



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT



Année : 2022

Mémoire
n° :MM542022

**PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DES RADIONUCLÉIDES
MARQUÉS AVEC LES ANALOGUES DE LA SOMATOSTATINE
DANS LA PRISE EN CHARGE DES TUMEURS
NEUROENDOCRINES :
EXEMPLE DU ^{99m}TC HYNIC- [D-PHE, TYR-OCTREOTIDE]
(TEKTROTYD®)**

MEMOIRE

Présenté et soutenu publiquement le : 21/07/2022

Par :

Babacar Senghor

Né le 13 Janvier 1992 à Mboro (SENEGAL)

Pour l'obtention du Diplôme de

MASTER Spécialisé en Sciences Radiopharmaceutiques

(Réalisé par alternance entre la FMPr et ONESTEN avec le support de l'AIEA)

Mots clés : TEN-GEP, analogues de la somatostatine, Tektrotyd®, Technetium-99m

MEMBRES DU JURY :

Madame Nozha BENRAIS AOUD

Professeur de Médecine Nucléaire

Monsieur Abbès Faouzi

Professeur de Pharmacologie

Monsieur Brahim Zoubir

Radiopharmacien

**Président &
Rapporteur**

Juge

Juge

Au Nom d'Allah, Le Tout Miséricordieux, Le Très Miséricordieux;

Toutes les louanges sont à ALLAH (S.W.T), nous Le louons et cherchons protection auprès de Lui contre le mal de nos âmes et les méfaits de nos actes. Certes, celui qu'ALLAH guide nul ne peut l'égarer et celui qu'Il laisse s'égarer nul ne peut le guider.

J'atteste qu'il n'y a de divinité digne d'être adorée si ce n'est ALLAH et que Mouhammad (S.A.W) est Son serviteur et messenger. Que la paix et la bénédiction d'ALLAH soient sur lui, sur sa famille, ses compagnons et tous ceux qui le suivent sur le droit chemin jusqu'au Jour de la résurrection.

A notre Maître, encadrant et rapporteur de mémoire,

N. BENRAIS AOUAD

Professeur en médecine nucléaire

Ce travail, vous l'avez dirigé avec votre professionnalisme qui m'a beaucoup séduit, malgré vos multiples charges. Vos qualités humaines et surtout votre simplicité, votre courtoisie et votre rigueur scientifique nous ont énormément marqué et nous ont permis d'admirer le grand maître que vous êtes. De simples mots ne sauraient traduire nos sentiments à votre égard. L'occasion nous est donnée pour vous exprimer nos sincères remerciements pour, votre dévouement dans la conduite de ce travail.

Nous avons bénéficié de vos précieux enseignements et de vos conseils très instructifs durant notre cycle de formation. Nous gardons de vous le souvenir d'une enseignante chevronnée et disponible.

Merci pour l'accueil aimable et bienveillant que vous nous avez réservé à chaque fois.

Témoin de l'amour et l'affection que vous portez à vos étudiants, l'occasion est notre de vous en remercier. Nous vous souhaitons beaucoup de réussite dans les projets que vous entreprenez.

Veillez trouver dans l'aboutissement de ce mémoire le couronnement de vos efforts et nous vous en sommes très reconnaissant.

Qu'ALLAH le tout puissant vous accorde longue vie, de santé, de paix et de bonheur.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Abbès Faouzi

Professeur de Pharmacologie

Cher maître,

Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence et votre dévouement pour votre profession sont pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de cette honorable mission.

Nous avons admiré la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans ce jury

Nous sommes très sensibles à votre modestie et votre gentillesse. Nous vous remercions pour cela et l'assurance de notre profonde gratitude.

Vos qualités humaines et surtout votre simplicité, votre courtoisie et votre rigueur scientifique nous ont énormément marqué. De simples mots ne sauraient traduire nos sentiments à votre égard.

Nous avons bénéficié de vos précieux enseignements et de vos conseils très instructifs

Veillez accepter, cher maître, l'expression de notre profond attachement.

Qu'ALLAH le tout puissant vous accorde longue vie, de santé, de paix et de bonheur.

Au Docteur Brahim Zoubir

Radiopharmacien

C'est un immense honneur que vous nous faites en acceptant de faire partie du jury malgré vos multiples occupations. La qualité de l'enseignement théorique que vous nous avez administré et vos compétences scientifiques font de vous un radiopharmacien admirable. Votre rigueur scientifique, votre disponibilité, votre souci constant de la bonne formation de vos étudiants et du travail bien fait font de vous un maître admirable. Votre constante sollicitude a été pour nous une source de motivation. Votre esprit critique et l'immensité de vos connaissances que vous transmettez si facilement nous ont marqué.

Nous prions le bon DIEU de suivre la même carrière professionnelle que vous afin d'apporter notre pierre à l'édifice dans le domaine de la radiopharmacie.

Veillez accepter ici notre profonde gratitude et Permettez-nous de vous témoigner notre reconnaissance et notre gratitude.

Qu'ALLAH le tout puissant vous accorde longue vie, de santé, de paix et de bonheur.

DEDICACES

A toute ma famille :

Je vous dédie ce travail comme preuve de respect de gratitude et de reconnaissance. Merci de l'amour que vous m'offrez quotidiennement.

A ma très chère grand-mère

Merci de m'avoir inculqué les valeurs qui inspirent respect et admiration. Que DIEU vous prête longue vie de santé....

A ma femme

Merci pour ton amour sans faille, tu as illuminé ma vie et épanoui mon cœur de ta présence.

Merci de m'avoir toujours supporté dans mes décisions.

Que DIEU fortifie à jamais notre union.

A toute la 2eme promo de master de radiopharmacie

En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

LISTE DES ABREVIATIONS

APUD	Amine Precursor Uptake and subsequent Décarboxylation
EPO	Erythropoïétine
DHEA	Déhydroépiandrostérone
TNE	Tumeur Neuro-Endocrine
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
TNE GEP	Tumeur Neuro Endocrine Gastro Entero Pancréatique
NNE	Néoplasies neuroendocrine
NEM-1	Neoplasia Endocrine Multiple type 1.
5-HIAA	Acide 5hydroxyindolacétique
CPC	Carcinome à petites cellules
ACTH	Adénocorticotrophine
GHRH	Growth Hormon Releasing Factor
N-CAM	Neural cell adhésion molecule
ECL	EnteroChromaffin-Like
TNEP-NF	Tumeurs Neuro-Endocrine Non-Fonctionnelle
NSE	Neuron Specific Enolase
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons

VIP	Vasoactif Intestinal Peptide
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
KI67	antigène marqueur de la prolifération cellulaire détecté par immunohistochimie
PTH	Parathormone
VHL	Von Hippel-Lindau
ANR	Neurofibromatose de Recklinghausen
TCL	Tâche Café-au-Lait
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
TNM	Tumor-Node-Métastases
CNE	Carcinome NeuroEndocrine
MANEC	Mixed Adenocarcinoma Neuroendocrine Carcinoma
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MiNEN	Mixed Neuroendocrine-Non-neuroendocrine Neoplasm
DPD	DihydroPyrimidine Deshydrogenase
BHCG	Gonadotrophine chorionique humaine
SZE	Syndrome de Zollinger-Ellison
SMSa	Analogues de la somatostatine
SMS	Somatostatine
CgA	Chromogranine A

UICC	Union for International Cancer Control
BAF	Biopsie à l'aiguille fine
TDM	Tomodensitométrie
TEP-FDG	Tomographie par émission de positon au fluorodésoxyglucose
SST	Sous-types des récepteurs de la somatostatine
SSTR	Somatostatin receptors
PLC	Propionyl-L-Carnitine
PRRT	Radiopeptidothérapie
mIBG	Méta-iodo-benzylguanidine
18F-DOPA	6-fluoro-(18F) -L-3,4- dihydroxyphénylalanine
FDA	Fluorodopamine
AADC	Aromatic l-amino acid decarboxylase
VMAT	Vesicular monoaminetransporter
NET	Norepinephrine transporter
LAT1	L-type amino acid transporter 1
GLUT	Glucose transporter
TEP/PET	Tomographie par Emission de Positrons
18F-FDG	18F-fluorodésoxyglucose
VMAT	Vesicular monoamine transporter

AADC	Aromatic L amino Acid decarboxylase
TEMP-TDM	Tomographie par émission monophotonique
AMPc	Adénosine Monophosphate cyclique
GPCR	Récepteurs Couplés aux Protéines G
SRIF	Facteur inhibiteur de la libération de la somatotropine
BFCA	Agent Chélatant Bifonctionnel
DTPA	Acide diéthylènetriaminepentaacétique
EDTA	Acide éthylènediaminetétraacétique
DOTA	Acide 1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1,4,7,10-tétraacétique
NOTA	1,4,7-triazacyclononane-1,4,7 -acide triacétique
TATE	Tyr3-octreotate
NOC	Phe1-1-NaI3-octreotide
TOC	Tyr3-octreotide
CCM	Chromatographie sur couche mince
TED	Tumeur endocrine digestive
MIP	Médical Isotope Project
CCRS	Centre canadien de rayonnement synchrotron
99mTc	Technetium-99 métastable
HYNIC	Hydrazino (pyridine-3-carboxylic) ou 2-hydrazinonicotinamide

TPPTS	Trisulfonate de triphénylphosphine trisodique
MVP	Mouvement propre

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Siège des principaux syndromes sécrétoires.....	9
<u>Tableau 2</u> : Caractéristiques des tumeurs neuroendocrines (TNE) gastriques MEN.....	18
<u>Tableau 3</u> : Clinique des tumeurs neuroendocrines en fonction de l'hormone sécrétée ...	24
<u>Tableau 4</u> : Proposition de classification TNM et de stadification de la maladie pour les tumeurs endocrines pancréatiques	31
<u>Tableau 5</u> : Proposition de classement des tumeurs endocrines digestives 2006	33
<u>Tableau 6</u> : Classification OMS 2010 des TNE	34
<u>Tableau 7</u> : Classification OMS 2017 des TNE Pancréatiques	34
<u>Tableau 8</u> : 8ème classification Tumor-Node-Métastases (TNM) des TNE selon l'UICC (2017)	35
<u>Tableau 9</u> : Classification 2019 des Néoplasies Neuroendocrines selon l'OMS	38
<u>Tableau 10</u> : Potentiels (aliments et médicaments) causes de faux positifs et négatifs du dosage de la chromogranine A plasmique	42
<u>Tableau 11</u> : Aliments pouvant causés un résultat erroné du dosage de la 5HIAA urinaire du fait de leur teneur en sérotonine	43
<u>Tableau 12</u> : Principaux syndromes sécrétoires, siège et dosages hormonaux	44
<u>Tableau 13</u> : Résumé des caractéristiques du radionucléide	58
<u>Tableau 14</u> : Récapitulatif des effets physiologiques de la somatostatine	72
<u>Tableau 15</u> : Localisation physiologiques différents des sous-types de récepteurs somatostatinerigiques	77
<u>Tableau 16</u> : Sélectivité de liaison des peptides endogènes de type sst, analogues peptidiques courts pour les récepteurs clonés de la somatostatine humaine	77
<u>Tableau 17</u> : Séquences peptidiques des principaux analogues agonistes de la somatostatin	84
<u>Tableau 18</u> : Affinités des analogues du 68Ga pour les 5 sous-types des récepteurs de la somatostatine	87
<u>Tableau 19</u> : Principales émissions de l'indium-111	88
<u>Tableau 20</u> : Filiation de l'indium-111	89
<u>Tableau 21</u> : Affinités du DTPA-octréotide pour les différents sous-types de récepteurs de la somatostatine	90
<u>Tableau 22</u> : Dose efficace corps entier (en mSv) et doses absorbées aux différents organes cibles (en mGy) pour une scintigraphie au pentétréotide marquée par de l'Indium 111.....	91
<u>Tableau 23</u> : Récapitulatif des résultats des principales études concernant la sensibilité diagnostique à l'Octréoscan®	94

<u>Tableau 24</u> : Tableau périodique Mendeleïev	98
<u>Tableau 25</u> : Propriétés physico-chimiques des éléments de transition du groupe VII	102
<u>Tableau 26</u> : Potentiels chimiques des couples redox de Technétium	102
<u>Tableau 27</u> : Doses absorbées aux différents organes cibles (en mGy) et en mGy/MBq pour une scintigraphie au ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC	112
<u>Tableau 28</u> : Résumé de quelques études sur la performance diagnostique au ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC	116

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : rétrocontrôle négatif du système endocrine.....	2
Figure 2 : Localisation des glandes endocrines.....	2
Figure 3 : Système endocrine hormonal.....	3
Figure 4 : système de communication nerveuse.....	3
Figure 5 : Organisation du système NE et du système endocrinien périphérique.....	3
Figure 6 : Système neuroendocrinien	4
Figure 7 : Evolution de l’historique des tumeurs neuroendocrines.....	5
Figure 8 : localisation des tumeurs neuroendocrines.....	6
Figure 9 : Prévalence des tumeurs neuroendocrines GEP.....	7
Figure 10 : Localisation des tumeurs neuroendocrines selon leur siège.....	8
Figure 11 : Localisation hormonale des TNE	11
Figure 12 : Cellules des tumeurs carcinoïdes typiques et atypiques	12
Figure 13 : Tumeurs des voies respiratoires inférieures observées au macroscopique ...	13
Figure 14 : Patient présentant les signes typiques d’un flush	14
Figure 15 : Résumé de la physiopathologie du syndrome carcinoïde	15
Figure 16 : Localisation des TNE-GEP	16
Figure 17 : Tumeur neuroendocrine de l’intestin grêle	17
Figure 18 : tumeur neuroendocrine gastrique de type 1 observée par endoscopie	18
Figure 19 : Différentes cellules endocrines des ilots de Langherans du pancréas	19
Figure 20 : Triangle de stable du gastrinome	21
Figure 21 : Physiopathologie du syndrome de Zollinger-Ellison	21
Figure 22 : Érythème migrateur nécrolytique du syndrome de glucagonome	21
Figure 23 : Fréquence des atteintes cardiaques des NEM 1 pour les lésions hyperplasiques.	23
Figure 24 : Localisation des tumeurs de la maladie de von Hippel–Lindau	27
Figure 25 : Illustration originale de la maladie de Von Recklinghausen	28
Figure 26 : Nodules de Lisch sur l’iris	28
Figure 27 : Adénome sébacé dans la sclérose tubéreuse de Bourneville	30
Figure 28 : Evolution du concept de tumeur neuroendocrine	32
Figure 29 : Indications des examens d’imagerie fonctionnelle pour une prise en charge personnalisée des tumeurs neuroendocrines gastro-entéropancréatiques	50

Figure 30 : Mécanismes de captation et de rétention cellulaires des principaux médicaments radiopharmaceutiques utilisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques	50
Figure 31 : Schéma du processus d'acquisition d'une Scintigraphie (interaction des photons avec la matière (γ))	51
Figure 32 : Photographie d'une gamma caméra	52
Figure 33 : schéma de désintégration β^+	53
Figure 34 : Appareil de PET/CT	53
Figure 35 : schéma d'un cyclotron et de son principe	54
Figure 36 : Structure chimique du ^{18}F -FDG	60
Figure 37 : Métabolisme du FDG	60
Figure 38 : Biodistribution normale du TEP au ^{18}F -FDG en vue antérieure et postérieure ..	61
Figure 39 : patient présentant une TNE iléale de bas grade	62
Figure 40 : Formule chimique de la 6-fluoro-(^{18}F) -L-DOPA	62
Figure 41 : Mécanisme d'action du ^{18}F -FDOPA dans la cellule neuroendocrine chromatoffine	63
Figure 42 : répartition normale du TEP à la ^{18}F -DOPA (vue antérieure)	63
Figure 43 : vue antérieure d'une TEP à la ^{18}F -DOPA chez un patient présentant une TNE iléale de grade 2	64
Figure 44 : structure chimique ^{123}I mIBG	64
Figure 45 : Fonctions exocrines et endocrines du pancréas	67
Figure 46 : Biosynthèse de la somatostatine	67
Figure 47 : Structure de la somatostatine	68
Figure 48 : Mécanisme d'action de la somatostatine.....	69
Figure 49 : Distribution des récepteurs de la somatostatine dans l'organisme	71
Figure 50 : Structures chimiques de SRIF-14, SRIF-28 et exemples sélectionnés d'analogues de la somatostatine	75
Figure 51 : Représentations schématique des somatostatines et des octapeptides cycliques analogues de la somatostatine	76
Figure 52 : Séquence d'acides aminés et structure chimique de l'octreotide	77
Figure 53 : Évolution du développement des analogues radiomarqués de la somatostatine	79
Figure 54 : Représentation schématique des voies de signalisation induites par l'activation des récepteurs de la somatostatine	80

<u>Figure 55</u> : Conception schématique d'un bioconjugué radiométallé	81
<u>Figure 56</u> : Exemples représentatifs de familles de chélateurs et de leurs dérivés	83
<u>Figure 57</u> : Le générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$	85
<u>Figure 58</u> : Schéma de désintégration du gallium-68	85
<u>Figure 59</u> : structure chimique du gallium-68-DOTA-Peptide.....	85
<u>Figure 60</u> : structures chimiques des différents analogues de l'octréotide	86
<u>Figure 61</u> : Désintégration du cadmium-12	89
<u>Figure 62</u> : désintégration de l'argent-109	89
<u>Figure 63</u> : Structure chimique de ^{111}In -DTPA-octréotide	89
<u>Figure 64</u> : balayage du corps entier 4 heures après injection de l'Octréoscan®	93
<u>Figure 65</u> : Image TEMP-TDM de la scintigraphie à l'Octréoscan®	94
<u>Figure 66</u> : Réaction de fission de l'uranium 235	98
<u>Figure 67</u> : Réaction de l'activation neutronique	99
<u>Figure 68</u> : Production du Mo-99 à partir du Mo-100	99
<u>Figure 69</u> : Accélérateur linéaire MIP	100
<u>Figure 70</u> : Désintégration du molybdène	101
<u>Figure 71</u> : Générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ à colonne sèche et son schéma de principe	105
<u>Figure 72</u> : Principe d'un générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	106
<u>Figure 73</u> : Principe de radiomarquage de l'HYNIC avec le métal et le peptide	109
<u>Figure 74</u> : Structure de HYNIC-D-Phe 1 -Tyr 3 -octréotide (HYNIC-TOC)	109
<u>Figure 75</u> : Principe de radiomarquage de l'HYNIC avec le métal	109
<u>Figure 76</u> : Salle d'acquisition de l'hôpital Ibn Sinna	110
<u>Figure 77</u> : kits froids de Tekrotyd®	113
<u>Figure 78</u> : Procédé de contrôle qualité par la méthode de CCM	115
<u>Figure 79</u> : Les cadrans de l'abdomen	118
<u>Figure 80</u> : Image scintigraphique d'un patient de 50 ans présentant une TNE de grade 2 pancréatique avec localisations hépatiques	119
<u>Figure 81</u> : Imagerie TEMP-TDM au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tekrotyd	120

SOMMAIRE

INTRODUCTION

CHAPITRE I : Généralités sur les tumeurs neuroendocrines

I.	Rappel de la physiologie du système neuroendocrine.....	1
I.1	Système endocrinien et hormones	1
I.2	Système neuroendocrinien et tumeur neuroendocrine	2
II.	Les tumeurs neuroendocrines	4
II.1	Historique	4
II.2	Définition	5
II.3	Rappel embryonnaire	5
II.4	Rappel physiologique	5
II.5	Epidémiologie	6
II.6	Localisation	7
II.7	Circonstance de découverte	8
II.8	Facteur de risque	9
II.9	Classifications cliniques	10
II.9.1	TNE du tractus génito-urinaires (GU)	11
II.9.2	TNE Pulmonaires	12
II.9.3	syndrome carcinoïde	13
II.9.4	Le syndrome gastro-pancréatique ou TNE-GEP	15
II.9.4.1	TNE de l'intestin grêle	16
II.9.4.2	TNE appendiculaires	17
II.9.4.3	TNE gastriques	17
II.9.4.4	TNE colorectales	18
II.9.4.5	TNE pancréatiques	18
II.9.4.4.5.1	TNE pancréatiques non fonctionnelle	19
II.9.4.4.5.2	TNE pancréatiques fonctionnelles	20
a)	Insulinome	20
b)	Gastrinomes	21
c)	Glucagonome	22

d)	VIPome	23
e)	Somatostatine	23
II.9.5	Tumeurs à prédisposition génétiques	24
II.9.5.1	Néoplasie endocrine multiple de type 1 (NEM 1)	24
II.9.5.2	Maladie de von Hippel-Lindau (VHL)	26
II.9.5.3	Neurofibromatose de Recklinghausen (ANR)	27
II.9.5.4	Sclérose tubéreuse de Bourneville	29
II.9.6	Autres tumeurs neuroendocrines	30
II.9.10	Classification selon l'OMS	30
	✚ Classification de 2000 à 2004	31
	✚ Classification de 2004 à 2006	32
	✚ Classification de 2010 à 2017	33
	✚ Classification de 2019	37
II.10	Diagnostic des TNE	39
II.10.1	Analyse anatomo-pathologique	40
II.10.2	Explorations biologiques	41
	✚ Chromogranine A plasmatique	41
	✚ Acide 5-hydroxy-indolacétique (5HIAA) urinaire	42
	✚ Le NT-pro-BNP	43
	✚ Dosages spécifiques	43
II.10.3	Imagerie conventionnelle	45
	✚ Scanner/ Tomodensitométrie (TDM).....	45
	✚ Imagerie par résonance magnétique/ IRM	45
	✚ Echocardiographie	46
	✚ Echographie	46
	✚ Endoscopie digestive	46
	✚ Echoendoscopie	47
	✚ Iléo-coloscopie	47
	✚ Biopsie	47
II.10.4	Recherche d'une prédisposition génétique	48
II.10.5	Imagerie nucléaire.....	49
II.10.5.1	Les différentes techniques	51
	✚ La gamma caméra	51
	✚ Tomographie par émission de positons	52
II.10.5.2	Les radiopharmaceutiques	54

II.10.5.2.1 Définition	54
II.10.5.2.2 Production des radionucléides	55
II.10.5.2.3 Critères de choix des radionucléides	55
II.10.5.2.4 Molécules vectrices	58
✚ Définitions et mode de production	58
✚ Caractéristiques d'un traceur idéal	59
II.10.5.3 TEP au 18Fluorodéoxyglucose (FDG)	61
II.10.5.4 TEP au 18F-DOPA	62
II.10.5.5 Scintigraphie au mIBG	64

CHAPITRE II : IMAGERIE DES RECEPTEURS DE LA SOMATOSTATINE

I.Contexte	66
II Somatostatine et analogues.....	66
II.1 Découverte de la somatostatine	66
II.2 Biosynthèse et structure	67
II.3 Localisation	68
II.4 Récepteurs couplés aux protéines G	68
II.5 Récepteurs de la somatostatine	70
✚ Distribution	70
✚ Effets physiologiques	71
II.6 Naissance des analogues	72
II.6.1 Nécessité pharmacocinétique	72
II.6.2 Différentes catégories d'analogues de la somatostatine	73
✚ Agonistes	73
✚ Antagonistes	73
II.6.3 Impact pharmacodynamique	76
II.6.4 Octréotide	77
II.6.5 Mécanisme d'action de la somatostatine et ses analogues	79
II.6.6 Ciblage des récepteurs de la somatostatine avec des radiopharmaceutiques	80
III. Analogues radiomarqués de la somatostatine pour l'imagerie	81
III.1 Marquage indirect pour le ciblage des récepteurs de la somatostatine	82
✚ Les chélateurs	82

✚ Analogues de la somatostatine utilisés	83
III.2 Analogues de la somatostatine marqués au gallium 68	84
III.3 Scintigraphie à l'indium-111 [¹¹¹ In] DTPA-octréotide =l'indium (111In) pentétréotide (Octreoscan®)	88
CHAPITRE III : Place de la Scintigraphie au ^{99m}Tc-HYNIC- [D-Phe, Tyr-octreotide] = Tektrotyd® dans le diagnostic des TNE-GEP au niveau du service de Médecine nucléaire de l'hôpital Ibn Sinna	
I. Molybdène.....	98
I.1 Mode de production	98
✚ Fission de l'uranium-235	98
✚ Activation neutronique	99
✚ Voies alternatives	99
II. Technetium-99m	101
II.1 Historique et définition.....	101
II.2. Propriété physico-chimique	101
II.3 Chimie	102
✚ Degré d'oxydation et coordinence	102
✚ Notion de complexe	103
II.4 Pertechnétate ^{99m} Tc de sodium	103
II.5 Générateur de ⁹⁹ Mo/ ^{99m} Tc	104
II.5.1 Présentation.....	104
II.5.2 Principe d'éluion.....	105
II.5.3 Avantages	106
II.6. Marquage indirect avec les ligands bifonctionnels.....	107
✚ HYNIC	108
III. Scintigraphie à ^{99m} Tc-HYNIC- [D-Phe, Tyr-octreotide] = Tektrotyd®	109
III.1 Présentation du radiopharmaceutique.....	109
III.2 Administration et posologie	109
III.3 Modalités d'acquisition des images.....	110
III.4 Préparation du patient	111
III.5 Interprétation des images	111
III.6 Biodistribution	112
III.7 Elimination	112

III.8 Dosimétrie	112
III.9 Préparation du produit radiomarqué	113
III.10 Contrôle qualité	114
III.11 Sensibilité diagnostique	116
III.12 Indication	117
III.13 Performances TEMP-TDM/ SPECT CT	117
III.14 Radioprotection	117
III.15 Cas Clinique.....	118
COMMENTAIRE	123
CONCLUSION GENERALE	124
PERSPECTIVES	125
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	126
RESUME	132

INTRODUCTION

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont une famille de néoplasies, parfois associées à une hormono-sécrétion pouvant se développer dans différents organes digestifs. Il s'agit généralement de tumeurs peu agressives à croissance lente, même si l'on observe quelques cas avec une croissance plus rapide. Les hommes et les femmes sont touchés et aussi bien les adultes que les enfants, mais particulièrement les adultes de 50 à 60 ans et les personnes âgées sont les plus à risques. Ces dernières années, le nombre de cas de maladie enregistré a augmenté (environ cinq cas pour 100 000) en raison de l'amélioration des techniques de diagnostic et d'une meilleure connaissance des symptômes de la maladie.

La plupart des TNE ont, sur leur surface, des sites de liaison (récepteurs) spécifiques à l'hormone somatostatine. La somatostatine naturellement présente dans le corps agit sur les cellules via ces récepteurs. Ces derniers sont également présents dans certains organes sains, mais leur densité est fortement augmentée en cas de TNE, ce qui est utilisé par l'imagerie des récepteurs de la somatostatine.

Les TNE gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) en provenance de l'intestin antérieur embryonnaire constituent un groupe hétérogène de tumeurs bien différenciées, qui expriment, de façon variable, ces récepteurs à la somatostatine. Cette expression par les cellules tumorales dépend de la nature de la tumeur et de son degré de différenciation.

Afin de détecter les récepteurs de la somatostatine dans le corps, des analogues synthétiques de la somatostatine marqués par un métal radioactif sont utilisés en scintigraphie pour le diagnostic des TNE-GEP.

La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine permet de visualiser ces tumeurs riches en récepteurs somatostatinerigiques dont la fixation tumorale dépend essentiellement des sous récepteurs de type sst-2 et l'intensité de cette fixation est liée à la densité de récepteurs. Cette technique utilise des analogues synthétiques de la somatostatine marqués par un métal radioactif pour mieux caractériser et détecter les lésions suspectes et non décrites par les examens radiologiques.

Le pentétréotide marqué à l'indium 111 ($^{111}\text{In-DTPA-Phe-Octreotide}$ = Octreoscan®) est le premier radiopharmaceutique utilisé. Mais présentant de nombreuses limites liées à, sa disponibilité, son coût élevé, sa charge de rayonnement plus élevée pour le patient et sa qualité d'image globalement sous-optimale, un nouveau dérivé de l'octréotide couplé au technétium 99m ($^{99\text{m}}\text{Tc-HYNIC- [D-Phe, Tyr-octreotide]}$) encore appelé Tektrotyd® a été développé et commercialisé afin d'améliorer l'interprétation des images et permettre une localisation précise des lésions.

Dans ce travail, nous rapportons une revue de la littérature actualisée sur les tumeurs neuroendocrines ainsi que l'utilisation des analogues radiomarqués de la somatostatine pour l'imagerie nucléaire.

En dernier partie, nous aborderons la performance diagnostique du Tektrotyd® dans la prise en charge des patients présentant une TNE-GEP en se basant sur des études comparatives indirecte avec l'octreosan® et des cas cliniques rencontrés au service de Médecine Nucléaire de l'hôpital Ibn Sinna.

CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES TUMEURS NEUROENDOCRINES

I. Rappel de la physiologie du système neuroendocrine

I.1 Système endocrinien et hormones

Une substance endocrine, produite par une glande endocrine, se caractérise par le fait d'être sécrétée directement dans le sang, et plus précisément dans le système veineux dépendant de la glande endocrine en question. L'adjectif endocrine donne un adjectif dérivé, endocrinien, qui qualifie notamment le système qui regroupe l'ensemble des glandes endocrines.

Les glandes endocrines fabriquent des hormones et forment un système autorégulé par rétrocontrôle (feedback), c'est le système endocrinien. Ce dernier fonctionne en modulation d'amplitude.

C'est un système de régulation qui travaille en synergie avec le système nerveux pour coordonner l'activité cellulaire. Le système endocrinien est composé de glandes endocrines secrètent des hormones qui vont ensuite passer dans la circulation sanguine.

Le « chef d'orchestre » du système endocrinien se trouve dans le cerveau : c'est l'hypothalamus, qui assure la connexion entre le système nerveux et le système endocrinien proprement dit. Toutes les glandes endocrines qui le composent sont sous la dépendance de l'une d'elles, l'hypophyse, située en dessous de l'hypothalamus : c'est le complexe hypothalamo-hypophysaire.

L'hypothalamus sécrète des libérines (en anglais releasing hormone, ou RH). Ces libérines agissent positivement ou négativement sur la production de stimulines par l'hypophyse, qui comporte deux parties : l'antéhypophyse et la posthypophyse.

Sous l'effet des stimulines hypophysaires, les hormones sont sécrétées soit par les glandes exclusivement endocrines, soit par des cellules endocrines situées dans d'autres organes, notamment le tube digestif, comme l'estomac (qui fabrique la gastrine), les cellules du système APUD de l'intestin, le pancréas (qui synthétise l'insuline, le glucagon et la somatostatine). Les gonades (ovaires et testicules) sont à la fois des organes reproducteurs et des glandes endocrines (qui synthétisent la testostérone pour les testicules, l'œstrogène et la progestérone pour les ovaires). Le foie (angiotensine notamment) et les reins (EPO et rénine) ont également une fonction endocrine.

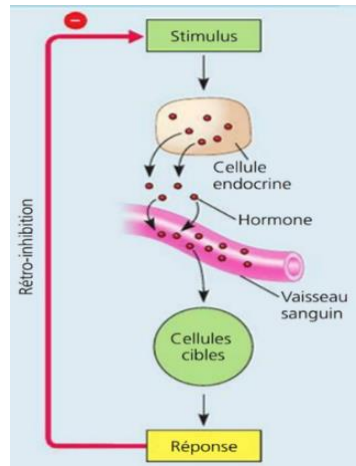


Figure 1 : rétrocontrôle négatif du système endocrin (<https://www.farm.ucl.ac.be> › FARM2129 ›)

Les glandes exclusivement endocrines sont (par ordre alphabétique) : l'épiphyse (mélatonine), les parathyroïdes (parathormone), les surrénales (adrénaline et noradrénaline pour la médullosurrénale, DHEA, aldostérone et cortisol pour la corticosurrénale), le thymus (thymoprotéine), la thyroïde (triiodothyronine ou T3, thyroxine ou T4 et calcitonine).

HORMONES

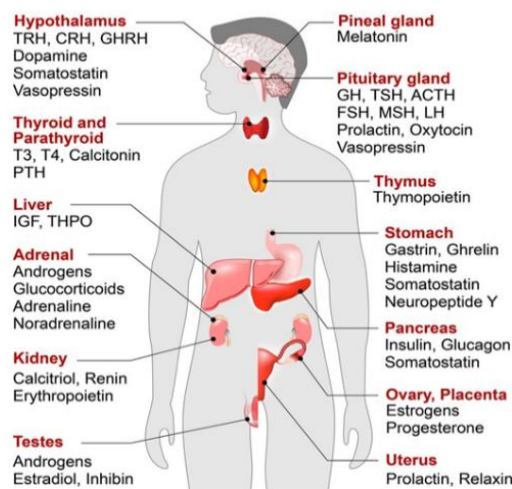


Figure 2 : Localisation des glandes endocrines (<https://www.farm.ucl.ac.be> › FARM2129 ›)

Remarque : c'est au niveau du cerveau qu'il y a superposition du système nerveux et endocrine. On aura des cellules nerveuses qui fabriquent des hormones et qui seront déversés dans le sang.

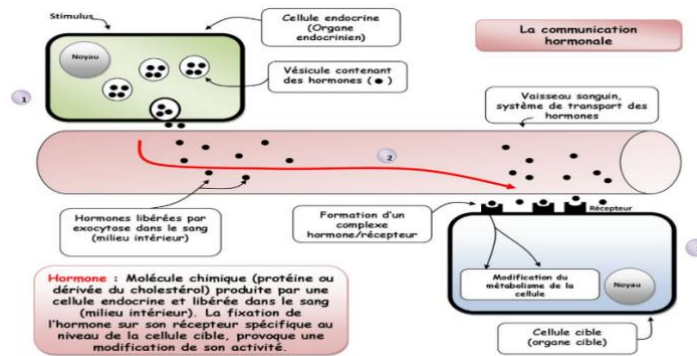


Figure 3 : Système endocrine hormonal

(Revue générale du système endocrinien - MSD Manuals <https://www.msdmanuals.com> > principes-endocrinologie)

I.2 Système neuroendocrinien et tumeur neuroendocrine

Ce système est caractérisé par le système endocrinien et le système nerveux.

Le système nerveux est un système de communication déclenchée par des potentiels d'actions et des neurotransmetteurs qui véhiculent des messages électriques et chimiques suivant des réactions rapides et de courte durée à des sites spécifiques déterminés par les voies axonales. Tandis que le système endocrine détermine des réactions lentes de longues durées déclenchées par des hormones libérées dans le sang qui agit sur des cibles distantes de longue portée.



Figure 4 : système de communication nerveuse

(Kartable <https://www.kartable.fr> > Le message nerveux corpus réseau canapé)

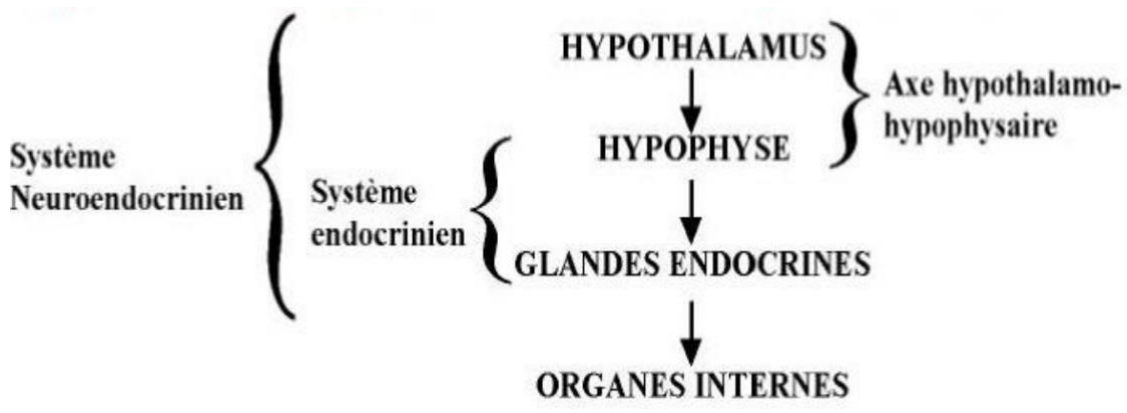


Figure 5 : Organisation du système neuroendocrinien et du système endocrinien périphérique (<https://www.doctissimo.fr> > Santé > Encyclopédie médicale)

Le système neuroendocrinien est un système composé de cellules neuroendocrines qui sont des cellules spéciales présentes dans tout le corps (glandes endocrines, nombreux tissus, presque dans tous les organes...). Ils sont similaires aux cellules nerveuses, cependant, contrairement aux neurones, les cellules neuroendocrines fabriquent également des hormones similaires aux cellules endocrines du système endocrinien.

Les cellules neuroendocrines sont des traducteurs qui relient le système nerveux au système endocrinien. Elles reçoivent des signaux électriques du cerveau (informations du système nerveux) et les traduisent en signaux chimiques qui peuvent être compris par les autres organes du corps en libérant certaines hormones (substance chimique synthétisée par des cellules endocrines généralement organisées en glandes endocrines) et peptides.

Après avoir été libérées, ces hormones pénètrent dans la circulation sanguine en véhiculant le message chimique et se fixent aux récepteurs de cellules cibles spécifiques qui les reconnaissent. On obtient une transduction du signal caractérisée par des événements intracellulaires qui mènent à la réponse cellulaire (croissance, métabolisme, reproduction, mélanogénèse, l'hydratation de la peau, la cicatrisation et l'homéostasie).

Elles servent au contrôle des interfaces neuroendocrines et peuvent être le siège de tumeurs neuroendocrines (TNE en français, NETs en anglais), dites également tumeurs neuroendocriniennes.

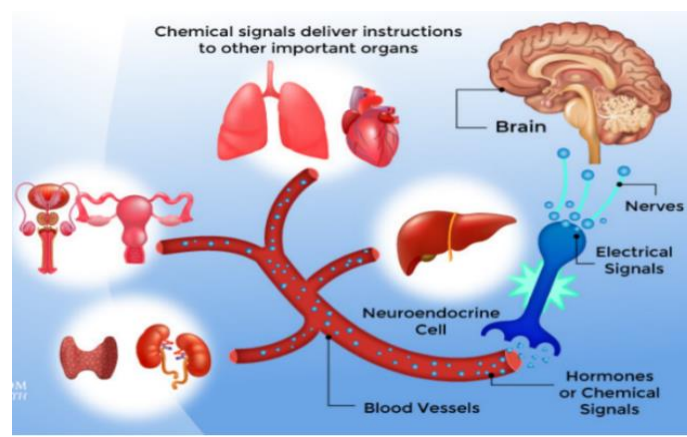


Figure 6 : Système neuroendocrine [35]

II. Les tumeurs neuroendocrines

II.1 Historique

La définition des cellules et des tumeurs neuro-endocrines (TNE) ne cesse d'évoluer avec les progrès des techniques anatomo-pathologiques. En 1870, HEIDENHAIN décrit une population de cellules chromaffines dans l'intestin grêle ; en 1931, FEYRTER pose l'hypothèse d'un "système des cellules claires" ; en 1986, PEARSE définit le système APUD (amine precursor uptake and subsequent décarboxylation). La synthèse d'amine caractérise le système APUD mais de nombreux peptides ont été identifiés dans ces cellules correspondant à une capacité fonctionnelle plus générale.

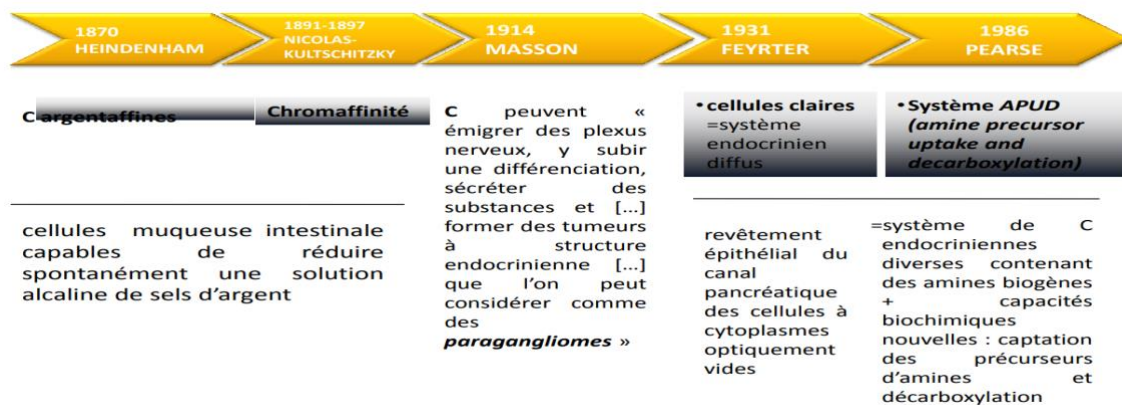


Figure 7 : Evolution de l'historique des tumeurs neuroendocrines [34]

II.2 Définition

Le terme neuroendocrine désigne l'ensemble des cellules qui, indépendamment de leur siège ou de leur origine embryologique, expriment simultanément des propriétés de cellules endocrines et de neurones, définissant un phénotype commun (morphologique, immunohistochimique et ultrastructural). Les tumeurs neuroendocrines désignent l'ensemble des tumeurs issues des cellules neuroendocrines.

II.3 Rappel embryonnaire [14]

Les TNE proviennent des cellules dérivées de la crête neurale embryonnaire, du neuroectoderme et de l'endoderme. Le système neuroendocrinien comprend les cellules neuroendocrines des surrénales, des îlots pancréatiques, des parathyroïdes, le l'hypophyse, des cellules C de la thyroïde, ainsi que des cellules neuroendocrines dispersées au long du corps entier (tube digestif, système biliaire, foie, poumon, urètre et cellules de Merkel cutanées).

Par conséquent, les TNE peuvent atteindre tous les organes et tissus contenant ces cellules, sachant que dans la majorité des cas c'est l'axe gastroentéro-pancréatique qui est atteint.

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont des tumeurs développées aux dépens d'une glande endocrine comme le pancréas, les surrénales, la thyroïde, ou de simples populations de cellules endocrines dispersées au sein d'un organe, comme le tube digestif. Les cellules des TNE présentent de nombreuses similarités avec les neurones et les cellules endocrines, non seulement morphologiques, mais aussi dans l'expression de leurs gènes, de leurs protéines et de leurs hormones.

Selon leur origine, les TNE peuvent être classées en 3 groupes en référence à l'intestin embryologique primitif : TNE de l'intestin antérieur ou foregut (larynx, bronches, thymus, œsophage, estomac duodénum, jéjunum proximal et pancréas), de l'intestin moyen ou midgut (jéjunum distal, iléon, appendice, côlon droit), de l'intestin postérieur ou hindgut (côlon transverse, côlon gauche, rectum, pelvis).

II.4 Rappel physiologique [69]

Ces tumeurs sont rares et sont caractérisées par leur capacité à sécréter des hormones. Les cellules neuroendocrines sont présentes dans la plupart des tissus de l'organisme. Elles

forment, soit des organes ou des parties d'organes (hypothalamus, antéhypophyse, médullosurrénale, parathyroïde), soit des amas bien individualisés à l'intérieur d'un organe (pancréas endocrine), soit enfin, un réseau de cellules dispersées à l'intérieur d'un organe, formant le système neuro-endocrine diffus (thyroïde, tube digestif, poumon, thymus, arbre urinaire, appareil génital) .On peut en observer dans des organes où des cellules neuroendocrines normales n'ont pas été mise en évidence comme le rein.

II.5 Epidémiologie [59] [72] [79]

Les TNE sont responsables d'environ 0,5 % de tous les cancers. L'incidence brute est d'environ 0,2/100 000 par an. L'incidence a progressivement passé de 1,9 à 5,2/100 000 personnes par an au cours des trois dernières décennies.

L'augmentation de l'incidence des TNE est plus rapide que celle des autres tumeurs du même organe. Elle augmente avec l'âge avec un pic entre 50 et 70 ans. L'amélioration du système de classification, des techniques de diagnostic telles que l'augmentation de l'utilisation des techniques d'endoscopie et d'imagerie moléculaire, et l'examen histopathologique de celles-ci sont considérées comme largement responsables de l'augmentation de l'incidence.

En raison de la lente croissance des TNE, leur prévalence augmente en même temps que leur incidence. La prévalence a été estimée à 35/100 000 par an.

La plupart des TNE sont diagnostiquées à un stade avancé. Selon les données SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) sur une étude incluant 19 669 cas de TNE, 59,9 % des TNE survenant dans le tractus gastrointestinal étaient au stade localisé, suivi par les stades régional (19,9 %) et distant (15,5 %).

Les localisations les plus fréquentes concernent l'appareil digestif (60-70 %), les poumons (20-30%) ou, plus rarement, des tumeurs dans d'autres régions du corps (10%) comme la peau, la glande thyroïde, la glande parathyroïde ou les glandes surrénales.

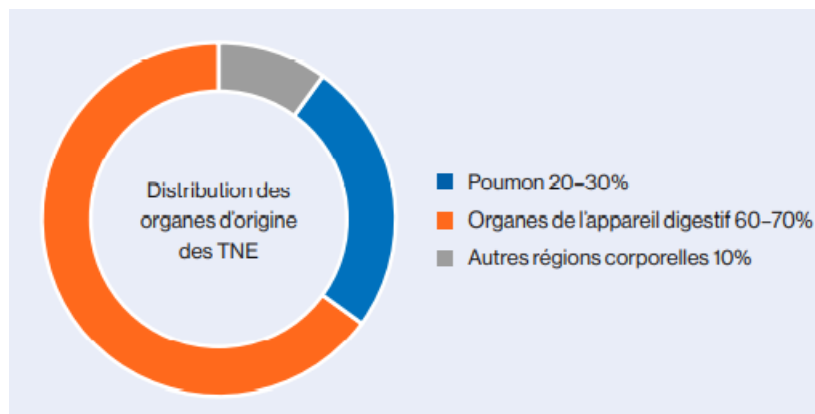


Figure 8 : localisation des tumeurs neuroendocrines [40]

-Les tumeurs neuroendocrines digestives (TNE) dénommés tumeurs gastro entéro-pancreatiques (TNE-GEP) représentent quant à elle 1% de l'ensemble des tumeurs digestives. Elles proviennent le plus souvent du grêle (30.8%), du rectum (26.3%), du colon (17.6%), du pancréas (12.1%) et de l'appendice (5.7%) et plus rarement de l'estomac de l'œsophage ou encore du foie et de la vésicule biliaire.

-D'après les données les plus récentes du registre épidémiologique Nord-Américain (SEER), les NNE digestives présentent les taux d'incidence suivants :

L'intestin grêle ou du rectum (taux d'incidence normalisé selon l'âge d'environ 1,2/100 000/an chacun) ;

Du pancréas (environ 0,8/100 000/an) ;

De l'estomac ou de l'appendice (environ 0,4/100 000/an chacun) ;

Les autres localisations telles que l'œsophage, le foie ou les voies biliaires, sont exceptionnelles.

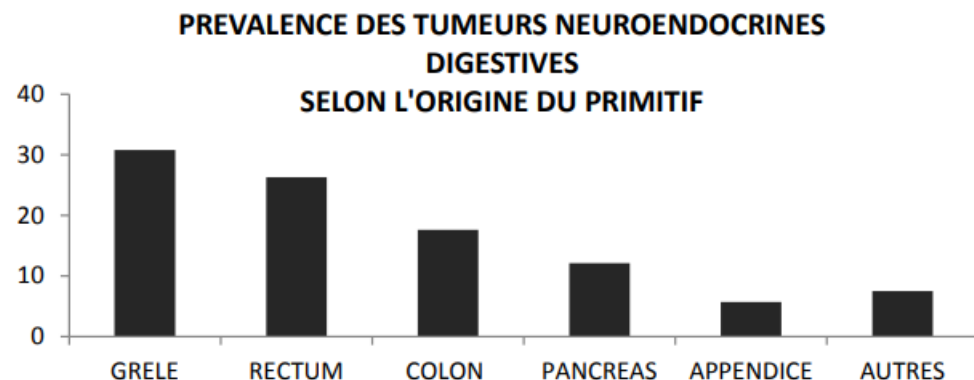


Figure 9 : Prévalence des tumeurs neuroendocrines GEP [41]

II.6 Localisation [1]

Il existe une très grande variété de TNE qui peuvent être classées selon :

-Leur siège : les plus fréquents sont le poumon, l'intestin grêle, l'appendice, l'estomac, le rectum, le pancréas. Mais on peut en trouver dans tous les organes : côlon, peau, reins, larynx, œsophage, ovaires, vessie...

