



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



Année: 2021

Thèse N°: 84

Les radiopharmaceutiques dans la prise en charge du cancer de la prostate

THESE

Présentée et soutenue publiquement le: / /2021

PAR

Madame Sara NOUA
Née le 23 Avril 1994 à Salé

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés: Radiopharmaceutiques; Diagnostic; Traitement; Cancer de la prostate

Membres du Jury :

Monsieur Abdelilah TARIB

Professeur de Pharmacie Clinique

Madame Sanaa MAKRAM

Professeur de Pharmacologie

Monsieur Jaouad ELHARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Monsieur Rachid NEJJARI

Professeur de Pharmacognosie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ

1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH

1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK

1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI

1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI 1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI

2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie

**Enseignant militaire*

Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp. Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale

**Enseignant militaire*

Pr. BENKIRANE Majid*

Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique

**Enseignant militaire*

Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

**Enseignant militaire*

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie

**Enseignant militaire*

Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual*
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZHAR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie

**Enseignant militaire*

Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

| | |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Pr. AWAB Almahdi | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. BELAYACHI Jihane | Réanimation Médicale |
| Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. BENCHEKROUN Laila | Biochimie-Chimie |
| Pr. BENKIRANE Souad | Hématologie |
| Pr. BENSGHIR Mustapha* | Anesthésie Réanimation |
| Pr. BENYAHIA Mohammed* | Néphrologie |
| Pr. BOUATIA Mustapha | Chimie Analytique et Bromatologie |
| Pr. BOUABID Ahmed Salim* | Traumatologie orthopédie |
| Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba | Anatomie |
| Pr. CHAIB Ali* | Cardiologie |
| Pr. DENDANE Tarek | Réanimation Médicale |
| Pr. DINI Nouzha* | Pédiatrie |
| Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali | Anesthésie Réanimation |
| Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa | Radiologie |
| Pr. ELFATEMI NIZARE | Neuro-chirurgie |
| Pr. EL GUERROUJ Hasnae | Médecine Nucléaire |
| Pr. EL HARTI Jaouad | Chimie Thérapeutique |
| Pr. EL JAOUDI Rachid* | Toxicologie |
| Pr. EL KABABRI Maria | Pédiatrie |
| Pr. EL KHANNOUSSI Basma | Anatomie Pathologique |
| Pr. EL KHLOUFI Samir | Anatomie |
| Pr. EL KORAICHI Alae | Anesthésie Réanimation |
| Pr. EN-NOUALI Hassane* | Radiologie |
| Pr. ERRGUIG Laila | Physiologie |
| Pr. FIKRI Meryem | Radiologie |
| Pr. GHFIR Imade | Médecine Nucléaire |
| Pr. IMANE Zineb | Pédiatrie |
| Pr. IRAQI Hind | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| Pr. KABBAJ Hakima | Microbiologie |
| Pr. KADIRI Mohamed* | Psychiatrie |
| Pr. LATIB Rachida | Radiologie |
| Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra | Médecine Interne |
| Pr. MEDDAH Bouchra | Pharmacologie |
| Pr. MELHAOUI Adyl | Neuro-chirurgie |
| Pr. MRABTI Hind | Oncologie Médicale |
| Pr. NEJJARI Rachid | Pharmacognosie |
| Pr. OUBEJJA Houda | Chirurgie Pédiatrique |
| Pr. OUKABLI Mohamed* | Anatomie Pathologique |
| Pr. RAHALI Younes | Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie |
| Pr. RATBI Ilham | Génétique |
| Pr. RAHMANI Mounia | Neurologie |
| Pr. REDA Karim* | Ophtalmologie |
| Pr. REGRAGUI Wafa | Neurologie |
| Pr. RKAIN Hanan | Physiologie |
| Pr. ROSTOM Samira | Rhumatologie |
| Pr. ROUAS Lamiaa | Anatomie Pathologique |
| Pr. ROUIBAA Fedoua* | Gastro-Entérologie |
| Pr. SALIHOUN Mouna | Gastro-Entérologie |

**Enseignant militaire*

Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENZAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

**Enseignant militaire*

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

| | |
|-----------------------|--------------------|
| Pr. BENKABBOU Amine | Chirurgie Générale |
| Pr. EL ASRI Fouad* | Ophtalmologie |
| Pr. ERRAMI Nouredine* | O.R.L |
| Pr. NITASSI Sophia | O.R.L |

JUIN 2017

| | |
|--------------------------|---------------------------------------------|
| Pr. ABI Rachid* | Microbiologie |
| Pr. ASFALOU Ilyasse* | Cardiologie |
| Pr. BOUAITI El Arbi* | Médecine préventive, santé publique et Hyg. |
| Pr. BOUTAYEB Saber | Oncologie Médicale |
| Pr. EL GHISSASSI Ibrahim | Oncologie Médicale |
| Pr. HAFIDI Jawad | Anatomie |
| Pr. MAJBAR Mohammed Anas | Chirurgie Générale |
| Pr. OURAINI Saloua* | O.R.L |
| Pr. RAZINE Rachid | Médecine préventive, santé publique et Hyg. |
| Pr. SOUADKA Amine | Chirurgie Générale |
| Pr. ZRARA Abdelhamid* | Immunologie |

MAI 2018

| | |
|----------------------------|---------------------------------------------|
| Pr. AMMOURI Wafa | Médecine interne |
| Pr. BENTALHA Aziza | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. EL AHMADI Brahim | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. EL HARRECH Youness* | Urologie |
| Pr. EL KACEMI Hanan | Radiothérapie |
| Pr. EL MAJJAOUI Sanaa | Radiothérapie |
| Pr. FATIHI Jamal* | Médecine Interne |
| Pr. GHANNAM Abdel-Ilah | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. JROUNDI Imane | Médecine préventive, santé publique et Hyg. |
| Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil | Radiologie |
| Pr. TADILI Sidi Jawad | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. TANZ Rachid* | Oncologie Médicale |

NOVEMBRE 2018

| | |
|------------------|--------------------------------------|
| Pr. AMELLAL Mina | Anatomie |
| Pr. SOULY Karim | Microbiologie |
| Pr. TAHRI Rajae | Histologie-Embryologie-Cytogénétique |

NOVEMBRE 2019

| | |
|---------------------------------|------------------------------------|
| Pr. AATIF Taoufiq* | Néphrologie |
| Pr. ACHBOUK Abdelhafid* | Chirurgie réparatrice et plastique |
| Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid | Radiothérapie |
| Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah* | Gynécologie-Obstétrique |
| Pr. BASSIR RIDA ALLAH | Anatomie |
| Pr. BOUATTAR TARIK | Néphrologie |
| Pr. BOUFETTAL MONSEF | Anatomie |
| Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed* | Chirurgie-Générale |

**Enseignant militaire*

| | |
|---------------------------------|---------------------------------------------|
| Pr. BOUZELMAT HICHAM* | Cardiologie |
| Pr. BOUKHRIS JALAL* | Traumatologie-Orthopédie |
| Pr. CHAFRY BOUCHAIB* | Traumatologie-Orthopédie |
| Pr. CHAHDI HAFSA* | Anatomie pathologique |
| Pr. CHERIF EL ASRI ABAD* | Neuro-chirurgie |
| Pr. DAMIRI AMAL* | Anatomie Pathologique |
| Pr. DOGHMI NAWFAL* | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR | Pharmacie-Galénique |
| Pr. EL ANNAZ HICHAM* | Virologie |
| Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI* | Gynécologie-Obstétrique |
| Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN* | Chirurgie Générale |
| Pr. EL KAOUI HAKIM* | Chirurgie Générale |
| Pr. EL WALI ABDERRAHMAN* | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. EN-NAFAA ISSAM* | Radiologie |
| Pr. HAMAMA JALAL* | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB* | O.R.L |
| Pr. HJIRA NAOUFAL* | Dermatologie |
| Pr. JIRA MOHAMED* | Médecine interne |
| Pr. JNIENE ASMAA | Physiologie |
| Pr. LARAQUI HICHAM* | Chirurgie-Générale |
| Pr. MAHFOUD TARIK* | Oncologie Médicale |
| Pr. MEZIANE MOHAMMED* | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES* | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| Pr. MOUZARI YASSINE* | Ophtalmologie |
| Pr. NAOUI HAFIDA* | Parasitologie-Mycologie |
| Pr. OBTEL MAJDOULINE | Médecine préventive, santé publique et Hyg. |
| Pr. OURRAI ABDELHAKIM* | Pédiatrie |
| Pr. SAOUAB RACHIDA* | Radiologie |
| Pr. SBITTI YASSIR* | Oncologie Médicale |
| Pr. ZADDOUG OMAR* | Traumatologie-Orthopédie |
| Pr. ZIDOUH SAAD* | Anesthésie-Réanimation |

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

| | |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie-chimie |
| Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| Pr. BARKIYOU Malika | Histologie-Embryologie |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop. |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbas | Pharmacologie |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine | Biologie moléculaire/Biotechnologie |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed | Chimie Organique |
| Pr. RIDHA Ahlam | Chimie |
| Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |

PROFESSEURS HABILITES :

| | |
|----------------------------------|---------------------------|
| Pr. BENZEID Hanane | Chimie |
| Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia | Biochimie-chimie |
| Pr. DOUKKALI Anass | Chimie Analytique |
| Pr. EL JASTIMI Jamila | Chimie |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Histologie-Embryologie |
| Pr. LYAHYAI Jaber | Génétique |
| Pr. OUADGHIRI Mouna | Microbiologie et Biologie |
| Pr. RAMLI Youssef | Chimie |
| Pr. SERRAGUI Samira | Pharmacologie |
| Pr. TAZI Ahnini | Génétique |
| Pr. YAGOUBI Maamar | Eau, Environnement |

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

**Enseignant militaire*



Dédicaces



A Mes très chers parents

MERiem CHETOUANE et ABDELILLAH NOUA

Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et l'amour que je vous porte.

Vous m'avez entouré d'une grande affection, et vous avez été toujours pour moi un grand support dans mes moments les plus difficiles.

Sans vos précieux conseils, vos prières, votre générosité et votre dévouement, je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'étude.

Vous m'avez apporté toute la tendresse et l'affection dont j'ai eu besoin. Vous avez veillé sur mon éducation avec le plus grand soin.

Vous êtes pour moi l'exemple de droiture, de lucidité et de persévérance.

A travers ce modeste travail, je vous remercie et prie dieu le tout puissant qu'il vous garde en bonne santé et vous procure une longue vie que je puisse vous combler à mon tour.

Sans vous je ne suis rien. Je vous dois tout.

A Mon Adorable et tendre Epoux :

TAOUFIK EL COUDI

Ce travail n'aurait pu voir le jour sans ton aide, tes conseils et tes encouragements.

Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments les plus profonds envers toi.

Tu as été à mes côtés pendant toutes ces années d'études avec tes sacrifices, ton soutien et ta compréhension. Tu me voulais toujours la meilleure.

Ton amour ne m'a procuré que confiance et stabilité.

Je remercie Dieu. Le clément de m'avoir offert une âme sœur amoureuse, compréhensive et indulgente.

Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

A ma fille WIAME

Mon grand amour

J'avais cru que ta naissance allait prendre tout mon temps ; bien au contraire ta présence m'a beaucoup encouragée. Je t'aime ma chérie et je te dédie ce travail.

A Mes chers frères :

ANAS et SAAD

Je vous dédie ce travail en témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.

Je n'oublierai jamais les merveilleux moments d'enfance passés avec vous.

Je ne saurais exprimer mes sentiments d'amour et de gratitude que j'éprouve pour vous. Je vous remercie pour tout ce que vous êtes.

Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.

A TOUS MES ONCLES ET MES TANTES COUSINS

ET COUSINES

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection la plus sincère.

A MES BEAUX PARENTS

ABDELKADER EL COUDI et ZAHRA EL FAKIH

Vous m'avez accueillie chez vous, vous m'avez soutenue et aidée dans les moments difficiles.

Je vous en serai toujours reconnaissante et soyez assurés de mon estime et mon profond respect.

MES BELLES SŒURS

RAJAE, FATIMA ZAHRAE et ASMAE

Votre soutien, votre dévouement et votre amour ont été une grande source de motivation pour moi.

Votre aide m'a toujours été précieux. Je vous souhaite tout le bonheur que vous méritez.

Je vous dédie ce modeste travail en guise de remerciement pour vos encouragements qui m'ont toujours poussé à donner le meilleur de moi-même.

A MA CHERE ILHAM

Nous voilà arrivées à la fin d'un long et difficile parcours. Tu es plus qu'une amie, tu es une sœur. Tu as été toujours présente pour me soutenir, m'écouter et me gâter, tu m'as beaucoup aidée, je t'en serai toujours reconnaissante. Je te dédie ce modeste travail.

A MES COLLEGUES

***BENCHRIFA Salwa, CHRAIBI Amina, OUARRACH Fatima ezzahra,
ZARDOUA Soundous ...***

***A toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail
et je mentionne particulièrement LAKHAL Adnane. Je vous remercie
énormément.***



Remerciements



A notre maître et Président de thèse

Monsieur Abdelilah TARIB

Professeur de Pharmacie clinique

*Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant
de présider cette thèse.*

*Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines et
professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration.*

*Qu'il me soit permis de vous exprimer notre sincère reconnaissance, notre profond
respect et notre plus grande estime.*

A notre maître et rapporteur de thèse

Madame Sanaa MAKRAM

Professeur de Pharmacologie

Vous nous avez inspiré le sujet de thèse, vous nous avez guidé tout au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension, flexibilité et disponibilité ont été les qualités les plus marquantes au cours de cette collaboration. Votre accueil si simple, pour l'un de vos élèves, vos qualités humaines rares, vos qualités professionnelles ont été un enseignant complémentaire pour notre vie professionnelle et privée.

Veillez accepter ici, l'expression de notre gratitude et l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre maître et juge de thèse
Monsieur Jaouad EL HARTI
Professeur de Chimie Thérapeutique

C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse. Nous avons toujours été impressionné par vos qualités humaines et professionnelles.

Veillez agréer nos dévouements et notre éternelle reconnaissance.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur Rachid NEJJARI

Professeur de Pharmacognosie

*Permettez nous de vous remercier pour avoir si gentiment accepté de faire partie
de nos juges.*

*En dehors de vos connaissances claires et précises, dont nous avons bénéficié, vos
remarquables qualités humaines et professionnelles méritent toute admiration et
tout respect.*

*Veillez trouver ici le témoignage respectueux de notre reconnaissance et
admiration.*



Liste des abréviations



Abréviations

| | |
|----------------|----------------------------------------------------------|
| ADN | : Acide désoxyribonucléique |
| AMM | : Autorisation de Mise sur Marché |
| AMO | : Assurance Maladie Obligatoire |
| CNRP | : Centre National de Radioprotection |
| CPRC | : Cancer de la prostate résistant à la castration |
| DHT | : Dihydro-testostérone |
| DMP | : Direction des Médicaments et de Pharmacie |
| FDA | : Food and Drug Administration |
| FDG | : Fluoro-désoxyglucose |
| IRM | : Imagerie par résonance magnétique |
| MRP | : Médicament radiopharmaceutique |
| OMS | : Organisation Mondiale de la Santé |
| PAP | : Phosphatase Antigen Prostatic |
| PSA | : Prostatic Specific Antigen |
| PSCA | : Prostate Stem-Cell Antigen |
| PSMA | : Prostate-Specific Membrane Antigen |
| SHBG | : Steroid Hormon Binding Globulin |
| SPECT | : Single photon emission computed tomography |
| STEAP-1 | : Six-Transmembrane Epithelial Antigen of the Prostate 1 |
| TAA | : Tumor-associated antigens |
| TDM | : Tomodensitométrie |
| TEP | : Tomographie par émission de positons |
| ZAC | : Zone d'atmosphère contrôlée |



Liste des illustrations



Liste des figures

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1: Taux d'incidence et de mortalité par cancer de la prostate en France selon l'année (1990-2015) | 13 |
| Figure 2: Schéma d'émission d'un positon et de son annihilation | 39 |
| Figure 3: Reconstruction tridimensionnelle de la distribution de radio-traceur (FDG) telle que mesurée par tomographie d'émission de positons | 40 |
| Figure 4: Les différents modules d'un tomographe à émission d'un positon | 41 |
| Figure 5: Schéma de la radiosynthèse du ^{18}F -FDG..... | 44 |
| Figure 6: Schéma du mécanisme d'action ^{18}F -FDG. | 44 |
| Figure 7: Représentation schématique de la protéine transmembranaire PSMA | 53 |
| Figure 8: TEP-choline/TDM montrant des oligo-métastases avec 2 foyers osseux (clavicule et scapula droits) et 1 foyer dans le bulbe pénien. | 63 |
| Figure 9: Cas d'un patient de 63 ans avec un CPRC | 68 |
| Figure 10: Mécanisme d'action du radium-223 | 73 |



Sommaire



| | |
|---------------------------------------------------------------|----|
| Introduction | 1 |
| Partie I : Généralités | 4 |
| 1- Radiopharmaceutiques..... | 4 |
| 1.1- Définition et cadre réglementaire | 4 |
| 1.2- Composition..... | 5 |
| 1.3- Fabrication..... | 5 |
| 1.3.1- Production | 6 |
| 1.3.2- Personnel..... | 8 |
| 1.3.3- Local | 9 |
| 1.3.4- Radioprotection | 10 |
| 1.3.5- Transport des radiopharmaceutiques | 11 |
| 1.3.6- Gestion des déchets | 11 |
| 2- Cancer de la prostate | 12 |
| 2.1- Epidémiologie..... | 12 |
| 2.2- Physiopathologie..... | 15 |
| 2.3- Complications | 18 |
| 2.4- Diagnostic..... | 20 |
| 2.4.1- Diagnostic précoce | 20 |
| 2.4.2- Diagnostic clinique | 21 |
| 2.4.2.1- Toucher rectal..... | 21 |
| 2.4.2.2- Examen clinique | 22 |
| 2.4.3- Diagnostic paraclinique : échographie prostatique..... | 22 |

| | |
|------------------------------------------------------------------|----|
| 2.4.4- Diagnostic biologique..... | 22 |
| 2.4.4.1- Dosage du PSA : prostatic specific antigen | 22 |
| 2.4.4.2- Autres marqueurs : PROPSA/ PHIPSA, PCA3..... | 23 |
| 2.4.5- Examen anatomopathologique des biopsies prostatiques..... | 25 |
| 2.4.6- Examens du bilan d'extension..... | 26 |
| 2.4.6.1- Imagerie par résonance magnétique (IRM)..... | 26 |
| 2.4.6.2- Tomodensitométrie (TDM) ou scanner..... | 27 |
| 2.4.6.3- Scintigraphie osseuse | 28 |
| 2.4.6.4- Tomographie par émission de positons : TEP..... | 29 |
| 2.5- Traitement..... | 30 |
| 2.5.1- Prostatectomie totale..... | 30 |
| 2.5.2- Radiothérapie externe | 31 |
| 2.5.3- Radiothérapie interne ou curiethérapie | 32 |
| 2.5.4- Hormonothérapie | 32 |
| 2.5.5- Chimiothérapie | 34 |
| 2.5.6- Immunothérapie..... | 34 |
| 2.5.7- Radiothérapie interne vectorisée | 36 |

Partie II- Radiopharmaceutiques utilisés dans la prise en charge du cancer de la prostate.....38

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1- Radiopharmaceutiques utilisés dans la TEP pour le diagnostic du cancer de la prostate | 38 |
| 1.1. La TEP..... | 38 |
| 1.2- Fluoro-désoxyglucose : ^{18}F -FDG | 43 |
| 1.3- Fluorocholeline : ^{18}F -FCH | 46 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.3.1- Radiosynthèse..... | 46 |
| 1.3.1- Pharmacocinétique..... | 47 |
| 1.3.2- Indications | 47 |
| 1.3.3- Posologie et mode d'administration | 48 |
| 1.3.4- Efficacité | 49 |
| 1.3.5- Contre-indications et effets indésirables..... | 51 |
| 1.3.6- Limites | 51 |
| 1.3.7- Précautions d'emploi | 52 |
| 1.3.8- Interactions médicamenteuses..... | 52 |
| 1.4- Traceurs ciblant le PSMA | 53 |
| 1.4.1 – Antigène membranaire spécifique de la prostate..... | 53 |
| 1.4.2 – Développement des traceurs ciblant le PSMA | 55 |
| 1.4.3 – Propriétés des traceurs ciblant le PSMA | 56 |
| 1.4.3.1- ⁶⁸ Ga-PSMA-11 | 56 |
| 1.4.3.2 – ¹⁸ F-PSMA-1007 | 58 |
| 1.4.4– Indications des traceurs ciblant le PSMA | 59 |
| 1.5- ¹⁸ F-Fuciclovine | 62 |
| 1.6- L'apport de la TEP dans la prise en charge du cancer de la prostate par rapport aux techniques conventionnelles..... | 62 |
| 2- Radiopharmaceutiques utilisés dans le traitement du cancer de la prostate | 65 |
| 2.1- Radiothérapie interne vectorisée..... | 65 |
| 2.2- Radiopharmaceutiques employés dans les complications du cancer de la prostate..... | 72 |
| 2.2.1- Dichlorure de radium-223 | 72 |

| | |
|----------------------------------------------------------|-----------|
| 2.2.1.1- Mécanisme d'action | 72 |
| 2.2.1.2- Pharmacocinétique..... | 73 |
| 2.2.1.3- Indications | 74 |
| 2.2.1.4- Posologie et mode d'administration | 74 |
| 2.2.1.5- Efficacité | 75 |
| 2.2.1.6- Contre-indications et effets indésirables | 75 |
| 2.2.1.7- Précautions d'emploi | 76 |
| 2.2.1.8- Interactions médicamenteuses | 77 |
| 2.2.2- Chlorure de strontium-89 | 77 |
| 2.2.2.1- Mécanisme d'action | 77 |
| 2.2.2.2- Indications | 77 |
| 2.2.2.3- Posologie et mode d'administration | 78 |
| 2.2.2.4- Contre-indications et effets indésirables | 78 |
| 2.2.2.5- Précautions d'emploi | 78 |
| 2.2.2.6- Interactions médicamenteuses | 79 |
| Conclusion | 80 |
| Résumés | 82 |
| Bibliographie | 86 |



Introduction



Le cancer de la prostate est parmi les cancers les plus fréquents chez l'homme à l'échelle mondiale. Il peut se présenter sous la forme localisée et peu évolutive ou bien sous la forme rapidement évoluée et métastatique. Son diagnostic est confirmé par des biopsies transrectales suivies d'un bilan d'extension qui comporte généralement une imagerie par résonance magnétique (IRM) et une scintigraphie osseuse. Cependant, ces techniques de diagnostic manquent de sensibilité et de spécificité pour détecter des localisations secondaires du cancer en donnant une stadification peu fiable qui sera la cause d'une mauvaise prise en charge. Devant ces limites, les chercheurs ont essayé de développer des radiopharmaceutiques afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints de ce type de cancer. Ces médicaments radiopharmaceutiques (MRP) qui contiennent des nucléides radioactifs sont utilisés à des fins diagnostiques et/ou thérapeutiques. Ceux destinés au diagnostic émettent des rayonnements ionisants de faible énergie comme les émetteurs de positons. Alors que les radiopharmaceutiques à usage thérapeutique ont une grande activité pour détruire les cellules cibles.

Les émetteurs de positons ont révolutionné l'examen de la tomographie par émission de positons (TEP) surtout dans le cas du diagnostic du cancer de la prostate et ses métastases. Ceci revient à la possibilité de les associer à des vecteurs pour améliorer le ciblage et obtenir des radiotraceurs avec de meilleures performances. L'avantage majeur de ces traceurs que certains d'entre eux peuvent servir en même temps dans la thérapie en changeant juste le radionucléide. Ces progrès de la médecine nucléaire ont mérité d'être évalués surtout que les premières études ont donné des résultats prometteurs.

Dans cette thèse, nous passons en revue quelques généralités à propos des MRP, puis nous présenterons des données sur le cancer de la prostate telles que l'épidémiologie, la physiopathologie, le diagnostic et le traitement avant d'entamer la deuxième partie qui sera réservée aux MRP utilisés dans la prise en charge du cancer de la prostate. Cette dernière va s'intéresser au départ aux MRP de diagnostic comme la fluorocholine et les traceurs ciblant la PSMA, puis elle va décrire les principaux radio-isotopes exploités dans la radiothérapie interne vécotorisée.



