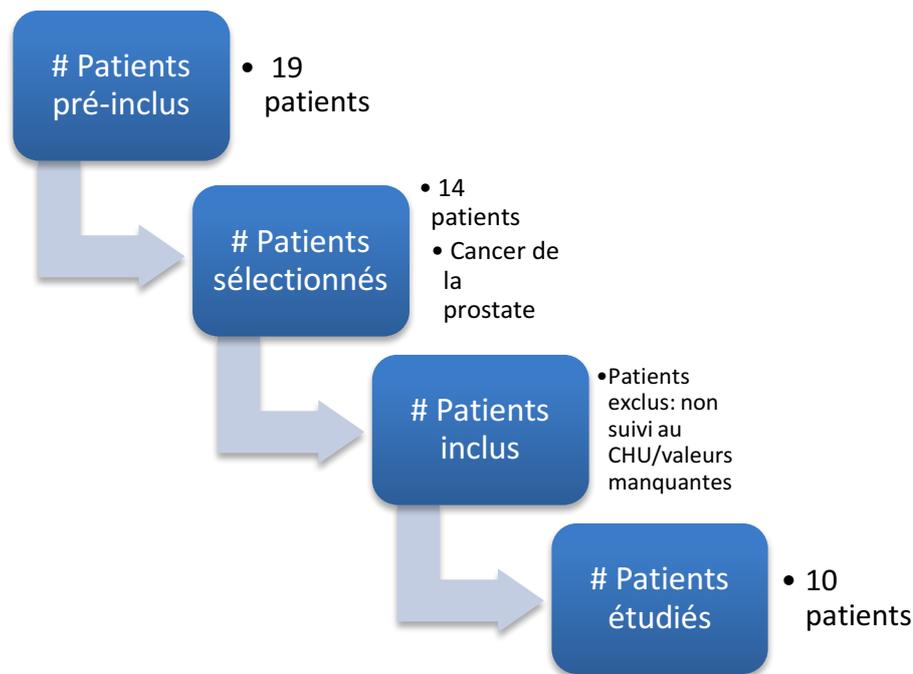


Figure 30 : Schéma de l'étude depuis le 1^{er} Janvier 2010

19 patients ont été pré-inclus mais seulement 14 patients ont été sélectionnés car porteur d'un cancer de la prostate. Les patients exclus présentaient un cancer du sein ou un cancer des poumons. Sur les 14 patients retenus, 4 ont été écartés de l'étude du fait d'un suivi et de données insuffisantes.

Résultats

- Nombre de patients, sexe, âge

Les 10 patients de la cohorte sont exclusivement des hommes étant donné que notre étude s'intéresse seulement aux cas de néoplasie prostatique.

L'âge moyen et l'âge médian de la cohorte sont proches (73,1 ans et 72,3 ans). Cet âge médian est en rapport avec une incidence plus élevée du cancer de la prostate chez les patients âgés. Chez ces patients la pathologie a été découverte suite notamment à une plainte douloureuse du patient ou une complication telle qu'une fracture.

- Proportion de la cohorte traitée

La RIV palliative n'a pas été prescrite en première intention chez tous les patients. Elle fait suite à de nombreux échecs thérapeutiques : échecs de la thérapie antalgique classique (antalgique de palier 1 ou 2 ou morphiniques) ou lorsque la thérapie anticancéreuse est un échec antalgique. Il n'a pas été possible de définir une proportion de prescription des différentes thérapeutiques chez tous les patients étudiés.

III.2.1. Étude de cas concernant l'utilisation du Quadramet®

Nous allons dans cette partie, analyser au cas par cas les patients retenus pour cette étude observationnelle suite à l'injection de Quadramet®.

Patient 1Q

Le traitement au Quadramet® a été indiqué chez ce patient le 20 janvier 2011 au vu de ses antécédents de néoplasie prostatique métastatique au niveau osseux. Il existait chez ce patient des douleurs importantes en regard de la lésion osseuse secondaire de l'ischion gauche cotée à 8/10. On notait le 17 mars 2011 une diminution très rapide des douleurs, ce qui a permis un arrêt du traitement morphinique par voie intraveineuse avec un relais *per os* d'Oxycontin® 75mg matin et soir associé au Lyrica®. Cependant le patient a présenté le 12/05/2011 une altération de l'état général associée à une progression du syndrome tumoral et un sepsis sévère. Face à une dégradation rapide de son état général, il décède à 4 mois du traitement des suites évolutives de son carcinome indifférencié.

Patient 2Q

Le patient a été adressé en MN pour une radiothérapie métabolique suite à un adénocarcinome de la prostate avec métastases osseuses au niveau iliaque gauche. Cependant, la cure de samarium injectée le 8 juillet 2011 n'a eu aucun effet thérapeutique. La thérapeutique antalgique a même été ajustée en augmentant l'Oxycontin® de 15 à 30mg et en ajoutant du Lyrica®, du Lexomil® et du paracétamol.

Patient 3Q

Le patient a reçu un traitement par Quadramet® au vu des phénomènes osseux douloureux le 4 juillet 2013. Lors d'une consultation effectuée le 26 septembre 2013, le patient 3Q décrit une nette amélioration de son état clinique avec une nette diminution des douleurs. En effet, il a pu retrouver une certaine autonomie. Le traitement par Quadramet®, Zoladex® et Zytiga® équilibre parfaitement le patient d'autant que parallèlement à cette amélioration de la qualité de vie, le PSA, l'antigène prostatique spécifique s'est stabilisé.