-Les sécrétions hormonales qu'elles produisent : les TNE peuvent entraîner une sécrétion excessive d'hormones, responsable de manifestations cliniques spécifiques, ressenties par le patient. On parle alors de tumeur "fonctionnelle".

Les hormones susceptibles d'être produites par la tumeur sont de différents types : le plus souvent, il s'agit de sérotonine, plus rarement la tumeur produit de l'insuline, de la gastrine, du glucagon ou encore d'autres hormones. Ces sécrétions hormonales entraîneront des manifestations cliniques différentes, pouvant être à l'origine de leur découverte.

-Les caractéristiques histologiques : lors de l'examen au microscope, on peut également classer les TNE selon les caractéristiques des cellules qui les composent, on distingue ainsi :

Des tumeurs bien différenciées (les tumeurs sécrétantes sont le plus souvent bien différenciées) les cellules sont très semblables aux cellules neuroendocrines de leur organe d'origine. Elles ont une activité de croissance faible ou très faible, c'est pourquoi le pronostic à long terme est globalement bon. En raison de leur plus faible agressivité, mais aussi de leur

malignité, ces tumeurs peuvent former des métastases, même longtemps après la découverte de la tumeur primitive.

Des tumeurs peu différenciées (désormais appelées carcinomes neuroendocrines), dans certains cas, les cellules se différencient fortement des cellules de l'organe d'origine, de sorte qu'il est parfois difficile de constater une similitude. Il s'agit de tumeurs relativement agressives qui ont une forte probabilité de former des métastases. Leur évolution étant très différente, tout comme le traitement à entreprendre.

Certaines TNE bien différenciées sont également appelées carcinoïdes : il s'agit le plus souvent de tumeurs neuroendocrines du poumon ou de tumeurs endocrines digestives sécrétant de la sérotonine.

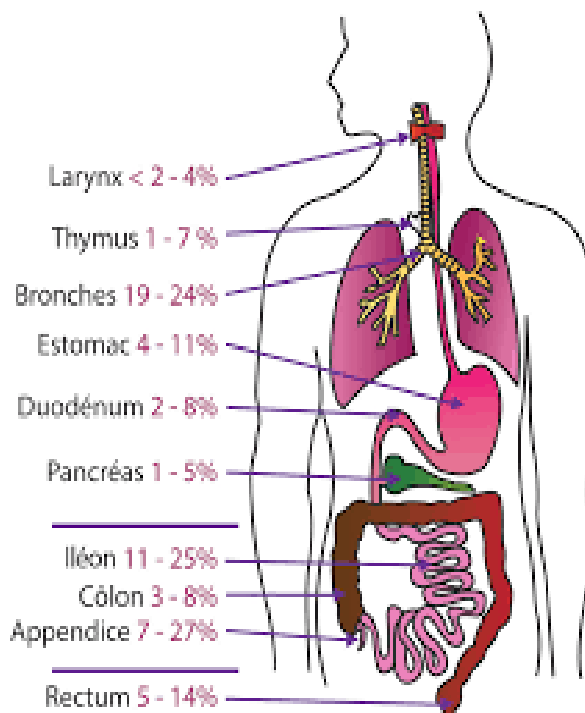


Figure 10 : Localisation des tumeurs neuroendocrines selon leur siège [88]

II.7 Circonstance de découverte [86]

Les TNE évoluent de façon très variable, parfois très lentement. Elles peuvent être présentes pendant plusieurs années sans causer le moindre problème. Les circonstances de découverte sont diverses et dépendent notamment du caractère fonctionnel (sécrétant) ou non de la tumeur.

Quatre types de présentation clinique peuvent amener à suspecter une tumeur endocrine :

-Une symptomatologie évocatrice d'un syndrome tumoral

Les signes cliniques dépendent essentiellement du siège et du type de la tumeur. Il peut s'agir de manifestations intestinales (occlusion...), de douleurs abdominales, de saignements dans les selles, de la perception d'une masse dans l'abdomen ou encore d'infections respiratoires ou de saignements bronchiques. Ces signes ne sont pas très évocateurs car ils peuvent exister

dans de très nombreuses autres affections, notamment bénignes. Seule la réalisation d'examen complémentaires pourra conduire au diagnostic.

Parfois, c'est une fièvre, une perte de poids ou un manque d'appétit, ou encore la découverte de métastases qui vont orienter le médecin vers le diagnostic.

-Des symptômes en rapport avec la sécrétion hormonale tumorale responsable de la découverte dans moins de 20 % des cas

Selon le type de tumeur, les hormones produites seront différentes, entraînant des signes cliniques variés. En outre, ces symptômes sont souvent vagues, inconstants et similaires à ceux de nombreuses affections courantes : diarrhées, crampes abdominales, épisodes de flush cutané, difficultés respiratoires évoquant un asthme, signes d'hypoglycémie (baisse du sucre dans le sang), ulcères à répétition, brûlures à l'estomac, reflux, diabète... Là encore, seuls des examens plus poussés en milieu spécialisé pourront permettre le diagnostic.

Le nom des principaux syndromes sécrétoires est précisé dans le tableau ci-après

Tableau 1 : Sièges des principaux syndromes sécrétoires [86]

Principales sécrétions hormonales	Nom des principaux syndromes sécrétoires	Siège le plus fréquent
Sérotonine	Syndrome carcinoïde	Iléon, Bronche
Insuline	Insulinome	Pancréas
Glucagon	Glucagonome	Pancréas
Gastrine	Gastrinome	Duodénum, Pancréas
VIP	Vipome	Pancréas, Phéochromocytome
Somatostatine	Somatostatinome	Pancréas, Duodénum, Bronche
Cortisol	Syndrome de Cushing	Bronche, Thymus, Pancréas

-Une tumeur neuroendocrine peut également être découverte fortuitement.

La tumeur peut être découverte à l'occasion d'un examen d'imagerie (radiographie standard, scanner, échographie), lors d'une intervention chirurgicale effectuée pour une toute autre affection (appendicite), ou lors d'une endoscopie (gastroscopie, coloscopie).

-Le dépistage

La tumeur peut également être diagnostiquée à l'occasion du bilan d'une maladie génétique prédisposant aux TNE.

La variété et la grande diversité des signes chez chaque patient est une des raisons pour laquelle le diagnostic est difficile et posé parfois seulement après plusieurs années d'évolution et de nombreuses consultations médicales.

II.8 Facteur de risque [86]

Contrairement aux autres types de tumeurs (par ex. tabagisme en cas de cancer du poumon), il n'existe pas de facteurs de risque liés aux TNE.

Un mode de vie équilibré avec une alimentation saine et variée (beaucoup de fruits, de légumes et de céréales), une activité physique régulière, l'absence de surpoids ou d'une

consommation excessive d'alcool et de tabac, permettent généralement de réduire le risque de formation d'une tumeur.

Les TNE ne sont pas « contagieuses » et non héréditaires, à l'exception de quelques cancers génétiques rares, tels que la néoplasie endocrine multiple 1 (NEM-1) qui peut entraîner la formation de tumeurs des glandes parathyroïdes, de l'hypophyse et du pancréas.

II.9 Classifications cliniques

Les TNE se développent à partir des cellules du système endocrinien général et ressemblent par leurs caractéristiques aussi bien aux cellules endocrines productrices d'hormones qu'aux cellules nerveuses qui produisent des messagers chimiques spécifiques (= neuropeptides) servant à la transmission des impulsions nerveuses. Ces cellules sont présentes pratiquement partout dans le corps dans différents organes en y fabriquant et en sécrétant des hormones, où elles remplissent certaines fonctions comme, par exemple, la régulation du flux d'air dans les poumons, la vitesse de digestion ou la libération des sucs digestifs dans l'intestin.

L'origine des TNE est dans ces cellules et elles peuvent donc affecter des organes très différents, notamment l'intestin, le pancréas, les poumons, la glande thyroïde, le thymus ou les glandes surrénales.

Les TNE sont divisées en deux groupes :

- Les TNE fonctionnelles produisent une trop grande quantité de certaines hormones ou peptides de manière dérégulée et causent des symptômes qui vont être responsables de manifestations cliniques spécifiques. L'ensemble des symptômes provoqués par cette sécrétion anormale est appelé syndrome carcinoïde, biologiquement cela se traduit par une élévation de la concentration sanguine de sérotonine et par la présence d'une quantité anormalement élevée d'acide 5hydroxyindolacétique (5HIAA) dans les urines, le 5HIAA étant le produit de dégradation de la sérotonine.

Si l'étiologie du syndrome carcinoïde est la présence de la TNE, elle sera appelée tumeur carcinoïde. Ce type de tumeur est essentiellement retrouvé au niveau du tractus digestif et des poumons

- Les TNE non fonctionnelles qui peuvent sécréter des hormones, mais elles ne causent pas de symptômes.

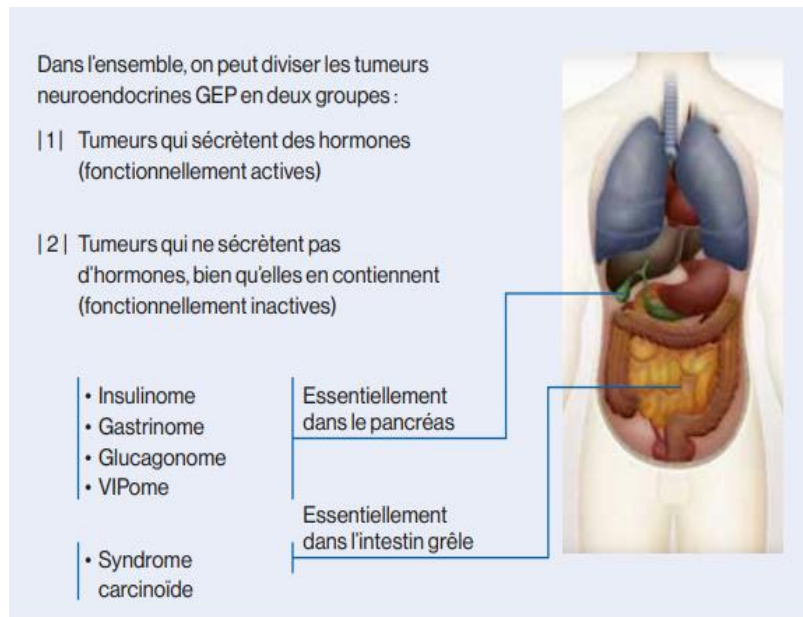


Figure 11 : Localisation hormonale des TNE [40]

Les TNE peuvent être indolentes (se développe lentement) ou agressives (se développent rapidement et tendent à se propager à d'autres parties du corps) et sont des entités tumorales hétérogènes qui diffèrent du point de vue du comportement clinique, de l'évolutivité et du pronostic.

Les examens anatomo-pathologiques, de biologie et d'imagerie permettront de déterminer si la tumeur est bénigne ou maligne ainsi que ses capacités de prolifération ou de multiplication, et ainsi d'identifier le grade correspondant. Plus le grade sera élevé plus les capacités de prolifération de la tumeur sont importantes.

Ils sont classés selon l'emplacement où la tumeur a pris naissance dans le corps.

II.9.1 TNE du tractus génito-urinaires (GU) [71]

Ces tumeurs sont relativement rares, ils siègent principalement dans les reins et la vessie et se manifestent généralement par des douleurs abdominales, une augmentation du volume abdominale, une perte de poids et une hématurie.

Les TNE de vessie représentent moins de 1 % de toutes les tumeurs de la vessie, sont de mauvais pronostic et découvertes le plus souvent au stade métastatique. Au niveau de la vessie, ce sont surtout des carcinomes à petites cellules (CPC) qui ont été rapportés et c'est des tumeurs très agressives et toujours infiltrantes. Le diagnostic histologique est important car le traitement par chimiothérapie associé à la chirurgie a permis, dans certains cas, d'améliorer la survie et d'obtenir des rémissions complètes à long terme.

La quasi-totalité des tumeurs neuro-endocrines de vessie sont des carcinomes de haut grade de malignité. La fréquence de ces carcinomes neuro-endocrines serait augmentée par l'étude immunohistochimique systématique de tous les contingents tumoraux indifférenciés ou peu différenciés au sein des tumeurs de vessie.

Elles sont plus fréquentes chez la femme que chez l'homme. Le col de l'utérus, suivi par les ovaires sont les localisations les plus fréquentes. Chez l'homme, La prostate est le site le plus fréquent.

Les TNE rénales de par leur rareté restent de diagnostic clinique et radiologique difficile et de prise en charge peu codifiée.

II.9.2 TNE Pulmonaires [92]

Les tumeurs neuroendocrines du poumon (TNE du poumon) forment un type courant de tumeur neuroendocrine et sont également appelées « carcinoïdes pulmonaires ». Elles apparaissent dans les poumons ou les voies respiratoires qui relient la trachée aux poumons (bronches) le plus souvent.

C'est des tumeurs d'architecture neuroendocrine de bas grade ou de grade intermédiaire représentant moins de 1 % des tumeurs bronchiques et associées plus de 0,5 cm. Elles représentent environ 1 à 2% de tous les cancers pulmonaires. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) classe les TNE des poumons en fonction des critères de différenciation et de la vitesse de croissance :

Il existe 5 sous-types de TNE du poumon :

- Les tumeurs carcinoïdes typiques sont des tumeurs indolentes du poumon. Il s'agit de TNE bien différenciées et de tumeurs peu agressives. Elles se développent lentement et
Les cellules ont une apparence et un comportement à peu près semblables à ceux des cellules normales. Les tumeurs carcinoïdes typiques ont tendance à croître lentement se répandent rarement hors des poumons, environ 9 TNE pulmonaires sur 10 sont des carcinoïdes typiques et représentent moins de deux mitoses pour 2mm^2 sans nécrose.
- Les tumeurs carcinoïdes atypiques sont des tumeurs cancéreuses bien différenciées du poumon. Les cellules cancéreuses ont une apparence et un comportement à peu près semblables à ceux des cellules normales, mais elles peuvent se propager à d'autres parties du corps. Ce sont des tumeurs modérément agressives, ce qui signifie qu'elles peuvent se développer plus vite ou plus rapidement qu'une TNE pulmonaire typique. Elles sont plus rares que les TNE pulmonaires typiques et représentent 2 à 10 mitoses pour 2mm^2 et/ou des foyers de nécrose punctiforme.



Figure 12 : Cellules des tumeurs carcinoïdes typiques et atypiques [103]

- Les carcinomes neuroendocriniens du poumon à grandes cellules et à petites cellules sont des tumeurs cancéreuses peu différenciées. Cela signifie que les cellules cancéreuses sont très anormales. Elles ont tendance à être des tumeurs agressives qui se développent rapidement et sont plus susceptibles de se propager à d'autres parties du corps.
- L'Hyperplasie neuroendocrine pulmonaire diffuse idiopathique qui est une maladie rare et diffuse se manifestant par plusieurs petites tumeurs (nodules). Elles croissent généralement très lentement et ont un excellent pronostic. Ces patients souffrent fréquemment de troubles asthmatiques.
- TNE pulmonaires fonctionnellement actives
 Étant donné que les TNE pulmonaires sont aussi issues de cellules endocriniennes, elles sont capables de sécréter des hormones. Toutefois, seulement environ 5% des TNE pulmonaires produisent une grande quantité d'hormones au point de déclencher des troubles. Les hormones les plus fréquemment produites sont :
 - la sérotonine : peut conduire au syndrome carcinoïde
 - l'hormone corticotrope (ACTH) : peut conduire au syndrome de Cushing qui se caractérise par une production non régulée de cortisol induite par l'ACTH.
 - l'hormone de libération de l'hormone de croissance (GHRH) : peut entraîner une acromégalie (libération non régulée d'hormone de croissance)

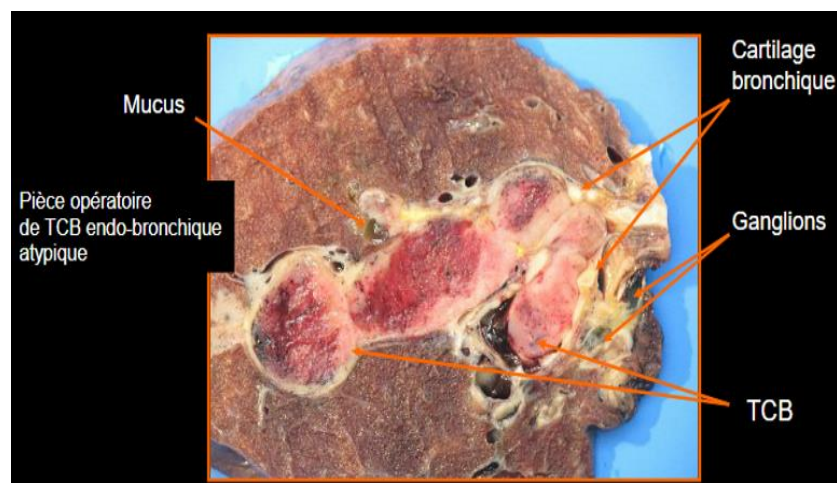


Figure 13 : Tumeurs des voies respiratoires inférieures observées au macroscopique caractérisées par des nodules ou masses à contours bien limités de couleur rouge car le stroma est vascularisé et la connexion à la paroi bronchique est sessile [103]

II.9.3 syndrome carcinoïde [44]

Le syndrome carcinoïde est habituellement dû à des tumeurs malignes sécrétantes d'amines et de peptides (principalement de l'histamine, d'autres 5-hydroxytryptophane, des kinines et des prostaglandines) qui se développent à partir de cellules neuroendocrines (le plus souvent dans l'iléon, voir Tumeurs de l'intestin grêle) et produisent la sérotonine. Cependant, il peut provenir d'autres localisations digestives (en particulier l'appendice et le rectum), le pancréas, les bronches ou, rarement, les gonades. Exceptionnellement, certaines tumeurs malignes

(cancer bronchique à petites cellules, cancer du pancréas endocrine, cancer médullaire de la thyroïde) peuvent être responsables.

Généralement, un carcinoïde intestinal n'entraîne pas de syndrome carcinoïde sauf en cas de métastases hépatiques. En effet, les métabolites libérés par la tumeur sont rapidement détruits par les enzymes sanguins et hépatiques dans le système porte (dégradation de la sérotonine par la monoamine oxydase hépatique). Par contre, ces substances métaboliquement actives sont directement libérées par les métastases hépatiques dans la circulation générale par l'intermédiaire des veines sus-hépatiques. Les métabolites libérés par les carcinoïdes primitifs du poumon et de l'ovaire court-circuitent le système porte et peuvent donc induire les mêmes symptômes. De rares tumeurs carcinoïdes de l'intestin qui ont fait l'objet d'une dissémination uniquement intra-abdominale, peuvent se drainer dans la circulation systémique ou lymphatique et devenir symptomatiques.

Le syndrome carcinoïde classique est caractérisé par une diarrhée motrice (selles post prandiales, impérieuses, peu abondantes), un Flush : érythème paroxystique vasomoteur (Spontané – déclenché émotion, exercice, stress, alimentation), un bronchospasme, une hypotension artérielle et une insuffisance cardiaque droite (les récepteurs de la sérotonine sont également exprimés sur les cellules sous-endocardiques des valves cardiaques). Tous ces manifestations sont en corrélation avec l'hypersécrétion de sérotonine puisque les propriétés de la sérotonine comprennent la vasodilatation, la bronchoconstriction et la contraction des muscles lisses.



Figure 14 : Patient présentant les signes typiques d'un flush (rougeur faciale) [40]

Les carcinoïdes sécrétant de la sérotonine sont suspectés du fait de leur symptomatologie clinique. Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence d'une augmentation de l'excrétion urinaire du métabolite de la sérotonine, l'acide 5-HIAA. Pour éviter les faux positifs, la mesure est pratiquée, après arrêt de tout apport alimentaire de sérotonine (bananes, tomates, prunes, avocats, ananas, aubergines, noix) pendant 3 jours. Certains médicaments, parmi lesquels la guaifénésine, le méthocarbamol et les phénothiazines perturbent également le dosage et doivent être interrompus de manière transitoire avant l'examen complémentaire. Au 3e jour, les urines de 24 heures sont recueillies en vue du dosage. L'excrétion normale du 5-HIAA est < 10 mg/jour (< 52 micromoles/jour) ; en cas de syndrome carcinoïde, l'excrétion est habituellement > 50 mg/jour (> 260 micromoles/jour).

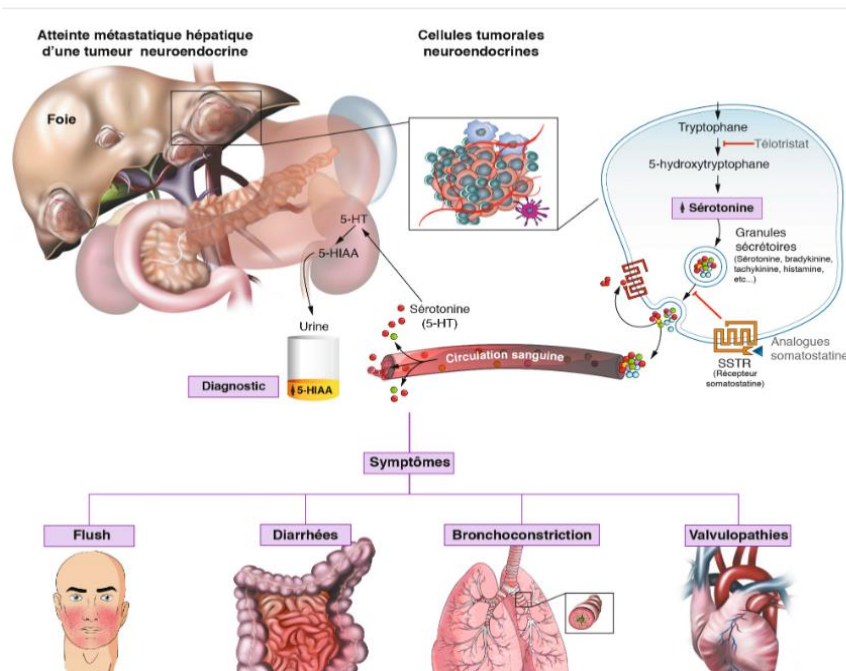


Figure 15 : Résumé de la physiopathologie du syndrome carcinoïde [27]

II.9.4 Le syndrome gastro entéro-pancréatique ou TNE-GEP [56]

Les TNE-GEP sont découvertes généralement à l'âge de 50-60 ans, elles sont difficiles à diagnostiquer, en particulier si elles sont asymptomatiques, ce qui est souvent le cas, avec une découverte fortuite généralement au cours d'une opération pour une autre pathologie (par exemple une appendicite).

Plus de deux tiers de toutes les tumeurs neuroendocrines (TNE) apparaissent dans le tractus gastro-intestinal. Elles sont le plus souvent localisées dans le tiers moyen ou arrière de l'intestin grêle (jéjunum ou iléon). Le pancréas, le cæcum (appendice), l'estomac et le gros intestin sont d'autres lieux de formation privilégiés. Les TNE-GEP sont subdivisées en deux catégories : les tumeurs carcinoïdes de la lumière tractus gastro-intestinal et pancréatique. Un tiers des TNE se situent dans d'autres systèmes d'organes, le plus souvent dans les poumons.

Ils sont repartis en pourcentage de la manière suivante : Digestif 70% des TNE (Iléon : 28%, Côlon (<10%) rectum (20-25%) Appendice : 19% Pancréas : 8% Estomac : 9%, Œsophage : <1% (++peu différenciées) et (Thoraciques 25%).

Les cellules digestives sont des cellules épithéliales particulières dites neuroendocrines car elles sécrètent des amines ou peptides hormonaux (= endocrine) et elles expriment également des marqueurs nerveux (CD56 ou N-CAM, synaptophysine, neuron-specific -enolase par exemple). Les hormones sécrétées sont variables en fonction des cellules et des organes (histamine, sérotonine, somatostatine, gastrine, insuline, glucagon...). Les tumeurs neuroendocrines ont le phénotype de ces cellules et expriment les mêmes marqueurs, dont la mise en évidence en immunohistochimie est un élément important du diagnostic.

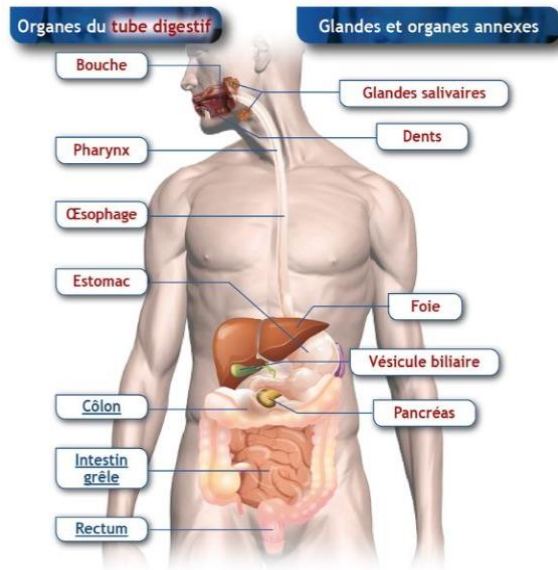


Figure 16 : Localisation des TNE-GEP [52]

II.9.4.1 TNE de l'intestin grêle [48]

Les tumeurs carcinoïdes de l'intestin grêle sont souvent de petites taille, d'évolution relativement lente expliquant le retard diagnostique. Dans la majorité des cas c'est une méésentérite rétractile ou un rare syndrome carcinoïde qui font suspecter le diagnostic qui est à la fois biologique, morphologique, et confirmé par l'examen anatomopathologique.

Près de 42% des tumeurs endocrines se développent au niveau de l'intestin grêle (l'iléon terminal, proche de la valvule) et sont souvent de taille < 1 cm, multiples (30%). Ces carcinomes endocrines, en général bien différenciés et capables de produire de la sérotonine, répondent également à la dénomination historique de "tumeurs carcinoïdes". Deux tiers des patients atteints de carcinomes endocrines de la grêle présentent une maladie métastatique ganglionnaire et/ou hépatique au moment du diagnostic.

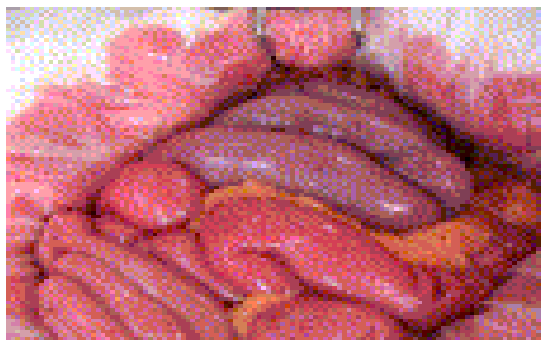


Figure 17 : Tumeur neuroendocrine de l'intestin grêle [16]

II.9.4.2 TNE appendiculaires [16] [55]

Carcinoïdes appendiculaires sont découvertes fortuitement le plus souvent et présentent un tableau d'appendicite aiguë (obstruction de la lumière) Le diagnostic de ces tumeurs est généralement établi en postopératoire par étude anatomopathologique de la pièce d'appendicectomie

Au moment du diagnostic le patient peut présenter une métastase ganglionnaire 85 % ou une métastase à distance 34 %. Une forte prépondérance féminine est signalée, peut-être en raison d'un biais de sélection : des taux plus élevés de laparoscopie diagnostique sont réalisés chez les femmes pré ménopausées, qui présentent des douleurs abdominales basses afin de distinguer un large éventail d'affections gynécologiques et non gynécologiques.

II.9.4.3 TNE gastriques [98]

Les tumeurs neuroendocrines gastriques ont longtemps été considérées comme rares. Selon les données épidémiologiques les plus récentes, les tumeurs neuroendocrines gastriques représentent environ 25 % de toutes les tumeurs neuro-endocrines digestives ; elles ne représentent cependant qu'environ 10 % des tumeurs malignes. Les tumeurs neuroendocrines gastriques forment un groupe hétérogène, très largement dominé par les tumeurs dérivées des cellules dites enterochromaffin-like (ECL), c'est-à-dire les -cellules endocrines spécialisées dans la sécrétion de l'histamine et localisées au sein de la muqueuse fundique, à la partie profonde des glandes.

La très grande majorité des tumeurs à cellules ECL surviennent dans un contexte d'hypergastrinémie. Il s'agit le plus souvent d'une hypergastrinémie secondaire à l'achlorhydrie induite par une gastrite chronique atrophique touchant la muqueuse fundique (notamment dans le cadre d'une -maladie de Biermer) ou d'une hypergastrinémie primaire, due à la sécrétion inappropriée de gastrine par un gastrinome, duodénal ou pancréatique, dans le cadre d'un syndrome de Zollinger-Ellison. Rarement, les tumeurs ECL peuvent être sporadiques : elles sont alors similaires aux rares tumeurs neuroendocrines gastriques à cellules non-ECL.

Selon leur contexte de survenue, les tumeurs ECL sont classées en trois types : le type I, le plus fréquent, qui représente 70 à 80 % des cas, correspond aux tumeurs développées dans un contexte d'hypergastrinémie secondaire ; le type II, qui représente environ 5 % des cas, correspond aux tumeurs associées à une hypergastrinémie primaire ; le type III, qui représente environ 15 à 20 % des cas, correspond aux tumeurs sporadiques.

Il est très important de déterminer si la tumeur neuroendocrine gastrique est de type I, II ou III, puisque le type de la tumeur conditionne la prise en charge et le pronostic. Le diagnostic repose sur la présentation endoscopique et sur l'état de la muqueuse -gastrique de voisinage. Des lésions -multiples développées en muqueuse fundique dans un contexte de gastrite chronique atrophique sont évocatrices d'une tumeur à cellules ECL de type I.



Figure 18 : tumeur neuroendocrine gastrique de type 1 observée par endoscopie [43]

Tableau 2 : Caractéristiques des tumeurs neuroendocrines (TNE) gastriques MEN1 [43]

	TNE gastriques			Carcinome neuro-endocrine peu différencié (type 4)
	Type 1 (figure 1)	Type 2	Type 3	
Fréquence relative	70-80%	5-6%	14-25%	6-8%
Aspect	Petites (< 10 mm) et multiples (figure 1)	Petites (< 10 mm) et multiples	Unique, souvent > 20 mm	Unique, souvent ulcérée, > 20 mm
Associations pathologiques	Gastrite atrophique fundique	Syndrome de Zollinger-Ellison et MEN1	Aucune	Aucune
Pathologie	Bien différenciée G1	Bien différenciée G1	Bien différenciée G1/G2	Peu différenciée G3
Gastrinémie	(Très) élevée	(Très) élevée	Normale	Le plus souvent normale
pH gastrique	Elevé	Bas	Normal	Le plus souvent normal
Métastases	< 10%	10-30%	50-100%	80-100%
Décès lié aux tumeurs	Non	< 10%	25-30%	> 50%

II.9.4.4 TNE colorectales [16] [90]

Découverte fortuite le plus souvent présentant des symptômes digestifs non spécifiques (rectorragies ++) ou coloscopie de dépistage et sont à 50% asymptomatiques. Dans 70% des cas, ces tumeurs ont une taille < 0,5 cm

Au moment du diagnostic les patients peuvent présenter des métastases ganglionnaires à 47 % et/ou des métastases à distance 18 %

Ils sont sous-classifiés en deux pathologies : les carcinomes à petites cellules et les Carcinomes modérément différenciés.

II.9.4.5 TNE pancréatiques

Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEP) sont des tumeurs rares, mais dont l'incidence augmente. Elles sont caractérisées par un fort taux de métastases (50 %), principalement hépatiques. Du fait de leur croissance tumorale relativement lente, elles sont néanmoins associées à des taux de survie prolongée (environ 50 % à 5 ans). Les TNEP sont le plus souvent sporadiques et diagnostiquées fortuitement ou devant des signes cliniques aspécifiques en lien avec les localisations tumorales.

Les tumeurs neuroendocrines du pancréas sont des tumeurs qui ressemblent aux cellules des îlots pancréatiques. Ces cellules sont aussi appelées cellules endocrines du pancréas ou

cellules des îlots de Langerhans présentes dans le pancréas. Les cellules des îlots pancréatiques forment des amas qui comprennent différents types de cellules sécrétrices d'hormones, y compris les cellules alpha (cellules A) qui produisent le glucagon, les cellules bêta (cellules B) qui produisent l'insuline et les cellules delta (cellules D) qui produisent la somatostatine.

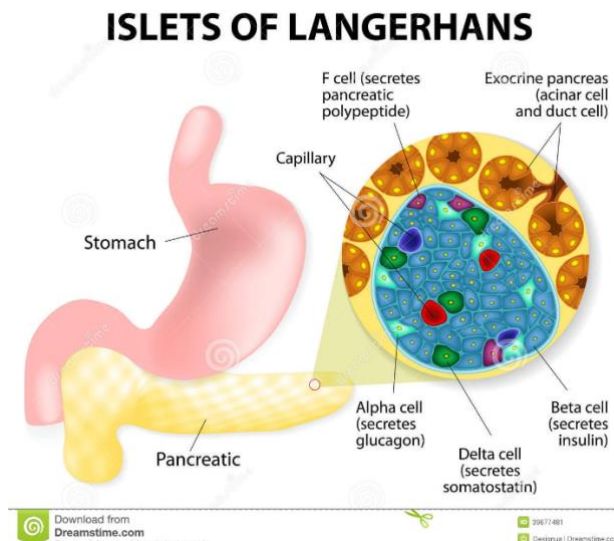


Figure 19 : Différentes cellules endocrines des îlots de Langerhans du pancréas [2]

Les îlots de Langerhans sont responsables de la fonction endocrinienne du pancréas. Chaque îlot contient alpha, et de delta cellules les bêtas, qui sont responsables de la sécrétion de l' des hormones.

Elles sont bien différenciées, constituées de cellules qui ont une apparence et un comportement à peu près semblables à ceux des cellules normales. Elles ont tendance à être des tumeurs indolentes qui se développent lentement.

On classe les TNEP en fonction du degré de différence des cellules par rapport aux cellules normales et selon la rapidité avec laquelle les cellules se développent.

II.9.4.4.5.1 TNE pancréatiques non fonctionnelle

Les TNE pancréatiques synthétisent fréquemment plus d'un peptide, mais elles ne produisent pas de syndrome spécifique. Elles sont alors découvertes fortuitement ou à l'occasion de symptômes liés à la masse tumorale, à l'invasion des structures adjacentes ou à des métastases. Ces symptômes peuvent inclure des douleurs abdominales, une perte de poids, une anorexie, des nausées, ou un ictère. Les patients peuvent également présenter une masse palpable. Historiquement, Les TNEP-NF se sont présentées tardivement dans l'évolution de la maladie, 70 % d'entre elle ayant une taille supérieure à 5 cm et plus de 60% présentent des métastases hépatiques synchrones. Leur caractère hyper vasculaire à l'TDM fait suspecter leur nature endocrine, confirmée par la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine. Elles sont malignes dans 30 à 50 % des cas, et se caractérisent généralement par une évolution relativement lente avec des taux de survie spontanée ou après exérèse largement supérieurs aux adénocarcinomes pancréatiques. En pratique, le diagnostic est fait sur la pièce opératoire, lorsque la tumeur a été réséquée. Elles expriment les marqueurs généraux classiques des tumeurs endocrines (chromogranines et NSE).

II.9.4.4.5.2 TNE pancréatiques fonctionnelles

Moins de 20 % des TNEP sont fonctionnelles et sont responsables de symptômes liés à l'hypersécrétion d'une hormone devant être traités en priorité.

a) Insulinome

Ces tumeurs se composent de cellules productrices d'insuline qui régule le taux de sucre dans le sang. L'insulinome est la tumeur productrice d'hormones la plus fréquente du pancréas. Dans de très rares cas, des insulinomes sont trouvés en dehors du pancréas et peuvent être retrouvés très rarement au niveau du duodénum. Contrairement aux autres tumeurs neuroendocrines, dans 90% des cas, l'insulinome ne forme pas de métastases, sont bénigne et la tumeur présente une taille de 1-2cm.

La sécrétion incontrôlée d'insuline réduit le taux de sucre dans le sang et provoque des hypoglycémies, ce qui explique les symptômes tels que la sensation de faiblesse, les tremblements, les palpitations, la transpiration et la sensation de faim. Dans les cas extrêmes, des confusions, des troubles visuels, des troubles de la conscience, des troubles de la personnalité et des convulsions épileptiques peuvent survenir. Ces symptômes peuvent être résumés en un ensemble de triade Whipple (signes de neuroglycémie, glycémie basse, et une prise de poids).

Ces symptômes apparaissent généralement chez les patients à jeun (par ex. la nuit ou le matin tôt) et disparaissent après la prise de glucides (par ex. sucre, pain, jus d'orange, etc.).

Le diagnostic d'insulinome est établi de manière absolue à l'aide des 6 critères suivants :

- 1-taux de glucose sanguin inférieure à 2,5 mmol/L (45 mg/dL).
- 2-L'insuline concomitante a des taux supérieurs à 6 mU/mL (36 pmol/L ; 3 U/L par dosage immunochimique).
- 3-Taux de peptide C supérieur à 200 pmol/L. (dite triade de Whipple)
- 4-Taux de proinsuline supérieur à 5 pmol/L.
- 5-Taux de bêta -hydroxybutyrate inférieur à 2,7 mmol/L.
- 6- Absence de sulfonilurées (métabolites) dans le plasma ou l'urine

Ces anomalies biologiques confirment le diagnostic d'insulinome s'il n'y a pas de prise de sulfamide et en l'absence d'anticorps anti-langerhansiens.

La tumeur est le plus souvent de petite taille (90 % font moins de 2 cm et 30 % moins de 1 cm), ce qui pose des problèmes pour la repérer en imagerie médicale. De ce fait, le diagnostic peut faire appel à une technique très particulière l'Octréoscan™.

De nombreux patients sont asymptomatiques (et par conséquent n'ont aucune hypoglycémie) au moment du bilan, le diagnostic d'insulinome exige donc leur hospitalisation pour un jeûne de 48 à 72 heures. Presque tous les patients (98%) porteurs d'un insulinome développent des symptômes au cours d'un jeûne de 48 heures, 70 à 80% en 24 heures. L'hypoglycémie comme cause des symptômes est établie par la triade de Whipple : Les symptômes surviennent pendant le jeûne. Les symptômes se manifestent en présence de l'hypoglycémie. L'ingestion d'hydrates de carbone soulage les symptômes.

Les taux d'hormones sont obtenus selon la méthode décrite ci-dessus lorsque le patient manifeste des symptômes.

b) Gastrinomes [30]

Ils représentent 95% des cas de tumeurs de tumeurs fonctionnelles et présentent 30% de malignité et 25% associé à NEM-1 avec une hyperparathyroïdie et plus rarement à d'autres atteintes des glandes endocrines. Le gastrinome ou syndrome de Zollinger-Ellison (du nom des deux médecins qui ont décrit les premiers cette maladie) produit l'hormone gastrine qui est responsable des symptômes (douleurs abdominales, diarrhée, etc.). De nombreux gastrinomes ont déjà formé des métastases au moment de leur découverte.

Les gastrinomes se trouvent généralement dans le pancréas ou dans le duodénum (triangle de Stable). Ils sont souvent très petits, c'est pourquoi des procédures modernes d'imagerie sont souvent utilisées en plus de la tomodensitométrie et de l'IRM.

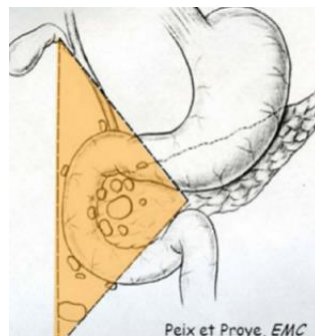


Figure 20 : Triangle de stable du gastrinome [34]

Les gastrinomes produisent principalement de façon non régulée de la gastrine, une hormone qui stimule la sécrétion d'acide gastrique. Le résultat de la surproduction de gastrine est une acidité excessive de l'estomac. Les conséquences sont des troubles abdominaux, la formation d'ulcères gastro-intestinaux et des diarrhées chroniques inexplicables qui sont des symptômes typiques du syndrome de Zollinger-Ellison.

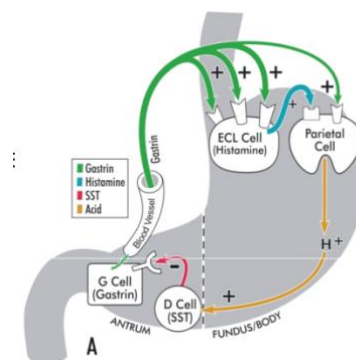


Figure 21 : Physiopathologie du syndrome de Zollinger-Ellison [34]

Comme on a désormais recours à un grand nombre de médicaments pour le traitement des troubles gastriques (notamment les inhibiteurs de la pompe à protons, tels que le pantoprazole ou l'oméprazole), qui inhibent efficacement la production d'acide gastrique, les gastrinomes sont aujourd'hui probablement plus rarement diagnostiqués.

Le diagnostic de gastrinome repose sur la constatation d'une hypergastrinémie supérieure à 1000 pg/ml associée à une hyperchlorhydrie ou un pH gastrique acide (< 2). Avant tout dosage, il est important de noter que les Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) doivent être arrêtés 72 heures à 7 jours.

c) **Glucagonome** [36]

Le glucagon est un antagoniste de l'insuline (augmente la glycémie) et est produit dans le pancréas. Les glucagonomes sont très rares et se forment presque exclusivement dans le pancréas. On distingue deux types de glucagonomes :

➤ **Glucagonomes inactifs**

Ils se trouvent dans le pancréas et sont détectés fortuitement, par exemple lors d'une chirurgie du pancréas. Lors de l'examen histologique, les cellules des tumeurs généralement petites sont pleines de glucagon qui n'est cependant pas libéré par les cellules. Ces tumeurs ne sont presque jamais malignes.

➤ **Glucagonomes actifs** (syndrome du glucagonome)

Il s'agit ici de tumeurs généralement grandes du pancréas qui peuvent produire des métastases dans le foie. Elles entraînent une libération non régulée de glucagon. L'augmentation de la glycémie qui en résulte est en général modérée. Souvent, les patients souffrent cependant d'une perte de poids prononcée et d'anémie, et d'une alternance de constipations et de diarrhées. Le symptôme typique et visible du syndrome du glucagonome est une éruption chronique, migrante, sévère aux bras et aux jambes, qui est souvent accompagnée d'inflammations de la cavité buccale et de la langue.

Le diagnostic est fait par des examens biologiques révéler une hyper-glucagonémie. La tumeur est mise en évidence sur les échographies transpariétale et endoscopique, le scanner abdominal, voire l'artériographie cœliaque.



Figure 22 : Érythème migrateur nécrotique situé sur les jambes d'un patient atteint du syndrome de glucagonome [34]

d) VIPome

Il est aussi appelé syndrome de Verner-Morrison ou encore de choléra pancréatique. VIPome est une tumeur rare résultant de la surproduction d'une hormone vasoactive, appelée peptide vasoactif intestinal (vasoactive intestinal peptide, VIP) dans le milieu médical. Les VIPomes sont généralement de grandes tumeurs malignes environ 60 % des cas, la plupart du temps localisées dans le pancréas. Occasionnellement, en particulier chez les enfants, on les trouve à proximité de la moelle épinière. La surproduction de VIP entraîne une combinaison de troubles typique du VIPome : diarrhée aqueuse avec un volume excrété allant jusqu'à huit litres par jour, troubles sévères de l'équilibre sodique, manque de liquide et carence en acide gastrique. Les symptômes concomitants observés sont souvent une faiblesse musculaire, des nausées, des vomissements et des crampes abdominales. Dans certains cas, une rougeur faciale du visage (flush) survient durant les crises de diarrhée, comme pour le syndrome carcinoïde

Le diagnostic est posé à partir d'une analyse anatomopathologique de la tumeur et du dosage du VIP sanguin.

e) Somatostatine [31] [93] [99]

Développée aux dépens des cellules D des îlots pancréatiques ou des cellules endocrines du tractus digestif et se caractérise par une diminution de la concentration d'hormones (insuline, glucagon, gastrine) et 80-90% des cellules tumorales endocrines expriment les récepteurs à la somatostatine. On l'associe avec la NF1 +/- hyperparathyroïdie et hyperplasie médullaire surrénale. Il peut être localisé au niveau du pancréas ou du duodénum.

Les somatostatines duodénales sont des tumeurs neuroendocrines rares, d'évolution lente, généralement de petite taille, bien différenciées et à malignité atténuée. L'association à la maladie de von Recklinghausen est fréquente. Le syndrome clinique de somatostatine associant diabète, diarrhée avec stéatorrhée et lithiase biliaire est rarement présent ou complet. Le traitement est essentiellement chirurgical même en présence de métastases. Le taux de survie à cinq ans est supérieur à celui des somatostatines de localisation pancréatique et à celui des gastrinomes duodénaux.

Les somatostatines du pancréas sont des tumeurs rares qui sécrètent de la somatostatine qui est un tétra-décapeptide hormonal qui freine la sécrétion des hormones somatotrope et thyrotrope de l'hypophyse. Elle inhibe également les sécrétions digestives et pancréatiques. Cette tumeur est responsable d'une hyperglycémie modérée, elle s'accompagne de lithiase vésiculaire en particulier cholécystique, et de selles très abondantes et très grasses (stéatorrhée). Le diagnostic est facilité par l'immunofluorescence avec un sérum antisolomatostatine.

Un taux élevé de somatostatine (10 ng/ml) confirme le diagnostic.

Le diagnostic n'est souvent fait que par un dosage systématique de la somatostatine devant une tumeur du pancréas localisée ou métastatique.

L'imagerie fonctionnelle (Octréoscan®, TEP DOTA-TOC ou DOTA-NOC) et TEP-FDG est fondamentale pour un diagnostic précis. Elle permet de réaliser le bilan d'extension de la

tumeur, de donner des indications sur le pronostic. Une tumeur fixant intensément sur une imagerie des récepteurs de la somatostatine, sans fixation au TEP-FDG, sera de bon pronostic et inversement, une lésion avec Octréoscan® négatif et TEP-FDG positif sera de mauvais pronostic et peut être utile à des fins pré-thérapeutiques (radiothérapie interne vectorisée par analogues de la somatostatine radiomarqués).

Tableau 3 : Clinique des tumeurs neuroendocrines en fonction de l'hormone sécrétée [43]

	Hormone	Symptômes
Insulinome	Insuline	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoglycémies survenant lors du jeûne ou de l'exercice
Gastrinome	Gastrine	<ul style="list-style-type: none"> • Ulcères duodénaux réfractaires au traitement d'inhibiteur de la pompe à protons • Diarrhées sécrétoires • 30% dans le contexte d'un MEN I
VIPome	VIP	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhées sécrétoires sévères • Hypokaliémie • Hypovolémie • Achlorhydrie
Glucagonome	Glucagon	<ul style="list-style-type: none"> • Erythème nécrolytique migrant • Intolérance au glucose ou un diabète • Thrombose veineuse profonde • Dépression • 20% sont liés au MEN I
Somatostatinoïde	Somatostatine	<ul style="list-style-type: none"> • Diabète • Cholélithiase • Stéatorrhée • Achlorhydrie

II.9.5 Tumeurs à prédisposition génétiques

Elles peuvent s'intégrer dans le spectre de maladies pour lesquelles il existe une prédisposition génétique reconnue, comme :

II.9.5.1 Néoplasie endocrine multiple de type 1 (NEM 1) [38] [54]

Définition

La néoplasie endocrinienne multiple type 1 (NEM1) ou syndrome de Wermer est héréditaire caractérisé par une hyperplasie ou parfois des adénomes des glandes parathyroïdes, des tumeurs des cellules des îlots pancréatiques (également appelées tumeurs neuroendocrines pancréatiques) et/ou des tumeurs hypophysaires (de la glande pituitaire). Cette combinaison est appelée néoplasie endocrinienne multiple 1 (NEM-1). Un patient présentant une mutation du gène NEM1 et l'une des tumeurs du spectre de la NEM1 a un risque de développer ultérieurement toutes les autres tumeurs. L'âge de début varie de 4 à 81 ans, mais le pic d'incidence se produit au cours de la 2e et la 3e décennie. L'homme est autant touché que la femme.

Causes

Le syndrome NEM-1 est causé par un défaut dans le patrimoine génétique des patients caractérisé par une mutation-perte-de-fonction du gène qui code la ménine, une protéine nucléaire ; > 500 mutations de ce gène ont été identifiées. La fonction exacte de la ménine est inconnue, mais il semble qu'elle ait des effets suppresseurs de tumeur. Certaines mutations sont supposées être associées à un taux plus élevé de développement de tumeurs

neuroendocrines pancréatiques, un taux plus élevé de métastases à distance et une maladie plus agressive. Ce défaut est héréditaire et se retrouve à nouveau dans le patrimoine génétique de la moitié des descendants d'un parent affecté (hérédité de forme autosomique dominante).