Partie I



Partie I : Généralités

1- Radiopharmaceutiques

1.1- Définition et cadre réglementaire

Selon la loi n°17-04 portant code du médicament et de la pharmacie :

« Le médicament radiopharmaceutique est tout médicament contenant un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales sous forme de générateur, trousse ou précurseur. On désigne sous les noms de :

Générateur : tout système contenant un radionucléide parent déterminé, servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radio pharmaceutique.

Trousse : toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le médicament produit radio pharmaceutique final.

Précurseur : tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration. » [1]

Les radiopharmaceutiques sont des produits qui contiennent des radio-isotopes émetteurs de rayonnements ionisants utilisés en médecine nucléaire. Ces substances radioactives sont administrées généralement par voie parentérale mais aussi parfois par voie orale ou pulmonaire pour un but diagnostique comme l'imagerie médicale ou thérapeutique comme le traitement de certains cancers. Les radio-isotopes de diagnostic sont des émetteurs de rayons gamma soit directement par le single photon emission computed tomography (SPECT), soit après émission de positons (TEP). Contrairement à ceux destinés à la thérapie qui sont des émetteurs d'électrons, de particules alpha ou d'électrons Auger. [2]

1.2- Composition

Un médicament radiopharmaceutique peut être seul ou associé à un vecteur.

Il est seul si l'isotope radioactif lui-même a une affinité pour le tissu ou l'organe cible comme l'iode 131 qui présente une affinité pour les tissus thyroïdiens.

Il est lié si le radio-isotope a besoin d'une molécule vectrice non radioactive qui a un fort pouvoir de liaison avec le tissu ou l'organe cible. Cette molécule jouant le rôle du transporteur est appelée trousse. [2]

La molécule vectrice peut être un anticorps ou un fragment d'anticorps obtenus après clivage enzymatique caractérisés par une fixation de façon spécifique sur un antigène membranaire, soit une protéine ou un peptide, agoniste ou antagoniste pouvant se fixer sur des récepteurs ou même directement sur des protéines membranaires. La liaison entre le radionucléide métallique et le vecteur est assurée par un chélateur qui doit répondre à certains critères basés sur la stabilité du complexe métallique parce que la dissociation ou la perte du radionucléide engendre une toxicité en cas de thérapie ou une mauvaise qualité d'image en cas de diagnostic. Il y a deux familles de chélateurs : les DOTA-like et les DTPA-like. Les DOTA-like sont les plus utilisés du fait de leur grande stabilité de complexation avec de nombreux radionucléides trivalents comme le Gallium 68 et le Lutétium 177. [3]

1.3- Fabrication

Le radiopharmaceutique étant un médicament et une source radioactive non scellée, doit être soumis à la fois à la réglementation des médicaments (Direction des Médicaments et de Pharmacie [DMP]) et celle des radioéléments liée à un régime d'autorisation spécifique (Centre National de Radioprotection [CNRP]). Cependant la préparation de ces produits doit répondre aux exigences de la qualité pharmaceutique en les fabriquant par des établissements pharmaceutiques et en respectant les dispositions générales des bonnes pratiques de fabrication. Aussi la manipulation des radiopharmaceutiques doit tenir compte de la protection du personnel, de l'environnement et des patients contre les rayonnements ionisants. [4]

1.3.1- Production

Les médicaments radiopharmaceutiques se présentent sous formes de spécialités pharmaceutiques prêtes à l'emploi ou des préparations radiopharmaceutiques réalisées au sein de la radiopharmacie. [2]

Ils peuvent être produits de différentes manières à l'aide d' :

- un générateur qui est un dispositif contenant un grand volume d'un radionucléide parent qui se désintègre en un deuxième radionucléide de filiation appelé radionucléide fils de demi-vie plus courte. Le radionucléide fils est séparé du parent par le processus d'éluion qui assure une dispensation continue de radionucléides. Pour qu'il soit possible de séparer et de recueillir le radionucléide fils, ce dernier doit avoir des propriétés physiques et chimiques différentes de celles du parent donc il doit être obtenu par capture électronique ou désintégration β^- ou β^+ et non pas par conversion interne ou transition isomérique car dans ce cas le radionucléide fils sera un isotope du parent. [5]

- Un réacteur nucléaire formé d'un ensemble de dispositifs essentiellement un combustible nucléaire dans lequel se produit une réaction en chaîne. Elle démarre par le bombardement d'un isotope stable par un flux de neutrons afin de donner naissance à deux noyaux instables. Cette réaction de fission produit 2 ou 3 neutrons qui vont se condenser à leur rôle avec un autre noyau atomique pour potentialiser la réaction en chaîne. Les noyaux issus des divisions successives sont appelés des produits de fission. Ils sont caractérisés par la diversité de leurs propriétés chimiques ce qui facilite l'extraction des radiopharmaceutiques recherchés. Les réacteurs produisent la majorité des radionucléides destinés à la thérapie et quelques radionucléides utilisés en diagnostic comme le technétium 99m. Leur avantage se résume dans l'efficacité des processus de contrôle de la qualité et le maintien d'un environnement plus propre. [6, 7]

•un cyclotron qui est un accélérateur des particules utilise l'action combinée d'un champs électrique et d'un champs magnétique, afin d'amener les particules à des vitesses élevées dans un parcours circulaire jusqu'à atteindre des hautes énergies. Ces particules sont utilisées pour bombarder une cible définie qui va se transformer en matériel radioactif. L'avantage majeur du cyclotron c'est qu'il peut être disponible au sein de l'unité de radiopharmacie pour produire in situ les isotopes émetteurs de positons qui sont caractérisés par une courte demi-vie allant de 20 à 110 min correspondant au carbone-11 (^{11}C) et au fluor-18 (^{18}F) respectivement. [8, 9]

Après l'obtention du radionucléide, il vient l'étape du radiomarquage qui doit être simple ne dépassant pas deux étapes, et sa durée doit prendre en considération la période du radio-isotope. Pour que l'opération du marquage soit réussite, elle doit atteindre un degré de pureté radiochimique supérieur à 90% sans avoir recours à la purification. Le marquage ou la vectorisation des radiopharmaceutiques se fait selon deux méthodes; soit par liaison chimique covalente ou par encapsulation. Les radionucléides qui sont incorporés par liaison covalente ont l'avantage de minimiser les modifications des propriétés structurales et chimiques des vecteurs. Ils sont introduits à la place d'un hydrogène comme dans le cas du fluor et d'iode. La seconde méthode qui est basée sur la complexation nécessite l'utilisation d'un agent chélatant qui va être introduit par : voie directe, approche bifonctionnelle ou approche intégrée.

•La voie directe qui met en œuvre des groupes complexants des chaînes latérales des acides aminés, est facile à appliquer sans modifier le vecteur. Sauf que, la stabilité du complexe peut diminuer et le contrôle du site de marquage devient difficile. En plus, ce type de marquage peut influencer les propriétés biologiques du radiopharmaceutique surtout lorsque la polarité ou la structure de la molécule est changée.

•L'approche bifonctionnelle qui utilise un « linker » pour relier la molécule vectrice à un groupement complexant du radionucléide, est la plus utilisée pour complexer les traceurs radioactifs. Elle apporte des avantages multiples parmi lesquels la préservation de l'affinité du vecteur vis à vis son récepteur en éloignant l'agent complexant. Le linker peut se présenter sous forme d'une chaîne hydrocarbonée qui participe à l'augmentation de la lipophilie, une séquence d'acides aminés qui améliore l'élimination rénale, ou un dérivé du PEG qui diminue la vitesse de l'élimination hépatique.

•L'approche intégrée basée sur l'intégration de la partie complexante du radionucléide dans de la partie ciblante. Théoriquement, Il faut essayer de constituer un objet qui a une taille proche de celle de la molécule ciblante, tout en conservant la structuration tridimensionnelle. Cette dernière favorise la reconnaissance de la molécule vectrice par le récepteur avec une spécificité et une sélectivité suffisantes.

[10]

1.3.2- Personnel

L'ensemble du personnel qui travaille au sein d'une radiopharmacie ou d'une industrie spécialisée à la fabrication des MRP doit recevoir une formation spécifique validée et régulièrement actualisée portant sur les bonnes pratiques de fabrication des médicaments et les notions de base de radioprotection.

Pour la manipulation des MRP, des règles d'hygiène et d'habillement doivent être appliquées. Le travail devant une hotte à flux laminaire exige le port d'une surblouse stérile à poignets serrés et des gants stériles changés régulièrement et surtout lors d'une suspicion de rupture d'asepsie. La manipulation des sources radioactives non scellées nécessite le port d'un tablier plombé et des gants d'excellence qualité pour éviter toute contamination. Ainsi qu'il faut utiliser un matériel spécial pour se protéger des rayonnements ionisants tels que les protège-seringues, les protège-flacons, les enceintes blindées...

Les professionnels de santé, puisqu'ils sont susceptibles de recevoir plus de 6mSv par an, doivent être soumis à un suivi dosimétrique. Un dosimètre passif doit être porté sur la poitrine et des dosimètres complémentaires comme la bague dosimétrique sont utilisés dans le cas de préparation des radiopharmaceutiques pour contrôler les parties du corps les plus exposées aux radiations. Ainsi qu'il faut avoir un dosimètre actif dans le milieu du travail. [2]

1.3.3- Local

La radiopharmacie étant une unité intégrante de la pharmacie à usage intérieur peut avoir des liens étroits avec le service de médecine nucléaire. Donc, les locaux pharmaceutiques doivent être à proximité des locaux de la médecine nucléaire puisqu'ils partagent généralement la laverie, les vestiaires, la salle de repos et les pièces de réserve de matériel. L'unité de radiopharmacie où ils sont manipulés les MRP doit être une zone contrôlée où l'accès est réglementé et limité. Elle est composée d'un local de réception des produits radiopharmaceutiques qui doit être sécurisé et accessible par le fournisseur, un local pour la préparation des MRP appelé laboratoire chaud dont l'accès est par l'intermédiaire d'un sas et un local pour le contrôle qualité qui doit être distinct mais à côté du laboratoire chaud relié à celui-ci en préférence par un guichet. La radiopharmacie doit avoir accès à un local de décroissance des déchets radioactifs qui est géré par une personne compétente en radioprotection. La conception des locaux et leur aménagement doivent être conformes aux exigences réglementaires relatives aux installations utilisant les radioéléments parmi eux : l'accès signalé, la ventilation indépendante du reste du bâtiment, les murs couverts de peinture lavable, le sol imperméable et lisse permettant l'eau évacuée d'aller aux cuves, les boîtes à gants en dépression et les enceintes de stockage blindées fermant à clé. [11]

L'environnement des unités de préparations des MRP injectables doit être contrôlé pour garantir la stérilité. Les recommandations qui figurent dans les bonnes

pratiques de préparation des MRP exigent une zone d'atmosphère contrôlée (ZAC). Le local réservé aux préparations en système clos doit appartenir au moins à la classe D et celles en système ouvert à la classe C. Les préparations qui demandent une filtration stérilisante terminale doivent être effectuées dans une hotte à flux d'air laminaire de classe A avec un maintien d'un environnement de classe C. [12]

1.3.4- Radioprotection

La manipulation des sources radioactives non scellées expose les personnels de la radiopharmacie et l'environnement aux rayonnements ionisants d'où la nécessité de mettre en œuvre des mesures de radioprotection. La nature des risques en radiopharmacie peut être soit une exposition externe lors de la manipulation des substances radioactives, soit une contamination externe par dépôt de la matière radioactive sur la peau ou bien une contamination interne par inhalation ou ingestion des corps radioactifs. Pour se protéger de l'exposition externe, il faut associer 4 mesures principales :

- Minimiser le temps d'exposition aux rayonnements ionisants.
- Se placer le plus loin possible des sources radioactives.
- Ne manipuler que la quantité strictement nécessaire de la matière radioactive.
- Mettre en place des écrans entre le manipulateur et les préparations radioactives.

Les moyens de protection contre la contamination cutanée se résument dans la nécessité de porter des gants à usage unique et de les changer si jamais il y avait un doute de contamination. Ainsi que le respect des règles d'hygiène comme enlever les bagues, avoir les ongles courts et les cheveux ramassés. D'autres mesures s'ajoutent pour éviter l'exposition et la contamination externe. On peut citer :

- Séparer les produits radioactifs et le matériel contaminé du reste.

- identifier tout produit radiopharmaceutique avec le trèfle normalisé.
- protéger la surface de travail par une feuille de papier absorbant sur la face supérieure et imperméable sur la face inférieure.
- S'assurer de l'absence de contamination des mains et du matériel utilisé avant de quitter la zone contrôlée.

Les outils pour se protéger de la contamination interne dépendent des voies de pénétration dans le corps humain. Pour éviter toute ingestion de matière radioactive, il ne faut pas boire, manger ou fumer au sein de la radiopharmacie, et de ne jamais « pipeter » en aspirant par la bouche. Pour éviter l'inhalation, il faut prévenir toute exposition à des vapeurs ou des aérosols de substances radioactives en travaillant sous hotte ventilée ou en boîte à gants en dépression. [13]

1.3.5- Transport des radiopharmaceutiques

Le transport des MPR doit se faire dans des chariots ou conteneurs clos et les préparations radioactives doivent être placées dans un conditionnement adéquat qui assure la radioprotection. Dans le cas où la radiopharmacie n'est pas à proximité de la salle d'injection ou bien ces deux locaux ne sont pas reliés par un guichet tansmural, la seringue dans un protège-seringue adapté est apportée à la salle d'injection dans une mallette blindée ou à défaut sur un chariot. [14]

1.3.6- Gestion des déchets

La production des MRP engendre la génération de déchets radioactifs qui varient selon la nature des rayonnements (alpha, bêta, gamma, X), leur intensité et la période radioactive. D'où la nécessité d'un tri qui va distinguer entre les radionucléides à demi-vie courte et ceux à demi-vie longue.

- Les déchets de courte période ne dépassant pas 100 jours, présentent environ 90% de l'ensemble des déchets radioactifs. Ils sont regroupés dans

une salle de décroissance radioactive jusqu'à la disparition de toute trace de radioactivité. A ce moment, ils peuvent être éliminés comme les autres déchets de l'établissement de santé.

- Les déchets de longue période, supérieure à 100 jours, doivent être gérés normalement par un organisme externe comme l'Agence Nationale pour la Gestion des Déchets Radioactifs. [15]

L'évacuation des déchets radioactifs doit respecter les mêmes mesures de radioprotection que pour la manipulation des sources. Il est nécessaire de porter des gants lors de déplacement des sacs de déchets radioactifs, de réduire le temps d'exposition à ces produits radioactifs et d'utiliser un chariot pour le transport des déchets afin d'augmenter la distance entre la matière radioactive et l'opérateur. [13] Le stockage doit se faire dans un local à accès limité, sous la responsabilité d'une personne compétente en radioprotection. Ce local doit avoir une ventilation adéquate, des murs en béton et des étagères pour faciliter le stockage. [16]

2- Cancer de la prostate

2.1- Epidémiologie

Le cancer de la prostate est parmi les cancers de l'homme les plus fréquents à l'échelle mondiale. Il se situe au 2^{ème} rang après le cancer de poumon avec 1.3 million nouveaux cas en 2018, ce qui représente 13.5% du total des cas. [17] En France, le cancer de la prostate est le plus fréquemment diagnostiqué, son incidence est de 50 400 cas en 2018. Il représente 25% des cancers masculins. La probabilité de développer un cancer de la prostate augmente avec l'âge, il survient dans environ 66% des cas chez des hommes âgés de 65 et plus, sachant que l'âge moyen du diagnostic est 68 ans. Le risque pour un homme d'avoir un cancer de la prostate a été évalué à 12.5 soit un homme sur huit. Néanmoins son incidence connaît une diminution de -6% par an en moyenne entre 2005 et 2009.

Ce cancer a été classé en France au 3^{ème} rang en concernant la mortalité par cancer chez l'homme après le cancer des poumons et le cancer colorectal. 8 100 hommes sont décédés à cause d'un cancer de la prostate en 2018. Le taux de mortalité dépend aussi de l'âge, il augmente régulièrement de telle façon que 79% des décès sont des hommes âgés de 75 ans et plus et l'âge moyen de décès est de 83 ans. Pourtant, la mortalité spécifique a connu une diminution intéressante depuis 1990 en arrivant à une baisse de 3,7 % par an entre 2010 et 2018. Cela s'explique par l'amélioration des traitements pour les cancers évolués et par l'évolution des techniques de dépistage qui permettent un diagnostic à un stade précoce. Et par conséquent, La moyenne de survie d'un cancer localisé de la prostate est environ 10 ans. [18]

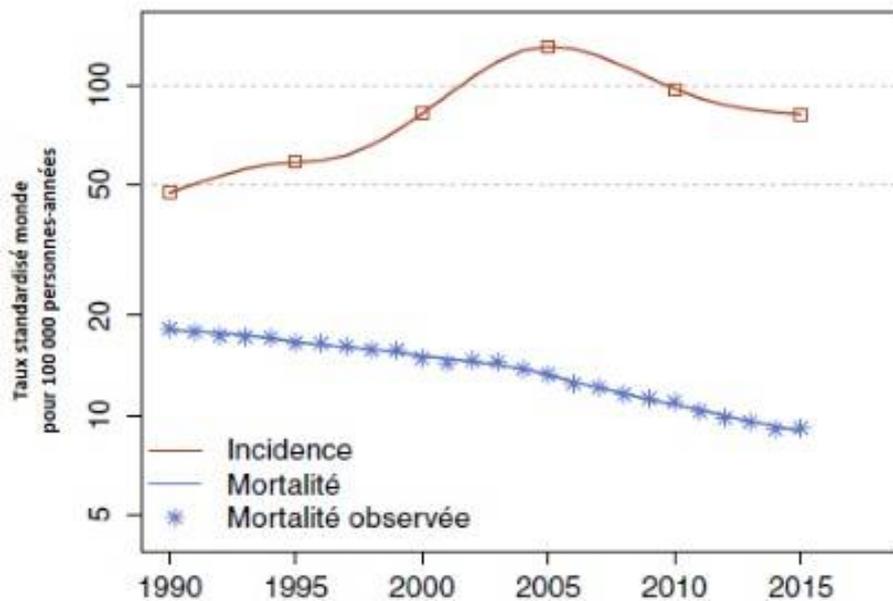


Figure 1: Taux d'incidence et de mortalité par cancer de la prostate en France selon l'année (1990-2015).[18]

Dernièrement, des chercheurs ont analysés des données de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) portant sur la mortalité liée au cancer de la prostate dans la période 1970-2015 afin de prédire l'évolution de la mortalité en 2020. Ils ont suggéré qu'une baisse de 7.1% des décès est attendue par rapport à l'année 2015. Une telle baisse représente 78 800 décès en moins. Par comparaison avec la période 2010-2014, la baisse de la mortalité pourrait atteindre 11 % avec des variations selon l'âge des patients :

- 8,4 % entre 45 et 64 ans ;
- 14 % entre 65 et 84 ans ;
- 5,4 % à partir de 85 ans. [19]

L'éventualité d'un risque familial évolué à environ 10% des cas, concerne les familles chez lesquelles deux sujets ont été atteints. Un gène de susceptibilité peut alors être localisé sur le chromosome 1 (gène HPC-1). Les variations géographiques de l'incidence du cancer de la prostate sont liées à l'origine ethnique et le niveau économique des pays : les populations noires d'origine africaine sont plus souvent atteintes que les populations blanches et la race blanche bien d'avantage que les asiatiques. L'élévation du niveau de vie est associée à des changements des habitudes qui sont probablement des facteurs de risque tels que le régime alimentaire et l'exercice physique ainsi que l'allongement de la durée de vie et surtout l'évolution des moyens de diagnostic qui favorise la mise en évidence des cancers de la prostate de petite taille. [20]

Au Maroc, le cancer de la prostate est placé en seconde position après le cancer du poumon. Cependant, le Maroc reste parmi les pays qui affichent une incidence faible à intermédiaire par rapport aux pays développés et ceci est sans doute lié à l'activité du dépistage par le dosage de la PSA plus importante dans ces pays. Le cancer de la prostate représentait 12,4 % par rapport au total des cancers enregistrés chez le sexe masculin et 5,5% de l'ensemble des cas enregistrés tout sexe confondu.

Selon le registre des cancers de rabat 2008-2012, l'incidence augmente nettement avec l'âge et dépasse 350 pour 100 000 chez les hommes âgés de 75 ans et plus. L'incidence standardisée sur la population marocaine est de 23,8/100 000 hommes. La quasi-totalité des cancers de la prostate sont des adénocarcinomes. La répartition des cas selon le stade du cancer est la suivante:

Stade 1 : 10,5%

Stade 3 : 24,3%

Stade 2 : 28,3%

Stade 4 : 36,8%

Le pourcentage des hommes décédés par les tumeurs malignes des organes génito-urinaires était de 1,4 % par rapport au total des décès par pathologie tumorale enregistrés chez les hommes âgés de plus de 64 ans. [21]

2.2- Physiopathologie

La prostate est une glande exocrine, volumineuse de l'appareil urogénital masculin. Elle est impliquée dans la production du sperme. Elle se divise en 3 zones :

La zone périphérique : c'est la région la plus proche du rectum palpable lors d'un toucher rectal où la plupart des cancers de la prostate se développent (70%).

La zone transitionnelle : c'est la partie qui entoure l'urètre dans sa traversée de la glande. Elle est susceptible de grossir avec l'âge donnant un adénome de la prostate dans 20% des cas.

La zone centrale : c'est la portion non glandulaire qui entoure la zone de transition, elle joue aussi un rôle important dans le développement de l'hypertrophie bénigne de la prostate mais rarement le cancer (environ 10%). [22, 23]

La majorité des cancers de la prostate sont des adénocarcinomes (90%) longtemps latents, infracliniques et symptomatiques à un stade avancé. Ils se développent à partir des cellules épithéliales avec une évolution centripète, envahissant l'urètre. Les cellules tumorales naissent suite à la dérégulation des mécanismes de la

division cellulaire : normalement, lorsqu'il y a un équilibre entre les différents facteurs de la division (androgène, œstrogène, facteur de croissance oncogène) la réponse ne dépasse pas les besoins de l'homéostasie. Mais lorsqu'il y a une atteinte des mécanismes de division cellulaire, la prolifération cellulaire dépasse les besoins. Ainsi, dans le cas où les mécanismes de différenciation ne sont pas atteints, on a une tumeur bénigne, dans le cas contraire on obtient un adénocarcinome.[24]

La dérégulation des mécanismes de division se manifeste par des anomalies au niveau de la structure d'ADN dues à des mutations ou des méthylations, parmi ces mutations l'expression des gènes de fusion liant la région promotrice de transmembranase sérine 2 à la région codante des facteurs de transcription tels qu'ERG. Cette altération moléculaire de (TMPRSS2-ERG) est la plus fréquente présente dans 40 à 80% des cancers de la prostate. (La surexpression de l'ERG contribue au développement de l'indépendance aux androgènes).

La tumeur est le plus souvent androgène-dépendante donc sa croissance dépend de la présence d'androgènes notamment la testostérone. Ce sont des hormones synthétisées à partir du cholestérol dont l'origine est testiculaire. Les récepteurs aux androgènes sont essentiels dans la croissance et le développement normal de la glande prostatique d'autant plus qu'ils jouent un rôle primordial dans le phénomène de cancérisation. Ils sont présents dans toutes les tumeurs de la prostate.