Patient 4Q

Dans le cadre de métastases osseuses algiques mal soulagées par les morphiniques, le patient porteur d'un adénocarcinome de la prostate a été traité par Quadramet® le 17 février 2011. Quelques semaines après l'injection, on note une dégradation de l'état général. Une hospitalisation lui a permis d'améliorer son état du fait de la mise en place d'antalgiques et de transfusions. Néanmoins, il ne présente plus de douleurs et se plaint seulement d'une instabilité des membres inférieurs et d'une asthénie.

Patient 5Q

Ce patient était porteur d'une néoplasie prostatique hormonoréfractaire et une importante altération de l'état général nécessitant la mise en place d'une sonde urinaire. Il présentait une atteinte osseuse multiple sur la scintigraphie. Mais son PSA ne cessait d'augmenter. Il a été notifié l'apparition d'un effet indésirable à type de réaction à un produit de contraste avec rougeur, œdème et ulcération cutané au niveau du site d'injection (bras) qui a fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance. La surveillance à 3 semaines a montré l'absence de radionécrose et la disparition de l'ensemble des symptômes. Une légère amélioration a été notée suite à la cure de traitement par Quadramet® le 2 décembre 2015. Il est décédé à 4 mois post-traitement.

Patient 6Q

Le patient a été traité par Quadramet® pour une néoplasie prostatique métastatique au niveau osseux le 20 septembre 2013. L'atteinte osseuse était très importante, multi sites. Un mois après son injection, le patient présente toujours des douleurs fluctuantes en intensité et en localisation, bien calmées par le Doliprane®. Le traitement paraissait donc inefficace. Il est décédé à 2 ans.

Patient 7Q

Le patient a bénéficié d'une injection de Quadramet® le 26 janvier 2016 pour un traitement antalgique pour métastases osseuses d'un adénocarcinome de prostate métastatique. Le patient présentait une douleur évaluée à 6/10 avec le patch morphinique et Sevredol® 50mg avant le traitement. Le traitement a permis une amélioration en 15 jours avec une EVA à 6/10 mais avec arrêt des patchs de morphiniques et diminution de Sevredol® de 50 à 30mg. Le PSA quant à lui est passé de 638 à 425.

Patient 8Q

Ce patient présentait des douleurs osseuses importantes et réfractaires au traitement médical. Il a été traité en octobre 2013. Les atteintes osseuses étaient multi sites. A 1 mois post-traitement, le patient présentait une amélioration significative de sa symptomatologie.

Patient 9Q

Le patient âgé de 75 ans présentait des douleurs diffuses au niveau du bassin. La scintigraphie a mis en évidence une fixation diffuse au niveau du bassin, à l'extrémité supérieure de l'humérus droit et au tiers supérieur de la diaphyse fémorale droite. Aucune amélioration antalgique n'a été constaté mais plutôt une aggravation de la douleur passant de 8 à 10. Il décède à 2 mois post-traitement.

Taux de succès du Quadramet®

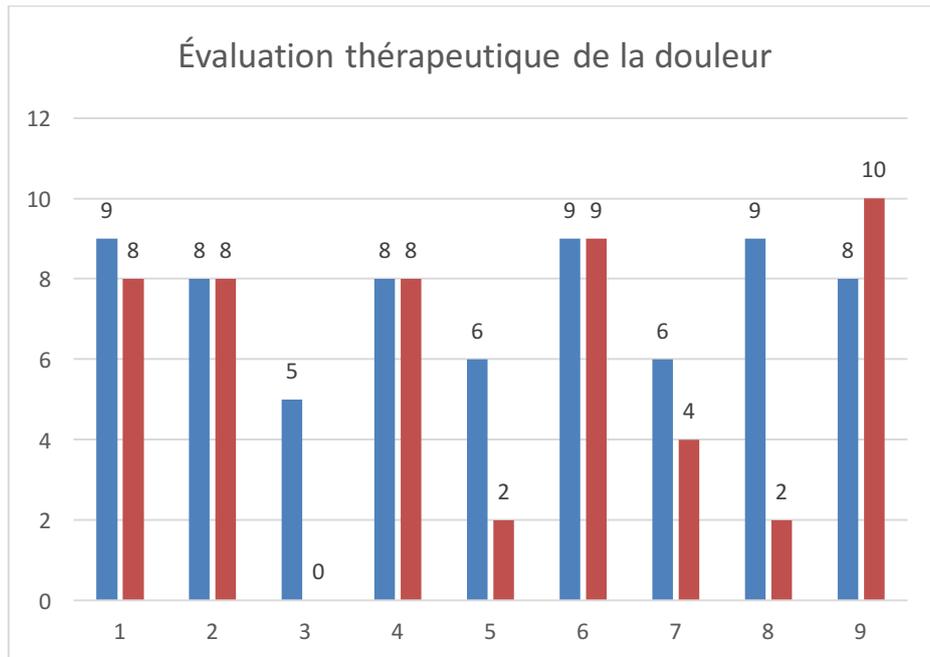


Figure 31 : Graphique représentant l'évaluation thérapeutique de la douleur chez les patients traités par Quadramet®

On constate une diminution de la douleur chez 5 patients sur 9, aucun changement chez 3 patients sur 9 et enfin une aggravation de la douleur chez 1 patient sur 9.