Symptômes.

Des gastrinomes duodénaux, des tumeurs carcinoïdes du tube digestif de la bouche au duodénum, des adénomes surrenaliens bénins et des lipomes sont également observés. Les signes sont le plus souvent une hyperparathyroïdie et une hypercalcémie asymptomatique.

Parathyroïdies : Une hyperparathyroïdie est présente chez $\geq 95\%$ des patients. Une hypercalcémie asymptomatique en est la manifestation la plus fréquente, mais environ 25% des patients présentent des signes de lithiase rénale ou de néphrocalcinose ;

Pancréas : Il s'agit habituellement d'adénomes multiples ou d'une hyperplasie diffuse des îlots de Langerhans. Ces tumeurs peuvent se former dans l'intestin grêle, plutôt que dans le pancréas. Environ 30% des tumeurs sont malignes et s'accompagnent de métastases locorégionales ou à distance. Les tumeurs malignes des cellules des îlots pancréatiques ont souvent, dans la NEM 1, une évolution plus favorable que les tumeurs malignes de survenue sporadique ;

Hypophyse : Des tumeurs hypophysaires surviennent chez environ 15 à 42% des patients atteints de NEM 1. De 25 à 90% sont des prolactinomes. Un excès de prolactine peut provoquer une galactorrhée chez la femme touchée, et un excès d'hormone de croissance provoque une acromégalie cliniquement indiscernable de l'acromégalie de survenue sporadique

La croissance locale de la tumeur peut entraîner des troubles visuels, des céphalées et un hypopituitarisme

Outre ces symptômes on note aussi Des tumeurs carcinoïdes, en particulier celles dérivées de l'intestin primitif antérieur (thymus, poumons, estomac), se produisent chez 5 à 15% des patients porteurs de NEM 1 Des adénomes se produisent chez 10 à 20% des patients et peuvent être bilatéraux. De multiples lipomes sous-cutanés et viscéraux, des angiofibromes, des méningiomes, des épendymomes et des collagénomes peuvent également être observés.

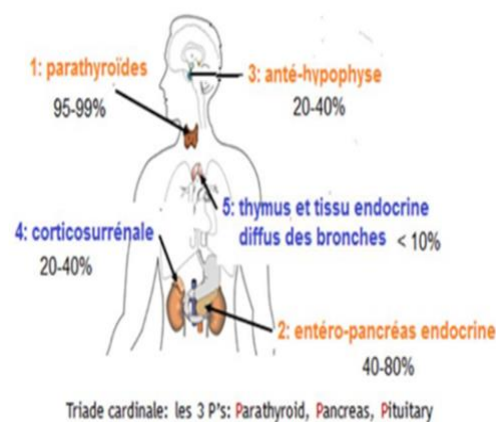


Figure 23 : Fréquence des atteintes cardiaques des NEM 1 pour les lésions hyperplasiques [23]

Diagnostics

Tests génétiques ;

Un bilan clinique des autres tumeurs de la triade ;

Une calcémie, un taux d'hormone parathyroïdienne (PTH), une gastrinémie et une prolactinémie ;

Localisation de la tumeur par IRM, TDM, échographie ou PET/TDM au ¹⁸F-FDG ;

Dans certains cas, une analyse génétique est donc recommandée en cas de TNE-GEP.

Le dépistage génétique permet de détecter les porteurs de l'anomalie génétique. Le syndrome NEM 1 doit être évoqué chez le patient présentant des tumeurs des parathyroïdes, du pancréas ou de l'hypophyse, en particulier en cas d'antécédents familiaux d'endocrinopathie. Le dépistage doit également être envisagé chez les personnes en cas d'hyperparathyroïdie avant l'âge de 30 ans (. Les sujets à risque doivent subir un test génétique avec séquençage direct de l'ADN du gène NEM 1 et un dépistage clinique d'autres tumeurs NEM-1.

Les tumeurs sont enlevées chirurgicalement lorsque cela est possible.

II.9.5.2 Maladie de von Hippel-Lindau (VHL) [20]

Définition

La maladie de von Hippel–Lindau est un trouble neurocutané qui survient chez 1/36 000 sujets et qui est transmis sur un mode autosomique dominant à pénétrance variable. Le gène VHL est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le bras court du chromosome 3 (3p25.3). Plus de 1500 mutations différentes de ce gène ont été identifiées chez les patients présentant la maladie de von Hippel–Lindau. Chez 20% des sujets touchés, le gène anormal semble être une néo-mutation.

Symptômes

Les premières manifestations de la maladie apparaissent habituellement entre 10 et 30 ans, mais parfois plus tôt.

Les symptômes de la maladie de von Hippel–Lindau dépendent de la taille et de la localisation des tumeurs. Ils peuvent comprendre des céphalées, des vertiges, une faiblesse, une ataxie, une pression artérielle élevée, des hémangioblastomes cérébelleux.

Des angiomes réiniens, détectés par ophtalmoscopie directe, apparaissent comme une dilatation de l'artère, associée à une stase veineuse, qui va du disque à la tumeur périphérique. Ces angiomes sont habituellement asymptomatiques, mais s'ils sont de localisation centrale et s'agrandissent, peuvent entraîner une baisse d'acuité visuelle notable. Ils sont associés à un risque accru de décollement de la rétine, d'œdème maculaire, et de glaucome.

Des tumeurs, dont des phéochromocytomes et des kystes (rénaux, hépatiques, pancréatiques ou des voies génitales), peuvent se produire dans d'autres organes. Environ 10% des sujets atteints de la maladie de von Hippel–Lindau développent une tumeur endolymphatique dans l'oreille interne, menaçant l'audition. Le risque de développer un carcinome à cellules rénales augmente avec l'âge, pouvant aller jusqu'à 70% à 60 ans.

Non traitée, la maladie de von Hippel-Lindau peut induire une cécité, des lésions cérébrales ou même provoquer un décès. La mort est habituellement la conséquence de complications des hémangioblastomes cérébelleux ou des carcinomes rénaux.

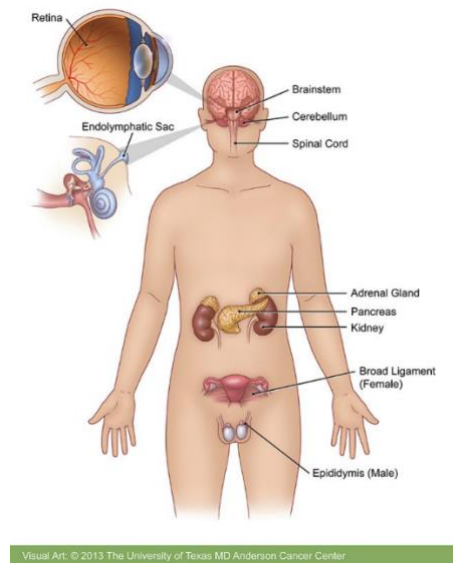


Figure 24 : Localisation des tumeurs de la maladie de von Hippel–Lindau [20]

Diagnostic

Le diagnostic de la maladie de von Hippel–Lindau est posé lorsque l'un des critères suivants est présent :

Antécédents familiaux de maladie de von Hippel-Lindau (VHL) et présence de ≥ 1 tumeur de VHL (hémangioblastome rétinien, cérébral ou spinal ; phéochromocytome ; carcinome à cellules rénales ; ou tumeur endocrine du pancréas)

Deux ou plusieurs tumeurs de von Hippel-Lindau caractéristiques chez des patients qui n'ont pas d'antécédents familiaux de Hippel-Lindau

Si les signes cliniques ne sont pas concluants, le diagnostic peut également être établi en utilisant des tests génétiques moléculaires pour identifier une mutation génique de VHL.

Si une mutation spécifique du gène VHL est identifiée chez un patient, des tests génétiques doivent être effectués pour déterminer si les membres de la famille à risque sont également porteurs de cette mutation.

Le diagnostic se fait par ophtalmoscopie directe et une imagerie du système nerveux central, typiquement IRM.

II.9.5.3 Neurofibromatose de Recklinghausen (ANR) [94]

Définition

Cette maladie a été décrite dès 1793 par Tiselius puis en 1882 par Von Recklinghausen qui garda son nom, est la plus fréquente des phacomatoses avec un cas sur 3000 naissances et elle se révèle souvent à l'adolescence. Elle correspond à la neurofibromatose de type I (NF1), soit 90% des cas, et elle est due à une anomalie du chromosome 17. On décrit également une forme de type II (NF2) beaucoup plus rare, qui est due à une anomalie du chromosome 22. La

transmission est de type autosomique dominant, caractérisée par le développement de nombreuses tumeurs réparties sur tout le corps. Il s'agit principalement de taches café-au-lait (TCL), associées à des neurofibromes cutanés et sous-cutanés et à des hamartomes iriens. La pénétrance est très forte, soit près de 100% et la variabilité phénotypique est importante. On note donc de nombreuses formes cliniques, des plus bénignes aux plus graves.

Localisation

Atteintes non oculaires caractérisés par des taches café-au-lait (TCL) sont réparties sur le corps et orientent le diagnostic très jeune. Pour être diagnostiqué Recklinghausen, il faut qu'il y ait un minimum de six taches mesurant au moins 1,5 cm chez l'adulte et 0,5 cm chez l'enfant.

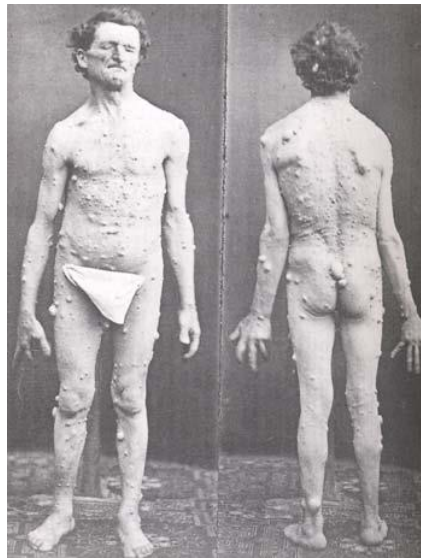


Figure 25 : Illustration originale de la maladie de Von Recklinghausen en 1882 [94]

Pour les atteintes non oculaires nous pouvons distinguer :

Les neurofibromes (cutanés, sous cutanés, plexiformes et plexiformes diffus), les lentigines et les complications neurologiques (retard mental maux de tête, douleurs abdominale).

Pour les atteintes oculaires on note :

Les uvées caractérisées par des nodules de Sakurai-Lischs (ils sont pathognomoniques de l'affection et correspondent à des mélanocytes groupés avec des cellules gliales. On les voit dans 95% des cas), des hamartomes, Le névrome plexiforme de la paupière supérieure, Le gliome du nerf optique.



Figure 26 : Nodules de Lisch sur l'iris (cliché Dr Jean-Michel Muratet)

D'autres pathologies ont été décrites tels qu'un épaissement des nerfs intra cornéens, des anomalies de l'angle irido-cornéen, un hémangiome rétinien et une scoliose importante qui peut être s'ajouter et gêner l'enfant.

Diagnostic

Les patients peuvent être considérés comme porteur d'un Recklinghausen quand ils ont au moins deux signes parmi ceux-ci : au moins six taches (>1,5 cm après la puberté et 0,5 cm avant la puberté), au moins deux neurofibromes, un névrome plexiforme de la paupière, au moins deux nodules iriens de Lisch, un gliome optique, des lésions osseuses de type dysplasie, des taches lentigineuses de la région inguinale ou axillaire et des antécédents directs de neurofibromatose de type I.

Le bilan sera surtout neurologique avec un examen clinique complet, des radiographies, scanner et IRM céphaliques. On s'attachera à rechercher une hypertension artérielle car les patients sont prédisposés au phéochromocytome.

II.9.5.4 Sclérose tubéreuse de Bourneville [20]

La sclérose tubéreuse de Bourneville (tuberous sclerosis complex) est un syndrome neurocutané qui se produit chez 1 enfant sur 6000. 85% des cas sont atteints de mutations du gène TSC1 (9q34), qui contrôle la production d'hamartine, ou du gène TSC2 (16p13.3), qui contrôle la production de tubérine. Ces protéines agissent comme des suppresseurs de croissance. Si l'un des parents est atteint de la maladie, le risque de transmission à l'enfant est de 50%. Des néomutations, cependant, rendent compte des 2/3 des cas.

Les patients atteints de sclérose tubéreuse développent des tumeurs ou des anomalies qui se manifestent à des âges différents et sur de multiples organes, dont le :

Cerveau : tubers du système nerveux central, spasmes infantiles, hydrocéphalie, dégénérescence maligne en gliomes (astrocytomes à cellules géantes sous-épendymaires) ;

Cœur : rhabdomyomes cardiaques ;

Reins : des tumeurs rénales (angioliipomes), et la maladie polykystique des reins ;

Poumons : des lésions pulmonaires telle que la lymphangioliomyomatose.

Les manifestations varient beaucoup en gravité. Des lésions cutanées sont généralement présentes. Les nourrissons présentant des lésions du système nerveux central peuvent présenter un type de convulsions appelé spasmes infantiles. L'enfant atteint peut également développer d'autres types de convulsions, une déficience intellectuelle, un autisme, des troubles de l'apprentissage ou du comportement.



Figure 27 : Adénome sébacé dans la sclérose tubéreuse de Bourneville (**Karen McKoy, MD.**)

Cette photo montre des angiofibromes (adénome sébacé) situés symétriquement sur les joues d'un patient atteint de sclérose tubéreuse de Bourneville.

Les phacomés rétiniens achromiques ainsi que des hamartomes rétiniens sont fréquents et sont visibles à l'examen du fond d'œil.

Le Diagnostic de la sclérose tubéreuse de Bourneville repose sur l'évaluation des critères cliniques, l'identification des lésions cutanées, l'imagerie des organes atteints et des tests génétiques moléculaire.

II.9.6 Autres tumeurs neuroendocrines

Comme les cellules neuroendocrines sont dispersées dans tout le corps, ils peuvent apparaître dans de nombreux emplacements différents, dont les glandes endocrines. Les tumeurs suivantes sont aussi considérées comme des TNE :

- Carcinome médullaire (un type de cancer de la thyroïde qui prend naissance dans les cellules C de la thyroïde) ;
- Cancer neuroendocrinien du thymus ;
- Phéochromocytome (prend naissance dans les cellules chromaffines de la glande surrénale) ;
- Paragangliome (prend naissance dans les cellules chromaffines à l'extérieur de la glande surrénale) ;
- Tumeurs neuroendocrines des ovaires ou des testicules ;
- Carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer de la peau autre que le mélanome).

II.9.10 Classification selon l'OMS

La première classification « moderne » des tumeurs neuroendocrines date de 1994. Elle était transversale et commune à toutes les TNE : digestives, pancréatiques et pulmonaires.

La classification des TNE se base sur l'évaluation des deux paramètres suivants :

- Evaluer la différenciation
- Critère pronostique majeur
- Indication chirurgie ou chimiothérapie

- Selon le grade : évaluation la prolifération
- Ki-67 (sur biopsies+++) et/ou mitose

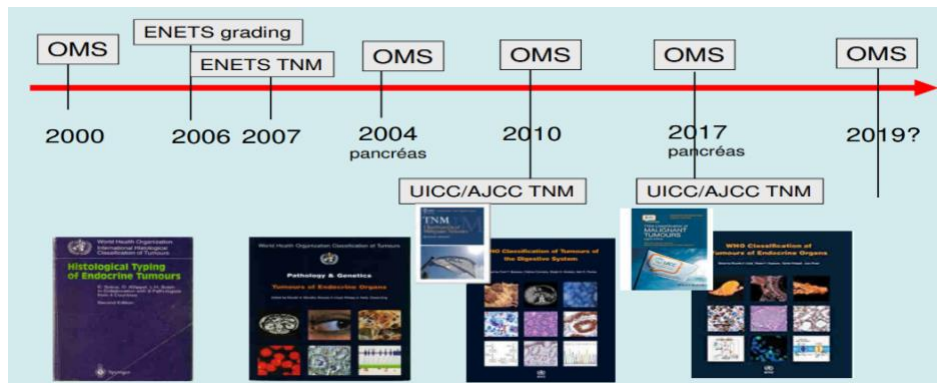


Figure 28 : Evolution du concept de tumeur neuroendocrine qui se traduit par l'apparition, la disparition, ou le regroupement de certaines entités ou terminologies [19]

✚ Classification de 2000 à 2004 [3]

En 2000, l'OMS a élaboré une classification des tumeurs gastro-entéropancréatique (GEP) qui a remplacé le terme carcinoïde par TNE. La récente classification OMS, parue en 2000 partiellement réactualisée en 2004, a constitué une étape importante pour une meilleure définition des critères histopronostiques de malignité susceptibles d'être utilisés dans le cadre des tumeurs endocrines digestives. Dans ce contexte, l'absence persistante de classification TNM et de définition des stades cliniques pour les tumeurs endocrines digestives a été ressentie comme un handicap majeur par de nombreux cliniciens spécialisés dans la prise en charge de ces lésions, aussi bien pour la définition des indications thérapeutiques que pour le développement d'études cliniques multicentriques. C'est pourquoi, dans le cadre de la première conférence de consensus organisée par l'European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) en 2005, un groupe de pathologistes, a élaboré des propositions pour une classification TNM des tumeurs endocrines de l'intestin antérieur (estomac, duodénum et pancréas) et pour la définition des stades cliniques correspondants. De plus, un système de grade histologique a été proposé pour affiner la classification des carcinomes endocrines. La même démarche est actuellement entreprise pour les tumeurs endocrines de l'intestin moyen et postérieur (jéjunum distal, iléon, appendice, côlon et rectum).

Tableau 4 : Proposition de classification TNM et de stadification de la maladie pour les tumeurs endocrines pancréatiques [19]

T – tumeur primaire

TX la tumeur primaire ne peut pas être évaluée

T0 pas d'évidence pour une tumeur primaire

T1 la tumeur est limitée au pancréas et sa taille est < 2 cm

T2 la tumeur est limitée au pancréas et sa taille est 2-4 cm

T3 la tumeur est limitée au pancréas et sa taille est > 4 cm, ou elle envahit le duodénum ou la voie biliaire

T4 la tumeur envahit la paroi des gros vaisseaux adjacents (axe coeliaque ou artère mésentérique supérieure), l'estomac, la rate, le côlon, la glande surrénale

Pour tout T, ajouter (m) en cas de tumeurs multiples

N – ganglions lymphatiques régionaux

NX le statut des ganglions lymphatiques régionaux n'est pas évaluable

N0 absence de métastase ganglionnaire

N1 présence de métastase ganglionnaire régionale

M – métastase à distance

MX métastase à distance non évaluée

M0 absence de métastase à distance

M1* présence de métastase à distance

*M1 sites spécifiques définis selon la référence [28].

Stades cliniques

Stade I	T1	N0	M0
Stade IIa	T2	N0	M0
IIb	T3	N0	M0
Stade IIIa	T4	N0	M0
IIIb	tout T	N1	M0
Stade IV	tout T	tout N	M1

Classification de 2004 à 2006

Un des problèmes mal résolus par la classification OMS proposée en 2000 est la classification des tumeurs endocrines digestives morphologiquement bien différenciées, mais présentant des index de prolifération élevés ou d'autres signes d'agressivité (foyers de nécrose par exemple). Dans la mesure où certaines études récentes suggèrent que ces tumeurs ont un plus mauvais pronostic il est apparu souhaitable de les individualiser. Il est donc proposé de distinguer deux grades, G1 probablement bénigne et G2 à un comportement malin de haut grade, au sein des carcinomes endocrines bien différenciés respectivement et d'y associer un grade G3, correspondant aux carcinomes endocrines peu différenciés à un comportement malin de haut grade (tableau 6). La classification dépend essentiellement de l'index mitotique ou de l'index de prolifération évalué à l'aide de l'anticorps Ki67 (ou MIB1). Ils permettaient d'ajouter une notion pronostique à la classification OMS 2000 (identifier le devenir de la tumeur) et de guider dans le choix de tel ou tel traitement.

Tableau 5. Proposition de classement des tumeurs endocrines digestives 2006 [19]

Grade	Index mitotique (10 HPF)*	Index Ki67 (%)**
G1	< 2	≤ 2
G2	2-20	3-20
G3	> 20	> 20

* 10 HPF: high power field = 2 mm², au moins 40 champs évalués dans les zones de plus haute densité mitotique ; ** anticorps MIB1 ; % sur 2000 cellules tumorales dans les zones de plus haute densité de cellules avec marquage nucléaire.

Classification 2010 à 2017 [22] [65]

Les classifications OMS (2010) et (2017) des TNE digestives se basent sur deux critères : la différenciation histologique et l'index de prolifération cellulaire, définissant le grade tumoral en catégories (G1, G2, G3) (Tableau 7). Le grade tumoral est un des éléments majeurs du pronostic des TNE, avec une médiane de survie pour les TNE toutes localisations confondues, G1, G2, G3 respectivement plus de 16 ans, plus de 8 ans, et 10 mois.

Les prélèvements peuvent être relus et la double lecture étant indispensable pour :

Les TNE considérées comme « peu différenciées », notamment lorsque l'index Ki67 est inférieur à 50 % ;

Pour les TNE considérées comme « bien différenciées », mais avec un index Ki67 compris entre 20 et 50 % en cas de suspicion de TNE de phénotype immunohistochimique incomplet et en cas de suspicion de carcinome mixte comportant un contingent neuroendocrine.

Différenciation tumorale

Elle est évaluée par l'examen histologique et classe les TNE en bien ou peu différenciées.

- f) Les TNE bien différenciées, peuvent présenter des architectures hétérogènes mais les cellules ont une morphologie neuroendocrine. Elles expriment classiquement les marqueurs correspondants (chromogranine A et synaptophysine) et n'ont pas d'atypies cytonucléaires majeures.
- g) Les tumeurs peu différenciées, appelées carcinomes neuroendocrines (CNE), peuvent être à grandes ou à petites cellules. Les CNE « à grandes cellules » sont constitués de cellules de grande taille avec un volumineux cytoplasme et un noyau fortement atypique. Les cellules des CNE « à petites cellules » ont très peu de cytoplasme et un noyau moins atypique.

Il existe enfin une entité rare appelée Mixed Adenocarcinoma Neuroendocrine Carcinoma (MANEC) dans la classification 2010, renommée Mixed Neuroendocrine-Non-neuroendocrine Neoplasm (MiNEN) dans la classification 2017. Ces tumeurs comportent un contingent neuroendocrine d'une part et un contingent exocrine de type adénocarcinomeux ou à cellules acineuses, d'autre part.

Grade histo-pronostique

Il est déterminé par l'indice de prolifération Ki-67 (pourcentage de cellules marquées par l'anticorps MIB-1 sur 2000 cellules dans les zones de plus haute densité cellulaire) et l'indice

mitotique (nombre de mitoses sur 10 grands champs à fort grossissement). Il permet de classer les TNE en trois catégories (G1, G2, G3). C'est le compte le plus élevé (entre mitose et Ki-67) qui définit le grade de la tumeur.

La classification 2017 reconnaît maintenant les TNE bien différenciées G3 qui ont généralement un indice Ki67 compris entre 20 % et 50 %. Cette meilleure caractérisation des tumeurs G3 a des implications thérapeutiques.

La prolifération cellulaire des TNE, évaluée par le Ki-67, peut présenter une hétérogénéité « spatio-temporelle », qui se traduit par un index Ki-67 supérieur dans les maladies hémostatiques, surtout métachrones, en comparaison à la tumeur primitive et peut faire changer le grade (G1 vers G2 ou plus rarement, G2 vers G3) dans 40 % à 60 % des cas.

Tableau 6 : Classification OMS 2010 des TNE [81]

World Health Organization Classification 2010 for Neuroendocrine Neoplasms

Well differentiated NENs	Ki67index	Mitotic index
Neuroendocrine tumour (NET) G1	≤ 2 %	<2/10 HPF
Neuroendocrine tumour (NET) G2	3-20 %	2-20/10 HPF
Poorly differentiated NENs		
Neuroendocrine carcinoma (NEC) G3*	>20 %	>20/10 HPF

Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC)

**NET G3" has been used for this category but is not advised since NETs are by definition well differentiated

Tableau 7 : Classification OMS 2017 des TNE Pancréatiques [81]

World Health Organization Classification 2017 for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms

Well differentiated NENs	Ki67index*	Mitotic index
Neuroendocrine tumour (NET) G1	<3 %	<2/10 HPF
Neuroendocrine tumour (NET) G2	3-20 %	2-20/10 HPF
Neuroendocrine tumour (NET) G3	>20 %	>20/10 HPF

Poorly differentiated NENs

Neuroendocrine carcinoma (NEC) G3	>20 %	>20/10 HPF
Small cell type		
Large cell type		

Mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm (MiNEN)

Remarque : Trois modifications ont été apporté par rapport à celle de 2010 :

- Index Ki-67 <3%
- Tumeur neuroendocrine, G3
 - Morphologie bien différenciée
 - Index mitotique >20 et/ou index Ki-67 >20%
- Tumeur mixte neuroendocrine-non neuroendocrin (MiNEN, mixed neuroendocrine non neuroendocrine néoplasm)

L'année 2017 a également vu la révision de la classification TNM, qui affine les critères pour la plupart des TNE digestives. Ces différentes modifications doivent être prises en compte dans les pratiques.

Toutes les NNE (Néoplasies neuroendocrine) doivent être classées selon la classification TNM. La version la plus récente (8ème édition) datant de 2017 est proche de celles proposée par l'ENETS en 2006 et 2007, à l'exception des TNE appendiculaires. Les CNE doivent être caractérisées selon la classification TNM des cancers exocrines du même organe.

Tableau 8 : 8ème classification Tumor-Node-Métastases (TNM) des TNE selon l'UICC (2017). [100]

	ESTOMAC	DUODÉNUM , AMPOULE	PANCRÉAS	INTESTIN GRÊLE	APPENDICE*	CÔLON, RECTUM
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée					
T0	Pas de signe de tumeur primitive					
T1	Envahit la lamina propria ou la sous-muqueuse et ≤ 1 cm	<u>Duodénum :</u> Envahit la <u>muqueuse</u> ou la sous- <u>muqueuse</u> et ≤ 1 cm <u>Ampoule :</u> Confinée au sphincter d'Oddi et ≤ 1 cm	Limitée au pancréas et < 2 cm	Envahit la lamina propria ou la sous- <u>muqueuse</u> et ≤ 1 cm	Taille tumorale < 2 cm	Envahit la lamina propria ou la sous- <u>muqueuse</u> T1a : taille < 1 cm T1b : taille 1-2 cm

T2	Envahit la musculéuse ou > 1 cm	<u>Duodénum</u> : Envahit la musculéuse ou > 1 cm <u>Ampoule</u> : Envahit la sous- <u>muqueuse</u> ou la musculéuse duodénale ou > 1 cm	Limitée au pancréas et 2-4 cm	Envahit la musculéuse ou > 1 cm	Taille tumorale 2-4 cm	Envahit la musculéuse ou > 2 cm
T3	Envahit la sous-séreuse sans envahir la séreuse	Envahit le pancréas ou le tissu adipeux péri-pancréatique	Limitée au pancréas et > 4 cm, or envahit le <u>duodénum</u> ou la voie biliaire principale	Envahit la sous-séreuse sans envahir la séreuse	Taille tumorale > 4 cm ou envahit la sous-séreuse ou le méso-appendice	Envahit la sous-séreuse sans envahir la séreuse

T4	Envahit la séreuse ou les organes adjacents	Envahit la séreuse ou les autres organes adjacents	Envahit les organes adjacents ou la paroi des gros vaisseaux (tronc coeliaque, artère mésentérique supérieure)	Envahit la séreuse ou les organes adjacents	Envahit la séreuse ou les organes adjacents (sauf invasion pariétale de la sous-séreuse ou de l'intestin)	Envahit la séreuse ou les organes adjacents
----	---	--	--	---	---	---

NX

Les ganglions régionaux ne peuvent pas être évalués

NO

Pas de signe de métastase ganglionnaire

N1

Métastases ganglionnaires régionales

< 12
métastases
ganglionnaires
régionales

Métastases ganglionnaires régionales

N2	-	-	-	> 12 métastases ganglionnaires régionales Ou large masse mésentérique (> 2 cm)	-	-
Mx	Les métastases à distance ne peuvent pas être évaluées					
M0	Pas de <u>métastase</u> à distance					
M1	Métastases à distance M1a : métastases hépatiques uniquement M1b : métastases disséminées à au moins une localisation extra- <u>hépatique</u> M1c : métastases hépatiques et extra-hépatiques					

Classification de 2019

Toutes les NNE doivent être classées selon la classification de l'OMS, qui repose sur la différenciation histologique (TNE vs. CNE) et le grade tumoral, basé sur l'index de prolifération qui est mesuré par l'index Ki67 et l'indice mitotique. La dernière version datant de 2019 identifie la catégorie des TNE G3 dans toutes les localisations digestives (WHO Classification of Tumours. 2019).

Tableau 9 : Classification 2019 des Néoplasies Neuroendocrines selon l’OMS. Adapté et modifié d’après (WHO Classification of Tumours. 2019) [100]

	Ki67*	Indice mitotique**
Grade 1 (G1)	< 3%	< 2
Grade 2 (G2)	3% - 20%	2 - 20
Grade 3 (G3)	> 20%	> 20

	Grade	Différenciation
TNE G1	G1	Bien différencié
TNE G2	G2	Bien différencié
TNE G3	G3	Bien différencié
CNE***	G3	Peu différencié, à grandes ou petites cellules
MINEN		Néoplasie mixe neuroendocrine - non neuroendocrine

* L’index de prolifération Ki67 est déterminé par comptage d’au moins 500 cellules dans les régions de plus fort marquage (hot-spots).

* L’indice mitotique doit être exprimé comme le nombre de mitoses par 2 mm² (équivalent à 10 champs à fort grossissement à x40), déterminé par le comptage de 50 champs de 0,2 mm² (soit une aire totale 10 mm²). Le grade final est basé sur celui des deux indices de prolifération classant la lésion dans la catégorie de plus haut grade.

* Les CNE sont considérés comme de haut grade (G3) par définition.

Remarque : [77]

Les TNE peuvent être classées selon la localisation embryologique établie par Williams et Sandler en 3 groupes :

-Tumeurs développées à partir de l'intestin antérieur (foregut) : TNE œsophagiennes, TNE gastriques, TNE duodénales et jéjunales hautes, TNE pancréatiques, TNE de l'appareil respiratoire et TNE thymiques ;

-Tumeurs développées à partir de l'intestin moyen (midgut) : TNE jéjunales basses et iléales, TNE cœcales et TNE appendiculaires ;

-Tumeurs développées à partir de l'intestin postérieur (hindgut) : TNE coliques et rectales.

D'autres classifications établies par l'ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) qui regroupent d'expert endocrino ont été décrits en 2006 et en 2007.

Mais En pratique, la classification histologique de l'OMS est utilisée. Elle est associée à la classification par stades TNM comme habituellement pour les autres types de tumeurs malignes.

II.10 Diagnostic des TNE

La diversité des TNE rend le diagnostic complexe et nécessite l'utilisation de différentes méthodes et techniques. Le processus diagnostique commence souvent au cabinet médical du généraliste. Un diagnostic provisoire est établi sur la base des symptômes et des résultats des examens médicaux.

La diversité des symptômes peut parfois rendre difficile l'établissement d'un diagnostic précis. En cas de tumeurs fonctionnellement actives, les symptômes associés à la production accrue d'hormones peuvent cependant confirmer rapidement le diagnostic d'une tumeur neuroendocrine. Or en cas de tumeur fonctionnellement inactive et à croissance lente, le diagnostic ne peut être posé que si la tumeur provoque des troubles en raison de sa taille ou de sa localisation.

C'est pourquoi les diagnostics tels que le syndrome de l'intestin irritable, la maladie de Crohn ou encore une allergie, le syndrome anxiodépressif ou la ménopause sont souvent établis par erreur. On estime que dans certains cas, 5 à 10 ans peuvent se passer avant qu'une tumeur non fonctionnellement active soit finalement diagnostiquée.

Le diagnostic des TNE reste difficile et tardif car la maladie évolue lentement, les tumeurs primitives sont souvent de petites tailles et les symptômes sont peu parlants.

La démarche diagnostique repose sur l'étude clinique (reconnaitre les différentes présentations cliniques), le bilan hormonal (effectuer les dosages hormonaux et spécifiques), le bilan d'imagerie (imagerie conventionnelle et fonctionnelle) pour indiquer le bilan topographique et d'extension, le bilan anatomopathologique et l'enquête familiale (pour dépister les cas héréditaires)

II.10.1 Analyse anatomo-pathologique

Doit se faire par un prélèvement (une biopsie ou une chirurgie), Il affirme le diagnostic et précise, en plus, la différenciation de la tumeur. L'analyse pathologique permet notamment de classer la tumeur, de fournir des éléments pronostiques, de stadifier les TNM et de rechercher des éléments pouvant évoquer l'existence d'une maladie génétique.

La stadification des TNM est spécifique pour les TNE bien différenciés du tube digestif et sont identiques à celles des carcinomes de même localisation anatomique pour les TNE peu différenciés, du tube digestif, pancréatiques et pulmonaires.

Compte rendu anatomo-pathologique :

- Informations minimales qui doivent apparaître sur le compte rendu :

-Localisation anatomique ;

-Type de prélèvement ;

-Caractères macroscopiques (si disponibles) ;

-Nombres de tumeurs visibles (taille de chacune d'entre-elles).

- Arguments diagnostiques

Histologues : Tumeurs bien ou peu différenciés (en cas de carcinome peu différencié types à petites ou à grandes cellules) ;

Immunohistochimiques : chromogranine, synaptophysique.

- Grades histologiques

Les TNE doivent être classées selon la classification de l'OMS (différenciation histologique, index Ki67 et indice mitotique).

Les CNE doivent être caractérisées selon la classification TNM des cancers exocrines du même organe :

-Index mitotique : valeur absolue (à évoluer dans 2mm^2) ;

-Index Ki67 : valeur absolue (indiquer la technique d'immun détection et le mode de lecture, évaluer dans 500 à 2000 cellules selon les recommandations de l'OMS) ;

-Grade G1, G2 ou G3.

- Nombres de ganglions métastatiques examinés

-pT/pN : Indiquer clairement la classification utilisé (au minimum : TNM/UICC)

- Extension de la tumeur

-Invasion locale (invasion en profondeur dans la paroi digestive, invasion du tissu adipeux pré pancréatiques, envahissement d'organes voisins) ;

-Etat des limites, mesures des marges.

- Autres informations

-Autres facteurs histopronostics (emboles vasculaires, engainements péri nerveux si appendices extension au méso appendice, profondeur d'invasion, distance par rapport à la base) ;

-Lésions associés du tissu péri -tumoral.

II.10.2 Explorations biologiques [15]

Le bilan biologique mesure la production de certains marqueurs dans le sang, en particulier la chromogranine A. D'autres marqueurs seront éventuellement dosés dans le sang et les urines en fonction des symptômes ressentis par le patient, notamment les 5-Hydroxy Indol Acetic Acid (5-HIAA) dans les urines de 24 heures qui traduit une sécrétion de sérotonine par la tumeur. Ce marqueur peut également être mesuré par le sang. Des dosages spécifiques de l'insuline, du glucagon et de la gastrine peuvent orienter le diagnostic.

Dosages généraux

Les marqueurs tumoraux généraux sont des substances produites par la plupart des cellules tumorales des TNE-GEP et excrétées dans la circulation sanguine, telles que la chromogranine A, la pancréatine, la neurokinine A, l'énolase spécifique des neurones, la préprogastrine, le polypeptide pancréatique, la sérotonine et le 5-HIAA dans les urines.

✚ Chromogranine A plasmatique

La CgA est une glycoprotéine hydrosoluble contenue dans les vésicules sécrétoires des neurones et les cellules neuroendocrines. La glycoprotéine fait partie d'une famille de granines qui comprend également la chromogranine B et la chromogranine C et peut être clivée en plusieurs peptides plus petits, tels que la pancréastatine et la vasostatine. La distribution cellulaire de la CgA est ubiquitaire ce qui en fait un marqueur général des TNE. La CgA est exprimée dans l'hypophyse (à l'exception des cellules sécrétant la prolactine), la thyroïde et les parathyroïdes, dans les cellules du tractus digestif, le pancréas, les surrénales et les paraganglions, les seins et la prostate. La CgA est absente dans les muscles, le foie et le tissu adipeux.

C'est le marqueur biochimique général ayant les meilleures performances diagnostiques dans les TNE, bien que sa sensibilité diagnostique ne soit satisfaisante que pour les formes métastatiques (70-100%), en comparaison aux formes localisées (10-50%) et présente une spécificité de 95% si taux > 2N. (bien plus sensible et surtout plus spécifique que le dosage de neurone-spécifique énoïase)

Il existe de nombreuses causes de faux positifs, dont toutes les situations d'hyper-gastrinémie (inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), atrophie fundique, infection à H. pylori) et l'insuffisance rénale sévère. Il est conseillé de considérer une élévation de la chromogranine A uniquement en cas de gastrinémie normale.

Les IPP doivent être interrompus au moins 7 jours (préférentiellement 14 jours) avant de doser la chromogranine A, sauf chez les patients ayant un SZE chez qui les IPP ne doivent pas être arrêtés.

Tableau 10 : Potentiels (aliments et médicaments) causes de faux positifs et négatifs du dosage de la chromogranine A plasmique [34]

<i>Potentially causes</i>		
	<i>False-positive results</i>	<i>False-negative results</i>
Drugs	Acetaminophen Caffeine Fluorouracil Methysergide Naproxen Non-prescription serotonin Diazepam Ephedrine Glycerol guaiacolate Nicotine Phenobarbital	Acetylsalicylic acid Adrenocorticotropic hormone Levodopa Methyldopa Phenothiazines Ethyl alcohol Imipramine Isoniazid Monoamine oxidase inhibitors Tricyclic antidepressants
Foods	Avocado Bananas Eggplant Pineapple Plums Walnuts Plantain Tomato	

Acide 5-hydroxy-indolacétique (5HIAA) urinaire

La sérotonine (5-hydroxytryptophane) est synthétisée par les cellules entérochromaffines dans le tractus gastro-intestinal, puis métabolisée et excrétée dans l'urine sous forme de 5-HIAA. La sécrétion de sérotonine est la cause principale du syndrome carcinoïde.

Sa sensibilité (50-70%) et sa spécificité (90-100%) sont relativement élevées pour le diagnostic de TNE de l'intestin grêle et du côlon droit, et sont augmentées en cas de TNE métastatique et/ou fonctionnelle. Il ne devrait être mesuré que chez les patients ayant une TNE de l'intestin grêle (ou bronchique qui peut sécréter de la sérotonine), dans le cadre de la recherche d'une origine à des métastases isolées de TNE, pour documenter un syndrome carcinoïde, ou pour le suivi des patients avec une concentration initialement élevée.

Pour déterminer la concentration de 5-HIAA, l'urine doit être collectée pendant 24 heures dans un contenant spécial avec de l'acide acétique. Étant donné que de nombreux aliments contiennent de la sérotonine (tomates, noix, kiwi ou bananes), le patient doit respecter une alimentation particulière et renoncer au moins 48 heures avant la collecte d'urine à la consommation de tels produits (voir tableau ci-dessous) afin d'éviter l'obtention d'un résultat d'analyse erroné. Certains médicaments peuvent également provoquer un taux anormalement faible (aspirine) ou un taux faussement élevé (paracétamol). L'utilisation de ces médicaments doit donc être arrêtée à temps. Une seule analyse de 5-HIAA dans les urines ne fournit pas toujours suffisamment d'informations. La procédure doit donc parfois être répétée.

La concentration de la sérotonine ne doit plus être mesurée en raison d'un très grand nombre de faux positifs.

Tableau 11 : Aliments pouvant causer un résultat erroné du dosage de la 5HIAA urinaire du fait de leur teneur en sérotonine [40]



✚ Le NT-pro-BNP

Le taux de NT-proBNP peut être utilisé pour le dépistage et l'évaluation de la cardiopathie carinoïde.

✚ Dosages spécifiques

Les marqueurs spécifiques sont des substances spécifiques à la sécrétion de tumeurs neuroendocrines fonctionnelles (l'insuline pour l'insulinome, la gastrine pour le syndrome de Zollinger-Ellison, le VIP pour le VIPome, le glucagon pour le syndrome du glucagonome, etc...).

❖ Pour les TNE duodéno-pancréatiques fonctionnelles

Le dosage des hormones tels que la gastrine, l'Insuline, le VIP, le glucagon, le peptide C (épreuve de jeûne) ne doit pas être réalisés systématiquement, mais en fonction de la suspicion clinique d'un syndrome sécrétoire. Des tests dynamiques sont validés dans certains syndromes fonctionnels ;

En cas de suspicion de SZE : test à la sécrétine, à réaliser en centre expert car même de légères modifications des doses d'IPP exposent à un risque d'hémorragie et de perforation ;

En cas de suspicion d'insulinome : hypoglycémie et hyperinsulinisme inadaptée en l'absence de traitement hypoglycémiant (élévation de l'insuline, pro-insuline et peptide C) et/ou test de jeûne en centre spécialisé ;

Suspicion de syndrome de Cushing : cortisol libre urinaire des 24h, test de suppression à la dexaméthasone faible dose.

❖ Recherche d'un déficit en DPD par phénotypage (dosage de l'uracilémie)

Recherche d'un déficit en DPD par phénotypage (dosage de l'uracilémie) avant toute chimiothérapie contenant une fluoro-pyrimidine (5-fluorouracile (5FU) ou capécitabine) avec ajustement des doses de 5FU et capécitabine en cas de déficit partiel et contre-indication du 5FU et de la capécitabine en cas de déficit complet.

- ❖ Pour les paragangliomes et les phéochromocytomes on fait le dosage de la methanephrine urinaire
- ❖ Cancer médullaire de la thyroïde, le dosage de la calcitonie confirme la tumeur
- ❖ D'autres substances trouvent leur intérêt dans le suivi de TNE dérivées de l'intestin primitif antérieur (larynx, trachée, thymus) telle la sous-unité alpha de la BHCG

Dosages sériques non spécifiques en fonction du contexte : Calcémie (+/-PTH, PTHrp), phosphorémie, glycémie, bilan hépatique

Remarque

Il est important de noter qu'aucun des marqueurs tumoraux des TNE fonctionnelles actuellement disponibles n'est directement associé à la masse tumorale ou au degré d'agressivité de la tumeur.

Tableau 12 : Principaux syndromes sécrétoires, siège et dosages hormonaux [34]

Principales sécrétions hormonales	Nom du Sd sécrétoires correspondant	Clinique	Siège le plus fréquent	DOSAGE
Sérotonine	Sd carcinoïde	Diarrhée motrice, flush, Cardiopathie droite	Iléon, bronche	5 HIAA de 24h
Insuline	Insulinome	Triade de Whipple Prise de poids	Pancréas	Insulinémie Peptide C
Glucagon	Glucagonome	Erythème nécrolytique migrateur cachexie	Pancréas	Glucagon
Gastrine	Gastrinome	SZE: UGD récidivants Diarrhées volumogénique	Duodénum, pancréas	Gastrine Test à la sécrétine
VIP	Vipome	Diarrhée hydrique Flush, Diabète	Pancréas, Phéo	VIP
Somato- statine	Somatostatino- me	Diabète Lithiase vésiculaire Stéatorrhée	Pancréas, duodénum, Bronche	somatostatine
Non sécrétant	Sd tumoral	Sx compression/masse/...		Cg A

Examen d'imagerie

Les examens d'imagerie ont pour objectif de rechercher le siège initial de la tumeur, de faire un bilan d'extension puis de suivre l'évolution de la tumeur. Ils consistent en des examens d'imagerie conventionnelle (échographie, scanner, IRM) et des examens endoscopiques.

Il existe également des examens plus spécifiques : examens d'imagerie métabolique comme la scintigraphie (indium-111, Tc-99m) ou la TEP-DOTATOC des récepteurs de la somatostatine ou la TEP au ¹⁸F-DOPA et la TEP au ¹⁸F-FDG...

II.10.3 Imagerie conventionnelle

✚ Scanner/ Tomodensitométrie (TDM)

Il permet d'obtenir une série d'images du corps en utilisant les rayons X à faible dose. Cet examen, réalisé après injection intraveineuse d'un produit de contraste permet de rechercher et de caractériser la tumeur et également de faire le bilan d'extension de la maladie. On distingue :

- Scanographie abdominopelvienne avec injection de produit de contraste avec des acquisitions au temps artériel tardif (30 secondes) puis au temps veineux portal (70-90 secondes), car certaines TNE fortement vascularisées ne sont visibles qu'à l'une ou l'autre de ces deux phases ;
- Scanographie thoracique en cas de tumeur métastatique ou localement avancée (T4, N1), si la tumeur primitive n'est pas connue, en cas de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (MEN1), ou si des effets secondaires pulmonaires surviennent ultérieurement

✚ Imagerie par Résonance Magnétique/ IRM

Elle crée des images à l'aide d'un aimant très puissant. Cet examen est réalisé après injection intraveineuse d'un produit de contraste. Il apporte des renseignements complémentaires à ceux fournis par le scanner notamment sur le foie et les os. Permet également de visualiser les plans de coupe des tissus,

- IRM avec injection de gadolinium et séquences de diffusion, qui est plus sensible que la scanographie pour la détection des métastases hépatiques et osseuses.
- Une IRM abdominopelvienne est recommandée en association une scanographie thoraco-abdominopelvienne afin de réaliser une recherche exhaustive de métastases. Si les métastases hépatiques ne peuvent être visualisées qu'en IRM, alors elle peut être utilisée comme principale modalité de suivi ;
- Une IRM (ou une scanographie) cérébrale est recommandée en présence de symptômes évocateurs de métastases cérébrales, qui sont néanmoins rares dans les NNE, même en cas de CNE (4% des patients. Bien que recommandée par l'ENETS, la réalisation systématique d'une IRM cérébrale dans le bilan initial des CNE métastatiques n'est pas consensuelle ;
- Une IRM rachidienne ou corps-entier peut être réalisée chez les patients ayant des métastases hépatiques, afin d'identifier d'autres localisations métastatiques (en particulier osseuses ou péritonéales). Sa principale limite est son accessibilité réduite. Ses performances diagnostiques semblent similaires à celles de la tomographie par émission de positons (TEP) au Ga-DOTA (respectivement 91% vs. 92%) mais pourraient être supérieures concernant les métastases hépatiques (respectivement 99% vs. 92%) et les métastases osseuses (respectivement 96% vs. 82%).

Remarque :

L'objectif de ces méthodes consiste principalement à évaluer, avant une possible intervention, la localisation anatomique exacte de la tumeur primaire et à détecter les éventuelles métastases (taille, nombre et localisation) dans les ganglions lymphatiques ou dans le foie. La performance de ces méthodes dépend de la taille et de la localisation des tumeurs. Les tumeurs mesurant moins de 0,5 cm de diamètre ne sont correctement localisées que dans environ 10% des cas. D'autre part, l'utilisation de nouvelles séquences IRM (par ex. imagerie de diffusion) et de produits de contraste spécifiques au foie a permis d'augmenter la sensibilité de l'IRM pour la détection de petites métastases hépatiques. Bien que l'IRM du foie semble plus sensible que la TDM, les informations fournies par la TDM peuvent parfois compléter une IRM, notamment concernant le thorax.

Echocardiographie

Elle doit être réalisée à la recherche d'une cardiopathie carcinoïde, chez les patients ayant une TNE de l'intestin grêle métastatique fonctionnelle ou non, ou en cas de syndrome carcinoïde, ou de taux élevé du 5HIAA urinaire, ou de taux élevé de NT-pro BNP.

Elle devrait être réalisée par un cardiologue ayant une expérience dans le dépistage et le traitement de la cardiopathie carcinoïde.

Echographie

L'échographie est un examen non invasif c'est à dire qu'il est totalement indolore. C'est une méthode d'imagerie médicale utilisant les ultrasons (ondes sonores à haute fréquence) pour visualiser une partie interne du corps. Les échos des ondes sonores sont enregistrés et convertis en images par un ordinateur qui les traduit par une image reconstituée sur un écran. Il n'y a aucune exposition aux radiations au cours de cet examen. Cette technique permet de mettre en évidence des tumeurs dont la taille est supérieure à 1,5 cm. Elle permet aussi d'examiner les organes de la région.

L'échographie abdominale est l'examen de première intention. Elle peut suffire au diagnostic dans les cancers de la tête du pancréas où elle montre une dilatation de l'ensemble des voies biliaires et éventuellement la tumeur.

