



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2022

Thèse N° 175

# Apport de la radiothérapie métabolique au samarium 153 dans le traitement des cancers

---

## THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE  
PAR

**Mr. Bassam CHAHID**

Né le 21 novembre 1994 à Béni-Mellal

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

---

### MOTS-CLÉS :

Médecine nucléaire-radiothérapie métabolique- Samarium 153-  
Métastases osseuses douloureuses

---

## JURY

M. **A.MATRANE**

Professeur de Médecine nucléaire

PRESIDENT

M. **M.A.BSISS**

Professeur de Biophysique

RAPPORTEUR

M. **M.KHOUCHANI**

Professeur d'oncologie

M. **A.EL OMRANI**

Professeur de Radiothérapie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ  
عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ  
وَأَصْلِحْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي ۗ إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ وَإِنِّي  
مِنَ الْمُسْلِمِينَ



# *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

**Déclaration Genève, 1948**



*LISTE DES PROFESSEURS*



**UNIVERSITE CADI AYYAD FACULTE DE  
MEDECINE ET DE PHARMACIE  
MARRAKECH**

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRARATION**

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI  
Vice doyen à la Recherche et la cooperation : Pr. Mohamed AMINE  
Vice doyen aux affaires pédagogiques :Pr. Redouane EL FEZZAZI  
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Général : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	ELOMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie-réanimation	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT SAB Imane	Pédiatrie	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique

AMAL Said	Dermatologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie clinique	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KHOUCANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KISSANI Najib	Neurologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie-virologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	LOUHAB Nissrine	Neurologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie générale
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumato-orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie-réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie

BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- vasculaire	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BSISS Mohammed Aziz	Biophysique	OUBAHA Sofia	Physiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique

CHAKOUR Mohammed	Hématologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Laila	Biochimie-chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino-laryngologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
ELAMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie générale	SORAA Nabila	Microbiologie- virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie- virologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie

EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie-réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZOUHAIR Said	Microbiologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammad	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques		

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio- vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie-cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie-réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	MARGAD Omar	Traumato-orthopédie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation Fonctionnelle	MESSAOUDI Redouane	Ophthalmologie
ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELBACHIR Anass	Anatomie pathologique	NADER Youssef	Traumato-orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie-réanimation	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	RHARRASSI Issam	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie-réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie	SERGHINI Issam	Anesthésie-réanimation
EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie-mycologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie-réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
HAMMOUNE Nabil	Radiologie		

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Psychiatrie	EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	EL-QADIRY Rabiya	Pédiatrie
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	FASSI Fihri Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	FDIL Naima	Chimie de coordination bio-organique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FENANE Hicham	Chirurgie thoracique
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie

AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
AZIZI Mounia	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCHI Asmae	Microbiologie-virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	JALLAL Hamid	Cardiologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophthalmologie	MAOUJOUR Omar	Néphrologie
BELLASRI Salah	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENCHAFAI Ilias	Oto- rhino- laryngologie	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENYASS Youssef	Traumatologie- orthopédie	OUERAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie

BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	RAGGABI Amine	Neurologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	REBAHI Houssam	Anesthésie-réanimation
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
DAMI Abdallah	Médecine légale	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOUIREK Fouzia	Anesthésie réanimation	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAI Asma	Informatique
EL-AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL AMIRI Moulay Ahmed	Chimie de coordination bio-organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie

AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
AZIZI Mounia	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCI Asmae	Microbiologie- virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	JALLAL Hamid	Cardiologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophthalmologie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie

BELLASRI Salah	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENCHAFAI Ilias	Oto- rhino- laryngologie	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENYASS Youssef	Traumatologie- orthopédie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	RAGGABI Amine	Neurologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	REBAHI Houssam	Anesthésie-réanimation
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
DAMI Abdallah	Médecine légale	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOUIREK Fouzia	Anesthésie réanimation	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAI Asma	Informatique
EL-AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL AMIRI Moulay Ahmed	Chimie de coordination bio-organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie

EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie-mycologie	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZOUIITA Btissam	Radiologie
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire
ELOUARDI Youssef	Anesthésie-réanimation		

Liste Arrêtée Le 03/03/2022



*DEDICACES*



*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que..*

 *Je dédie cette thèse ...* 

**À MON TRÈS CHER PÈRE: Me. ABDELLAH CHAHID:**

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien être. Tu as été pour moi durant toute ma vie le père exemplaire, l'exemple à suivre, l'ami, le conseiller, et l'inspiration pour m'engager dans ce long parcours. J'espère réaliser ce jour un de tes rêves et être digne de ton nom, de ton éducation, ta confiance et des hautes valeurs que tu m'as inculqué. Que dieu tout puissant, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie.*

**À MA TRÈS CHÈRE MÈRE: ZOÛRA BACHIR EL BOUHALI:**

*Autant de phrases et d'expressions aussi éloquents soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as usé de ta santé par tant de sacrifice. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.*

**À MA TRÈS CHÈRE SŒUR DR. AICHA ET MON TRÈS CHER BEAU FRÈRE YOUNESS EL HANDASSI ERDMANN:**

*Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous, ni ma gratitude et ma reconnaissance envers les innombrables et immenses encouragements durant toutes ces années. J'espère que vous trouverez dans ce travail, le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Je vous remercie énormément.*

**À MON TRÈS CHER FRÈRE DR. MOHAMMED:**

*A tous les moments d'enfance passés avec toi mon frère, en gage de ma profonde estime pour l'aide que tu m'as apporté. Tu m'as soutenu, réconforté et encouragé. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus. Je te dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent.*

**À MA TRÈS CHÈRE SŒUR LAMIA:**

*Merci d'être toujours présente à mes côtés et de m'avoir continuellement encouragé. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, Je te souhaite la réussite dans ta vie, et d'être comblé de bonheur. Puisse dieu, nous garder, à jamais, unis et entourés de tendresse, joie et Prospérité.*

**À MES ADORABLES NEVEUX JAD NAIM ET YAHYA ISHAK EL HANDASSI ERDMANN :**

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, votre innocence, votre joie, et votre gaieté me comblent de bonheur. Puisse dieu vous garder.*

**À LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS:**

*Que votre âme repose en paix.*

**À TOUTE LA FAMILLE CHAHID ET BACHIR EL BOUHALI : MES ONCLES ET TANTES, COUSINS ET COUSINES**

*Puisse ce travail être le témoignage de ma profonde affection, mon estime et mon attachement.*

**À MES CHÈRS AMI(E)S**

*À mes maîtres de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech.*

**À TOUT LE PERSONNEL DU SERVICE DE MÉDECINE NUCLÉAIRE  
DU CENTRE D'ONCOLOGIE ET D'HÉMATOLOGIE DU CHU  
MOHAMMED VI DE MARRAKECH :**

*Je suis reconnaissant de l'aide apportée tout au long de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus distingués.*

*À tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer.  
À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.*



*REMERCIEMENTS*



À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE MONSIEUR  
LE PROFESSEUR ABOUBAKR MATRANE  
Professeur de l'enseignement supérieur de médecine nucléaire  
et chef de service de médecine nucléaire au CHU Mohammed  
VI de Marrakech:

*Nous sommes très honorés de vous avoir comme président du jury de notre thèse.*

*Nous avons eu le privilège d'être un de vos élèves. Nous avons toujours admiré la simplicité, l'étendue de votre savoir et de vos hauts talents pédagogiques.*

*Permettez-moi de vous remercier de votre confiance et de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à mon travail. Je vous prie d'accepter l'expression de mon plus profond respect et le témoignage de mes sincères reconnaissances.*

À NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THÈSE LE  
PROFESSEUR MOHAMED AZIZ BSISS  
Professeur de l'enseignement supérieur de biophysique au  
CHU Mohammed VI de Marrakech :

*C'est avec un grand plaisir que je me suis adressé à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement. Tout au long de ce travail, vous avez su m'apporter un soutien constant, une disponibilité, une écoute, une confiance et des conseils précieux. Vos remarques toujours précises, associées à votre sagesse ont été importantes pour nous.*

*Je vous remercie infiniment, cher Maître, pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps précieux et de m'avoir guidé avec rigueur et bienveillance.*

*Veillez trouver, cher Maître, à travers ce modeste travail le témoignage de notre plus haute estime et de nos sentiments les plus respectueux.*

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE LE PROFESSEUR

MOUNA KHOUCANI

Professeur de l'enseignement supérieur, chef de service

d'oncologie-radiothérapie au CHU Mohammed VI de

Marrakech :

Nous vous remercions sincèrement de l'honneur que vous faites en acceptant de juger ce travail. Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail. Veuillez accepter, chère Maître, l'expression de notre grand respect et de notre profonde reconnaissance.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE LE PROFESSEUR EL OMRANI

Abdelhamid

Professeur Agrégé d'oncologie-radiothérapie au CHU Mohammed VI de

Marrakech :

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez croire cher Maître, l'expression de notre profond respect et de notre haute considération.



*ABBREVIATIONS*



## Liste des abréviations :

MO	:	Métastase osseuse
$^{153}\text{Sm}$	:	Samarium
EDTMP	:	L'éthylène diamine-tétraméthylène phosphonate
$^{153}\text{Sm}$ -EDTMP:		Samarium Lexidronam pentasodium
Emax	:	Niveau d'énergie maximale
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	:	Technétium-99m
NFS	:	Numération formule sanguine
OMS	:	Organisation mondiale de la santé
EN	:	L'échelle numérique
EVS	:	L'échelle verbale simple
EVA	:	L'échelle visuelle analogique
QDSA	:	Le questionnaire de douleur Sait Antoine
MPQ	:	McGill Pain Questionnaire
MEC	:	Matrice extra cellulaire
Ca++	:	Calcium
PO43-	:	Phosphate
FAb	:	Fragment d'anticorps
RPD	:	Radiopharmaceutiques diagnostiques
IQSP	:	L'index de qualité du sommeil de Pittsburgh
CHMP	:	Comité des médicaments à usage humain européen
TEL	:	Transfert d'énergie linéique
ADN	:	L'acide désoxyribonucléique
SG	:	Survie globale
EO	:	Événement osseux
EOS	:	Événement osseux symptomatique

PAL : Phosphatases alcalines  
PSA : Prostate specific antigen  
SRE : Skeletal-related event



*PLAN*



<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b>	
<b>RESULTATS</b>	<b>14</b>
<b>I. Les données Epidémiologiques :</b>	<b>15</b>
1. L'âge :	15
2. Le sexe :	16
3. Couverture sanitaire :	16
<b>II. Les antécédents :</b>	<b>17</b>
1. Antécédents carcinologiques :	17
2. Antécédents médicamenteux :	17
3. Histoire de la maladie :	18
<b>III. Scintigraphie osseuse au 99mTc :</b>	<b>19</b>
1. Nombre de site d'hyperfixation :	19
2. Localisations des sites d'hyperfixations :	20
<b>IV. scintigraphie osseuse au 99mTc 24h après injection de 153Sm-EDTMP :</b>	<b>22</b>
<b>V. Evaluation de la douleur avant injection au 153Sm-EDTMP :</b>	<b>23</b>
1. Localisations de la douleur :	23
2. Evaluation de la douleur	23
<b>VI. Bilan biologique avant administration du 153Sm-EDTMP :</b>	<b>30</b>
1. Numération de la formule sanguine:	30
2. Dosage de la créatininémie :	30
<b>VII. Evaluation de la douleur et de l'efficacité antalgique après injection du 153Sm-EDTMP :</b>	<b>30</b>
1. Délai du début de l'effet antalgique après injection au 153Sm-EDTMP :	30
2. Evaluation de la douleur après administration de 153Sm-EDTMP :	31
<b>VIII. Suivi du traitement après administration du 153Sm-EDTMP :</b>	<b>33</b>
1. Effet Flare-up :	33
2. Evaluation de la toxicité hématologique après administration du 153Sm-EDTMP :	33
3. Répercussion du traitement au 153Sm-EDTMP sur la consommation des antalgiques :	35
<b>DISCUSSION</b>	<b>37</b>
<b>I. Le tissu osseux :</b>	<b>38</b>
1. Histologie du tissu osseux :	39
2. Organisation du tissu osseux :	41
<b>II. Physiopathologie des métastases osseuses :</b>	<b>44</b>
1. Mécanismes responsables de la colonisation de la moelle osseuse par les cellules métastatiques :	45
2. Niche pré- métastatique	47
3. Recrutement de cellules cancéreuses dans la moelle osseuse	47

4. Invasion et survie des cellules cancéreuses dans la moelle osseuse	49
5. Rôle du récepteur sensible au calcium	50
6. Métastases ostéolytiques	50
7. Métastases ostéocondensantes :	53
8. Métastases mixtes	54
9. Manifestations cliniques des métastases osseuses :	54
<b>III. La scintigraphie osseuse :</b>	56
<b>IV. Principes de la radiothérapie métabolique :</b>	57
1. Les vecteurs :	59
2. Les chélateurs :	59
3. Les radio-isotopes :	60
<b>V. Radiothérapie métabolique au Samarium-153 leixidronam:</b>	61
1. Indications et contre-indications thérapeutiques :	62
2. Informations du patient :	63
3. Posologie et administration du traitement :(9)	63
4. Précautions de radioprotection (2):	64
<b>VI. Discussion :</b>	65
1. Intérêt de l'étude :	65
2. Caractéristiques sociodémographiques :	65
3. Les antécédents :	67
4. La scintigraphie osseuse au 99mTc pré-thérapeutique :	69
5. scintigraphie osseuse au 99mTc 24 heures après injection de 153Sm-EDTMP:	70
6. Evaluation de la douleur avant l'injection du 153Sm-EDTMP :	71
7. Evaluation de l'efficacité antalgique du 153Sm-EDTMP :	73
8. Evaluations des effets secondaires de la radiothérapie métabolique au 153Sm-EDTMP :	76
<b>VII. Association thérapeutiques :</b>	80
1. Quadramet®-Taxotere® :	80
2. Estracyt®-Quadramet® ou novantrone (+ prednisone)-Quadramet® :	81
3. Gemzar®-Quadramet® :	81
4. Statine-Quadramet® :	81
5. Bisphosphonates-Quadramet®:	82
<b>VIII. Radiothérapie métabolique au radium 223 :</b>	82
1. Efficacité thérapeutique :	84
2. Effets secondaires :	86
3. Conclusion :	87
<b>CONCLUSION</b>	88
<b>RESUMES</b>	90
<b>ANNEXES</b>	94
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	98



*INTRODUCTION*



## **Apport de la radiothérapie métabolique au samarium 153 dans le traitement des cancers**

---

Les métastases osseuses sont des complications sévères et communes des pathologies cancéreuses à un stade avancé, dans ce cas la douleur générée par ces métastases est le symptôme le plus fréquent et le plus difficile à gérer. La proportion de patients atteints de MO est très variable en fonction du cancer primitif: elle est de 20 à 95 % des cancers et varie selon le type histologique pour les tumeurs solides(1).

Les cancers les plus ostéophiles sont les cancers du sein, de la prostate, du poumon, de la thyroïde et du rein. Le rachis est le plus souvent touché, suivi par le pelvis, la hanche, l'extrémité supérieure des os longs, et le crâne(1).

Cependant Des douleurs invalidantes et une dégradation sévère de la qualité de vie sont présentes chez environ deux tiers des patients porteurs de métastases osseuses. Dans les cancers mammaires ou prostatiques, la présence de métastases osseuses douloureuses témoigne du caractère évolué de la maladie, mais qui reste compatible avec une survie de longue durée.

Ainsi Leur prise en charge constitue un problème majeur en pratique oncologique et nécessite une approche multidisciplinaire reposant jusqu'alors, en fonction des localisations sur les analgésiques classiques, la radiothérapie externe, la chirurgie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, et les biphosphonate. Cette prise en charge a été améliorée par de nouvelles thérapeutiques telles que la radiothérapie métabolique.

Cette technique qui consiste en l'administration par voie veineuse ou orale d'un médicament radiopharmaceutique constitué d'un radionucléide généralement émetteur  $\beta^-$  fixé sur une molécule vectrice qui est capable de se concentrer sélectivement au niveau des métastases osseuses et de les irradier afin de réduire la douleur induite par ces métastases, sans pour autant irradier les tissus sains environnants . Cette technique permet le traitement simultané de plusieurs régions, ce qui la rend particulièrement intéressante à condition de disposer de vecteur sélectif.

Le samarium [ $^{153}\text{Sm}$ ] qui est un élément chimique de numéro atomique 62 appartenant au groupe des lanthanides, couplé à l'acide éthylènediaminetétraméthylène phosphonique (EDTMP) constitue un complexe stable  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP aussi appelé  $^{153}\text{Sm}$ -Lexidronam (2). Ce dernier

## **Apport de la radiothérapie métabolique au samarium 153 dans le traitement des cancers**

---

présente une forte affinité pour le tissu osseux et se concentre dans les zones de remaniement osseux par liaison à l'hydroxyapatite. Le  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP, de période courte a une demi-vie de 2 jours (46.3h), est un émetteur mixte  $\beta^-$  ( $E_{\text{max}} = 807 \text{ KeV}$ ) et  $\gamma$  ( $E=103 \text{ KeV}$ ). L'émission  $\gamma$  du  $^{153}\text{Sm}$  permet de réaliser une scintigraphie de contrôle et éventuellement une évaluation dosimétrique (3).

La radiothérapie métabolique au  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP, utilisée au sein du service de médecine nucléaire du CHU Mohammed VI de Marrakech est indiquée dans le traitement antalgique des métastases osseuses ostéoblastiques ou mixte douloureuses réfractaires aux traitements antalgiques classiques et qui fixent les  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -biphosphonates. Ce traitement est basé sur l'action radioactive ciblée des particules  $\beta^-$  émises au niveau des lésions osseuses métastatiques ostéoblastiques.

L'objectif de cette étude est de déterminer l'efficacité et la toxicité de la radiothérapie métabolique au  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP dans le traitement antalgique des douleurs des métastases osseuses ostéoblastiques dans le cancer du sein et de la prostate, et ce à travers une étude retrospective de 12 cas ayant bénéficié d'une cure de  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP colligés au sein du service de médecine nucléaire du CHU Mohammed VI de Marrakech s'étalant entre 2013 et 2016, et une revue de la littérature.



*MATERIELS ET METHODES*





## **I. Type d'étude :**

Notre étude est une étude rétrospective et descriptive de type transversale d'une série portant sur 12 dossiers de patients ayant bénéficié d'une cure de  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP, dans la prise en charge des douleurs osseuse métastatiques ostéoblastiques ou mixte résistantes aux traitements usuelles, au sein du service de médecine nucléaire du CHU MED VI de MARRAKECH s'étalant entre 2013 et 2016.