La testostérone circulante est liée à une protéine de transport spécifique appelée SHBG (Steroid Hormon Binding Globulin). Cette dernière arrive au niveau du cytoplasme des cellules prostatiques pour être métabolisée par une enzyme nommée la 5-alpha réductase. Le métabolite produit est la dihydro-testostérone (DHT). La liaison du ligand DHT au récepteur aux androgènes entraîne un changement de sa conformation puis sa migration dans le noyau. Une fois dans le noyau le récepteur va se lier à des séquences de reconnaissances spécifiques nommées ARES au niveau des régions promotrices et d'amplification des gènes cibles codant des protéines qui augmentent la survie et la prolifération cellulaire. [25]

Les cellules prostatiques néoplasiques sont caractérisées par l'expression des antigènes associés aux tumeurs (TAA). Ces derniers vont jouer un rôle essentiel dans les stratégies de diagnostic, de thérapie et de ciblage des MRP. Les principaux antigènes tumoraux étudiés sont l'antigène spécifique de la prostate (PSA), la phosphatase antigène prostatique (PAP), l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA), l'antigène des cellules souches prostatique (PSCA) et le Six-Transmembrane Epithelial Antigen of the Prostate 1 (MUC-1, STEAP-1). Tous ces TAA représentent des cibles spécifiques de l'immunité cellulaire antitumorale qui constitue la base de l'immunothérapie. [26]

Le PSA a été purifié de tissus prostatiques humains pour la première fois en 1979. Il est devenu rapidement par la suite le marqueur de choix pour le cancer de la prostate. Le PSA est une glycoprotéine de 34 kDa contenant trois ou quatre isoformes majeures. La séquence des acides aminés a montré qu'il s'agit d'une protéase à sérine apparentée aux kallikréines glandulaires. Les seuls substrats connus de cette enzyme sont la séménogéline et la fibronectine. Ces deux protéines issues des sécrétions des vésicules séminales constituent la partie solide du coagulum qui doit subir une liquéfaction pour former le sperme. La dissolution du coagulum se base sur l'hydrolyse des deux substrats par le PSA avec l'intervention d'autres enzymes protéolytiques. Ce phénomène de liquéfaction a pour but de favoriser le déplacement des spermatozoïdes. [27]

La PAP est une glycoprotéine synthétisée dans les cellules épithéliales de la prostate. Elle est très abondante dans les sécrétions prostatiques représentant 25% de la totalité des protéines, mais rarement rencontrée dans le sang. Son poids moléculaire est de 100 kDa divisé sur deux sous-unités identiques de 50 kDa. La PAP sert à l'hydrolyse de plusieurs substrats phosphorylés parmi lesquels le groupement phosphate des protéines présentes sur la surface des spermatozoïdes. Cette déphosphorylation contribue dans le phénomène de capacitation. En 1936, Gutman a

prouvé l'augmentation du taux des PAP dans le sérum des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique. Toutefois, la présence d'autres phosphatases acides sériques d'origine non prostatique a influencé sur la spécificité du dosage, ce qui a limité son utilisation dans le diagnostic. [27, 28]

Le PSMA qui est une glycoprotéine de type II transmembranaire, est considéré comme l'antigène le plus intéressant dans le cancer de la prostate. Il est surexprimé dans les cellules prostatiques néoplasiques 1000 fois plus que dans les cellules normales. Il a beaucoup contribué dans le développement des MRP. [29] (Voir les détails dans le chapitre : Traceurs ciblant le PSMA)

Le PSCA est un antigène situé normalement dans la membrane basale de la prostate. Il joue un rôle essentiel dans le renouvellement des tissus prostatique. Son expression est augmentée dans les cancers de prostate avancés, peu différenciés, résistants à la castration ou métastatiques. Pourtant, des études ont montré que les cancers de vessie et du pancréas expriment aussi cet antigène. [30]

2.3- Complications

Les complications du cancer de la prostate se produisent généralement lorsque la prostate devient suffisamment grande pour exercer une pression sur l'urètre et la vessie, ceci peut prendre plusieurs années car ce carcinome est à croissance lente. Elles se manifestent par l'apparition des troubles de mictions tels que la dysurie accompagnée ou non des douleurs de miction et l'incontinence urinaire. Cette dernière varie d'un patient à un autre, elle peut aller d'une simple fuite de temps en temps à une perte d'urine continue et permanente sans ressentir le besoin d'uriner auparavant. Selon le degré de gravité, la prise en charge fait appel à des dispositifs comme le cathéter, une rééducation, une médication ou une chirurgie. Le développement de la tumeur peut aussi nuire à l'activité des nerfs responsables du déclenchement de l'érection provoquant ainsi un dysfonctionnement érectile ou des douleurs à l'éjaculation. [31]

Quand les cellules cancéreuses empruntent la circulation sanguine ou le réseau lymphatique, elles peuvent migrer à n'importe quelle partie de l'organisme pour se multiplier d'avantage et former des foyers cancéreux secondaires. Cette migration est nommée la dissémination métastatique et les nouvelles tumeurs sont appelées des métastases. Le système lymphatique représente le principal moyen de propagation des métastases du cancer de la prostate, par conséquent on détecte souvent des foyers au niveau des ganglions lymphatiques pelviennes. Les autres organes qui ont une grande tendance d'être affectés sont les organes richement vascularisés comme le foie, le poumon et les glandes surrénales. Pourtant l'os reste le plus fréquenté de façon à ce que 90% des patients avec des cancers de la prostate résistants à la castration présentent des métastases osseuses localisées le plus souvent au squelette axial et aux os longs proximaux. Les événements squelettiques qui en résultent sont la compression médullaire, les fractures pathologiques et l'hypercalcémie. Ils se manifestent par la douleur ou la raideur dans le bas de dos, les hanches ou le haut de la cuisse. [32]

La compression médullaire est la deuxième cause de déficit neurologique à un stade avancé du cancer de la prostate après la métastase cérébrale. Elle résulte de développement des tumeurs au sein de la colonne vertébrale. Le traitement palliatif proposé est la corticothérapie par la dexaméthasone à très forte dose qui peut arriver à 100mg/j sachant que la dose normale est de 16mg/j. les corticoïdes vont agir sur l'œdème dû à la compression en attendant une intervention thérapeutique qu'elle soit chirurgicale ou radiothérapeutique. La décision est prise par une équipe pluridisciplinaire en se référant à des scores objectifs. Dr Murez a partagé son expérience avec ce type de prise en charge en disant : « moins de 20% des patients capables de marcher avant l'opération seront paralysés un mois plus tard. En revanche, parmi les patients déjà paralysés lors de la prise en charge, plus de 70% le resteront ».

L'hypercalcémie étant une complication assez fréquente, indique que le cancer de la prostate est en stade évolutif et les métastases osseuses sont en diffusion. Elle est définie par l'augmentation du taux de calcium dans le sang à des valeurs supérieures à 2.60mmol/l ou 105 mg/l. la principale pathogenèse de l'hypercalcémie est l'ostéolyse qui est responsable de la destruction de la matrice osseuse et la libération du calcium au niveau de la circulation sanguine. La symptomatologie est généralement non spécifique caractérisée par la présence des nausées, une perte d'appétit, une constipation et une faiblesse musculaire, donc le diagnostic est uniquement biologique. Cependant, les dysfonctionnements que l'hypercalcémie peut engendrer sont sévères. Ils sont sous forme de troubles cardiaques, de troubles cérébraux avec syndrome confusionnel voire coma. Pour remédier à ces problèmes, il faut appliquer une hydratation intense pour augmenter la diurèse et diminuer le taux du calcium plasmatique. Les médicaments qui peuvent être utilisés dans ce cas sont les diurétiques et les bisphosphonates. [33]

2.4- Diagnostic

Le diagnostic est effectué suite à l'apparition d'un syndrome prostatique (des troubles de miction, une hémospémie ou une hématurie), des troubles non urologiques témoignant la diffusion de la maladie ou lors d'une découverte fortuite.

2.4.1- Diagnostic précoce

Le dépistage de masse ou systématique qui s'adresse à tous les patients ayant un certain âge n'est pas recommandé. Par contre, le diagnostic précoce individuel qui est proposé au patient après une explication éclairée des avantages et des limites du dépistage est recommandé. Il est basé sur le dosage du prostatic specific antigen (PSA) et le toucher rectal.

Selon les indications fixées par l'Association française d'urologie (AFU), le diagnostic précoce peut être réalisé chez les hommes âgés de 50 à 75 ans et ayant au moins 10 ans d'espérance de vie. En cas de présence de facteurs de risque familiaux ou ethniques (les hommes mélanodermes), l'âge de diagnostic devient à partir de 45 ans. Le rythme de surveillance est annuel mais il peut être allongé à 2 ans. L'European Association of Urology (EAU) préconise une adaptation de l'intervalle de répétition des dosages du PSA en fonction des résultats du premier dosage. S'il est supérieur à 1 ng/ml, le 2ème dosage doit être effectué après 2 ans. Mais si jamais il a été inférieur à 1 ng/ml, le 2ème dosage peut ne pas être répété qu'après 8 ans. Il peut sembler intéressant de poursuivre le diagnostic précoce chez les hommes de plus de 75 ans, en bon état général et dont le traitement précoce d'un éventuel cancer de la prostate apportera un avantage en termes de survie [34, 35]

2.4.2- Diagnostic clinique

2.4.2.1- Toucher rectal

Le toucher rectal est l'examen le moins cher, le moins invasif et le premier moyen de détecter un cancer de la prostate, il est effectué par un médecin. Le patient doit se coucher sur le côté et replier ses genoux sur son thorax. On peut aussi l'examiner alors qu'il est debout, mais qu'il penche sa taille vers l'avant. Cet examen permet de palper la prostate avec le doigt à travers la paroi du rectum pour détecter des modifications du volume, de la forme et de la consistance. Un cancer se manifeste par un nodule dur et mal limité, ou par une induration diffuse de la glande. Si tous les nodules ne correspondent pas à un cancer, toute anomalie du toucher rectal doit conduire à une prise en charge complémentaire.

Le toucher rectal permet également de connaître l'extension locale de la tumeur. A un stade encore plus évolué, les vésicules séminales qui normalement ne sont pas palpables peuvent augmenter de volume et devenir fixes et fermes. [20]

2.4.2.2- Examen clinique

L'examen clinique est généralement pauvre en dehors du toucher rectal. Il est basé sur la recherche d'autres signes évocateurs du cancer de la prostate ou d'une complication telle que l'œdème d'un des membres inférieurs résultant d'une compression veineuse par des adénopathies métastatiques ou des signes neurologiques dus à une compression médullaire des métastases rachidiennes. [36]

2.4.3- Diagnostic paraclinique : échographie prostatique

L'échographie est une exploration très sensible et non invasive. L'examen par voie transrectale nécessite une préparation par micro-lavement. On emploie des ondes sonores de haute fréquence pour produire des images des structures du corps. L'aspect typique d'un cancer est une image hypoéchogène et irrégulière. L'échographie a peu de faux négatif (5%), mais les images ne sont pas spécifiques, des erreurs sont possibles avec une prostatite granulomateuse ou en cas d'antécédents de chirurgie prostatique. L'échographie est un examen opérateur-dépendant, dont la fiabilité augmente avec l'expérience de l'examineur. [20]

2.4.4- Diagnostic biologique

2.4.4.1- Dosage du PSA : prostatic specific antigen

Cet antigène prostatique spécifique est une protéine fabriquée naturellement par les cellules de la prostate. Le PSA est un marqueur de l'activité prostatique qu'on peut doser à partir d'un prélèvement sanguin. Il est utilisé dans toutes les étapes de la prise en charge du cancer de la prostate y compris le dépistage, le diagnostic, le suivi post-traitement et le diagnostic du récidive. Cependant, le PSA n'est pas spécifique du cancer de la prostate car il augmente pour les autres pathologies telles que l'hypertrophie bénigne, l'inflammation et l'infection de la prostate, ou même la pratique régulière de la bicyclette. On peut établir une corrélation approximative entre le taux de l'antigène détecté dans le sang et le volume de la prostate. Le taux normal

de PSA est variable selon l'âge et la race, le seuil de normalité est inférieur à 4ng/ml. Si le taux de PSA est supérieur à 10ng/ml, le diagnostic de cancer est évoqué et une consultation spécialisée est à prévoir, de même qu'une biopsie. Mais si le taux est entre 4 et 10 ng/ml, le diagnostic est incertain et le risque d'un cancer est faible. Il faut alors tenir compte de l'âge du patient, des données du toucher rectal, de l'échographie et recourir au rapport PSA libre/PSA total qui améliore la discrimination entre cancer et hyperplasie bénigne. [20, 37, 38]

Le PSA dans le sang peut soit rester libre soit se lier à des macromolécules. Il est possible de doser les différentes fractions. Dans le cancer de la prostate, la fraction de PSA libre est moins élevée que dans l'hypertrophie bénigne de la prostate. Il a été établi qu'un rapport PSA libre sur PSA total supérieur à 20% est plus en faveur d'une hyperplasie de la prostate alors qu'un rapport de moins de 10% est en faveur d'un adénocarcinome prostatique. [39]

Si le dosage du PSA est normal, il faut savoir que le test peut être faussement négatif dans 20% des cancers. Le dosage du PSA est aussi utile après une prostatectomie car il révèle une récurrence suffisamment tôt si jamais le taux est anormal, en faveur de la reprise d'un traitement alternatif. Finalement, un taux normal de PSA après l'ablation de la prostate est un bon indicateur qui indique la guérison. [38]

2.4.4.2- Autres marqueurs : PROPSA/ PHIPSA, PCA3

La recherche fondamentale en clinique essaye de mettre en évidence des nouveaux marqueurs du cancer de la prostate afin d'améliorer la sensibilité et la spécificité du taux du PSA. Le proPSA est une isoforme du PSA qui est exprimée presque exclusivement par les cellules du cancer de la prostate. Son association avec le PSA total et le PSA libre dans le calcul de phi (prostate health index) fournit une probabilité de risque d'avoir une biopsie positive : plus l'index phi est élevé, plus il y a un risque d'avoir un cancer. Cet examen est réalisé pour les patients présentant des valeurs de PSA comprises dans la zone d'incertitude de diagnostic de cancer entre 4 et

10ng/ml retrouvées au cours des pathologies bénignes (hypertrophie bénigne de la prostate, prostatite) où le PSA est faussement positive et conduit à un grand nombre de biopsies qui sont inutiles car elles sont négatives. L'index Phi est calculé aussi chez des patients avec un toucher rectal négatif et des valeurs de PSA total inférieures à 4ng/ml : il y a des cancers qui peuvent être diagnostiqués dans cette situation car l'index Phi peut être le seul marqueur élevé plusieurs mois avant le diagnostic du cancer. L'index Phi peut être utile pour détecter les cancers agressifs puisque des études ont montré une corrélation significative entre Phi et le score de Gleason. **[40, 41]**

Généralement, l'index Phi est utilisé pour prendre la décision d'une première biopsie, contrairement au dosage du PCA3 pour les re-biopsies. Le PCA3 est un gène non codant localisé sur le chromosome 9, surexprimé par le cancer de la prostate. Il est possible de doser les ARNm du PCA3 dans les urines après massage prostatique, car ce gène n'a pas de protéine correspondante connue. Il a été démontré que le gène PCA3 est surexprimé dans les cellules prostatiques cancéreuses 66 à 100 fois plus élevées que dans les cellules prostatiques normales. L'expression de ce gène est indépendante du volume de la prostate, de l'inflammation, du taux sérique du PSA et du nombre de biopsies effectuées auparavant. Mais cela reste un examen coûteux en pratique courante, le dosage a été reconnu comme pouvant aider le praticien à guider son indication de biopsie de la prostate.

La réalisation de cet examen se fait par quantification de l'ARNm-PCA3 et de l'ARNm-PSA à la fois à l'aide de l'amplification moléculaire pour mettre en évidence l'expression de PCA3 par rapport au background des cellules normales. Le résultat est obtenu sous la forme d'un score (rapport ARNm-PCA3/ARNm-PSA). Plus ce dernier est élevé, plus la probabilité d'avoir un cancer est importante et plus ce cancer risque d'être agressif. Au-dessus de 50, 41% des patients ont un cancer alors que si le score est inférieur à 10, le risque n'est que de 12%. L'indication essentielle au test PCA3 est

le suivi des patients avec PSA sérique pathologique chez qui une première série de biopsies prostatique est négative. Les deux autres indications du test PCA3 sont les patients avec PSA normal mais présentant des anomalies lors du toucher rectal et les hommes ayant un risque héréditaire. [42]

2.4.5- Examen anatomopathologique des biopsies prostatiques

La biopsie est un examen décisif du diagnostic car elle donne un résultat avec certitude. Elle consiste à introduire une fine aiguille dans la prostate par voie endorectale, afin de prélever une douzaine de minuscules fragments à différents endroits de la glande. Cette opération qui est guidée par l'échographie ne nécessite pas d'hospitalisation mais elle est souvent effectuée sous anesthésie locale. Avant l'examen, certaines préparations sont nécessaires. Il faut tout d'abord arrêter les anticoagulants si le patient est traité par ceux-ci, commencer une antibioprophylaxie 2 heures avant l'acte car ce type de biopsie est associé à un risque accru d'infection et effectuer un lavement évacuateur. Les prélèvements sont mis dans des flacons séparés et étiquetés et ils sont envoyés à un laboratoire pour être analysés par microscopie afin de rechercher la présence de cellules cancéreuses. Cet examen s'appelle un examen anatomopathologique. Il fournit les informations suivantes:

Le type histologique du cancer (adénocarcinome le plus souvent, rarement un carcinoïde ou un carcinome épidermoïde)

Le nombre de biopsies envahies et leur siège.

Le score histopronostique de Gleason.

L'extension du cancer en dehors de la prostate par présence ou non d'un tissu périprostatique. [20, 39]

Le score de Gleason évalue le degré de différenciation de la tumeur c'est à dire la tendance de la tumeur à ressembler à un tissu normal de la prostate donc il a une valeur pronostique essentielle dans la prise en charge. La glande prostatique contient

plusieurs foyers tumoraux d'évolution différente et à des stades de différenciations pouvant être différents. Le score de Gleason est obtenu en additionnant les deux grades histologiques allant de 1 à 5 des cancers les plus représentés, sachant que :

- Grade 1 : les cellules semblent normales.
- Grade 2 : le cancer apparaît faible.
- Grade 3 : stade intermédiaire de la maladie
- Grade 4 et 5 : les cellules ont une apparence irrégulière et anormale, le cancer de la prostate est considéré comme agressif.

Par conséquent, il peut aller de 2 (soit 1+1) noté 1-1 à 10 (soit 5+5) noté 5-5. Redéfini en 2005, le score de Gleason est devenu constituer juste de 3 grades allant de 3 à 5 et s'étend donc de 3-3 (soit 6) à 5-5 (soit 10).

Le score 6 (3-3) : les tumeurs sont bien différenciées et de bon pronostic.

Le score 7 (3-4) ou (4-3) : les tumeurs sont moyennement différenciées. Dans cette catégorie, les formes (4-3) sont plus agressives que (3-4).

Le score 8-9-10 : ce sont des tumeurs très indifférenciées de mauvais pronostic.
[20, 43]

2.4.6- Examens du bilan d'extension.

Lorsque le diagnostic du cancer est confirmé et selon les caractéristiques données par les biopsies, un bilan d'extension pourra être réalisé. Il comporte des examens d'imagerie qui permettent de vérifier si la tumeur s'est développée en dehors de la glande prostatique. Ces examens ne sont pas systématiques.

2.4.6.1- Imagerie par résonance magnétique (IRM)

C'est une technique d'imagerie qui utilise un champ magnétique puissant et des ondes radioélectriques pour obtenir des coupes anatomiques en deux ou trois

dimensions de l'intérieur du corps. Généralement, les régions de la prostate et du pelvis qui sont examinées, mais parfois l'IRM peut être employée pour rechercher des métastases osseuses dans tout le corps dans le cas où le cancer atteint un stade avancé. Avant l'examen, une série de préparations est nécessaire; tout d'abord il faut réaliser un lavement rectal afin d'obtenir une vacuité rectale, puis enlever les objets en métal qui sont portés par le patient et enfiler une blouse. Dans certains cas, un produit de contraste est injecté pour mieux visualiser les organes et les tissus sur les clichés. L'examen est indolore et dure environ 30 minutes pendant lesquelles le patient reste allongé dans un appareil ressemblant à un tunnel. [44, 45] Il existe deux types d'IRM spécialisés qui peuvent être utilisés :

-l'IRM multi paramétrique : elle utilise plusieurs types de séquences d'IRM montrant différents détails sur les images produits. L'IRM classique permet de détecter une tumeur dans la prostate, mais l'IRM multiparamétrique fournit d'avantage de détails sur son emplacement exact, son agressivité et sa propagation. Elle peut aussi aider le médecin à mieux cibler une région anormale pendant une biopsie et prendre la décision si le patient devrait être traité immédiatement.

-l'IRM avec antenne endorectale : elle emploie une tige mince entourée d'un petit ballon gonflable et insérée dans le rectum. Ce type d'IRM permet d'obtenir des images plus précises du contour de la prostate. Il nécessite l'administration d'un sédatif léger ou d'un relaxant musculaire au patient pour qu'il soit plus confortable. [46]

2.4.6.2- Tomodensitométrie (TDM) ou scanner

La tomodensitométrie est un examen radiologique qui consiste à mesurer l'absorption des rayons X par les différents tissus, et grâce à un traitement informatique on peut obtenir des images 2D ou 3D qui présentent des coupes très fines de la prostate et des organes voisins. Un produit de contraste à base d'iode est parfois administré au patient par voie orale ou injectable pour mieux visualiser les structures

du corps, surtout que la sensibilité de l'examen est relativement faible pour l'envahissement ganglionnaire. La réalisation du TDM a pour but de vérifier si le cancer s'est propagé dans les zones les plus proches de la prostate comme le bassin, l'abdomen ou même la poitrine. Donc il est inutile dans les stades à faible risque caractérisés par un taux de PSA faible, un toucher rectal normal ou un score de Gleason peu élevé. [44, 46]

2.4.6.3- Scintigraphie osseuse

Lorsque le cancer de la prostate atteint un stade avancé, une scintigraphie osseuse est réalisée pour rechercher des métastases osseuses. Cet examen consiste à injecter par voie intraveineuse des produits radiopharmaceutiques analogues du calcium qui sont essentiellement des molécules phosphatées marquées au technétium 99m. Ces dernières vont être absorbées par les cristaux d'hydroxyapatite de l'os minéral, et leur fixation sera plus importante dans les zones à haute activité métabolique osseuse telles que les tumeurs et les métastases osseuses caractérisées par la présence des cellules qui se divisent rapidement d'une manière incontrôlée et qui consomment beaucoup d'énergie. On peut visualiser les os suspectés d'être touchés par les métastases à travers les gamma-caméras puisque l'isotope émet un photon c'est-à-dire un rayonnement gamma. L'isotope est éliminé par l'organisme en quelques heures principalement par voie urinaire et ne provoque pas d'effets secondaires connus, par contre il est possible d'y être allergique. Il faut tenir compte qu'une activité métabolique osseuse importante peut être aussi en cas d'une arthrose sévère ou une fracture récente.

La scintigraphie osseuse ne détecte des métastases de façon significative qu'à partir d'un seuil de PSA supérieur à 10ng/ml. Elle n'est pas recommandée si PSA est inférieur à 10 sauf chez les patients symptomatiques. La sensibilité de la scintigraphie planaire varie de 50 à 70% mais la sensibilité et la spécificité atteignent plus de 90 à 95% depuis l'apparition des caméras hybrides qui permettent de réaliser une tomoscintigraphie couplée à un scanner osseux. [45]

2.4.6.4- Tomographie par émission de positons : TEP

Certains oncologues pensent que l'imagerie fonctionnelle du cancer de la prostate se limite à la scintigraphie du squelette, alors que la TEP avec ses différents traceurs est recommandée actuellement puisqu'elle apporte des données supplémentaires concernant les métastases osseuses, ganglionnaires et viscérales.