L'échographie permet d'estimer si le cancer s'est étendu au-delà du pancréas et montre des métastases hépatiques évidentes.

Cependant, l'échographie n'est pas assez sensible dans environ 20 % des cas pour voir la tumeur.

Endoscopie digestive

Elles permettent d'explorer le tube digestif et l'arbre respiratoire.

Une endoscopie œsogastroduodénale est recommandée chez les patients ayant :

-une TNE gastrique, afin de réaliser de multiples biopsies antrales et fundiques dans le cadre du bilan étiologique (aspect d'atrophie fundique avec hyperplasie des cellules neuroendocrines en cas de maladie de Biermer, arguments pour un syndrome de Zollinger-Ellison (SZE), présence d'*Helicobacter pylori*) ;

-un SZE, à la recherche de gastrinomes duodénaux et de TNE fundiques de type 2, et pour vérifier la guérison des érosions et ulcères peptiques ;

-une NEM1, à la recherche d'arguments pour un SZE et des TNE gastriques et/ou duodénales.

Echoendoscopie (EE)

L'échoendoscopie (EE) est recommandée dans les situations suivantes, en l'absence de métastases :

-TNE gastriques d'allure résécable, à l'exception des petites TNE fundiques de type 1 < 10 mm, afin d'évaluer la taille tumorale, l'invasion pariétale et les ganglions régionaux ;

-TNE duodénales ou péri ampullaire, quelle que soit la taille, d'allure résécable, afin d'évaluer la taille tumorale, l'invasion pariétale et les ganglions régionaux ;

-TNE rectales paraissant résécables, afin d'évaluer la taille tumorale, l'invasion pariétale et les ganglions régionaux avant résection ; ou en bilan d'extension après une résection d'emblée, afin d'évaluer les ganglions régionaux et la possibilité de tumeur résiduelle, à l'exception de celles mesurant ≤ 10 mm sans facteur prédictif de métastases (T1, G1, pas d'invasion lymphovasculaire) réséquées en totalité ;

-TNE pancréatiques paraissant résécables, afin d'évaluer la taille tumorale, les rapports de la tumeur aux vaisseaux et au canal pancréatique principal, la prise de contraste après injection de produit de contraste et pour guider des biopsies tumorales. Néanmoins, l'EE et la biopsie EE-guidée ne sont pas recommandées systématiquement dans les situations où leurs résultats ne sont pas susceptibles de faire changer la prise en charge ;

-Syndrome sécrétoire (mis en évidence par la clinique et la biologie) évoquant une TNE duodéno-pancréatique fonctionnelle, avec une imagerie morphologique normale ;

-Chez les patients ayant une NEM1 suspectée ou prouvée, à la recherche de TNE pancréatiques et/ou duodénales qui sont volontiers multiples, et de gastrinomes en cas de SZE.

Iléo-coloscopie

Une iléo-coloscopie est recommandée chez tous les patients ayant une TNE iléale, colique ou rectale, en raison du risque de TNE digestive et/ou d'adénome/adénocarcinome colique ou rectal synchrones

Biopsie

Lors d'une biopsie, le médecin prélève des tissus ou des cellules du corps afin qu'ils soient analysés en laboratoire. Le rapport du pathologiste indiquera s'il y a ou non des cellules cancéreuses dans l'échantillon. Les cellules ou les tissus sont aussi examinés afin de déterminer les caractéristiques de la tumeur, comme le type d'hormone qu'elle libère et la rapidité avec laquelle les cellules se divisent et se développent.

Le type de biopsie pratiqué dépend de l'emplacement de la tumeur. Les biopsies effectuées pour diagnostiquer les TNE incluent celles qui suivent.

Lors d'une biopsie à l'aiguille fine (BAF), on utilise une aiguille très fine et une seringue pour enlever des cellules, du tissu ou du liquide dans une région anormale ou une masse. On peut y avoir recours pour faire un prélèvement dans une masse qui pourrait être une TNE.

Lors d'une biopsie par forage, on utilise une aiguille creuse ou une sonde pour prélever du tissu. Ce type de biopsie permet de retirer un plus gros échantillon qu'une BAF, donc on y a souvent recours lorsqu'on doit effectuer d'autres examens sur la tumeur.

La biopsie endoscopique permet d'enlever une petite quantité de tissus ou une masse pendant une endoscopie. On y a le plus souvent recours pour les tumeurs dans le tube digestif ou un poumon.

II.10.4 Recherche d'une prédisposition génétique

Certaines TNE sont observées dans le cadre d'une maladie génétique, essentiellement les tumeurs d'origine duodéno pancréatiques ou thymiques bien différenciées. Celle-ci sera évoquée après analyse des antécédents personnels et familiaux et confirmée par l'analyse génétique dont l'objectif est de rechercher le dysfonctionnement d'un gène. Cet examen est obtenu par simple prise de sang après consentement écrit du patient. Une enquête familiale sera ensuite effectuée.

La NEM1 étant le syndrome de prédisposition héréditaire le plus fréquemment associé aux TNE duodéno-pancréatiques, elle devrait être systématiquement évoquée.

La possibilité d'un syndrome de prédisposition (NEM1, VHL) devrait toujours être évoquée en cas de TNE duodéno-pancréatique :

- isolée (pas d'autre atteinte évocatrice d'un contexte syndromique) mais associée à un antécédent familial de TNE duodéno-pancréatique ;
- isolée et sporadique (pas d'antécédent familial évocateur) mais âge < 50 ans, TNE duodéno-pancréatiques multiples et/ou présence d'un syndrome de Zollinger-Ellison ;
- D'autres syndromes de prédisposition (neurofibromatose de type 1, sclérose tubéreuse de Bourneville, mutations de BRCA1/2) peuvent prédisposer au développement de TNE duodéno-pancréatiques ; ces situations sont néanmoins exceptionnelles.

L'hyperparathyroïdie liée à la NEM1 a une pénétrance de près de 100% à l'âge de 60 ans et doit être cherchée en dosant la calcémie (corrigée sur l'albumine) ou la calcémie ionisée, la calciurie des 24h, et le dosage sanguin du phosphore, de la parathormone et de la vitamine D

La recherche d'une prédisposition génétique est inutile pour les tumeurs suivantes :

Œsophagienne, appendiculaire, jéjuvale, rectale, colique, gastrique (sauf si SZE associé) et carcinome peu différencié quelle que soit la localisation.

II.10.5 Imagerie nucléaire

L'analyse du phénotype neuroendocrine et le concept d'agents diagnostics ne sont pas récents en médecine nucléaire. Les biomarqueurs exprimés par les cellules tumorales représentent des cibles potentielles pour des médicaments radiopharmaceutiques (MRP) utilisés pour l'imagerie moléculaire, scintigraphie et la tomographie par émission de positons (TEP) ou les applications thérapeutiques appelées radiothérapies internes vectorisées (RIV) ou plus récemment radiothérapies moléculaires.

Sur la dernière décennie, l'imagerie hybride s'est imposée en médecine nucléaire permettant la fusion en un même examen de l'imagerie fonctionnelle et de l'imagerie morphologique du scanner à rayons X. Cette fusion d'images permet de mieux localiser l'atteinte lésionnelle et d'améliorer la spécificité et la sensibilité de l'imagerie fonctionnelle.

L'imagerie moléculaire peut être définie comme la visualisation non invasive et en temps réel des événements biochimiques et moléculaires au niveau cellulaire. En général l'imagerie moléculaire implique une instrumentation spécialisée, utilisée seule ou en combinaison avec des agents d'imagerie ciblés, pour visualiser les caractéristiques des tissus et/ou les marqueurs biochimiques. Les données générées par les études d'imagerie moléculaire permettent de mieux comprendre les caractéristiques biologiques des pathologies et de fournir des informations sur les mécanismes de la maladie.

Les différences de sensibilité de ces nouveaux radiopharmaceutiques en fonction des types tumoraux témoignent du caractère morpho fonctionnel de ce type d'imagerie et leurs performances sont encore à l'étude. Les stratégies d'utilisation ne sont donc pas encore consensuelles. Pour le diagnostic de localisation des tumeurs primitives et de leurs métastases, le choix des radiopharmaceutiques est guidé par la sensibilité des examens en fonction du site et du caractère fonctionnel des tumeurs.

Le choix des radiopharmaceutiques à utiliser dépend de la question clinique, du typage histologique précis des lésions, des mécanismes de fixation des radiopharmaceutiques, de la dosimétrie des examens, de la disponibilité, du coût et des autorisations de mise sur le marché des radiopharmaceutiques. La dose efficace par examen scintigraphique gamma ou TEP varie selon le radiopharmaceutique et l'activité administrée et il faut y ajouter l'exposition due aux tomodesitométries de repérage sur toute la zone explorée.

Le choix du traceur tient compte aussi de facteurs liés à la tumeur comme la localisation de la tumeur primitive, le type de sécrétion, le degré de différenciation, l'index de prolifération ou le grade histopronostique (classification de l'Organisation mondiale de la santé [OMS] 2010) quand ils sont connus. La question clinique et l'impact attendu des examens sur la prise en charge du patient sont également des éléments primordiaux pour déterminer l'exhaustivité du bilan.

La Figure 29 résume les indications des examens d'imagerie fonctionnelle pour une prise en charge personnalisée des TNE-GEP. Les mécanismes de captation et de rétention cellulaires des principaux MRP utilisés pour l'exploration des TNE-GEP sont illustrés sur la Figure 30.

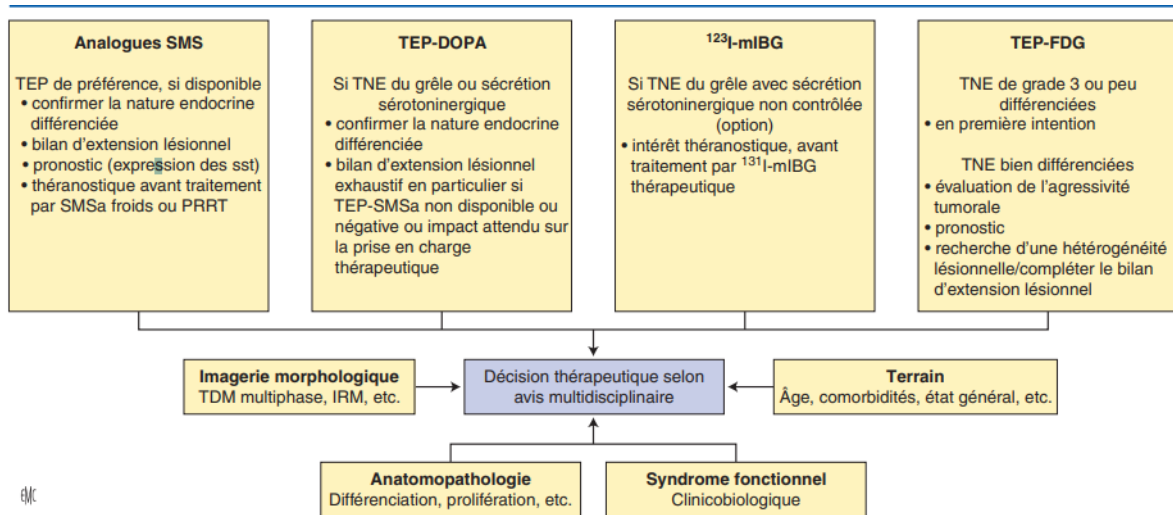


Figure 29 : Indications des examens d'imagerie fonctionnelle pour une prise en charge personnalisée des tumeurs neuroendocrines gastro-entéropancréatiques (TNE-GEP). [5]

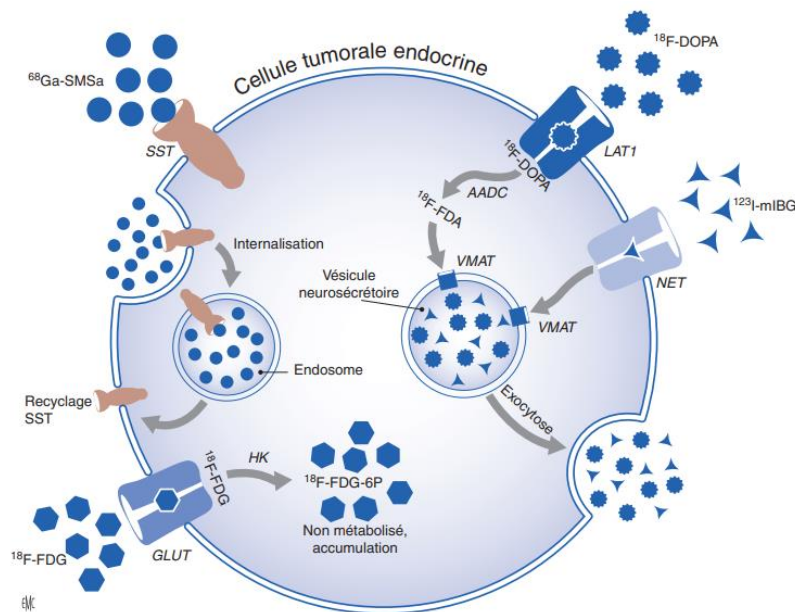


Figure 30 : Mécanismes de captation et de rétention cellulaires des principaux médicaments radiopharmaceutiques utilisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines gastro-entéropancréatiques. [5]

II.10.5.1 Les différentes techniques

La scintigraphie est une imagerie par émission de rayonnements γ (le rayonnement vient du patient après injection du traceur appelé radio-pharmaceutique) et non une imagerie radiographique par transmission (imagerie par rayonnement où les rayons sont à l'extérieur et traversent le patient).

La plupart de ces radiotraceurs à visée diagnostique sont développés sur la base de radionucléides émetteurs de rayonnement gamma (γ) détectés par des gamma-caméras.

Certains radionucléides peuvent être indirectement source de rayonnements (γ) ; il s'agit des émetteurs de positons (β^+).

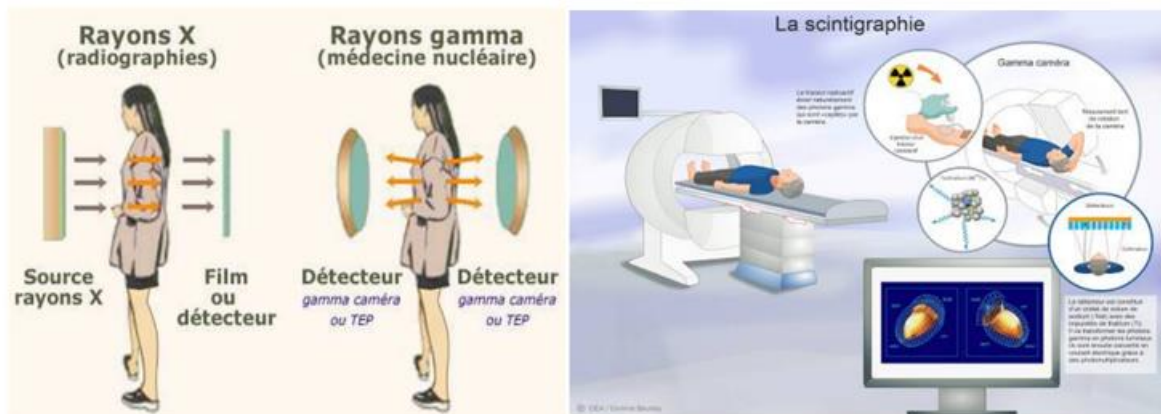


Figure 31 : Schéma du processus d'acquisition d'une Scintigraphie (interaction des photons avec la matière (γ)) [8]

La gamma caméra

Afin de produire des images scintigraphiques, on utilise une gamma camera (appelée aussi Anger camera en référence à son inventeur H. Anger). La gamma camera est utilisée pour obtenir des images à partir des rayons gamma émis par des matières radioactives.

Le rayonnement gamma (γ) se caractérise par la désexcitation du noyau pour donner un noyau résiduel final possédant le même nombre de protons et de neutrons, que le noyau excité initial, mais la masse du noyau est inférieure. Très pénétrants, ils peuvent traverser des épaisseurs importantes de la matière.

La caméra possède un collimateur, un détecteur de scintillation (appelé aussi détecteur de cristal car il est fait d'un matériau de structure cristalline), plusieurs photomultiplicateurs, des circuits logiques de position et un ordinateur pour l'analyse des données.

Le processus est le suivant : après absorption des rayons gamma par le collimateur (ce qui permet de déterminer l'origine du photon et la position correcte du rayon sur le détecteur à scintillation), les photons gamma interagissent avec le cristal du détecteur de scintillation (généralement de l'iodure de sodium et une petite quantité d'interaction), et libèrent ainsi de l'énergie vers le cristal par effet photoélectrique. Les photoélectrons émis ont suffisamment d'énergie pour provoquer la décharge de nombreux autres électrons dans le cristal. Pour

chaque photoélectron déchargé, un photon fluorescent (dans le domaine bleu-violet) est émis. Alors on a une gerbe de photons : c'est du scintillement.

Le tube photomultiplicateur traite immédiatement la petite quantité de lumière émise par le détecteur et son but est de l'amplifier. Après l'amplification, le circuit logique de position commence à fonctionner, ce qui déterminera la position exacte de chaque scintillation dans le détecteur. Finalement, et grâce à l'ordinateur d'analyses de données, l'image pourra être créée.

En utilisant la gamma camera, on peut obtenir plusieurs types d'images : des images statiques dont la durée d'acquisition peut varier de 1 à 20 min (scintigraphie plane), des images dynamiques qui permettent, par exemple, de voir la circulation du traceur injecté, des balayages du corps entier, des images tomographiques où l'enregistrement se fait autour d'un axe en permettant une reconstruction ultérieure 3D (TEP ou TEMP), et des images synchronisées comme celles de l'électrocardiogramme en obtenant une visualisation en mouvement et en 3D de la contraction du cœur (imagerie hybride).



Figure 32 : Photographie d'une gamma caméra [83]

Tomographie par émission de positons

La tomographie par émission de positons (TEP/PET en anglais) est une autre méthode d'obtention d'images nucléaires basée sur la détection de photons, mais cette fois, les photons sont générés par l'interaction entre les positrons et les électrons. Énergie faible, Lorsque cela se produit, les deux particules disparaissent sous forme de deux photons gamma.

Le rayonnement β^+ est caractérisé par transformation d'un proton en neutron et émission d'un électron positif ou positon qui dès qu'ils se recombinent avec des électrons chargés positivement s'annihilent mutuellement pour se transformer en énergie sous la forme de deux photons γ de 511 KeV s'éloignant de façon linéaire dans les directions opposées.

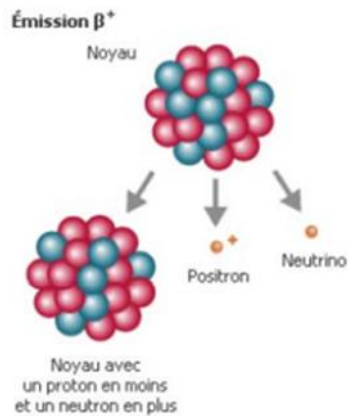


Figure 33 : schéma de désintégration β^+ (Teillac, J., & Chetioui, A. 2004)

Une fois que le traceur est injecté dans le corps du patient, généralement par injection intraveineuse, les atomes radioactifs se désintègrent pour produire des positrons. Ils parcourent le corps de quelques millimètres avant de se combiner avec des électrons. Ces deux particules s'annihilent et émettent simultanément deux photons gamma en ligne droite et dans deux directions opposées. La paire de photons est collectée par l'anneau de détection de la caméra à positons située autour du patient. Différentes désintégrations d'un même site (une de chaque côté) se croisent par une droite dont le point d'intersection correspond à la zone d'émission. D'une part, cette fonction permet de positionner très précisément le traceur dans le corps, et d'autre part, elle peut faire de l'imagerie par tomographie par émission de positons une méthode quantitative.

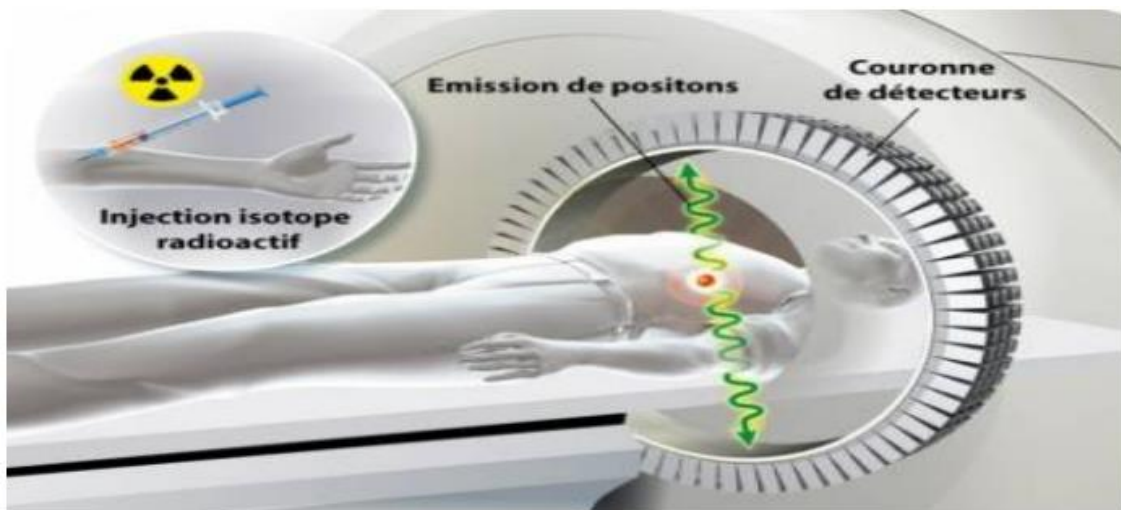


Figure 34 : Appareil de PET/CT [13]

Toutes les données sont enregistrées, analysées et converties mathématiquement. L'algorithme de correction est utilisé pour considérer la diffusion et l'absorption des rayons gamma (photons) par les tissus. Une fois ces opérations terminées, la position du traceur radioactif dans la « tranche » de l'organe examiné peut être reconstituée par un ordinateur. En combinant des tranches consécutives, nous pouvons obtenir des Images tridimensionnelles(3D). Par la suite, un modèle mathématique est utilisé pour convertir la valeur locale de la radioactivité en

paramètres tels que le débit sanguin, la vitesse de réaction chimique et la densité des récepteurs des neurotransmetteurs.

Le traceur couramment utilisé est le ^{18}F -fluorodésoxyglucose : fluor (^{18}F) qui est obtenu en introduisant des ions au centre du cyclotron, dans le champ d'accélération. Sous l'action combinée d'un champ magnétique et d'un champ électrique, les ions décrivent une trajectoire en spirale. Tournant à vitesse angulaire constante, les protons sont accélérés. Ils sont ensuite extraits de l'accélérateur et conduits jusqu'au cibles (eau enrichie en oxygène-18). La réaction nucléaire (action des protons accélérés sur l'oxygène- 18) engendre la formation du Fluor-18. Une fois produit le fluor 18 est incorporé par radiochimie dans une molécule de glucose : le FDG

Le marquage du ^{18}F se fait par une liaison simple aux ligands par une réaction de substitution nucléophile (ou la fluoration nucléophile). Cette méthode permet de produire une grande variété de radiopharmaceutiques avec des activités plus spécifiques.

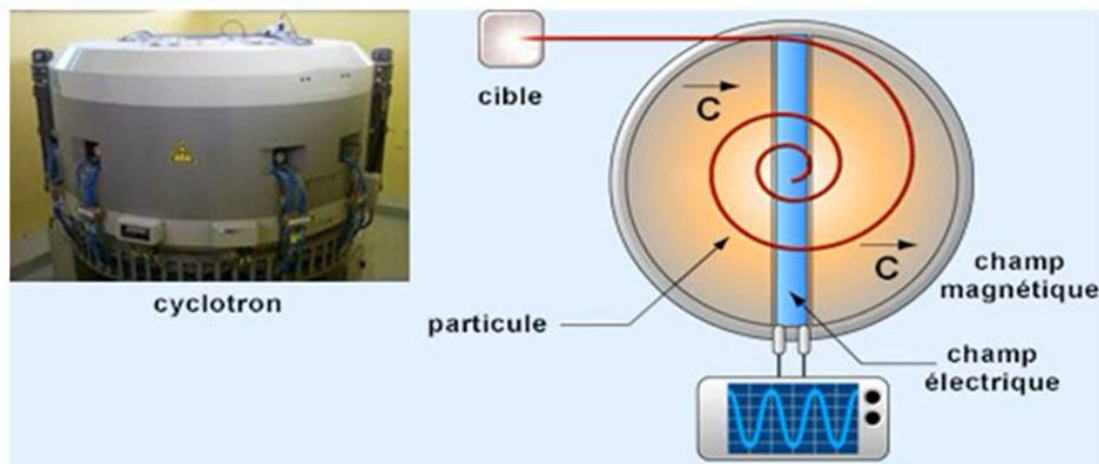


Figure 35 : schéma d'un cyclotron et de son principe (AIEA[https://www.iaea.org > news center > news >](https://www.iaea.org/news-center/news))

II.10.5.2 Les radiopharmaceutiques

II.10.5.2.1 Définition

Un produit radiopharmaceutique est défini comme « tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales sous forme de générateur, trousse ou précurseur »

Ces médicaments sont également dénommés radiotraceurs. Ils sont composés d'un radionucléide ou isotope radioactif, appelé marqueur, qui permet de visualiser la localisation du vecteur et d'une molécule vectrice, également appelée vecteur, ligand ou substrat, qui se concentre dans le tissu ou l'organe à étudier.

Les radiopharmaceutiques peuvent être utilisés seuls ou liés à des vecteurs par l'émission radioactive. Seuls, sous une forme chimique simple et jouent alors le double rôle de vecteur et de marqueur. Liés à des vecteurs spécifiques d'un organe, d'une fonction physiologique ou

d'une pathologie : molécules organiques, anticorps monoclonaux, cellules sanguines, particules (colloïdes, microsphères) ...

Ce sont soit des spécialités pharmaceutiques livrées prêtes à l'emploi, soit des préparations (magistrales ou hospitalières) réalisées à partir de trousseaux, précurseurs et de générateurs.

Les radiopharmaceutiques sont utilisés à 95% à des actes diagnostiques, ils se présentent sous forme de sources non scellées, destinées à être administrées par voie parentérale le plus souvent.

II.10.5.2.2 Production des radionucléides

Les radiopharmaceutiques sont produits à partir :

Des produits de fission de l'uranium (réacteur nucléaire) ;

L'activation neutronique (réacteur nucléaire) ;

Du Cyclotron (accélérateur de particules circulaires) ;

Des Générateurs de radionucléide ;

Des Accélérateurs de particules linéaires (en cours d'étude).

Critères de choix des radionucléides [49] [63] [84]

a) Nature du rayonnement émis pour le diagnostic

Le rayonnement émis par le radionucléide utilisé comme marqueur doit, d'une part, être détectable par des dispositifs externes de détection et, d'autre part, ne pas être nocif pour l'organisme.

Le choix du médicament radiopharmaceutique à usage diagnostique se fait entre des radioéléments émettant principalement des rayonnements γ ou β^+ pénétrants et peu ionisants (détection externe permettant des explorations fonctionnelles) sont utilisés comme marqueur pour l'imagerie en Médecine Nucléaire.

Les rayonnements β^+ bien qu'ils ne parcourent pas un long chemin dans l'organisme (de l'ordre de quelques mm), peuvent donner lieu à un signal détectable. Ils ont une énergie de 511 KeV. Et les photons se prêtent bien à une détection externe puisqu'ils sont suffisamment pénétrants pour traverser l'organisme, ils ont une énergie comprise entre 50 et 600 KeV.

b) Énergie du rayonnement

Le radioélément doit posséder une énergie :

- Suffisamment importante (> 20 keV) pour ne pas être absorbée par les tissus et permettre la détection des lésions ou organes profonds ;

- Pas trop grande (< 600 keV) pour permettre une détection optimale. L'énergie, pour être adaptée aux gamma-caméras, doit être idéalement comprise entre 100 et 300 keV.

c) Période physique :

Pour être utilisables en Médecine Nucléaire, les radioéléments doivent avoir une période physique suffisamment longue pour permettre une exploration correcte d'un organe ou l'étude

d'un métabolisme mais aussi suffisamment courte pour ne pas entraîner une irradiation excessive du patient, inutile et nuisible.

Les périodes physiques des radioéléments les plus couramment utilisés en Médecine Nucléaire vont de quelques heures à quelques jours.

Remarque : ces caractéristiques physiques (nature et énergie du rayonnement, période physique), importantes à prendre en considération dans le choix d'un radioélément, conditionnent la dosimétrie, la gestion des déchets et la radioprotection à mettre en œuvre.

d) Activité spécifique

L'activité spécifique du radiotraceur est le rapport entre l'activité du radionucléide et la masse totale de l'échantillon, et s'exprime en Becquerels (Bq) ou en curie (Ci) par mole (ou gramme).

La radioactivité spécifique ne doit pas être :

- Faible : dans ce cas le seuil de détection ne sera pas atteint
- Forte : dans ce cas, il se produira une radiolyse, ce qui engendre des impuretés et par conséquent, la molécule perd sa spécificité vis-à-vis du récepteur auquel elle est destinée.

1Bq = 1 désintégration par seconde 1Ci = 3,7.10¹⁰ Bq

La radioactivité spécifique maximale est atteinte lorsque le radionucléide est pur, inversement proportionnelle à sa période, elle est généralement évaluée pour une mole

$$RAS_{\max} (Bq.mol^{-1}) = \frac{\ln 2 \times 6.023.10^{23}}{T_{1/2}} \qquad RAS_{\max} (Ci.mol^{-1}) = \frac{\ln 2 \times 6.023.10^{23}}{T_{1/2} \times 3.7.10^{10}}$$

(T_{1/2} en sec)

e) Radiotoxicité

La radiotoxicité mesure le danger présenté par une substance radioactive. Elle concerne uniquement les irradiations internes qui sont nocives pour l'organisme car n'étant pas protégé contre les émetteurs alpha et bêta, les gammas étant moins dangereux car déposant leur énergie d'une manière diluée et une fraction s'échappant sans avoir interagi.

Cette radiotoxicité dépend de la nature des particules émises, de leur énergie, du taux de fixation et de la cinétique d'élimination de ce radionucléide.

Il faut donc prendre en compte la façon dont les produits radioactifs sont éliminés ou fixés par le corps, la nature des rayonnements et le temps de désintégration.

f) Pureté

- Pureté Radionucléide

Correspond au rapport entre la radioactivité attribuable au radionucléide et la radioactivité totale attribuable à tous les radionucléides, autres que celui souhaité, éventuellement présents dans la préparation.

Les monographies décrivent la pureté radio nucléaire (exprimés en pourcentage dans la plupart des cas) souhaitée avec les limites des impuretés radioactives et les spectromètres gamma servent le plus souvent comme instrument de détection de ces puretés

Ces impuretés radionucléides proviennent généralement lors de la production (irradiation) ou après désintégration et ne peuvent pas être séparés par un processus chimique.

Un radionucléide présent en très faible quantité, peut entraîner une importante radiotoxicité d'où l'importance d'identifier et de doser les radionucléides parasites.

Les Impuretés peuvent entraîner une irradiation non désirée du patient et être à l'origine d'images de mauvaise qualité

- Pureté Radiochimique

Le rapport, exprimé en pourcentage, de l'activité du radionucléide considéré, qui se trouve présent dans la source sous la forme chimique indiquée, à l'activité totale de ce même radionucléide présent dans la source. Cette notion est importante car bon nombre de nucléides ont tendance à s'oxyder ou à s'hydrolyser lorsque le pH de la solution augmente. Les réactivités de ces formes oxydées ou hydrolysées sont naturellement différentes de celle de la structure initiale ; la spécificité des directions chimiques, utilisant ce nucléide sera donc altérée par la présence de ces impuretés.

La méthode de calcul de la pureté chimique est la suivante :

$$\text{PRC} = [\text{activité radionucléide} / \text{activités (radionucléide + impuretés)}] \times 100$$

Cette pureté doit être est > à 95%

Elle est déterminée à l'aide d'une chromatographie liquide couplé à un détecteur de radioactivité, chromatographie sur couche mince ou une chromatographie Sep pack®.

Les impuretés radiochimiques peuvent provenir lors de la production du radionucléide, des traitements chimiques ultérieurs, d'une séparation incomplète ou d'une altération chimique en cours de conservation.

Les entités chimiques vont être éluées différemment en fonction de leurs propriétés physicochimiques (poids moléculaire, degré d'ionisation...), (Ex : rapport Iodure I-/Iodate IO₃)

- Pureté Chimique

Les radionucléides sont souvent inclus dans une structure organique ou minérale, la pureté chimique évalue le degré de pureté de cette structure. Le radioisotope est généralement produit en quantité très faible, souvent de l'ordre du nano-mole ou du milli-mole, il est donc nécessaire d'utiliser pour la mise en solution des solvants de pureté très élevée et exempte, en particulier, de traces d'oxydant ou de réducteur.

Elle est souvent couplée à la pureté radiochimique et est mesurée par chromatographie liquide haute performance. La détection peut être basée sur l'absorbance UV de chaque pic séparé. Chaque pic correspond à une formule chimique précise et les impuretés non radioactives peuvent alors être visualisées. Un taux élevé des impuretés chimiques peut provoquer : une

Toxicité et/ou interaction non souhaitée, une altération du marquage (trop de Tc-99m libre non couplé) ou une modification de la biodistribution

Exemple : Recherche d'aluminium dans les éluats du générateur de ^{99m}Tc

La recherche et la détermination se fait par une réaction colorimétrique (réaction au chromazurol) avec comparaison à un témoin et le taux d'aluminium doit être inférieur à 5 mg/L.

Sa présence témoigne d'une altération de la colonne du générateur.

g) Autres critères

La sélection d'un radionucléide à but diagnostique résulte d'un compromis entre ses caractéristiques nucléaires, sa disponibilité liés aux couts de production mais aussi son prix de revient qui découle de sa polyvalence d'utilisation être obtenus les plus purs possible, être disponibles et peu onéreux.

Tableau 13 : Résumé des caractéristiques du radionucléide [64]

CARACTÉRISTIQUES DU RADIONUCLÉIDE IDÉAL	
Caractéristique	Exigence
Mode de décroissance	Capture électronique ou transition isomérique : - pas d'émission particulaire - émission γ
Énergie du rayonnement γ	Comprise entre 100 et 250 keV Monoénergétique
Période physique (T_p)	Telle que la T_p corresponde à $\approx 1,5$ fois la durée de l'examen Permet une utilisation à long terme (réduction des coûts)
Réactivité chimique/biochimique	Se lie à plusieurs pharmaceutiques Marquage stable <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>
Mode de production/entraîneur	Cyclotron Produit de fission nucléaire Générateur - absence d'entraîneur
Pureté radionucléidique	Absence de radiocontaminants, surtout les émetteurs de β^- ou à longue période
Pureté radiochimique	Forme chimique appropriée pour le marquage d'un pharmaceutique propice aux études cliniques
Coût	Aussi faible que possible pour en favoriser l'utilisation (trop dispendieux : réservé pour les cas spéciaux)
Disponibilité	Produit sur place (générateur) ou dans un site de production rapproché, selon la période physique du radionucléide

II.10.5.2.4 Molécules vectrices [57] [85] [97]

Définitions et mode de production

Les vecteurs, sont des molécules non radioactives dites "froides", commercialisées sous forme de trousse, correspondant à un ensemble de substances stériles, apyrogènes et préconditionnées. Ce sont des préparations stériles contenant une ou plusieurs molécules vectrices (ligands) destinées à être marquées par un radionucléide provenant d'un éluat de générateur ou d'un précurseur radiopharmaceutique, d'agents réducteurs et autres excipients comme des agents antioxydants, des tampons, des agents chélatants, des agents gonflants, agents solubilisant et autres.

Elles sont stérilisées le plus souvent par filtration stérilisant (diamètre de filtre $< 0,22\mu$). Les vecteurs, se présentent le plus souvent sous forme de flacons en verre fermés sous azote ou argon, contenant un lyophilisat.

Ils sont produits classiquement par voie chimique ou biologique et après marquage par un radionucléide choisi, donnant naissance à un médicament radiopharmaceutique. En fonction de la molécule vectrice utilisée (molécule organique, peptide de synthèse, anticorps monoclonaux, cellules sanguines...), le médicament radiopharmaceutique aura un certain tropisme pour un organe ou une fonction à visualiser (diagnostic) ou à irradier (thérapie).

La durée de conservation de kits est généralement supérieure à 1 an. Il est important que le stockage des kits réponde aux conditions spécifiques (température, humidité) indiquées sur l'emballage, car le marquage radioactif dépend de l'intégrité des constituants du kit froid.

Les procédures de marquage ont été considérablement facilitées par la préparation des trousse (Kits). Les trousse stériles de marquage contenant les ingrédients chimiques sous forme lyophilisée sont disponibles et utilisées pour la préparation des radiopharmaceutiques technétisés. La manipulation est minimale, étant donné que tout ce qui doit être fait est d'ajouter l'activité de ^{99m}Tc au Kit. Dans certains cas, le chauffage du mélange réactionnel est effectué pour optimiser le rendement de marquage

Caractéristiques d'un traceur idéal [84]

Le traceur ou vecteur est choisi en raison de son affinité pour une cible moléculaire spécifique ou pour son devenir biochimique spécifique dans l'organisme. Il doit obéir à ses critères suivants :

- Grand tropisme pour l'organe que l'on veut explorer (diagnostic) ou irradier (thérapie) grâce aux propriétés biologiques de la molécule vectrice qui conditionnent les propriétés pharmacocinétiques du médicament radiopharmaceutique et sa spécificité ;
- Non radioactive (froide) Généralement présentée sous forme lyophilisée ;
- Captation rapide (délai court entre administration et acquisition) ;
- Sélectivité pour l'organe et/ou la fonction à étudier ;
- Accumulation proportionnelle au phénomène étudié ;
- Stabilité de la concentration pendant la durée de la mesure ;
- Élimination rapide dès la fin de l'acquisition irradiation faible +++ ;
- Fiabilité et faisabilité du contrôle du marquage ;
- Disponibilité ;
- Coût faible ;

Préparation facile et aisée qui dépend de la facilité ou non d'incorporation du marqueur à la molécule vectrice.

Environ 40 à 60 molécules commercialisées

Toutes ces conditions ne sont que rarement réunies et le choix d'un traceur n'est souvent que le résultat d'un compromis plus ou moins satisfaisant.

Remarque : Le traceur est utilisé en très petites quantités qui sont bien suffisantes car les appareils de détection des rayonnements sont très sensibles. Les effets des rayonnements radioactifs ne sont ainsi pas dangereux à ces très faibles doses. De plus, la période de ces radio-isotopes est courte (de quelques minutes à quelques jours) pour qu'ils disparaissent très rapidement de notre corps ou de notre environnement.

II.10.5.3 TEP au 18Fluorodéoxyglucose (FDG)

Le FDG est un marqueur du métabolisme glucidique dont la très large utilisation en cancérologie est basée sur le fait qu'un grand nombre de tumeurs surexpriment les transporteurs membranaires du glucose.

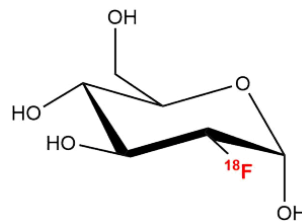


Figure 36 : Structure chimique du ^{18}F -FDG [41]

Il pénètre dans cellule tumorale via les récepteurs GLUT, récepteurs spécifiques du glucose, et y est transformé en fluorodéoxyglucose-6-phosphate par l'Hexokinase. Cette forme pharmacologique vient alors s'accumuler dans la cellule tumorale sans y être métabolisée. Son accumulation dans la tumeur reflète donc une augmentation de la consommation tissulaire de glucose (hypermétabolisme).

Sa captation cellulaire est en compétition avec celle du glucose d'où la nécessité d'un jeun préalable de 4 à 6 heures. Il est ensuite éliminé dans les urines.

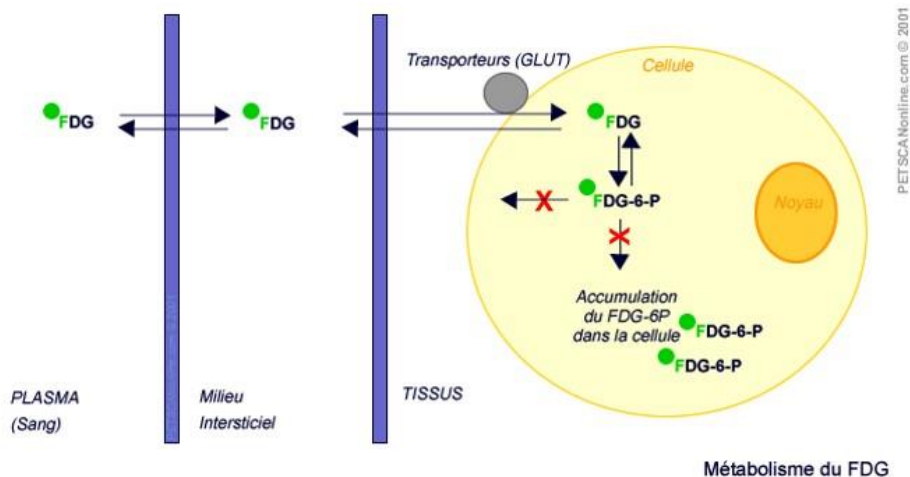


Figure 37 : Métabolisme du FDG [41]

Le ^{18}F -FDG s'accumule physiologiquement au niveau du cerveau, du cœur, du foie, des voies urinaires et plus discrètement du tube digestif et des muscles.

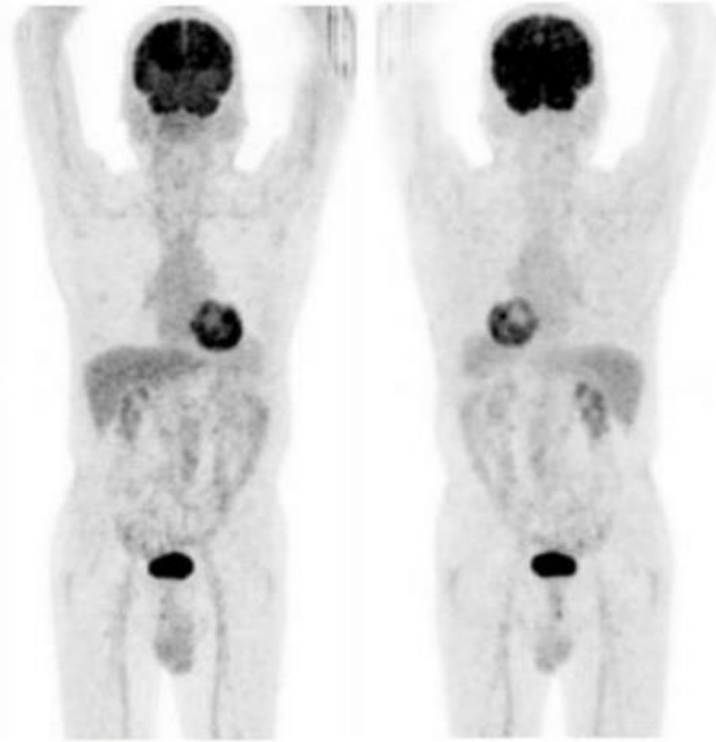


Figure 38 : Biodistribution normale du TEP au 18F-FDG en vue antérieure et postérieure [41]

Le ^{18}F -FDG est un marqueur d'activité proliférative et donc d'agressivité des TNE digestives. Son intérêt pour l'exploration des tumeurs grades 1 et 2 reste très limité en raison de leur faible évolutivité et de leur faible niveau de consommation de glucose.

La TEP-FDG est recommandée pour le bilan d'extension des CNE, en particulier avant chirurgie dans les formes apparemment résécables, mais ne doit pas retarder l'initiation du traitement

Elle est recommandée également dans les TNE ayant une imagerie des récepteurs à la SST négative (attention, la négativité de la SRS pour les TNE < 10-15 mm peut n'être due qu'à la faible résolution de la SRS plus qu'à une absence d'expression des récepteurs à la SST).

Des performances médiocres pour la TEP au ^{18}F -FDG dans le bilan des TNE iléales, tous grades confondus, avec une sensibilité de seulement 36% (contre 71% pour la MIBG et 91% pour l'Octréoscan®)

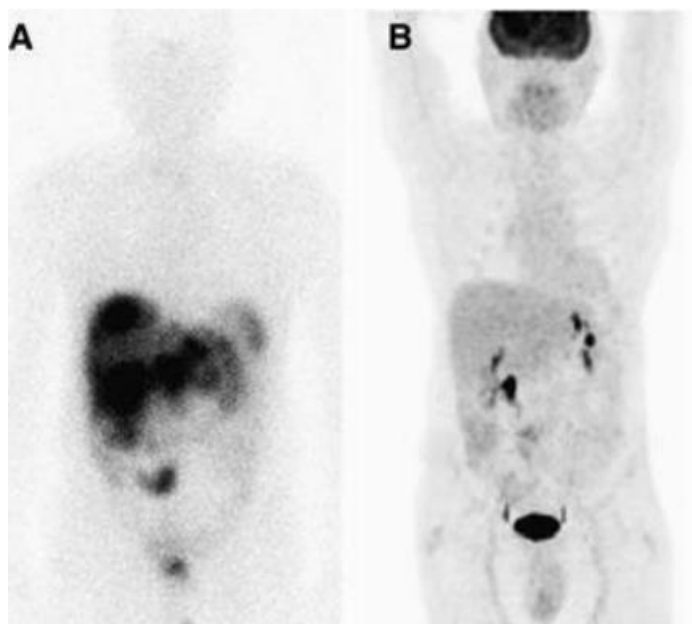


Figure 39 : patient présentant une TNE iléale de bas grade. A gauche (A) : Octréoscan® objectivant le primitif grêlique et un envahissement hépatique massif. A droite (B) : TEP au ^{18}F -FDG ne détectant aucune des lésions hépatiques connues et retrouvant un faible hypermétabolisme de la lésion iléale [26]

Si la TEP au ^{18}F -FDG semble vite dépassée lorsqu'il s'agit d'évaluer une TNE bien différenciée, plusieurs études ont démontré, en revanche, son intérêt diagnostique et pronostique pour les TNE peu différenciées (grade 3 essentiellement).

Contrairement aux ASS et à la DOPA, le FDG n'est donc nullement spécifique des TNE, mais, pour ces tumeurs, la captation du FDG est un signe d'agressivité, ce qui en fait le radiopharmaceutique de référence des TNE peu différenciées.

II.10.5.4 TEP au ^{18}F -DOPA

La 6-fluoro-(^{18}F)-L-DOPA, utilisée ici comme traceur est un analogue de la dihydroxyphénylalanine (DOPA), peptide précurseur de la dopamine.

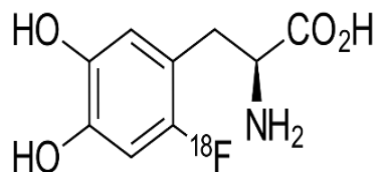


Figure 40 : Formule chimique de la 6-fluoro-(^{18}F)-L-DOPA [41]

Elle pénètre dans la cellule tumorale entérochromaffine grâce aux transporteurs LAT1 (large amino acid transporter) et va ensuite y être décarboxylée par l'AADC (l'aromatic L amino Acid decarboxylase) en ^{18}F -FDA, analogue de la dopamine qui est neurotransmetteur catécholaminergique. Elle est alors transportée dans des granules de sécrétion par VMAT (vesicular monoamine transporter) et sera éliminée plus tard dans les urines.

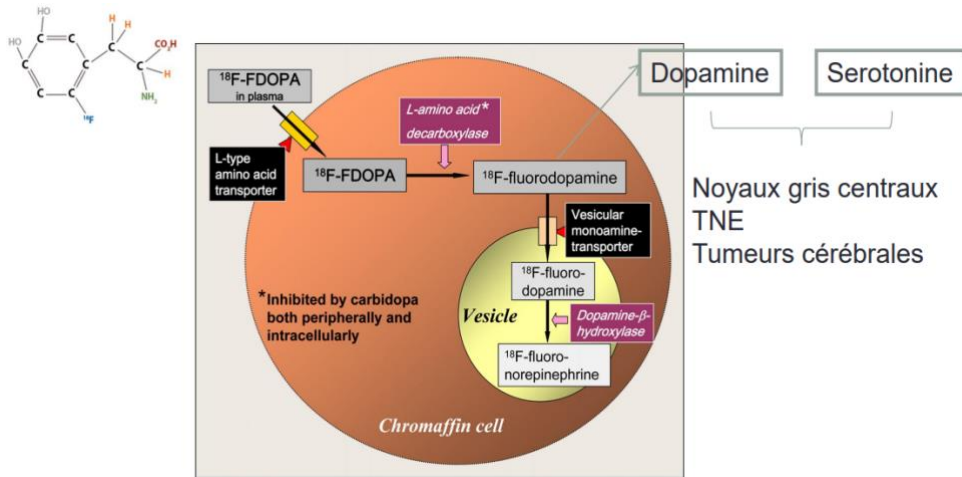


Figure 41 : Mécanisme d'action du ^{18}F -FDOPA dans la cellule neuroendocrine chromatoffine [32]

Il est recommandé que le patient soit à jeun afin de limiter la compétition entre les acides aminés apportés par l'alimentation et l'acide aminé radiomarqué.