## **II. Considération éthique :**

Le recueil des données a été fait en prenant en considération les règles globales d'éthiques relatives au respect de la confidentialité et la protection des données propres aux patients.

## **III. Critères d'inclusion :**

Sont inclus dans notre série les patients ayant bénéficiés d'une cure de  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP et disposant de données exploitables.

Tous les patients inclus avaient bénéficiés d'une consultation pré-thérapeutique, où les patients se présentaient généralement avec les résultats des bilans hématologique et rénal (NFS et créatininémie) récents.

Tous les patients avaient une hémoglobine supérieure à 9.0 g/dl, une valeur de plaquettes supérieure à 150.000/mm<sup>3</sup>, une valeur de leucocytes supérieure à 3.500/mm<sup>3</sup>, une créatininémie chez les hommes comprise entre 9 et 13 mg/l, et chez les femmes une créatininémie comprise entre 7 et 10 mg/l.

Toutes les patientes incluses en âge de procréer, ont eu un test de grossesse négatif.

#### **IV. Variables étudiées :**

Pour le recueil des données, nous avons rempli une fiche d'exploitation à partir des dossiers des malades archivés au service de médecine nucléaire du CHU de Mohammed VI. Par la suite nous avons effectué des appels téléphoniques pour compléter les informations et remplir les fiches des différentes échelles de la douleur.

Dans le cadre de la réalisation de ce travail, toutes ces données ont été colligées, étudiées et analysées de façon rétrospective à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (Annexe 1).

##### **1. Les données démographiques des patients :**

Age, sexe, ville de résidence, la couverture sociale.

##### **2. Les antécédents médicaux :**

Les antécédent carcinologiques : cancer du sein ou cancer de prostate.

##### **3. Moyens antalgiques ultérieurement utilisés :**

- Nous avons noté les traitements antérieurement prescrits aux patients à savoir :
  - les Antalgiques médicamenteux : palier 1, 2,3 : La prise d'antalgiques a été aussi quantifiée avec un classement selon les paliers thérapeutiques classiques de l'OMS (4).
  - La Chimiothérapie.
  - La radiothérapie externe.
  - Les biphosphonates.
  - L'hormonothérapie.

##### **4. Analyse des métastases osseuses par scintigraphie osseuse :**

- La présence ou pas des métastases osseuses.

- Le Nombre de site d'hyperfixation.
- La localisation des sites d'hyperfixation.

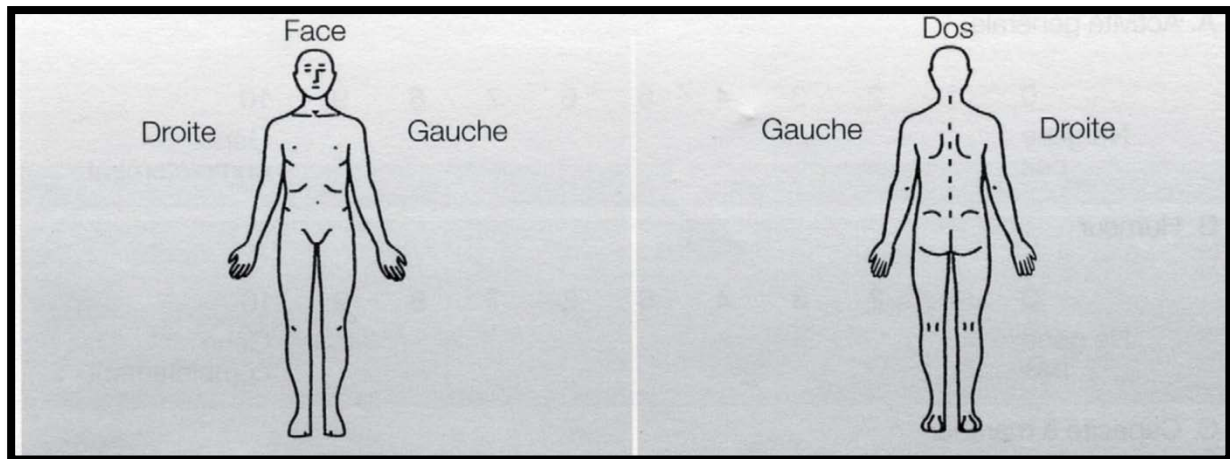
**5. Contrôle de la distribution du  $^{153}\text{Sm}$ -HMDP 24 heures après injection du traitement :**

Tous les patients de notre étude avaient bénéficiés d'une scintigraphie osseuse, réalisée sur une gamma-camera de type Symbia TruePoint SPECT-CT 24 heures après traitement, en incidence planaire (faces antérieure et postérieure). Afin d'évaluer la distribution du  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP par rapport aux métastases osseuses retrouvées dans les scintigraphies osseuses pré thérapeutiques.

**6. caractérisation et évaluation de la douleur avant et après la cure au  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP :**

Nous avons recherché le délai du début de la réponse antalgique après administration de  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP, ainsi que la durée de réponse antalgique.

Afin de localiser et visualiser les localisations douloureuses, nous avons présenté aux patients le schéma donnant la topographie du corps humain, Les patients devaient hachurer les zones douloureuses.



**Figure 1 : Schéma topographique du corps humain**

Nous avons eu recours à plusieurs échelles pour pouvoir évaluer la douleur avant et après la cure au  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ , afin d'évaluer l'efficacité antalgique de ce traitement nous avons analysé les données récoltés lors des consultations suivantes : consultation avant l'administration du  $^{153}\text{SM-EDTMP}$ , consultation à 3 mois après injection, à 6 mois et à 9 mois post thérapeutique.

**IV.6.1. L'échelle numérique (EN) :**

C'est une échelle d'auto-évaluation. Elle est sensible, reproductible, fiable et validée aussi bien dans les situations de douleur aiguë que de douleur chronique, que celles-ci soient en rapport ou non avec un cancer.

Nous avons demandé aux patients de quantifier leur douleur sur une échelle virtuelle allant de 0 "Douleur absente", à 10 "Douleur maximale imaginable".

**IV.6.2. L'échelle verbale simple (EVS) :**

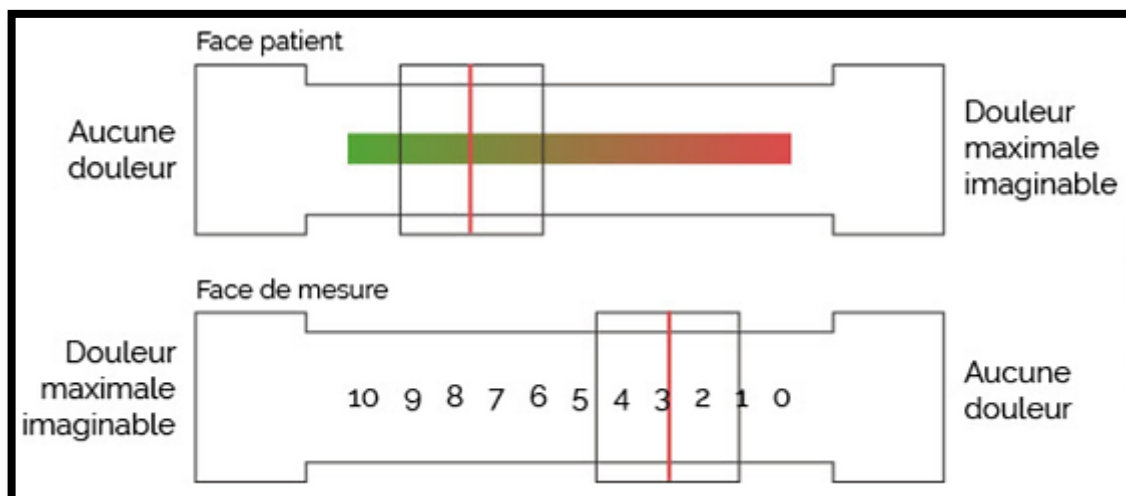
Il s'agit d'une échelle d'auto-évaluation. Elle est simple et utile avec les personnes qui qualifient leur douleur avec des mots simples et familiers. La quasi-totalité des patients est capable de la réaliser.

- Douleur absente = 0
- Douleur faible = 1

- douleur modérée = 2
- douleur intense = 3
- Douleur extrêmement intense = 4

**IV.6.3. l'échelle visuelle analogique (EVA) :**

Elle est sensible, reproductible, fiable et validée aussi bien dans les situations de douleur aiguë que de douleur chronique. L'EVA se présente sous la forme d'une réglette en plastique de 10 cm graduée en mm, qui peut être présentée au patient horizontalement ou verticalement. Sur la face présentée au patient, se trouve un curseur qu'il mobilise le long d'une ligne droite dont l'une des extrémités correspond à "Absence de douleur", et l'autre à "Douleur maximale imaginable". Le patient doit, le long de cette ligne, positionner le curseur à l'endroit qui situe le mieux sa douleur. Sur l'autre face, se trouvent des graduations millimétrées vues seulement par le soignant. La position du curseur mobilisé par le patient permet de lire l'intensité de la douleur, qui est mesurée en mm.



**Figure 2 : Réglette de l'échelle visuelle analogique.**

**IV.6.4. tableau de correspondance des échelles utilisées pour mesurer la douleur :**

Tableau de correspondance des niveaux de douleur pour l'indicateur « Evaluation et prise en charge de la douleur » de l'haute autorité de santé française (5) :

**Tableau i : Tableau de correspondance des niveaux de douleur**

Modalité a cocher	Score	Pas de douleur	Douleur faible	Douleur modérée	Douleur intense	Douleur insupportab le
EVS	0-4	0	1	2	3	4
EN	0-100	0	1-39	50-49	60-79	80-100
EVA	0-10	0	1-3	4-5	6-7	8-9

**IV.6.5. Le questionnaire de douleur Saint Antoine (QDSA) :**

Le Questionnaire Douleur Saint-Antoine (QDSA), version française du McGill Pain Questionnaire(MPQ), permet d'évaluer qualitativement la douleur chronique. C'est une échelle verbale multidimensionnelle, L'intérêt pratique d'un tel questionnaire est de divers ordres. Également de préciser une notion d'intensité et apprécié le vécu de la douleur (vécu anxieux et dépressif).

Il comporte 61 qualificatifs répartis en 17 sous-classes:

- 9 sensorielles (A à I).
- 7 affectives (J à P).
- 1 évaluative (Note).

La Notation de la douleur à l'instant présent :

- 0: absent, pas du tout.
- 1: faible ou un peu.
- 2: modéré ou moyennement.
- 3: fort ou beaucoup.
- 4: extrêmement fort ou extrêmement.

**QUESTIONNAIRE DOULEUR SAINT-ANTOINE (QDSA)**

Décrivez la douleur telle que vous la ressentez d'habitude. Dans chaque groupe de mots, choisissez le plus exact. Donnez au qualificatif que vous avez choisi une note de 0 à 4

Cotation : 0=Absent/Pas du tout      1=Faible/Un peu      2=Modéré/Moyennement  
 3=Fort/Beaucoup      4=Extrêmement fort/Extrêmement

<b>A</b>	Battements Pulsations Élancements En éclairs Décharges électriques Coups de marteau	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>B</b>	Rayonnante Irradiante	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>C</b>	Piqûre Coupure Pénétrante Transperçante Coups de poignard	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>D</b>	Pincement Serrement Compression Écrasement En étau Broiement	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>E</b>	Tiraillement Étirement Distension Déchirure Torsion Arrachement	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>F</b>	Chaleur Brûlure	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>G</b>	Froid Glace	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>H</b>	Picotements Fourmillements Démangeaisons	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>I</b>	Engourdissement Lourdeur Sourde	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>J</b>	Fatigante Énervante Éreintante	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>K</b>	Nauséuse Suffocante Syncopale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>L</b>	Inquiétante Oppressante Angoissante	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>M</b>	Harcelante Obsédante Cruelle Torturante Supplicante	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>N</b>	Gênante Exaspérante Pénible Insupportable	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>O</b>	Énervante Exaspérante Horripilante	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>P</b>	Déprimante Suicidaire	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

**TOTAL :**

**J à P** : critères affectifs

Illustrant les différentes composantes de la douleur, le QDSA (version française du Mac Gill Pain Questionnaire-MPQ) permet essentiellement une évaluation qualitative de la douleur chronique, en particulier la douleur neuropathique.

Le QDSA nécessite, pour le patient douloureux un bon niveau de compréhension et un vocabulaire assez riche. Il en existe une version abrégée.

**A à I** : critères sensoriels

Figure 3 : Questionnaire de douleur Saint-Antoine :

**7. Evaluation de la toxicité hématologique après administration <sup>153</sup>Sm-HMDP :**

- Étant donné que la myélosuppression était la seule forme de toxicité rapportée dans la littérature, le contrôle biologique postcure par numération de la formule sanguine a été réalisée à la 2<sup>eme</sup>, 4<sup>eme</sup> et 8<sup>eme</sup> semaine de la cure.
- Une évaluation de la fonction rénale a été réalisée chez tous les patients, avant l'administration du <sup>153</sup>Sm-EDTMP, par un dosage de la créatininémie

**8. Efficacité antalgique après administration du traitement :**

- La réponse au traitement était considérée comme complète, lorsque la douleur en relation avec les métastases osseuses avait disparu (Eva = 0 ; échelle verbale simple = pas de douleur ; EN=0), sans augmentation du traitement antalgique.
- La réponse était considérée comme partielle, si l'on constatait une diminution de la douleur sans augmentation du traitement antalgique (diminution subjective de la douleur sur l'échelle verbale simple ou diminution de plus de 20 % sur l'Eva ou l'EN).
- La réponse était considérée comme nulle, si la symptomatologie restait inchangée, s'il existait une majoration des douleurs ou si le traitement antalgique avait été augmenté.

**9. Effet flare-up :**

Tous les patients ont été interrogés sur une augmentation réversible des symptômes douloureux dans les 14 premiers jours après administration du traitement.

**10. La répercussion du traitement au <sup>153</sup>Sm-EDTMP sur la consommation d'antalgiques :**

La prise d'antalgiques a été aussi quantifiée avec un classement selon les paliers thérapeutiques classiques de l'OMS (4).

- La réponse était très bonne, si le traitement antalgique diminuait de plus d'un palier (selon l'échelle de l'OMS).
- La réponse était bonne, si le traitement antalgique diminuait d'un palier.

- La réponse était modérée, s'il y avait une diminution des dosages sans changement de palier.
- La réponse était nulle, si le traitement était inchangé ou s'il était majoré.

**V. Analyse statistique:**

- La saisie et l'étude statistique ont été faites sur Microsoft Excel 2010.
- L'analyse statistique s'est basée sur une analyse descriptive à deux variables: qualitative et quantitative.
- Nous avons calculé les moyennes pour les variables quantitatives et le pourcentage pour les variables qualitatives.



*RESULTATS*



## I. Les données Epidémiologiques :

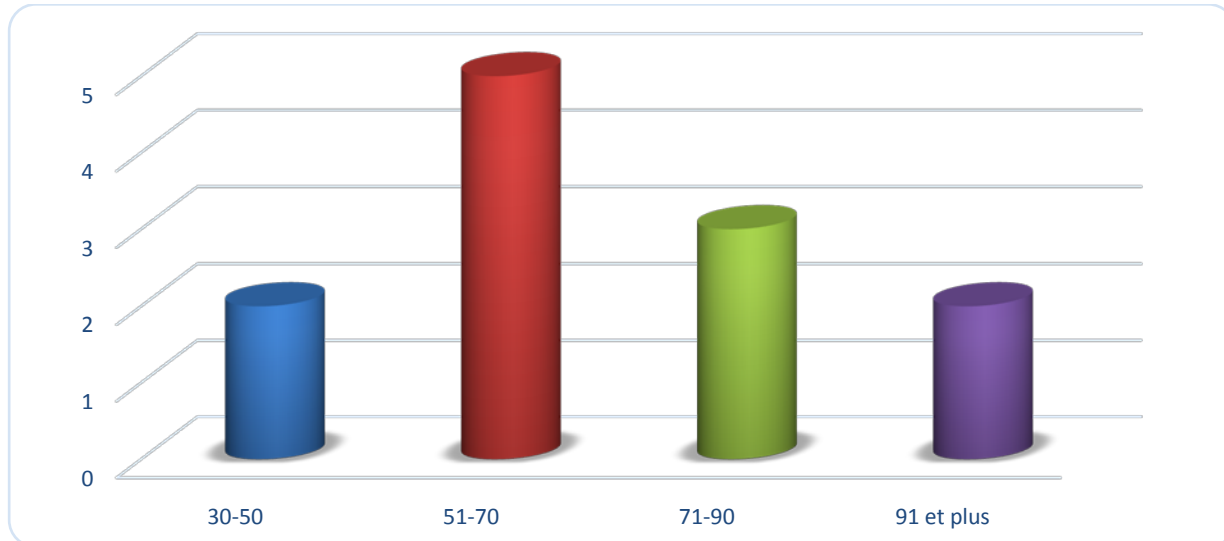
### 1. L'âge :

La moyenne d'âge des patients de notre étude était de 79.6 ans avec des extrêmes allant de 32 ans à 94 ans.

La tranche d'âge entre 51 et 70 ans représentait la majorité des patients de notre étude soit 50% des cas.

**Tableau II : Distribution des patients par classe d'âge :**

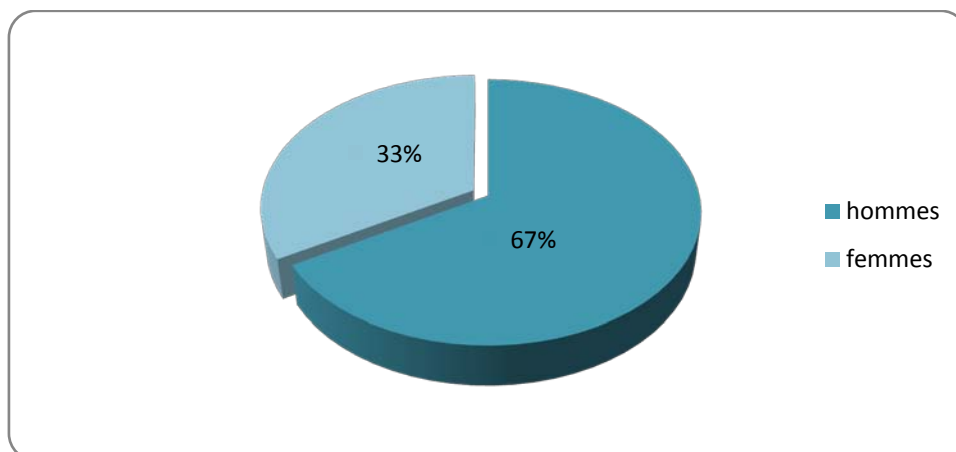
Age	Nombre	Pourcentage
20-50	2	16.6 %
51 - 70	5	41.6 %
71 - 90	3	25 %
91 et plus	2	16.6 %



**Figure 3 : Répartition des patients par tranche d'âge.**

## **2. Le sexe :**

Nous avons noté une nette prédominance masculine : 8 hommes (67%) contre 4 femmes (33%), avec un sexe Ratio de 2.