La TEP est une scintigraphie effectuée après avoir injecter un produit radioactif dans le corps permettant la mesure d'une activité métabolique ou moléculaire en trois dimensions, sauf que le rayonnement émis dans ce cas est β^+ c'est-à-dire un positon donc la machine utilisée pour la détection sera différente. Généralement c'est une couronne de détecteurs dont la table et le patient passent au milieu, contrairement à la scintigraphie qui est caractérisée par deux blocs de détection, le plus souvent un sous le patient allongé sur la table et un au-dessus. Le résultat quantitatif qu'on représente sous la forme d'une image fait apparaître en couleurs les zones de forte concentration du traceur. Il est possible d'améliorer la qualité des images en se basant sur le principe de correction d'atténuation. Lorsque les rayonnements émis traversent le corps, ils subissent une atténuation liée aux structures traversées et à leur épaisseur. En effet un foyer hyperfixant situé en profondeur sera moins visible qu'un même foyer situé en surface. Pour réaliser cette correction, on avait recours à des images de transmission obtenues grâce à une source radioactive qui tourne rapidement autour du patient. Cependant, la plupart des caméras TEP sont aujourd'hui couplées à un tomodynamomètre à rayon X (système TEP/TDM) ; ce qui permet de superposer l'image fonctionnelle (image TEP) à sa localisation anatomique précise dans le corps (image TDM). Ainsi, on pourrait obtenir une image plus complète de l'emplacement de la tumeur, de son développement ou de sa propagation. [37,38]

2.5- Traitement

Les cancers de la prostate sont des maladies d'évolution lente, mais dont le pronostic global reste médiocre. Les patients présentent souvent un stade initial évolué et des maladies associées, parfois plus graves que le cancer lui-même. Le traitement des formes localisées est à visée curative par chirurgie ou radiothérapie. Tandis que le traitement des métastases est palliatif et relève de l'hormonothérapie ou plus rarement de la chimiothérapie. Dans certains cas, un geste local est parfois plus utile au patient qu'un traitement général. Le choix du traitement dépend principalement du stade clinique, de l'index de Gleason et du taux de PSA avant traitement, mais aussi de l'état général et de l'âge. [20]

2.5.1- Prostatectomie totale

Cette intervention est basée sur l'ablation chirurgicale de la prostate, des vésicules séminales et du col vésical. La continuité des voies urinaires est rétablie par anastomose entre la vessie et l'urètre. Les techniques actuelles permettent de préserver l'innervation du sphincter externe et des bandelettes neurovasculaires contenant les nerfs érecteurs. Il existe plusieurs voies pour avoir accès à la prostate :

La voie rétropubienne : l'incision est réalisée dans la partie inférieure de l'abdomen. C'est la technique classique la plus répandue permettant de bien voir la prostate.

La voie périnéale : l'incision est pratiquée entre les testicules et l'anus pour les patients déjà opérés plusieurs fois par le ventre ou les patients souffrant d'une obésité.

La voie coelioscopique : au lieu de réaliser une grande incision, l'urologue fait quelques petites incisions pour introduire un endoscope relié à un robot d'assistance et un écran facilitant l'acte chirurgical.

La prostatectomie totale est indiquée dans le traitement des formes localisées à risque faible ou à risque intermédiaire chez les hommes en bon état général et ayant une longue espérance de vie (10 à 15 ans). Elle peut engendrer des effets secondaires tels que l'incontinence urinaire et les troubles de l'érection. Une radiothérapie post opératoire est envisagée si l'étude pathologique révèle un envahissement capsulaire ou des marges de résection insuffisante (apex prostatique, atteinte des vésicules séminales ou des ganglions). Des études récentes confirment la diminution significative du taux de récurrence locale grâce à la radiothérapie post opératoire. [20, 47]

2.5.2- Radiothérapie externe

La radiothérapie externe utilise les photons produits par les accélérateurs linéaires pour irradier les cellules cancéreuses et détruire leur matériel génétique. La dose à délivrer à une tumeur en faisceau à travers la peau est de l'ordre de 60 à 70Gy en six à sept semaines. La technique conformationnelle permet d'adapter le volume cible à partir des données anatomiques acquises par scanner. Le faisceau est conformé par un collimateur multilames. Cette technique limite l'irradiation des tissus voisins et réduit les effets secondaires de la radiothérapie. Néanmoins quelques cellules saines peuvent être affectées, dans ce cas elles réagissent grâce à un système réparateur plus efficace que les cellules cancéreuses. Comme tout traitement, la radiothérapie a aussi ses inconvénients, ils se résument dans l'irritation de la peau, de la vessie et du rectum donnant des ulcérations, des hématuries, des impériosités mictionnelles et des rectorragies, ainsi que la possibilité d'apparition d'une dysfonction érectile dans les 12 mois qui suivent le traitement. Auxquels s'ajoute le principal inconvénient qui est l'impossibilité de faire une prostatectomie après la radiothérapie externe car il y aura une mauvaise cicatrisation des tissus irradiés. [20, 48]

2.5.3- Radiothérapie interne ou curiethérapie

La curiethérapie utilise l'implantation de grains radioactifs dans le tissu prostatique à travers le périnée. La mise en place est effectuée sous anesthésie générale et avec un contrôle par une sonde échographique endorectale. L'opération dure entre 1 et 2 heures et elle nécessite à peu près 2 jours d'hospitalisation. Les rayonnements ne passent pas à travers la peau ou les organes voisins pour arriver aux cellules cancéreuses et la dose décroît très vite en s'éloignant de la source radioactive donc il y aura moins d'effets indésirables. Il existe 2 types de radiothérapie interne :

La curiethérapie permanente : caractérisée par l'administration d'une dose très faible d'iode 125 ou de palladium 103. Les implants radioactifs ne sont pas enlevés donc ils libèrent leur dose pendant quelques mois. Après 6 mois, 95% de la radioactivité est disparue. Des mesures de sécurité doivent être respectées durant les premiers mois tels que l'absence de contact direct avec les femmes enceintes et les enfants. Ce type de traitement est destiné aux patients ayant un cancer localisé à risque faible ou modéré qui se développe lentement.

La curiethérapie temporaire : basée sur l'insertion des radioactifs de forte dose d'iridium 192 ou de césium 137 à l'aide de cathéters connectés à une source radioactive, puis on enlève ces grains lorsque la dose désirée est administrée. On emploie ce type de traitement pour les cancers de la prostate de stade précoce qui se développe rapidement. [20, 47, 48]

2.5.4- Hormonothérapie

Le traitement hormonal repose sur la dépendance androgénique du tissu prostatique tumoral et vise à supprimer la production des androgènes ou à s'opposer à leur action. La suppression androgénique est obtenue par différentes méthodes :

La castration chirurgicale par orchidectomie ou pulpectomie (ablation sous-albuginée de la pulpe testiculaire)

La castration chimique par les agonistes de la LH-RH (leuprorelina, goserelina). Après une phase initiale de stimulation, l'hypophyse est désensibilisée et on obtient la suppression de la sécrétion de LH et des androgènes testiculaires en quinze jours. L'élévation initiale des androgènes justifie les premiers jours, la prescription d'un anti-androgène. Ce traitement supprime la spermatogenèse et provoque des bouffées de chaleur et une impuissance.

La castration chimique par les antagonistes de la LH-RH. Ce sont des médicaments qui bloquent la production de LH par l'hypophyse et par conséquent les testicules ne produisent plus la testostérone. La diminution du taux de cette hormone est normalement plus rapide avec les antagonistes de LH-RH qu'avec les analogues de LH-RH. De plus, ils ne provoquent pas la réaction de flambée tumorale. Le médicament utilisé comme antagoniste de LH-RH est le dégarélix.

Le blocage androgénique complet est l'association d'une castration chimique et d'un anti-androgène. Les anti-androgènes agissent par blocage des récepteurs androgéniques des cellules tumorales. Les médicaments sont des anti-androgènes non stéroïdiens (flutamida, nilutamida, bicalutamida) ou des progestatifs de synthèse (cyprotérone, mégestrol). Les anti-androgènes stéroïdiens sont hépatotoxiques et requièrent une surveillance biologique. [20]

L'hormonothérapie de longue durée est le traitement de référence des cancers métastatiques, mais dans certains cas elle peut être employée pour le traitement des cancers localisés à risque intermédiaire à condition qu'elle soit de courte durée ne dépassant pas 6 mois. L'hormonothérapie associée à la radiothérapie externe constitue le traitement de référence des cancers de la prostate localement avancés ou récidivants. Un patient peut recevoir un traitement hormonal avant la chirurgie ou la radiothérapie pour réduire la taille de la tumeur, on parle alors d'un traitement néoadjuvant. Comme il peut le recevoir après la chirurgie ou la radiothérapie pour détruire les cellules cancéreuses restantes et réduire le risque de récurrence, on parle alors de traitement adjuvant. [46, 47]

2.5.5- Chimiothérapie

La chimiothérapie est réservée aux cancers en phase d'échappement hormonal. Elle est basée sur l'utilisation des agents antimétaboliques pour empêcher la prolifération des cellules cancéreuses. La principale molécule utilisée est la docétaxel qui se base sur la mise en évidence de la protéine antiapoptotique Bcl-2 au niveau des cellules métastatiques hormono-résistantes du cancer de la prostate. En effet, les taxanes inactivent la protéine Bcl-2 par un mécanisme de phosphorylation aboutissant à l'apoptose des cellules qui l'expriment. Une autre molécule de la même famille a été développée récemment c'est le cabazitaxel. Il est administré aux patients qui ne répondent pas à la docétaxel. Les études ont montré que cette alternative améliore significativement le pronostic de la maladie. Pour les deux molécules, le rythme de prise est de l'ordre de dix cures espacées de 21 jours. Puisque la chimiothérapie est un traitement systémique, donc elle peut agir sur les cellules saines à croissance rapide engendrant des effets secondaires divers. Elle peut avoir des répercussions sur la moelle osseuse aboutissant à une modification de la formule sanguine, sur le tube digestif de la bouche à l'anus donnant des ulcérations buccales, des nausées, des vomissements, des diarrhées ou une constipation. Elle peut aussi causer la chute des cheveux, la fragilisation des ongles et des troubles cutanés. [44, 47]

2.5.6- Immunothérapie

L'adénocarcinome prostatique est un cancer immunogénique par excellence puisqu'il exprime fortement plusieurs TAA qui vont induire une réponse T spécifique. En outre, le cancer de la prostate se caractérise par une histoire naturelle allongée, même en cas de résistance à la castration ou de métastases vu que la survie globale est environ 20 mois. Cette lente évolution est en faveur du développement d'une immunité cellulaire spécifique qui demande un long délai. L'immunothérapie se base principalement sur l'approche vaccinale (vaccins thérapeutiques) et les thérapies immunostimulantes. [26, 49]

La stratégie vaccinale dans le cancer de la prostate repose sur la sensibilisation des lymphocytes T effecteurs par l'administration des TAA afin d'entraîner une réponse immunitaire favorisant la lyse des cellules cancéreuses. Différents véhicules d'administration existent permettant la classification de l'immunothérapie vaccinale en 4 groupes : immunothérapie autologue, vaccination cellulaire, vaccination utilisant des vecteurs viraux, et les vaccins ADN. Le sipuleucel-T est un vaccin autologue, dérivé de cellules du système immunitaire propre du patient, qui sont cultivées in vitro. Il est activé par transfection d'une PAP, puis réintroduit chez le patient pour induire une réponse immunitaire. En 2010, le sipuleucel-T a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) pour devenir le premier vaccin thérapeutique contre le cancer. La deuxième approche est fondée sur l'utilisation des cellules tumorales allogéniques inactivées pour générer une réponse immunitaire contre plusieurs TAA. Ceci contribue à la réduction de la probabilité d'échappement immunitaire de la tumeur. Le troisième type de vaccins avec vecteur viral se base sur l'incorporation d'un gène codant pour un antigène spécifique dans un vecteur viral recombinant. On obtient ainsi un virus vivant atténué prêt pour l'administration au patient. La réponse immunitaire peut être puissante parce qu'elle se comporte comme s'il s'agit d'une infection naturelle. PROSTVAC est le principal vaccin utilisant des vecteurs viraux. Il contient un fragment d'ADN codant pour le PSA. Dernièrement, les vaccins à ADN reposent sur l'injection d'ADN spécifique d'un antigène tumoral au patient. Ils stimulent à la fois des réponses lymphocytaires T spécifiques et une immunité humorale. En plus, ils essaient de garder une bonne mémoire immunitaire en exprimant l'antigène par les cellules dendritiques. [49, 50]

Les thérapies immunostimulantes se sont développées à cause des mécanismes de rétrocontrôle responsables de blocage des voies du système immunitaire et de retour à l'homéostasie. L'inhibition de ces points de contrôle favorise la récupération de l'activité des lymphocytes T antitumoraux. Les points de contrôle les plus connus sont l'antigène Cytotoxique T- Lymphocyte Associated-4 (CTLA-4) et le PD1 (Programmed cell Death 1). Leur neutralisation se fait par des anticorps. [49]

2.5.7- Radiothérapie interne vectorisée

Quand le cancer de la prostate arrive au stade de résistance à la castration après un traitement anti-androgénique et un traitement par chimiothérapie, une alternative intéressante en 3ème ligne peut prendre le relai c'est la radiothérapie interne vectorisée. Elle consiste à irradier des cellules tumorales métastatiques, y compris les micro-métastases occultes au moyen des radiopharmaceutiques injectés par voie intraveineuse et marqués par des radionucléides émetteurs de rayonnements beta ou de particules alpha qui agissent à quelques millimètres pour éviter d'endommager les cellules saines. Un ciblage sélectif est nécessaire pour optimiser l'efficacité et limiter la toxicité. Il est obtenu lorsque le rapport activité tumorale/activité tissus sains est élevé. Le tissu prostatique tumoral est caractérisé par la surexpression de l'antigène membranaire prostatique spécifique (PSMA) constituant la cible et permettant la vectorisation du radionucléide par un anticorps. On parle donc de la radio-immunothérapie. Le choix du radionucléide dépend de plusieurs facteurs, on peut citer : le type d'émission du radio-isotope, le transfert d'énergie linéique (TEL) qui présente la quantité d'énergie transférée au milieu par la particule incidente, par unité de longueur de la trajectoire en KeV/ μm , le type et les techniques du radio marquage et la facilité d'utilisation. La demi-vie physique constitue aussi un facteur essentiel, elle doit être en adéquation avec la pharmacocinétique du vecteur utilisé. Une demi-vie très courte engendra un grand nombre de désintégrations avant d'atteindre la cible. A l'inverse, une demi-vie très longue entrainera un nombre élevé de désintégrations pendant la phase d'élimination du vecteur causant une toxicité. [51, 52]



Partie II



Partie II- Radiopharmaceutiques utilisés dans la prise en charge du cancer de la prostate

1- Radiopharmaceutiques utilisés dans la TEP pour le diagnostic du cancer de la prostate

1.1. La TEP

La TEP est une technique d'imagerie médicale qui est en pleine évolution. Elle est dite fonctionnelle car elle a pour but de visualiser localement la fonction physiologique ou métabolique d'un organe ou d'un tissu à travers l'étude de la biodistribution d'un radiopharmaceutique, contrairement à l'imagerie morphologique qui réalise des images de l'anatomie. Elle est dite aussi moléculaire puisque les marqueurs utilisés effectuent des images des cibles moléculaires. La TEP est un outil puissant de diagnostic employé dans le bilan d'extension des cancers mais elle a d'autres indications en dehors de la cancérologie; elle est utilisée en cardiologie afin de voir la viabilité du muscle cardiaque après un infarctus, en neurologie pour étudier le métabolisme cérébral régional dans le cas de diagnostic différentiel des démences ou en psychiatrie grâce à des traceurs spécifiques à certains neurorécepteurs tels que les récepteurs D2 de la dopamine. [53]

La TEP consiste à injecter par voie intraveineuse un traceur radioactif dont on connaît les propriétés biologiques et pharmacologiques. La dose à injecter est très faible, elle est de l'ordre de picomolaire. Ce traceur est constitué d'un radio-isotope émetteur de positons incorporé à une structure chimique ou une molécule biologique qui va garantir la fixation aux cellules prostatiques cancéreuses. Les éléments radioactifs utilisés en TEP sont des éléments chimiques légers facilement incorporables et abondants dans la matière vivante tels que l'oxygène-15 (^{15}O), l'azote-13 (^{13}N), le carbone-11 (^{11}C) ou des halogènes comme le fluor-18 (^{18}F) et le brome-76 (^{76}Br), contrairement aux radio-isotopes utilisés en scintigraphie qui

émettent des photons. Les émetteurs de positons sont caractérisés par une courte demi-vie allant de 2 min pour l'oxygène jusqu'à 110 min pour le fluor, donc ils doivent être produits quelques heures avant leur utilisation au sein d'un cyclotron. Les noyaux émetteurs de positons étant déficitaires en neutrons, ou encore excédentaires en protons, peuvent être obtenus en bombardant des noyaux voisins de l'isotope avec des particules légères accélérées : proton, deuton, voire hélium.

Le radio-traceur injecté, une fois atteint la cible, émet une particule β chargée positivement, c'est l'antiparticule de l'électron ou positon. Ceci n'est pas détectable directement. Cependant, lorsqu'un positon parcourt un trajet de quelques millimètres dans le tissu, il rencontre un électron du milieu biologique et s'annihile en libérant 2 photons de 511 KeV, émis simultanément et dont les trajectoires sont opposées à 180° . La détection de ces 2 photons en coïncidence de part et d'autre du sujet permet la localisation du lieu de leur émission et donc la détermination de la concentration volumique de la radioactivité et la cinétique tissulaire du radio-traceur. Ce sont ces informations quantitatives et qualitatives qui contribuent à la reconstitution des images en 2D et en 3D après un traitement informatique des données. Généralement, l'intensité de la couleur est augmentée en cas de valeur d'absorption plus élevée.

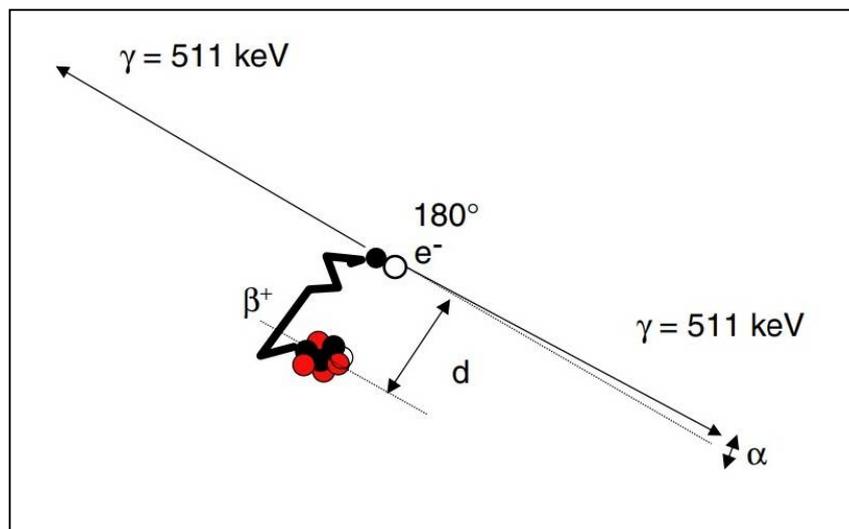


Figure 2: Schéma d'émission d'un positon et de son annihilation [54]

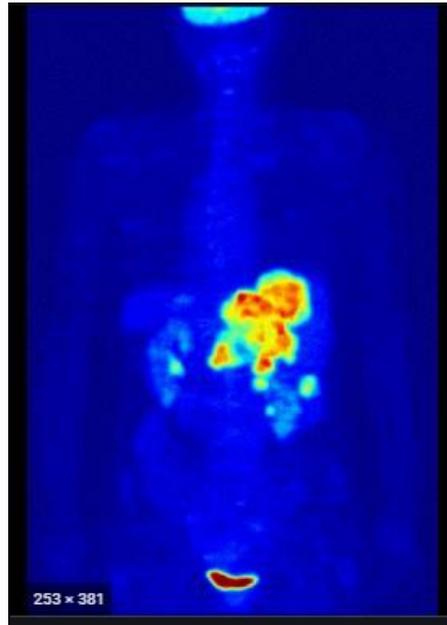


Figure 3: Reconstruction tridimensionnelle de la distribution de radio-traceur (FDG) telle que mesurée par tomographie d'émission de positons. [53]

La détection des photons se fait par une caméra TEP constituée de circuits électroniques dits de « coïncidence » qui permettent la sélection des deux rayons gamma émis au sens opposés et arrivant en même temps. Cette coïncidence dans le temps constitue une signature très forte qui les distingue d'autres photons. Il est demandé que la fenêtre temporelle soit d'environ dix milliardième de seconde. La collimation est électronique car elle ne nécessite pas des collimateurs en plomb qui définissent la direction des photons comme dans le cas d'une scintigraphie avec une gamma-caméra. Les détecteurs proprement dits sont des cristaux scintillateurs associés à des photomultiplicateurs, le tout forme un bloc de détection. Environ 72 de ces blocs sont réunis en un anneau et plusieurs anneaux entourent le lit d'examen où se trouve le patient et se déplacent le long de l'axe de ce lit. Grâce à ces anneaux l'acquisition de données se fait à tous les angles pour reconstruire une série de coupes dites « tomographiques » à l'aide d'un algorithme mathématique. La résolution spatiale de

l'image obtenue est comprise entre 4 et 5 mm. Les caméras TEP bénéficient d'une grande attention pour améliorer leurs performances. Ils essayent d'avoir des images plus précises tout en diminuant les doses des médicaments radiopharmaceutiques reçus par les patients. [54, 55]

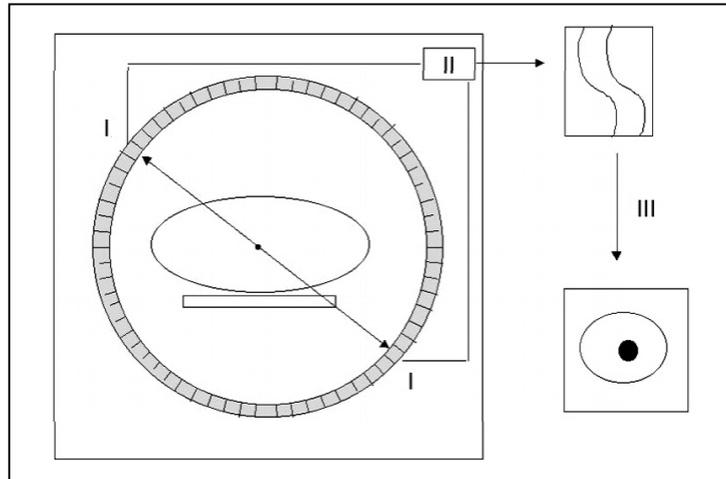


Figure 4: Les différents modules d'un tomographe à émission d'un positon [54]

- (I) : les détecteurs répartis en anneau
- (II) : le circuit électronique de coïncidence
- (III) : la reconstruction des données

La TEP peut apporter plusieurs intérêts dans l'optimisation de la prise en charge d'un cancer. On peut citer :

- La stadification de la maladie lors du bilan d'extension réalisé aux patients à risque élevé de métastases.
- La restadification de la maladie en cas de suspicion de récurrence suite à un examen biologique révélant une élévation d'un marqueur, un examen radiologique identifiant des anomalies ou tout simplement un examen clinique.

- La recherche et la localisation d'un cancer primitif en cas d'existence d'une métastase d'origine inconnu.
- Le guidage d'une biopsie ou la planification d'une radiothérapie externe à travers une meilleure visualisation de la tumeur.
- L'évaluation de la réponse tumorale en cours et en fin du traitement. [56]

Cependant, elle présente quelques limites liées à la physique de l'émission du positon. Ce dernier avant de s'annihiler pour émettre deux photons de 511 KeV, il parcourt une certaine distance depuis son point d'émission de l'ordre d'un dixième de millimètre. Cette distance diffère d'un émetteur de positon à un autre (par exemple 0.5 mm pour le fluor 18) et elle est indispensable pour que le photon perde toute son énergie et entre en collision avec un électron. De plus, les deux photons de l'annihilation qui doivent être émis normalement à 180° l'un de l'autre, peuvent être émis avec une certaine non colinéarité de l'ordre de 0.5°, ce qui perturbe la reconstitution de la ligne de réponse. Ces deux phénomènes participent à la dégradation de la résolution spatiale de la TEP. L'ensemble des photons émis subissent une absorption dans la matière qui dépend de la densité des structures traversées et la profondeur de l'émission. Ce phénomène d'atténuation influence impérativement sur les données quantitatives d'où la nécessité d'envisager une correction.