L'injection doit être lente car elle peut parfois être douloureuse. Un cas de crise carcinoïde provoquée par l'injection a par ailleurs été rapporté dans la littérature.

Très peu d'interaction médicamenteuses sont retrouvées, on retiendra néanmoins les IMAO (Inhibiteurs de la mono amine oxydase), la réserpine et l'halopéridol dont le retentissement métabolique est essentiellement cérébral.

La ^{18}F -DOPA se répartit physiologiquement au niveau des noyaux gris centraux, de la vésicule biliaire, du pancréas et des voies urinaires.



Figure 42 : répartition normale du TEP à la ^{18}F -DOPA (vue antérieure) [26]

Les TNE, en particulier celles qui synthétisent de grandes quantités de catécholamines ou de sérotonine (cancer médullaire thyroïdien, paragangliomes, neuroblastomes et certaines TNE digestives), surexpriment les LAT et l'AADC et vont donc capter intensément la DOPA.

Parmi les TNE digestives, ce sont les tumeurs bien différenciées dérivées de l'intestin moyen, donc les tumeurs du jéjunum distal, de l'iléon et de l'appendice, développées aux dépens de cellules entérochromaffines sécrétant de la sérotonine, qui sont les plus susceptibles de capter la DOPA. Les données de la littérature le confirment, la TEP-DOPA est nettement supérieure à la scintigraphie à l'octréotide-indium 111 et à l'imagerie morphologique pour les tumeurs de la grêle, alors qu'elle s'avère très décevante pour les autres TNE digestives.

Dans le cadre de l'hyper insulinisme congénital, la TEP-DOPA est l'examen de référence, supérieur à la TDM et à l'IRM pour différencier les formes diffuses et focales, car, chez le jeune enfant, sans doute en raison de l'immaturation des cellules acineuses, il n'est pas observé de fixation pancréatique physiologique.

La TEP- ^{18}F DOPA est sensible à 93% dans les tumeurs carcinoïdes contre 25% dans les tumeurs non carcinoïdes

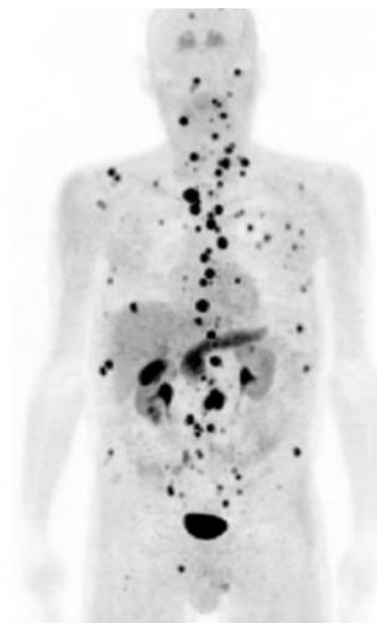


Figure 43 : vue antérieure d'une TEP à la ^{18}F -DOPA chez un patient présentant une TNE iléale de grade 2 en évolution métastatique osseuse, pulmonaire, hépatique, péritonéale et ganglionnaire (Gabiache E et al.)

II.10.5.5 Scintigraphie au mIBG

La méta-iodo-benzyl-guanidine marquée à l'iode 123 (^{123}I mIBG) (dont l'autorisation de mise sur le marché concerne les tumeurs « issues des crêtes neurales ») est un analogue de l'adrénaline et il s'accumule dans les tissus adrénergiques.

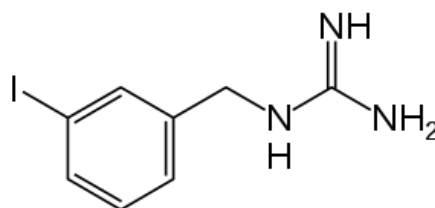


Figure 44 : structure chimique ^{123}I mIBG [41]

La réalisation d'une scintigraphie à la ^{123}I -mIBG nécessite une saturation thyroïdienne en iode stable (la veille ou au moins une heure avant) par 100 mg d'iodure (sous forme par exemple de gélules d'iodure de potassium à 130 mg), la préparation digestive peut comporter des laxatifs osmotiques. L'administration du ^{123}I -mIBG par injection intraveineuse lente de 185 à 370 MBq précède de quatre à six heures l'acquisition d'une image statique abdomino-pelvienne, renouvelée à 24 heures, associée alors à des images en regard du thorax et de la tête et du cou de face (et de profils vrais), éventuellement complétées par une tomoscintigraphie avec des temps d'acquisition prolongés (60 secondes par projection pour une matrice 128*128). La bonne qualité de détection de l'iode 123 permet la visualisation des médullosurrénales normales tant en tomoscintigraphie que sur les images planaires. La visualisation des foyers d'activité urinaire urétérale peut être source de faux positifs. L'acquisition TEMP-TDM permet d'apprécier la topographie des foyers, mais révèle une forte hétérogénéité hépatique dont l'étiologie n'est pas univoque mais qui peut être artéfactuelle. La sensibilité de l'examen est plus faible que celle du ^{111}In pentétreotide pour la localisation des TED (moins de 50 contre 89 %), surtout en cas de faible différenciation, mais elle dépend surtout de leur type et de leur fonctionnalité (sensibilité 80 % pour les métastases hépatiques de tumeurs carcinoïdes de l'intestin moyen).

CHAPITRE II : IMAGERIE DES RECEPTEURS DE LA SOMATOSTATINE

Contexte [10] [37] [58]

La scintigraphie permet ainsi le bilan d'extension pré thérapeutique et/ou le suivi après traitement. Plus récemment, elle a été utilisée pour sélectionner les patients susceptibles de recevoir un traitement par irradiation métabolique à l'aide d'analogues radiomarqués.

L'intérêt diagnostique majeur de cette méthode est d'être complémentaire des autres techniques d'imagerie. Elle suggère le caractère endocrine d'une masse tumorale déjà visualisée en imagerie conventionnelle. La scintigraphie permet de confirmer des lésions connues et de révéler des lésions non visualisées par les autres techniques d'imagerie.

La scintigraphie est indispensable avant un geste chirurgical pour dépister d'éventuelles localisations tumorales qui le contre-indiqueraient et pour permettre un suivi, si la lésion tumorale initiale contient des récepteurs de la somatostatine.

Grâce à son double aspect morphologique et fonctionnel, la SRS a permis de détecter, pour un nombre non négligeable de patients, des lésions non décrites par les examens radiologiques. Elle a permis par ailleurs de mieux caractériser les lésions suspectes.

La plupart des TNE ont, sur leur surface, des sites de liaison (récepteurs) spécifiques à l'hormone somatostatine. La somatostatine naturellement présente dans le corps agit sur les cellules via ces récepteurs. Ces récepteurs sont également présents dans certains organes sains, mais leur densité est fortement augmentée en cas de TNE, ce qui est utilisé par l'imagerie des récepteurs de la somatostatine. Afin de détecter les récepteurs de la somatostatine dans le corps, des analogues synthétiques de la somatostatine marqués par un métal radioactif sont injectés dans la veine.

II Somatostatine et analogues

II.1 Découverte de la somatostatine

Il y a près d'un demi-siècle, dans le premier numéro de janvier 1973 de Science, le groupe Roger Guillemin du Salk Institute (La Jolla, Californie), a publié un article prouvant la présence d'un peptide bioactif dans des extraits hypothalamiques ovins, avec un effet inhibiteur sur la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) immunoréactive. Dans le même article, la structure cyclique de ce 14-peptide a été élucidée et il a été démontré que sa forme synthétique provoquait la même réponse biologique chez les rats et les humains, d'où son nom : somatostatine (SST) ou facteur inhibiteur de la libération de la somatotropine » (SRIF). La SST appartient à la famille des peptides homonymes avec la cortistatine (CST). Il est maintenant connu pour être impliqué dans l'inhibition de nombreux processus métaboliques liés aux neurotransmetteurs, aux sécrétions endocrines (l'hormone de croissance, l'insuline, le glucagon et la gastrine) mais aussi à la modulation des sécrétions exocrines (acide gastrique et enzymes pancréatiques).

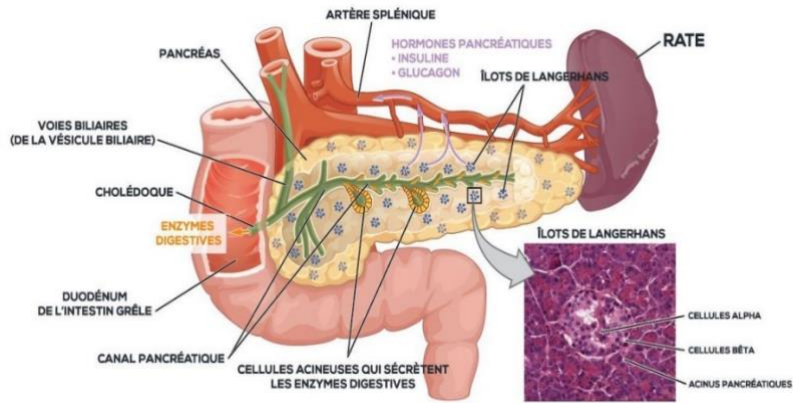


Figure 45 : Fonctions exocrines et endocrines du pancréas [4]

II.2 Biosynthèse et structure

Cette hormone est sécrétée par l'hypothalamus et les cellules D pancréatiques et intestinales. Dans l'organisme, sa synthèse s'effectue sous la forme d'un précurseur inactif de 116 acides aminés (AA), la pré-pro-somatostatine dont les 24 premiers constituent la séquence signal, qui est ensuite convertie par l'action des protéases en pro somatostatine (92 AA). La pro-hormone passe dans le réticulum endoplasmique puis cette molécule est stockée dans des vésicules de sécrétion où elle subit une maturation sous forme d'un découpage par une enzyme de type trypsine. Selon le tissu, l'isoenzyme ne clive pas le propeptide au même endroit, de sorte que l'on aboutira majoritairement à un peptide de 28 AA « S28 » au sein du système nerveux central (SNC), et à un peptide de 14 AA « S14 » au niveau du tractus digestif. Ce sont les deux formes biologiquement actives de SST qui sont sécrétées par exocytose par granulations delta (composées d'un cœur dense imposant et d'un halo périphérique peu important) par les cellules neuro endocrines du tractus digestif (estomac, intestin, pancréas) avant d'exercer leur effet par fixation sur ses cibles moléculaires spécifiques.

Elles possèdent en commun une séquence de 4 AA (Phénylalanine– Tryptophane– Lysine– Thréonine) en position 7 et 10 appelées site pharmacophore, siège de l'activité pharmacologique (biologique). Cependant, la conjugaison ou la délétion de Phe ou Lys 4 entraîne une réduction de l'affinité de liaison de l'OCT.

La somatostatine est soluble dans l'eau à une concentration de 6 mg/ml.



Figure 46 : schéma de la biosynthèse de la somatostatine [12]

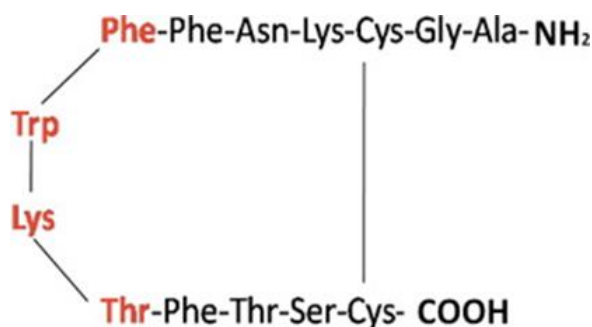


Figure 47 : Structure de la somatostatine [12]

II.3 Localisation

Des cellules neuroendocrines produisent la somatostatine : ce sont les cellules D et des neurones hypothalamiques qui utilisent cette molécule comme neuromédiateur.

Au niveau gastro-intestinal, les cellules D distribuées de façon diffuse sont localisées dans l'estomac, le duodénum et dans le pancréas. Leur nombre diminue tout le long du tractus digestif, et ce jusqu'au colon. Elles portent le récepteur β_3 adrénergique. Au niveau central les neurones portent des récepteurs spécifiques à la somatostatine. Cette dernière est sécrétée essentiellement par les neurones des noyaux arqués et paraventriculaires, dans l'hypothalamus moyen et antérieur. Elle possède également une distribution extra-hypothalamique, dans le cortex cérébral et dans tous les organes sensoriels afférents.

II.4 Récepteurs couplés aux protéines G

Les récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) sont la plus grande famille de sept récepteurs à domaine transmembranaire chez les espèces de mammifères et sont responsables de la communication entre une cellule et son environnement. Ils jouent le rôle principal dans de nombreuses maladies telles que le cancer et sont également la cible de nombreux médicaments tels que les récepteurs de la somatostatine et des différents types de molécules peuvent activer les GPCR, comme les ions, les acides aminés (le glutamate, le Ca_2^+) et le GABA, de nombreux peptides et protéines à grandes molécules (la chimiokine, l'angiotensine, la thrombine ...). Les amines biogènes (la noradrénaline, la 5HT, l'histamine, l'acétylcholine) peuvent également interagir avec les GPCR.

Les GPCR peuvent être activés avec de faibles concentrations nanomolaires suivies de réponses intracellulaires tissulaires rapides pour réguler la fonction cellulaire et présenter une réponse cellulaire (Figure 48.a). Ces récepteurs contrôlent de nombreux processus physiologiques chez les espèces de mammifères tels que : le système immunitaire, la régulation du système nerveux central, les régulations sympathiques et parasympathiques et les sens de l'odorat.

Toutes les hormones et les enzymes libérées et/ou inhibées par les glandes endocrines ou exocrines plus particulièrement les SSTR (Figure 48.b).

Le terminal carboxyle des GPCR est situé dans le cytosol. Il joue un rôle spécifique dans le couplage aux protéines G alors que le groupe amino N-terminal est localisé dans l'espace

extracellulaire. Ainsi, ces récepteurs sont régulés par de nombreux ligands différents. Lors de la liaison du ligand aux GPCR, ils subissent différents types de modifications.

Cette interaction catalyse l'échange GDP-GTP sur les protéines $G\alpha$, puis $G\alpha$ est dissocié des sous-unités $G\beta\gamma$. Les complexes de sous-unités α GTP et de sous-unités $G\beta\gamma$ stimulent alors d'autres protéines intracellulaires.

La voie habituelle de $G\alpha_s$ consiste à activer l'adénylate cyclase qui catalyse la conversion de l'ATP en AMP cyclique. La concentration élevée d'AMPc peut alors augmenter la libération de Ca^{2+} par le réticulum endoplasmique (Figure 48.c)

A l'inverse, la stimulation de type $G\alpha_i/o$ inhibe l'adénylate cyclase pour synthétiser l'AMPc. Brièvement, le rôle d'un GPCR couplé à $G\alpha_i/o$ contrecarre les actions d'un GPCR couplé à $G\alpha_s$, et vice versa.

L'interaction de $G\alpha_q$ active le PLC. Un phospholipide ensuite clivé de la PLC. DAG et IP3 clivés de PIP2. IP3 libéré dans le cytosol. IP3 diffuse ensuite à travers le cytosol pour se lier aux récepteurs IP3, en particulier aux canaux calciques du RE. Ces canaux permettent la libération de Ca^{2+} dans le cytosol et conduisent à une augmentation de Ca^{2+} intracellulaire.

De nombreux GPCR qui se couplent à $G\alpha_{12/13}$ se couplent également à d'autres classes, souvent $G\alpha_q/11$. La voie de G_{12} et G_{13} n'est toujours pas claire, il pourrait s'agir d'une interaction directe avec une protéine activant la GTPase pour Ras, ou la tyrosine kinase de Brukońs. La GTPase peut se lier au GTP et Rho active d'autres protéines responsables de la régulation du cytosquelette telles que la Rho kinase (Figure 48.c).

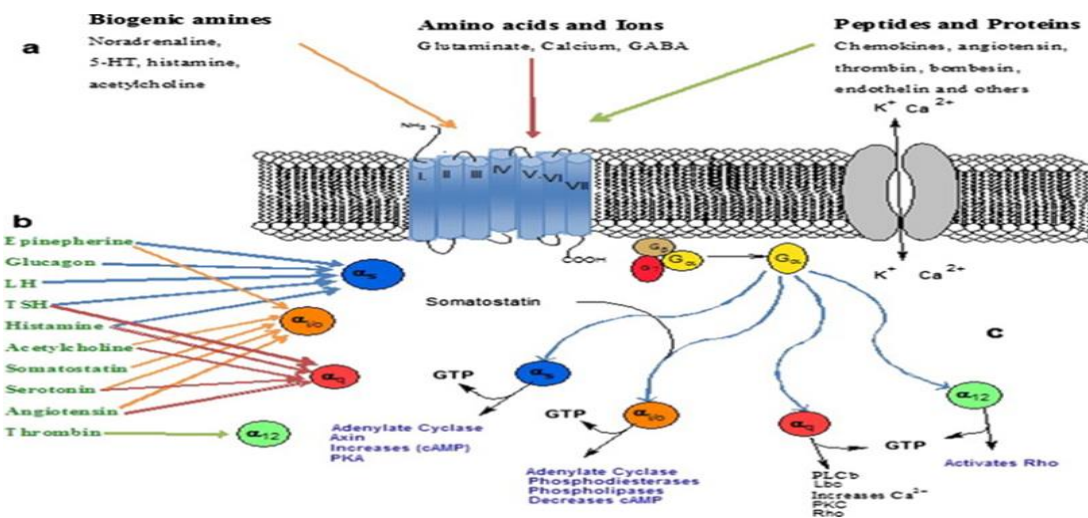


Figure 48 :

a) Dessin schématique des interactions moléculaires des récepteurs couplés aux protéines G et des actions des petites et grandes molécules sur les GPCR,

b) Régulation des fonctions systémiques par signalisation via les voies des protéines G,

c) Les GPCR interagissent avec les protéines G hétérotrimériques (sous-unités α , β et γ). La liaison agoniste déclenche un changement dans le récepteur qui catalyse la dissociation du

GDP de la sous-unité suivie de la liaison du GTP à $G\alpha$ et de la dissociation de $G\alpha$ des sous-unités $G\beta\gamma$. Dessin schématique modifié de (Neves et al., 2002)

II.5 Récepteurs de la somatostatine

Au début des années 1990, concomitamment aux études sur les propriétés de liaison et les mécanismes d'action de la somatostatine, cinq sous-types de récepteurs ont été découverts (SSTR1 à SSTR5). Ces sous-types appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G, et leur longueur varie de 364 à 418 AA. Ils présentent tous sept hélices α avec des domaines transmembranaires et la plupart des différences entre les sous-types se trouvent aux extrémités extracellulaire (N-terminal) et intracellulaire (C-terminal). SSTR-1, -3, -4 et -5 ont un seul sous-type, tandis que deux variantes existent pour SSTR2, appelées SSTR2A et SSTR2B. SSTR1 à 4 reliait SRIF-14 et -28 avec une affinité très élevée, alors que SSTR5 montre une affinité 5 à 10 fois supérieure mais pour SRIF-28 uniquement.

Les cinq sous-types de récepteurs se lient à la SST naturelle et à ses analogues à une faible concentration nanomolaire et produisent des effets biologiques définis dans les cellules normales et malades.

Distribution [53] [78]

Il a été rapporté que les SSTR sont exprimés dans de nombreuses cellules normales et malades, telles que l'hypophyse, les glandes salivaires, le cervelet, les monocytes, la parathyroïde, la thyroïde, les ganglions lymphatiques activés, les vaisseaux, les lymphocytes, les macrophages, la rate, le duodénum, la muqueuse gastrique, l'iléon, côlon, pancréas, sang, glande bronchique, testicules, ovaire et myocarde) avec une expression distincte dans tout le corps.

Il est tout à fait possible de trouver plusieurs sous-types dans un même tissu et chacun des SSTR est impliqué dans la régulation des différents processus :

- SSTR2 inhibe la sécrétion de l'hormone de croissance et est exprimé dans le glucagonome dans les ganglions lymphatiques métastatiques, dans l'insulinome dans la glande surrénale normale, le phéochromocytome ;
- SSTR2A exprimé dans le cerveau, l'hypophyse, l'îlot de Langerhans, l'estomac et les reins
- SSTR1 est impliqué dans les effets antisécrétoires de l'hormone de croissance, de la prolactine (une hormone peptidique impliquée dans la lactation, la reproduction, la croissance et l'immunité) et de la calcitonine (régulation de la calcémie) ;
- SSTR5 a le même effet inhibiteur sur l'hormone de croissance, l'adrénocorticotropine, l'insuline, et inhibe la sécrétion d'amylase (enzyme digestive constituant la salive et le suc pancréatique) ;
- SSTR3 réduit la prolifération cellulaire et provoque l'apoptose cellulaire ;

Les SSTR sont également exprimés dans de nombreuses cellules tumorales, à savoir le cancer du poumon à petites cellules), les tumeurs neuroendocrines le cancer du sein, la prostate cancer carcinome colorectal.

La majorité des cellules cancéreuses humaines (bénignes ou malignes) sont généralement positives pour les SSTR. Ils se caractérisent par la modification de leurs récepteurs de surface

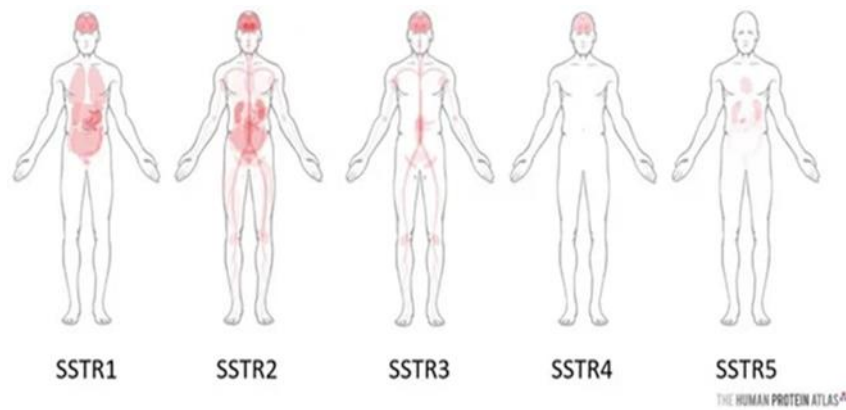


Figure 49 : Distribution des récepteurs de la somatostatine dans l'organisme (from The Human Protein Atlas <https://www.proteinatlas.org/>)

✚ Effets physiologiques [61]

Cette hormone possède une grande variété d'effets car elle agit sur des populations de cellules cibles très diverses. Elle est impliquée dans la régulation des métabolismes au niveau pancréatique et hypothalamique. Cette dualité d'action, centrale et périphérique, se retrouve pour de nombreuses molécules que l'on avait cru de prime abord n'être que d'origine intestinale. On constate que la somatostatine présente les effets suivants, dépendant fortement des tissus considérés :

- Au niveau pancréatique, un contrôle paracrine de la production d'insuline et de glucagon et une forte inhibition de la sécrétion d'insuline. C'est l'hormone de la régulation pancréatique ;
- Au niveau intestinal, la somatostatine d'origine endogène et/ou exogène exerce, par un effet local paracrine principalement, une action inhibitrice sur la sécrétion des hormones peptidiques intestinales telles que le VIP (Vaso Intestinal Peptide), la gastrine, la cholécystokinine, le GIP et la sécrétine. Elle diminue également les sécrétions exocrines (sucs digestifs) de l'intestin et du pancréas, l'activité motrice et l'irrigation sanguine intestinale. Le rôle de la somatostatine est de mettre l'intestin au repos, de plus elle influence l'absorption des électrolytes, de l'eau et des lipides ;
- Au niveau hypothalamo-hypophysaire, la somatostatine régule la sécrétion de l'hormone de croissance GH (Growth Hormone), la TSH (Thyréo Stimuline) et la PRL (Prolactine). Elle a un effet inhibiteur sur la synthèse de ces hormones ;
- Dans le système nerveux central, hormis l'hypothalamus, la somatostatine est un neurotransmetteur sécrété par des neurones situés dans le système limbique, le cortex, l'hippocampe, le tronc cérébral et la moelle épinière. Les neurones sensoriels rétinien et auditifs ainsi que le nerf vague et le système nerveux sympathique sécrètent cette molécule. Cette hormone est impliquée dans la régulation du comportement alimentaire, notamment dans la prise de nourriture ;
- Au niveau rénal, la somatostatine joue un rôle entre la balance de l'eau et des électrolytes. Cette hormone inhibe également la synthèse d'aldostérone et de rénine. Elle interagit avec la vasopressine au niveau des tubules rénaux ;

- Une action inhibitrice de l'angiogenèse a été décrite chez l'animal, probablement liée à un effet inhibiteur sur la synthèse de l'IGF1 ;
- La somatostatine intervient également dans certaines maladies telles que le diabète mais aussi l'ulcère peptique, le somatostatinome, la dépression, la maladie d'Alzheimer, une affection neurologique et psychiatrique affectant les peptides cérébraux et la chorée de Huntington créatrice de lésions cérébrales destructrices ;
- Cette hormone est également utilisée en thérapie pour soigner l'ulcère, certaines tumeurs endocrines hypophysaires, pancréatiques ou digestives (des analogues de la somatostatine telle l'octréotide ont des capacités de réduction de l'activité de certaines tumeurs endocrines). Elle est également utilisée dans le traitement du diabète carcéinoïde, de la pancréatite ou de l'hypoglycémie de l'enfant ;
- Elle possède d'autres fonctions moins connues, notamment au niveau de l'agrégation plaquettaire, des lymphocytes, des mastocytes, dans la régulation de la calcitonine et la cytoprotection.

Tableau 14 : récapitulatif des effets physiologiques de la somatostatine, modifié d'après Raynal [60]

Organe	Somatostatine inhibe
Pancréas endocrine	La sécrétion d'insuline, de glucagon
Pancréas exocrine	La sécrétion des enzymes digestives et de bicarbonates
Estomac et intestin grêle	La sécrétion des hormones et peptides gastros intestinaux Les sécrétions exocrines gastriques L'activité motrice gastro intestinale L'absorption intestinale La prolifération des cellules de la muqueuse digestive L'irrigation sanguine mésentérique
Surrénale	La sécrétion d'aldostérone et de catécholamines
Rein	La sécrétion de rénine La réabsorption d'eau due à l'ADH*
Hypophyse	La sécrétion de GH et de TSH
Vaisseau Sanguin	Angiogenèse et IGF-1

II.6 Naissance des analogues

II.6.1 Nécessité pharmacocinétique [53] [66]

La somatostatine a une courte demi-vie dans l'organisme (entre une et trois minutes), car elle est rapidement dégradée par les peptidases présentes dans le plasma et les tissus. Par conséquent, la quantité présente dans le sang est extrêmement faible avec une biodisponibilité entre 14 et 32,5pg/ml. Cette très courte demi-vie a été considérée comme un facteur limitant pour d'éventuelles applications cliniques, ainsi de nombreux analogues avec de meilleures propriétés métaboliques (demi-vie plus longue entre 1,5 h et 12 h) ont été rapidement

développés. Il s'agit le plus souvent de molécules hexa peptidiques ou octapeptidiques qui incorporent le noyau biologiquement actif de la somatostatine native (voir quelques exemples sur la figure 50). En effet, des études sur la corrélation structure-activité ont montré que la séquence Phe 7, Trp 8, Lys 9 et Thr 10 sous forme de feuillet β est nécessaire à l'activité biologique. Les résidus Trp 8 et Lys 9 sont essentiels à cette activité, tandis que Phe 7 et Thr 10 peut subir quelques substitutions. La modification d'AA au niveau des parties C et N terminales a permis la synthèse d'analogues plus résistants aux protéases et possédant ainsi une demi-vie prolongée. La substitution ou délétion d'AA au niveau du site pharmacophore a permis de moduler l'affinité des analogues vis-à-vis des récepteurs somatostatinerigiques.

Le pari de l'allongement de la demi-vie est gagné mais l'affinité des SSA pour leur récepteur spécifique est différente de celle de la SS native. Il est également important de noter que les analogues de la somatostatine ont des affinités différentes pour les différents sous-types de récepteurs.

II.6.2 Différentes catégories d'analogues de la somatostatine

Parmi les analogues de la somatostatine, on distingue deux grandes catégories : les agonistes (substances capables d'activer les récepteurs de la somatostatine) et les antagonistes (molécules qui interagissent avec les récepteurs de la somatostatine et bloquent ou réduisent l'effet physiologique d'un agoniste).

✚ Agonistes [12]

Les agonistes ne ciblent que les récepteurs activés de peptides dans le cas du système de la somatostatine. La liaison des agonistes des récepteurs de la somatostatine radiomarqués à la sst2 membranaire surexprimée dans les TNE déclenche un processus d'internalisation rapide et efficace du complexe ligand-récepteur. Cette liaison conduit aussi à la dégradation et au piégeage intracellulaire médiés par ces récepteurs. L'accumulation résultante de peptides intracellulaires radiomarqués est la conséquence d'une dissociation du radioélément plus lente ce qui permet une accumulation plus longue de la quantité de rayonnement émis.

Le processus de « recyclage » des récepteurs internalisés vers la membrane plasmique est en revanche relativement lent et peut prendre plusieurs heures. De plus, suite à leur internalisation, les agonistes subissent en partie une dégradation d'où l'importance de faire recours à un co-ligands pour une meilleure stabilité du radiotraceur.

Ce mécanisme d'internalisation très puissant et spécifique permet un ciblage efficace in vivo des récepteurs avec un meilleur diagnostic des TNE exprimant les récepteurs de la somatostatine et une thérapie réussie ciblée sur la tumeur raison pour laquelle les agonistes sont utilisés actuellement au détriment des antagonistes.

✚ Antagonistes

Cependant, l'utilisation d'antagonistes à la place d'agonistes est le sujet d'intenses recherches.

Les antagonistes ne sont pas internalisés dans les cellules tumorales après liaison aux récepteurs et n'ont donc pas été retenus à des fins de diagnostics (SPECT, PET) ou thérapeutique (PRRT). Ils sont utilisés lors d'une forte captation tumorale car la fixation de ces derniers est indépendante de l'état d'activation du récepteur (phosphorylation des protéines

G). Ils utilisent plus de sites de liaisons à la surface des cellules tumorales avec un temps de rétention plus long.

Pas internalisation, ce phénomène ne se produit pas (ou très peu) pour les antagonistes de la somatostatine, et ils ne stimulent pas la protéine G couplée au SSTR avec un blocage associé de l'activité induite par l'agoniste. De manière surprenante, il a été montré que le ciblage des récepteurs peut également être efficace sans internalisation du complexe ligand-récepteur.

Perspective des antagonistes

Jusqu'à récemment, tous les radiotraceurs à base de somatostatine utilisés en clinique à des fins diagnostiques (SPECT, PET) ou thérapeutiques (PRRT) étaient des agonistes. Parce que le taux d'internalisation est en corrélation avec l'absorption du traceur, on a pensé que ce mécanisme est essentiel pour une accumulation élevée et une rétention durable du radiotraceur dans les cellules tumorales. Le paradigme a changé lorsque les données in vitro et in vivo ont montré qu'une fixation tumorale plus élevée et une rétention tumorale plus longtemps pouvaient être acquises avec des antagonistes des SSTR radiomarqués malgré l'absence d'internalisation. Il a été constaté que les antagonistes de SSTR radiomarqués présentent un nombre plus élevé de sites de liaison potentiels sur le récepteur qui pourraient être responsables d'une absorption tumorale plus élevée. Ceci a été confirmé par des études autoradiographiques sur des coupes de tumeurs humaines.

Remarque :

Ces agonistes et antagonistes (sélectifs ou non) constituent un domaine très prometteur dans la chimie des analogues de la somatostatine, notamment en raison de leurs propriétés pharmacologiques, pharmacocinétiques et physicochimiques. Ce type de composé peut avoir une plus forte affinité et/ou sélectivité pour certains sous-types de récepteurs de la somatostatine que la majorité des analogues peptidiques. Ils peuvent ainsi fournir des informations supplémentaires sur le rôle exact de chacun de ces sous-types.

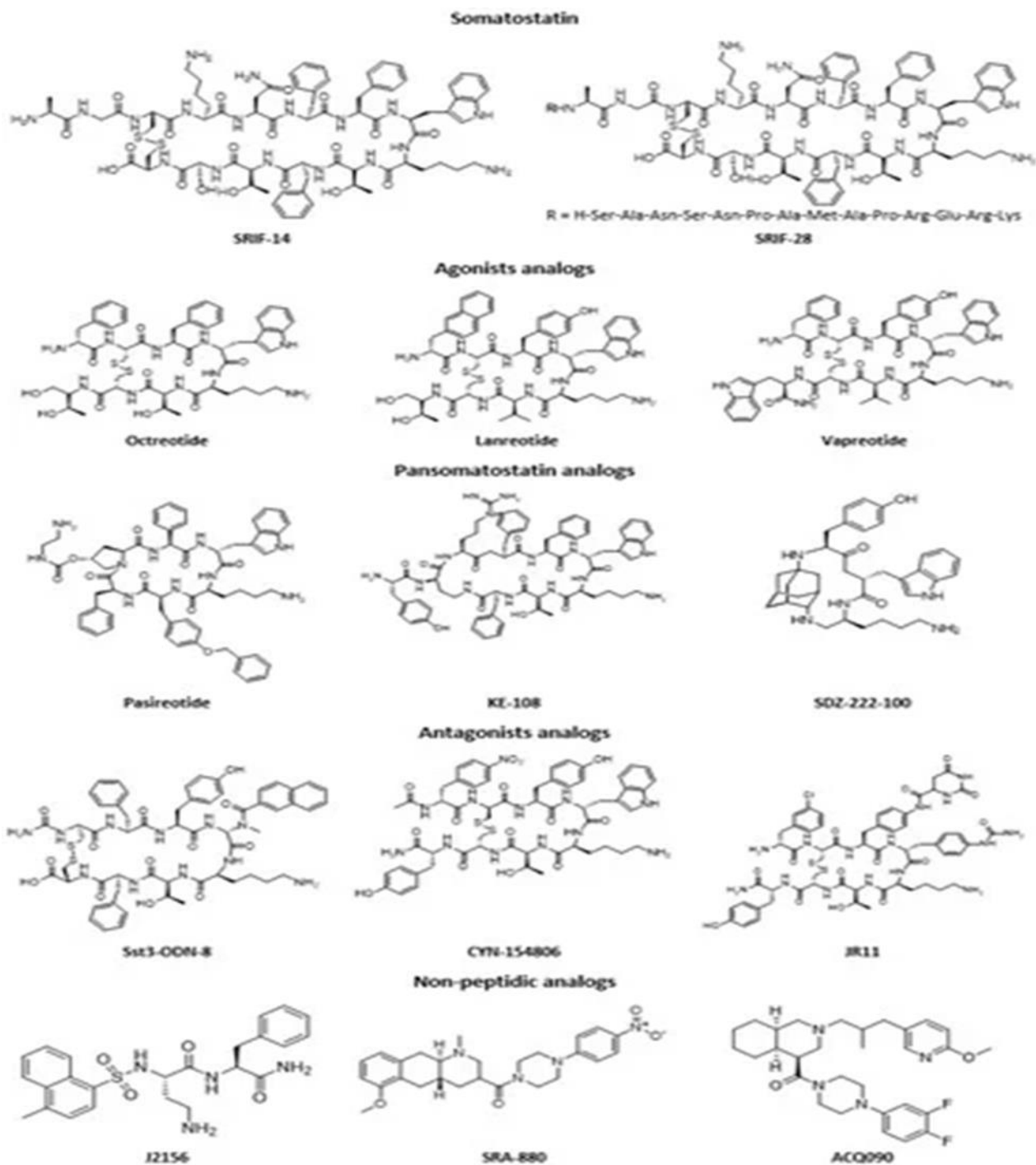


Figure 50 : Structures chimiques de SRIF-14, SRIF-28 et exemples sélectionnés d'analogues de la somatostatine [24]

Le premier analogue de peptide agoniste approuvé par la FDA a été l'octréotide (SMS 201-995), commercialisé sous le nom de Sandostatine ® et a été largement utilisé pour les TNE GEP.

Ensuite, Lanréotide (BIM 23014, nom commercial Somatuline ®), dont la structure est similaire à celle de l'octréotide (Phe et Thr ayant été remplacés respectivement par Tyr et Val), a montré des caractéristiques comparables et est également largement utilisé dans le traitement des tumeurs neuroendocrines.

En 2005, un autre analogue, le Vapreotide (RC160), a été commercialisé sous le nom de Sanvar[®], avec des propriétés proches de celles des deux analogues précédents, et est également utilisé pour le traitement des varices œsophagiennes.

Plus récemment, le Pasiréotide (SOM-230 ou Signifor[®]) a été l'un des premiers analogues à montrer une forte affinité pour la plupart des sous-types de récepteurs de la somatostatine (analogue de la pansomatostatine). Commercialisé par Novartis, il est utilisé pour le traitement de la maladie de Cushing.

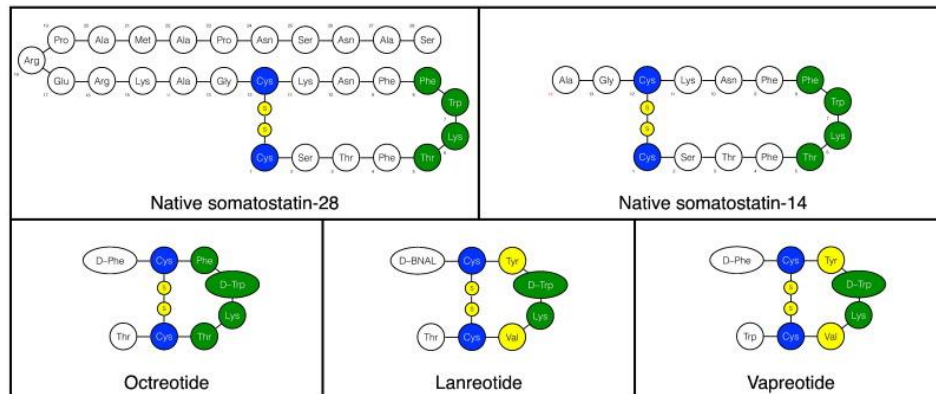


Figure 51 : Représentations schématisées des somatostatines et des octapeptides cycliques analogues de la somatostatine [24]

Le choix de ces molécules en cancérologie est guidé par l'indications réglementaires, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, et l'affinité des molécules pour les sous-types de SSTR à cibler.

En ce qui concerne les analogues de peptides antagonistes, la grande variété de composés que le modèle octapeptidique peut offrir a permis la découverte de plusieurs structures capables de bloquer ce type de récepteurs. Le premier antagoniste décrit dans la littérature est le CYN-154806, suivi du PRL-2970, du sst3-ODN-8 ou encore des modèles non cycliques tels que BIM-23056 et BIM-23627. De nouveaux composés non peptidiques sont également apparus.

II.6.3 Impact pharmacodynamique

Les premières molécules à être testées mettent en évidence 3 caractéristiques principales des récepteurs à la SST :

-Les 5 sous-types SSTR sont répartis de manière différente dans l'organisme, mais leur distribution tissulaire est étendue. Tous les tissus n'expriment pas les mêmes sous-types de SSTR. Plusieurs sous-types différents peuvent être retrouvés dans un même tissu et au sein même d'un même phénotype cellulaire. Le tableau 16 résume leurs principales localisations en fonction des sous-types.

Tableau 15 : localisation physiologiques différents des sous-types de récepteurs somatostatinerigiques [67]

Sous type SSTR	Localisation
SSTR1	Cortex cérébral, amygdale, tractus gastro-intestinal
SSTR2	Cortex cérébral, hypophyse, surrénales
SSTR3	Cerveau, cervelet, hypophyse
SSTR4	Cerveau, cœur, pancréas
SSTR5	Cerveau, hypothalamus, hypophyse

-Pour un même sous type de SSTR, tous les analogues n'ont pas la même affinité, expliquant les différentiels de puissance d'action et d'effet biologique en fonction de la molécule

-Le même analogue ne se fixe pas avec la même sélectivité sur tous les sous-types de récepteurs, ce qui explique les différences d'intensité de réponse et d'effet biologique entre les différents SSTR

Tableau 16 : Sélectivité de liaison des peptides endogènes de type sst, analogues peptidiques courts pour les récepteurs clonés de la somatostatine humaine (plus IC₅₀ est faible, meilleure est l'affinité de la molécule testée pour le récepteur testé) [76]

	IC ₅₀ (nM)*				
	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
Endogenous SST-like peptides					
SST-14	0.1–2.26	0.2–1.3	0.3–1.6	0.3–1.8	0.2–0.9
SST-28	0.1–2.2	0.2–4.1	0.3–6.1	0.3–7.9	0.05–0.4
hCST-17	7	0.6	0.6	0.5	0.4
rCST-29	2.8	7.1	0.2	3	13.7
Short synthetic peptides					
Octreotide	290–1140	0.4–2.1	4.4–34.5	>1000	5.6–32
Lanreotide	500–2330	0.5–1.8	43–107	66–2100	0.6–14
Vapreotide	>1000	5.4	31	45	0.7
Seglitide	>1000	0.1–1.5	27–36	127–>1000	2–23
BIM23268	18.4	15.1	61.6	16.3	0.37
NC8-12	>1000	0.024	0.09	>1000	>1000
BIM23197	>1000	0.19	26.8	>1000	9.8
CH275	3.2–4.3	>1000	>1000	4.3–874	>1000

*IC₅₀ : concentration inhibitrice 50=concentration d'antagoniste qui inhibe 50 % de la liaison à l'agoniste

II.6.4 Octréotide

L'octréotide fut le premier SSa à être utilisé dans des essais cliniques. Son profil pharmacodynamique est proche de la SS naturelle. Cependant, alors que la SS a une haute affinité de liaison pour tous les sous-types de SSTR, l'octréotide présente une haute affinité pour le SSTR2, une affinité modérée pour SSTR3 et SSTR5, mais ne se lie pas aux récepteurs SSTR1 et SSTR4. La demi-vie plasmatique de l'OCT est bien supérieure à celle de la SST endogène. L'OCT a une demi-vie apparente de 1,7 à 1,9 h par rapport à 1 à 3 min avec la SST. Après injection sous-cutanée chez l'homme, il n'entraîne pas d'effet de rebond sécrétoire à l'arrêt du traitement, contrairement à la molécule naturelle et de nombreuses études ont rapporté que l'OCT était administré aux cellules cancéreuses exprimant des SSTR.

Il fut le premier analogue de peptide agoniste approuvé par la FDA (SMS 201-995), commercialisé sous le nom de Sandostatine®. D'un point de vue structurel, il possède 8 acides aminés et cette séquence contient un d-Trp et un d-Phe, pour stabiliser le feuillet β et un pont disulfure plus proche du noyau actif, pour une meilleure stabilité métabolique. Il est soluble dans l'eau et dans une solution d'acide acétique à 1 % à une concentration de 6 mg/ml...).

Les acides aminés phénylalanine, tryptophane, lysine et thréonine sont essentiels pour la liaison aux récepteurs.

Sa pharmacodynamique est très similaire à la SST native, ce qui l'a rendue largement utilisée dans les essais cliniques pour le traitement des tumeurs GEP (gastro-entéro-pancréatiques)

De nombreuses études ont rapporté que l'OCT était administré aux cellules cancéreuses exprimant des SSTR. Les analogues de SST ont été largement utilisés pour cibler les cellules tumorales exprimant des SSTR à l'aide de radionucléides tels que le $^{90}\text{-Y}$ ou le $^{177}\text{-Lu}$. Les analogues de SST ont été marqués avec un radionucléide ($^{111}\text{-In}$, $^{90}\text{-Y}$, $^{177}\text{-Lu}$, $^{68}\text{-Ga}$) et injectés par voie intraveineuse, ils ont montré une réduction de la croissance tumorale. Des analogues de SST marqués par radio-matériaux, glucose-Tyr3-octréotide et DOTA-Tyr3-octréotide ont été utilisés pour l'imagerie biologique et le traitement des cellules tumorales exprimées en SSTR. Récemment, l'OCT a été conjugué à des nanoparticules micellaires pour le ciblage de cellules tumorales spécifiques.

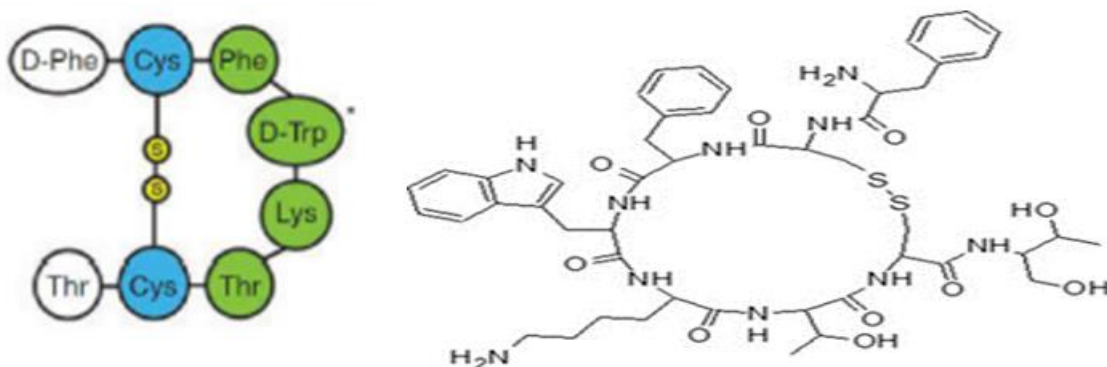


Figure 52 : Séquence d'acides aminés et structure chimique de l'octréotide (Petrik et al., 2007).

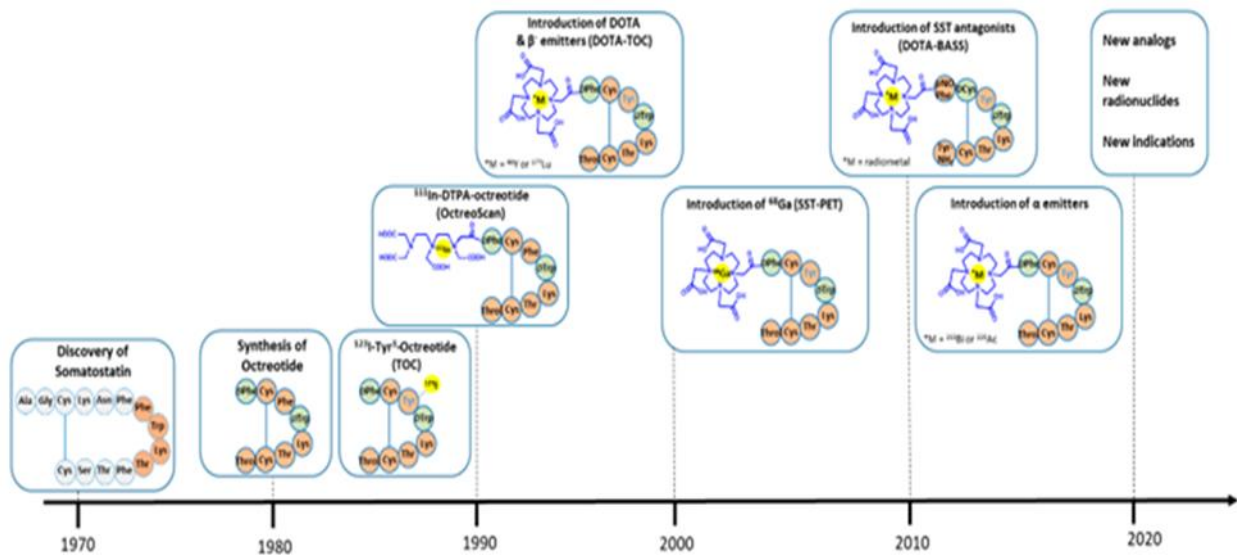


Figure 53 : Évolution du développement des analogues radiomarqués de la somatostatine. Code couleur : orange pour les acides aminés L (montrant également les acides aminés essentiels (tétra peptide) dans la séquence de la somatostatine pour la reconnaissance des récepteurs), vert pour les acides aminés D, bleu pour les chélateurs et jaune pour les radionucléides. (Zhang et al., 2011)

II.6.5 Mécanisme d'action de la somatostatine et ses analogues

Les travaux de Schönbrunn décrivent pour la première fois en 1978 les récepteurs à la SS appelés SSTR pour « SomatoStaTine Receptor » dans des cellules hypophysaires de rat.