**Figure 4 : Répartition des patients selon le sexe**

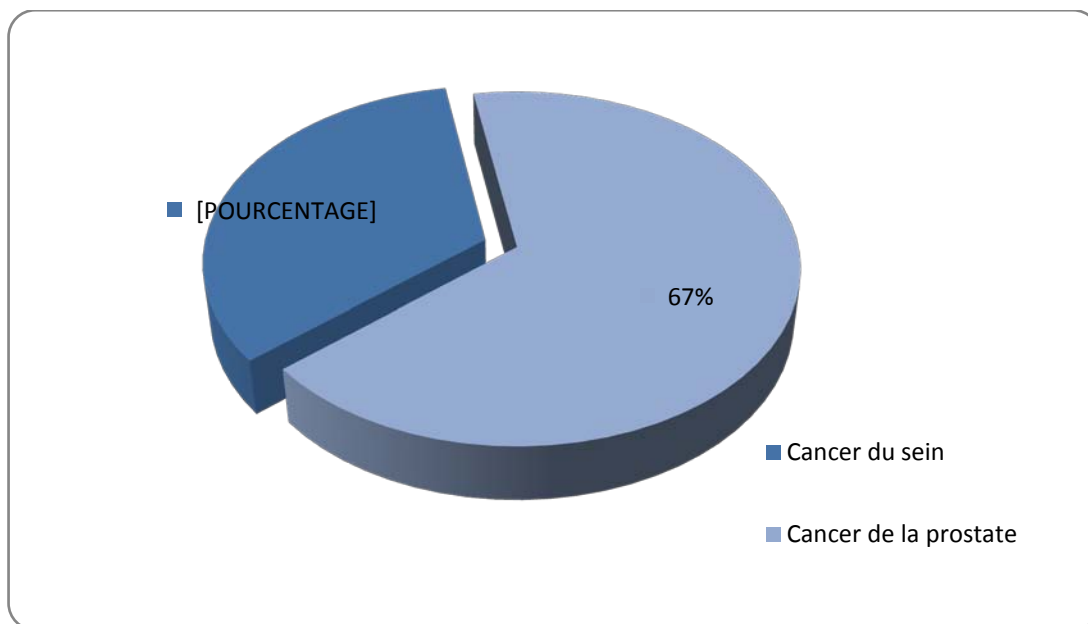
## **3. Couverture sanitaire :**

Tous les patients de notre série étaient affiliés au régime de couverture médical RAMED.

## II. Les antécédents :

### 1. Antécédents carcinologiques :

Notre étude comportait 8 patients suivis pour cancer de la prostate, et 4 patientes suivies pour cancer du sein.



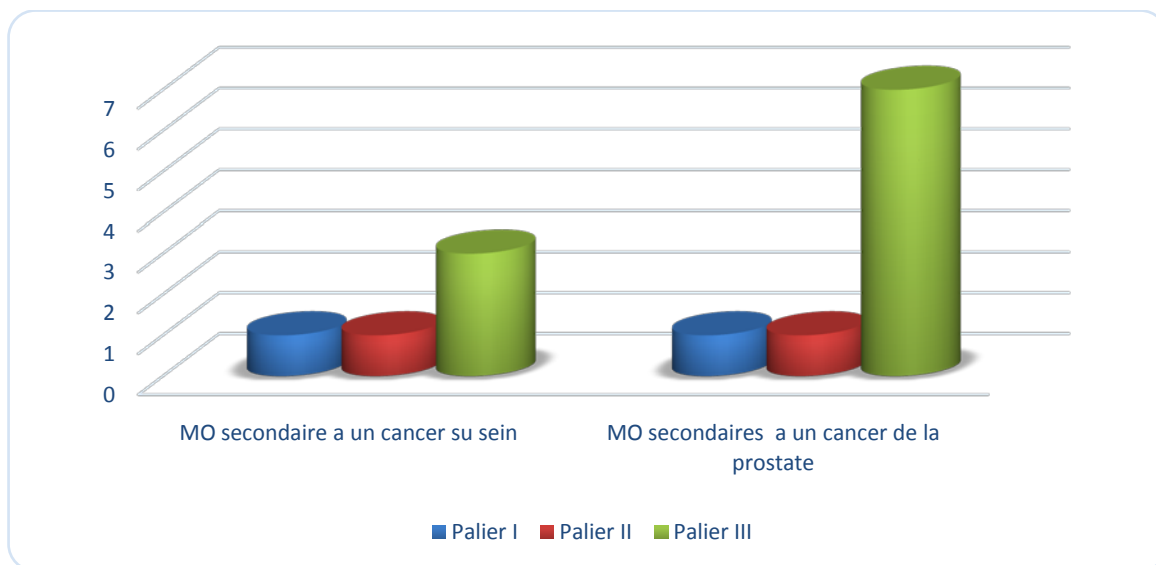
**Figure 5: répartition des patients selon l'origine des MO:**

### 2. Antécédents médicamenteux :

#### 2.1. Antalgiques antérieurement prescrit:

Dans notre étude 83% de patients (n=10), étaient sous antalgiques de troisième palier, dont 7 patients souffrant de MO secondaires à un cancer de la prostate et 3 patientes souffrant de MO secondaire à un cancer du sein.

17% des patients (n=2) étaient sous antalgiques du premier et deuxième palier en association, dont 1 patient souffrant de MO secondaire à un cancer du sein et 1 patient souffrant de MO secondaires à un cancer de la prostate.



**Figure 6 : Répartition des patients selon les paliers d’antalgiques ultérieurement prescrits**

### **3. Histoire de la maladie :**

#### **3.1. Antécédents de chimiothérapie :**

11 patients avaient des antécédents de chimiothérapie soit 92% des patients de notre étude.

#### **3.2. Radiothérapie externe :**

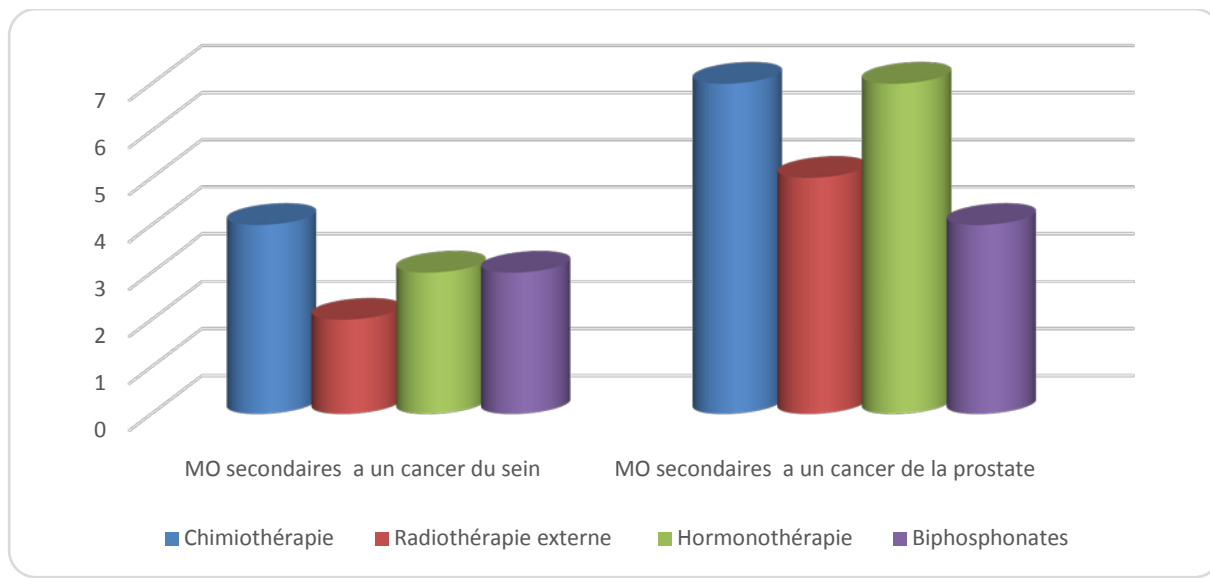
7 patients avaient bénéficié antérieurement de radiothérapie externe, soit 54% des patients de notre étude.

#### **3.3. Hormonothérapie :**

10 patients avaient bénéficié antérieurement d’une hormonothérapie, soit 84% des patients de notre étude.

#### **3.4. Biphosphonates :**

6 patients ont été traités aux biphosphonates ultérieurement, soit 50% des patients de notre étude.



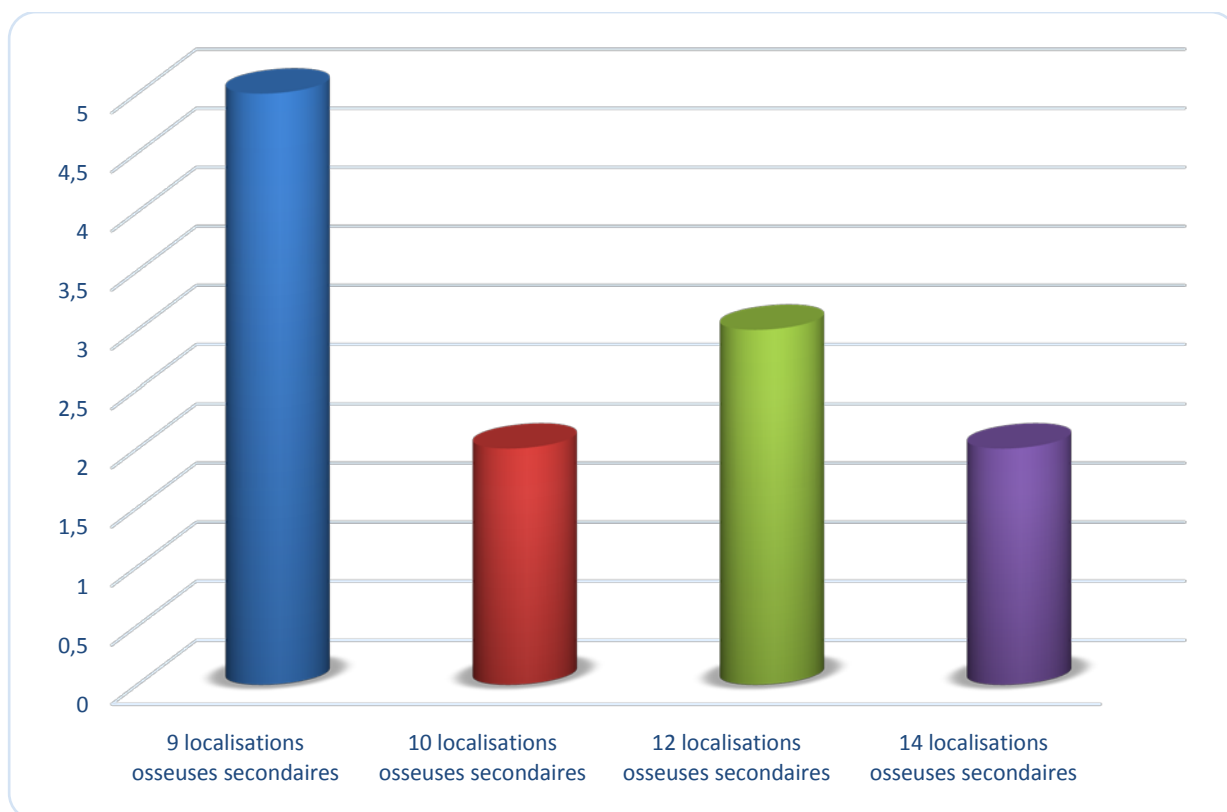
**Figure 7 : Répartition des patients selon les traitements oncologiques ultérieurement prescrits :**

### **III. Scintigraphie osseuse au <sup>99m</sup>Tc :**

Tous les patients (n=12) de notre étude avaient bénéficiés d'une scintigraphie osseuse au technétium-99m, réalisée au moins 1 mois avant le début du traitement. Les résultats de ces scintigraphies osseuses ont démontré la présence de métastases osseuses multiples chez 100% des patients.

#### **1. Nombre de site d'hyperfixation :**

Le nombre des sites d'hyperfixation qui sont en faveur de localisation osseuse secondaire étaient au nombre de neuf sites chez 5 patients soit 41.6% de la population, dix sites chez 2 patients soit 16.6%, douze sites chez 3 patient soit 25%, et quatorze sites chez 2 patients soit 16.6%.

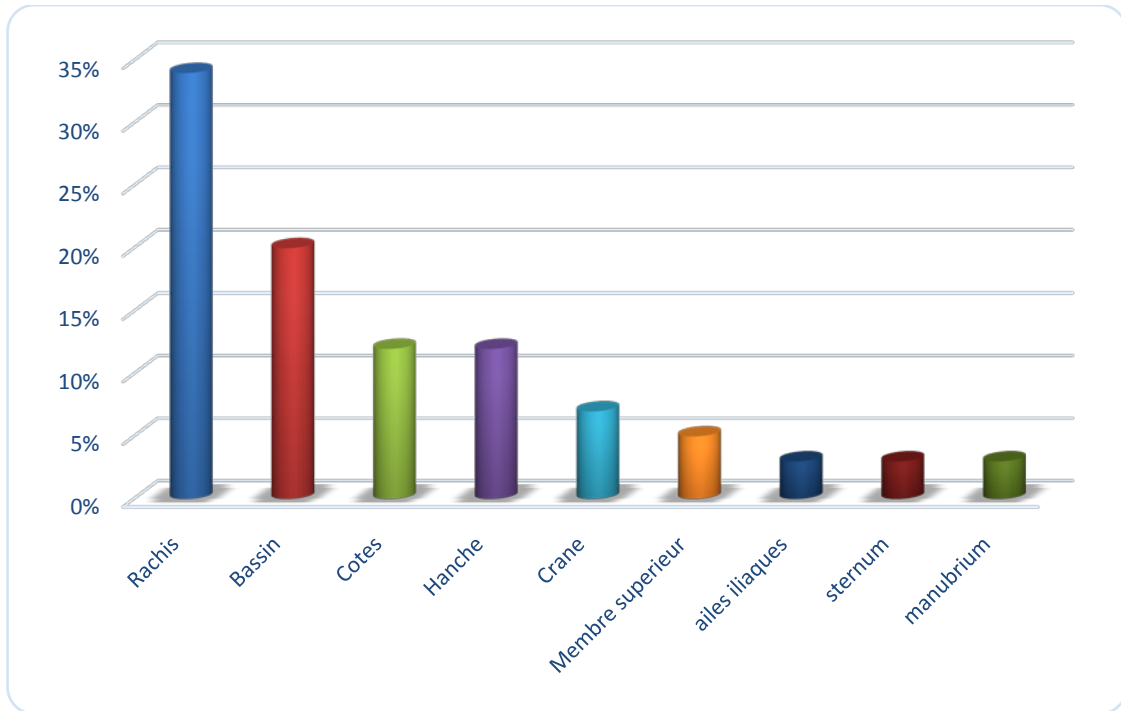


**Figure 8 : Répartition des patients selon le nombre des localisations osseuses secondaires.**

## **2. Localisations des sites d'hyperfixations :**

La fréquence de la localisation osseuse secondaire dans notre étude était variée :

- 34% des localisations osseuses secondaires ont été retrouvés au niveau du rachis.
- 24% des localisations au niveau du bassin.
- 12% des localisations au niveau des côtes.
- 12% au niveau de la hanche.
- 7% au niveau du crâne.
- 5% au niveau des membres supérieurs.
- 6% au niveau du sternum.



**Figure 9 : Fréquence des localisations des métastases osseuses chez les patients de notre étude :**

#### IV. scintigraphie osseuse 24h après injection du $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP :

Toutes les scintigraphies réalisées chez nos patients (n=12), 24H après administration de  $^{153}\text{Sm}$ -HMDP avaient objectivé une distribution tout à fait similaire du  $^{153}\text{Sm}$ -HMDP par rapport aux métastases osseuses retrouvées lors de la scintigraphie osseuse pré thérapeutiques.

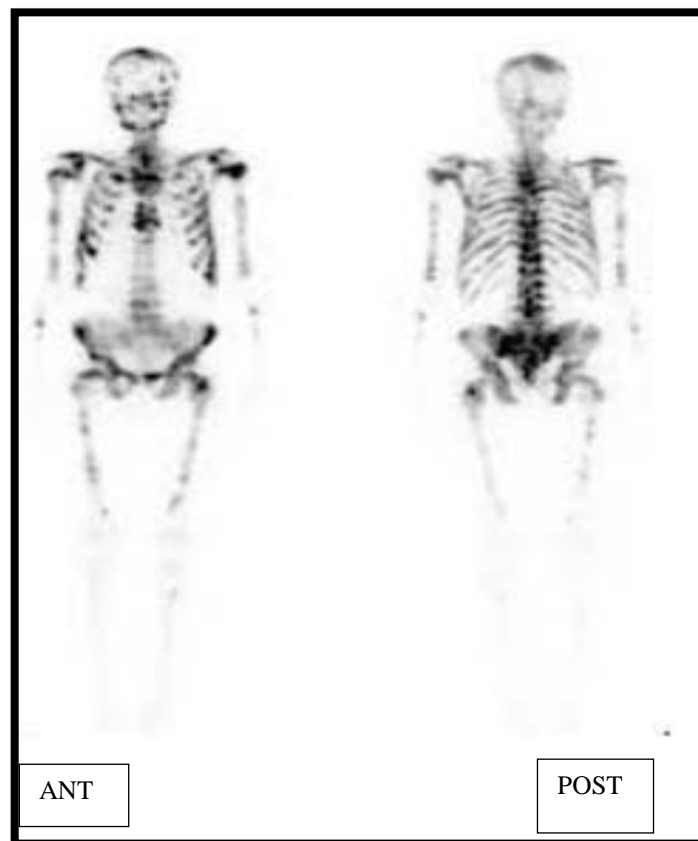


Figure 10 : Scintigraphie osseuse en vue antérieure (gauche) et postérieure (droite) chez un patient atteint d'adénocarcinome prostatique avec multiples métastases osseuses, 24 heures après administration du  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP

## **V. Evaluation de la douleur avant injection au $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP :**

### **1. Localisations de la douleur :**

Les localisations de la douleur avant l'injection au  $^{153}\text{Sm}$ -HMDP décrites par les patients sur les schémas donnant la topographie des zones douloureuses, étaient toutes superposables aux localisations des métastases osseuses secondaires retrouvées dans les scintigraphies osseuses pré thérapeutiques.

A l'examen clinique, la majorité des zones topographiques douloureuses décrites par les patients étaient douloureuses à la palpation.