D'autres limites s'ajoutent liées à la pharmacologie des traceurs. Elles sont responsables des faux positifs et des faux négatifs. Un diagnostic d'une tumeur peut être faussement positif, si l'hyperfixation du radio-traceur est causée par une inflammation due à un granulome, une fracture récente, une intervention chirurgicale récente...ou une infection telle que la tuberculose et les pneumopathies. L'examen peut être faussement négatif, lorsque la lésion est trop petite ou située à proximité d'une région de fixation naturelle. [57]

1.2- Fluoro-désoxyglucose : ^{18}F -FDG

La grande majorité des cancers qui peuvent survenir dans les différents organes sont caractérisés par une consommation accrue de glucose parce que les cellules cancéreuses se multiplient sans cesse et nécessitent beaucoup d'énergie. Ce qui rend la molécule de glucose marquée par le fluor 18 est la plus utilisée en TEP à l'heure actuelle. Le ^{18}F –FDG est un sucre comme le glucose rendu radioactif après incorporation d'un fluor sauf qu'il n'est pas une source d'énergie utilisable par la cellule cancéreuse. Il représente 90% des radiopharmaceutiques employés en clinique. [58]

La synthèse de la ^{18}F –FDG commence par la réaction de production : $^{18}_8\text{O} + {}_1^1\text{p} \longrightarrow {}^{18}_9\text{F}$ qui se base sur le bombardement d'une cible d'eau enrichie en oxygène 18 [$\text{H}_2\text{O}(\text{O}^{18})$] par un faisceau de protons de 16 MeV à 60 μA pendant 2 heures environ pour produire 100 à 250 GBq de fluor 18. Celui-ci est ensuite transféré vers un module de synthèse qui va assurer la réalisation automatique de toutes les étapes de synthèse depuis la préparation jusqu'à la formulation finale prête à l'administration. Le fluor-18 est extrait sous forme de fluorure ($^{18}\text{F}^-$) en utilisant des résines échangeuses d'anions. Cette séparation ne sert pas uniquement à se débarrasser de l'eau, mais aussi à laisser le fluorure dans état anhydre en milieu organique qui favorise sa réactivité. Son élution se fait à l'aide d'un éluant kryptofix 2.2.2 en combinaison avec le carbonate de potassium. La deuxième étape de la radiosynthèse consiste à ajouter un précurseur de marquage qui est le triflate mannose pour produire une réaction de substitution nucléophile. Le triflate constitue un groupe partant qui va être remplacé par le ^{18}F . les groupes hydroxyles des autres positions du triflate mannose sont masqués et protégés par des groupements acétyles pour qu'ils n'interfèrent pas avec la synthèse. La dernière étape de purification du radio-traceur se fait par la technique Sep-pak en utilisant une colonne C-18. Cette dernière va fixer le ^{18}F –FDG et va être lavée par hydrolyse alcaline pour éliminer les résidus acétyles. Finalement, le MRP est élué dans un solvant compatible. [9, 59]

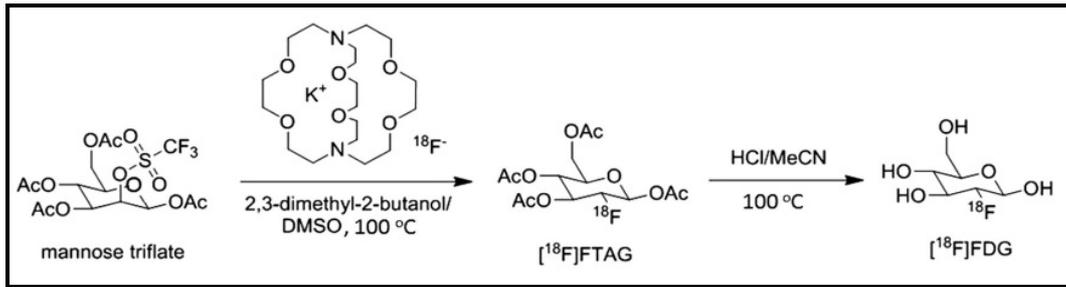


Figure 5: Schéma de la radiosynthèse du ^{18}F –FDG. [60]

Le fluoro-désoxyglucose, après son injection intraveineuse, est largement distribué dans l'organisme et plus particulièrement au niveau du cerveau et du cœur qui consomment beaucoup de glucose. Il est transporté à travers la membrane cellulaire de manière analogue à celle du glucose. Des études récentes ont montré que les cellules tumorales connaissent une augmentation de sa captation liée à une activation des transporteurs membranaires GLUT1 et des modifications enzymatiques de la glycolyse. Une fois le ^{18}F -FDG dans la cellule, son métabolisme est bloqué après la phosphorylation en fludésoxyglucose-6-phosphate par l'hexokinase. En raison de la lente déphosphorylation ultérieure par les phosphatases intracellulaires, ce composé reste piégé dans les cellules pendant plusieurs heures. C'est ce qu'on appelle le mécanisme de rétention. [61]

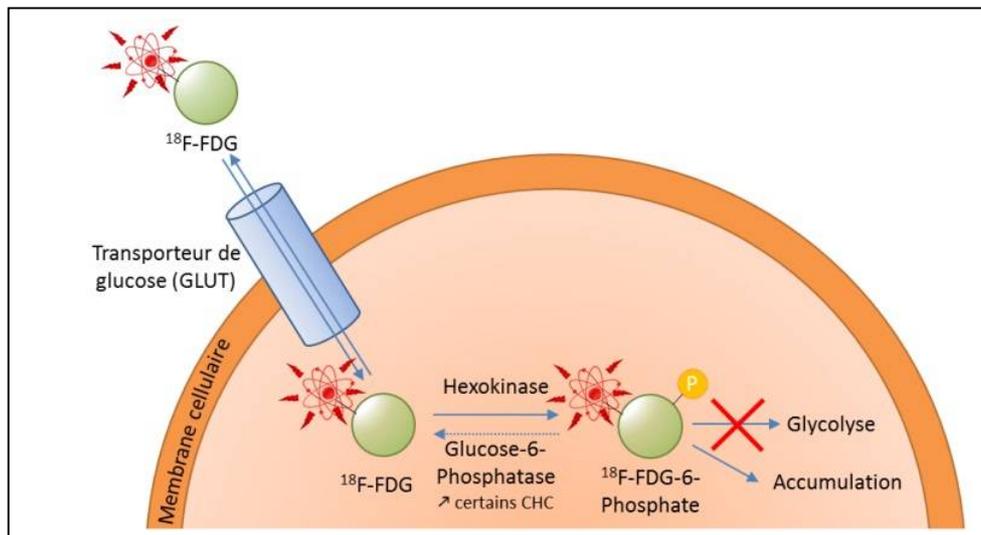


Figure 6: Schéma du mécanisme d'action ^{18}F –FDG. [62]

A ce moment le ^{18}F se désintègre en $^{18}\text{O}^-$ pour émettre un positon détectable par une caméra-TEP et par conséquent dresser une carte de fixation de ce radionucléide. Le $^{18}\text{O}^-$ récupère un proton, à partir du cation H_3O^+ du cytosol pour former une molécule de glucose-6-phosphate marquée à l'oxygène 18. Ce dernier n'est plus radioactif et il n'a aucun effet sur le reste du métabolisme de la molécule. L'élimination de ^{18}F -FDG est principalement rénale. [63]

Les indications de ^{18}F -FDG sont multiples et en croissance continue; à part son utilité en neurologie pour localiser les foyers épileptogènes lors d'une épilepsie temporaire partielle et en cardiologie pour la viabilité du myocarde après une atteinte ischémique, le domaine d'oncologie reste le terrain où la TEP va bien s'implanter comme un outil de diagnostic essentiel. La majorité des patients qui bénéficient de la TEP au FDG sont atteints de cancers bronchiques, de cancers des poumons, de cancers digestifs principalement du côlon, du pancréas, de l'estomac et de l'œsophage, de cancers de la région "tête et cou", de lymphomes, de mélanomes, de cancers testiculaires, ovariens et mammaires, de certains sarcomes et cancers osseux, et de certaines affections malignes plus rares. Les indications varient en fonction du stade de la maladie. La caractérisation et donc le diagnostic initial concerne les cancers pulmonaires où il est possible de différencier entre cancer et nodule bénigne. Le bilan initial d'un cancer déjà identifié et caractérisé par une biopsie concerne les cancers digestifs, mammaires, bronchiques et certains lymphomes et mélanomes. La recherche de récurrence après traitement curatif, concerne globalement les mêmes types de cancers. [58]

Bien que la TEP au FDG soit un examen sensible et performant pour de nombreux cancers, le FDG n'est pas un traceur spécifique. Son indication dans le cancer de prostate se limite à des très rares tumeurs neuro-endocrines prostatiques primitives. Le FDG peut se révéler peu sensible dans les pathologies néoplasiques qui ont un degré de malignité réduit. Ces tumeurs sont bien différenciées ou lentement

évolutives donc elles gardent un métabolisme glucidique proche de celui de leur tissu d'origine. Le carcinome prostatique est l'un de ces pathologies puisqu'il a une faible activité glycolytique. Ainsi que la haute concentration urinaire du FDG est responsable d'images de qualité moyenne à l'étage pelvien. Donc ce radiotracer a rapidement cédé la place à d'autres traceurs qui se sont avérés nettement plus performants pour révéler les lésions du cancer prostatique. [64]

1.3- Fluorocholine : ^{18}F -FCH

Le carcinome prostatique est constitué de cellules riches en métabolites de la choline. Cette concentration élevée résulte de l'altération du métabolisme de la choline avec une augmentation des phénomènes de pénétration intracytoplasmique et une hyperactivation de la choline kinase aboutissant à une rétention de la choline. Cette dernière étant un précurseur de la biosynthèse des phospholipides membranaires représente une molécule vectrice des radioéléments émetteurs de positons tels que le carbone 11 et le fluor 18. Le ^{14}C -choline n'est plus disponible à cause de sa courte demi-vie qui exige la disposition d'un cyclotron de production sur le site TEP. Alors que, la ^{18}F -choline ayant une longue demi-vie qui favorise son transport et sa commercialisation est disponible en routine clinique. Elle est commercialisée par le laboratoire pharmaceutique RIM pharma sous le nom de FLUOROCHOLINE RIM®. [65, 66]

1.3.1- Radiosynthèse

La synthèse de ^{18}F -FCH se fait en deux étapes : introduction du fluor-18 sur le dibromométhane puis son alkylation sur la choline. La production de ^{18}F et son extraction sous forme de fluorure ($^{18}\text{F}^-$) se fait de la même manière que le FDG. Une solution de dibromométhane dans l'acétonitrile est ajoutée au fluorure séché pour obtenir le ^{18}F -fluorobromométhane. Ce dernier doit être purifié du dibromométhane et du fluorure par distillation sur 3 cartouches de silice Sep-pak. La deuxième étape

consiste à mettre le ^{18}F -fluorobromométhane en réaction avec le diméthylaminoéthanol préalablement chargé sur une cartouche C-18. Le produit final ^{18}F -FCH est récupéré dans une cartouche échangeuse de cations (CM light échangeuse de cations). [67]

1.3.1- Pharmacocinétique

La distribution de ce radiotracer dans l'organisme, après son injection, est basée sur le passage à travers la membrane cellulaire grâce à un mécanisme dépendant d'un transporteur. La choline est phosphorylée par la choline kinase, puis la phosphorylcholine est transformée en cytidine diphosphate choline et ensuite incorporée à la phosphatidylcholine, un composant de la membrane cellulaire. La fluorochole présente 3 caractéristiques essentielles favorisant son utilisation en TEP. Premièrement son accumulation dans les cellules cancéreuses est extrêmement rapide, elle se fait dès la première minute, d'où l'intérêt de l'acquisition des images très tôt. Deuxièmement, cette accumulation est stable dans le temps avec une phase en plateau. Dernièrement, son excrétion urinaire commence 4 minutes après l'injection. Moins de 9% de l'activité injectée est excrétée dans l'urine au cours des 3 heures qui suivent l'injection. La concentration de la radioactivité du fluor 18 augmente rapidement dans le foie au cours des 10 premières minutes puis augmente lentement par la suite. Contrairement aux poumons dans lesquels la concentration reste faible. L'absorption la plus élevée est retrouvée dans les reins puis le foie, la vessie et la rate. En ce qui concerne la pharmacodynamique, la fluorochole ne présente aucune activité aux concentrations recommandées pour réaliser le diagnostic. [65, 68]

1.3.2- Indications

Les principales indications de la fluorochole reposant sur des travaux d'expérimentation fiables sont :

- La stadification initiale du cancer de la prostate chez les patients à haut risque.

- La localisation d'une récurrence locorégionale ou à distance d'un cancer de la prostate en cas d'élévation des taux sériques de l'antigène prostatique spécifique (PSA) après traitement.
- La localisation des lésions d'un carcinome hépatocellulaire bien différencié, la caractérisation de nodules hépatiques et/ou le bilan d'extension du carcinome hépatocellulaire, lorsque les autres modalités d'imagerie ne sont pas concluantes et/ou lorsqu'un traitement chirurgical ou une greffe est prévu.

Les indications basant sur d'autres éléments probables lorsque les conseils se fondent sur des avis d'experts et sont validés par des instances faisant autorité dans le cadre des cancers de la prostate sont :

- Guider les biopsies prostatiques en cas d'élévation de la concentration sérique de PSA et au moins une série de biopsies négatives.
- Faire le bilan d'une maladie à priori localisée lorsque la concentration initiale du PSA est élevée et/ou le score de Gleason est élevé (patients à haut risque métastatique).
- Intégrer au plan du traitement par radiothérapie dans l'étape initiale pour augmenter la dose délivrée sur certaines régions prostatiques.

Ces indications sont en cours d'étude. [68, 69]

1.3.3- Posologie et mode d'administration

L'activité pondérale recommandée chez l'adulte est de 4 MBq/Kg. Elle doit être adaptée en fonction de la masse corporelle du malade et du type de la caméra TEP utilisée. Pour les patients ayant une insuffisance rénale, aucune étude approfondie d'ajustement de la posologie n'a été réalisée. Néanmoins, la prudence doit dominer car il existe un risque accru d'exposition aux rayonnements. Une préparation du patient est

nécessaire ; d'abord il doit être à jeun pendant les 4 heures qui précèdent l'examen. Ceci afin de limiter l'apport de la choline qui va engendrer une compétition au niveau intracellulaire, ainsi que pour diminuer l'excrétion biliaire de la choline et donc la fixation digestive du traceur au cours de l'examen. Le repos musculaire n'est pas obligatoire. Mais une bonne hydratation est conseillée, associée à une vidange fréquente de la vessie avant et après l'examen, ceux-ci permettent de réduire l'exposition aux radiations et d'obtenir des images de qualité optimale. Ensuite, l'activité de la fluorocholine doit être mesurée immédiatement avant l'injection à l'aide d'un activimètre. L'acquisition des images se fait au niveau du bassin à l'aide d'une TDM ; une première série d'images dynamiques précoces est réalisée, suivie d'une acquisition chaque minute pendant 10 minutes pour visualiser la captation de la FCH au niveau de la prostate et des ganglions pelviennes sans être gêné par la fixation liée à l'élimination urinaire du radiopharmaceutique. Après l'examen, le patient est faiblement irradiant donc il doit éviter d'avoir un contact étroit avec les femmes enceintes et les jeunes enfants 12 heures après l'injection du radio-isotope. [68, 69]

1.3.4- Efficacité

Plusieurs études ont montré que ce radioélément est le plus performant dans la recherche des métastases osseuses du cancer de la prostate. La première étude qui concerne les patients ayant un cancer de la prostate métastatique est basée sur la comparaison entre la TEP à la fluorocholine et la TEP au fluorure de sodium. L'évaluation de la détection des métastases osseuses a donné comme résultat une spécificité de 99% pour la FCH et 93% pour le fluorure de sodium. La seconde étude inclut tous les patients qui ont un cancer de la prostate qu'il soit métastatique ou non. Elle est non comparative. Elle met en évidence les performances diagnostiques d'une TEP à la fluorocholine dans la détection et la localisation des métastases, donc elle estime la sensibilité à une valeur de 79% et la spécificité à 97%. La troisième étude permet la détermination de stade d'évolution du cancer par une TEP à la fluorocholine

chez les patients à risque intermédiaire ou à haut risque. Les paramètres utilisés pour évaluer la détection des métastases ganglionnaires pelviennes supérieures à 5mm de diamètre sont la sensibilité (Se), la spécificité (Sp), la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN). Ceux-ci ont été respectivement 66%, 96%, 82% et 92%. La quatrième étude a pour but de comparer la TEP à la FCH par rapport à la scintigraphie osseuse au technétium 99m au niveau de la détection des métastases de la colonne vertébrale chez les patients ayant un cancer de la prostate confirmé par biopsie et encore non traité par hormonothérapie. Les résultats ont été les suivants :

| | Se | Sp | VPP | VPN |
|-------------------------------|-----------|-----------|------------|------------|
| Scintigraphie | 50,8% | 82,2% | 86,4% | 42,9% |
| TEP à la fluorocholine | 84,7% | 91,1% | 95,0% | 74,9% |

La cinquième étude dont l'objectif était d'étudier l'impact de l'hormonothérapie par privation androgénique et le taux de PSA sur l'absorption de la fluorocholine, a montré que l'influence de l'hormonothérapie n'a pas été clairement précisée. Alors que la sensibilité de l'examen augmente de manière significative avec le taux de PSA. La sixième étude est basée sur la comparaison entre la TEP à la fluorocholine et l'IRM en ce qui concerne les performances diagnostiques chez les patients ayant une prostatectomie ou un curage ganglionnaire. Lors de l'analyse par site ganglionnaire, les résultats pour chaque examen sont les suivants :

| | Sp | Se | VPN | VPP |
|-----------------------------|-----------|-----------|------------|------------|
| TEP/TDM à la choline | 98% | 56% | 98% | 56% |
| IRM | 99% | 17% | 97% | 33% |

La dernière étude n'avait pas comme but d'obtenir les performances diagnostiques de l'examen mais de mettre en évidence son utilité clinique et surtout son impact sur la prise en charge et le pronostic des patients. Ceci constitue aussi un critère essentiel dans l'évaluation de l'apport d'un test destiné au diagnostic. Les

auteurs ont conclu que cette technique présente un intérêt sur la prise en charge thérapeutique des patients uniquement lorsque $PSA > 4 \text{ ng/ml}$ et celle-ci a permis de confirmer l'absence de métastases dans cette sous-population de patients lorsqu'un traitement local de récupération était envisagé. [70]

1.3.5- Contre-indications et effets indésirables

La FCH est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Et puisqu'elle a des indications en dehors du cancer de la prostate donc elle peut être administrée à la femme en âge de procréer. Dans cette situation, il faut vérifier que la patiente n'est pas enceinte car la grossesse est une contre-indication absolue. De même pour l'allaitement qui doit être suspendu, pendant au moins 12h et le lait produit pendant cette période doit être tiré et jeté. En ce qui concerne les effets indésirables, aucun problème n'a été observé à ce jour parce que la quantité de substance à administrer est très faible. Le seul risque réside dans l'exposition aux rayonnements ionisants qui peuvent engendrer des mutations responsables de déficiences héréditaires ou des cancers. La dose efficace est de 5,6mSv lors de l'administration de l'activité maximale recommandée de 280MBq (4MBq/kg pour un sujet de 70kg). Par conséquent, la probabilité de survenue de ces effets indésirables est faible, ainsi que le surdosage. Mais au cas où la dose de radiation délivrée est suspectée élevée, l'élimination rénale doit être augmentée au maximum par une diurèse forcée avec des mictions fréquentes. [68]

1.3.6- Limites

La TEP à la fluorocholine indiquée dans le diagnostic du cancer de la prostate présente des limites. D'ailleurs, l'élimination urinaire est rapide pouvant gêner l'interprétation du pelvis et en particulier de la prostate. D'autant plus que le diagnostic peut être faussement positif du fait que toute fixation de la choline n'est pas forcément liée au carcinome prostatique. D'autres cellules peuvent fixer la choline que ça soit au niveau hépatique qui est caractérisé par la présence des carcinomes

hépatocellulaires et des lésions hépatiques bénignes telles que les adénomes et les hyperplasies nodulaires ou au niveau ganglionnaire dont les fixations peuvent résulter d'une simple inflammation comme dans le cas des ganglions médiastinales. L'inflammation de la prostate provoque aussi l'hyperfixation de la choline donnant à son rôle un résultat faussement positif. [65]

1.3.7- Précautions d'emploi

Pour que l'administration de la fluorocholine soit bénéfique, elle doit répondre à certaines précautions, parmi lesquelles la justification de l'exposition aux rayonnements par un bénéfice qui dépasse le risque. Ceci est réalisé par l'administration de la plus faible dose permettant l'obtention du diagnostic. Ainsi que le volume maximal de la solution à injecter ne doit pas dépasser 10ml. Puisque l'excipient à effet notoire qui peut être présent est le sodium donc il faut le prendre en considération chez les patients ayant un régime hyposodé. Les précautions à tenir concernent aussi la radioprotection vis-à-vis du personnel soignant qui doit utiliser une enceinte blindée spécifique aux médicaments radiopharmaceutiques émetteurs de positons lors du stockage et de manipulation des solutions de la FCH. La gestion des déchets doit être aussi basée sur l'élimination de l'aiguille utilisée dans un récupérateur d'aiguilles et le dispositif de perfusion dans un fût blindé réservé au matériel biologiquement contaminé. Les flacons et les seringues doivent être stockés un certain temps jusqu'à ce que leur activité atteint une valeur autorisée pour l'élimination. [68, 69]

1.3.8- Interactions médicamenteuses

La fluorocholine comme tout médicament peut avoir des interactions médicamenteuses. On peut citer :

- La diminution de la fixation prostatique néoplasique de la FCH causée par les antimétabolites tels que paclitaxel et docetaxel ainsi que la colchicine peut donner des résultats faussement négatifs.

Généralement, le PSMA se localise dans l'épithélium apical de la prostate saine est non pas à l'épithélium basal. Alors que la prolifération cellulaire maligne du tissu prostatique se caractérise par une surexpression du PSMA quelles que soient les cellules concernées. D'autre part, cet antigène peut être exprimé physiologiquement au niveau de l'intestin grêle, des reins, des glandes salivaires et des astrocytes du système nerveux central. Le PSMA qui se trouve au niveau des astrocytes est déjà défini et appelé NAALADase. Enfin, la surexpression du PSMA s'observe également dans les cellules endothéliales des néovascularisations tumorales de certains cancers solides comme le cancer du côlon, du rein, du sein et dans certains sous-types de cancer de la vessie. [71]

Le PSMA étant une enzyme appartenant au groupe glutamate carboxypeptidase, a un rôle physiologique encore mal connu. Son activité enzymatique dépend du métabolisme des folates et son site de liaison qui se situe dans la partie extracellulaire contient deux ions zinc. Il a une grande affinité pour le glutamate et les structures apparentées de façon à ce que la plupart de ses ligands naturels comportent un glutamate dans leur partie C-terminale. La liaison d'un ligand au PSMA entraîne son internalisation puis sa rétention dans le lysosome ou sa libération dans le cytoplasme.

Le PSMA a pu être sélectionné comme une cible idéale pour l'imagerie TEP du cancer de la prostate suite aux caractéristiques suivantes :

- Son expression dans les tissus normaux est faible par rapport aux cellules cancéreuses prostatiques (100 à 1000 fois moins).
- Il est fortement exprimé dans les cancers de haut grade, les formes métastatiques et les cancers résistants à la thérapie antihormonale puisque son expression est corrélée au score du Gleason.
- Il possède un large domaine extracellulaire qui rend le ciblage possible avec des ligands différents.

- Son domaine intracellulaire comporte un motif d'internalisation permettant le piégeage de grandes quantités du radiotraceur dans la cellule tumorale, ce qui engendre l'amélioration de la performance de l'imagerie.
- Il est présent dans plus de 90 % des cancers prostatiques.