Les travaux de Yamada en 1992 permettent de caractériser ces SSTR avec précision Cinq sous types de récepteurs sont clonés, dénommés SSTR1 à SSTR5 couplés aux Protéines G (RCPG) possédant 7 domaines transmembranaires, dont le premier effecteur de la cascade de signalisation intracellulaire est une protéine G.

La description du signal de transduction par Patel, dont la figure ci-après est extraite, suggère deux voies de signalisation intracellulaire bien distinctes :

-Voie de l'Adénosine MonoPhosphate cyclique (AMPC) et du calcium : la SST et ses analogues sont qualifiés en modifiant l'expression du gène SST en stimulant les GPCR par l'intermédiaire d'un récepteur couplé à Gi/o. Les concentrations d'ARNm de SSTR à l'état d'équilibre sont stimulées par divers ligands qui, à leur tour, minimisent l'adénylate cyclase, forment l'AMPC et peuvent réguler plusieurs sous-ensembles de canaux K⁺, Ca²⁺ dépendant de la tension, guanylate cyclase, phospholipase C, phospholipase A2 et PTP. La stimulation des SSTR inhibe la concentration de Ca²⁺ et les taux intracellulaires d'AMPC et activation des canaux potassiques K⁺.

-Voie anti proliférative via une cascade de signalisation aboutissant à l'arrêt de la prolifération cellulaire et à l'induction de l'apoptose

Aujourd'hui, les connaissances sur ces SSTR sont encore très fragmentaires et il n'est pas encore possible de relier un sous type de SSTR à un organe ou à un effet bioclinique donné.

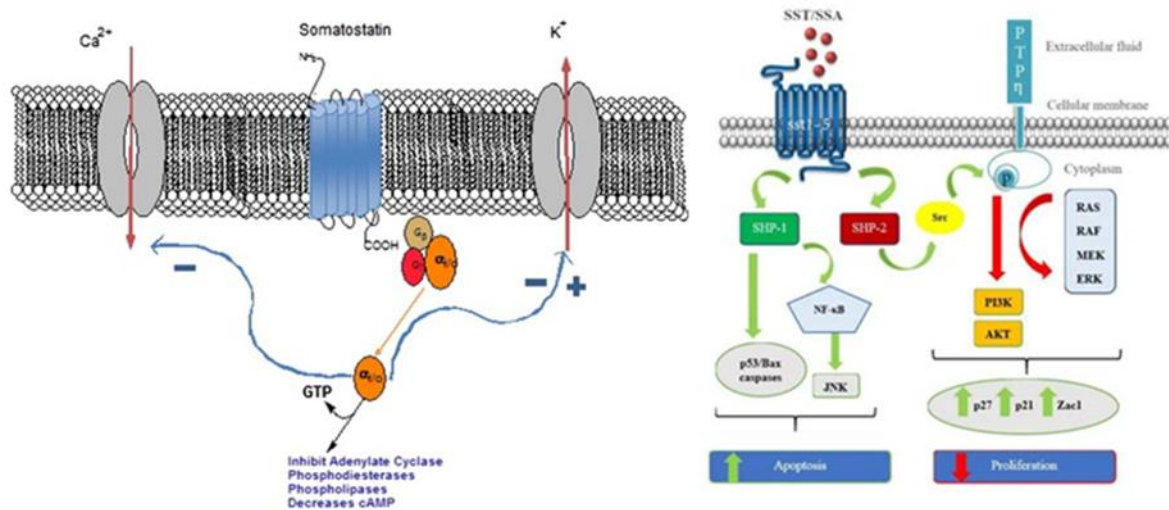


Figure 54 : Représentation schématique des voies de signalisation induites par l'activation des récepteurs de la somatostatine (Neves et al., 2002, Dorsam et Gutkind, 2007)

La sécrétion de somatostatine est :

- activée au niveau pancréatique par le glucagon, une déficience en insuline, la sécrétine, la gastrine, la bombésine, le VIP et la cholécystokinine. L'élévation du taux sanguin de glucose ou d'acides aminés stimule également la libération de somatostatine par les cellules D, tout comme l'activation du récepteur β adrénergique, plusieurs peptides intestinaux, les $\alpha 2$ agonistes et certains neurotransmetteurs. Au niveau du système nerveux central, la somatostatine est régulée par des neurotransmetteurs et des changements ioniques de la membrane cellulaire. Une dépolarisation stimule sa sécrétion par une réaction dépendante des échanges transmembranaires de sodium et de calcium.

- inhibée par l'acétylcholine, les endorphines, la substance P, la glutamine, le VIP, la dopamine et la noradrénaline. Au niveau stomacal et intestinal, l'acide γ aminobutyrique (GABA) libéré par les terminaisons nerveuses intrinsèques diminue également la synthèse de somatostatine. Au niveau hypothalamique, le neuropeptide Y (NPY) synthétisé par les interneurons des noyaux arqués, est capable de moduler la synthèse de cette hormone mais aussi du GHRH, qui est également synthétisé au niveau intestinal.

II.6.6 Ciblage des récepteurs de la somatostatine avec des radiopharmaceutiques

Dans le domaine de la médecine, de nombreuses recherches se concentrent sur la recherche de méthodes pour parvenir à une détection plus précoce des pathologies afin de permettre un traitement aux stades précoces de la maladie, afin d'augmenter les chances de guérison totale. A cet effet, la médecine nucléaire, par l'utilisation des radiopharmaceutiques, est un outil très puissant. Son application peut avoir deux objectifs différents : l'imagerie, avec la visualisation de la distribution d'un élément radioactif dans l'organisme, ou la thérapie, avec une irradiation spécifique des cellules anormales, réduisant ainsi les dommages aux tissus sains voisins. Ayant une large gamme de cibles biologiques potentielles et des caractéristiques pharmacocinétiques souhaitables, telles qu'une internalisation élevée dans les tissus cibles et une clairance rapide du sang et des tissus non cibles, les peptides peuvent également être facilement modifiés chimiquement pour être incorporés dans un produit radiopharmaceutique,

ce qui en fait un vecteur de ciblage très puissant pour la médecine nucléaire. La recherche dans ce domaine a donc suscité un large intérêt.

Ces composés peuvent être directement marqués par un radionucléide, tel qu'un radioisotope halogène ou un métal mais ils reposent généralement sur une triple structure faisant intervenir :

- un radio métal dont le rayonnement permet soit la localisation (émetteurs γ et β^+) soit la destruction (β^- , émetteurs d'électrons α ou Auger) des cellules ciblées ;
- un agent chélatant bifonctionnel (BFCA) dont le double rôle est non seulement de lier le radio métal de manière très stable pour minimiser sa dissociation in vivo, mais aussi de permettre sa conjugaison avec le fragment de ciblage (ou vecteur) via un bras fonctionnalisé ;
- une fraction de ciblage (l'analogue peptidique), qui vise à véhiculer cet ensemble de manière spécifique vers une cible bien définie. Pour limiter l'influence de la fraction chélatrice, un lieur (ou espaceur) est généralement inséré entre le BFCA et la biomolécule.

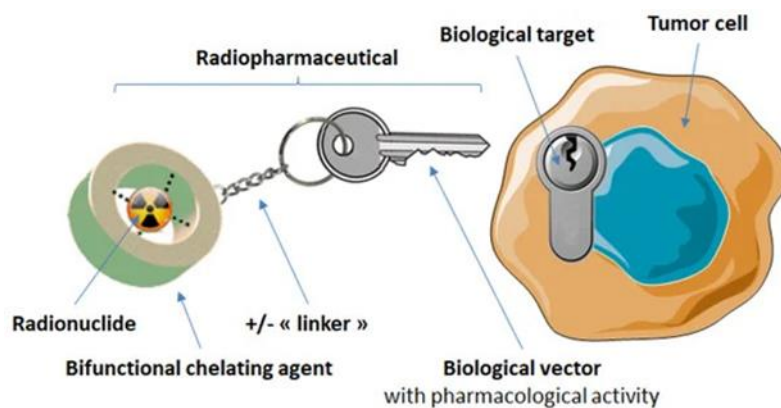


Figure 55 : Conception schématique d'un bioconjugué radiométallé [24]

III. Analogues radiomarqués de la somatostatine pour l'imagerie

La toute première preuve de concept pour la visualisation de tumeurs exprimant des SSTR a été réalisée avec le [$^{123}\text{I-Tyr 3}$] -octréotide, obtenu à partir d'une réaction d'iodation (substitution électrophile) de la tyrosine. Ce composé a démontré une activité biologique et une affinité pour les récepteurs similaires à ceux de la SST native. Malgré l'intérêt évident de cette sonde, plusieurs facteurs tels que la difficulté de la procédure de radiomarquage, le coût important, et surtout la clairance par le foie et le système hépatobiliaire (qui rend difficile l'interprétation des images obtenues) ont été les principaux inconvénients de sa candidature. Pour pallier l'ensemble de ces inconvénients, l'iode-123 a été remplacé par l'indium-111 qui, via l'agent chélatant DTPA, a été couplé à l'octréotide. Des études in vivo du [$^{111}\text{In-DTPA}$] -octréotide ([^{111}In] -pentétréotide) ont montré qu'il est possible de visualiser des tumeurs exprimant des SSTR et leurs métastases, même 24 h après l'injection. Ce composé a été le premier radiopharmaceutique ciblant les SSTR à être approuvé par la FDA (Octreoscan ® commercialisé en 1994). Il a été largement utilisé et a longtemps été considéré comme un « étalon-or » pour la visualisation des tumeurs neuroendocrines. Mais malgré tout cela, l'indium-111 présente de nombreuses limites d'utilisations et pour cette raison, la recherche dans le domaine des radiopharmaceutiques s'est concentrée sur d'autres radioéléments comme le technétium-99m pour la SPECT et le gallium-68 pour la TEP. En plus d'avoir d'excellentes

propriétés physiques, ces deux éléments sont disponibles à partir d'un générateur commercial de qualité clinique, un avantage important pour les applications cliniques.

III.1 Marquage indirect pour le ciblage des récepteurs de la somatostatine

✚ Les chélateurs

Les ligands chélatants ou Linkers utilisés pour la conception des radiotraceurs sont généralement classés en deux catégories : les composés macrocycliques et acycliques

-Généralement, les ligands acycliques sont moins inertes cinétiquement que les macrocycles, bien que certains puissent avoir montré de très bonnes caractéristiques. D'autre part, ces ligands ont généralement une cinétique de liaison métal-chélate plus rapide que les analogues macrocycliques, ce qui représente un énorme avantage pour travailler avec des isotopes à courte durée de vie. Malgré les propriétés de coordination propres à chaque métal, certains agents chélatants, comme les acides polyamino poly carboxyliques, sont considérés comme « universels » car ils peuvent complexer différents radiométaux.

Parmi les ligands acycliques, les premiers BFCA développés ont été l'EDTA (acide éthylènediaminetétraacétique) et le DTPA (acide diéthylènetriaminepentaacétique). Ils ont été largement utilisés dans la chimie des radiopharmaceutiques, notamment avec des radioéléments tels que ^{111}In , ^{90}Y ou ^{177}Lu , voire $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Plus tard, des dérivés du DTPA comme le CHX-A''-DTPA avec un groupement cyclohexyle apportant plus de rigidité au squelette du DTPA (permettant une pré-organisation du système) ont montré une meilleure inertie cinétique.

Le second rôle du BFCA est de permettre la conjugaison du complexe avec une biomolécule. La nature de cette liaison est très importante, car il est indispensable qu'elle soit stable, et surtout, qu'elle n'interfère en rien avec la liaison au récepteur. La moindre modification structurale du ligand et/ou de la biomolécule peut avoir un effet très marqué sur l'affinité aux récepteurs ciblés.

-Concernant les composés cycliques, les dérivés cycléniques tels que le DOTA (acide 1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1,4,7,10-tétraacétique) et les analogues triaza-NOTA (1,4,7-triazacyclononane-1,4,7 -acide triacétique) sont parmi les ligands les plus étudiés. NOTA a la plus petite cavité chélatrice des deux, et est généralement utilisé pour Ga (III) ou Cu (II) car il a une attraction particulière pour ces métaux, ce qui se traduit par des conditions de radiomarquage douces et une bonne stabilité in vivo des complexes formés. DOTA (qui est considéré comme le chélateur de référence) et ses dérivés jouent un rôle important dans les applications cliniques car ils forment des complexes très stables avec une large gamme de radiométaux trivalents voir même divalent.

Remarque : Pour minimiser au maximum cet impact, un 'spacer' ou 'linker' peut parfois être utilisé entre ces deux entités. Les biomolécules sont souvent fonctionnalisées par une amine primaire, qui fournit un site de conjugaison idéal pour une réaction de couplage, le plus souvent avec des liaisons de type peptide ou thiourée. D'autres liaisons à base de thioéther, triazole, oxime, ou plus récemment via une click-chemistry sans cuivre avec tétrazine/cyclooctyne peuvent s'avérer intéressantes.

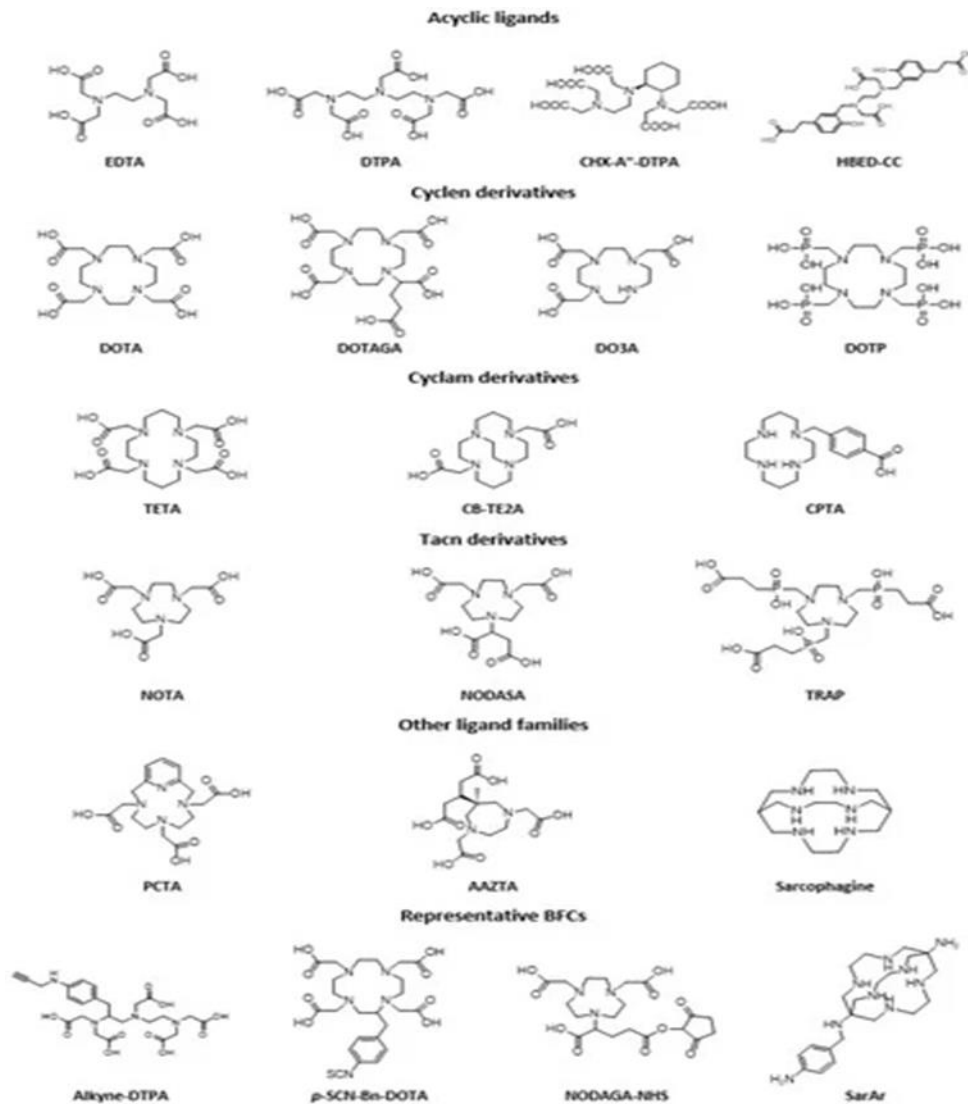


Figure 56 : Exemples représentatifs (mais non exhaustifs) de familles de chélateurs polyamino et polyamino carboxyliques acycliques et macrocycliques et de leurs dérivés [24]

🚩 Analogues de la somatostatine utilisés

De nombreux analogues de la somatostatine ont déjà été marqués avec divers radioéléments, que ce soit pour l'imagerie, avec des sondes utilisées aujourd'hui dans des applications cliniques, ou pour la thérapie, avec de nombreux composés dans des études cliniques. Ces analogues ont été obtenus à partir de modifications dans la séquence d'acides aminés qui composent le peptide. Par exemple, le remplacement de Phe 3 dans l'octréotide (OC) par Tyr 3 (TOC) améliore l'affinité pour les SSTR (en particulier SSTR2) et l'introduction d'un Thr (TATE) au lieu de Thr(ol) (TOC) l'améliore encore. En suivant cette procédure, de nombreux analogues ont été développés et étudiés, souvent avec la même cavité chélatrice pour pouvoir comparer leurs propriétés.

Tableau 17 : Séquences peptidiques des principaux analogues agonistes de la somatostatine. Les différences par rapport à l'octréotide (OC) sont surlignées en rouge [24]

Peptide	Peptidic Sequence
OC Octreotide	D-Phe ¹ -cyclo(Cys ² -Phe ³ -D-Trp ⁴ -Lys ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷)Thr(ol) ⁸
LAN Lanreotide	β -D-Nal ¹ -cyclo(Cys ² -Tyr ³ -D-Trp ⁴ -Lys ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷)Thr ⁸ -NH ₂
VAP Vapreotide	D-Phe ¹ -cyclo(Cys ² -Phe ³ -D-Trp ⁴ -Lys ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷)Trp ⁸ -NH ₂
TOC [Tyr ³]-Octreotide	D-Phe ¹ -cyclo(Cys ² -Tyr ³ -D-Trp ⁴ -Lys ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷)Thr(ol) ⁸
TATE [Tyr ³]-Octreotate	D-Phe ¹ -cyclo(Cys ² -Tyr ³ -D-Trp ⁴ -Lys ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷)Thr ⁸
NOC [1-Nal ³]-Octreotide	D-Phe ¹ -cyclo(Cys ² -1-Nal ³ -D-Trp ⁴ -Lys ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷)Thr(ol) ⁸
NOC-ATE [1-Nal ³ , Thr ⁸]-Octreotide	D-Phe ¹ -cyclo(Cys ² -1-Nal ³ -D-Trp ⁴ -Lys ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷)Thr ⁸
BOC [BzThi ³]-Octreotide	D-Phe ¹ -cyclo(Cys ² -BzThi ³ -D-Trp ⁴ -Lys ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷)Thr(ol) ⁸
BOC-ATE [BzThi ³ , Thr ⁸]-Octreotide	D-Phe ¹ -cyclo(Cys ² -BzThi ³ -D-Trp ⁴ -Lys ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷)Thr ⁸

III.2 Analogues de la somatostatine marqués au gallium-68 [17]

Les analogues de la somatostatine marqués au gallium 68 sont prometteurs. Le développement de différents radio-analogues ayant différentes affinités pour les cinq sous-types de récepteurs permet d'espérer un meilleur ciblage des tumeurs riches en l'un et/ou l'autre sous-type et de sélectionner les patients en fonction de l'affinité de leurs lésions pour les analogues qui peuvent être marqués non seulement au gallium 68 pour une utilisation en imagerie TEP.

Le ⁶⁸Ge contenu dans les générateurs ⁶⁸Ge/ ⁶⁸Ga est produit grâce à un cyclotron, principalement par bombardement d'une cible de ⁶⁹Ga selon une réaction (p, 2n). Le ⁶⁸Ga s'obtient ensuite par décroissance du ⁶⁸Ge par capture électronique. Après émission de positon, le ⁶⁸Ga se désintègre en zinc-68 stable.

Le ⁶⁸Ga est un émetteur de choix pour l'imagerie en TEP car sa décroissance se fait à 89 % par désintégration β^+ avec émission de positons dont l'énergie maximale est de 1899 MeV.

Du fait de la demi-vie de l'élément père (t 1/2 Ge = 270,80 jours), le générateur peut être utilisé au sein d'un service de médecine nucléaire pendant un an. La demi-vie courte du ⁶⁸Ga (67,8 minutes) présente de nombreux avantages, notamment l'irradiation limitée du patient pour une activité alimentée compatible avec une bonne qualité des images TEP. De plus, la demi-vie de 68 minutes permet une utilisation confortable depuis le radiomarquage du traceur TEP jusqu'à l'acquisition des images TEP. La mise à disposition, au sein du service de médecine nucléaire, d'un tel générateur couplé à un module de marquage, constitue un avantage de taille. En effet, ce système offre une flexibilité par rapport à la livraison de traceurs marqués au fluor-18 qui est un produit radionucléide par un cyclotron non situé sur place. Gallium-68

Générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

Générateur chimique

Générateur GMP



Matrice : TiO_2
Eluant: HCl 0.1N



Figure 57 : Le générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ [95]

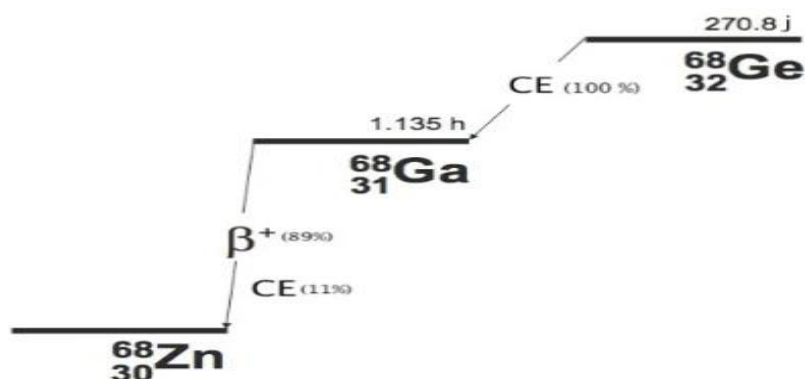


Figure 58 : Schéma de désintégration du gallium-68 [95]

Le chélateur DTPA est remplacé par du DOTA (acide 1,4,7,10-tétra-azacyclododécane-1,4,7,10-tétraacétique) avec la modification de quelques acides aminés. Il s'agit essentiellement du ^{68}Ga -DOTATOC, du ^{68}Ga -DOTANOC et du ^{68}Ga -DOTATATE.

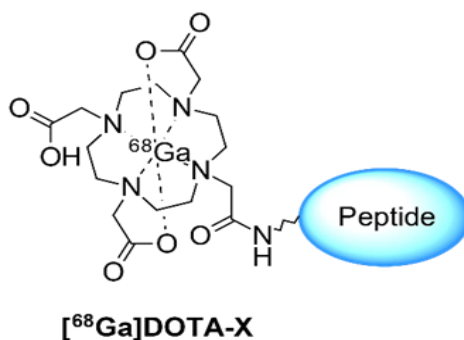


Figure 59 : structure chimique du gallium-68-DOTA-Peptide [17]

Remarque : D'autres chélateurs sont également envisageables et compatibles avec la chimie du ^{68}Ga , dont le NOTA, l'HBED, le TRAP, le NOPO, etc.

La scintigraphie au PET/CT avec [^{68}Ga] -DOTA-analogues de la somatostatine, a été développée depuis les années 1990 et représente actuellement la norme pour l'imagerie TNE.

Le ^{68}Ga -DOTANOC et le ^{68}Ga -DOTATATE sont les deux analogues du gallium les plus courants utilisés dans l'évaluation du TNE.

Le ^{68}Ga -DOTA- (TATE ou TOC ou NOC) est synthétisé à partir de trois composants principaux :

1-Radiotracteur au gallium (Ga)

2-Lié, via un chélateur macrocyclique chimique, connu sous le nom de DOTA (ou tétraxétane ; nom UICPA : acide 1,4,7,10-tétrazacyclododécane-tétraacétique)

3-Aux peptides cibles (analogue de l'octréotide) :

TATE : Tyr³-octreotate

NOC : Phe¹-1-Nal³-octreotide

TOC : Tyr³-octreotide

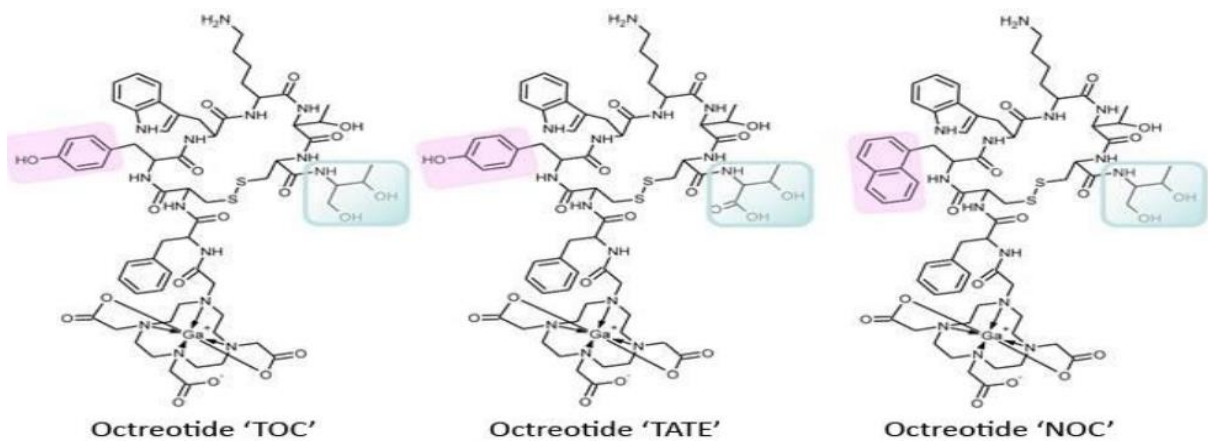


Figure 60 : structures chimiques des différents analogues de l'octréotide [41]

Ces trois radiotraceurs ont l'avantage de présenter une affinité pour le récepteur sst2 supérieure à celle du Pentétréotide.

Le ^{68}Ga -DOTATOC présente une affinité particulière pour les récepteurs sst2 et sst5.

Le ^{68}Ga -DOTANOC cible quant à lui les récepteurs sst2, sst3 et sst5.

Le ^{68}Ga -DOTATATE a une affinité pour le récepteur sst2 qui est supérieure à celle du

^{68}Ga -DOTANOC et du ^{68}Ga -DOTATOC

Tableau 18: affinités des analogues du ⁶⁸Ga pour les 5 sous-types des récepteurs de la somatostatine (Département de la médecine nucléaire à l'Université médical de Innsbruck)

	hssr1	hssr2	hssr3	hssr4	hssr5
Ga DOTA NOC	>10000	1.9 ± 0,4	40 ± 5.8	260 ± 64	7.2 ± 1,6
Ga DOTA TOC	>10000	2.5 ± 0,5	613 ± 140	<1000	73 ± 21
Ga DOTA TATE	>10000	0.2 ± 0.04	>1000	300 ± 140	377 ± 18

Nuclear Medicine Department, Medical University Innsbruck IC₅₀ values are in nmol/l (mean±SEM)

Les analogues de la somatostatine marqués au gallium 68 ont une élimination biliodigestive et urinaire et se fixent sur la rate, les reins, le foie, la thyroïde, l'hypophyse, mais la bonne résolution spatiale permet une nette visualisation des surrénales et du pancréas.

La principale indication de la PET/CT-⁶⁸Ga est destinée à l'imagerie des TNE, qui expriment généralement une forte densité de récepteurs SST. Elle permet :

- La localisation du site primaire de la tumeur et la détection des métastases à distance ou régionales ;
- Assurer le suivi des patients dont la maladie est connue afin de détecter les tumeurs résiduelles, récurrentes ou progressives ;
- Elle fournit également des données importantes sur l'expression de la SSTR dans les cellules tumorales, ce qui représente une modalité non invasive précieuse pour sélectionner les patients à traiter par des analogues de la SST chauds ou froids.

La TEP au Ga-DOTA possède une meilleure sensibilité (97%) que la SRS (52%) et devrait lui être préférée, en particulier dans les situations où un bilan d'extension précis est indispensable (notamment avant chirurgie lourde) ; néanmoins, il n'existe pas d'argument fort pour recommander une technique de TEP plutôt qu'une autre (DOTATOC, DOTANOC ou DOTATATE [25]).

SCINTIGRAPHIE A L'INDIUM-111 ET AU TECHNETIUM-99

La scintigraphie des récepteurs à la somatostatine permet de mettre en évidence différents types de tumeurs neuroendocrines. Habituellement, nous utilisons le pentétréotide marqué à l'indium 111 (^{111}In -DTPA-Phe-Octreotide = Octreoscan®). Un nouveau dérivé de l'octréotide couplé au technétium 99 m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC- [D-Phe, Tyr-octreotide] = Tektrotyd®) a été commercialisé.

II.3 Scintigraphie à l'indium-111 [^{111}In] DTPA-octréotide =l'indium (^{111}In) pentétréotide (Octreoscan®)

❖ Indium-111

Appartenant à la famille des métaux pauvres, l'indium est un métal gris brillant, malléable, son point de fusion est de 157°C et son point d'ébullition est de 2027°C . Il résiste à la corrosion à température ordinaire, c'est un métal rare et constitue une ressource non renouvelable. Il est utilisé dans les écrans plats de type LCD. Aux quantités administrées en médecine nucléaire, l'indium-111 ne présente pas de toxicité chimique.

❖ Propriétés radiophysiques

L'indium-111 a une période de 2.8 jours et une activité massique de $1.55 \cdot 10^{16}$ Bq/kg. Il se désintègre (rapport de branchement à 100 %) par capture d'un électron atomique entraînant la transformation dans le noyau d'un proton en un neutron. Cette transition nucléaire (désintégration) est accompagnée de l'émission deux rayonnements gamma d'énergies différentes (171 et 245 keV) rendent possible l'imagerie des récepteurs de la somatostatine.

Il émet également des électrons (Auger et conversion interne) permettant ainsi son utilisation dans le cadre de la radiothérapie vectorisée interne.

Les données du tableau concernent les principales émissions d'énergie supérieure à 1 KeV dont le pourcentage est supérieur à 1%.

Tableau 19 : Principales émissions de l'indium-111[89]

Principales émissions	Énergie (keV)	Pourcentage d'émission (%)
Électrons	2,61-3,52	102
	19,3-22,4	15,0
	145	8,51
	219	5,04
X	22,9-23,2	68,9
	26,0-26,6	13,3
	31,2-33,1	4,99
Gamma	171	90,1
	245	94,1

Tableau 20: Filiation de l'indium-111 [89]

Produit de filiation	Cadmium-111 (stable)
Équation	$^{111}\text{In} \xrightarrow{\text{capture électronique}} ^{111}\text{Cd}$

❖ **Modes de production**

L'indium-111 est produit au moyen d'un cyclotron par le bombardement d'une cible enrichie en cadmium-112 (Stable) par des protons :



Figure 61 : Désintégration du cadmium-12 [89]

Ce mode de production est préférentiellement utilisé pour son rendement plus élevé. Il est également obtenu par l'irradiation d'une cible d'argent, processus de moindre rendement mais de meilleure pureté isotopique.



Figure 62 : désintégration de l'argent-109 [89]

Propriétés biologiques

Une fois dans le sang, l'indium-111 se dépose dans la moelle osseuse (30%), le foie (20%), les reins (7%), la rate (1%) et le reste du corps (42%) d'où il disparaît par décroissance radioactive.

❖ **Radiotracteur**

On utilise comme radiotracteur du DTPA-octréotide ou Pentétréotide marqué par de l'Indium-111 (Octréoscan® de son nom commercial).

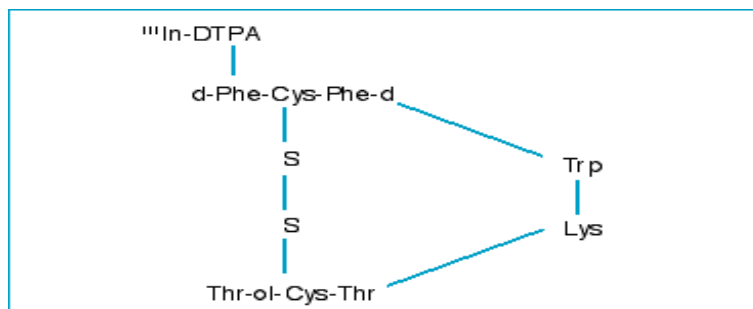


Figure 63 : Structure chimique de ^{111}In -DTPA-octréotide [41]

❖ Affinités du radiotracer aux récepteurs des somatostatines

Le DTPA-octréotide vient se fixer spécifiquement sur les récepteurs sst2 de la tumeur et dans une moindre mesure sur les récepteurs sst3 et sst5. L'intensité de fixation lésionnelle est corrélée à la densité des récepteurs sst2 à la surface de la cellule tumorale. La densité à la surface des cellules est supérieure à la densité physiologique, en raison de la maladie.

L'interruption des traitements par analogues non marqués de la somatostatine est souhaitable, mais pas impérative, en préalable à une scintigraphie (ils peuvent diminuer la captation tumorale et splénique). L'autorisation de mise sur le marché, en 1995, stipule que ce médicament se lie de manière spécifique aux récepteurs de la somatostatine et est utile au diagnostic et à la prise en charge des patients atteints d'une tumeur gastro-entéro-pancréatique neuroendocrine ou de tumeur carcinoïde, en facilitant leur localisation.

Les tumeurs n'ayant pas de récepteurs n'étant pas visualisées, de même que celles dont la densité de récepteur est insuffisante (50 % des insulinomes).

Tableau 21 : affinités du DTPA-octréotide pour les différents sous-types de récepteurs de la somatostatine. Les valeurs données sont celles de l'IC50 qui correspond à la concentration nécessaire, en nanomoles, pour saturer 50% d'un récepteur [41]

RECEPTEUR	SST1	SST2	SST3	SST4	SST5
L'indium-111 [¹¹¹ In] DTPA- octréotide	> 100 000	22	182	>100	23

❖ Administration et posologie

L'administration doit se faire strictement par voie intraveineuse. La dose absorbée peut être par unité d'activité administrée (mGy/MBq).

Lors de l'administration d'une activité de 220 MBq (posologie maximale recommandée), la dose efficace est de 12 mSv (pour un adulte de 70 kg).

L'indium (¹¹¹In) -pentétréotide se lie préférentiellement aux récepteurs de la somatostatine, par conséquent un organe cible ne peut être défini. Lors de l'administration d'une activité de 220 MBq, les doses absorbées par les organes exposés tels que reins, foie et rate sont respectivement de 90, 22 et 125 mGy.

❖ Méthode de contrôle qualité

Déterminer la pureté radiochimique

L'indium (¹¹¹In) lié à des peptides et à des composants non peptidiques peut être analysé par chromatographie sur couche mince (CCM) sur fibre de verre imprégnée de silicagel.

La partie inférieure du chromatogramme doit contenir au moins 98 % de la radioactivité totale.

❖ Dosimétrie

La dose efficace corps entier est estimée à 10 mSv.

Tableau 22 : dose efficace corps entier (en mSv) et doses absorbées aux différents organes cibles (en mGy) pour une scintigraphie au pentétréotide marquée par de l'Indium 111[41].

Organe	Dose absorbée
REIN	50 mGy
RATE	40 mGy
FOIE	10 mGy
VESSIE	20 mGy

❖ Préparation du patient

Le patient doit recevoir une hydratation appropriée avant la réalisation de l'examen et des mictions fréquentes sont nécessaires lors des premières heures suivant l'examen afin de limiter l'exposition aux radiations ;

Sauf en cas de diarrhée, l'administration d'un laxatif est nécessaire afin de différencier les foyers de fixation pathologiques, intestinaux ou proches de l'intestin, de la radioactivité transitant avec le contenu intestinal donnant une image mobile dans le temps ;

L'indium (^{111}In) pentétréotide non lié aux récepteurs et l'indium (^{111}In) non lié aux peptides sont rapidement éliminés par le rein. Afin d'augmenter l'excrétion, de réduire le bruit de fond et de diminuer la dose absorbée par les reins et la vessie, le patient doit boire abondamment (au moins 2 litres) durant les 2 ou 3 jours qui suivent l'administration ;

Chez les patients recevant de l'octréotide, il faut envisager d'interrompre ce traitement temporairement afin d'éviter une éventuelle saturation des récepteurs de la somatostatine. Cette recommandation n'est donnée que sur des bases empiriques, la nécessité d'une interruption n'ayant pas été démontrée. Chez certains patients, l'interruption du traitement est mal supportée et peut entraîner un effet rebond. C'est le cas en particulier des patients atteints d'insulinome, chez lesquels une hypoglycémie brutale peut être dangereuse, mais également des patients présentant un syndrome carcinoïde ;

Si le clinicien responsable du suivi thérapeutique du patient considère que l'arrêt de l'octréotide sera bien toléré, la durée recommandée d'interruption est de 3 jours ;

Il n'est pas nécessaire que le patient soit à jeun ;

Aucune interaction médicamenteuse n'est connue à ce jour.

❖ Méthode de marquage

L'Octréoscan est fourni sous forme de trousse d'un conditionnement unique contenant deux flacons qui sont scellés par une capsule d'aluminium et inclus dans une boîte métallique hermétiquement close.

Flacon A : Précurseur radiopharmaceutique. Il contient 1,1 ml de solution de chlorure d'indium (^{111}In) correspondant à une activité de 122 MBq à la date et heure de calibration.

Flacon B : Poudre pour solution injectable. Il contient 10 microgrammes de pentétréotide.

Les deux flacons ne peuvent pas être utilisés séparément.

Une aiguille de type Stérican Luer Lock 0,90 x 70 mm /20G x 2 4/5 est jointe et doit être utilisée pour le marquage.

1. Ajouter le contenu du flacon A (chlorure d'indium (^{111}In)) au flacon B (pentétréotide lyophilisé). Pour prélever la solution de chlorure d'indium (^{111}In) du flacon, il est nécessaire d'utiliser impérativement l'aiguille Stérican (0,90 x70) fournie dans la trousse ;
2. Lorsque les deux produits sont mélangés, une période d'incubation de 30 minutes doit être observée ;
3. Ensuite, on peut diluer la préparation avec 2 à 3 ml de chlorure de sodium stérile à 9 mg/ml afin d'obtenir un volume plus important et plus facile à prélever dans une seringue ;
4. La solution doit être limpide et incolore ; ceci est à contrôler ;
5. On peut soustraire sur ce volume un faible aliquot destiné au contrôle de qualité décrit au paragraphe suivant.
6. La solution est prête pour l'emploi et elle doit être utilisée dans les 6 heures.

Après reconstitution et marquage la solution contient de l'indium (^{111}In) -pentétréotide 111 MBq/ml et son pH aqueux est compris entre 3,8 et 4,3.

Liste des excipients

Flacon A : acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables, chlorure ferrique hexahydraté.

Flacon B : citrate de sodium dihydraté, acide citrique monohydraté, inositol, acide gentisique.

Remarque : Flacon A et Flacon B : 24 heures après la date et l'heure de calibration de la solution de chlorure d'indium (^{111}In).

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

❖ **Biodistribution**

Aspect normal : fixation physiologique :

–Hypophyse, thyroïde, seins,

–Foie, rate et reins, accumulation digestive

Livré sous forme de chlorure c'est sous forme vectorisée que l'indium-111 est administré, en médecine nucléaire, de ce fait c'est le vecteur chimique auquel il est attaché qui détermine son comportement bio cinétique. Ceci implique une évaluation spécifique qui pourra s'inspirer des informations fournies par la CIPR. Pour illustrer cette complexité, la CIPR indique que couplé à un analogue de synthèse de l'hormone somatostatine (octreotide, pentetrotide) :

La fixation rénale est le reflet d'une élimination urinaire immédiate associée à une excrétion rénale différée

- 6% de l'indium-111 injecté se distribue dans le foie, 5% dans la rate, 6% dans les reins et 0.1% dans la thyroïde.

Dans ces organes la rétention est de 2.5 jours sauf pour le foie où 40% est éliminé avec une période de 2 heures, 30% avec une période de 2.5 jours et 30% avec une période de 70 jours.

- Les 82,9% restants se distribuent dans les autres organes et tissus (de la vésicule biliaire, de la vessie et du tube digestif, hypophysaire, surrénalienne ou mammaire) et sont excrétés selon des périodes biologiques de 3 heures (90%) et 2,5 jours (10%).

Remarque : Un régime sans résidu peut être suivi pendant les 3 à 5 jours précédant l'injection et jusqu'à la fin de l'examen afin de limiter les fixations digestives non pathologiques.

❖ **Elimination**

L'indium (^{111}In) pentétréotide non lié aux récepteurs ainsi que l' ^{111}In libre sont rapidement éliminés par voie urinaire.

24 heures après injection intraveineuse, 80% environ du pentétréotide marqué est éliminé par voie urinaire. Après 48 heures, 90% est éliminé.

L'élimination par la vésicule biliaire puis dans les fèces représente environ 2 % de l'activité administrée chez les patients ayant un transit intestinal normal.

Jusqu'à six heures après administration, la radioactivité dans l'urine se retrouve de façon prédominante sous forme d'indium (^{111}In) -pentétréotide intact. Par la suite, des quantités croissantes de peptides non marqués sont excrétés.

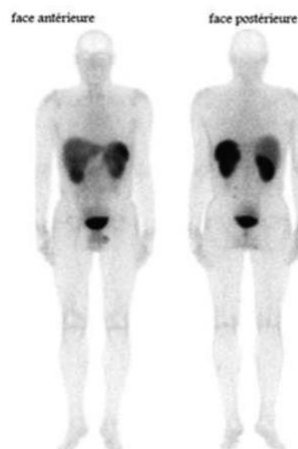


Figure 64 : balayage du corps entier 4 heures après injection de l'Octréoscan® [41]

❖ **Modalités d'acquisition des images**

L'acquisition des images se fait sur une gamma caméra par tomographie par émission monophotonique (TEMP) idéalement dotée de détecteurs double têtes permettant des acquisitions planaires antéro-postérieures simultanées. On utilise un collimateur de moyenne énergie, avec une fenêtre en énergie centrée sur les deux pics d'absorption totale de $172 \text{ keV} \pm 7.5\%$ et $245 \text{ keV} \pm 7.5\%$ (largeur 15%).

Un balayage du corps entier est réalisé 4 heures après l'injection du radiotracer (matrice de 256x1024, zoom 1, mode auto contour, vitesse recommandée de 3 centimètres par minute) et des acquisitions statiques viennent compléter l'examen à 24 heures (matrice de 256x256).

La comparaison des images acquises à 4 heures et à 24 heures peut aider à l'évaluation du bruit de fond digestif.

Si les images obtenues à 24 heures ne permettent pas de conclure à l'existence d'une tumeur au niveau de l'abdomen l'acquisition des images peut être renouvelée à 48 heures, 72 heures et/ou 96 heures afin d'exclure toute interférence avec le bruit de fond digestif mais aussi de différencier une "fixation" intestinale en rapport avec l'élimination physiologique du radiopharmaceutique d'une fixation tumorale intestinale.

Une acquisition tomoscintigraphique couplée à un scanner, appelée TEMP-TDM, est souvent réalisée (matrice de 128 x128, angle de rotation de 180°, 45 secondes par projections avec une reconstruction en mode itératif Flash 3D et un filtre Gaussien de LMH 6 mm).

❖ Sensibilité diagnostique

La littérature, jusqu'à ces dernières années, a rapporté des sensibilités certes variables, entre 50 et 100 %, mais le plus souvent excellentes, aux alentours de 90 %. De tels résultats sont étonnants pour un examen dont la faible résolution spatiale rend très difficile la détection des lésions de petite taille, ce qui est souvent le cas pour les TNE, et dont il est maintenant avéré qu'il peut être largement surpassé par d'autres examens scintigraphiques. Ce que traduisent en fait ces chiffres, c'est que la scintigraphie à l'octréotide-indium 111 détecte nettement plus de lésions que l'imagerie morphologique, et c'est l'absence de gold standard qui lui a permis d'atteindre de telles valeurs de sensibilité, celle-ci étant calculée par le rapport du nombre de lésions détectées par la scintigraphie sur le nombre total de lésions détectées par l'une ou l'autre imagerie

La sensibilité de l'Octréoscan® pour les TNE digestives bien différenciées (grades 1 et 2) est supérieure à 80%.

Tableau 23 : récapitulatif des résultats des principales études concernant la sensibilité de la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines grêliques [41]

ETUDE	SENSIBILITE %	NOMBRE DE PATIENTS
Hoefnagel et al.	86	451
Modlin et al.	80	232
Kremin et al.	87	184
Raderer et al.	93	173
Dorr et al.	82	120
Rotterdam et al.	96	72
Frillin et al.	92	25
Lebtahi et al.	91	16

Certaines tumeurs neuroendocrines échappent pourtant à la sensibilité de l'Octréoscan® car elles expriment peu le sous-type sst2. C'est le cas des insulinomes qui présentent une surexpression des récepteurs sst2 dans seulement 50 % des cas et de certaines TNE digestives peu différenciées.

Par ailleurs, les lésions tumorales bien différenciées (surexprimant le sous type sst2), mais de petite taille, peuvent échapper à la résolution spatiale de l'Octréoscan®.

La sensibilité diagnostique du ^{111}In -pentétréotide est :

Plus de 75 % (jusqu'à 95 %) pour les tumeurs endocrines du grêle, les tumeurs endocrines du pancréas fonctionnelles ou non, excellente pour les gastrinomes (où la fixation est particulièrement intense), mais de seulement 50 % pour les insulinomes (car un sur deux est pauvre en récepteurs). Pour les TED avec métastases révélatrices, la scintigraphie au ^{111}In -pentétréotide peut révéler la tumeur primitive dans 39 % des cas.

Les métastases hépatiques ont pu être visualisées dans 64 % des cas si leur taille médiane était supérieure à 15 mm, 35 % entre 8 et 14 mm et 22 % pour celles de moins de 7 mm.

Les métastases osseuses ont été visualisées chez 81 % des patients, vs 86 % par l'IRM corps entier.

L'apport du couplage TEMP-TDM en scintigraphie au ^{111}In -pentétréotide est majeur, la localisation anatomique des lésions améliorant l'exactitude diagnostique dans 20 à 30 % des cas et diminuant le nombre de cas douteux (11 % avec la TEMP-TDM versus 44 % avec la seule TEMP) avec un impact sur la modification stratégique de 10 à 20 % selon les études.