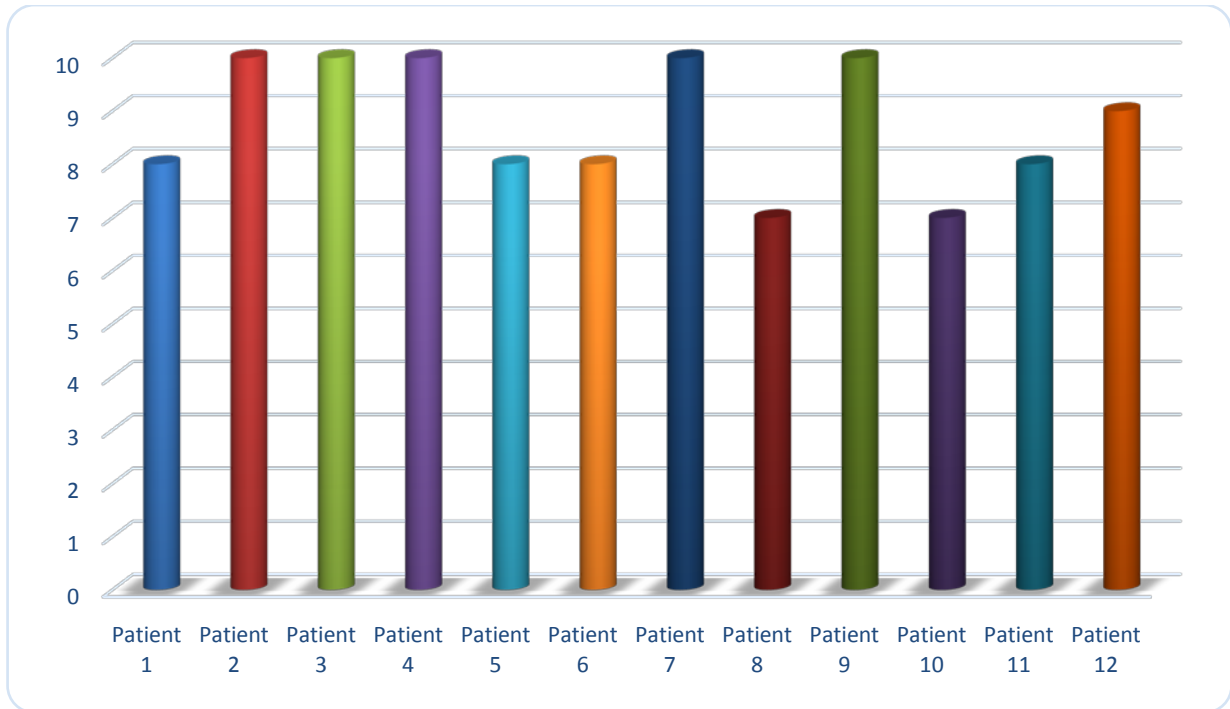
### **2. Evaluation de la douleur**

#### **2.1 Echelle numérique :**

Tous les patients avaient bénéficiés d'une évaluation de la douleur à l'aide de l'échelle numérique (n=12).

Dix patients soit 83% ont rapportés une douleur insupportable, soit une EN comprise entre 8 et 10. D'autre part deux patient soit 17%, rapportent une EN a 7 qui traduit une douleur intense.

La moyenne de l'EN dans notre analyse avant le traitement au  $^{153}\text{Sm}$ -HMDP était a 8.75.



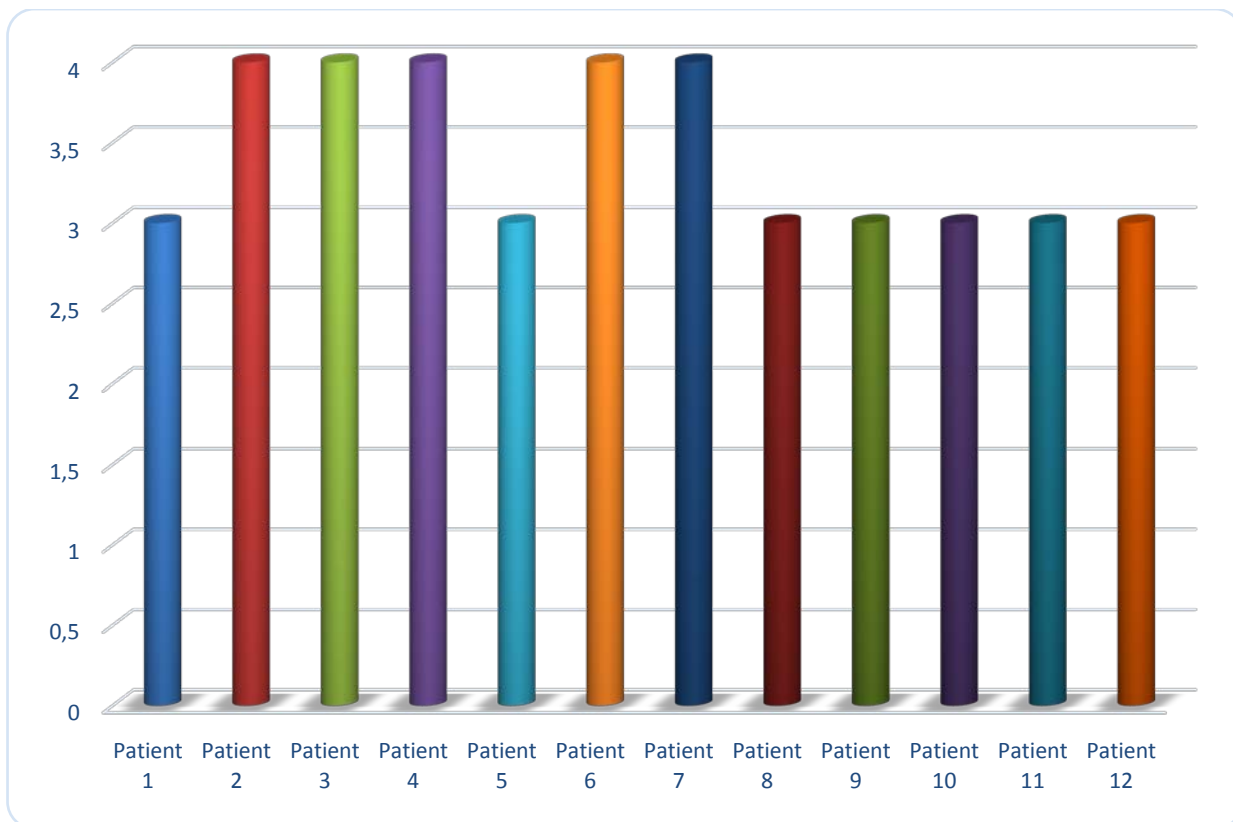
**Figure 11 : Répartition des valeurs de l'échelle numérique selon les patients :**

**2.2 Echelle verbale simple :**

Tous les patients inclus dans l'étude avaient bénéficiés d'une évaluation de la douleur par échelle visuelle simple soit 100% des patients.

Sept patients soit 58.3% rapporte une valeur de 3 sur l'EVS, cinq patients soit 41.7% ont rapporté une valeur de 4 sur l'EVS.

La valeur moyenne de l'EVS dans notre étude était de 3.41, avant injection de <sup>153</sup>SM-EDTMP.

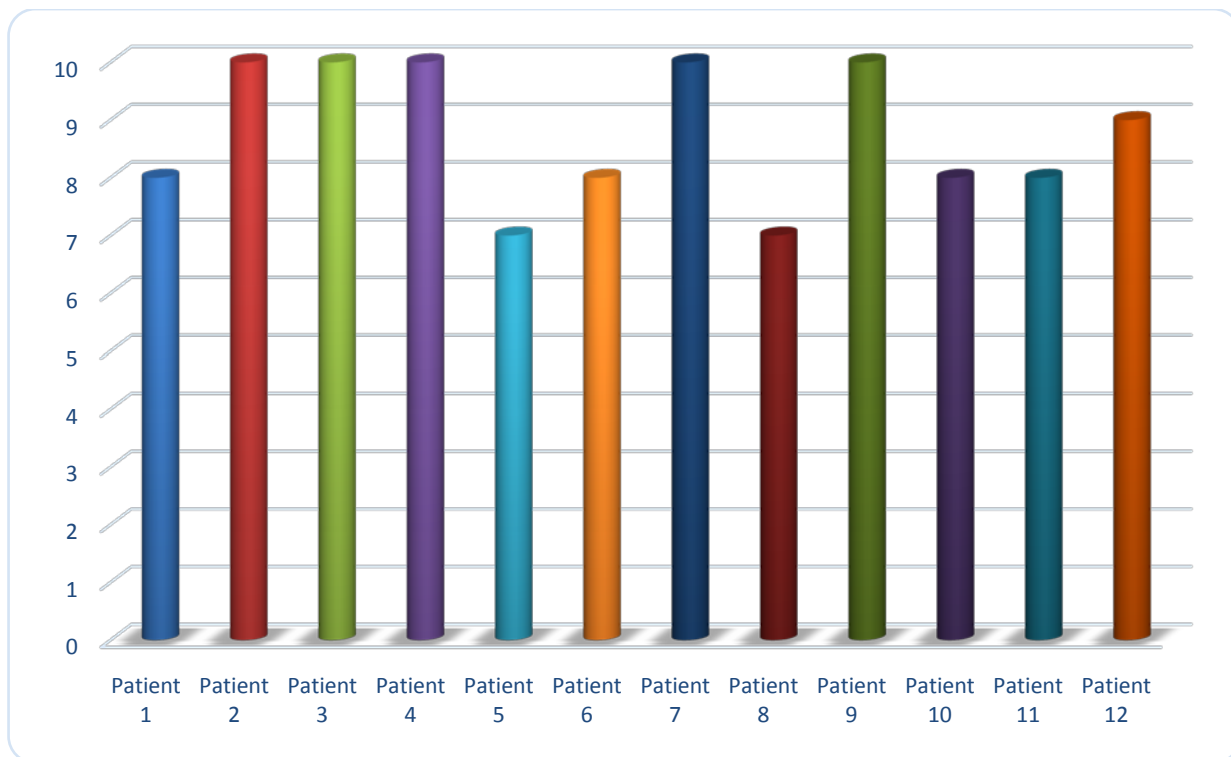


**Figure 12 : Répartition des valeurs de l'échelle visuelle simple selon les patients :**

**2.3 Echelle visuelle analogique :**

Tous les patients de notre études avaient bénéficiés d'une évaluation de la douleur à l'aide de l'échelle visuelle analogique soit 100% des patients.

Dix patients soit 83% ont rapportés une douleur insupportable, soit une EN comprise entre 8 et 10. D'autre part deux patient soit 17%, rapportent une EN à 7 qui traduit une douleur intense.



**Figure 13 : Répartition des valeurs de l'échelle visuelle analogique selon les patients :**

#### **2.4 Questionnaire de douleur Saint-Antoine :**

Tous les patients de nos études avaient bénéficiés d'une évaluation de la douleur à l'aide du Questionnaire de douleur Saint-Antoine, soit 100% des patients.

La valeur maximale décrite chez le patient de notre étude était 200 sur le QDSA, et la valeur minimale à 165 sur le QDSA. D'autre part la moyenne de notre étude décrite sur le QDSA est de 183.5.

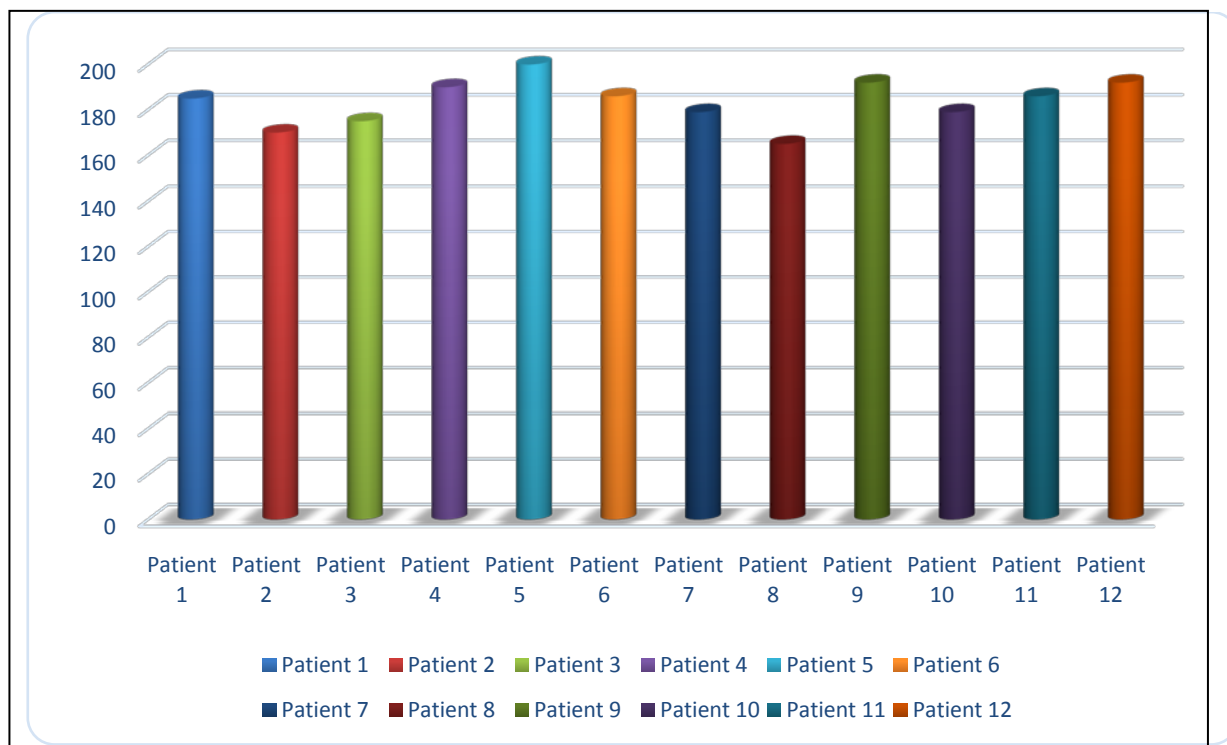
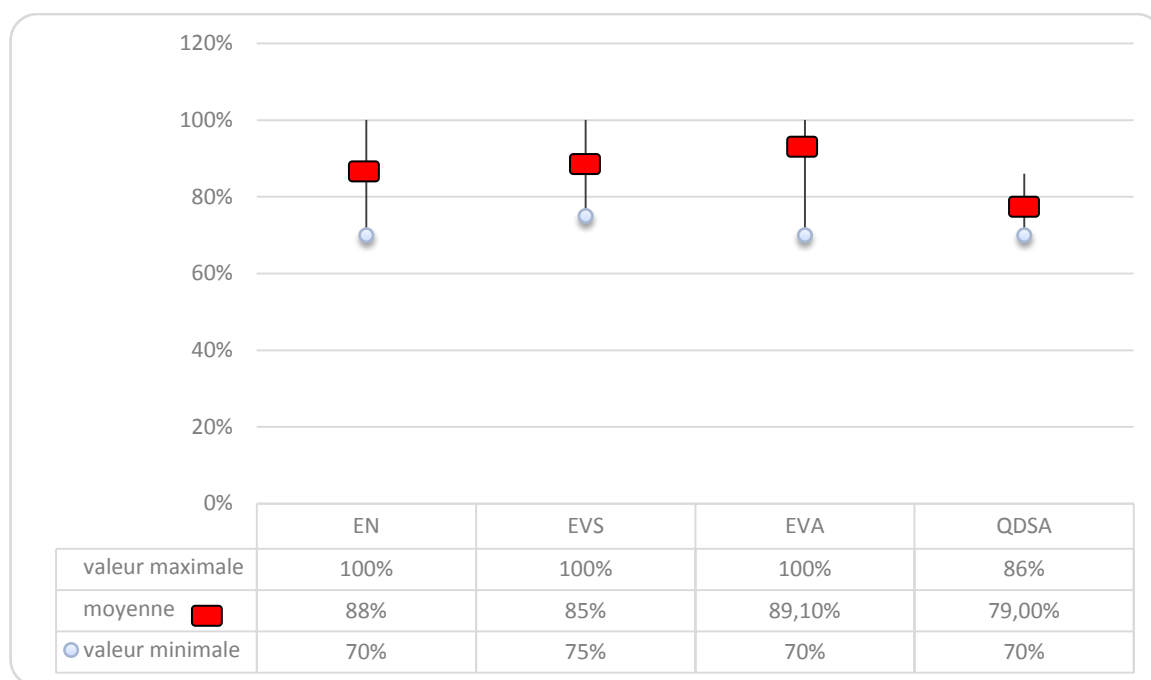


Figure 14 : Répartition des valeurs du questionnaire de douleur Saint-Antoine selon les patients :

Nous avons résumé dans le tableau ci-dessous un récapitulatif des moyens des résultats de l'évaluation de la douleur chez les patients de notre série en pourcentage, selon les différentes échelles d'évaluation de la douleur utilisées.



**Figure 15 : récapitulatif des pourcentages de valeur des échelles d'évaluations utilisées dans  
notre étude:**

**Tableau III : Comparaison des populations de notre groupe d'étude :**

	MO secondaire a un cancer du sein	MO secondaire a un cancer de la prostate
<b>Nombre</b>	4	8
<b>Age median</b>	50 ans (32-47)	74 ans (56-94)
<b>Metastase osseuse</b>		
≤ 10	1	3
> 10	3	5
<b>Antecedants de chimiotherapie</b>	4	7
<b>Radiotherapie externe</b>	2	5
<b>hormonotherapie</b>	3	7
<b>biphosphonates</b>	2	4
<b>Antalgiques</b>	100%	100%
<b>Palier 1</b>	0	0
<b>Palier 2</b>	1	1
<b>Palier 3</b>	3	7
<b>Moyenne d'evaluation de la douleur avant traitement</b>		
EN	9.5/10	8.37/10
EVS	3.75/4	3.25/4
EVA	9.5/10	8.37/10
QDSA	179/232	172/232

## **VI. Bilan biologique avant administration du $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP :**

### **1. Numération de la formule sanguine:**

Tous les patients de notre études avaient bénéficiés d'une numération de la formule sanguine avant la l'injection au  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP.

- Tous les patients avaient une hémoglobine supérieure à 9.0 g/dl, soit 100% des patients.
- Tous les patients avaient une valeur de plaquettes supérieure à 150.000/mm<sup>3</sup>.
- Tous les patients avaient une valeur de leucocytes supérieure à 3.500/mm<sup>3</sup>.

### **2. Dosage de la créatininémie :**

Tous les patients de notre études avaient bénéficiés d'un dosage de la créatininémie, avant la l'injection au  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP, afin d'évaluer la fonction rénale.

- Tous les hommes avaient une créatininémie comprise entre 9 et 13 mg/l,
- Toutes les femmes avaient une créatininémie comprise entre 7 et 10 mg/l.

## **VII. Evaluation de la douleur et de l'efficacité antalgique après injection du $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP :**

### **1. Délai du début de l'effet antalgique après injection au $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP :**

L'effet antalgique s'est manifesté entre 3 à 27 jours après l'administration de la dose thérapeutique, Chez les dix patients ayant eu une réponse positive au traitement.