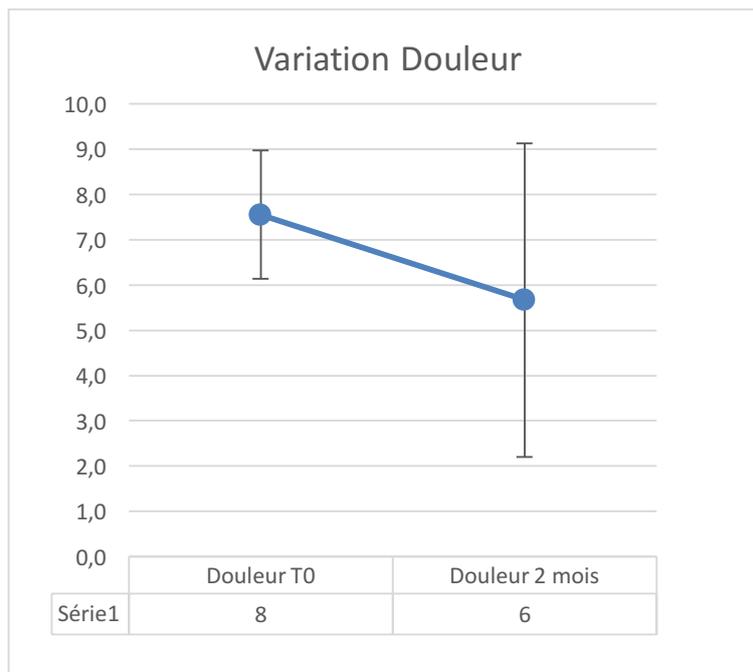


Figure 32 : Graphique représentant la variation de la douleur moyenne

Ce graphique nous permet d'apprécier une diminution de la douleur en moyenne des patients de la cohorte. Sur une échelle de la douleur (0 à 10), on obtient en moyenne une diminution de 8 à 6 à deux mois post-administration.

III.2.2. Étude de cas concernant l'utilisation du Xofigo®

Nous allons analyser l'impact du Xofigo® chez l'unique patient reçu en MN au CHU de Limoges.

Patient 1X

Dans le service, un seul patient a pu bénéficier d'un traitement par Xofigo®. Sa maladie a débuté en janvier 2012, à 73 ans, son PSA était à 27 et son score de Gleason à 9. Il a bénéficié d'un traitement par radiothérapie et hormonothérapie, au départ puis chimiothérapie et enfin Zytiga® (suppresseurs d'androgènes).

Malheureusement au bout de 36 mois d'évolution, le PSA est monté à 15 et la scintigraphie osseuse objectivait de multiples localisations secondaires (épaule droite, gril costal, rachis dorso-lombaire et branche ischio-pubienne gauche).

Devant une progression osseuse, malgré cette gradation thérapeutique et des manifestations cliniques importantes, un traitement par Xofigo® a été proposé. Le patient a été reçu en consultation pré thérapeutique afin de lui expliquer l'intérêt du traitement et les possibles effets secondaires notamment l'augmentation potentielle des douleurs et les troubles hématologiques.

Au moment du traitement, il était sous Xgeva® (hormonothérapie), Tramadol 3/j, et Doliprane®.

Il a bénéficié d'une première injection de Xofigo® en août 2014 (3.2 MBq) après contrôle de la NFS, puis d'une seconde injection en septembre 2014 (3.1 MBq).

La première injection, a permis une légère amélioration de la douleur celle-ci passant 6 à 5/10 avec arrêt des patchs de Durogésic® et arrêt du Tramadol.

La scintigraphie osseuse réalisée après la 2^{ème} injection a montré une réponse partielle sur 2 sites osseux (humérus, et branche ischio-pubienne gauche), et une stabilité des autres sites osseux.

15 jours après la 2^{ème} injection le patient a bénéficié de 2 culots globulaires.

L'évaluation en janvier soit à 3 mois de la 2^{ème} injection a montré que le patient a pu arrêter le Durogésic® 25 et le Solupred®. La scintigraphie a montré l'absence d'évolution osseuse alors que le PSA s'élevait de 55 en novembre 2015 (à 1 mois post traitement) et 94 en janvier (à 3 mois).

Malheureusement, le patient n'a pas pu bénéficier des autres injections du fait de l'interruption de production du médicament au niveau national pendant plusieurs semaines du fait de soucis sur la chaîne de fabrication. Le patient ne pouvant rester sans traitement pendant cette période, il a été remis sous chimiothérapie.

Le patient est décédé le 23/06/2015 soit à 8.5 mois environ après la 2^{ème} injection de Xofigo®.

III.2.3. Discussion

Effets secondaires

Nous ne disposons pas de données complètes concernant les effets secondaires liés à l'administration du Quadramet® et du Xofigo® mis à part l'augmentation transitoire de la douleur et de troubles hématologiques.

Dans le cas d'une administration de Quadramet®, nous avons recueilli les différentes variations hématologiques :