Ces caractéristiques font du PSMA une cible intéressante, particulièrement pour le développement de petites molécules radiomarquées qui ont globalement une clairance plasmatique rapide et un bruit de fond faible. [72, 73]

1.4.2 – Développement des traceurs ciblant le PSMA

Dès les années 1980 des radiotraceurs ciblant le PSMA ont été développés. Il s'agissait au début d'anticorps monoclonaux marqués avec certains radioisotopes. Parmi ces radiotraceurs, l'anticorps 7E11 (Capromab) marqué à l'Indium-111 qui avait des inconvénients ; principalement la reconnaissance d'un épitope de la partie intracellulaire du PSMA. Ceci a engendré un mauvais ciblage des cellules vivantes. Une seconde génération d'anticorps qui cible le domaine extracellulaire du PSMA, a été développée dans le but d'améliorer la fixation à des cellules tumorales vivantes. L'étude effectuée sur l'un de ces anticorps conjugué avec du DOTA et marqué à l'¹¹¹In a donné des résultats satisfaisants en ce qui concerne la détection des métastases osseuses du cancer de la prostate. Mais, l'efficacité des anticorps en tant que MRP à visée diagnostique reste limitée à cause de la clairance des tissus non spécifiques qui est lente. Cette dernière engendre un bruit de fond important qui nécessite dans certains cas plusieurs jours entre l'injection et l'acquisition des images. Pour remédier à ce problème, il faut essayer d'employer des radioisotopes de longue demi-vie tel que le ⁸⁹Zr. En plus les anticorps sont caractérisés par une grande taille responsable de la mauvaise pénétration au sein de la cellule tumorale. Donc la meilleure solution c'est l'administration de fragments d'anticorps. [71, 72]

L'étude des substrats naturels qui se fixent sur la NAALADase des astrocytes a permis de mettre en évidence des sites de fixation utiles pour développer des molécules ligands ou inhibiteurs du PSMA. Ces inhibiteurs peuvent être classés dans 3 groupes : les inhibiteurs phosphorés, les inhibiteurs soufrés et les inhibiteurs à base d'urée. Ces derniers ont une très forte affinité et une très forte spécificité pour le PSMA ainsi qu'une internalisation rapide dans les cellules cancéreuses. Plusieurs équipes ont travaillé ces dernières années spécifiquement sur les molécules inhibitrices à base d'urée marquées avec différents radio-isotopes comme le Gallium 68 et le fluor 18. [73]

1.4.3 – Propriétés des traceurs ciblant le PSMA

1.4.3.1- ⁶⁸Ga-PSMA-11

La molécule la plus étudiée est formée de deux acides aminés, lysine et glutamate, réunis par un motif urée (Lys-NH-CO-NH-Glu). Cet inhibiteur du PSMA couplé à l'HBED-CC, chélateur puissant du Ga³⁺, et marqué au ⁶⁸Ga présente une accumulation importante dans les cellules tumorales y compris les petites métastases. Le motif Lys-urée-Glu et l'HBED-CC sont liés par l'acide 6-aminohexanoïque qui joue le rôle d'espacement des deux parties de la molécule afin que l'une ne perturbe pas la fonction de l'autre. La molécule finale de ⁶⁸GaPSMA-11 présente alors une masse molaire de 1013,69g/mol. L'HBED-CC est un chélateur très efficace vis-à-vis du Gallium 68 puisqu'il a une très bonne stabilité thermodynamique et une haute inertie cinétique. Ces deux propriétés lui attribuent de puissantes capacités de complexation du gallium et une excellente stabilité au sein de l'organisme. En plus, l'association de l'inhibiteur de PSMA avec l'HBED-CC amène une partie lipophile au traceur grâce à ses cycles aromatiques qui garantissent une interaction avec le PSMA plus durable et avec une plus forte affinité. L'HBED-CC, par sa nature cyclique, a aussi la possibilité de former trois isomères lorsqu'il complexe le gallium. Les études ont montré qu'il y a 3 paramètres qui peuvent influencer la formation de ces isomères et leurs proportions. Il s'agit de la température, le pH et la concentration des réactifs.

L'élévation de la température à 100°C lors d'un radiomarquage à pH 4 permet d'obtenir l'isomère le plus stable thermodynamiquement en proportion majoritaire, contrairement à une réaction à température ambiante où il ne présente que 50% du mélange. A part la capacité élevée de la fixation du gallium et la grande stabilité au niveau de l'organisme, s'ajoute deux propriétés importantes du chélateur HBED-CC qui sont la liaison spécifique au PSMA et l'internalisation du radioélément au sein de la cellule tumorale. Ces deux caractéristiques sont indépendantes des proportions des isomères. Dans le but de mettre en évidence ces propriétés, des études ont été effectuées permettant la comparaison entre l'HBED-CC et le chélateur DOTA qui peut aussi à son rôle complexer le Gallium 68. Les travaux de radiomarquage du ^{68}Ga -PSMA-11 contenant l'HBED-CC ont été réalisés dans les conditions suivantes : pH 4,2 à température ambiante, 0,1nmol de PSMA-11 et 50-100MBq de ^{68}Ga . Ils ont donné un rendement de 99% en moins d'une minute. Afin d'avoir le même rendement avec l'inhibiteur couplé au DOTA, les conditions de marquage ont été changées. La température s'est élevée à 80°C et la concentration du précurseur est arrivée à 1nmol incubée pendant deux minutes. Dans cette étude la constante de dissociation du complexe enzyme-inhibiteur (k_i) qui exprime l'affinité a été évaluée sur une souche cellulaire d'une métastase ganglionnaire du cancer de la prostate. Le résultat de 12 nmol/L pour le ^{68}Ga -PSMA-11 a prouvé une affinité supérieure à la molécule associée au DOTA qui a marquée 37,6 nmol/L. Finalement dans cette étude, le ^{68}Ga -PSMA-11 a également montré moins d'absorption non spécifique sur une lignée de cellules prostatiques n'exprimant pas le PSMA. Physiologiquement, ce médicament radiopharmaceutique s'accumule dans les glandes salivaires, le foie, l'intestin grêle proximal, la rate et les voies urinaires. Pourtant, L'absorption a été faible dans les tissus adipeux rétropéritonéaux, dans le tissu lymphatique et dans les os qui sont considérés comme des localisations à risque plus élevé pour les métastases du cancer de la prostate. A ce jour, le ^{68}Ga -PSMA-11 n'a pas réussi à avoir une AMM pour certaines raisons économiques et logistiques. Ce qui a poussé les chercheurs à s'intéresser plus aux radiotraceurs PSMA marqués au ^{18}F . [73]

1.4.3.2 ^{18}F -PSMA-1007

Ce MRP présente des avantages par rapport au ^{68}Ga -PSMA-11 en ce qui concerne la production, le transport et la manipulation. Le ^{18}F -PSMA-1007 peut être produit sur place à l'aide d'un cyclotron. Alors que le ^{68}Ga -PSMA-11 nécessite un générateur de Gallium 68 qui a un faible rendement et un coût très élevé. Il n'existe pas de kit simple de radiosynthèse ce qui rend ce type de radiomarque très rare dans les services de médecine nucléaire. Il est réalisé exceptionnellement dans un cadre d'une autorisation temporaire dans le cas d'une rechute biologique lorsque la TEP-choline est négative. Le ^{18}F -PSMA-1007 a une demi-vie plus longue par rapport au ^{68}Ga -PSMA-11 (110 min vs 68 min). Il est donc possible de le transporter sur une certaine distance, par exemple vers les hôpitaux externes et les centres de réalisation de la TEP. Sa diffusion commerciale peut être envisagée comme celle du ^{18}F -FDG. En plus, Les premiers travaux expérimentaux ont montré un excellent contraste image, supérieur à celui du ^{68}Ga -PSMA.

En tenant compte des différences concernant la fabrication et le transport entre les deux MRP, il existe une incitation économique pour l'utilisation d'un radionucléide ou d'un autre. Les hôpitaux avec un nombre restreint de patients atteints d'un cancer de la prostate et sans cyclotron sur place pourraient opter pour des radiotraceurs ^{68}Ga -PSMA produits avec un générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, car l'acquisition d'un cyclotron demande un grand investissement financier et organisationnel. Alors que les hôpitaux qui ont un nombre élevé de patients à traiter et un cyclotron sur place, choisiront en principe le ^{18}F -PSMA comme traceur de choix en raison des coûts marginaux décroissants. [74, 75] Au Maroc, le ^{18}F -PSMA-1007 est en cours de développement vu ses avantages en essayant d'avoir une AMM.

1.4.4– Indications des traceurs ciblant le PSMA

Les études qui s'intéressent à l'évaluation des traceurs PSMA comme étant des MRP utiles pour établir le bilan d'extension sont limitées, ainsi que les résultats sont hétérogènes. Néanmoins, la comparaison de la TEP-PSMA/TDM à l'IRM pour diagnostiquer les métastases ganglionnaires lymphatiques a été réalisée sur un groupe de 130 patients présentant un risque intermédiaire à élevé de cancer de la prostate. Ces patients ont subi une adénectomie lymphatique et les résultats ont été obtenus en se référant à l'examen histologique des tissus. Ils ont été comme suit : une sensibilité de 66% pour le TEP-PSMA/TDM contre 44% pour l'IRM et une spécificité de 99% pour le TEP-PSMA/TDM contre 85% pour l'IRM. Le dépistage des métastases osseuses qui est aussi un critère essentiel pour la validation de cette méthode a été basé sur la comparaison avec la scintigraphie osseuse planaire. Sachant que cette dernière reste limiter par rapport à la TEMP couplée à la TDM qui est plus performante. Mais dans tous les cas, la TEP-PSMA a marqué une sensibilité supérieure à 98%. Dans le but de renforcer l'utilité de la TEP-PSMA dans le bilan pré-thérapeutique du cancer de la prostate, Hofman et al a présenté un exemple d'un patient âgé de 70 ans ayant un adénocarcinome prostatique classé selon l'échelle de Gleason (4 + 5). L'imagerie conventionnelle par TDM et IRM de la région pelvienne et la scintigraphie osseuse n'ont montré aucune possibilité d'avoir des métastases, contrairement à l'imagerie TEP avec des traceurs PSMA qui a révélé, en plus de la localisation primaire au niveau de la prostate, une métastase de la côte et un ganglion métastatique infracentimétrique. Ceci a permis de changer le traitement en remplaçant la prostatectomie radicale qui a été prévue par l'hormonothérapie.

La deuxième indication de l'imagerie TEP-PSMA qui est le diagnostic des récurrences semblait plus intéressante. Elle a fait l'objet de 16 études comportant 1309 patients. La prise en charge des récurrences du cancer de la prostate s'appuie sur le dosage de PSA puisqu'il estime la probabilité du retour et de la propagation de la

tumeur et il évalue l'efficacité du traitement qui est souvent à base d'hormonothérapie. Sauf que la détection des lésions grâce à des techniques d'imagerie évoluées peut favoriser un traitement local, ce qui est l'enjeu des nouveaux traceurs-PSMA qui ont donné un résultat positif sur 76% des patients en récurrence biologique. Suite à la comparaison des données avec l'examen histologique, la sensibilité de la TEP-PSMA/TDM dans cette indication a été 80% et la spécificité 97%. La possibilité de détecter une récurrence apparaît en lien étroit avec le taux de PSA, la preuve c'est que l'examen TEP-PSMA/TDM était positif pour 42% des cas qui ont un taux de PSA compris entre 0-0,2ng/mL, 58% des cas pour PSA : 0,2-1ng/mL, 76% des cas pour PSA : 1- 2ng/mL et 95% des cas pour PSA >2ng/mL.

La TEP à la fluorocholine précédemment étudiée a montré des résultats satisfaisants mais la TEP au PSMA reste la meilleure en termes de détection des récurrences. Ceci est prouvé par une étude incluant 38 patients en récurrence biologique. Ces patients ont subi les deux examens : TEP-choline et TEP-PSMA. Sur 26 patients ayant au moins un test positif, 25 l'étaient avec la TEP-PSMA et 12 avec la TEP-choline. Au total, la TEP-PSMA a identifié 59 lésions alors que la TEP-choline n'a identifié que 29. D'autres données ont confirmé que les patients qui ont un taux de PSA inférieur à 0.5ng/mL, ont la probabilité de 49% pour détecter les récurrences par une TEP-PSMA. Alors que la TEP-choline ne dépasse pas 20%. Cet avantage est considéré le plus important puisqu'il confirme une sensibilité élevée en cas de faibles taux de PSA et par la suite une localisation précoce de toute prolifération incontrôlable.

La 3^{ème} indication de la TEP-PSMA est la planification de la radiothérapie. Ainsi, toute précision apportée par cet examen peut entraîner des changements concernant la stratégie thérapeutique de type escalade de dose, modification des volumes cibles, et prise en charge des oligo-métastases. La TEP-PSMA effectuée avant la radiothérapie, est à l'origine d'un changement des champs d'irradiation dans 26,5 à 33,3 % des cas alors que la TEP-choline dans 12,5 à 28,5 % des cas. En rechute, la TEP-PSMA est

responsable des modifications de la planification dans 34,5 à 87 % des patients et la TEP-choline dans 13,5 à 81 % des patients. La TEP-PSMA a un impact chez 37 % des patients N0 en imagerie standard, qui aurait eu une radiothérapie centrée sur la prostate, et chez 16,5 % des patients pour lesquels une radiothérapie comprenant les aires ganglionnaires était programmée. De plus elle rattrape 5,5% de patients oligo-métastatique.

La TEP-PSMA pourrait avoir d'autres applications potentielles, on peut citer le ciblage de biopsies chez les patientes qui ont une forte suspicion de cancer de la prostate et pourtant la première série de biopsies a été négative. Ainsi que la surveillance et le suivi des traitements systémiques en cas des cancers métastatiques. Sauf que la privation androgénique peut perturber l'expression du PSMA qui va augmenter après l'initiation du traitement puis diminuer dans le reste du temps. Elle ne va reprendre son expression potentielle que lorsque la tumeur devient résistante à la castration. La seconde limite c'est que 5% de tous les cancers de la prostate n'expriment pas du PSMA d'une manière suffisante pour être détectés. De même pour les situations métastatiques avancées qui tendent à diminuer l'expression du PSMA. La troisième limite se manifeste dans le bruit de fond considérable au niveau du foie qui empêche la révélation des métastases hépatiques.

L'examen TEP-PSMA se déroule à peu près comme l'examen précédent de la TEP-choline avec quelques différences comme l'absence de l'obligation d'être à jeûn et le rythme d'acquisition des images qui se passe entre 60 et 100 minutes après l'administration IV de la dose allant de 1,8 à 2,2 MBq /kg. Si ces images prises 1h après l'injection sont douteuses, il est possible de refaire une nouvelle acquisition des images 3 à 4 heures après l'injection parce que la fixation du traceur sur le PSMA augmente avec le temps en parallèle de son élimination des tissus sains environnants.

[66, 73]

Le PSMA n'a pas servi uniquement dans l'imagerie nucléaire pour identifier les cellules cancéreuses mais également dans le traitement d'une manière ciblée tout en minimisant les effets indésirables. Cette nouvelle approche médicale qui s'ouvre au développement simultané des aspects diagnostic et thérapeutique est appelée la théranostique.

1.5- ¹⁸F-Fuciclovine

Ce MRP marqué au Fluor 18 a été récemment approuvé par la FDA puisque la FCH n'est pas disponible aux États-Unis. Il est également commercialisé en Europe et en France après avoir une AMM limitée à la rechute biologique à partir de l'année 2018. Les travaux sur ce radiopharmaceutique sont très limités. L'étude la plus importante concerne 596 patients en rechute biologique dont la confirmation histologique n'a été approuvée que chez 143 patients avec un taux de faux positifs de 16,8 % et de faux négatifs de 16,5 % (sensibilité 62,7 % ; spécificité 69,9 % par lésion). [75]

1.6- L'apport de la TEP dans la prise en charge du cancer de la prostate par rapport aux techniques conventionnelles

La TEP grâce à ses traceurs qui sont caractérisés par une grande spécificité permet de mieux visualiser et délimiter les lésions cancéreuses intraprostatiques de façon très précise avec un excellent contraste image. Ainsi qu'elle permet mieux détecter les tumeurs agressifs de haut grade parce qu'il existe une corrélation entre l'intensité de captation et le grade de la tumeur. La TEP-choline et la TEP-PSMA peuvent être utiles pour établir un bilan d'extension qui est indispensable pour la stadification de la maladie. Donc, ils présentent un intérêt chez les patients à haut risque pour la détection des adénopathies ou des métastases osseuses situées hors du territoire de curage, la recherche d'oligo-métastases ou l'exclusion de lésions osseuses.

La visualisation des sites de récurrences à un stade très précoce est l'un des apports de la TEP. Elle contribue ainsi à la re-stadification qui est cruciale pour commencer le plus tôt possible un traitement de rattrapage. A cela s'ajoute le rôle de la TEP dans la planification de la radiothérapie. En prise en charge initiale, lorsque la TEP est effectuée avant l'irradiation elle peut engendrer des modifications des champs d'irradiation. En rechute, la TEP réoriente la stratégie de radiothérapie. Dernièrement, la TEP participe dans l'évaluation précise des thérapies systémiques (hormonothérapie, chimiothérapie, immunothérapie) afin de prévoir l'efficacité qui est recherché pour augmenter l'espérance de vie, mais également d'évaluer la toxicité et la résistance à la castration pour interrompre toute thérapie inutile.

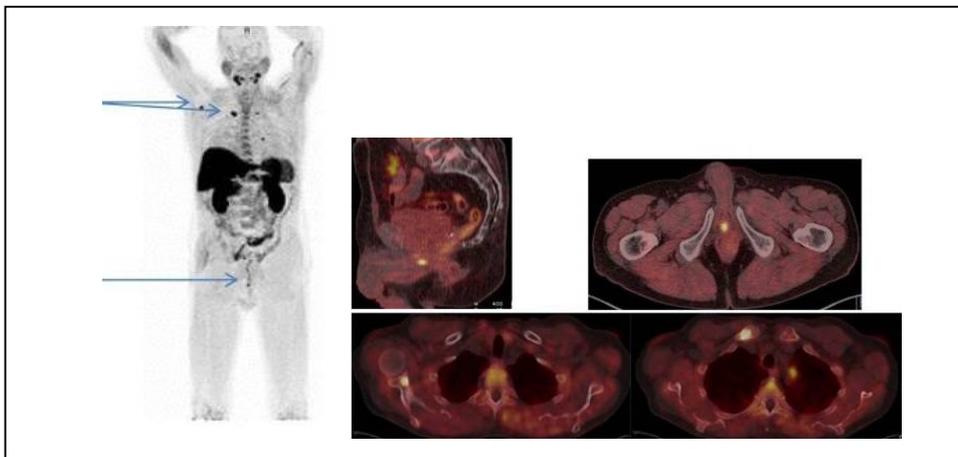


Figure 8 : TEP-choline/TDM montrant des oligo-métastases avec 2 foyers osseux (clavicule et scapula droits) et 1 foyer dans le bulbe pénién. [75]

La TEP est une technique d'imagerie fonctionnelle, contrairement au scanner dont le critère d'évaluation est le RECIST 1.1 qui présente plusieurs limites surtout au niveau de l'os : l'élévation de la densification osseuse peut être mal interprétée comme progression. La scintigraphie osseuse connaît aussi des limites à cause des lésions osseuses qui peuvent demeurer fixantes même si elles sont répondeuses, et la progression ne doit pas être confondue avec un aspect de flare up. L'IRM corps entier a fait l'objet d'un consensus avec l'élaboration de critères de recommandations (MET-RADS-P), mais peu de centres peuvent réaliser cet examen.

La TEP-choline a récemment été proposée comme outil d'évaluation thérapeutique précoce supérieur aux autres techniques d'imagerie, en association avec le taux de PSA. Une augmentation du PSA correspond à une bonne exactitude à la progression, mais une régression du taux de PSA n'est pas toujours indice d'une réponse homogène des lésions. La TEP-choline permet une meilleure détermination des lésions qui restent actives sous traitement et par conséquent elle détecte les foyers résistants. Cette évaluation permet d'envisager des thérapies complémentaires des lésions non répondeuses ou de basculer sur une autre thérapie systémique. Pour conclure, la TEP-choline apparaît plus fiable que le taux de PSA. Elle est considérée comme un facteur pronostique à part entière sur la survie sans progression et la survie globale, aussi bien chez les patients en rechute biologique après traitement initial curatif que chez les patients sous privation androgénique. [66]

La TEP est une technique d'imagerie très chère qui n'est pas remboursée par l'Assurance Maladie Obligatoire (AMO). Le coût de l'examen uniquement est 8000 dhs alors que le MRP est dans les alentours de 5000 dhs. En France et à titre comparatif, l'examen coûte 1100 euros. Cependant, les études portant sur l'évaluation médico-économique de la TEP ont montré que le rapport coût-efficacité et coût-utilité se situent dans la fourchette acceptable. La haute précision de stadification et la meilleure adaptation au traitement contribuent forcément à la réduction des coûts totaux du traitement. Par exemple, la détection des métastases occultes conduit à l'annulation de la prostatectomie qui est une intervention coûteuse. De même pour le changement de la dose de radiothérapie se traduit par des économies très importantes. La TEP s'est avérée très rentable en réduisant les coûts du programme de soins de santé publique. [76]

2- Radiopharmaceutiques utilisés dans le traitement du cancer de la prostate

2.1- Radiothérapie interne vectorisée

La radiothérapie interne vectorisée (RIV) permet une irradiation systémique la plus sélective possible des lésions métastatiques de cancers avec un effet tumoricide tout en limitant l'irradiation des tissus sains. La radiothérapie vectorisée utilise des médicaments radiopharmaceutiques à tropisme tumoral constitués de molécules vectrices qui ont une grande affinité vis-à-vis aux structures cibles marquées par des radionucléides de thérapie donc émetteurs de particules β^- ou α . [77] Dans le cas du cancer de la prostate, la structure cible qui a suscité une attention particulière est le PSMA qui est déjà mis en évidence au moyen de la tomographie par émission de positons. L'imagerie moléculaire préalablement requise constitue le premier pas dans le chemin du traitement personnalisé. Lorsque la cartographie révèle une fixation tumorale suffisante et une biodistribution adéquate à la limitation d'irradiation aux tissus sains, il ne reste qu'étudier la dosimétrie pour traiter le patient avec le même vecteur anti-PSMA. Cette contraction de « thérapie » et « diagnostic » constitue la théranostique qui est une arme puissante ayant le potentiel de révolutionner le traitement du cancer. Elle est efficace parce qu'elle permet de voir ce que l'on traite et de traiter ce que l'on voit. En plus, elle apporte plusieurs bénéfices parmi lesquels la sélection des patients mieux réceptifs au traitement, l'adaptation de la posologie, la sécurité élevée pour les patients, le suivi de la réponse de chaque patient et la réduction des coûts de santé publique en évitant les traitements inutiles.