M. Calzada et al./Médecine Nucléaire 34 (2010) 444-450

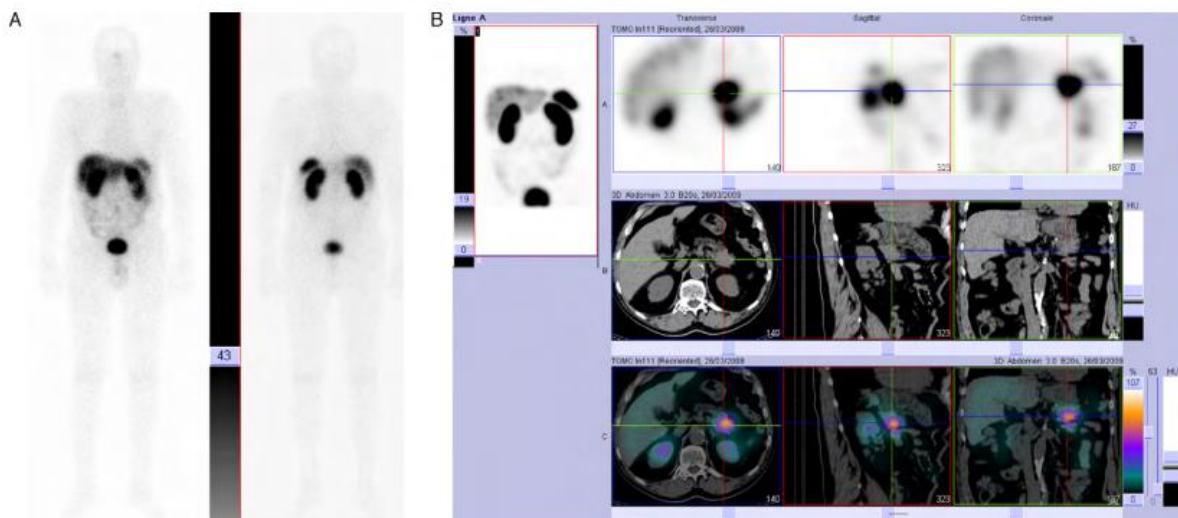


Figure 65 : A. Images planaires du corps entier de la scintigraphie au ^{111}In -pentétréotide pratiquée chez un patient présentant une tumeur de la queue du pancréas, suspectée d'origine endocrine. La répartition du radiopharmaceutique paraît physiologique [41]

B. La tomoscintigraphie abdominale au ^{111}In -pentétréotide permet de révéler la fixation anormale en arrière du rein gauche. Le couplage TEMP-TDM précise la localisation anatomique du foyer, dans la queue du pancréas. Sa richesse en récepteurs de la somatostatine, attestée par cette scintigraphie, illustrée par l'image de fusion TEMP-TDM, confirme le caractère endocrine de cette tumeur pancréatique

❖ Interprétation des images

La positivité de la scintigraphie à l'indium (^{111}In)-pentétréotide est en faveur d'une densité accrue de récepteurs tissulaires de la somatostatine mais pas nécessairement d'une pathologie neuroendocrine. De plus, la fixation n'est pas spécifique des tumeurs neuro-endocrines gastro-entéro-pancréatiques (G.E.P) ou de l'intestin moyen même bien différencié. Lorsque le résultat de la scintigraphie est positif, il peut s'agir d'une autre maladie caractérisée par de fortes concentrations locales de récepteurs de la somatostatine on parle alors de faux positifs qui peut être un facteur de mauvais pronostic.

Ces faux positifs peuvent être observés dans les pathologies suivantes : tumeurs provenant de tissus dérivés embryologiquement de la crête neurale (paragangliome, carcinome médullaire de la thyroïde, neuroblastome, phéochromocytome), tumeur de l'hypophyse, cancer bronchopulmonaire endocrine à petites cellules, méningiome, cancer du sein et maladie lympho-proliférative (maladie de Hodgkin, lymphomes non Hodgkinien). Les sites opératoires récents et les fractures présentent également une hyperfixation attendue.

Moins de 70 % des insulinomes et des carcinoïdes bronchiques expriment les RSS2, et pour celles qui les expriment, la densité membranaire en RSS2 est plus faible que sur les autres TNE. Ces tumeurs sont caractéristiques de faux négatifs observées lors de l'interprétation des images.

La sensibilité pour la détection des tumeurs neuroendocrines digestives est évaluée à 70—100 % selon les équipes. Cette sensibilité est similaire pour la détection des tumeurs fonctionnelles et non fonctionnelles

❖ Indications [33]

Après marquage du pentétréotide par une solution de chlorure d'indium (^{111}In), la solution obtenue est indiquée dans le diagnostic et pour la prise en charge des patients atteints de tumeurs neuro-endocrines gastro-entéro-pancréatiques (G.E.P.) et de l'intestin moyen, en facilitant leur localisation. Les tumeurs n'ayant pas de récepteurs de la somatostatine ne sont pas visualisées.

Chez certains patients atteints de tumeurs neuro-endocrines G.E.P. ou de l'intestin moyen, la densité des récepteurs est insuffisante pour permettre une visualisation avec l'Octréoscan. En particulier, la tumeur n'est pas visualisée chez 50 % environ des patients atteints d'un insulinome.

La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine est actuellement indiquée dans différentes circonstances :

- ✓ localisation de la tumeur primitive en présence de signes Clinic biologiques orientant vers une TNE sécrétante quand l'écho endoscopie ou l'entéroscanner sont négatifs ;
- ✓ localisation de la tumeur primitive chez les patients porteurs d'une lésion caractérisée comme métastase d'une TNE, dans le but soit de réséquer cette tumeur et d'augmenter ainsi la survie, soit de guider le choix de la thérapie systémique la plus adéquate ;

✓ aide à la caractérisation d'une tumeur évoquant une TNE sur l'imagerie conventionnelle : la fixation de l'octréotide-indium 111 est un argument fort en faveur d'une TNE bien différenciée et un élément de bon pronostic ;

✓ stadification d'une TNE opérée ou biopsiée ;

✓ surveillance d'une TNE opérée et/ou sous traitement ;

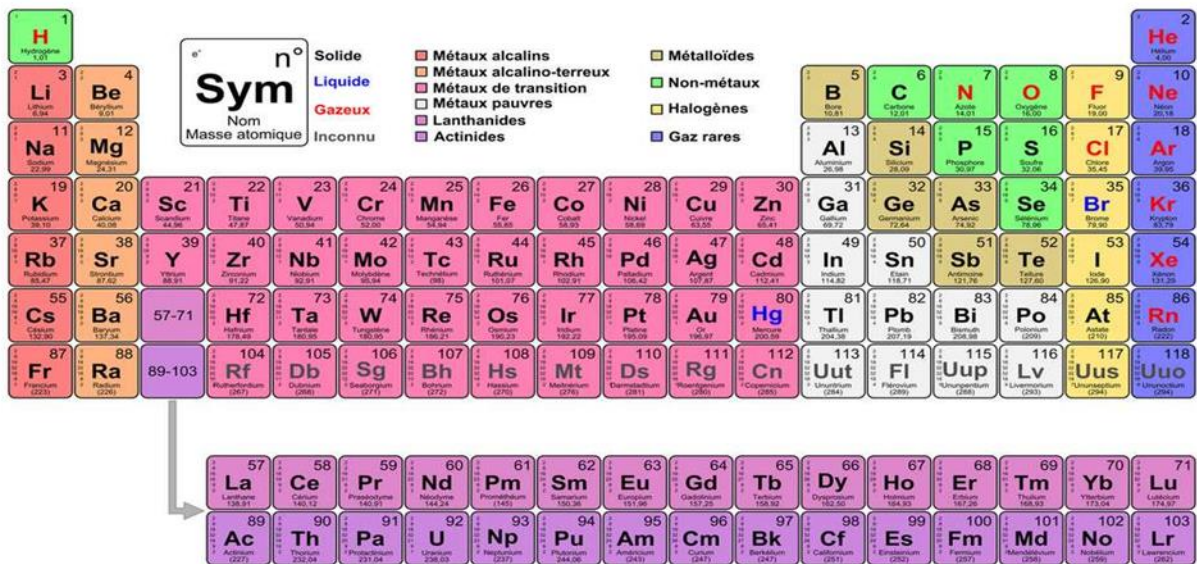
✓ sélection des patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par ASS marqué par un radioélément émetteur β^- . Cette approche, dite "théranostique", est fondée sur le fait que la visualisation de la tumeur sur la scintigraphie signe la présence de RSS2 et plaide donc a priori en faveur d'une réponse au traitement.

Il est difficile de quantifier les performances de l'octréotide-indium 111 dans ces différentes situations et pour les différents types de TNE, car les études portent le plus souvent sur des tumeurs de localisations diverses, dans des populations hétérogènes, de faible effectif, et mêlent recherche du primitif et bilan d'extension.

CHAPITRE III : Place de la Scintigraphie au ^{99m}Tc-HYNIC- [D-Phe, Tyr-octreotide] = Tektrotyd® dans le diagnostic des TNE-GEP au niveau du service de Médecine nucléaire de l'hôpital Ibn Sinna

I. Molybdène

Tableau 24 : Tableau périodique Mendeleïev. (Guillaume Le Bloas, fotolia)



I.1 Mode de production

✚ Fission de l'uranium-235

Réactions de fission de l'uranium 235 enrichi (LEU ou HEU) utilisé comme cible dans le réacteur nucléaire qui donnent des sous-produits tels que ⁹⁹Mo, ¹³¹I, ¹³³Xe en proportion égale. Le molybdène est obtenu après séparation et purification avec ces autres isotopes.

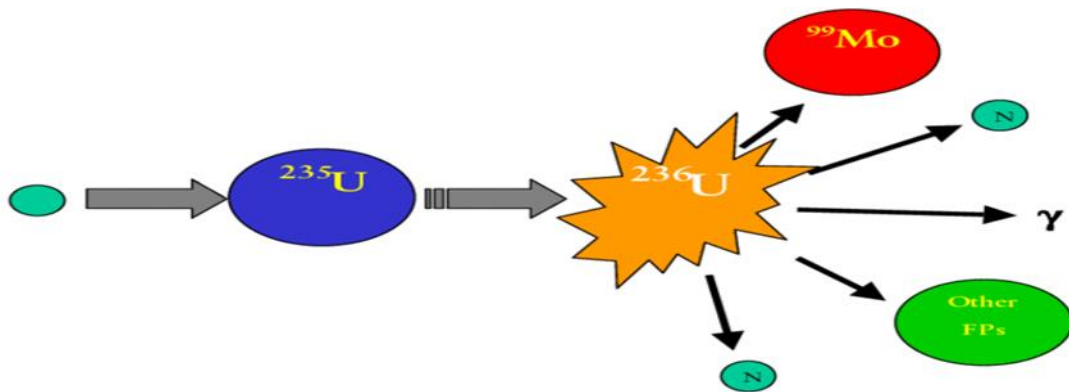


Figure 66 : Réaction de fission de l'uranium 235 (Commissariat à l'Énergie Atomique (2002), www.cea.fr, ISSN ;1637-5408.cea jeunes)

Activation neutronique

Bombardement d'un isotope stable (la cible : ^{98}Mo) par un flux de neutrons thermiques dans un réacteur nucléaire. Ce neutron vient se condenser avec le noyau atomique et conduit à la création d'un isotope instable du métal utilisé comme cible.

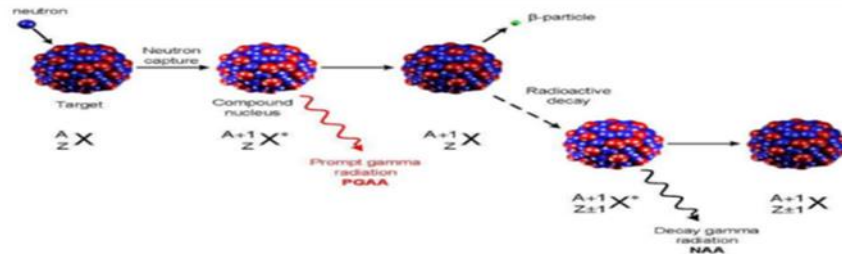


Figure 67 : Réaction de l'activation neutronique (Deshusses.H.P , La Radioactivité, Georg, 1990)

Mais les rendements de cette réaction sont très faibles et le Molybdène-99 est extrêmement difficile à séparer du Molybdène 98. Le mélange Molybdène froid et Molybdène chaud pourrait être utilisé directement dans le générateur. Cette utilisation reste limitée car son activité spécifique, c'est-à-dire le rapport entre la matière chaud et froide, reste bas. Exprimée en radioactivité, l'activité spécifique semble très élevée, mais ramenée au niveau de la quantité, le mélange contient moins d'un atome radioactif pour plusieurs millions d'atomes froids. On préfère donc utiliser du Molybdène issu de la fission de l'Uranium pour les générateurs.

Voies alternatives [28]

-Dans un effort pour éradiquer le besoin d'uranium pour produire cet isotope médical, le molybdène naturel a été étudié pour produire du Mo-99. Les tests préliminaires au Princeton Plasma Physics Laboratory comprenaient l'irradiation de coupons de Mo d'origine naturelle pendant des durées variables à l'aide d'un générateur de neutrons DT produisant $1,5 \times 10^8$ n / s pour produire du Mo-99. En exploitant cette technique, le Tc-99m a été produit avec succès.

Des tests de preuve de principe sont également en cours pour confirmer la capacité de produire du Mo-99 à partir de Mo-100 en utilisant des rayons gamma à haute énergie. Les travaux futurs consistent à créer un appareil mobile capable de produire du Tc-99m à la demande, permettant un système distribué de l'isotope médical dans les hôpitaux et dans les radiopharmacies du monde entier.



Figure 68: Production du Mo-99 à partir du Mo-100 [96]

-A partir d'accélérateurs de particules linéaires

-Le MIP (Médical Isotope Project) développé par des scientifiques du Centre canadien de rayonnement synchrotron (CCRS) utilise un accélérateur de particules pour irradier des cibles de molybdène-100 métallique enrichi (Mo-100) avec des rayons X à haute énergie. Les rayons enlèvent un neutron des noyaux de certains atomes de Mo-100 et les transforment en Mo-99. Après désintégration du Mo-99, le Mo-100 restant est récupéré et réutilisé comme cible.



Figure 69: Accélérateur linéaire MIP (Médical Isotope Project) [87]

-Une voie plus prometteuse de production de technétium 99m via le molybdène 99 a été récemment explorée. En 2014, des chercheurs du laboratoire C.L.S. (Canadian Light Source, « source canadienne de rayonnement ») de l'université de la Saskatchewan à Saskatoon (Canada) et des chercheurs du département de radiopharmacie du centre des sciences de la santé de Winnipeg (Canada) ont utilisé un faisceau de photons issus par rayonnement synchrotron d'un accélérateur linéaire d'électrons. Pour cela, ils exposent une première cible en métal lourd (du mercure liquide ou du tungstène solide refroidi par eau) au faisceau intense d'électrons accélérés, et placent derrière ce « convertisseur » une cible en molybdène 100. L'émission d'un neutron de recul par les cibles irradiées transmute le molybdène 100 en molybdène 99. Ce dernier est dissolvé et on en extrait le technétium 99m. Le procédé est cependant loin d'être mature industriellement.

Remarque : Ces techniques alternatives ont l'avantage de ne pas recourir à des processus de fission d'atomes lourds et aux problèmes de déchets nucléaires inhérents. Elles ne nécessitent pas d'instruments de grande taille et peuvent donc être mises en œuvre dans des centres de production de taille moyenne très proches des hôpitaux, ce qui minimise les pertes dues aux désintégrations radioactives pendant les voyages. Leur rendement est cependant très faible si on le compare à la production par réacteur. De plus, le molybdène 100, bien que présent dans la croûte terrestre avec une abondance naturelle de l'ordre de 10 p. 100 des atomes de molybdène, est uniquement préparé en Russie et est extrêmement onéreux : plusieurs euros le milligramme.

En dépit de ces limitations, si ces recherches portent rapidement leurs fruits, il sera donc possible d'échapper au dilemme sûreté nucléaire/pénurie de radioéléments d'intérêt médical comme ce fut le cas en 2010. Le risque d'accident majeur dans un réacteur trop âgé lié à cette production serait alors écarté et le bénéfice d'un diagnostic performant des graves pathologies

par scintigraphie serait préservé. Quoiqu'il en soit, le coût de la transition entre les anciennes et les nouvelles sources ne sera pas négligeable.

II Technetium-99m

II.1 Historique et définition [18]

Le technétium est un métal de transition, prévu par Mendeleïev en 1871 sous le nom ekamanganèse, qui a été découvert en 1937 par les italiens Perrier et Segrè sous la forme de son isotope 97 après irradiation aux deutons du molybdène. Le technétium est un élément chimique, de symbole Tc et de numéro atomique 43. Son nom provient du grec technetos qui signifie « artificiel » puisqu'il a été le premier élément chimique produit artificiellement.

L'isotope 99 métastable (^{99m}Tc), fut isolé en 1939 par Seaborg et Segrè par bombardement sur du molybdène puis en 1940 par Segrè et Wu dans les produits de fission de l'uranium. Dans les années 50, suite à l'analyse des impuretés éluées lors de l'étude d'un générateur d'iode 132 ($^{132}\text{Te}/^{132}\text{I}$) au Brookhaven National Laboratory, il a été démontré que le technétium 99m est issu de la décroissance du molybdène 99, ce qui a conduit au développement d'un générateur ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$). En 1960, Richards propose le ^{99m}Tc comme traceur médical potentiel vu ses propriétés physiques.

En 1962, le ^{99m}Tc a été isolé et identifié en très petite quantité dans l'uraninite provenant d'Afrique comme produit de fission spontanée d'uranium-238. Dans des réacteurs nucléaires, le ^{99m}Tc est un sous-produit de la fission de l'uranium. Il est donc préparé en le séparant chimiquement du combustible appauvri des réacteurs.

Le technétium -99m est disponible sous forme de générateur $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ et s'obtient par décroissance du molybdène 99. Le schéma de désintégration montre que seulement 87,4 % du ^{99}Mo donne du ^{99m}Tc mais ce dernier se désexcite dans 100% des cas par transition isométrique (IT) en ^{99}Tc .

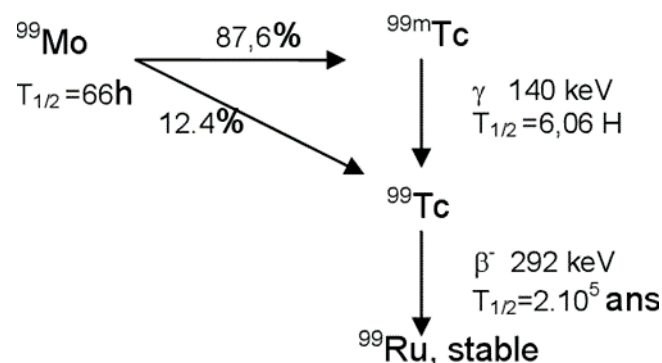


Figure 70 : Désintégration du molybdène [47]

II.2 Propriété physico-chimique

L'élément technétium appartient au groupe VII B de classification périodique, il se situe entre le manganèse et le rhénium qui a des propriétés similaires à celles du technétium. Le technétium est un métal argenté-gris qui se ternit lentement en air moite. Sa configuration électronique à l'état neutre : $[\text{Kr}] 4d^6 5s^1$, indique qu'ils peuvent subir plusieurs états d'oxydations variant de (+VII) à (-I). La chimie du technétium est dominée par la formation de complexes métal/ligand donneur.

Tableau 25 : Propriétés physico-chimiques des éléments de transition du groupe VII [6]

	Mn	Tc	Re
Numéro atomique	25	43	75
Configuration électronique	[Ar] 3d5 4s2	[Kr] 4d5 5s2	[Xe] 4f14 5d5 6s2
Rayon métallique (Å)	1,26	1,36	1,37
Energie de première ionisation (eV)	7,43	7,28	7,87
EO (V) MO4-/M	+ 0,78	+ 0,48	+ 0,37
MO2/M	+ 0,115	+ 0,28	+ 0,26
MO4-/MO2	+ 1,695	+ 0,74	+ 0,55
Electronégativité		2,1	
Dimension de la cellule unitaire (Å)		$\underline{a} = 2,74$; $c = 4,40$	

Il y a vingt-deux isotopes rapportés du technétium avec des masses s'étendant de 90 à 111. Tous les isotopes de technétium sont radioactifs. Un des deux éléments avec $Z < 83$ qui n'ont aucun isotope stable, l'autre élément est le prométhium ($Z = 61$).

Le technétium a trois isotopes radioactifs à vie longue : ^{97}Tc ($T_{1/2} = 2,6 \times 10^6$ années), ^{98}Tc ($T_{1/2} = 4,2 \times 10^6$ années) et ^{99}Tc ($T_{1/2} = 2,1 \times 10^5$ années), ^{95m}Tc ("m" représente l'état métastable) ($T_{1/2} = 61$ jours) est employé dans le travail de traceur.

Cependant, l'isotope le plus utile du technétium est ^{99m}Tc ($T_{1/2} = 6,01$ heures), il est employé dans beaucoup de préparations radioactives médicales en raison de sa capacité à être chimiquement lié à beaucoup de molécules biologiquement actives.

Tableau 26 : Potentiels chimiques des couples redox de Technétium [45]

Couple redox	Potentiel chimiques
TcO4-/TcO2	0.738V
TcO4-/Tc	0.477V

Le technétium se dissout dans l'acide nitrique et dans l'acide sulfurique concentré, mais n'est pas soluble dans l'acide chlorhydrique. L'élément est un inhibiteur remarquable de corrosion de l'acier. Le métal est un excellent supraconducteur à des températures inférieures ou égales à 11°K.

II.3 Chimie du technétium

✚ Degré d'oxydation et coordinence : [39] [70]

Le technétium peut se présenter à des degrés d'oxydation allant de (-I) à (+VII) suite à une perte ou un gain d'électrons. Parmi ceux-ci, les plus stables sont : (+VII), (+V), (+IV), (+III), (+I) et (0). Les trois états : (+VI), (+II) et (-I) sont les plus difficiles à stabiliser. Cette variation de degrés d'oxydations dépend de plusieurs paramètres : nature des ligands, nature du réducteur et conditions de la réaction (pH et température).

La coordinence pour le technétium varie de 4 à 9, avec plusieurs coordinences ou géométries pour chaque degré d'oxydation.

Par exemple, le technétium au degré d'oxydation (+V) est dominé par des complexes avec un ou deux atomes d'oxygène directement liés au centre métallique et quatre ou cinq sites de coordination pour d'autres ligands. Les coordinences varient de 5 à 7. Pour des degrés d'oxydation plus bas (+I et +III), les complexes technétiés ont tendance à se stabiliser par l'inclusion de ligands de type phosphines, isonitriles, arènes et nitrosyles et ont une coordinence de 6, avec une géométrie octaédrique.

Notion de complexe : [70]

Dans le contexte de la chimie organométallique, le terme complexe désigne un atome ou un ion métallique central (atome accepteur) entouré d'un ensemble de ligands (atomes donneurs). Il s'agit d'une combinaison d'un acide de Lewis (centre métallique) avec un certain nombre de bases de Lewis (ligands). Comme exemples de donneurs typiques (monodenté) pour la formation de complexes du technétium, on peut citer les amines, les amides, les thiols, les phosphines, les oximes, les isonitriles et les carbonyles. Lorsqu'un ligand se fixe sur le centre métallique par deux ou plusieurs groupes fonctionnels, on l'appelle agent de chélation. Le complexe obtenu dans ce cas est appelé chélate.

La liaison entre le ^{99m}Tc (centre métallique accepteur d'électrons) et le ligand (ion ou molécule donneur d'électrons) s'établit selon les phénomènes suivants :

- Donation : c'est un recouvrement d'une orbitale HOMO du ligand (dans le cas du ligand CO c'est une orbitale de symétrie σ) avec une orbitale d vide du centre métallique on parle du transfert électronique du ligand vers le centre métallique ;
- Rétro-donation : c'est un recouvrement d'une orbitale d occupée du métal avec une orbitale LUMO du ligand (dans le cas du ligand CO c'est une orbitale de symétrie π^*) on parle du transfert électronique du métal vers le ligand.

II.4 Pertechnétate ^{99m}Tc de sodium

C'est une solution aqueuse stérile et injectable contenant en général 10^{-7} à 10^{-9} mol/l de pertechnétate de sodium TcO_4Na et rendue isotonique par addition de chlorure de sodium 0.15 mol/l utilisé pour le marquage radioactif qui doit être conforme aux spécifications énoncées dans la pharmacopée.

Dans la grande majorité des cas le pertechnétate de sodium s'obtient par élution stérile d'un générateur de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ à l'aide d'un soluté de chlorure de sodium 0.15 mol /L (sérum physiologique 0.9%). Il est également possible de l'obtenir par extraction liquide/liquide d'une solution aqueuse de molybdène 99 par la méthyléthylcétone.

Dans toute la solution de pertechnétate, nous trouverons donc, en proportion variable selon le délai entre deux éluations et le temps de conservation de la solution, à la fois du $\text{Na}^{99}\text{TcO}_4$ et du $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4^-$.

En outre, l'activité spécifique et la concentration radioactive (activité / ml) doivent être connues. Étant donné que l'activité spécifique de ^{99m}Tc -éluat est en relation avec le temps écoulé entre deux éluations, l'éluat quotidien du générateur à un intervalle de 24h produira des éluates d'activité spécifique élevée.

Les deux isomères du technétium ($\text{Na}^{99}\text{TcO}_4$ et du $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) ont le même comportement chimique dans l'éluat, même comportement lors des réactions de radiomarquage et entrent en compétition à la fois pour la réduction par l'étain stanneux ou un autre réducteur, mais également pour la fixation sur le vecteur.

Une attention particulière doit être portée à la qualité de l'éluat utilisé lors des préparations les plus délicates (conditions de conservation et d'utilisation, contrôle qualité).

II.5 Générateur de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

II.5.1 Présentation [50] [75]

Depuis les travaux de WD Tucker, les générateurs $^{99}\text{Mo}-^{99\text{m}}\text{Tc}$ ont été notablement améliorés sur le plan de la présentation, de la qualité de la colonne d'éluat, de la qualité de l'éluat et de la protection de l'utilisateur. Pour autant le schéma initial demeure à savoir une colonne de verre remplie d'alumine où est adsorbé l'oxyde de Molybdène $^{99}\text{MoO}_3$ ou le molybdate, une arrivée de sérum physiologique en tête de colonne et un dispositif de recueil de l'éluat. Cet ensemble stérile est entièrement protégé par plusieurs centimètres de plomb d'une quinzaine de kilos. L'ensemble de l'appareillage est gardé dans un pot de peinture de la taille de cinq litres.

Générateur de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ [11] [101]

Le service de médecine nucléaire de l'hôpital utilise ce type de générateur appelé générateur à colonne sèche utilisant des volumes de saline physiologique qui sont prédéterminés (de 5 à 20 ml) et inférieurs à la capacité de récupération de la fiole sous vide.

La solution saline est initialement introduite dans le système et lorsque l'aiguille du générateur pénètre à l'intérieur du flacon d'éluat sous vide, la solution saline passe sur la colonne chromatographique n'entraînant que le pertechnétate de sodium ($\text{Na } ^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) alors que le molybdène reste fixé sur la colonne. Le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ passe ensuite à travers l'alumine et la frite de verre (filtre) puis vers le flacon d'éluat (cela dure quelques minutes). Le flacon d'éluat doit être sous pression négative pour que la solution saline puisse se déplacer dans le système.

Une fois que la solution saline traverse la colonne, l'air restant qui traverse assèche la colonne lorsqu'elle est aspirée à travers le système et équilibre la pression dans la fiole d'éluat. Un flacon d'éluat supplémentaire peut être ajouté pour sécher davantage la colonne. La formation de radicaux libres est réduite en raison de l'absence d'eau, et l'oxygène de l'air qui agit comme oxydant, ce qui permet de ramener le molybdène et le technétium à leur état d'oxydation le plus élevé dans le cas où il y aurait radiolyse.

Certains fabricants ajoutent également des trappeurs de radicaux libres en très faible quantité.

L'avantage de la colonne sèche est une exposition réduite aux rayonnements.

Remarque : Il existe aussi un autre générateur utilisé auparavant dénommé générateur à colonne humide qui possède un généreux réservoir interne de saline physiologique stérile, de sorte que celle-ci sature toujours la colonne d'alumine et est continuellement en contact avec le ^{99}Mo et le $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Mais l'interaction des rayonnements β^- provenant du ^{99}Mo avec l'eau produit des radicaux libres (phénomène d'hydrolyse conversion de H_2O en H_2O_2) qui risquent de réduire le molybdate et le pertechnétate, entraînant ainsi une perte de rendement de l'éluat, et de libérer des cations Al^{3+} dans l'éluat.

Raison pour laquelle ce type de générateur tend à disparaître dans les services de médecine nucléaire au profit du générateur à colonne sèche.

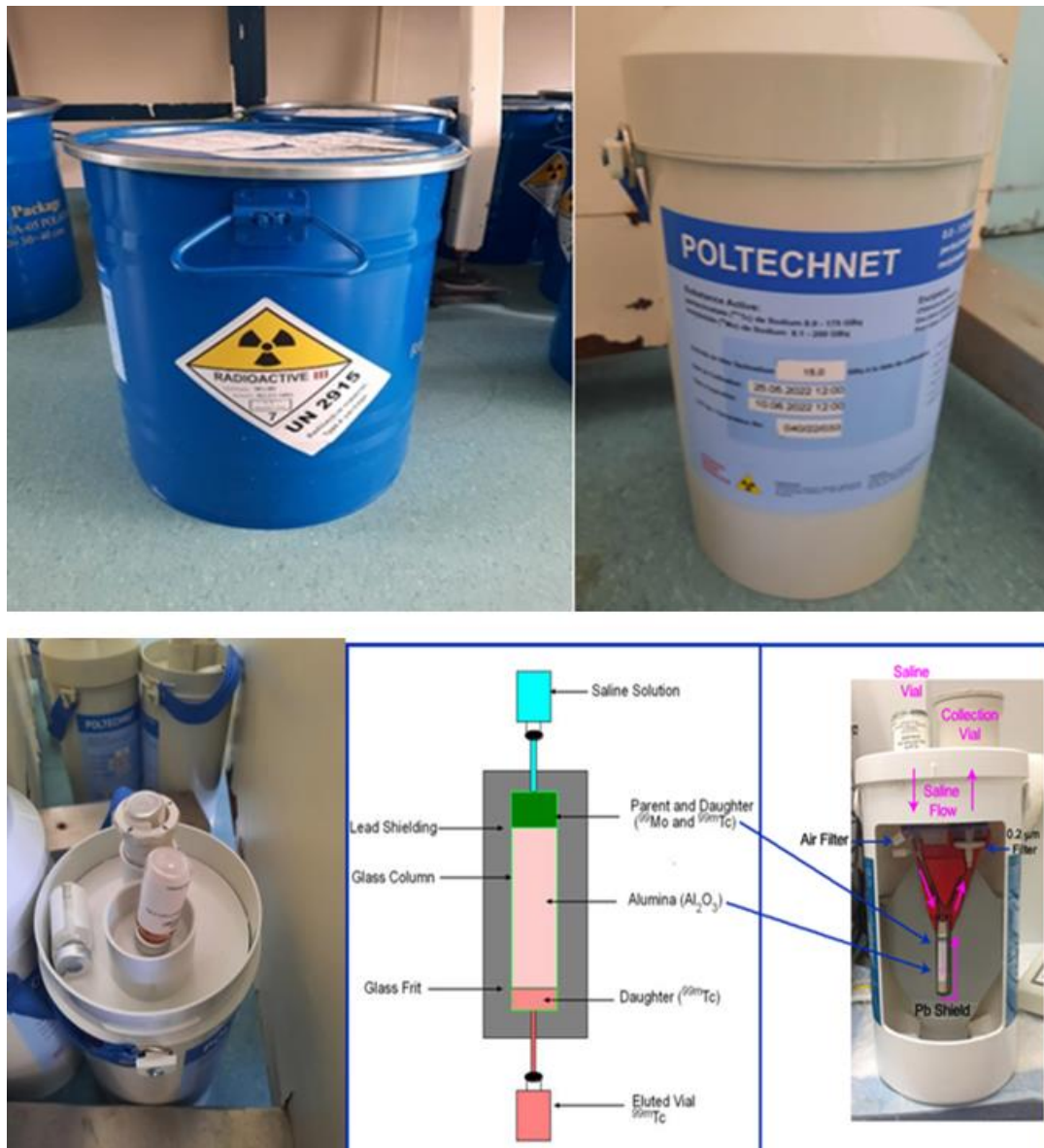


Figure 71 : Générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ à colonne sèche et son schéma de principe (**Service de Médecine Nucléaire Hôpital Ibn Sinna ; [11]**)

II.5.2 Principe d'élution [80] [91]

La production du technétium-99m est assurée par un générateur molybdène ($^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$) permettant l'obtention de Technétium quotidiennement et pour un cout réduit.

Appelé également générateur à "vache à technétium" est livré une fois par semaine le service de médecine nucléaire Ibn Sinna. Il s'agit d'un système dans lequel la solution de technétium-99m est obtenue par élution d'une colonne de verre chromatographique d'oxyde d'aluminium utilisé comme phase stationnaire sur laquelle est fixé très fortement le molybdate polymérisé [$^{99}\text{Mo}_7\text{O}_{24}^{6-}$] ou le molybdène-99 (l'élément père de $^{99\text{m}}\text{Tc}$). Après la désintégration, le pertechnétate (TcO_4^-) formé ou le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (élément fils), se désolidarise du polymère et peut être facilement élué (rincé) de la colonne par une solution aqueuse isotonique stérile de

chlorure de sodium NaCl (0.9%) alors que les polymères de l'ion molybdate sont retenus sur la colonne.

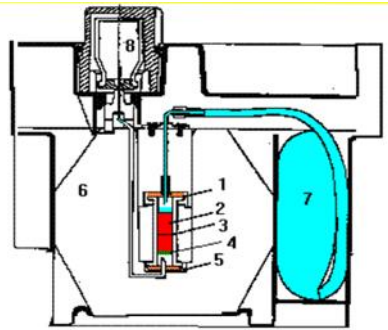


Figure 72 : Principe d'un générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ (J.Verdier, 2013)

II.5.3 Avantages du technétium [9] [47] [51]

La capacité d'incorporer des radionucléides facilement disponibles avec des caractéristiques nucléaires optimales aux molécules de traceur a été la première considération du développement des radiopharmaceutiques à visée diagnostique. À cet égard, le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ est devenu le radionucléide le plus utilisé pour la médecine nucléaire pour le diagnostic et est employé pour la majorité des scintigraphies réalisées dans les hôpitaux.

Cette utilisation préférentielle des radiopharmaceutiques technétiés est due également aux propriétés nucléaires idéales du Technétium :

- Le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ émet un rayonnement γ de 140 keV est optimal pour l'imagerie avec les gammas caméras actuelles car elle traverse les tissus vivants et représente environ 98% des désintégrations ;
- L'absence de rayonnement β permet l'injection d'activité de plus de 1100 MBq (~30 mCi) compatible avec une faible dosimétrie au patient ;
- La demi-vie de 6,023 heures est suffisamment longue pour la préparation pharmaceutique et l'accumulation in vivo dans le tissu cible, mais pourtant assez courte pour réduire au minimum la dose de rayonnement au patient ;
- Il présente une faible radiotoxicité et une chimie très riche et bien étudiée ;
- Disponibilité ;
- Etats d'oxydation.

Remarque : Malgré ces avantages le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ étant un métal non physiologique, il ne peut pas être incorporé facilement dans des molécules organiques. Il doit être attaché à des ions ou molécules appelés ligands. L'ensemble forme ainsi un complexe technétié qui va modifier les propriétés physicochimiques des molécules à marquer et donc son affinité à son récepteur.

II.5.4 Marquage indirect du technétium avec les ligands bifonctionnels [47]

L'utilisation du ligand bifonctionnel offre une stratégie pour lier le cation radioactif métallique aux macromolécules. Le choix de ligands bifonctionnels efficaces exige le choix d'une stratégie pour assembler le complexe métal-ligand bifonctionnel-biomolécule. Le ligand bifonctionnel possède deux sites : l'un pour lier le radionucléide métallique sans dissociation *in vivo*, et l'autre pour assurer la liaison à la biomolécule en gardant une intégrité maximale. Ainsi, la partie qui chélate le technétium doit posséder la plus grande stabilité cinétique possible en conditions biologiques, alors que l'autre partie du chélate bifonctionnel permet un attachement covalent à la molécule biologique.

La modification des propriétés pharmacocinétiques des radiopharmaceutiques peut être faite par modification chimique du chélate ou utilisation d'un modificateur pharmacocinétique (MPC). Par exemple, l'addition d'une chaîne métabolisable peut faciliter l'élimination de l'isotope.

Dans l'approche ligand bifonctionnel, le technétium doit être le plus loin possible du motif spécifique de la cible biologique pour réduire au minimum l'influence du chélate de technétium dans la liaison du vecteur à sa cible. Un ligand bifonctionnel idéal doit remplir plusieurs conditions :

- Il doit former un chélate avec une stabilité thermodynamique et une inertie cinétique élevées dans des conditions physiologiques car la décomposition du chélate produit l'ion libre métallique, qui peut être toxique ;
- Il doit former un chélate avec un nombre minimum d'isomères pour que la formation des isomères peut avoir un impact significatif sur les propriétés biologiques du produit radiopharmaceutique ;
- Il doit être hydrophile pour améliorer la clairance sanguine et l'excrétion rénale du chélate ;
- le ligand bifonctionnel doit pouvoir résister à la radiolyse.

La manière la plus commune d'augmenter la stabilité thermodynamique et l'inertie cinétique d'un complexe est d'employer un chélateur de polydentate. La condition de denticité d'un ligand bifonctionnel dépend en grande partie de la préférence de taille et de géométrie de coordination de l'ion métallique. Le choix de LBF est déterminé par l'état de nature et d'oxydation du radiométal.

Les ligands bifonctionnels les plus utilisés sont les MAG3 et chélates bifonctionnels relatifs, le complexe tricarbonyle Tc-tricarbonyle, le Tc-nitrido, et le chélate bifonctionnel HYNIC.

HYNIC (hydrazino (pyridine-3-carboxylic) ou 2-hydrazinonicotinamide) [85]

L'HYNIC possède une extrémité acide qui se lie aux groupes nucléophiles (tels que les groupements amines des résidus lysine) des protéines, des polypeptides ou des glycoprotéines ainsi qu'une extrémité hydrazine qui permet la complexation au technétium pour donner un cœur diazotechnétium.

Ce noyau forme des complexes de forme générale $[^{99m}\text{Tc}(\text{HYNIC-Peptide})(\text{L})_2]$, où le groupe HYNIC satisfait un site de coordination sur le technétium et les sites restants sont complétés par divers co-ligands.

Le système de ligand ternaire avec la forme générale $[^{99m}\text{Tc}(\text{HYNIC-Peptide})(\text{tricine})(\text{L})]$ a été utilisé pour préparer des complexes de technétium. Le système contient trois ligands différents :

Agent de couplage bifonctionnel (HYNIC) ;

Un co-ligand tétradenté tris (hydroxyméthyl) méthylglycine (tricine) ;

Un co-ligand triphosphine monodenté (L) qui est le trisulfonate de triphénylphosphine trisodique (TPPTS) ou (acide éthylènediamine-N, N'- diacétique) EDDA

En principe cette méthode d'utilisation de 2 coligands peut être appliquée pour toutes les petites biomolécules, excepté celles qui contiennent un ou plusieurs ponts disulfures.

Les complexes ^{99m}Tc de HYNIC sont chimiquement stables. L'avantage d'employer l'HYNIC comme ligand bifonctionnel réside dans son efficacité élevée de marquage.

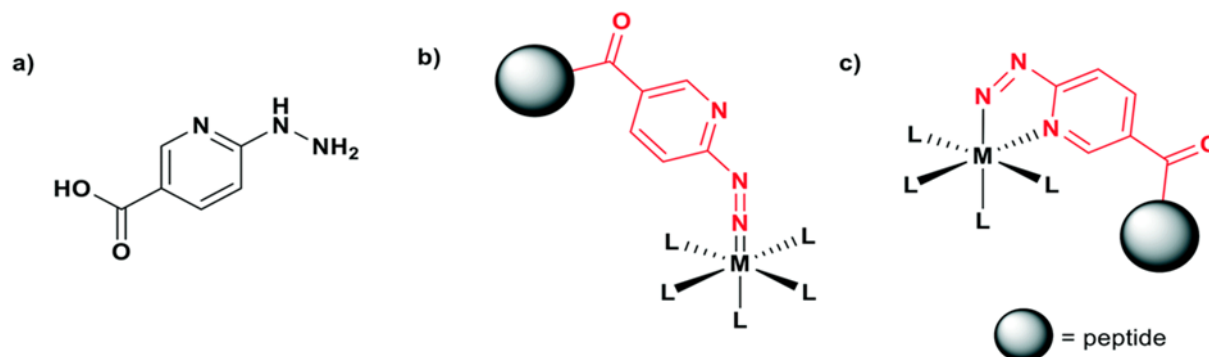


Figure 73 : Principe de radiomarquage de l'HYNIC avec le métal et le peptide) (Bangard et al. 2000)

Différence entre un ligand et un chélateur :

Les ligands sont des substances chimiques qui peuvent se lier aux ions métalliques par des liaisons de coordination. Les agents complexant et les agents chélateurs sont de tels ligands qui sont très utiles dans l'industrie. La principale différence entre les deux réside dans le fait que l'agent complexant est un ion, une molécule ou un groupe fonctionnel pouvant se combiner avec un ion métallique à travers un ou plusieurs atomes pour former un grand complexe, un ion métallique pour produire un chélate à travers plusieurs atomes dans la même molécule.

III. Scintigraphie à ^{99m}Tc -HYNIC- [D-Phe, Tyr-octreotide] = Tektrotyd®

III.1 Présentation du radiopharmaceutique

De nombreuses tentatives ont été faites pour développer un analogue de la somatostatine marqué au ^{99m}Tc en utilisant divers systèmes de chélation jusqu'à HYNIC-D-Phe1-Tyr3-octreotide (acide 6-hydrazino nicotinique-D-Phe1-Tyr3-octreotide) était développé par la société Polatom en 2005, utilisant la tricine et l'EDDA (acide éthylène diamine-N, N'-diacétique) comme coligands pour la complexation avec le ^{99m}Tc utilisé en imagerie clinique et a eu un impact important dans la prise en charge des patients atteints de tumeurs neuroendocrines.

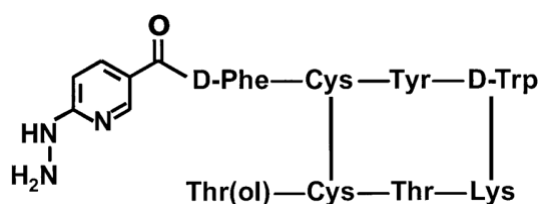


Figure 74 : Structure de HYNIC-D-Phe 1 -Tyr 3 -octreotide (HYNIC-TOC) (Bangard et al. 2000)

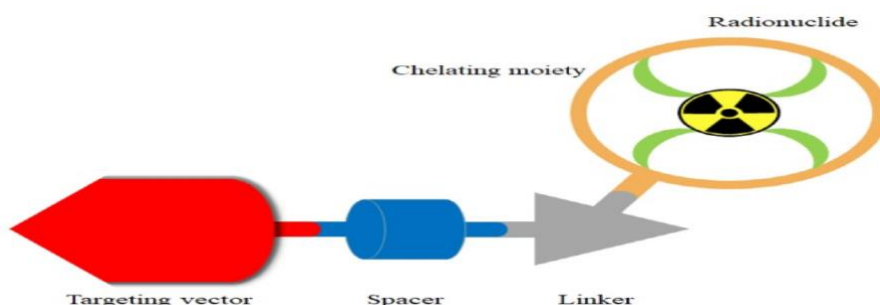


Figure 75 : Principe de radiomarquage de l'HYNIC avec le métal (<https://inis.iaea.org/collection/NCL>)

Radionucléide : ^{99m}Tc assure la fonction de rayonnement pour le diagnostic

Vecteur : D-Phe, Tyr-octreotide

BFC : HYNIC utilisé pour former un chélate métallique avec le ^{99m}Tc avec une stabilité thermodynamique et une inertie cinétique.

Linker (co-ligand 1) : Tricine relie la partie radioactive et les fragments de ciblage

Spacer (c-ligand 2) : EDDA est utilisé pour ajouter de la distance entre les deux molécules volumineuses et éviter l'interférence du vecteur de ciblage avec la partie chélatrice adjacente. Une autre fonction de EDDA est de moduler le profil pharmacocinétique, de manière à augmenter ou diminuer la lipophilie de l'ensemble du radiopharmaceutique

III.2 Administration et posologie

Ce médicament doit être radiomarqué avant d'être administré au patient. L'activité recommandée chez l'adulte est de 370 à 740 MBq en une seule dose d'injection intraveineuse et elle dépend de la sensibilité des appareils disponibles.

La dose efficace étant d'environ 3,8 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 740 MBq est administrée.

III.3 Modalités d'acquisition des images

L'acquisition des images doit être réalisée 1 à 2 heures puis 4 heures après l'administration intraveineuse. Les images obtenues 1 à 2 heures après l'injection peuvent être utiles à titre de comparaison et d'évaluation de l'activité abdominale des images obtenues 4 heures après l'injection.

L'examen peut être complété selon les besoins cliniques par des acquisitions 15 minutes et 24 heures après l'injection du radiopharmaceutique.

L'acquisition d'une image supplémentaire 24 heures après l'injection permet d'améliorer la spécificité dans les cas ambigus, en particulier au niveau de l'abdomen. Un balayage du corps entier est réalisé 4h après l'injection du radiotracer (matrice 64*64, zoom 1, mode autocontour de 60 projections en raison de 25s/projection, vitesse recommandée est de 3centimetre par minute) associé avec des images statiques le plus souvent ainsi que des TEMP (ou TEMP/CT) de certaines parties du corps (2lits thorax abdomen). Le collimateur de basse énergie 140 Kev à 10% est utilisé.

Exemple : Si on a deux patients

Pour le premier on fait des acquisitions à 15mn/1h/2h/4h et 24h

Pour le deuxième on fait des acquisitions à 1h/2h/4h et 24h car le protocole est en cours de validation



Figure 76 : Salle d'acquisition de l'hôpital Ibn Sinna (Service Médecine Nucléaire Hôpital Ibn Sinna 2022)

III.4 Préparation du patient

Le patient doit être bien hydraté avant le début de l'examen et incité à uriner aussi souvent que possible au cours des premières heures après l'injection afin de réduire l'irradiation.

Une imagerie optimale de la cavité abdominale est obtenue suite à la mise en place d'un régime alimentaire liquide commencer deux jours avant l'examen et à la prise de laxatifs la veille de l'examen. La méthode de préparation des patients peut dépendre du protocole d'imagerie appliqué et de la localisation des lésions.

Pour les patients sous traitement par des analogues de la somatostatine (qu'ils comportent ou non des isotopes radioactifs), il est recommandé d'interrompre le traitement temporairement afin d'éviter un blocage possible des récepteurs de la somatostatine.

Ainsi pour les analogues à durée d'action courte il faut arrêter le traitement au moins 3 jours avant l'examen prévu et pour les analogues à longue durée d'action au moins 3 semaines et 5 semaines avant l'examen prévu respectivement pour lanréotide et l'octréotide.

Cette recommandation est faite sur la base d'observations empiriques, la nécessité absolue de cette mesure n'ayant pas été démontrée. Chez certains patients, l'interruption du traitement peut ne pas être tolérée et peut entraîner des effets de rebond. Ceci est notamment le cas chez les patients porteurs d'un insulinome, chez qui le danger d'hypoglycémie soudaine doit être pris en compte, et chez les patients souffrant d'un syndrome carcinoïde

III.5 Interprétation des images

Une scintigraphie positive avec ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC reflète la présence d'une plus grande densité de récepteurs de la somatostatine dans les tissus plutôt qu'une maladie maligne.

En outre, la fixation n'est pas spécifique aux tumeurs gastro-entéro-pancréatiques. En cas de scintigraphie positive, il est nécessaire d'envisager la présence possible d'une autre pathologie caractérisée par une élévation de la concentration locale de récepteurs de la somatostatine.

Une augmentation de la densité de récepteurs de la somatostatine peut également se produire dans des affections pathologiques telles que : tumeurs provenant de tissus dérivés embryologiquement de la crête neurale (paragangliomes, carcinomes médullaires de la thyroïde, neuroblastomes, phéochromocytomes), tumeurs de l'hypophyse, tumeurs neuroendocrines du poumon (carcinome à petites cellules), méningiomes, cancer du sein, maladie lympho-proliférative (maladie de Hodgkin, lymphomes non-Hodgkiniens), et la possibilité de fixation dans les zones de concentration de lymphocytes (inflammations sub-aiguës) doit être envisagée.

Chez certains patients souffrant de TNE-GEP, la densité de récepteurs peut être insuffisante pour pouvoir les visualiser avec ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC. Ceci doit être pris en compte chez les patients atteints d'un insulinome.

Si le patient n'est pas correctement préparé pour l'examen, la fixation dans l'intestin pourrait influencer la qualité des images. Une accumulation non-spécifique significative dans les voies digestives pourrait être mal interprétée et signalée de manière erronée comme étant pathologique ou pourrait gêner l'évaluation correcte des images.

III.6 Biodistribution

EDDA/HYNIC-TOC marqué au technétium (^{99m}Tc) se lie avec une haute affinité aux sous-types 2 et 5 des récepteurs de la somatostatine, ainsi qu'au sous-type 3 mais avec une moindre affinité.

Après 10 minutes seulement, l'accumulation de ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC est observée dans les organes principaux tels que la rate et les reins ainsi que dans les tumeurs exprimant les récepteurs de la somatostatine.