La moyenne du délai de réponse était à 12 jours dans notre série.

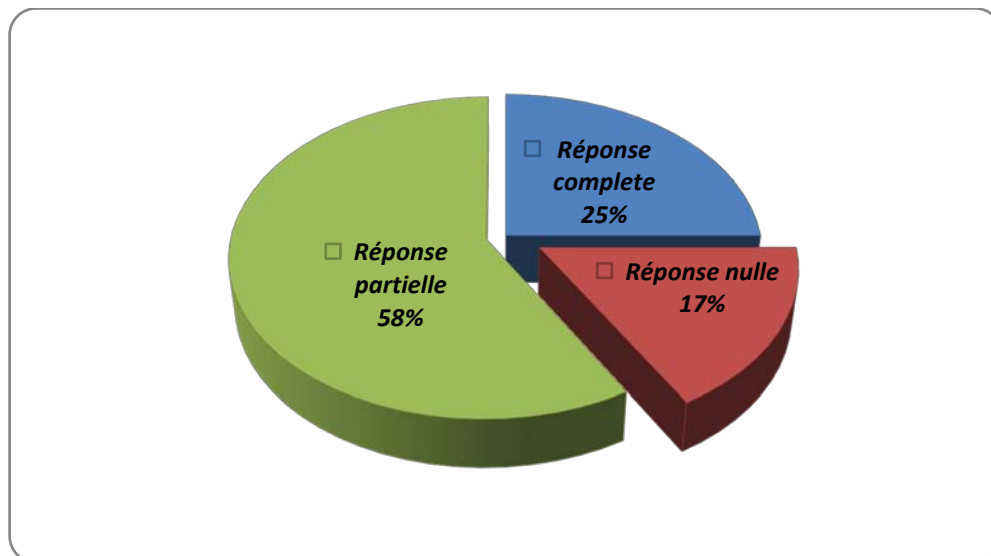
2. Evaluation de la douleur après administration de <sup>153</sup>Sm-EDTMP :

Tableau IV : Les valeurs des différentes échelles utilisées dans notre série pour l'évaluation de la douleur avant et après administration du traitement :

	EN				EVS				EVA				QDSA			
	Avant	Après			Avant	Après			Avant	Après			Avant	Après		
		3 mois	6 mois	9 mois		3 mois	6 mois	9 mois		3 mois	6 mois	9 mois		3 mois	6 mois	9 mois
Patient 1	8	0	3	7	3	0	1	2	8	0	3	7	185	0	85	138
Patient 2	10	9	9	10	4	4	4	3	10	10	10	9	170	178	186	195
Patient 3	10	3	6	7	4	2	2	4	10	3	6	8	175	68	130	155
Patient 4	10	2	7	8	4	1	2	3	10	2	7	8	190	90	142	178
Patient 5	8	9	9	8	3	4	3	3	7	8	9	7	200	205	200	195
Patient 6	8	2	6	7	4	2	2	4	10	3	6	7	175	72	133	165
Patient 7	10	4	7	9	4	2	2	3	10	4	7	10	179	104	152	190
Patient 8	7	0	0	7	3	0	0	3	7	0	0	7	165	0	0	185
Patient 9	10	4	7	9	4	2	2	3	10	4	7	10	179	92	156	178
Patient 10	7	0	2	8	3	0	2	3	8	0	3	8	179	0	92	140
Patient 11	8	1	5	7	4	1	3	4	10	2	5	7	175	72	137	186
Patient 12	9	3	6	8	3	1	2	3	9	3	6	8	192	92	122	156

La radiothérapie métabolique au samarium a été efficace dans le traitement de la douleur en rapport avec des métastases osseuses réfractaires aux traitements usuels chez 10 patients soit chez 83.3% des patients de notre série. L'efficacité antalgique était ainsi :

- **Une Réponse complète** : chez 3 patients soit chez 25% de la population, avec des valeurs de l'EN, EVA, EVS égale à 0
- **Réponse partielle** : chez 7 patients, avec Une diminution supérieure a 20% de l'EN et l'EVS et l'EVA.
- **Réponse nulle** : chez 2 patients avec Une symptomatologie inchangée chez une patiente, et Une majoration de la douleur chez un autre patient.



**Figure 16 : Répartition des patients selon l'efficacité du traitement :**

## VIII. Suivi du traitement après administration du $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP :

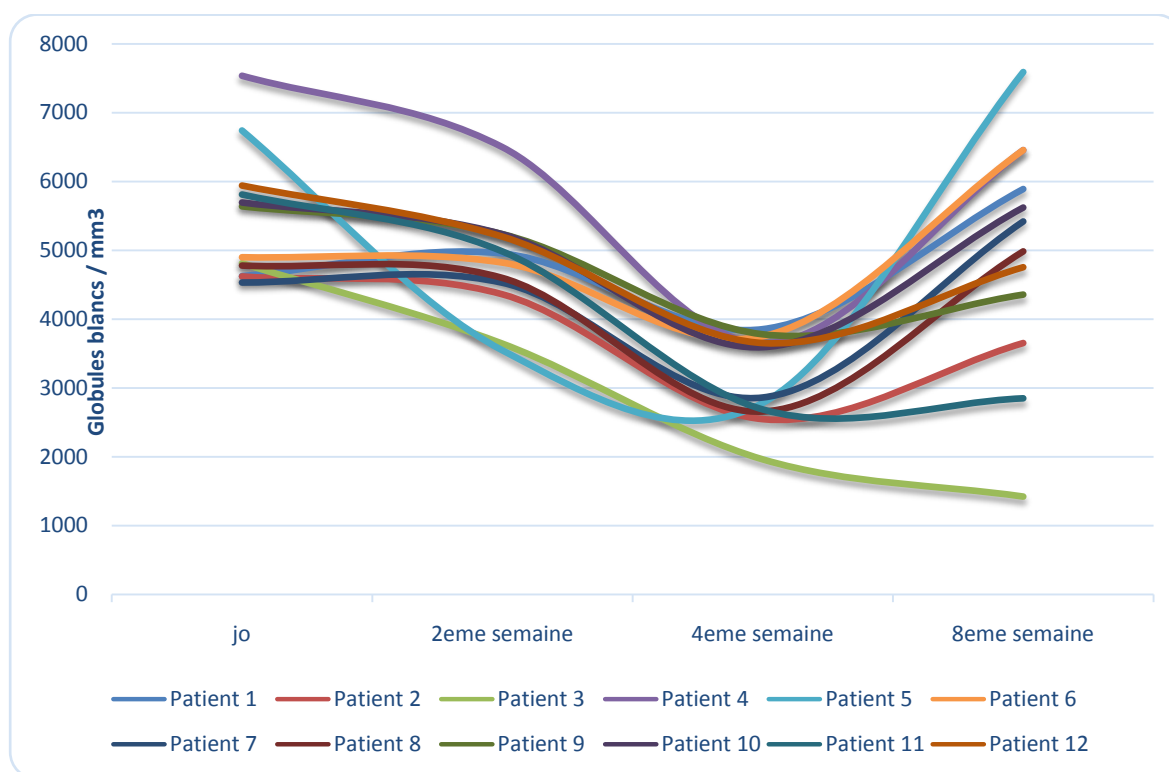
### 1. Effet Flare-up :

Une exacerbation de la douleur a été constatée dans les 72 heures suivantes l'administration du  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP chez 2 patients. Cette douleur été réversible dans les 2 jours suivants.

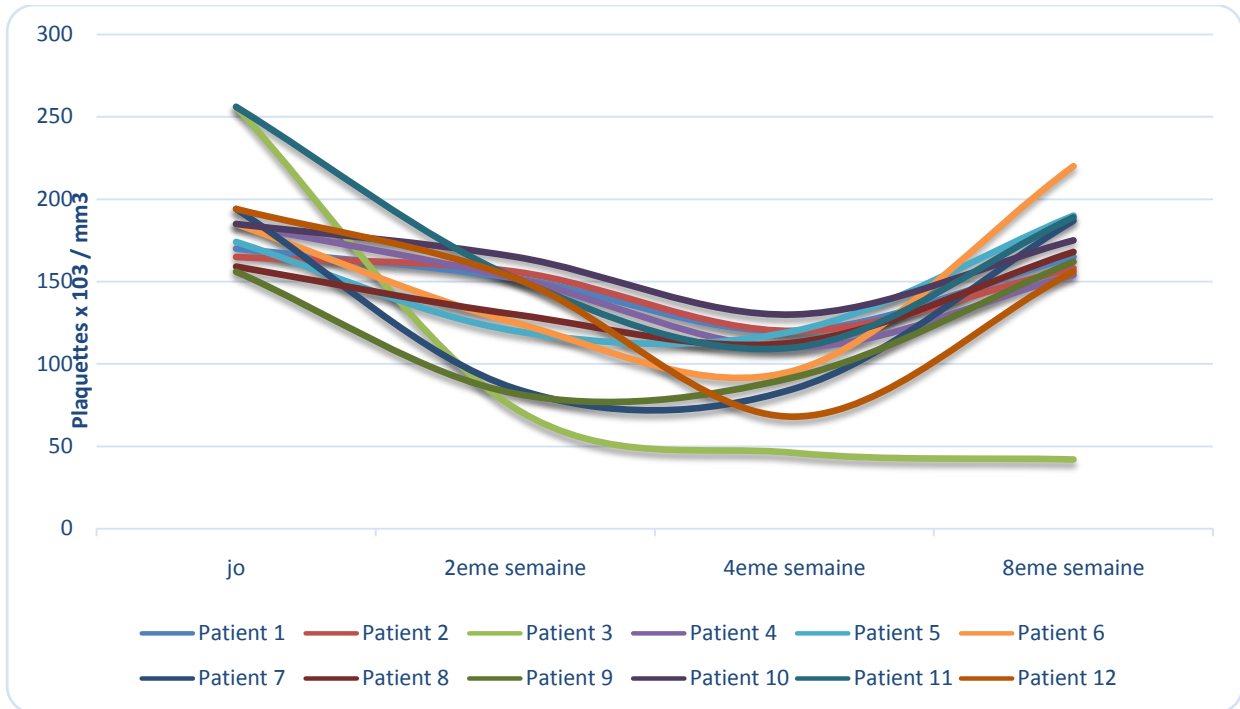
Ainsi 17% des patients ont vécu un effet flare-up.

### 2. Evaluation de la toxicité hématologique après administration du $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP :

La toxicité du  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP était surtout hématologique. Elle a concerné les trois lignées avec une atteinte plus marquée pour les plaquettes et les globules blancs que pour les globules rouges chez la totalité des patients de notre étude soit 100%. Les chiffres les plus bas ont été observés entre la 2<sup>eme</sup> et la 4<sup>eme</sup> semaine postcure.

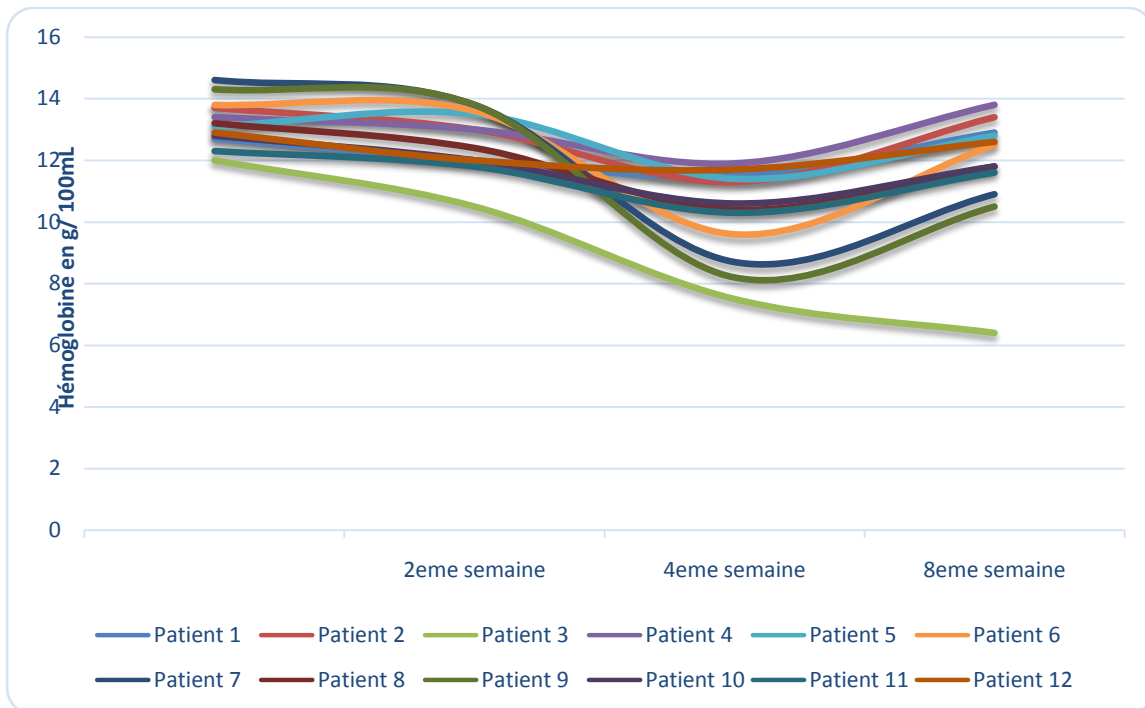


**Figure 17 : Evolution des valeurs sanguine de globules blancs après administration du  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP :**



**Figure 18 : Evolution des valeurs sanguine des plaquettes après administration du <sup>153</sup>Sm-**

**EDTMP :**



**Figure 17 : Evolution des valeurs sanguine de l'hémoglobine chez les patients de notre étude après administration du <sup>153</sup>Sm-EDTMP :**

Ainsi, à la deuxième semaine après injection du  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP, 12 patients soit 100% des patients présentaient une toxicité hématologique grade 1.

Au bout de 4 semaines après injection du  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP, la toxicité hématologique chez les patients de notre série était ainsi :

- 1 patient présentait une toxicité hématologique grade 3.
- 3 patients présentaient une toxicité hématologique grade 2.
- 8 patients présentaient une toxicité hématologique grade 1.

Au bout de 2 mois Les NFS se sont normalisées chez tous les patients sauf pour 1 patient qui a présenté une évolution anormale des trois lignées, avec des chiffres (plaquettes, globules blancs et globules rouges) qui sont restés abaissés au-delà de 4 mois.

Toutefois, aucun de nos 12 malades n'a eu d'infection sévère en rapport avec la leucopénie ou de symptomatologie hémorragique en rapport avec la thrombopénie.

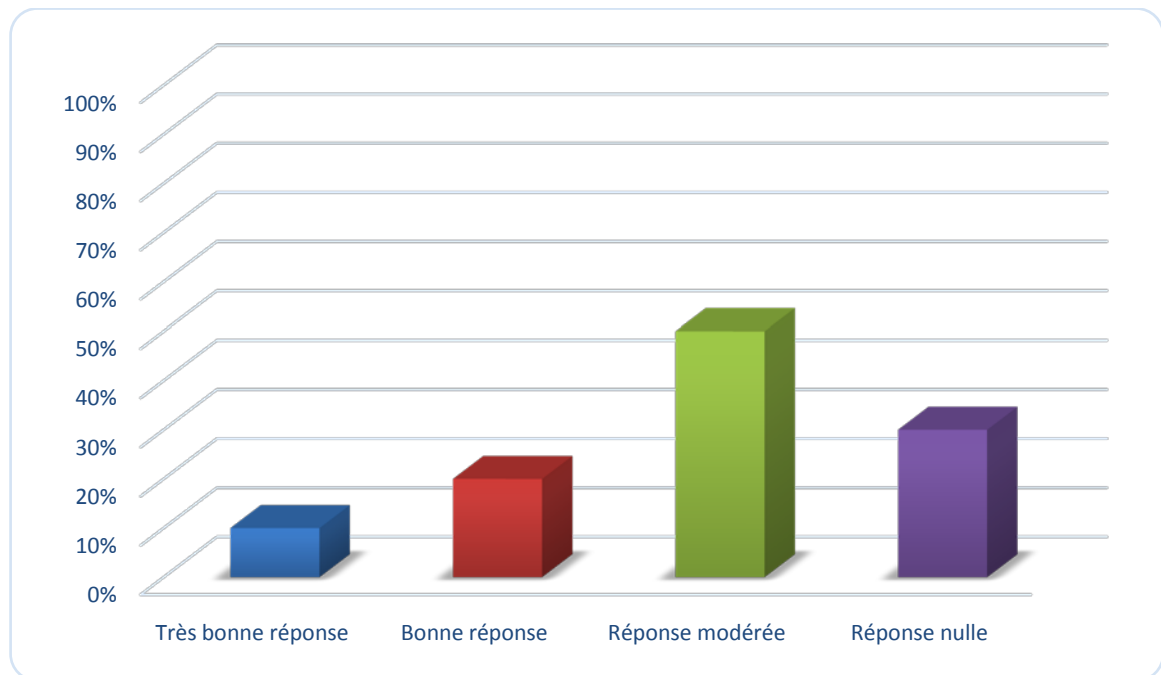
### **3. Répercussion du traitement au $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP sur la consommation des antalgiques :**

Chez les 10 patients, pour lesquels la radiothérapie métabolique a permis une sédation complète ou partielle des douleurs, le traitement antalgique a pu être diminué chez 7 d'entre eux (70 %) avec :

- Une Diminution du traitement antalgique de plus d'un palier chez 1 patient (10%).
- Une Diminution du traitement antalgique d'un palier chez 2 patients (20%).
- Une Diminution des dosages sans changer de palier chez 4 patients (40%).

Ceci dit nous pourrions rapporter que la réponse au traitement au samarium selon la consommation d'antalgiques dans notre série était ainsi :

- Très bonne réponse chez 10% des patients.
- Bonne réponse chez 20% des patients.
- réponse modérée 40% des patients.
- réponse nulle chez 30% des patients.



**Figure 20 : Répartition des patients ayant eu une sédation complète ou partielle des douleurs en pourcentage, selon la répercussion sur le traitement antalgique :**



*DISCUSSION*



## **I. Le tissu osseux :**

Le tissu osseux est un tissu conjonctif spécialisé. Il est fait de cellules et d'une matrice extra cellulaire (MEC).

Ce tissu est caractérisé par la nature solide, dure et calcifiée de sa MEC. Il existe 3 variétés anatomiques de l'os : les os longs (comme le tibia, le fémur...), courts (comme les os du carpe) et plats (comme le sternum, les côtes...).