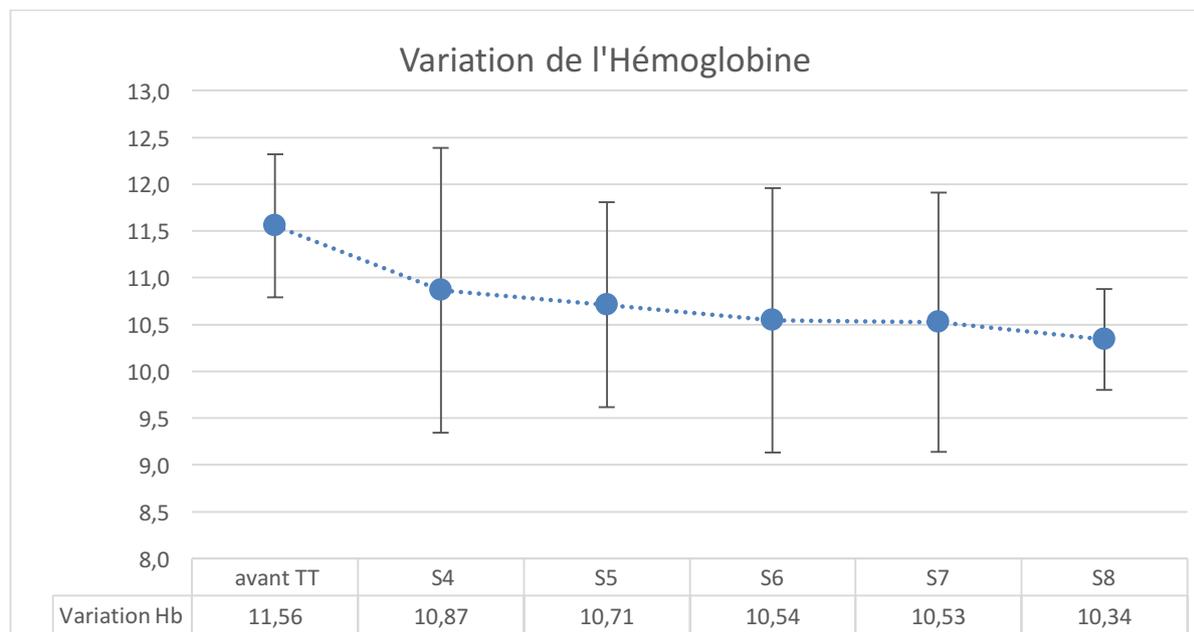


Figure 33 : Graphique représentant la variation de l'Hémoglobine

Nous observons en moyenne une aggravation de l'anémie chez les patients de la cohorte. Ils présentent en effet pour la plupart déjà une anémie avant le traitement nécessitant chez deux patients la transfusion de culots globulaires.

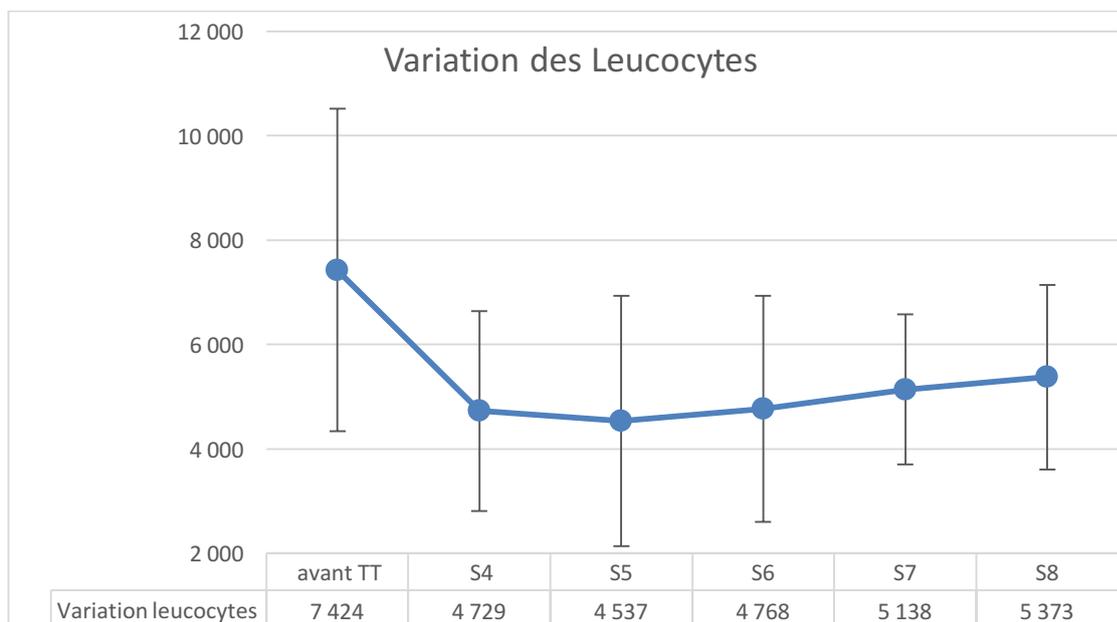


Figure 34 : Graphique représentant la variation des Leucocytes

Une diminution moyenne des globules blancs est notable 4 semaines après le traitement. Puis, on remarque une légère amélioration 4 semaines plus tard.

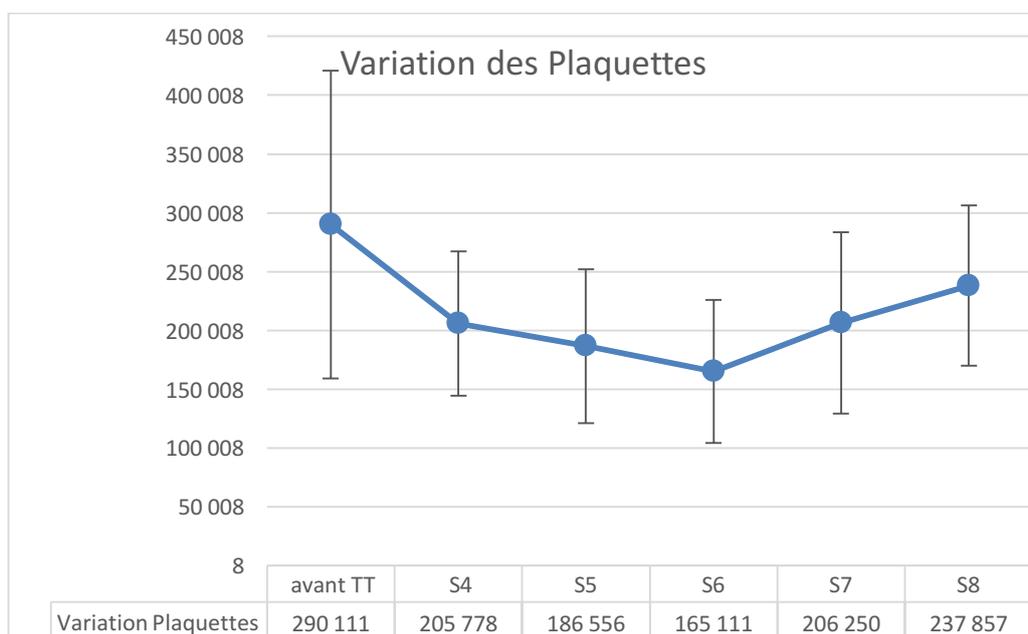


Figure 35 : Graphique représentant la variation des Plaquettes

En moyenne, les patients subissent une diminution thrombocytaire.