Mohamad HAIDAR, maître de conférences en radiologie clinique au département de radiologie de l'Université américaine du Centre médical de Beyrouth (Liban) est convaincu par les bénéfices que la théranostique peut apporter. Il a présenté le cas d'un patient âgé de 82 ans qui souffre d'un cancer de la prostate métastatique atteignant les nœuds lymphatiques et les os. Il a dit : « nous avons essayé plusieurs traitements sans succès, puis nous sommes tournés vers la théranostique. Après avoir administré deux doses d'antigène membranaire prostatique spécifique (PSMA) marqué

au Lutétium 177, nous avons constaté une forte diminution du nombre de lésions tumorales suivie d'une rémission quasi-totale après l'administration d'une dose supplémentaire d'un autre radiopharmaceutique, l'Actinium 225, également un PSMA ». Il précise qu'il s'agit seulement de résultats préliminaires et qu'il reste beaucoup à faire pour bien comprendre l'impact et le champ d'application potentiel de la théranostique. [78]

Comme la structure cible est un antigène donc le vecteur ne peut être qu'un anticorps ou un dérivé d'anticorps qui font appel à la radio-immunothérapie. Cette dernière repose sur la combinaison entre un anticorps et un radionucléide pour former un médicament très spécifique qui permet de traiter la pathologie sans intervenir dans les voies métaboliques mais juste en s'impliquant dans les mécanismes immunitaires. Les anticorps sont des vecteurs idéaux pour le ciblage, car ils ne vont traverser aucune barrière biologique sauf s'ils sont spécifiques d'un antigène qui va faciliter leur internalisation au sein de la cellule malade. De nombreux obstacles techniques ont dû être levés parce que ces produits constituent le sommet de la complexité d'un médicament. Ils sont soumis à la fois aux contraintes d'obtention des produits de qualité pharmaceutique, aux obligations liées à l'utilisation de matière biologique d'origine animale ou humaine, et au respect de tous les aspects sécuritaires contraignants du nucléaire. Les anticorps polyclonaux d'origine animale ont cédé la place aux anticorps chimériques humanisés et on s'oriente de plus en plus vers la production d'anticorps monoclonaux d'origine humaine modifiés. Ceci est fait pour éviter les réponses anormales comme la génération d'anticorps anti-souris (HAMA-human anti-mouse antibody). Les techniques de radiomarquage de ces molécules ne ciblent pas une fonction précise, mais s'assurent d'une fixation du radio-isotope dans une partie de la macromolécule qui n'interfère pas avec la zone qui sert à la reconnaissance de l'antigène. La chimie de marquage est aujourd'hui au point, et dans la pratique il est possible de coupler presque n'importe quel type d'isotope sur

n'importe quel anticorps sans perdre les propriétés biologiques de cet anticorps. La période de tâtonnements à la recherche du radio-isotope idéal semble toucher à sa fin et quelques radionucléides tels que le Lutétium 177 et l'Actinium 225 qui sont gardés pour leur chimie, la facilité de leur production, l'aspect sécuritaire et dosimétrique et surtout les caractéristiques physiques telles que leur période et leur énergie. Quelques autres isotopes sont encore proposés et étudiés par les chercheurs comme l'Yttrium 90. [79]

Au début, la radiothérapie vectorisée a été basée sur l'utilisation des anticorps anti-PSMA, surtout l'anticorps J591 qui a donné des réponses biologiques favorables. Le taux de PSA qui est le principal indicateur a prouvé une relation dose-effet même s'il n'y avait pas de réponses objectives sur les lésions mesurables. L'inconvénient qui a empêché la poursuite des études est la toxicité au niveau de la moelle osseuse qui a pu atteindre le grade 4 avec des activités maximales tolérées de 2.775 GBq/m². Le taux des patients touchés a été important : 46.8% avaient une thrombopénie et 25.5% une neutropénie. Il était donc nécessaire de chercher des molécules ligands du PSMA plus petites pour réduire le temps de résidence dans la circulation sanguine et le tropisme médullaire et augmenter la pénétrabilité tumorale. [3]

Le radioligand qui a tiré l'attention de plusieurs chercheurs est le ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Les premiers résultats sur le traitement ont été publiés en 2016. Une analyse sur 30 patients a montré une réponse de PSA pour 21 patients dont 13 ayant présenté une diminution du PSA de plus de 50%. Ce radiotraceur entraîne un bruit de fond similaire à l'anticorps précédent ou légèrement supérieur. Ses effets indésirables se limitent à une hématotoxicité légère qui favorise la répétition du traitement jusqu'à progression. Généralement, les activités administrées ne dépassent pas 7.4GBq, dans ce cas l'hématotoxicité de grade 3 concerne moins de 10% des patients. En ce qui concerne la fixation rénale physiologique, elle est élevée. Cependant, il n'a jamais été rapporté une insuffisance rénale de grade supérieur à 2. Une xérostomie modérée et transitoire est

signalée chez 10% des patients malgré l'utilisation de gargarisme de jus de citron. Des nausées et des vomissements qui apparaissent souvent quelques heures après l'injection, peuvent être calmés par l'utilisation des antiémétiques. Ils résultent probablement de la fixation physiologique sur l'intestin grêle. Dans la même étude, la survie globale moyenne s'élevait à 60 semaines chez les patients ayant reçu divers traitements au préalable. Sur la base de ces résultats, la molécule a été mise sous licence en 2017. [80, 81]

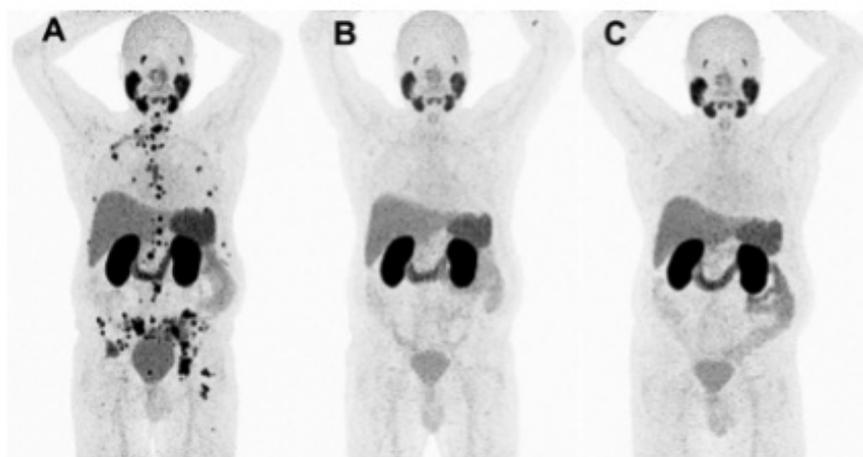


Figure 9: Cas d'un patient de 63 ans avec un CPRC. [80]

- A- Image de PET/TDM au ^{68}Ga -PSMA avant le traitement par radioligand PSMA.
- B- Image de PET/TDM au ^{68}Ga -PSMA 8 mois après le traitement par radioligand PSMA montre une rémission complète du cancer.
- C- Image de PET/TDM au ^{68}Ga -PSMA 30 mois après le traitement par radioligand PSMA montre une régression complète persistante des métastases.

Des études prospectives de phase II sont effectuées par Von Eyben. Elles sont basées sur la comparaison entre la thérapie par ^{177}Lu -PSMA-617 et un autre traitement de 3^{ème} ligne des cancers de la prostate métastatiques et réfractaires à la castration en terme d'efficacité. Une réponse biologique avec une baisse d'au moins 50% du taux de PSA est observée chez 49% des patients traités par ^{177}Lu -PSMA-617 contre 22% des

patients traités par un traitement de 3^{ème} ligne. Une rémission objective plus importante de l'ordre de 31/109 (28.4%) pour le premier groupe qui a reçu le ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, contrairement au deuxième groupe qui n'a pas dépassé 43/275 (15.6%). La moyenne de survie est plus élevée pour le 1^{er} groupe mais d'une manière non significative : 14 mois contre 12 mois. Pour ce qui est des effets indésirables sévères provoquant la discontinuité du traitement sont absents chez le 1^{er} groupe alors que le 1/3 du 2^{ème} groupe souffre de ces effets secondaires. [82] Après ces résultats encourageants, des études de phase III doivent confirmer à grand échelle que la diminution du PSA apporte un bénéfice clinique et un avantage de survie. Un recrutement des patients est établi dans le cadre d'une étude prospective, multicentrique et multinationale. Les critères de sélection sont essentiellement un cancer de la prostate métastatique et hormono-réfractaire qui a subi une chimiothérapie à base de taxane, un traitement hormonal de nouvelle génération et une TEP au ⁶⁸Ga-PSMA positive. Les critères d'évaluation sont la survie globale, la survie sans progression radiologique, la réponse radiologique et la survenue des complications au niveau squelettique. Les résultats de cette étude vont jouer un rôle déterminant pour savoir dans quelle mesure la thérapie par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 va être considérée comme un traitement standard de 3^{ème} ligne après la chimiothérapie. [80]

D'autres études ont démontré que ce type de traitement participe à l'amélioration de la qualité de vie des patients et la preuve c'est qu'ils ont moins recours aux antalgiques. Mais malheureusement d'autres patients ne répondent pas au traitement et parmi les signes qu'on peut observer chez eux une atteinte hépatique avec transaminases élevées ou albumine basse. Cette mauvaise réponse est souvent suivie d'une évolution de la tumeur dans peu de temps après le traitement. Ce qui oblige le médecin traitant à réadministrer une deuxième dose puisque la toxicité est faible mais généralement il y aura qu'une réponse transitoire et limitée. Cette évolutivité est contradictoire avec celle des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques qui

sont traitées par la même substance. Cela s'explique par l'agressivité des métastases de cancer de la prostate dû à l'hypoxie du microenvironnement tumoral qui entraîne une résistance aux radiations. La différence des profils génétiques responsables de la prolifération tumorale des cellules prostatiques peut aussi expliquer la résistance au ^{177}Lu -PSMA-617 du fait qu'il est montré que la surexpression de BRCA2 favorise l'échappement au traitement. La RIV par ^{177}Lu -PSMA-617 est contre indiquée chez les patients ayant une obstruction urinaire, une altération de la fonction rénale ou hépatique ou une espérance de vie inférieure à 6 mois.

Du fait des limites rencontrées avec ce médicament radiopharmaceutique, des développements supplémentaires ont essayé de modifier les radio-isotopes, la pharmacocinétique ou les critères de sélection des patients. L'un des radio-isotopes choisi est l'Actinium 225, émetteur de particules alpha. Ce dernier a un caractère destructeur puissant car la taille de la particule éjectée est grande. Cette taille limite également la zone d'interaction avec les cellules voisines qui ne dépasse pas quelques dixièmes de millimètres. La particule alpha a donc le profil idéal pour être utilisée dans la destruction de cellules cancéreuses, sauf que son caractère agressif vis-à-vis de toutes les cellules saines ou malades doit être pris en considération. L'émetteur alpha ne peut jamais être administré à un malade qu'avec des vecteurs extrêmement sélectifs et rapidement éliminés du corps s'ils ne sont pas fixés sur leur cible. Sinon il va se concentrer dans les veines, les artères et les organes impliqués dans les fonctions du métabolisme tels que le foie et les reins. La notion de demi-vie effective qui permet de connaître la durée pendant laquelle l'isotope conserve son caractère destructeur dans l'organe visé et qui est liée à la fois à la demi-vie de l'isotope et à la demi-vie biologique redevient importante. Dr. Kratochwil a rapporté son expérience avec le traitement par des ligands du PSMA-617 radiomarqués par l'Actinium 225. Il a précisé que les résultats sont parfois spectaculaires mais des xérostomies fréquentes pouvant être complètes altèrent la qualité de vie des patients. Il a traité 40 patients avec 3

cycles de 100 KBq/Kg d' ^{225}Ac -PSMA-617 espacés chacun de 2 mois, sachant que ces patients présentent un volume tumoral important ou une diffusion des invasions ostéo-médullaire rendant les émetteurs de particules béta dangereux puisqu'ils ont un long trajet contrairement aux particules alpha. Ces patients qui ont atteint un stade avancé, possèdent une espérance de vie plus courte diminuant donc le risque de xérostomie tardive. 5 patients étaient obligés d'arrêter le traitement parce qu'ils avaient une mauvaise réponse et les tumeurs n'ont pas cessé d'évoluer et 4 patients à cause de la xérostomie. Pour les patients qui ont survécu plus que 8 semaines, 63% parmi eux avaient un déclin de plus de 50% du PSA et 87% un déclin de PSA de tout degré. La durée de survie moyenne était de 5 mois et 5 patients ont survécu plus que 2 ans. [83]

Les modifications qui visent à améliorer la pharmacocinétique de ^{177}Lu -PSMA-617 s'appliquent essentiellement au vecteur. Un chercheur a proposé suite à une expérience réalisée sur l'animal, d'augmenter la taille du vecteur afin d'avoir un temps de circulation suffisant pour une fixation tumorale plus élevée. Cela pourrait apparaître comme un retour en arrière dans la progression des anticorps aux petits ligands du PSMA. Les premiers résultats chez 4 patients montrent une fixation tumorale mais aussi rénale, salivaire et médullaire augmentée par rapport au PSMA-617.

En ce qui concerne les critères de sélections des patients, il y a des chercheurs qui exigent un niveau de fixation des lésions en TEP-PSMA comme Pr. Hofman qui précise un seuil supérieur à 1.5 fois de bruit de fond hépatique. Mais d'autres ne trouvent aucune relation entre le niveau de fixation des lésions tumorales et la réponse à la radiothérapie vectorisée par ^{177}Lu -PSMA-617. Dr. Wright a constaté une relation entre le blocage androgénique et l'expression du PSMA par les cellules du carcinome prostatique. L'étude immunohistochimique de l'expression de PSMA sur des cellules de patients prélevés avant et après déprivation androgénique a montré une augmentation dans 11/20 (55%) des biopsies de tumeurs primitives, et dans 4/4 des prélèvements de métastases ; alors que le marquage du PSA était diminué. Ghosh a

étudié la régulation de l'expression de PSMA qui est liée au Récepteur à Androgène (RA). La stimulation de RA par la présence d'androgène aboutit au blocage d'expression de PSMA. En contrepartie, le RA se met en position intracytoplasmique en absence d'androgène, il devient non stimuable favorisant la synthèse du PSMA. Généralement, une forte expression de PSMA est indice d'un stade avancé de la maladie et par conséquent d'un mauvais pronostic qui va compliquer la situation et limiter la réponse au traitement. [3, 79]

2.2- Radiopharmaceutiques employés dans les complications du cancer de la prostate

2.2.1- Dichlorure de radium-223

Le dichlorure de radium-223 est un MRP à visée thérapeutique ayant une action antitumorale sur les métastases osseuses du cancer de la prostate. C'est le premier émetteur alpha qui a réussi dans tous les étapes de recherche et de développement pour arriver au stade d'utilisation en clinique. Il a obtenu dernièrement l'autorisation de mise sur marché en Europe sous le nom de Xofigo. Le dichlorure de radium-223 est un analogue du calcium capable de diffuser dans les régions où le remodelage osseux est très actif donc il aura une tendance à se fixer au niveau des métastases ostéoblastiques. Sa désintégration en plomb-207 se fait en 6 phases donnant des radionucléides de filiation de courtes périodes physiques et de différents types d'émission. Le radium-223 et ses descendants émettent 95.3% de leur énergie sous forme de particules alpha, 3.6% sous forme de particules beta et 1.1% sous forme de rayons gamma. [84]

2.2.1.1- Mécanisme d'action

La partie active du radium-223 se comporte comme le calcium et forme un complexe avec l'hydroxyapatite minérale osseuse, donc elle cible uniquement l'os, et en particulier les zones touchées par les métastases osseuses puisqu'elles connaissent une grande activité métabolique. Le transfert d'énergie linéaire des émetteurs alpha

étant important, provoque un grand dommage au niveau de la structure double-brin de l'ADN dans les cellules cancéreuses environnantes, entraînant ainsi une cytotoxicité efficace. D'autres effets sur le microenvironnement de la tumeur, y compris les effets sur les ostéoclastes et les ostéoblastes participent également à l'efficacité de l'irradiation. Le parcours des particules alpha est de quelques micromètres ne dépassant pas le diamètre de 10 cellules, garantie un faible effet sur les cellules hématopoïétiques voisines. Ce qui s'oppose aux émetteurs β qui ont un domaine de diffusion plus important de 5.5 mm environ. [84, 85]

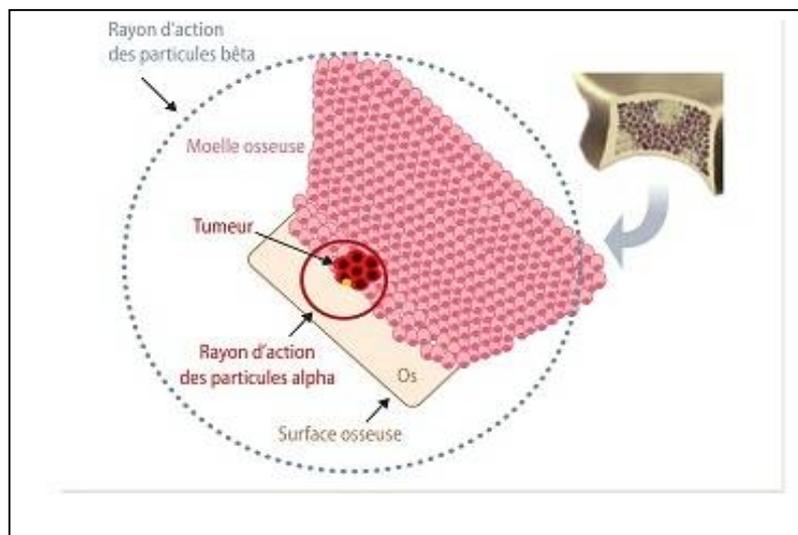


Figure 10: Mécanisme d'action du radium-223 [84]

2.2.1.2- Pharmacocinétique

Le radium-223 se caractérise par une élimination rapide du sang, donc soit il s'incorpore aux métastases osseuses, soit il est excrété dans l'intestin. Quinze minutes après l'injection, environ 20% de l'activité injectée reste dans le sang. Après 4 heures, il ne reste que 4% de la totalité de l'activité. Le volume de distribution est supérieur au volume sanguin, indiquant une distribution dans des compartiments périphériques. Une activité est observée dans l'os et dans l'intestin 10 minutes après l'injection. En revanche, aucune accumulation significative n'a été observée dans les autres organes

comme le foie, le cœur, la vessie et les reins. Le radium-223, une fois atteint sa cible se désintègre puis s'élimine par voie fécale qui est la principale voie d'excrétion. Une élimination secondaire dans les urines peut avoir lieu ne dépassant pas 5% mais l'excrétion hépatobiliaire n'a pas été prouvée. Les études réalisées sur le corps entier après 7 jours de l'injection montrent que l'activité excrétée hors de l'organisme est caractérisée par une grande variation et elle est estimée à une valeur moyenne de 76%. La variabilité des vitesses d'élimination de radium-223 est liée directement au transit intestinal responsable d'une évacuation des selles comprise entre une fois par jour et une fois par semaine. [86]

2.2.1.3- Indications

Le dichlorure de radium-223 est indiqué chez les patients adultes pour traiter le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues, en progression après au moins deux traitements systémiques antérieurs du CPRC ou une mauvaise tolérance de tous les traitements systémiques disponibles. [87]

2.2.1.4- Posologie et mode d'administration

La posologie de dichlorure de radium-223 correspond à une activité de 55 kBq/kg de masse corporelle. Le schéma posologique ne doit pas dépasser 6 injections espacées de 4 semaines parce que la sécurité d'emploi n'est pas étudiée au-delà de 6 injections. Pour les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale, aucun ajustement de posologie n'apparaît nécessaire puisque le radium-223 n'est ni métabolisé par le foie, ni éliminé par voie biliaire et l'excrétion urinaire reste minime.

Le dichlorure de radium-223 doit être administré par injection intraveineuse lente sur une durée allant normalement jusqu'à 1 minute. Avant et après l'injection, la ligne intraveineuse doit être rincé par une solution de chlorure de sodium isotonique à 0,9%. Les instructions d'utilisation des produits radiopharmaceutiques doivent être suivies.

Elles sont basées sur l'application des précautions d'asepsie et de radioprotection. Cette dernière peut être assurée par la surveillance des rayonnements gamma, provoqués par la désintégration du radium-223 et de ses dérivés, qui permet de mesurer la radioactivité de radium-223 et de déceler les contaminations à l'aide des instruments spéciaux. [86]

2.2.1.5- Efficacité

Une étude multicentrique et randomisée a été effectuée sur des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration accompagné de métastases osseuses symptomatiques afin d'évaluer l'efficacité clinique du radium-223. Les patients présentant des métastases viscérales et des lymphadénopathies malignes supérieures à 3 cm ont été écartés. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie globale. Les autres critères secondaires incluent le temps d'apparition des événements osseux symptomatiques, le délai d'évolution des phosphatases alcalines totales et le délai de progression de l'antigène prostatique spécifique. Un total de 922 patients a été assigné au hasard afin de recevoir soit 6 doses du radium-223 à 50 kBq/kg espacées de 4 semaines (n = 622), soit le placebo correspondant (n = 300). Les résultats de l'analyse ont montré que la survie globale était significativement plus longue chez le groupe traité par le radium-223 par rapport au groupe traité par le placebo (14.9 mois contre 11.3 mois), ainsi qu'une amélioration intéressante a été observée pour les autres critères d'évaluation. [87]

2.2.1.6- Contre-indications et effets indésirables

Le dichlorure de radium-223 est contre-indiqué en association avec l'acétate d'abiratérone et la prednisone/prednisolone à cause de l'élévation de l'incidence des fractures et l'augmentation du risque de décès.

Les effets indésirables les plus fréquents, observés chez plus que 10% des patients sont les suivants :

- Les fractures osseuses qui peuvent survenir parfois 2 ans après l'initiation du traitement sont atténuées par l'utilisation de bisphosphonates ou de dénosumab.
- La thrombopénie qui est une affection hématologique grave.
- Les nausées, les vomissements et la diarrhée responsables de la déshydratation s'ils persistent. [87]

2.2.1.7- Précautions d'emploi

L'administration du dichlorure de radium-223 et l'acétate d'abiratérone en association avec la prednisolone ou la prednisone doit respecter un certain délai pour préserver la sécurité. En tenant compte de la demi-vie d'élimination de chaque principe actif, il est conseillé d'attendre au moins 5 jours après l'administration de la dernière dose de l'acétate d'abiratérone pour commencer le traitement par le radium-223. Par contre le passage du radium-223 à l'acétate d'abiratérone nécessite 30 jours au minimum.

En ce qui concerne les patients présentant des métastases osseuses peu symptomatiques ou un faible nombre de métastases ostéoblastiques, le bénéfice thérapeutique doit être bien examiné pour contrebalancer les risques prévus. Surtout que les études cliniques ont confirmé que les patients qui possèdent moins de 6 métastases osseuses affrontent un risque élevé de fractures sans avoir un bénéfice important en termes de survie. [86]

La myélosuppression qui est responsable de la thrombopénie, la neutropénie et la leucopénie est un problème très rencontré chez les patients traités par le radium-223. Du coup, un examen hématologique devient obligatoire avant chaque administration du traitement. De même pour les patients ayant une déplétion de leur réserve

médullaire à cause d'un traitement cytotoxique comme la radiothérapie externe ou la chimiothérapie devront être traités avec précautions tout en évaluant le rapport bénéfice/risque.

Finalement, l'élimination de dichlorure de radium-223 par voie fécale rend nécessaire l'évaluation de l'état de l'intestin parce que les rayonnements émis peuvent aggraver les maladies inflammatoires tels que la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique. [88]

2.2.1.8- Interactions médicamenteuses

Aucune étude clinique qui s'intéresse aux interactions avec d'autres médicaments n'est établie. Néanmoins, une supplémentation en calcium, en phosphate ou en vitamine D doit être évitée quelques jours avant de commencer le traitement. Ainsi que l'administration simultanée de la chimiothérapie et du dichlorure de radium-223 semble majorer les effets hématotoxiques. [86]

2.2.2- Chlorure de strontium-89

2.2.2.1- Mécanisme d'action

Le chlorure de strontium 89 est un médicament radiopharmaceutique utilisé dans le traitement palliatif des douleurs engendrées par les métastases osseuses. C'est un mimétique du calcium qui se fixe rapidement au niveau des zones à fort remaniement osseux et émet pendant plusieurs semaines des rayonnements beta. Ceci provoque une diminution prolongée des phénomènes osseux douloureux puisque la demi-vie physique du strontium-89 est de 50.5 jours. [87]

2.2.2.2- Indications

Le chlorure de strontium-89 est indiqué en cas de douleurs liées aux métastases osseuses du cancer de la prostate comme traitement palliatif adjuvant ou alternatif à la radiothérapie externe en cas d'échec de l'hormonothérapie. Avant son injection, la présence des métastases osseuses doit être confirmée par la fixation du diphosphonate marqué au technétium-99m. [87]

2.2.2.3- Posologie et mode d'administration

La dose recommandée chez les adultes et les sujets âgés est 150 MBq/4mL injectée. Elle doit être administrée en solution aqueuse non diluée en respectant un intervalle de 3 mois entre 2 injections. Si jamais le patient ne répond pas au traitement, il est déconseillé d'administrer la seconde injection. [87, 89]

2.2.2.4- Contre-indications et effets indésirables

Le chlorure de strontium-89 est contre-indiqué chez les patients ayant une atteinte de la moelle osseuse responsable d'une neutropénie ou d'une thrombopénie. Pour cette catégorie le rapport bénéfice/risque doit être réévalué avec prudence. Surtout s'il s'agit d'un traitement de première intention destiné aux métastases rachidiennes donnant des compressions médullaires. Dans ce cas la chirurgie ou la radiothérapie externe seront le traitement du premier choix. [87]

Le chlorure de strontium-89, comme tous les médicaments, peut engendrer des effets indésirables. Certains sont très fréquents tels que l'augmentation de la douleur dans les jours qui suivent l'injection et la baisse du taux des plaquettes et des globules blancs. D'autres sont moins fréquents comme les bouffées de chaleur localisées au niveau du visage et du cou. [89]

2.2.2.5- Précautions d'emploi

Le chlorure de strontium-89 est éliminé par voie urinaire, donc son utilisation impose une prudence particulière pour les personnes qui ont une insuffisance rénale sévère ou peuvent passer par des épisodes de rétention urinaire. Dans le cas normal, une hydratation suffisante doit être mise en place accompagnée d'une vidange régulière de la vessie pour minimiser l'exposition aux radiations. L'hématotoxicité doit être aussi prise en compte impliquant un bilan hématologique pendant au moins 8 semaines après l'injection dans le but de rechercher une thrombopénie ou une neutropénie. Le chlorure de strontium-89 n'est pas envisagé chez les patients qui ont

une espérance de vie inférieure à 4 semaines à cause du temps de latence nécessaire pour observer le début d'effet antalgique. L'administration d'un traitement cytotoxique doit respecter généralement un intervalle de 12 semaines. [90]

2.2.2.6- Interactions médicamenteuses

Puisque le strontium-89 est aussi un analogue du calcium donc les mêmes interactions médicamenteuses citées pour le dichlorure du radium-223 seront valables.