Les os constituent la charpente osseuse (squelette), ils assurent une triple fonction :

- **Fonction mécanique** : le tissu osseux est un des tissus les plus résistants de l'organisme, capable de supporter des contraintes mécaniques, ce qui donne à l'os son rôle de soutien du corps et de protection des organes.
- **Fonction métabolique** : C'est un tissu dynamique, constamment remodelé sous l'effet des pressions mécaniques, entraînant la libération ou le stockage de sels minéraux, et assurant ainsi dans une large mesure (conjointement avec l'intestin et les reins) le contrôle du métabolisme phosphocalcique. C'est un tissu vivant intégré dans l'homéostasie générale.
- **Fonction hématopoïétique** : les os renferment dans leurs espaces médullaires, la moelle osseuse hématopoïétique. Les cellules stromales de la moelle osseuse fournissent un support structural et fonctionnel aux cellules hématopoïétiques. Certaines d'entre elles sont des cellules-souches multipotentes susceptibles de se différencier dans de multiples lignages différents (fibroblastes, chondrocytes, ostéoblastes, adipocytes...).

Pour assurer ces fonctions, le tissu osseux est en perpétuel renouvellement sous l'influence de facteurs hormonaux et locaux. Ce sont les altérations de ces voies de contrôle du remodelage osseux qui aboutissent à la plupart des pathologies du tissu osseux(6).

## **1. Histologie du tissu osseux :**

Le tissu osseux est un tissu de soutien conjonctif spécialisé. Il est fait de cellules et d'une matrice extra cellulaire (MEC). Le tissu osseux contient 65–70 % de substance minérale et 30–35 % de matrice organique(6).

### **1.1. La matrice extra cellulaire :**

La MEC du tissu osseux est calcifiée, elle comporte une fraction organique et une fraction minérale(6).

#### **□ Fraction organique:**

La MEC organique est composée de microfibrilles de collagène (90 %), les 10 % restants correspondant à des protéines non collagéniques : protéoglycanes, ostéopontine (reliant l'hydroxy-apatite aux cellules osseuses), ostéonectine (intervenant dans la minéralisation par son affinité pour le collagène I et le calcium), ostéocalcine (marqueur des ostéoblastes matures, intervenant dans la minéralisation), sialoprotéine osseuse et de thrombospondine (permettant l'attache des cellules osseuses à la MEC via un récepteur membranaire de la famille des intégrines). Ces constituants sont synthétisés par les ostéoblastes. La MEC osseuse contient des cytokines et des facteurs de croissance sécrétés par les ostéoblastes et jouant un rôle fondamental dans la régulation du remodelage du tissu osseux et de la minéralisation de la MEC osseuse.

#### **□ Fraction minérale:**

Elle est constituée de cristaux d'hydroxy-apatite (phosphate de calcium cristallisé) et de carbonate de calcium. Ces cristaux sont visibles en microscopie électronique entre les fibres de collagène et/ou à l'intérieur de celles-ci, sous la forme de petites aiguilles hexagonales, denses aux électrons. Les ions  $\text{Ca}^{++}$  et  $\text{PO}_4^{3-}$  situés en surface des cristaux participent à des échanges rapides avec le liquide interstitiel et donc avec le courant sanguin. L'os, qui contient 98 % du calcium de l'organisme, représente un réservoir de calcium et joue un rôle primordial dans le

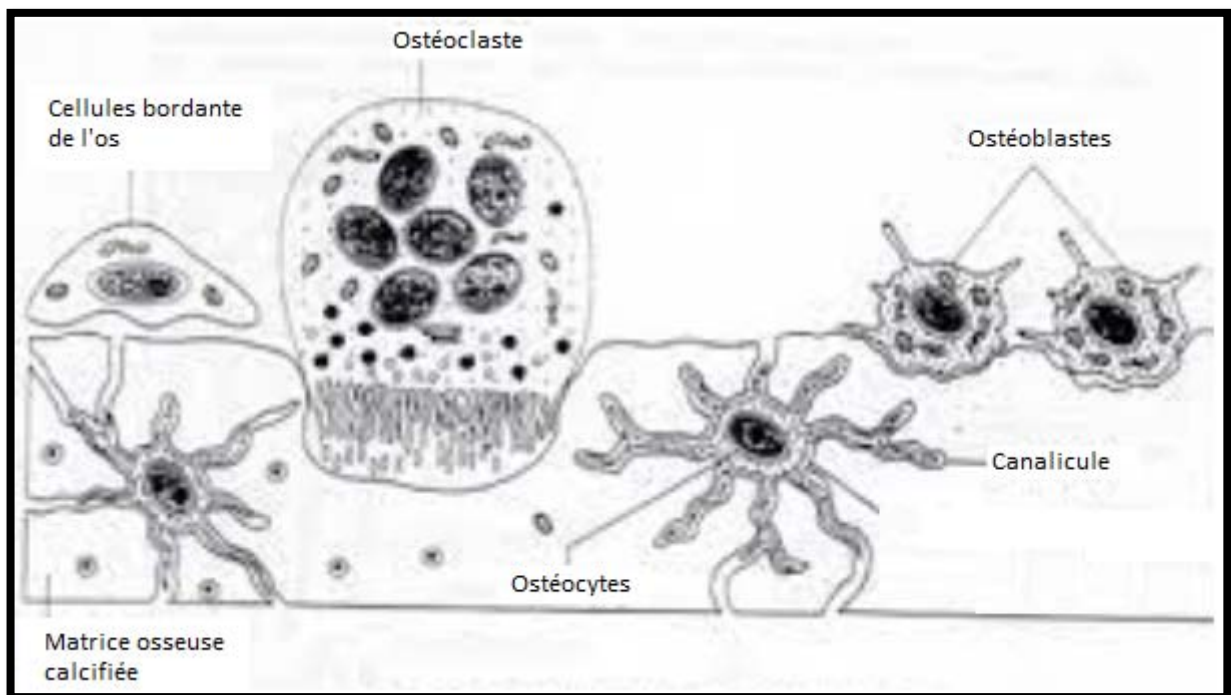
métabolisme phosphocalcique. La minéralisation de la MEC osseuse rend compte de la dureté de l'os.

**1.2. Les cellules osseuses :**

Le tissu osseux contient 4 types de cellules:

- les cellules de la lignée ostéoclastique qui résorbent l'os : les ostéoclastes ;
- les cellules de la lignée ostéoblastique qui sont ostéoformatrices : les ostéoblastes, les ostéocytes et les cellules bordantes.

Les ostéoblastes, les ostéoclastes et les cellules bordantes de l'os se trouvent à la surface des plages du tissu osseux, alors que les ostéocytes sont situés à l'intérieur de la matrice osseuse. Contrairement aux cellules ostéoformatrices qui dérivent de cellules-souches mésenchymateuses pluripotentes, les ostéoclastes dérivent de la lignée hématopoïétique monocytaire (cellule-souche hématopoïétique CFU-M).



**Figure 19 : les différentes cellules du tissu osseux :**

## 2. Organisation du tissu osseux :

Les 3 variétés anatomiques de l'os (diaphyse, métaphyse, épiphyse) présentent une organisation histologique différente pour chacun des types : os lamellaire cortical et os trabéculaire (6).

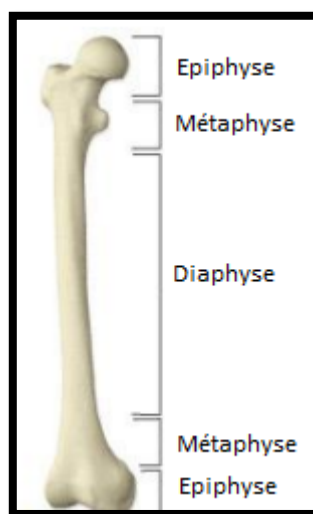
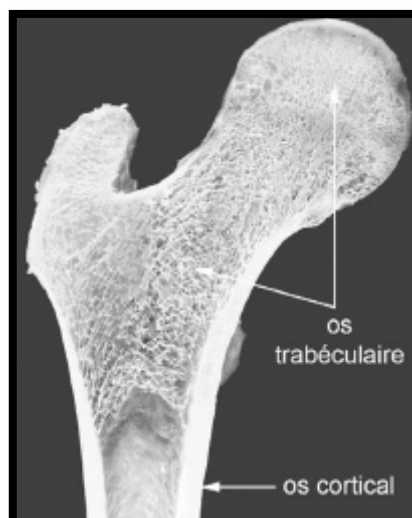


Figure 22 : Structure de l'os (Fémur).



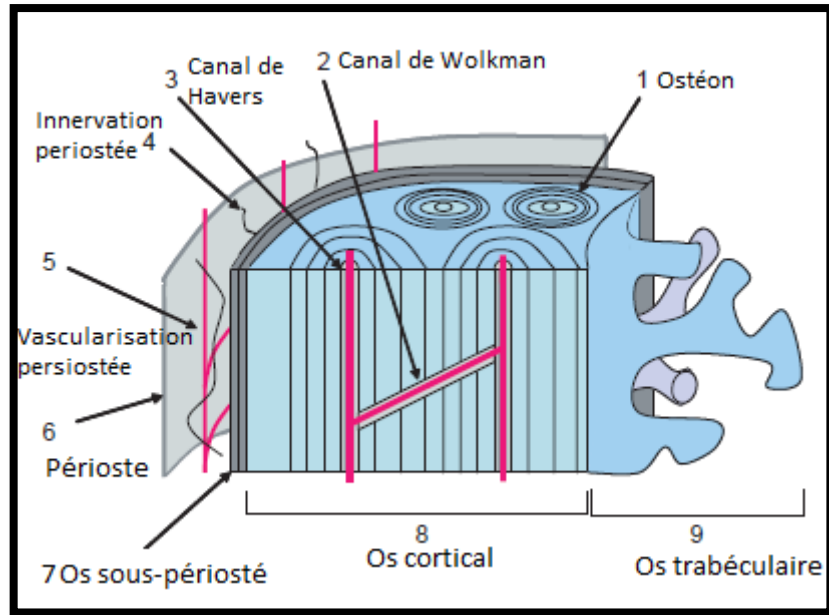
**Figure 23 : Variétés histologiques de l'os :**

L'os adulte est lamellaire. En effet, la matrice osseuse est disposée en lamelles superposées au sein desquelles les microfibrilles de collagène sont arrangées parallèlement selon une direction qui se modifie dans chaque lamelle successive. Les lamelles sont disposées de façon concentrique dans l'os cortical alors que l'os trabéculaire est constitué de lamelles plates.

Les lamelles osseuses s'organisent par la juxtaposition d'unités de base, appelées « ostéones » ou systèmes de Havers, centrées sur des vaisseaux sanguins, dont la forme dépend du type d'os auquel elles appartiennent : on distingue donc l'os cortical ou spongieux

□ **Os cortical : (ou haversien)**

Il représente environ 80 % du squelette. Il est présent aux diaphyses des os longs ainsi qu'à la périphérie des autres pièces osseuses. Les ostéones corticaux sont cylindriques, constitués de 5 à 20 lamelles osseuses concentriques disposées autour d'un canal central, le canal de Havers. Ce canal, dont l'axe est parallèle à celui de la corticale, contient des capillaires et des filets nerveux amyéliniques. Entre les lamelles, se situent les ostéoplastes contenant le corps cellulaire des ostéocytes. Les canaux de Havers sont reliés entre eux, avec la cavité médullaire et avec la surface de l'os par des canaux transversaux ou obliques, les canaux de Volkmann. Cette disposition confère à l'os cortical un maximum de résistance. Entre les ostéones se trouvent des lamelles osseuses, vestiges d'ostéones anciens partiellement résorbés et constituant les systèmes interstitiels. La diaphyse des os longs est bordée extérieurement et intérieurement par des lamelles osseuses circonférentielles, réalisant le système circonférentiel externe et le système circonférentiel interne.

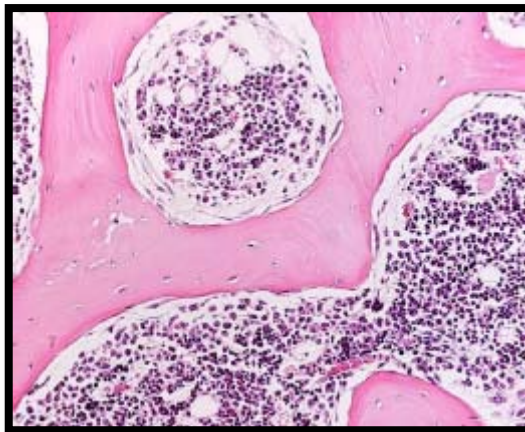


**Figure 24 : Structure de l'os cortical**

□ **Os trabéculaire : (ou spongieux)**

Il ne représente que 20 % du squelette adulte et siège essentiellement dans les os courts (os du carpe, vertèbre), les os plats (sternum, aile iliaque, les épiphyses mais aussi les épiphyses et métaphyses des os longs).

Il est constitué d'un lacis tridimensionnel de travées osseuses ramifiées et anastomosées, faites d'unités structurales élémentaires en plaques ou arches, à texture lamellaire régulière. Ces travées délimitent un labyrinthe d'espaces inter communicants occupés par la moelle osseuse et des vaisseaux. Il représente donc une surface d'échange importante avec les tissus interstitiels, à l'origine d'une activité métabolique intense. Il possède un renouvellement plus rapide que l'os cortical.



**Figure 25 : Coupe histologique de l'os spongieux :**

La plupart des os sont constitués d'une zone externe de tissu osseux compact et d'une zone interne de tissu osseux spongieux. Les os longs, courts ou plats, sont entourés par le périoste, constitué par une couche externe de tissu conjonctif fibreux et par une couche interne contenant les cellules ostéoprogénitrices. La cavité centrale des os longs est bordée par l'endoste, constitué d'une fine couche de tissu conjonctif contenant des cellules ostéoprogénitrices et des cellules bordantes. Au niveau des surfaces articulaires se trouvent les cartilages articulaires.

## **II. Physiopathologie des métastases osseuses :**

La dissémination des cellules tumorales de la tumeur primitive vers d'autres organes nécessite que ces cellules tumorales franchissent une succession d'étapes particulièrement sélectives qui constituent la « cascade métastatique »(7). On estime que seulement 0,02% des cellules tumorales entrant dans la circulation sanguine parviendront à former des métastases cliniquement détectables (8).

La cascade métastatique commence par le détachement des cellules tumorales de la tumeur primitive, puis l'envahissement du tissu sain adjacent et l'entrée dans la circulation par le biais des vaisseaux sanguins ou lymphatiques (processus d'intravasation) (7). Il faut ensuite que ces cellules tumorales sortent des vaisseaux (processus d'extravasation) et colonisent un

nouvel organe à distance de la tumeur primitive pour y proliférer et former une tumeur secondaire appelée métastase (7). Il arrive que les cellules tumorales qui ont colonisé un nouvel organe demeurent dormantes pendant des mois, voire des années avant de proliférer (9).

La colonisation par les cellules tumorales de ces organes ne se fait pas de façon aléatoire mais relève d'une stratégie qui a été révélée pour la première fois en 1889 par le chirurgien britannique Stephen Paget (10). C'est la théorie de la « graine et du sol ».

Selon cette théorie, les cellules tumorales (la graine) ne peuvent coloniser un organe que si le microenvironnement (le sol) dans lequel lesdites cellules tumorales vont s'implanter est favorable. Cette théorie a depuis été validée dans de nombreuses études qui ont montré que les localisations métastatiques (os, foie, poumons, cerveau, etc.) varient en fonction de l'origine du cancer primitif.

Dans ce contexte, les métastases osseuses sont des complications fréquentes des cancers du sein, de la prostate et du poumon. Leur survenue grève le pronostic vital et la qualité de vie du malade. Nous décrivons ici les mécanismes moléculaires qui permettent aux cellules tumorales de coloniser la moelle osseuse, d'y rester dormantes ou de proliférer, ce qui entraîne ensuite une perturbation du remodelage osseux puis une destruction osseuse qui sera à l'origine d'une morbidité importante chez les patients (douleurs osseuses, fractures pathologiques, compressions nerveuses, hypercalcémie).

### **1. Mécanismes responsables de la colonisation de la moelle osseuse par les cellules métastatiques :**

Les cellules métastatiques issues d'une tumeur primitive ont la faculté de pouvoir se déplacer et coloniser un organe distant à la suite d'une succession d'étapes « La cascade métastatique ». Celle-ci comprend : dans un premier temps, le détachement des cellules tumorales de la tumeur primitive et la pénétration dans le tissu sain environnant. Tout ceci grâce à leur capacité à se déplacer, leur capacité de diffusion, et à l'envahissement des vaisseaux lymphatiques ou sanguins nommés phénomènes d'intravasation.

## Apport de la radiothérapie métabolique au samarium 153 dans le traitement des cancers

Suite à cela, les cellules doivent sortir de la circulation, processus que l'on appelle l'extravasation pour ensuite coloniser un nouvel organe où elles pourront se développer et ainsi donner une tumeur secondaire définie comme métastase. Ces cellules ayant colonisé l'organe distant peuvent rester dormantes durant des mois, voire des années avant de se développer en tumeur secondaire (11).

En effet celles-ci, considérées comme micro-métastases, vont rester inactives sans proliférer avant de reprendre leur croissance pour donner par la suite des métastases.