Coût

Pour le Quadramet® le prix moyen est de 1060 euros HT mais il dépend du poids du patient (37MBq par kilo de poids).

En ce qui concerne le Xofigo® le tarif est de 4900 euros par cure. Hors le patient devant bénéficier de 6 cures au total le traitement complet est évalué à 29400 euros. Il s'agit donc d'un traitement très onéreux. Les indications doivent donc être bien posées.

Résultats

Nous avons considéré comme oligométastatiques des patients présentant moins de 6 sites atteints au niveau osseux et plus d'un site, et comme multimétastatique les patients présentant plus de 6 sites atteints.

Sur nos 10 patients, 6 ont présenté une amélioration de la clinique avec une amélioration de 4 points en moyenne :

- 2 points pour le patient monométastatique
- 4 patients oligométastatiques sur 5 (moyenne de 3,5 points)
- 1 patient multimétastatique sur 4 (7 points)

1 patient oligométastatique n'a pas vu de changement de sa douleur après le traitement. 2 patients multimétastatiques ont vu leur état inchangé, et un patient son état s'aggraver.

Au niveau hématologique, 9 patients sur 10 présentaient une anémie avant le traitement. Au décours du traitement, tous les patients ont perdu en moyenne 10% de leur taux d'hémoglobine en 8 semaines.

Le dosage des leucocytes objectivait un nadir avec une perte de 36% du nombre de leucocytes entre S4 et S5, et 34% du nombre de leucocytes entre S5 et S6.

Ainsi, la plupart des patients présentaient déjà une insuffisance médullaire modérée lorsqu'ils étaient reçus pour débiter le traitement par Quadramet® sans contre-indication pour autant.

Ils arrivaient après de multiples lignes de traitements.

Une des propositions d'amélioration des pratiques serait de proposer le Quadramet® ou le Xofigo® de façon plus précoce dans l'organigramme du traitement antalgique des métastases osseuses.

Ceci permettrait une meilleure efficacité du traitement puisque l'on constate une amélioration de la symptomatologie de 80% chez les patients oligométastatiques, 100% chez le seul patient monométastatique et 25% chez les patients multimétastatiques.

D'autre part, en les prenant plus tôt, leur réserve médullaire serait meilleure et permettrait des traitements itératifs si besoin. Nos patients n'ont pas pu en bénéficier car morts trop tôt, ou victimes de complications septiques pour l'un d'entre eux. Ceci aurait pour conséquence une baisse de leurs effets secondaires et une amélioration de la qualité de vie.

Ainsi ces résultats ne sont que des résultats préliminaires.

Nous ne possédons qu'un nombre limité de patients, un certain nombre ayant été exclus de notre étude pour obtenir une population la plus homogène possible. D'autre part, le caractère rétrospectif de l'étude rendait délicat le regroupement de données plus exhaustives, d'autant que la plupart des patients étaient décédés au moment de l'étude.

Taux de survie du Xofigo® (d'après RCP)

Dans les études réalisées, le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie globale. Les critères secondaires comprenaient le délai de survenue d'événements symptomatiques osseux (ESO), et la progression des taux des phosphatases alcalines totales et de PSA.

À la date de clôture de l'analyse intermédiaire prévue (analyse confirmatoire), 809 patients au total avaient été randomisés (selon le ratio 2:1) en vue de recevoir soit Xofigo à 50 kBq/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines sur 6 cycles (n = 541) associé au traitement standard optimal, soit le placebo correspondant associé au traitement standard optimal (n = 268). Le traitement standard optimal comprenait par exemple de la radiothérapie externe localisée, des bisphosphonates, des corticoïdes, des anti-androgènes, des œstrogènes, de l'estrามustine ou du kétoconazole.

Une analyse descriptive actualisée de la sécurité et de la survie globale a été réalisée chez les 921 patients randomisés avant la phase de cross-over (c'est-à-dire, proposant aux patients qui étaient sous placebo de recevoir Xofigo®).

Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie (population de l'analyse intermédiaire) étaient similaires entre les groupes Xofigo® et placebo. Les résultats de l'analyse intermédiaire et de l'analyse actualisée ont montré que la survie globale était significativement plus longue chez les patients traités par Xofigo® associé au traitement standard optimal par rapport aux patients traités par le placebo associé au traitement standard optimal (figure 36). Un taux plus élevé de décès non liés au cancer de la prostate a été observé dans le groupe placebo (26/451, 4,8 % dans le bras Xofigo® par rapport à 23/268, 8,6 % dans le bras placebo).