Les valeurs maximales du rapport tumeur/bruit de fond sont observées 4 heures après l'injection. Les lésions cancéreuses sont encore visibles au bout de 24 heures. Une légère excrétion par voie digestive est observée sur les images tardives

III.7 Elimination

L'activité est excrétée principalement par voie rénale avec une faible part d'excrétion hépatique. ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC est rapidement éliminé de la circulation sanguine. L'activité accumulée dans les cellules sanguines est inférieure à 5 % quel que soit le délai après injection.

III.8 Dosimétrie

La dose efficace résultant de l'administration de l'activité maximale recommandée de 740 MBq pour un adulte de 70 kg est d'environ 3,8 mSv. Pour une activité administrée de 740 MBq, la dose d'irradiation type pour l'organe critique, c'est-à-dire les reins, est de 15,4 mGy.

La dosimétrie tri dimensionnelle (3D) spécifique au patient et basée sur l'image de ^{99m}Tc EDDA / HYNIC TOC dans les TNE a été évaluée avec le logiciel OLINDA/EXAM avec des coefficients d'activité intégrée dans le temps estimés à l'aide d'une technique hybride planaire/TEMP dans l'étude de Grimes et al. 2011.. Les doses moyennes absorbées par les organes et la dose effective dues ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 27 : Doses absorbées aux différents organes cibles (en mGy) et en mGy/MBq pour une scintigraphie au ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC [29]

Organe	Dose absorbée	Doses absorbées par unité d'activité administrée (mGy/MBq)
Reins	15.4 mGy	0.0208
Foie	8.732 mGy	0.0118
Rate	21.904 mGy	0.0296
Vessie	10.508 mGy	0.0142

III.9 Préparation du produit radiomarqué

Tektrotyd est fourni dans une trousse contenant deux flacons de verre de 10 ml fermés hermétiquement par un bouchon en caoutchouc avec capsule à sertir en aluminium déchirable qui ne peuvent pas être utilisés séparément et le radionucléide n'est pas inclus dans la trousse.



Figure 77 : kits froids de Tektrotyd® (<https://www.has-sante.fr>)

Chaque flacon contient une poudre lyophilisée blanche à blanc cassé pour la préparation d'une solution injectable et doit être conservé entre 2° et 8°Celsius.

Flacon 1 : Substance active : Sel de TFA de HYNIC- [D-Phé1, Tyr3-octréotide], avec comme excipients : chlorure d'étain dihydraté, tricine (N-[Tris(hydroxyméthyl)méthyl] glycine), mannitol, azote (gaz protecteur)

Flacon 2 : Substance active : EDDA (acide éthylènediamine-N, N' - diacétique) avec comme excipients : hydrogénophosphate de disodium dodécahydraté, hydroxyde de sodium, azote

La préparation de la solution injectable de ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC à partir de la trousse Tektrotyd est effectué de la manière suivante dans le service tout en respectant les procédures aseptiques et les bonnes pratiques au laboratoire :

- *Mettre 1cc de ss dans le flacon 2 pendant 15 secondes pour assurer la dissolution complète (y compris en inversant le flacon plusieurs fois).
- * y prélever 0.5cc et l'ajouter au flacon 1 puis avec la même seringue, prélever un volume égal d'air afin d'égaliser les pressions. Agiter légèrement pendant 30 secondes pour assurer la dissolution complète (y compris en retournant le flacon plusieurs fois).
- * Ajouter 60mci de solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium au flacon 1 avec une seringue stérile blindée puis équilibrer les pressions et on agite légèrement
- *Placer le flacon 1 dans un conteneur blindé approprié.
- *Faire chauffer le flacon dans un bain-marie à 100°C pendant 10 min.
- *Laisser refroidir le flacon à température ambiante (30 minutes) (ne pas accélérer le refroidissement, par exemple avec de l'eau froide).
- *Si nécessaire, diluer le médicament radiopharmaceutique jusqu'à 5 ml avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %.
- *Conserver le flacon de produit radiomarqué à une température inférieure à 25°C et prélever 20mci par patient. Un flacon radiomarqué peut être utilisé pour 2 patients. Utiliser dans un délai de 4 heures après la préparation.

La pureté radiochimique doit être vérifiée par CCM avant administration du produit au patient doit être \geq à 95%.

Après radiomarquage, le produit final doit être utilisé au maximum 4h de temps et conservé à une température inférieure à 25°C.

La trousse radiopharmaceutique de tekrotyd peut être conservé pendant 1 an.

III.10 Contrôle qualité

La détermination de la pureté radiochimique doit être réalisée par une procédure chromatographique sur couche mince avec un rendement radiochimique \geq 95%.

La méthode suivante est adoptée au niveau du service en référence au RCP du produit.

Déterminer le rendement radiochimique

Calculer le pourcentage de radioactivité de ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC selon la formule suivante : $(A1-MVP) \times 100 / (A1+A2-2MVP) \geq 95\%$.

-Déterminer le rapport frontal du technétium libre TcO_4^- qui migre au front du solvant = A

Phase mobile A : Méthyléthylcétone (MEC)

Rf : [0,5 à 1,0]

- Déterminer le rapport frontal des colloïdes (impuretés) = B

Phase mobile B : Mélange d'acétonitrile et d'eau dans un rapport de volume de 1 :1 (ACNE)

Rf : [0 à 0,3]

Phase stationnaire pour les 2 : 5 μl (environ une goutte) de solution de ^{99m}Tc - EDDA/HYNIC-TOC

Le bruit de fond et la radioactivité de chaque partie de la bandelette avec l'activimètre de l'enceinte blindée= A1 et A2



Figure 78 : Procédé de contrôle qualité par la méthode de CCM (Service Médecine Nucléaire Hôpital Ibn Sinna 2022)

III.11 Sensibilité diagnostique

Quatre études ont été rapporté par la littérature et présentent des résultats sur la sensibilité, la spécificité et la précision du ^{99m}Tc-tekrotyd pour évaluer la performance diagnostic des TNE sur la base de plusieurs standards de référence (histopathologie, chirurgie ou suivi d'imagerie clinique).

Tableau 28 : Résumé de quelques études sur la performance diagnostique au ^{99m}Tc - EDDA/HYNIC-TOC [7] [25] [68]

ETUDE	Nombre de patients	VPP	VPN	SENSIBILITE	SPECIFICITE	PRECISION
Artiko et al. 2016	495	98%	47%	80%	92%	82%
Sepúlveda Méndez et al. 2011	56	97.4%	70.6%	88.4%	92.3%	73%

	VPP	VPN	SENSIBILITE	SPECIFICITE	PRECISION
Lésions primaires	100%	94%	94%	100%	97%
Lésions secondaires	100%	86%	79%	100%	91%
Lésions globales	100%	89%	87%	100%	94%

Etude	Nombre de patients	Spécificité	Sensibilité	Précision
Gabriel et al 2005	88	99.4% (17/18 patients)	80.2% (61/76 patients)	82.9% (73/88 patients)

Conclusion : L'étude portant sur le plus grand nombre de patients (n=495) indique une spécificité de 92% et une sensibilité de 80%. Les résultats obtenus dans les autres études portant sur de plus faibles effectifs sont cohérents avec ces résultats.

III.12 Indication [82]

La scintigraphie après administration de TEKTROTYD est un examen d'imagerie indiqué dans :

*Le diagnostic et la localisation des tumeurs primitives et des métastases ainsi que pour le suivi des patients suspectés d'avoir des tumeurs neuroendocrine gastroentéro-pancréatiques (TNE-GEP) ;

*L'adénome hypophysaire ;

* Les tumeurs provenant d'un système sympathique ; phéochromocytome, paragangliome, neuroblastome, ganglioneurinome etc... ;

*Le Carcinome médullaire de la thyroïde.

III.13 Performances TEMP-TDM [21] [74]

L'acquisition tomодensitométrique (TDM) couplée à la tomoscintigraphie (TEMP-TDM) nécessite l'adaptation des paramètres d'acquisition TDM pour minimiser la dosimétrie (2 à 3 fois plus faible qu'avec les scanners "diagnostiques") si l'objectif est le repérage anatomique (qui fournit plus de précision sur les sites de fixation du radiopharmaceutique) et non le diagnostic radiologique.

Elle permet d'effectuer une correction d'atténuation qui augmente de façon significative l'intensité et le contraste. La fixation pancréatique physiologique au niveau du processus incinatus du pancréas ou l'activité d'élimination biliaire duodénale se projettent le plus souvent sur les images planaires en situation abdominale médiane à hauteur des hiles rénaux, et leur topographie est confirmée et précisée par la TEMP-TDM.

Le couplage TEMP-TDM permet également d'obtenir une topographie (localisation) précise des petites lésions, des métastases osseuses ou hépatiques hyperfixantes. Le couplage TEMP-TDM présente, en outre, un avantage très important pour l'affirmation de vrais négatifs fonctionnels : l'absence de fixation objectivée par la TEMP-TDM sur une lésion connue est un argument important du diagnostic différentiel (kystes biliaires) ou du pronostic (carcinose péritonéale de tumeur endocrine peu différenciée)

L'apport de l'imagerie hybride TEMP-TDM permet également de prendre des images 3D d'une zone corporelle en utilisant conjointement l'imagerie nucléaire fonctionnelle de la scintigraphie et l'imagerie anatomique de la TDM pour une exploration exhaustive notamment du squelette et augmenter la détectabilité des petites lésions. Cela ne permet pas tant de gagner en sensibilité mais augmente la spécificité de l'examen.

III.14 Radioprotection

*Justification du rapport bénéfice/risque individuel

Chez chaque patient, l'exposition aux rayonnements ionisants doit se justifier sur la base du bénéfice attendu. L'activité administrée sera dans chaque cas aussi basse que possible tout en permettant d'obtenir les informations diagnostiques souhaitées.

*Chez un patient qui développe une insuffisance rénale, Il est nécessaire d'évaluer avec précaution l'activité à administrer chez car l'exposition aux radiations peut être plus élevée.

*Après l'examen, tout contact étroit avec des nourrissons ou des femmes enceintes doit être évité pendant les 24 premières heures après l'administration du produit radiopharmaceutique.

*L'administration de ce produit est contre-indiquée chez la femme enceinte. Un examen de ce type ne doit être réalisé chez une femme enceinte qu'en cas de nécessité absolue, si le bénéfice probable excède largement le risque encouru par la mère et le fœtus.

*Avant l'administration de ce produit à une femme qui allaite, il est nécessaire d'envisager la possibilité de retarder l'examen après la fin de l'allaitement.

Dans le cas échéant compte-tenu du passage de la radioactivité dans le lait maternel, l'allaitement doit être interrompu pendant 24 heures après administration et le lait tiré doit être éliminé.

III.15 CAS CLINIQUES

Cas Clinique n°1

Patients de 50 ans avec une TNE grade 2 pancréatiques avec localisations hépatiques.

Indication :

Bilan d'extension

Technique :

Balayage corps entier réalisé à 15mn puis 1h après injection IV de 740 MBq de tekrotyd complété par une acquisition en mode TEMP-TDM à la première heure post-injection centrée sur l'abdomen.

Résultat

Rappel anatomique de l'abdomen

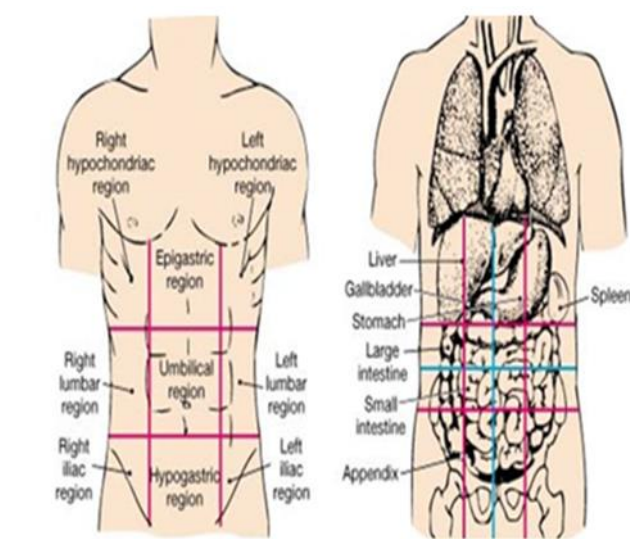


Figure 79 : Les cadrans de l'abdomen (cours anatomie générale Université de Mons)

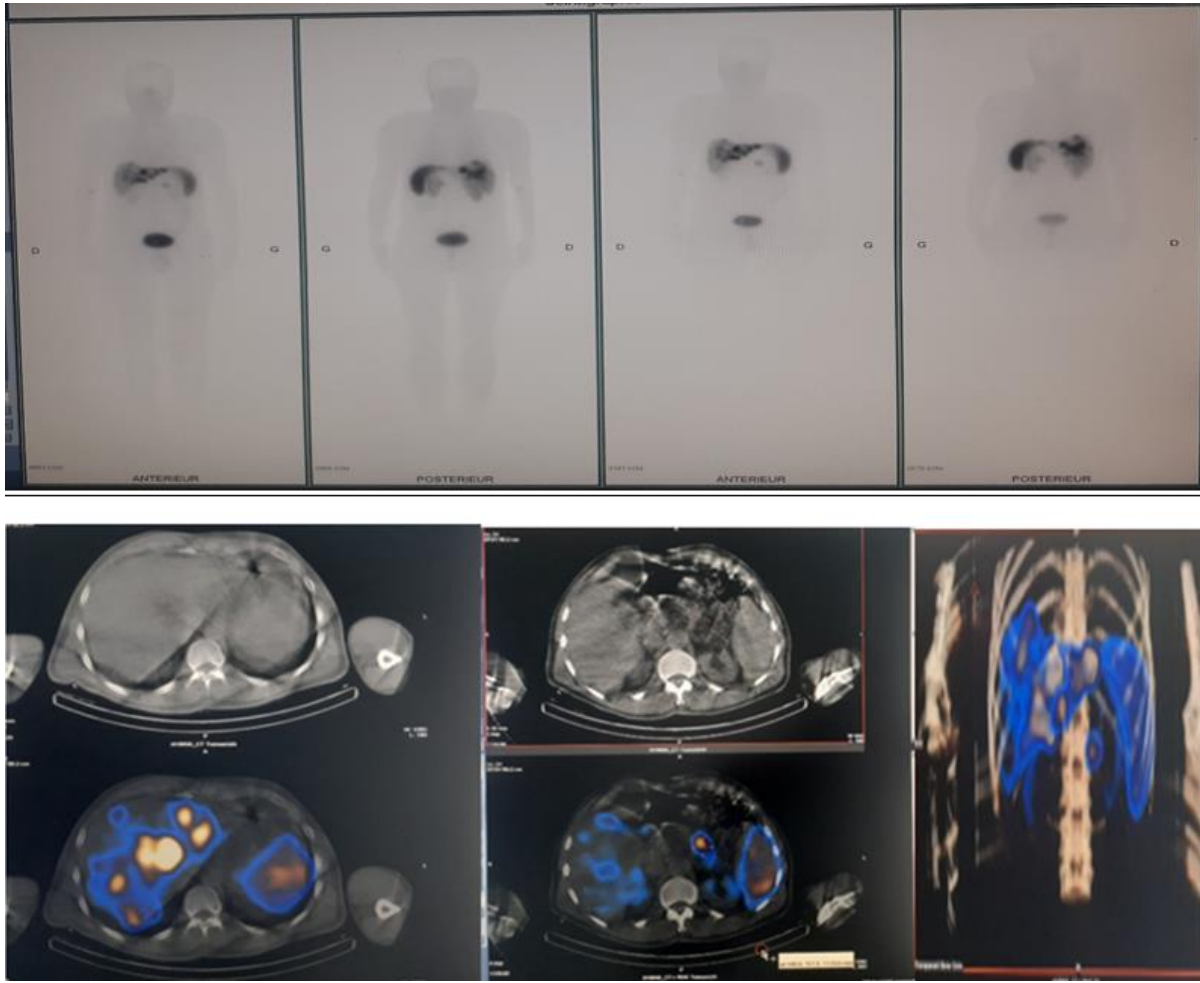


Figure 80 : Image scintigraphique d'un patient de 50 ans présentant une TNE de grade 2 pancréatique avec localisations hépatiques (**Service Médecine Nucléaire Hôpital Ibn Sinna 2022**)

Interprétations des Résultats

L'examen scintigraphique met en évidence :

- Foie siège de multiples foyers d'hyperfixations du radio ligand et un foyer d'hyperfixation au niveau de la queue du pancréas
- Absence d'anomalie de fixation du radiotraceur sur le reste du volume exploré notamment au niveau ganglionnaire
- Fixation physiologique du radiotraceur au niveau splénique et vésicale

Conclusion

Aspects scintigraphiques en faveur d'une atteinte pathologique active au niveau hépatique et pancréatique

Cas clinique N°2

Patient présentant une tumeur neuroendocrine pancréatique métastatique au niveau hépatique opérée.

Technique :

Balayage du corps entier réalisé à 15mn, 1h puis 4h après injection IV de 740 MBq de ^{99m}Tc-Tekrotyd, complété par une acquisition en mode TEMP-TDM à la 1ère heure post-injection centrée sur le thorax et l'abdomen, et une acquisition en mode TEMP-TDM à 4h, centrée sur l'abdomen.

Résultats

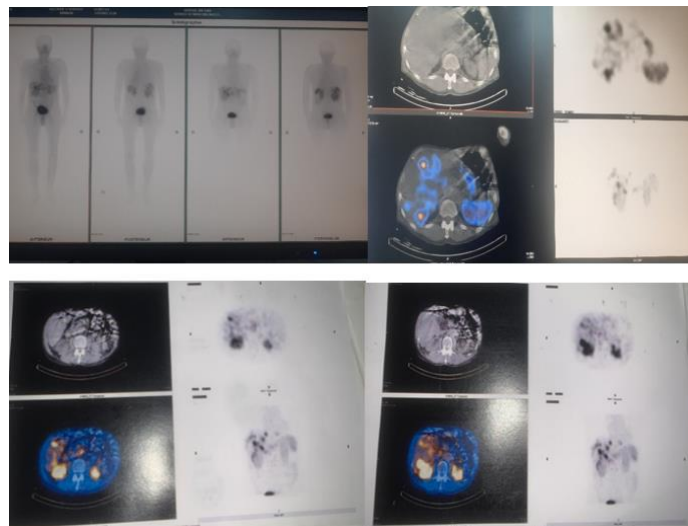


Figure 81 : Imagerie TEMP-TDM au ^{99m}Tc-Tekrotyd (Service Médecine Nucléaire Hôpital Ibn Sinna 2022)

Interprétation :

L'examen scintigraphique réalisé sur ce patient met en évidence :

➤ Sur les images en mode planaire

-Multiples foyers hyperfixants en regard de l'aire hépatique.

-Foyers hyperfixants abdominaux en regard des régions cœliaque et mésentérique.

Sur les images reconstruites après acquisitions en mode TEMP-TDM centrée sur le thorax

-Absence de fixation en regard de la lésion ganglionnaire médiastinale visualisée sur coupe TDM.

- Sur les images reconstruites après acquisition en mode TEMP-TDM centrée sur l'abdomen

-Lésions hyperfines hépatiques multiples

-Foyers ganglionnaires hyperfixants aortico-caves à hauteur de L1.

-Un foyer ganglionnaire hyperfixant mésentérique à hauteur de L2-L3.

Conclusion

Examen scintigraphique en faveur de multiples lésions hépatiques associées à des lésions ganglionnaires abdominales suggestives de métastases fixant le Tekrotyd

COMMENTAIRE

La comparaison directe de la performance technique (qualité d'image et fixation par les tumeurs/tissus) et de la performance diagnostique (sensibilité et spécificité) du technétium ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC versus indium (^{111}In) pentétréotide chez les mêmes patients et dans les mêmes contextes cliniques n'a pas été fournie dans les études recrutant exclusivement ou principalement des TNE-GEP.

Mais néanmoins nous nous proposons de comparer ces deux produits en se basant sur plusieurs critères : méthode de préparation et d'administration du produit, dosimétrie, préparation du patient à l'examen, acquisition des images et leur interprétation. Pour cela, nous nous sommes basés sur les résumés des caractéristiques des produits ainsi que sur des études publiées concernant la limite de l'octreoscan dans le diagnostic des TNE-GEP.

Cette étude comparative est appuyée parallèlement par des cas cliniques sur la performance diagnostique du tekrotyd® au niveau du service de médecine nucléaire de l'hôpital Ibn Sinna.

- Les deux produits nécessitent un marquage extemporané, le Tektrotyd® présente néanmoins quelques étapes de préparation en plus par rapport à l'Octreoscan® ;

-Le contrôle qualité des préparations s'effectue pour les 2 produits par la même méthode (chromatographie sur couche mince), ce qui est pratique pour la routine hospitalière ;

-La posologie diffère d'un produit à un autre :

La dose effective reçue par adulte pour une dose de 220 MBq d'Octreoscan® est de 12 mSv, alors qu'une dose de 740 MBq de Tektrotyd®, donne une dose efficace de 3,7 mSv.

Le ^{99m}Tc est un émetteur gamma (141Kev) avec une courte demi-vie (6 heures), tandis que ^{111}In est un émetteur gamma à 94 % (247Kev) avec une demi-vie plus longue (2,8 jours).

Dans l'octréotide marqué au Tc-99m et à l'In-111, la rate est l'organe le plus exposé (l'organe critique). La dose absorbée estimée de la rate avec Tc-99m-OCT en mGy/MBq est de 0,030 et celui d'In-111-OCT est de 0,665. La dose équivalente pondérée en fonction des risques au corps entier ou « dose efficace » est mesurée en (mSv/MBq).

La dose efficace de Tc-99m-OCT est bien inférieur à celui de In-111-OCT, 0,0056 et 0,117, respectivement.

De plus, le taux d'exposition à 1 cm de 1 mCi de Tc-99m est de 720 mR/h et celle de l'In-111 est de 3200 mR/h, soit l'exposition des travailleurs de l'In-111 est 4,4 fois supérieure à celle du Tc-99m.

D'un point de vue dosimétrique, ^{111}In est beaucoup plus irradiant car il possède une énergie γ élevée qui se traduit par une forte dose de radioactivité reçue par le patient. Donc le Tektrotyd® est plus pratique à utiliser pour les patients et le personnel ;

-L'acquisition des images se fait le jour même de l'injection pour le Tektrotyd® (après 4 h), contrairement à l'Octreoscan® qui présente une résolution d'image globalement sous-optimale avec un protocole de 2 jours (imagerie 4 et 24 h) ;

-La préparation du patient à l'examen s'effectue de la même manière pour les deux produits. Mais on a remarqué que la scintigraphie réalisée avec Tekrotyd® présentait une meilleure qualité d'image, la rendant plus facile à interpréter.

-Le marquage par l'indium 111 induit une modification de structure responsable d'une diminution significative de l'affinité pour les RSS2 ;

- l'In-111 nécessite un rapport intensité tumeur/bruit élevé qui a comme conséquence une faible résolution spatiale ;

-Études de biodistribution chez les animaux avec tumeurs, ont montré une relation tumeur-rein et tumeur-foie plus élevée pour le ^{99m}Tc-HYNIC TOC que pour le ¹¹¹In-DTPA-octréotide (Bangard et al., 2000) donc les propriétés d'imagerie de ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC apparaissent être avantageuses, en termes de ratio tumeur/organe observée et du nombre total de tumeurs observées par rapport aux dérivés de ¹¹¹In-octreotide.

-Il est également à noter que les lésions sont plus clairement visibles 2h et 4h après l'injection ce qui prouve que la performance d'imagerie semble dépendre fortement du système de co-ligands (HYNIC & EDDA).

En comparant lésion par lésion détectée par ¹¹¹In-DTPA-octréotide et ceux détectés par Tc-99m-OCT, ce dernier a montré plus de lésions pour la détection des TNE grâce à ses performances de sensibilité, de spécificité et de précision en un intervalle de temps records ;

-Guggenberg et al., ont prouvé que l'absorption tumorale spécifique élevée, la clairance sanguine -rapide et excrétion principalement rénale font du Tc-99m-EDDA-HYNIC-TOC un produit prometteur candidat pour une alternative au ¹¹¹In-DTPA-octréotide pour la TNE imagerie.

L'imagerie à l'octréoscan est caractérisée le plus souvent par :

-Des faux positifs qui se traduit par une augmentation de la densité de récepteurs de la somatostatine ;

-Des faux négatifs causés d'une part par la petite taille de la tumeur, du fait de la faible résolution spatiale des images, et d'autre part de la faible expression des RSS2 par la tumeur, qui se traduit par une faible fixation du radiopharmaceutique.

Ces mauvaises interprétations des résultats d'imagerie à l'octréoscan constituent une limite majeure de cette méthode de scintigraphie d'où la nécessité de se rabattre à un nouvel produit de radiopharmaceutique tel que le tekrotyd pour une meilleure qualité d'image.

-l'octréoscan® présente une disponibilité limitée, un coût élevé contre une meilleure disponibilité (quotidiennement), des images moins chères et de meilleure qualité pour le tekrotyd® et la préparation peut être faite à l'arrivée du patient.

-la trousse radiopharmaceutique du tekrotyd® peut être conservé pendant un an contre un jour pour le kit de l'octréoscan®.

CONCLUSION GENERALE

Des progrès récents significatifs ont été enregistrés dans le diagnostic des TNE-GEP. La prise en charge médicale de ces tumeurs est considérée comme complexe du fait de leur rareté, leur présentation anatomo-clinique variée et par les modifications itératives de leur classification.

Les SSTR sont l'un des récepteurs couplés aux protéines G les plus importants, qui sont plus abondants dans différentes cellules et organes. Ces récepteurs ont montré une expression plus élevée au cours du développement des TNE, ce qui est bénéfique dans le diagnostic de la tumeur. Les analogues de SST sont développés pour s'adapter au mieux aux SSTR et pour contrer les inconvénients du SST parent.

Combinées à l'imagerie morphologique (TDM), la scintigraphie au Tektrotyd® permet de mieux cartographier les lésions (tumeurs primitives ou métastase), d'évaluer leur extension à l'échelle du corps entier, d'apporter des éléments sur leur agressivité et le pronostic permettant d'optimiser la prise en charge des patients.

L'imagerie basée sur les récepteurs à la somatostatine telle que la scintigraphie (après administration de TEKTRITYD® ou OCTREOSCAN®) est l'examen diagnostique de 1^{ère} intention des TNE-GEP. Si nécessaire, une imagerie au FDG ou avec des analogues de la DOPA peut-être réaliser pour compléter le diagnostic.

PERSPECTIVES

Les développements récents ont montré un passage des dérivés agonistes aux dérivés antagonistes, démontrant une plus grande efficacité. Avec l'avènement de nouveaux radionucléides prometteurs et d'analogues de la somatostatine dotés de meilleures propriétés pharmacocinétiques et de meilleurs profils de liaison, l'avenir s'annonce prometteur pour les analogues de la somatostatine radiomarqués, élargissant leur utilisation à des indications plus larges que les TNE-GEP. Avec des dérivés peptidiques avec un ciblage amélioré, les tumeurs avec une expression plus faible de SSTR pourraient néanmoins être cliniquement pertinentes. Dans ce contexte, l'utilisation de radiopharmaceutiques à base de somatostatine pourrait présenter un intérêt dans les cancers pulmonaires ou hépatiques, justifiant des études complémentaires.

Le développement de radiotraceurs bivalents ciblant plusieurs récepteurs exprimés concomitamment pourrait être intéressant pour améliorer le ciblage. De même, une détection et une sensibilité améliorées pourraient être obtenues en utilisant des agents bimodaux. Par ailleurs, le succès clinique des analogues radiomarqués de la somatostatine à la fois avec des radionucléides diagnostiques et thérapeutiques a ouvert la voie à de nouveaux dérivés peptidiques prometteurs, tels que la bombésine, la neurotensine ou les ligands CXCR4, et, de manière similaire, les ligands PSMA, pour les théranostiques du cancer.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Abras N Mehinto D, Mathonnet M. Tumeurs endocrines digestives : mise au point. *EIMém' Académie'Nat'l'Chir.*2012 ;11 (1) (2012) :001 5.
- [2] Anderson CW, Bennett JJ. Clinical Presentation and Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am.* avril 2016;25(2):363-74.
- [3] Anne Couvelard et al. Une classification TNM pour les tumeurs endocrines digestives : recommandations de l'European Neuroendocrine Tumor Society (2006) *Ann Pathol* 2006 ; 26 : 413-7
- [4] Antonios Zanglis 111 In-DTPA 0 -D-Phe 1 -Octréotide : Le Ligand - Le Récepteur - Le Marqueur Chapitre 31 mai 2021 PRRT intra-artériel hépatique avec 111In-octréotide pp 29–63
- [5] Ansquer C, Kraeber-Bodere F. Techniques de médecine nucléaire pour l'imagerie et le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques.
- [6] Ardisson, V. (2006). Evaluation de nouveaux radiopharmaceutiques : synthèse, évaluation et biodistribution de nouveaux radioligands peptidiques de VCAM-1 et $\alpha V\beta 3$. Thèse de doctorat, Université Joseph Fourier - Grenoble I.
- [7] Artiko et al. Evaluation of neuroendocrine tumors with ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC TOC. *Nucl Med Rev* 2016; 19, 2: 99–103.
- [8] Bagheri H. JAM. Tafani, Meyler. Scintigraphie side effects of drugs, Radiopharmaceuticals. Elsevier Science, 2000, 14th Edition, pages 1631-1636.
- [9] Belhadj-Tahar et al. Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine, Servizi Grafici, Padoue, Italie, 2002:p.323.
- [10] Bettaieb M.A et al. Apport de la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines
- [11] Boy RE. Technetium ^{99m}Tc generators- The available options. *Int.J.Appl.Radiat.* 1982, 33 : 811-819
- [12] Brue T, Saveanu A, Vallette Kasic S, Barlier A, Enjalbert A, Jaquet P. Les agonistes de la somatostatine. *Médecine'Thérapeutique'Endocrinol.* 2000; 2(2):137 42
- [13] Bushberg CT, Jerrold T., J. Anthony Seibert, Edwin M. Leidholdt Jr., John M. Boone. 2002. « The essential physics of medical imaging ». Lippincott William & Wilkins, Philadelphie, p 933
- [14] Calzada M. et al. Author links open overlay panel Volume 34, Issue 8, August 2010, Pages 444-450
- [15] Capella .C, Heitz .PU, Höffler .H, Solcia .E, Klöppel. G. Revised classification of neuro-endocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* ;1995, pages 60-547

- [16] Caplin M. ENETS guidelines, Neuroendocrinology 2004 (actualisées en 2006, , Handbook of Neuroendocrine Tumours, 2006
- [17] Chomet M et al. Considérations pratiques pour permettre des applications cliniques réussies dans un service de médecine nucléaire. Volume 38, Numéro 4 , Septembre 2014 , Pages 229-234
- [18] Comet, M et al. (1998). Radiopharmaceutiques : Chimie des radiotraceurs et applications biologiques. Ed PUG.
- [19] Couvelard A. Nouveautés dans la classification des tumeurs neuroendocrines digestives.
- [20] Cristina Victorio , MD, Akron Children's Hospital Sclérose tubéreuse de Bourneville (tuberous sclerosis complex) août 2021
- [21] Decristoforo et al. ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC: a new ^{99m}Tc -labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumours: first clinical results and intra-patient comparison with ^{111}In -labelled octreotide derivatives. Eur J Nucl Med 2000 ; 27:1318-25
- [22] Deguelte S. et al. Preoperative imaging and pathologic classification for pancreatic neuroendocrine tumors Journal de Chirurgie Viscérale (2018) 155, 116—125
- [23] Dreijerink KM et al. International Breast Cancer in MEN1 Study Group: Breast-cancer predisposition in multiplex endocrine neoplasia type 1. N Engl J Med 371(6):583–584, 2014.
- [24] Eychenne R, Bouvry C, Bourgeois M, Loyer P, Benoist E, Lepareur N. Overview of Radiolabeled Somatostatin Analogs for Cancer Imaging and Therapy. Molecules. 2 sept 2020;25(17)
- [25] Gabriel et al. ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-Tyr(3)-octreotide for staging and follow-up of patients with neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors. Q J Nucl Med mol imaging 2005; 49:237-44. 12
- [26] Garin et al. « Predictive Value of ^{18}F -FDG PET and Somatostatin Receptor Scintigraphy in Patients with Metastatic Endocrine Tumors” de Garin et al.
- [27] Gluckman CR, Metz DC. Gastric Neuroendocrine Tumors (Carcinoids). Curr Gastroenterol Rep. 12 mars 2019;21(4):
- [28] Gentile C et al. Production de $\text{Tc-}^{99\text{m}}$ à partir d'uranium naturel sans molybdène Publié le 26 juin 2011
- [29] Grimes J et al. Patient-Specific Radiation Dosimetry of ^{99m}Tc -HYNIC-Tyr3-octreotide in Neuroendocrine Tumours. J Nucl Med 2011 ; 52 : 1474-1481.
- [30] Hain E, Coriat R, Dousset B, Gaujoux S. [Management of gastrinoma]. Presse Medicale Paris Fr 1983. nov 2016;45(11):986-91.
- [31] Hamy.A et al. Le somatostatine duodénale. Étude anatomoclinique de 12 cas opérés - 01/01/01 Vol 126 - N° 3 P. 221-226 - avril 2001
- [32] Heikki Minn et al. J Nucl Med 2009;50:1915-191

- [33] Isabelle El Esper* et al. Scintigraphic imaging of digestive and pulmonary neuroendocrine Correspondances en Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition - Vol. XX - n° 7 - septembre 2016
- [34] Imaouen M-H.El Ouahabi mise au point des tumeurs neuroendocrines.
- [35] JOCKERS et al. Inflammation neuroendocrinienne : symptômes, causes et stratégies de soutien
- [36] John AM, Schwartz RA. Glucagonoma syndrome: a review and update on treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol. déc 2016;30(12):2016-22.
- [37] Kerviler E, Cadiot G, Lebtahi R, Faraggi M, Le Guludec D, Mignon M. Somatostatin receptor scintigraphy in forty-eight patients with the Zollinger-Ellison syndrome. GRESZE : groupe d'étude du syndrome de Zollinger-Ellison. Eur J Nucl Med 1994 ;21:1191-7.
- [38] Laat JM, Dekkers OM, Pieterman CR, et al: Long-term natural course of pituitary tumors in patients with MEN1: Results from the Dutch MEN1 Study Group (DMSG). J Clin Endocrinol Metab 100(9):3288–3296, 2015.
- [39] Lepareur, N. (2003). Vectorisations active et passive de radiopharmaceutiques du technétium-99m et du rhénium-188 pour l'imagerie médicale et la thérapie. Thèse de doctorat, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes (ENSCR). 99/102/4
- [40] legoweb-tne-patientenbrosch.pdf.
- [41] Luporsi M. Intérêt de la tep TDM à la 18f-DOPA pour la détection des métastases osseuses des tumeurs neuroendocrines grêliques. Etude basée sur l'expérience du service de médecine nucléaire du CHU de Nancy. :
- [42] Lips CJM, Lentjes EGWM, Höppener JWM. The spectrum of carcinoid tumours and carcinoid syndromes. Ann Clin Biochem. nov 2003;40(Pt 6):612-27.
- [43] Maillard MH, Hiroz P, Wagner D, Prior J, Boubaker A, Pralong F, et al. Tumeurs neuroendocrines digestives : pléomorphes et souvent ignorées.
- [44] Mark Evers et al. University of Kentucky Syndrome carcinoïde 13
- [45] Mazzi U: 99mTechnétium chemistry; Springer (2007).
- [46] Michel H. et al. Tumeurs neuroendocrines digestives : pléomorphes et souvent ignorées septembre 2012
- [47] Mitra Ahmadi , Nouveaux radiotraceurs peptidiques pour l'imagerie nucléaire,2008,p21-27. 106/100/87
- [48] Moussa sylla et al. Tumeur carcinoïde de lintestin grele congrès national de chirurgie 2017
- [49] Moretti JL, Prevot M, Blanchot C, Duran-Cordobes M. Radiopharmaceutiques. Structures, activité, ciblage. J Pharm Clin 1994 ; 13 : 173-6.

- [50] Molinsky VJ A review of 99mTc generator technology. *Int. J. Appl. Radiat. Isot/* 1982, 33, 811-919 et 4 extrait de *Radiopharmacologie pour technologues en médecine nucléaire*, page 85
- [51] Morucci.JP et al. *La Détection et la Visualisation des Rayonnements en Médecine Nucléaire*: New York, Masson, 1982 : p192.
- [52] Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia N Y N.* 5 nov 2017;19(12):991-1002
- [53] PatelYC, Srikant CB. Subtype selectivity of peptide analogs for all five cloned human somatostatin receptors (hsstr 1\5). *Endocrinology.*'1994;135(6):2814
- [54] Patricia A. Daly , MD, University of Virginia; Lewis Landsberg , MD, Northwestern University Feinberg School of Medicine Néoplasies endocriniennes multiples, type 1 (NEM1)(Adénomatose endocrinienne multiple de type I; syndrome de Wermer) avr. 2021
- [55] Philippe Ruszniewski et al. éventail d'affections gynécologiques et non gynécologiques. Conduite à tenir et surveillance devant la découverte fortuite d'une tumeur carcinoïde de l'intestin 16ème journée GHIF, Abbaye des Vaux de Cernay, 16 juin 2007 Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif Hôpital Beaujon, Clichy
- [56] Plöckinger et al. *Neuroendocrinology* 2004;80:394 - Modlin et al. *Cancer* 2003;97:934
- [57] Quelven I. et al . *Les médicaments radiopharmaceutiques. Actualités pharmaceutiques hospitalières*, volume 1 ; Mars 2005, pages 45-56.
- [58] Rachida Lebtahi *Diagnosis, staging and follow-up of neuroendocrine tumors: Role of somatostatin receptors scintigraphy* aout 2011
- [59] Ramage JK et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut.* janv 2012;61(1):6-32.
- [60] Raynal R. La somatostatine [en ligne]. 2006 [cité 3 mars 2017]. Disponible sur : www.exobiologie.info/diabete/14%20somatostatine.pdf
- [61] Reichlin S. Somatostatin (second of two parts). *N'Engl'J'Med.* 1983;309(25):1556
- [62] Richard B. and all. *traité de radiodiagnostic VI .principes et techniques d'imagerie*:35-300-A-10,1990,p 4.
- [63] Richards.P, *Radioactive Pharmaceuticals U.S.A EC / Division of technical Information*, Oak ridge, 1966.
- [64] Ricordel I. Préparation d'un radiopharmaceutique. Contrôle de qualité d'un radiopharmaceutique. Cours de DEA de radiochimie, Option radiopharmaceutiques (INSTN), 1994, 2ème édition EASSA.
- [65] Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows' Arch.*'2006;449(4):395

- [66] Rohrer SP, Birzin ET, Mosley RT, Berk SC, Hutchins SM, Shen DM, et al. Rapid identification of subtype-selective agonists of the somatostatin receptor through combinatorial chemistry. *Science*. 1998;282(5389):737
- [67] Scarpignato C, Pelosini . Somatostatin analogs for cancer treatment and diagnosis: an overview. *Chemotherapy*. 2001;47(Suppl. 2):1
- [68] Sepulveda-Mendez et al. Specificity and sensitivity of ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-Tyr3-octreotide (^{99m}Tc-TOC) for imaging neuroendocrine tumors. *Nuclear Medicine Communications* 2012, 33:69-79.
- [69] Sébastien VINCENDEAU et Al. Différenciation neuro-endocrine des tumeurs de vessie *Progrès en Urologie* (2003), 13, 375-384
- [70] Shriver, D.F Thèse de doctorat, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes (ENSCR)/ [7]. (2001). *Chimie Inorganique*. Ed De Boeck Université.
- [71] Stéphane NAVARRA et al. Tumeur neuro-endocrine maligne de vessie : une entité à ne pas méconnaître *Progrès en Urologie* (1999), 9, 129-132
- [72] Taal BG et al. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*. 2004;80 Suppl 1:3-7
- [73] Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. oct 2010;21 Suppl 7:vii65-71.
- [74] Toumi A et al. Comparaison entre deux dérivés de l'octréotide pour la scintigraphie des récepteurs à la somatostatine *Médecine Nucléaire* Volume 42, Issue 3, May-June 2018, Pages 162-163/ Elsevier
- [75] Tucker WD et al. Report 3746, 1958, Brookhaven National Laboratory et la publication de PV Harper en 1965
- [76] Vale W, Rivier J, Ling N, Brown M. Biologic and immunologic activities and applications of somatostatin analogs. *Metabolism*. 1978 ;27(9):1391 401
- [77] Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *The Lancet*. 1963 ;281(7275) :238
- [78] Wentz et al., mécanisme de distributeur des récepteurs de la somatostatine 2005,
- [79] Williston Park Cives M An update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Oncol N*. 2014 Sep;28(9):749-56, 758.
- [80] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de santé (AFSSAPS) devenue Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Bonnes Pratiques de Préparation [en ligne, pdf]. BO du ministère chargé de la santé du 21 Novembre 2007, n° 2007/7 bis, 79 p. Disponible sur : <<http://ansm.sante.fr>>.
- [81] Classification des tumeurs neuroendocrines pancréatiques : nouveautés introduites par la classification OMS 2017 des tumeurs des organes endocrines et perspectives - EM consulte [Internet]. [cité 20 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1184711/classification-des-tumeurs-neuroendocrines-pancrea>

- [82] CT-16023_TEKTROTYD_PIC_INS_Avis2_CT16023.pdf.
- [83] Cnrs. Le journal. Biomécanique. EOS: tout le corps en 3D. En ligne. <<http://www2.cnrs.fr/presse/journal/827.htm>>. consulté :janvier 2021
- [84] Cours Master radiopharmacie : Radiochimie du technetium 2022(Dr. Zoubir)
- [85] Cours Master radiopharmacie : Production des kits froids 2022 (Dr.Aiboud)
- [86] Département d'imagerie médicale Service de Médecine nucléaire et d'oncologie grand campus Paris/France www.gustaveroussy.fr.
- [87] Des isotopes médicaux dans un accélérateur linéaire [Internet]. Forum nucléaire suisse. 2014 [cité 16 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.nuklearforum.ch/fr/nouvelles/des-isotopes-medicaux-dans-un-accelereur-lineaire>
- [88] Institut Gustave Roussy. Les tumeurs neuro\endocrines [en ligne]. 2014. Disponible sur https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/tumeurs\neuro\endocrines\2014_1.pdf
- [89] IRSN-fiche_indium111.pdf.
- [90] ENETS guidelines, Neuroendocrinology 2004 (actualisées en 2006,)
- [91] Extrait de Radiopharmacologie pour technologues en médecine nucléaire, page 84
- [92] <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/neuroendocrine-tumours/what-are-neuroendocrine-tumours/types-of-tumours>
- [93] <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-digestif/cancer-pancreas/formes-de-la-maladie/les-tumeurs-endocriniennes.html/>
- [94] <https://www.snof.org/encyclopedie/maladie-de-recklinghausen>
- [95] <http://radiopharma.com/product-category/product-portfolio/>
- [96] La science des matériaux 2011 IEEE / NPSS 24e Symposium sur l'ingénierie de la fusion
- [97] Les médicaments radiopharmaceutiques. Dossier CNHIM ; 2005, XXVI, p 4-5.
- [98] mcgastro.org/postu-main/archives/postu-2012-paris/textes-postu-2012-paris/les-tumeurs-neuroendocrines-gastrique
- [99] sante/encyclopediesante/somatostatinome-16005
- [100] Société savante des maladies et cancers de l'appareil digestif 11-neoplasies-neuroendocrines-nne-digestives 03/2020
- [101] « Production radiopharmaceutique <http://www.people.vcu.edu/~mhcrosthwait/clrs461/Radionuclide%20Production2.html>
- [102] Tumors Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition - Vol. XX - n° 7 - septembre 2016
- [103] washington, DC : Armed Forces institutes of pathology 1995 anale anatomo-pathologique

RESUME

Titre : Performances diagnostiques des radionucléides marqués avec les analogues de la somatostatine dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines :

Exemple du ^{99m}Tc HYNIC- [D-Phe, Tyr-octréotide] (Tektrotyd®)

Auteur : Babacar Senghor

Rapporteur : PR. N BEN RAIS.

Mots clés : analogues de la somatostatine, TNE-GEP, Tektrotyd®, scintigraphie, radiopharmaceutiques

La médecine nucléaire apporte des outils performants pour l'imagerie des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques, caractérisées par l'expression de biomarqueurs spécifiques même si l'identification de la tumeur primaire est difficile à un stade avancé avec métastase. Grâce à son double aspect morphologique et fonctionnel, la scintigraphie des récepteurs à la somatostatine a permis de détecter, pour un nombre non négligeable de patients, des lésions non décrites par les examens radiologiques. Elle a permis par ailleurs de mieux caractériser les lésions suspectes et permettant de sélectionner les patients pour des thérapies ciblées par des analogues de la somatostatine froids ou radiomarqués dans une approche théranostique.

Ainsi, des analogues de la somatostatine (SSA) ont été radiomarqués et développés avec plusieurs radioéléments pour améliorer la stabilité du ligand endogène et prolonger sa demi-vie mais aussi de mieux visualiser la distribution de la surexpression des récepteurs dans ces tumeurs.

Le pentétréotide marqué à l'indium 111 (¹¹¹In-DTPA-Phe-Octreotide = Octreoscan®) a été considérée comme l'examen d'imagerie fonctionnelle de référence jusqu'à récemment, complémentaire de la tomodensitométrie et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) car ayant une haute affinité des récepteurs de la somatostatine de sous type sst-2.

Présentant de nombreuses limites pour une bonne prise en charge des patients, l'octreoscan® commence à laisser sa place au radiotracer Technétium-99m (Tc-99m) éthylènediamine-N, N'-acide diacétique (EDDA)-hydrazinonicotinyl-Tyr3-octréotide (HYNIC-TOC)

Tekrotyd® qui présente de nombreuses performances diagnostiques dans les TNE-GEP.

Cette préférence liée à cette radiopharmaceutique est motivé par sa disponibilité, son coût, sa meilleure qualité d'image de par l'avènement de nouvelles technologies de détection beaucoup plus sensibles et l'acquisition des images se fait le jour même de l'injection.

Du point de vue dosimétrie il est plus pratique à utiliser pour les patients et le personnel, sa trousse radiopharmaceutique peut être conservé pendant un an et la préparation du produit pourra être réalisé à l'arrivée du patient.

SUMMARY

Title : Diagnostic performance of radionuclides labelled with somatostatin analogues in neuroendocrine tumor management : Example of 99m Tc HYNIC- [D-Phe, Tyr-Octreotid] Tektrotyd®

Author : Babacar Senghor

Rapporteur : PR. N BEN RAIS

Keywords : somatostatin analogues, NET-GEP, Tektrotyd®, scintigraphy, Technetium-99m

Nuclear medicine provides powerful tools for imaging gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors, characterized by the expression of specific biomarkers even if the identification of the primary tumor is difficult at an advanced stage with metastasis. Thanks to its double morphological and functional aspect, somatostatin receptor scintigraphy has made it possible to detect, for a not negligible number of patients, lesions not described by the radiological examinations. It has also made it possible to better characterize suspicious lesions and to select patients for therapies targeted by cold or radiolabelled somatostatin analogues in a therapeutic approach.

Thus, somatostatin analogues (SSA) have been radiolabelled and developed with several radioelements to improve the stability of the endogenous ligand and prolong its half-life but also to better visualize the distribution of receptor overexpression in these tumors.

Pentetreotide labeled with indium 111 (111In-DTPA-Phe-Octreotide=Octreoscan®) has been considered as the reference functional imaging examination until recently, complementary to computed tomography and magnetic resonance imaging (MRI) because having a high affinity of somatostatin receptors of sub-typ sst-2.

With many limitations for a good patient management, Octreoscan is beginning to give way to Technetium-99m (Tc-99m) ethylenediamine-N, N-diacetic acid (EDDA)-hydrazinonicotinyl-Tyr3 octreotide (HYNIC-TOC) radiotracer Tekrotyd® has many diagnostic performances in the NET-GEP.

This preference linked to this radiopharmaceutical is motivated by its availability, its cost, its better image quality by the advent of new detection technologies much more sensitive and the acquisition of images is done on the day of the injection.

From a dosimetry point of view it is more practical to use for patients and staff, its radiopharmaceutical kit can be kept for one year and the preparation of the product can be carried out at the arrival of patient.