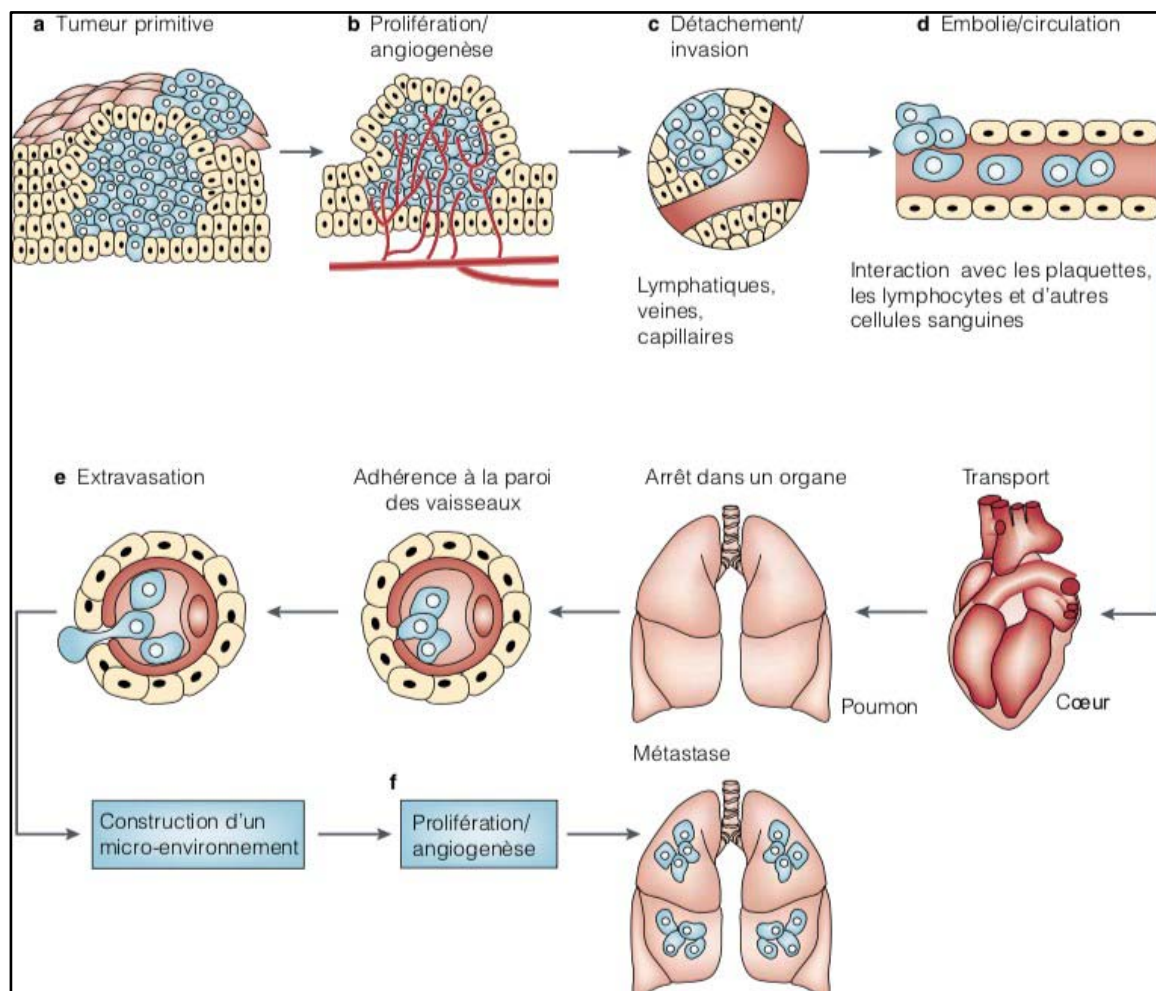


Figure 26 : Exemple de cascade métastatique (12):

Les cellules tumorales colonisent certains organes selon la théorie de la « graine et du sol » de Stephen Paget. Cette théorie postule que les cellules tumorales considérées comme graines possédant des propriétés d'adressage vers les tissus osseux, ne peuvent se développer que dans un environnement favorable, qui correspond au sol. En effet, il faut une certaine adéquation entre la cellule et son environnement pour qu'elles puissent par la suite donner une métastase. Cette théorie fut validée par de nombreuses études et aide aujourd'hui à la compréhension du phénomène métastatique.

### **2. Niche pré- métastatique**

Pour le développement des métastases osseuses, il est nécessaire pour leur croissance d'avoir un environnement favorable. Un certain nombre d'éléments nutritifs sont nécessaires aux cellules métastatiques pour se développer dans l'os. Celui-ci est la résultante d'un certain nombre de molécules entrant en jeu, sécrétées par la tumeur primaire.

Un ensemble de molécules, ou plus exactement de facteurs, le facteur de croissance endothéliale (VEGF) ou encore le facteur de croissance placentaire (PLGF), par le biais de la moelle osseuse, à l'aide de cellules mésenchymateuses et cellules endothéliales, vont permettre la constitution de la matrice extracellulaire, de la niche et de ses vaisseaux (13).

### **3. Recrutement de cellules cancéreuses dans la moelle osseuse**

Suite à la mise en place de la niche pré-métastatique, les cellules cancéreuses vont pouvoir migrer vers l'organe cible secondaire. Pour cela, les cellules vont libérer des exosomes, vésicules pouvant transporter des composants cellulaires de la tumeur dont ils sont issues. Ces exosomes ont les mêmes cibles que les cellules tumorales primitives car ils expriment à leur surface des récepteurs membranaires, les intégrines qui vont occasionner la fixation aux cellules de tel ou tel organe.

Une fois dans l'organe cible, les exosomes vont pouvoir intégrer les cellules de l'organe

hôte (14).

Pour que les cellules tumorales puissent par la suite migrer dans la moelle osseuse, elles nécessitent la présence de différentes molécules telles que les chimiokines, ou encore le RANKL (14). Les chimiokines sont des protéines considérées comme des médiateurs de la famille des cytokines chimiotactiques, qui entraînent la migration des leucocytes au niveau d'un site inflammatoire (15). Il en existe de différents types, les chimiokines composées d'une séquence CXC (cystéine-résidu aléatoire-cystéine) ou encore les chimiokines CC (cystéine-cystéine). Certaines d'entre elles vont favoriser le déplacement de cellules métastatiques vers le tissu osseux par le biais d'un gradient.

Parmi les chimiokines CXC, la chimiokine à motif CXC-12, -également appelée facteur 1 dérivé du stroma (SDF-1)- produite, par les cellules stromales de la moelle osseuse et les ostéoblastes, est une molécule clé dans la migration des cellules cancéreuses. En effet les cellules tumorales expriment le récepteur de la chimiokine CXC-12, le récepteur chimiokine CXC de type 4 (CXCR-4) entraînant ainsi la migration des cellules tumorales au niveau de la moelle osseuse via des propriétés chimiotactiques. De ce fait, la neutralisation du récepteur CXCR-4 entraîne une diminution de la formation de métastases (15).

Une autre molécule entre dans le recrutement des cellules métastatiques dans la moelle osseuse, le récepteur activator of nuclear factor kappa-B ligand appelé RANK L. Cette protéine appartenant à la superfamille des tumor necrosis factor (TNF), est exprimée à la surface des ostéoblastes et va pouvoir interagir avec les récepteurs membranaires des ostéoclastes permettant ainsi la résorption osseuse.

Ce facteur, suite à la formation des métastases osseuses, peut être libéré sous forme soluble par le biais des métalloprotéases matricielles ou membranaires par une action protéolytique. Sous cette forme soluble le RANK L va attirer les cellules tumorales présentant le récepteur RANK et permettre ainsi le recrutement de cellules cancéreuses.

#### **4. Invasion et survie des cellules cancéreuses dans la moelle osseuse**

##### **4.1. Les protéines de la matrice extracellulaire**

Différents composants de la matrice extracellulaire vont jouer un rôle important dans la niche pré-métastatique notamment dans la survie des cellules tumorales. On retrouve parmi elles, la ténascine C (TNC), une glycoprotéine ou encore la périostine qui est une protéine d'adhésion. Celles-ci vont être sécrétées et leur production sera induite par les cellules tumorales dans la niche pré-métastatique (16). Lorsque les cellules tumorales vont s'ancrer à des protéines, l'activation de différentes voies de signalisation va avoir lieu permettant ainsi la survie des cellules tumorales (16).

##### **4.2. Les enzymes de la matrice extracellulaire**

Les Lysyloxydases LOX et LOXL1-4 sont des enzymes de la matrice extracellulaire qui vont catalyser la liaison de l'élastine et des fibres de collagène dans le tissu conjonctif. Outre leur rôle structurel, elles vont avoir un rôle dans le développement des métastases osseuses (17). En effet, par leur action de clivage, elles vont entraîner la rigidification de la matrice extracellulaire, ce qui va permettre par la suite aux cellules cancéreuses de s'ancrer solidement aux tissus cible.

De plus, des études ont montré que la surexpression de LOX entraîne la formation de lésions ostéolytiques dans certains cancers en stimulant la production d'ostéoclastes (18).

##### **4.3. Les protéases**

Après avoir colonisé la moelle osseuse, les cellules tumorales peuvent voir leur croissance s'activer au moyen de métalloprotéase (MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-13) ou encore de sérines protéases (urokinase) qui vont, par la suite, dégrader des composants, tels que les protéines de la matrice extracellulaire, et donner un environnement favorable pour les cellules tumorales.

De plus, la molécule RANKL jouerait un autre rôle dans la migration des cellules

cancéreuses qui exprimeraient RANK et stimulerait ainsi l'invasion tumorale. En effet RANKL inhibe l'expression de la maspase, protéine qui induit l'inhibition endogène des sérines protéases qui peuvent être sécrétées par les cellules cancéreuses. Ainsi on aura un blocage de l'effet de la maspase et on favorisera l'invasion des cellules cancéreuses (19).

### **5. Rôle du récepteur sensible au calcium**

Les cancers du sein ou de la prostate ont tendance à métastaser dans l'os. Cette affinité accrue pour l'os, pourrait être due à des facteurs chimio-attractants libérés lors de la résorption osseuse, facilitant ainsi la mise en place de métastases osseuses. Parmi ces facteurs, on retrouve le calcium qui est l'un des facteurs libérés lors de l'ostéolyse. Celui-ci agit par le biais de son récepteur, le récepteur sensible au calcium (CaSR) qui va favoriser la migration des cellules cancéreuses au niveau de l'os dans le cancer du sein.

Ce récepteur sous forme d'homodimère fait partie de la famille des récepteurs couplés à la protéine G. Son rôle physiologique principal est de contrôler l'homéostasie du calcium en régulant la sécrétion d'hormone parathyroïdienne. Cependant il pourrait jouer un rôle important dans la promotion du cercle vicieux des métastases osseuses.

En effet Saidak Z et. Al a étudié quatre lignées cellulaires du cancer du sein ayant différents potentiels à métastaser. Il a été démontré que les cellules ayant une forte capacité métastatique sont celles qui expriment le plus fortement le récepteur sensible au calcium. Parallèlement l'inhibition de l'expression du récepteur CaSR, en utilisant un ARN interférant le CaSR-siARN, a donné lieu à une diminution de la migration de cellules cancéreuses (20).

Par ailleurs, une seconde étude in vitro a montré que l'augmentation de CaSR a entraîné la sécrétion de l'épiréguline. Cette dernière est une protéine ligand de type EGF qui joue un rôle dans l'expression de l'OPG. En effet, la surexpression de CaSR dans les cancers du sein va entraîner une augmentation du potentiel métastatique des cellules cancéreuses liée à une diminution de l'OPG régulé par l'épiréguline (21).

## **6. Métastases ostéolytiques**

Il existe différents types de métastases osseuses que l'on peut retrouver chez les patients atteints de cancer. Celles-ci peuvent être ostéolytiques, c'est-à-dire qu'elles vont avoir tendance à dégrader l'os et donner par la suite des douleurs osseuses, des fractures. Et d'autres vont être ostéocondensantes, favorisant ainsi une formation osseuse.

En ce qui concerne les métastases osseuses ostéolytiques, de nombreux cancers sont la cause. En effet, on retrouve le cancer bronchique, rénal, ou encore thyroïdien, mais celui qui a été le plus étudié est le cancer du sein.

Ainsi les cellules osseuses présentes au niveau des tissus osseux vont stimuler les ostéoclastes et inhiber les ostéoblastes. Ce qui va engendrer un déséquilibre du remodelage osseux. Les facteurs de la résorption osseuse

### **6.1 Les facteurs de la résorption osseuse :**

Au cours de la formation de métastases osseuses, les cellules cancéreuses vont sécréter différents facteurs qui vont entraîner la perturbation du remodelage osseux. Parmi ces facteurs, on retrouve la Parathyroid hormone related protein (PTHrP), qui est un peptide apparenté à l'hormone parathyroïdienne. Cette protéine a 70% d'homologie structurale avec la parathormone (hormone thyroïdienne) ce qui va lui permettre de se fixer au récepteur de celle-ci le PTH1R. Ce récepteur est présent à la surface des ostéoblastes. Une fois celui-ci fixé, on va avoir une stimulation de l'expression du RANKL ainsi qu'une fixation sur son récepteur RANK présent à la surface des précurseurs des ostéoclastes leur permettant ainsi un développement et une différenciation en ostéoclaste (22).

D'autre part, l'ostéoprotégine (OPG) qui, en se liant au RANKL inhibe la différenciation des précurseurs ostéoclastiques en ostéoclaste, va voir son action inhibée par la PTHrP.

Une fois les ostéoclastes formés, on va avoir une résorption osseuse ainsi qu'une libération de facteurs de croissance tels que insulin-like growth factor-1 et 2 (IGF-1 et IGF-2), le Bone morphogenetic protein (BMP) ou encore le transforming growth factor (TGF $\beta$ ). Pour ce

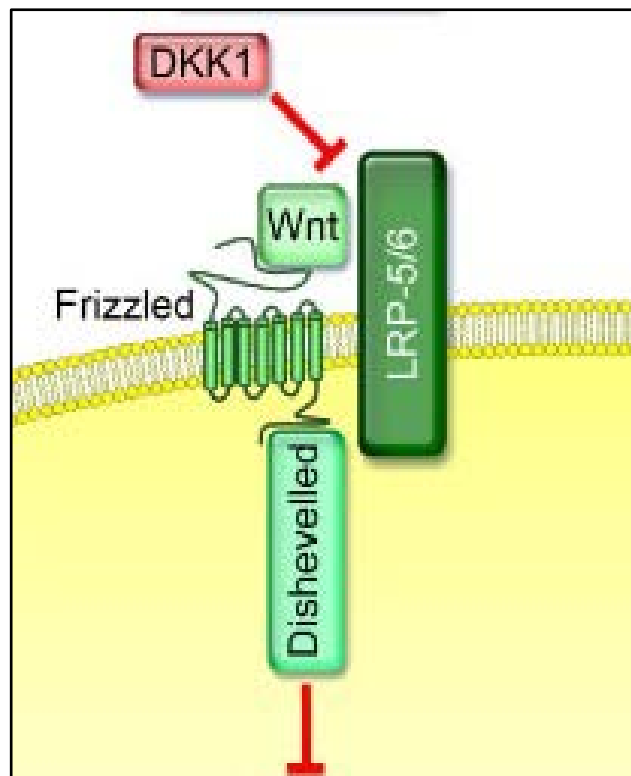
dernier, des études ont montré que sa présence avait un rôle dans la croissance tumorale des cellules présentant un récepteur TGF $\beta$  et entraînant par la suite une augmentation de la PTHrP (22).

Parallèlement, les cellules tumorales vont activer les plaquettes sanguines au niveau de la métastase osseuse et entraîner la libération de l'acide phospholipidique (LPA). Cette protéine aurait un rôle de croissance des cellules tumorales, mais aussi une action sur les ostéoclastes permettant leur activité et entraînant une résorption osseuse plus importante (23).

### **6.2 Les inhibiteurs de la formation osseuse**

Enfin, une autre molécule entrerait dans l'inhibition de la formation osseuse en inhibant l'action des ostéoblastes. Cette molécule est la protéine soluble dickkopf-1 (DKK-1). Par son action, elle agit au niveau de la cascade de signalisation Wnt qui, en condition normale, permet la différenciation des ostéoblastes.

La liaison de DKK-1 avec LRP 5 va bloquer la voie de signalisation de Wnt en provoquant ainsi l'endocytose du complexe DKK-1/LRP 5 et en empêchant de cette manière l'accumulation de la  $\beta$ -caténine.



**Figure 27 : Activité de DKK1(24) :**

En effet, DKK-1 est un facteur clé dans la régulation biologique osseuse. L'utilisation d'un anticorps anti-DKK-1 doit être considérée comme une option thérapeutique pour augmenter la formation osseuse (25).

## **7. Métastasesostéocondensantes :**

Certains cancers vont avoir tendance à donner des métastases ostéocondensantes en favorisant une formation osseuse. A l'inverse des métastases ostéolytiques, on aura ici une résorption osseuse inhibée. C'est le cas des métastases d'origine prostatique.

Les cellules tumorales vont sécréter de nombreux facteurs pro-ostéoblastiques qui vont perturber le remodelage osseux normal. Les ostéoblastes une fois activés, sécrètent différents facteurs utilisés par les cellules tumorales pour leur survie et leur croissance. D'autre part, la tumeur va elle aussi sécréter des facteurs pro-ostéoblastiques perpétuant le cercle vicieux.

### **7.1 L'endothéline**

L'endotheline est issue des cellules endothéliales vasculaires et est le peptide le plus connu dans la formation osseuse des cancers métastatiques ostéocondensants tels que le cancer de la prostate (22). L'ET-1 va avoir un rôle dans la stimulation des ostéoblastes en se fixant à ces récepteurs ET<sub>A</sub> et ET<sub>B</sub> présents à la surface des cellules ostéoblastiques. Par ailleurs, ils vont pouvoir se fixer sur ces mêmes récepteurs, retrouvés à la surface des ostéoclastes, pour inhiber leur action de résorption osseuse.

### **7.2 BMP**

Les bone morphogenetic proteins (BMP) font partie de la famille du TGF $\beta$ , jouant un rôle dans la régulation de cellules souches adultes. Il existe différents sous-types qui participent à la formation des métastases ; parmi eux les BMP 2, BMP 6 et BMP 7, du fait de leur activité proliférative et ostéo-inductive.

Enfin, le blocage de l'effet des BMP par la molécule noggin, un antagoniste endogène des BMP, entraîne une diminution de la formation des lésions ostéoblastiques (26)

### **7.3 L'OPG**

D'autre part, l'OPG joue aussi un rôle dans la formation des métastases osseuses ostéocondensantes. En effet, chez les patients atteints de cancer de la prostate, on retrouve un taux assez élevé d'OPG circulant. Agissant ainsi cette molécule va déclencher la survie des cellules cancéreuses mais va aussi inhiber l'ostéoclastogénèse et favoriser l'ostéocondensation (22).

## **8. Métastases mixtes**

Lors de métastases osseuses mixtes, les cellules tumorales vont avoir tendance à sécréter des facteurs stimulant la résorption osseuse et favoriser la formation osseuse. Ce qui est le cas du cancer du sein. Ces mécanismes vont agir de manière concomitante entraînant ainsi une dérégulation du remodelage osseux.

## **9. Manifestations cliniques des métastases osseuses :**

Les métastases osseuses peuvent être détectées suite à différents symptômes. Ou le contraire lorsqu'elles sont asymptomatiques. Dans ce dernier cas, seul un dosage de certains facteurs ou

encore une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) peut confirmer la présence de métastases osseuses (27).

Pour les formes symptomatiques, on retrouve la plupart du temps quatre types de symptômes regroupés sous le terme de SRE (Skeletal-related event), comprenant les compressions neurologiques, les fractures, les douleurs osseuses, et l'hypercalcémie.

### **9.1 Compression neurologique**

La compression médullaire est le symptôme le plus compliqué, vu sa sévérité. En effet, elle peut mettre en jeu le pronostic vital du patient entraînant des séquelles neurologiques ainsi que la perte de certaines capacités (paralyse, parésie, déficit sensitif). De ce fait, elle impose une prise en charge d'urgence.

Celle-ci sera diagnostiquée par IRM ou encore tomodensitométrie et pourra être traitée par corticothérapie, radiothérapie externe ou encore par chirurgie (28).

### **9.2 Fractures**

La seconde conséquence des métastases osseuses est le risque de fracture. Ce qui est souvent dû au caractère ostéolytique de la métastase. Toutefois, malgré une détermination par radiographie scanner ou encore IRM, il est souvent compliqué de déterminer si ce sont des fractures métastatiques, du fait de leur similarité avec les fractures ostéoporotiques quand elles apparaissent de manière spontanée ou suite à une chute. Ce qui peut entraîner une difficulté dans le diagnostic (28).