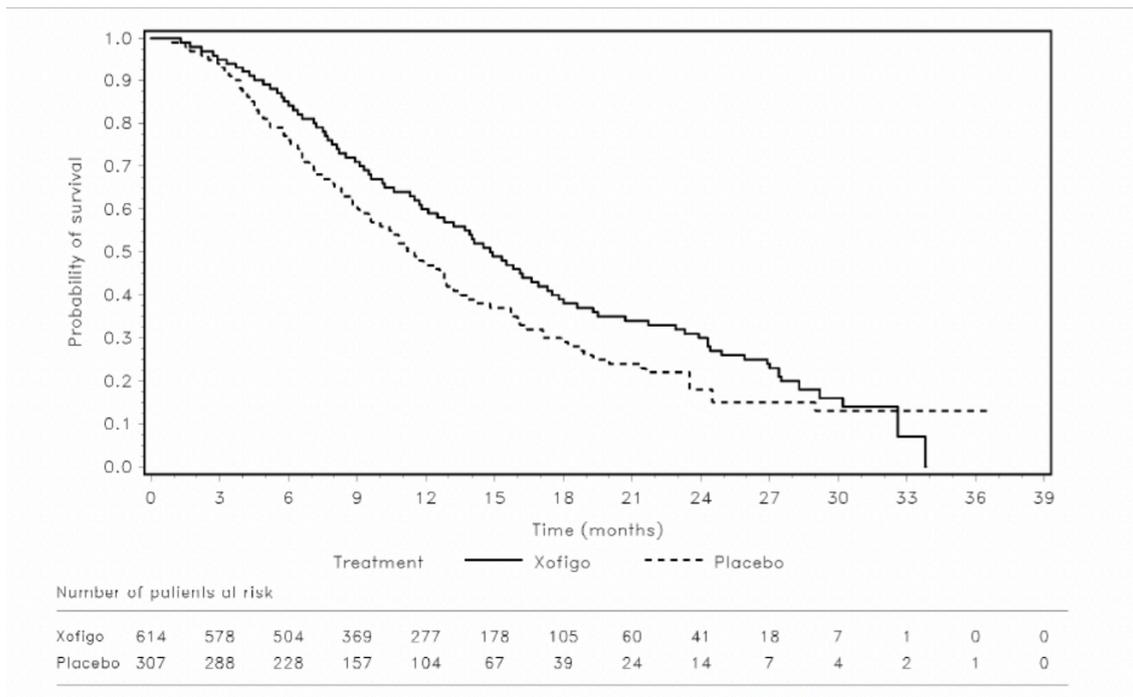


Figure 36 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale (analyse actualisée)

Les résultats de l'analyse intermédiaire et de l'analyse actualisée ont également montré une amélioration significative de tous les principaux critères d'évaluation secondaires dans le

groupe Xofigo® par rapport au groupe placebo. Les données sur le délai de survenue concernant la progression des phosphatases alcalines (PAL), ont été confortées par un avantage statistiquement significatif en ce qui concerne la normalisation et la réponse des taux de PAL à la douzième semaine.

Ainsi une étude prospective intégrant plus précocement la RIV dans le programme thérapeutique permettrait de compléter nos résultats préliminaires avec notamment un regroupement de données plus exhaustif et un suivi des patients sur une plus longue période.



Conclusion

La prise en charge des métastases osseuses est un problème de santé publique. L'évolution de la plupart des néoplasies (prostate, sein, poumon, thyroïde...) se fait vers une évolution métastatique osseuse et parfois de façon précoce en particulier dans le cadre du cancer de la prostate.

Un des enjeux primordial de la thérapeutique actuelle de ces métastases est d'une part d'être curatif mais également et surtout de soulager la douleur des patients. L'arsenal thérapeutique est large dans le cadre des métastases osseuses de la prostate et la RIV pourrait avoir une place plus importante.

Une orientation des patients plus précoce vers la RIV permettrait d'obtenir une meilleure efficacité du traitement (sites moins nombreux) avec moins d'effets secondaires notamment grâce à une moelle osseuse moins éprouvée par les divers traitements antérieurs.

D'autre part, les études réalisées dans le cadre de la mise sur le marché du Xofigo® ont montré une amélioration de la survie globale des patients que l'on ne retrouve pas pour le Quadramet®.

De nombreux essais cliniques sont en cours avec le Xofigo®, soit dans d'autres types de métastases, soit en association avec d'autres thérapeutiques. Alors que ce traitement est pris en charge dans plusieurs pays d'Europe, le Xofigo® n'est actuellement plus pris en charge par les systèmes de santé en France limitant très fortement son utilisation.

En effet, en avril 2014, suite à l'obtention de son AMM, bien que le service médical rendu (SMR) du Xofigo® a été jugé important, son amélioration du service médical rendu (ASMR) a été jugée mineure (niveau IV) par rapport au placebo dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues. De fortes améliorations ayant été observées chez des patients, certains CHU ou centre anti-cancéreux continuent malgré tout à réaliser ce traitement pour un nombre restreint de patients, en le finançant sur leurs fonds propres.

Des études complémentaires semblent donc nécessaires pour évaluer l'efficacité du Xofigo® dans la prise en charge des douleurs métastatiques mais surtout afin d'évaluer à plus grande échelle son efficacité dans l'amélioration de la survie.

Références bibliographiques

Abdollahi A, Griggs DW, Zieher H, Roth A, Lipson KE, Saffrich R, Gröne HJ, Hallahan DE, Reisfeld RA, Debus J, Niethammer AG, Huber PE. Inhibition of alpha(v)beta3 integrin survival signaling enhances antiangiogenic and antitumor effects of radiotherapy. *Clinical cancer research* **2005**; 11(17): 6270-6279.

Ahmadi M, Sancey L, Briat A, Riou L, Boturnyn D, Dumy P, Fagret D, Ghezzi C, Vuillez JP. Chemical and biological evaluations of an (111)in-labeled RGD-peptide targeting integrin alpha(V) beta(3) in a preclinical tumor model. *Cancer biotherapy and radiopharmaceuticals* **2008**; 23(6): 691-700.

Ahmadi M. Nouveaux radiotraceurs peptidiques pour l'imagerie nucléaire, Radiomarquage, évaluation physico-chimiques et pharmacologiques. Thèse de doctorat, Université Joseph Fourier, Grenoble I, 11 février **2008**.