Conclusion



L'utilisation des médicaments radiopharmaceutiques est devenue essentielle lors de la prise en charge des patients ayant un cancer de la prostate de haut risque quel soit en diagnostic ou en thérapie. L'indication de l'imagerie TEP dans différentes étapes de l'évolution de la maladie présente une avancée exceptionnelle, non seulement à cause de l'acquisition des images du corps entier avec ses divers tissus en un seul temps mais aussi grâce à ses caractéristiques comme la sélectivité, la spécificité et les protocoles du travail. Les éventualités de la TEP reposent essentiellement sur le développement des traceurs radioactifs innovants dont les apports dépassent largement ceux des techniques existantes.

Dernièrement, la médecine nucléaire a choisi de ne plus rester limitée au diagnostic, elle évolue de plus en plus vers la thérapie avec un transit harmonieux donnant naissance à la théranostique. Cette approche a fourni des avantages fondamentaux en la comparant avec les thérapies de routine surtout en ce qui concerne le ciblage qui minimise la toxicité.



Résumés



Résumé

Titre: Les radiopharmaceutiques dans la prise en charge du cancer de la prostate

Auteur: NOUA Sara

Encadrant: Professeur MAKRAM Sanaa

Mots clés : radiopharmaceutiques, diagnostic, traitement, cancer de la prostate

Les radiopharmaceutiques sont des médicaments contenant des radio-isotopes émetteurs de rayonnements ionisants employés à des fins diagnostiques ou thérapeutiques. Ces radio-isotopes sont souvent associés à des molécules vectrices qui assurent le ciblage sauf si le nucléide radioactif a lui-même une affinité vis à vis à la structure cible. Les MRP se présentent généralement sous forme de préparations réalisées au sein de la radiopharmacie à partir de générateurs, précurseurs et trousse (70%), mais peuvent aussi se présenter sous forme de spécialités pharmaceutiques livrées prêtes à l'emploi (30%). Les MRP utilisés dans la prise en charge du cancer de la prostate ont la particularité de cibler des structures spécifiques des proliférations tumorales prostatiques comme la choline et le PSMA. Ceux destinés au diagnostic sont principalement des émetteurs de positons comme la fluorochole, le ^{68}Ga -PSMA-11 et le ^{18}F -PSMA-1007. Ces radiotraceurs ont révolutionné la TEP en montrant de meilleures performances diagnostiques par rapport aux techniques d'imagerie conventionnelles. La TEP-PSMA constitue en même temps le premier pas dans le chemin du traitement personnalisé parce que si jamais elle confirme une fixation tumorale suffisante, il ne reste qu'étudier la dosimétrie pour traiter le patient avec le même vecteur anti-PSMA. Cette fois ci le radio-nucléide doit être un émetteur de particules β^- tel que le ^{177}Lu -PSMA-617. La radiothérapie interne vectorisée ne se limite pas à cette substance radioactive. D'autres MRP plus puissants émetteurs de particules α ont été développés comme le dichlorure de radium-223. Ce dernier a une action antitumorale sur les métastases osseuses du cancer de la prostate.

Summary

Title: Radiopharmaceuticals in the management of prostate cancer

Author: NOUA Sara

Supervisor: Professor MAKRAM Sanaa

Key words: radiopharmaceuticals, diagnostic, treatment, prostate cancer

Radiopharmaceuticals are drugs containing radioisotopes emitting ionizing radiation used for diagnostic or therapeutic purposes. These radioisotopes are often associated with vector molecules which provide targeting unless the radioactive nuclide itself has an affinity with respect to the target structure. Radiopharmaceuticals generally come in the form of preparations made within the radiopharmacy from generators, precursors and kits (70%), but can also be in the form of pharmaceutical specialties delivered ready for use (30%). The radiopharmaceuticals used in taking charge of prostate cancer have the particularity of targeting specific structures of prostatic tumor proliferation such as choline and PSMA. Those intended for diagnosis are mainly positron emitters such as fluorocholine, ^{68}Ga -PSMA-11 and ^{18}F -PSMA-1007. These radiotracers have revolutionized PET by showing better diagnostic performance compared to conventional imaging techniques. At the same time, PET-PSMA is the first step in the path of personalized treatment because if it ever confirms sufficient tumor uptake, all that remains is to study the dosimetry to treat the patient with the same anti-PSMA vector. In this case, the radionuclide must be an emitter of β^- particles such as ^{177}Lu -PSMA-617. Vectorized internal radiotherapy is not limited to this radioactive substance. Other more potent radiopharmaceuticals emitting α particles have been developed, such as radium-223 dichloride. The latter has an anti-tumor action on bone metastases from prostate cancer.

ملخص

العنوان: الأدوية الإشعاعية في دعم سرطان البروستاتا

المؤلف: النورة سارة

المشرف على الأطروحة: الأستاذة مكرم سناء

الكلمات الأساسية: الأدوية الإشعاعية، الكشف، العلاج، سرطان البروستاتا

الأدوية المشعة هي عقاقير تحتوي على نظائر مشعة تنبعث منها إشعاعات مؤينة تستخدم لأغراض التشخيص أو العلاج. غالبًا ما ترتبط هذه النظائر المشعة بجزئيات ناقلة توفر الاستهداف ما لم يكن للنويدات المشعة نفسها تقارب بالبنية المستهدفة. يتم تقديم الأدوية الإشعاعية بشكل عام في شكل مستحضرات مصنوعة داخل الصيدلة الإشعاعية من مولدات وسلانف ومجموعات (70٪)، ولكن يمكن أيضًا تقديمها في شكل تخصصات صيدلانية جاهزة للاستخدام (30٪). الأدوية الإشعاعية المستخدمة في إدارة سرطان البروستاتا لها خصوصية استهداف هيكل معينة خاصة بتكاثر أورام البروستاتا مثل الكولين ومستضد الغشاء المحدد للبروستاتا. الأدوية المخصصة للتشخيص هي بشكل أساسي بواعث البوزيترون مثل الفلوروكولين و $^{68}\text{Ga-PSMA-11}$ و $^{18}\text{F-PSMA-1007}$. أحدثت هذه المواد الإشعاعية ثورة في التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني من خلال إظهار أداء تشخيصي أفضل مقارنة بتقنيات التصوير التقليدية. في الوقت نفسه، يعد التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني الذي يستهدف مستضد الغشاء المحدد للبروستاتا الخطوة الأولى في مسار العلاج الشخصي. لأنه إذا ما بين تشييدًا كافيًا للورم، فكل ما يتبقى هو قياس الجرعات المناسبة لعلاج المريض بنفس الناقل مع تغيير النويدات المشعة بحيث تصبح باعثة لجسيمات β^- . الدواء الإشعاعي الذي يعكس هذا الأمر هو $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$. لا يقتصر العلاج الإشعاعي الموجه الداخلي على هذه المادة المشعة فقط. لقد تم تطوير مستحضرات صيدلانية إشعاعية أكثر فعالية تنبعث منها جسيمات ألفا مثل ثنائي كلوريد الراديوم 223. هذا الأخير له تأثير على النقائل العظمية من سرطان البروستاتا.



Bibliographie



- [1] du Maroc, R., *Dahir n 1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi n 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie*. Titre premier du médicament et des produits pharmaceutiques non médicamenteux. Article. 6.
- [2] Desuzinges, D., *Radiopharmaceuticals and radiopharmacy: regulatory and technical aspects*.
- [3] Giraudet, A.-L., *Vectorized radionuclide therapy applied to synovial sarcoma : implementation of a phase 1 study Radiothérapie interne vectorisée appliquée aux synoviosarcomes : mise en place d'une étude de phase I*. 2018, Université de Lyon.
- [4] Sebihi, R., M. Azougagh, and N. Benrais, *Assurance qualité du circuit des médicaments radiopharmaceutiques du service de médecine nucléaire de l'hôpital Ibn Sina de Rabat*. *Médecine Nucléaire*, 2012. **36**(10): p. 518-529.
- [5] Cloutier, L., *Radiopharmacologie pour technologues en médecine nucléaire*. 2008: Centre collégial de développement de matériel didactique.
- [6] https://fr.wikipedia.org/wiki/Réacteur_nucléaire.
- [7] Wohleber, X., *Les réacteurs nucléaires producteurs de radio-isotopes à usage médical*. *Revue Générale Nucléaire*, 2016(5): p. 19-22.
- [8] https://www.sciences.univ-nantes.fr/sites/genevieve_tulloue/Meca/Charges/cyclotron.html.
- [9] Sánchez, R., et al., *Difficultés et aspects à prendre en compte dans la production, l'utilisation et la distribution des nouveaux radiopharmaceutiques TEP*. *Médecine Nucléaire*, 2008. **32**(10): p. 536-545.

- [10] Alicia, L., *Etude des générateurs in vivo 212 Pb/212 Bi et 230 U/226 Th pour la radiothérapie α ciblée*. 2011, Citeseer.
- [11] Pelegrin, M., et al., *Structuration des liens entre médecine nucléaire et radiopharmacie*. Médecine Nucléaire, 2010. **34**(11): p. 598-603.
- [12] Bruel, D., et al., *Guide de surveillance de l'environnement des unités de préparation des médicaments radiopharmaceutiques de la Société française de radiopharmacie*. Le Pharmacien Hospitalier, 2011. **46**(1): p. 45-52.
- [13] Aupee, O., et al., *Aspects pratiques de radioprotection en radiopharmacie*. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement, 2009. **70**(4): p. 385-394.
- [14] Bonnot-Lours, S., *Référentiel de Radiopharmacie*. Société Française de Pharmacie Clinique 2000.p 15.
- [15] Potdevin-Verdier, J., *Evaluation des pratiques professionnelles en radiopharmacie et amélioration de la sécurité du médicament radiopharmaceutique au CHR de Metz-Thionville*. 2013, Université de Lorraine.
- [16] DU RÉSEAU, D.L.S., *GUIDE DE GESTION DES DÉCHETS*. 2017.
- [17] *Dernières données mondiales sur le cancer : le fardeau du cancer atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès par cancer en 2018*. disponible sur : <https://www.iarc.who.int/> (World Health Organization).
- [18] *les cancers les plus fréquents: cancer de la prostate*. disponibles sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>.

- [19] B., E., *Cancer de la prostate, un espoir pour 2020 ?* disponible sur : <https://www.prostate.fr/>.
- [20] Daly-Schweitzer, N., *Cancérologie clinique*. 2008: Elsevier Masson.
- [21] *Registre du cancer rabat 2009-2012*. disponible sur : https://www.irc.ma/images/Registre_Cancer_Rabat_2009-2012.pd.
- [22] Seisen, T., et al., *La prostate: une glande au carrefour uro-génital*. Progrès en urologie, 2012. **22**: p. S2-S6.
- [23] Fournier, G., et al. *Cancer de la prostate. Épidémiologie. Facteurs de risques. Anatomopathologie*. in *Annales d'urologie*. 2004. Elsevier.
- [24] http://umvf.omsk-osma.ru/urologie/cancer_de_la_prostate.html.
- [25] Lainé, P., *Prise en charge du cancer de la prostate et nouvelles thérapies du cancer de la prostate résistant à la castration*. 2015, Université de Lorraine.
- [26] Pracht, M., et al., *Immunothérapie: une nouvelle arme contre le cancer de la prostate*. Rev Med Suisse, 2013. **9**: p. 1070-1075.
- [27] Dubé, J.Y., *Les protéines majeures de la sécrétion prostatique*. Andrologie, 1991. **1**(2): p. 56-58.
- [28] Fayol, V., A. Charrie, and A. Cotisson, *Étude d'une nouvelle trousse de dosage des phosphatases acides prostatiques*. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée, 1993. **8**(5): p. 292-300.
- [29] Rousseau, C., et al., *Le cancer de prostate métastatique. Une cible: le PSMA—un traitement: la radioimmunothérapie*. Médecine Nucléaire, 2017. **41**(3): p. 228-231.

- [30] Murez, T., et al., *Cellules tumorales circulantes et cancer de la prostate avancé*. Bulletin du cancer, 2012. **99**(1): p. S4-S15.
- [31] Dr. Ananya Mandal, *Complications de cancer de la prostate*. 2019.
- [32] Lebret, T. and A. Méjean, *Les sites métastatiques atypiques des cancers de la prostate*. Progrès en Urologie, 2008. **18**: p. S357-S364.
- [33] Richeux, V., *Savoir gérer les complications du cancer avancé de la prostate*. disponible sur : <https://francais.medscape.com/voirarticle/3600186>.
- [34] Terrier, M., et al., *Epidémiologie, diagnostic et pronostic du cancer de la prostate*. Médecine Nucléaire, 2017. **41**(5): p. 329-334.
- [35] Valeri, A., et al., *Stratégies de diagnostic précoce et de prévention du cancer de la prostate*. Bulletin du cancer, 2010. **97**(12): p. 1499-1515.
- [36] PIERRE-OLIVIER BOSSET, A.D.L.T. *CHAPITRE 16 - TUMEURS DE LA PROSTATE Item 307 - UE 9*.
- [37] Boissier, R., *L'ANTIGÈNE SPÉCIFIQUE DE LA PROSTATE OU PSA*. Prog Urol, 2011, 11, 21, 798-800.
- [38] *L'Antigène Prostatique Spécifique*. disponible sur : <https://www.sante.gov.ma/Pages/SanteNews>.
- [39] Taille, A.d.L., *Cancer de la prostate*. Item 307 Campus d'Urologie - Collège Français des Urologues.
- [40] Hamberger, C., *Dosage du [-2]proPSA et calcul du Phi dans le cancer de la prostate*. 2014.

- [41] Wisard, M., Pescia, G. (2010). 'Urologie', *Rev Med Suisse* 2010; volume -4. no. 232, 145 - 149 doi: .
- [42] Ploussard, G. and A. de la Taille, *Test urinaire PCA3 en pratique clinique*. Progres en Urologie-FMC, 2009. **19**(3): p. F86-F90.
- [43] Salomon, L., *Le score de Gleason pour les nuls*, *Progrès FMC*, 2014, 24, 1, F13-F15,.
- [44] <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-prostate/symptomes-diagnostic-cancer>.
- [45] R. Renard-Penna. *Imagerie du cancer de la prostate: IRM et imagerie nucléaire*, *Prog Urol*, 2015, 25, 15, 933-946.
- [46] <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/prostate/diagnosis/?region=on>.
- [47] *Les traitements des cancers de la prostate, collection Guides patients Cancer info, INCa, octobre 2016*.
- [48] Fournier, G., et al. *Cancer de la prostate. Traitement*. in *Annales d'urologie*. 2004. Elsevier.
- [49] Mansi, L., et al., *L'immunothérapie: une nouvelle approche dans la prise en charge du cancer de prostate résistant à la castration*. *Bulletin du cancer*, 2012. **99**(1): p. S57-S65.
- [50] Oudard, S., et al., *Immunothérapie dans les cancers de la prostate*. *Bulletin du Cancer*, 2016. **103**: p. S144-S150.

- [51] Hindié, E., *Radiothérapie interne vectorisée. Cours des principes et généralités de la médecine nucléaire. Université Bordeaux*. 2019.
- [52] Ménager, J., et al., *Radio-immunothérapie alpha-Principes et intérêts en immunité antitumorale*. médecine/sciences, 2016. **32**(4): p. 362-369.
- [53] https://fr.wikipedia.org/wiki/Tomographie_par_%C3%A9mission_de_positons.
- [54] De Dreuille, O., et al., *Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP)*. Emc-Radiologie, 2004. **1**(1): p. 2-35.
- [55] Hadzic, M., et al., *La tomographie par émission de positons: quoi? comment?* Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle, 2018. **1**(4): p. 242-245.
- [56] Bonardel, G., *Guide pour la rédaction de protocoles pour la Tomographie par Emission de Positons (TEP) au [18F]-Fluorodéoxyglucose (18F-FDG) en Oncologie*. médecine nucléaire 2016.
- [57] Nicol, S., *Étude et construction d'un tomographe TEP/TDM pour petits animaux, combinant modules phoswich à scintillateurs et détecteur à pixels hybrides*. 2010, Université de la Méditerranée-Aix-Marseille II.
- [58] Goldman, S., et al., *La tomographie par émission de positons des indications classiques aux applications récentes et futures*. Revue médicale de Bruxelles, 2018. **39**(4): p. 220-226.
- [59] Vala, C., *Synthèse de groupements prosthétiques glucidiques: vers de nouveaux traceurs peptidiques pour l'imagerie par tomographie par émission de positons (TEP)*. 2009, Université Henri Poincaré-Nancy 1.

- [60] Koag, M.C., H.-K. Kim, and A.S. Kim, *Efficient microscale synthesis of [18F]-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose*. *Chemical Engineering Journal*, 2014. **258**: p. 62-68.
- [61] Vaylet, F., et al., *Intérêt de la tomographie à émission de positons au 18fluoro-déoxy-glucose dans la définition des champs de radiothérapie: exemple de la radiothérapie thoracique*. *Cancer/Radiothérapie*, 2001. **5**(5): p. 685-690.
- [62] Verger, E., *Microparticules à base d'amidon (SBMP) comme agent théranostique unique pour la radiothérapie sélective interne des tumeurs hépatiques: radiomarquage au gallium-68 et rhénium-188 et étude préliminaire in vivo*. 2016, Université d'Angers; Université de Liège.
- [63] Vaylet, F., et al., *La tomographie par émission de positons en oncologie pulmonaire: Pneumologie*. *Médecine et hygiène*, 2001. **59**(2340): p. 714-721.
- [64] *Pr. N Ben rais aouad. Cours d'approche à la radiopharmacie. Faculté de médecine et de pharmacie Rabat.*
- [65] Bensimhon, L. and É. Zerbib, *TEP-TDM à la 18-fluorocholine dans le cancer de la prostate: principes, indications et avenir*. *Corresp Onco-Urol*, 2013. **4**: p. 100-5.
- [66] Brenot-Rossi, I., *L'imagerie par TEP-18F-choline et TEP-PSMA en oncurologie : qu'en attendre et quand la demander en 2019 ?* *Progrès FMC*, 2019, 3, 29, F65.

- [67] Kryza D, Tadino V, Filannino MA, Villeret G, Lemoucheux L. Fully automated [18F]fluorocholine synthesis in the TracerLab MX FDG Coincidence synthesizer. *Nucl Med Biol.* 2008 Feb;35(2):255-60. .
- [68] *Résumé des caractéristiques du produit - FLUOROCHOLINE (18F) 1,5 GBq/mL SIEMENS HEALTHCARE, solution injectable - Base de données publique des médicaments*
- [69] Huchet, V., et al., *Guide pour la rédaction de protocoles pour la tomographie par émission de positons (TEP) à la [18F]-Fluorocholine ([18F]-FCH)*. Médecine Nucléaire, 2012. **36**: p. 353-359.
- [70] http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2613577/fr/fluorocholine-cis-bio-international.
- [71] Denis, A., *TEP-PSMA*. Médecine Nucléaire, 2019. **43**(3): p. 287-294.
- [72] Giraudet, A., D. Kryza, and A. Flechon, *La TEP au 68Ga-PSMA et autres traceurs TEP*. Médecine Nucléaire, 2017. **41**(3): p. 223-227.
- [73] Casagrande, K., *68Ga-PSMA-11, nouveau traceur TEP pour l'imagerie du cancer de la prostate: synthèse, contrôles qualité et dossier d'autorisation*. 2018, Université Toulouse III-Paul Sabatier.
- [74] Zippel, C., et al., *Current status of PSMA-radiotracers for prostate cancer: Data analysis of prospective trials listed on ClinicalTrials.gov*. Pharmaceuticals, 2020. **13**(1): p. 12.
- [75] Brenot-Rossi, I., *L'imagerie par TEP-18F-choline et TEP-PSMA en oncologie: qu'en attendre et quand la demander en 2019?* Progrès en Urologie-FMC, 2019. **29**(3): p. F65-F73.

- [76] Nassih, J., *place de l'évaluation médico-économique de la tomographie par émission de positon dans la prise en charge clinique*. faculté de médecine et de pharmacie Rabat, 2021.
- [77] Chaumet-Riffaud, P., et al., *Les essais cliniques en médecine nucléaire: état et perspectives*. Médecine Nucléaire, 2009. **33**(5): p. 296-304.
- [78] <https://www.iaea.org/fr/newscenter/news/voir-et-tuer-les-cellules-cancereuses>. (agence internationale de l'énergie atomique).
- [79] Zimmermann, R., *La médecine nucléaire: La radioactivité au service du diagnostic et de la thérapie*. 2012: EDP sciences.
- [80] Schaefer, N.G. *Médecine Nucléaire: Diagnostic, traitement, théranostique: exemple du traitement par PSMA marqué au lutétium 177*. in *Forum Médical Suisse*. 2019. EMH Media.
- [81] Haberkorn, U., et al., *Radiothérapie vectorisée au PSMA dans le cancer de la prostate*. Médecine Nucléaire, 2017. **41**(3): p. 232-234.
- [82] Turpin, L., et al., *Radiothérapie interne vectorisée par 177Lu-PSMA-617 de l'adénocarcinome prostatique métastatique résistant à la castration: à propos d'un cas et revue de la littérature*. Médecine Nucléaire, 2019. **43**(3): p. 298-303.
- [83] Haberkorn, U. *La radiothérapie interne vectorisée dans le cancer de la prostate*. in *Annales d'Endocrinologie*. 2018. Elsevier.
- [84] Beuzeboc, P., et al., *L'onco-urologie face au défi de l'innovation: le cas du dichlorure de radium-223*.

- [85] Bertolaso, P., et al., *Principes, modalités et indication de l'administration du Radium dans les cancers, focus sur le cancer de la prostate métastatique: état des lieux*. Bulletin du Cancer, 2017. **104**(9): p. 762-770.
- [86] *Xofigo, INN- radium-223 dichloride. Résumé des caractéristiques du produit* disponible sur : <https://ec.europa.eu/health/documents/>.
- [87] Giammarile, F., et al., *Le traitement des métastases osseuses par radiopharmaceutiques à tropisme osseux*. Revue du Rhumatisme Monographies, 2017. **84**(2): p. 161-165.
- [88] Basely, M., et al., *Radiothérapie interne par dichlorure de radium223: résultats préliminaires*. Médecine Nucléaire, 2015. **39**(5): p. 471-478.
- [89] Giraudet, A., et al., *Alpharadin®: une nouvelle radiothérapie métabolique des métastases osseuses du cancer de la prostate résistant à la castration; intérêt des émetteurs de particules α* . Correspondances en onco-urologie, 2011. **2**(4): p. 159-162.
- [90] George, B., M. Douard, and J. Rain, *Radiothérapie métabolique: quel rôle en 2001?* Cancer/Radiothérapie, 2002. **6**(3): p. 188-200.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرياض -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزول مهنتي بوزع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد "



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم:

سنة: 2021

84

الأدوية الإشعاعية في رعاية سرطان البروستاتا

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2021

من طرف

السيدة سارة النوة

المزودة في 23 أبريل 1994 بسلا

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الأدوية الإشعاعية؛ الكشف؛ العلاج؛ سرطان البروستاتا

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عبد الإله طريب

مشرف

أستاذ في علم الصيدلة السريرية

السيدة سناء مكرم

عضو

أستاذة في علم الصيدلة

السيد جواد الحارتي

عضو

أستاذ في الكيمياء العلاجية

السيد رشيد النجاري

أستاذ في علم العقاقير