Ansquer C, Bodet-Milin C, Rousseau C, Masliah C, Buecher B, Kraeber-Bodéré F. Principes, indications et résultats de la radiothérapie vectorisée en pathologie tumorale digestive. *Hépatogastro* **2007**; 14(3): 211-216.

Arcangeli G, Giovinazzo G, Saracino B, D'Angelo L, Gian-narelli D, Arcangeli G et al. Radiation therapy in the management of symptomatic bone metastases: the effect of total dose and histology on pain relief and response duration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **1998**; 42: 1119-26

Barbet J, Chatal JF, Kraeber-Bodéré F. Radiolabeled antibodies for cancer treatment. *Médecine sciences (Paris)* **2009**; 25(12): 1039-1045

Barczyk M, Carracedo S, Gullberg D. Integrins. *Cell and tissue research* **2010**; 339(1): 269-280.

Ben Josef E, Shamsa F, Youssef E, Porter AT. External beam radiotherapy for painful osseous metastases: pooled data dose response analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **1999**; 45: 715-9.

Binder-Foucard F ; Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 ; 1956-6964

Cetin et al, Bone metastasis, skeletal-related events, and mortality in lung cancer patients: a Danish population-based cohort study. *1872-8332 Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands - Nov* **2014)**

Chavaudra N, Bourhis J, Foray N. Quantified relationship between cellular radiosensitivity, DNA repair defects and chromatin relaxation: a study of 19 human tumour cell lines from different origin. *Radiotherapy and oncology* **2004**; 73(3): 373-382.

Clézardin P. Physiopathologie des métastases osseuses. *Oncologie (2015)* ; 17:69-74 ; DOI 10.1007/s10269-015-2489-4 ; Lavoisier SAS.

Clezardin P (2011) [The role of RANK/RANKL/osteoprotegerin (OPG) triad in cancer-induced bone diseases: physiopathology and clinical implications]. *Bulletin du cancer* 98(7):837-846.

Coleman et al ; Clinical course and prognostic factors following bone recurrence from breast cancer; 336-340; 0007-0920; **1998**.

Coleman, Robert E; Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity; Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research; 6243s-6249s; Oct 15, **2006**.

Conroy T, Malissard L, Dartois D, Luporsi E, Stines J, Chardot C: Histoire naturelle et evolution des metastases osseuses. Appropos des 429 observations. Bull Cancer Paris. **1980**;75:845–57

Costa L et al ; Impact of skeletal complications on patients' quality of life, mobility, and functional independence; Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer; Aug **2008**; 0941-4355

De Boer J. Polymorphisms in DNA repair and environmental interactions. Mutation Research **2002**; 509: 201-210

Debiais F ; Données épidémiologiques et cliniques des métastases osseuses ; Oncologie ; 1292-3818, 1765-2839 ; **2015/03/20**

Debiais F ; Marqueurs biochimiques du remodelage osseux ; 0007-4551 ; **2013** ; Bulletin du cancer

Decroisette C ; Epidemiology and treatment costs of bone metastases from lung cancer: a French prospective, observational, multicenter study (GFPC 0601); Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer; Mar **2011**

Delannes M, Thomas L. Brachytherapy for soft tissue sarcomas. Technique and therapeutic indications. Cancer Radiothérapie **2006**; 10(1-2): 63-67

Del Fattore A, Teti A, & Rucci N (**2012**) Bone cells and the mechanisms of bone remodelling. *Frontiers in bioscience* 4:2302-2321.

Ferradini C and Pucheault J, *Radiolyse de l'eau et des solutions aqueuses-* Biologie de l'action des rayonnements ionisants. Ed. Masson, Paris (**1983**)

Formenti SC, Demaria S. Systemic effects of local radiotherapy. The Lancet oncology **2009**; 10(7): 718-726

Gallocher O. et al. Place de la radiothérapie dans la prise en charge palliative des patients cancéreux. Med Pal **2003** ; 2 : 307-319

Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, Lyden D, Rafii S, Haimovitz-Friedman A, Fuks Z, Kolesnick R. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. Science **2003**; 300(5622): 1155-1159

Goya M, et al. (**2004**) Growth inhibition of human prostate cancer cells in human adult bone implanted into nonobese diabetic/severe combined immunodeficient mice by a ligand-specific antibody to human insulin-like growth factors. Cancer research 64(17):6252-6258.

Hennequin C, Quero L, Favaudon V. Determinants and predictive factors of tumour radiosensitivity. *Cancer Radiothérapie* **2008**; 12(1): 3-13

Holen I, Croucher PI, Hamdy FC, et al. (2002) Osteoprotegerin (OPG) is a survival factor for human prostate cancer cells. *Cancer Res* 62: 1619–23

Imhof A, Brunner P, Marincek N, Briel M, Schindler C, Rasch H, Mäcke HR, Rochlitz C, Müller-Brand J, Walter MA. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y -DOT A]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *Journal of clinical oncology* **2011**; 29(17): 2416-2423.

Ilvesaro J, Metsikko K, Vaananen K, & Tuukkanen J (1999) Polarity of osteoblasts and osteoblast-like UMR-108 cells. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 14(8):1338- 1344.

Jensen A et al ; Incidence of bone metastases and skeletal-related events in breast cancer patients: a population-based cohort study in Denmark; *BMC cancer*; **2011**; 1471-2407

Kinnane et al, Burden of bone disease. 1462-3889 *Eur J Oncol Nurs* (2007)

Kobayashi Y, Udagawa N, & Takahashi N (2009) Action of RANKL and OPG for osteoclastogenesis. *Critical reviews in eukaryotic gene expression* 19(1):61-72.

Lagrange JL, et al. Radiothérapie pratique des métastases osseuses symptomatiques. *Revue du Rhumatisme* 75 (2008) ; 530-535.

Lipton A et al ; Normalization of bone markers is associated with improved survival in patients with bone metastases from solid tumors and elevated bone resorption receiving zoledronic acid; *Cancer*; Jul 1, **2008**

Logothetis CJ, Lin SH (2005) Osteoblasts in prostate cancer metastasis to bone. *Nature Rev Cancer* 5: 21–8

Lutz S, Berk L, Chang E. Palliative Radiotherapy for Bone Metastases: An ASTRO Evidence-Based Guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **2011**;79:965–76.

Modaressi K ; Métastases osseuses – diagnostic et traitement ; *Forum Med Suisse* (2013) ; 13(29-30) :571-579

Mundy GR (1993) Cytokines and growth factors in the regulation of bone remodeling. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 8 Suppl 2:S505-510.

Mundy GR (2002) Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nature reviews. Cancer* 2(8):584-593.

Nielsen OS. Present status of palliative radiotherapy. *Eur J Cancer* **2001**; 37: S279-S288.

Petitprin A. Le RAFT-RGD radiomarqué avec un émetteur bêta- comme nouvel agent de radiothérapie interne vectorisée. Thèse de doctorat, Université Joseph Fourier, Grenoble I, 19 février **2013**.

Quang Trung Pham, Couplage et validation de l'extension Geant4-DNA dans la plateforme de simulation Monte Carlo GATE pour l'irradiation de molécules d'ADN dans un environnement de grille de calcul – Université de Toulouse (Mai **2014**)

Roodman GD (2004) Mechanisms of bone metastasis. *Discovery medicine* 4(22):144- 148.

Taichman RS (2005) Blood and bone: two tissues whose fates are intertwined to create the hematopoietic stem-cell niche. *Blood* 105(7):2631-2639

Tardoski S. ; Traitement des métastases osseuses par association d'un biphosphonate avec des ultrasons de faible intensité ; Claude bernard Lyon 1 ; 28/09/**2015**

Tessonnier L et al ; Traitement antalgique des métastases osseuses douloureuses par radiothérapie interne vectorisée ; *Médecine Nucléaire* ; 5/**2007** ; 10.1016/j.mednuc.2006.12.008

Thureau S, et al ; Radiothérapie des métastases osseuses ; *Cancer/Radiothérapie* 20S (**2016**) S227-S234.

Tubiana-Hulin M. et al, Stratégie de prise en charge des métastases osseuses révélatrices. *Revue du Rhumatisme* 75 (**2008**). 332-338

Van den Hout WB, van der Linden YM, Steenland E, Wiggenraad RG, Kievit J, de Haes H et al. Single- versus multi-ple-fraction radiotherapy in patients with painful bone metastases: cost-utility analysis based on a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* **2003**; 95: 222-9.

Vignot S, Soria JC. Thérapies moléculaires ciblées. De la biologie aux applications cliniques. Editions John Libbey Eurotext, **2008**.

Weilbaecher KN, Guise TA, & McCauley LK (2011) Cancer to bone: a fatal attraction. *Nature reviews. Cancer* 11(6):411-425.

Westendorf JJ, Kahler RA, & Schroeder TM (2004) Wnt signaling in osteoblasts and bone diseases. *Gene* 341:19-39

Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Traitement des douleurs liées aux métastases osseuses par radiothérapie interne vectorisée

La prise en charge des métastases osseuse est un problème de santé publique. L'un des enjeux primordiaux est de soulager la douleur des patients.

L'arsenal thérapeutique est large associant les traitements généraux (hormonothérapie, chimiothérapie, bisphosphonates, corticothérapie, traitements antalgiques de niveau I, II, III et traitements contre les douleurs neuropathiques), les traitements locaux (chirurgie, radiothérapie externe, radiofréquence, cimentoplastie) et enfin la radiothérapie interne vectorisée(RIV).

Ainsi dans ce travail, nous étudierons dans une première partie les métastases et leur physiopathologie. Dans un second temps nous développerons la RIV en étudiant les différents types de rayonnements ionisants, les interactions rayonnements-matière et leurs effets sur l'organisme.

Enfin dans une troisième partie, nous étudierons les différents médicaments radiopharmaceutiques utilisés dans les métastases osseuses puis nous développerons notre étude de cas réalisée dans le service de médecine nucléaire de Limoges intéressant des patients traités pour 9 d'entre eux par Quadramet®, et un cas par Xofigo®.

Puis nous concluons sur la place actuelle du Xofigo® dans cette indication en France et les possibilités d'études futures afin de compléter notre étude préliminaire.

Mots-clés : cancer de la prostate, métastases osseuses, douleurs osseuses, radiothérapie interne vectorisée, impact clinique

Treatment of bone pain related to bone metastases by radionuclide therapy

The bone metastases management is a public health problem. One of the most important issues is to relieve patients pain.

The therapeutic arsenal is wide, including general treatment (hormonotherapy, bisphosphonates, corticotherapy, analgesic treatment of level I, II, III, and antineuropathic therapy) and local treatment (surgery, external radiotherapy, radiofrequency, cementoplasty) and finally RIV.

In this manuscript, we will study, firstly bone metastases and their physiopathology. Secondly, we will develop RIV by studying the different ionizing radiation, interaction between radiation and matter, and their effects on organisms.

Finally, in a third part, we will study the different radiopharmaceutical used for bone metastases and we will develop our case study realized in the Nuclear Medecine Department of Limoges University interesting 9 patients treated by Quadramet® and one by Xofigo®.

We will conclude on the future possible studies in order to complete our preliminary study.

Keywords : prostate cancer, bone metastases, bone pain, radionuclide therapy, clinical impact