### **9.3 Hypercalcémie**

L'hypercalcémie reste un révélateur d'atteinte osseuse, du fait de son installation rapide. Elle est souvent due à une résorption osseuse importante, liée à des facteurs humoraux altérant ainsi la régulation du calcium. Parmi ces facteurs, on retrouve la protéine liée à l'hormone parathyroïdienne. Cette protéine va augmenter le calcium à l'aide de récepteurs spécifiques provoquant une résorption osseuse ostéoclastique (29).

Suite à la découverte d'une hypercalcémie, un interrogatoire est entrepris afin de rechercher des douleurs osseuses pouvant évoquer la présence d'une métastase osseuse (28).

#### **9.4 Douleurs**

La douleur est le symptôme ressentie le plus souvent par le patient atteint de métastases osseuses. Ces douleurs sont dues à l'innervation de l'os par un maillage de neurones sensoriels et aussi sympathiques. Ces douleurs vont être intensément ressenties par le patient, d'une force qui peut varier, de même que leur localisation. Elles peuvent être accentuées par la position mobile ou au cours d'un effort.

Ces douleurs sont généralement ressenties au niveau du dos, au niveau des côtes ou encore au niveau des hanches, et de surcroît de douleurs pelviennes. Elles sont caractérisées par le fait d'être résistantes aux antalgiques (28). Ces douleurs vont être constantes au repos et augmentées lors de mouvements.

### **III. La scintigraphie osseuse :**

La scintigraphie osseuse est la méthode la plus largement utilisée pour diagnostiquer les métastases. Rapide d'utilisation, elle permet de visualiser le squelette dans son ensemble.

Le traceur le plus couramment utilisé est le  $^{99m}\text{Tc}$ -méthylène diphosphonate ou  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP, dont l'avantage est de s'accumuler au niveau des zones d'activités ostéoblastiques. De ce fait, il sera utilisé pour détecter les métastases osseuses dans les cancers du sein et de la prostate.

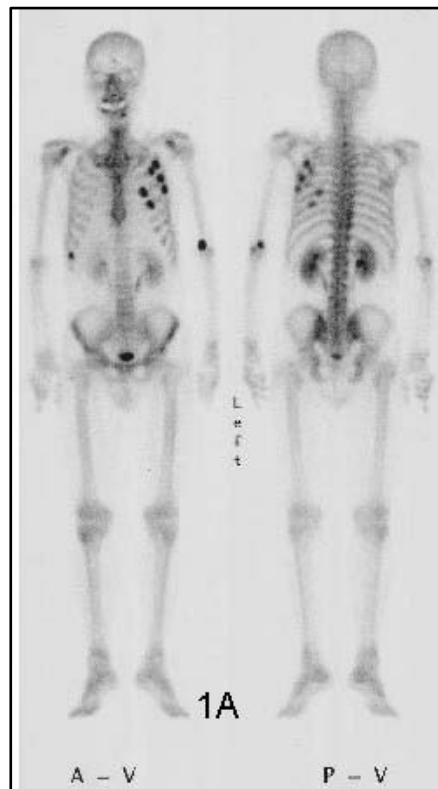
Cette méthode sera peu utilisée pour diagnostiquer les tumeurs présentant peu ou pas de

## Apport de la radiothérapie métabolique au samarium 153 dans le traitement des cancers

réactions ostéoblastiques. Pas d'avantage pour les lésions donnant des destructions osseuses rapides. À l'inverse, lors de lésions lytiques, il peut y avoir des hypofixations donnant lieu à de faux négatifs.

La scintigraphie osseuse peut détecter des lésions osseuses malignes 2 à 18 mois plutôt que la radiographie. Ce sera la méthode de prédilection avec une sensibilité à un taux compris entre 62 % et 100 % et une spécificité allant de 78 % à 100%.

Il se peut que le traceur s'accumule au niveau des zones de renouvellements osseux lors de traumatismes ou infections. Pour pallier ce manque de spécificité, il sera recommandé de corréler les résultats avec des IRM, scanners ou radiographies (30).



**Figure 28 : Scintigraphie osseuse au 99mTC-MDP montrant des lésions avec accumulation dans les côtes gauches (31) :**

#### IV. Principes de la radiothérapie métabolique :

La radiothérapie métabolique utilise des isotopes radioactifs administrés aux patients le plus souvent par voie veineuse. Ces isotopes émetteurs de particules sont dirigés vers des cibles grâce à des vecteurs (ligands) qui vont les reconnaître et s'y fixer (32).

Pour confirmer in vivo cette vectorisation qui peut varier d'un patient à l'autre et d'une lésion à l'autre, une première étape consiste à utiliser des isotopes émetteurs de rayons gamma (radiopharmaceutique diagnostique) captés pour réaliser une cartographie scintigraphique diagnostique.

En cas de fixation tumorale suffisante et de biodistribution permettant de limiter l'irradiation aux tissus sains après étude dosimétrique, le patient peut être traité avec le même vecteur radiomarké cette fois-ci avec un isotope émetteur de particules formant le radiopharmaceutique thérapeutique. Ce schéma est à la base de la théranostique.

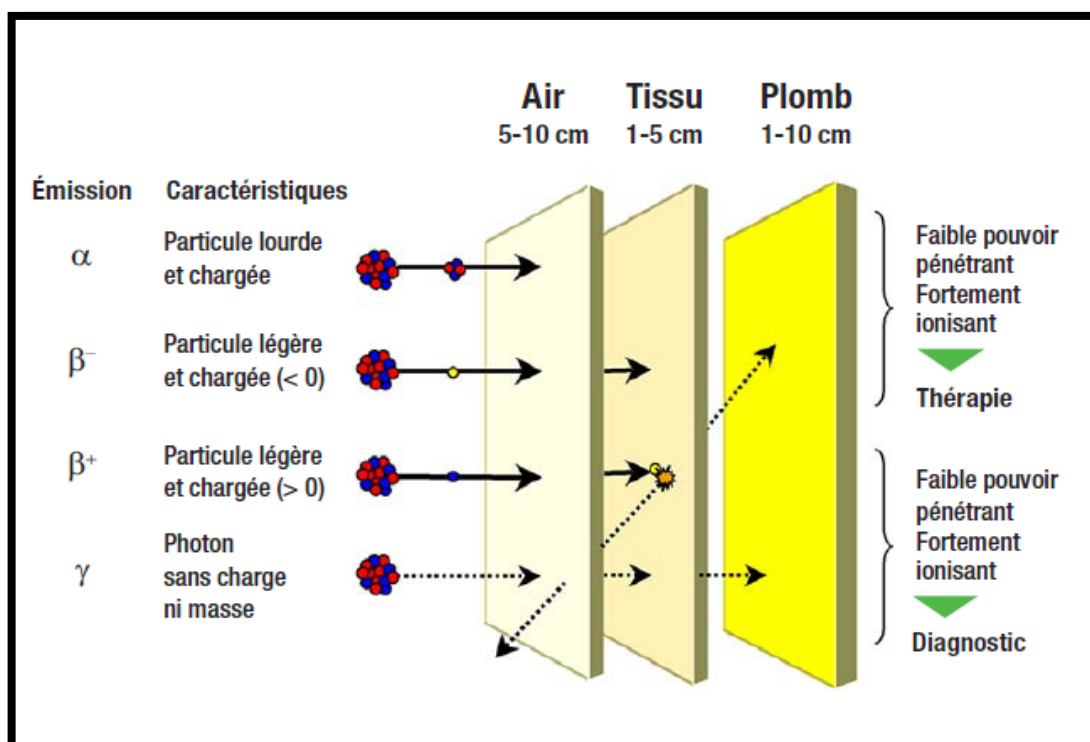
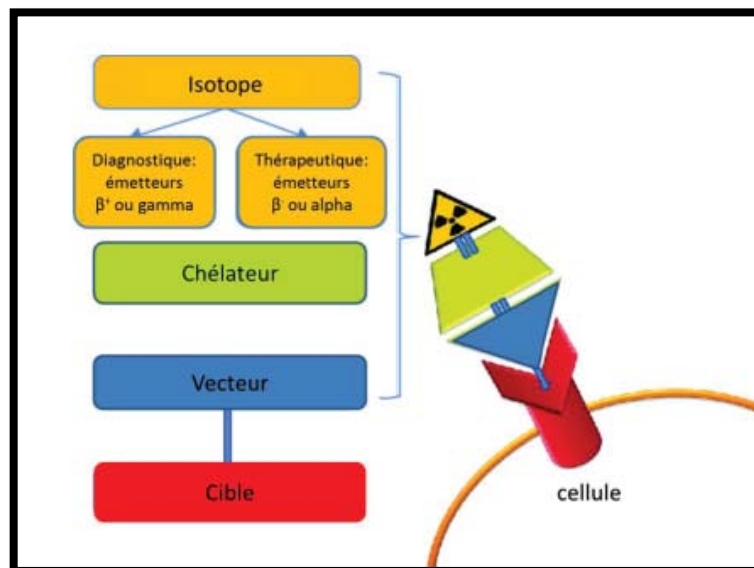


Figure 29 : Parcours dans la matière des rayonnements  $\alpha$ ,  $\beta^-$ ,  $\beta^+$ ,  $\gamma$ .

## Apport de la radiothérapie métabolique au samarium 153 dans le traitement des cancers

La théranostique est un néologisme construit à partir des termes thérapie et diagnostic, qui correspond à une nouvelle approche médicale visant à privilégier le développement simultané des aspects diagnostic et thérapeutique en médecine nucléaire. L'objectif est de visualiser pour mieux traiter le cancer en associant un test diagnostique, qui étudie l'activité tumorale d'un patient de manière très individualisée, et une thérapie ciblée adaptée à son propre cancer. Cette stratégie est possible grâce à une caractérisation fine de la maladie, notamment de ses cibles moléculaires.

Ils sont donc constitués par des vecteurs liés à un chélateur permettant la fixation du radio-isotope.



**Figure 30: Schéma du mécanisme d'action de la radiothérapie métabolique :**

### **1. Les vecteurs :**

Le vecteur utilisé est spécifique d'une cible cellulaire pouvant être surexprimée à la surface des cellules tumorales. Il peut-être un anticorps ou un fragment d'anticorps (FAb) obtenus après clivage enzymatique se fixant de façon spécifique sur un antigène membranaire (radioimmunothérapie), soit une protéine ou un peptide, agonistes ou antagonistes, pouvant se fixer sur des récepteurs ou même directement sur des protéines membranaires.

### **2. Les chélateurs :**

Ce sont des chélateurs bifonctionnels assurant la fixation aux radionucléides et au vecteur. Un certain nombre de critères fondamentaux doivent être respectés dans leur conception basé sur la stabilité du complexe. Il est clair que les conséquences de la perte ou de la dissociation du radionucléide sont associées à la toxicité dans le cas des produits thérapeutiques et à une mauvaise qualité d'image pour le diagnostic. Les critères fondamentaux de la chimie de coordination sont : la charge ; faire correspondre la taille de la cavité de l'agent chélatant au rayon ionique du radionucléide ; fournir la denticité chélatée appropriée ou le nombre approprié de groupes de liaison de donneur ; fournir des groupes de liaison de donneur ayant des caractéristiques chimiques appropriées.

Deux autres propriétés sont également essentielles à considérer : la vitesse à laquelle le complexe se forme et le taux de dissociation. Tous ces critères sont interdépendants. La taille de la cavité doit tenir compte du rayon ionique du radionucléide de manière à ce que tous les groupes de donneurs requis puissent être correctement alignés pour une liaison optimale de manière à encapsuler adéquatement l'ion, ce qui assure une stabilité élevée et limite la dissociation. Il n'y a pas d'agent chélatant bifonctionnel approprié pour tous les radionucléides (32).

### **3. Les radio-isotopes :**

Les radio-isotopes utilisés pour les radiopharmaceutiques diagnostiques (RPD) choisis sont émetteurs de rayons gamma soit directement (Indium 111, Iode 123 ou Technétium 99m) soit après émissions de positons (Gallium 68, Iode 124, Fluor 18).

Ceux utilisés pour former les radiopharmaceutiques thérapeutiques (RPT) sont émetteurs de particules (électrons, électrons Auger ou particules Alpha) interagissant avec le milieu rencontré en créant des ionisations. Ces particules vont déposer d'autant plus d'énergie dans le milieu qu'elles auront eu d'interactions. Les particules émises ont un trajet moyen dans la matière dépendant de leur énergie et des interactions avec la matière. Les électrons ont une énergie maximale située entre 30 keV et 2.3 MeV et un trajet moyen dans les tissus de 10 nm à

4 mm environ. En revanche, les particules alpha (noyau d'hélium) ont une énergie moyenne de 5 à 9 MeV et un parcours moyen de 10 à 100  $\mu\text{m}$ , ce qui correspond au diamètre des cellules (32).

## **V. Radiothérapie métabolique au Samarium-153 lexidronam:**

Au cours des dernières décennies, plusieurs radiopharmaceutiques à tropisme osseux permettant la palliation de la douleur de plusieurs zones du squelette simultanément ont été développés, tout en préservant les tissus mous sains avoisinant. Ces agents sont généralement administrés par voie intraveineuse et se localisent rapidement et spécifiquement sur les sites de réaction osseuse active et de remodelage osseux.

La radiothérapie métabolique encore appelée radiothérapie interne vectorisée au  $^{153}\text{Samarium-EDTMP}$ , a une place incontestable dans l'arsenal thérapeutique disponible pour le traitement antalgique des métastases osseuses ostéoblastiques, Son principe est basé essentiellement sur l'action radioactive ciblée des particules bêta moins ( $\beta^-$ ), émises par ce radioélément.

**Tableau V: caractéristiques du  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  :**

	Symbole	Type d'émission	Energie	Pénétration max.des particules $\beta$ et $\alpha$ dans les tissus (mm)	Période (j)
<b>Samarium -153</b>	$^{153}\text{Sm}$	$\beta^-$ $\gamma$	$E_{\text{max}}=0.81$ MeV $E=103$ Kev	3	1.95

Il s'agit d'un complexe formé de samarium radioactif et d'un chélateur tétraphosphonate : l'éthylène diamine-tétraméthylène phosphonate (EDTMP).

Le phosphonate EDTMP présente une affinité élevée pour le tissu osseux et se concentre dans les zones de remaniement osseux par liaison aux cristaux de l'hydroxyapatite et permet ainsi une potentialisation de l'irradiation par l'effet chimique du tertiaire-phosphonates, permettant alors au samarium d'exercer son action localement aux niveaux des métastases osseuses ostéoblastiques. Ainsi, les radiations délivrées par le samarium-153 peuvent agir localement afin de soulager la douleur osseuse.

Après injection du  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP au patient, le complexe se diffuse dans le corps par la circulation sanguine. Sa présence au niveau du compartiment sanguin est brève : les molécules non fixées sont rapidement éliminées par voie urinaire (30,3 % pendant les 4 premières heures). L'excrétion urinaire est plus faible chez les patients présentant des métastases osseuses étendues, quelle que soit l'activité administrée.

Ce dernier est un radioélément qui émet à la fois des particules bêta d'énergie moyenne et un photon gamma permettant de réaliser des images scintigraphiques.

### **1. Indications et contre-indications thérapeutiques :**

Les indications et contre-indications de la radiothérapie métabolique au  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP restent peu codifiées. La diversité de la nature histologiques et de l'origine primaire des métastases osseuses rend chaque patient un cas particulier.

D'après notre revue systématiques des différentes études avec répartition aléatoire des sujets, et des méta-analyses, on peut noter que les recommandations récentes américaines (33), européennes (34), et françaises (3) (35) ont permis de déduire :

#### **□ Les indications relatives :**

- Présence de Métastases osseuses douloureuses.
- Présence de Métastases ostéoblastiques.
- Métastases osseuses d'origines diverses, qui fixent les  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -biphosphonates à la scintigraphie osseuse.

- Atteinte diffuse du squelette : plus de 4 site d'hyperfixation à la scintigraphie osseuse.
  - Tumeur hormono-résistante.
  - Mauvais contrôle analgésique de la douleur.
  - Patients intolérants aux analgésiques.
- **Les contre-indications absolues :**
- Femme enceinte.
  - Femme allaitante.
  - Traitement myélosuppresseurs au cours des 6 mois précédant.
  - Compression médullaire par une métastase osseuse.
  - Une hémoglobine inférieure à 9.0 g/dl.
  - Leucopénie inférieure à 3000/mm<sup>3</sup>.
  - Thrombopénie inférieure à 60 000/ mm<sup>3</sup>.
  - L'hypersensibilité à l'un des composants (dérivés phosphonates).
- **Les contre-indications relatives :**
- Incontinence urinaire.
  - Risque de fracture pathologique.
  - Risque de compression médullaire du fait d'une métastase rachidienne menaçante.
  - Coagulation intra vasculaire disséminée.

## **2. Informations du patient :**

Certains points spécifiques doivent être portés à la connaissance du patient (35) :

- Le caractère palliatif du traitement.
- L'effet, la plupart du temps partiel du traitement.
- L'effet retardé.
- La possibilité d'une recrudescence des douleurs au cours des trois premières semaines.
- Le risque de leucopénie et de thrombopénie nécessitant une surveillance de la numération formule sanguine régulièrement pendant trois mois.

- Les précautions à prendre vis à vis des contaminations éventuelles: éviter la contamination des toilettes, uriner en position assise si possible, vidanger deux fois les toilettes, isoler et laver séparément tout tissu contaminé par les urines.

### **3. Posologie et administration du traitement :(34)**

L'activité administrée est adaptée en fonction du poids du patient, la posologie est de 37 MBq/kg, par voie intraveineuse lente en 1 minute, suivie d'un rinçage de la veine au sérum physiologique. L'administration du traitement se fait dans un local approprié de médecine nucléaire (36) (37).

Le  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  est livré congelé dans de la neige carbonique, il peut être conservé dans cet état 4 jours après sa fabrication. Une fois décongelé, il est stable 6 heures. Avant l'administration, il faut laisser décongeler le produit à température ambiante puis examiner visuellement la solution pour s'assurer de sa limpidité et de sa coloration (aucune à jaune pâle). La solution est à utiliser non diluée.

Il est recommandé avant et après l'injection de faire boire au minimum 500 mL de liquide au patient ou de le perfuser avec du sérum physiologique. Il lui est également demandé d'uriner aussi souvent que possible de façon à diminuer la dose absorbée par la vessie.

Les urines seront collectées pendant au moins 6 heures. Une sonde urinaire doit être mise en place avant l'injection et maintenue au moins 6 heures post-injection lors d'incontinence urinaire ou quelques jours en cas d'obstruction des voies urinaires.

### **4. Précautions de radioprotection (2):**

- **Gestion des déchets :**

L'aiguille ayant servi à l'injection doit être éliminée dans un récupérateur d'aiguilles après l'injection. Ainsi, on procède au Stockage afin de permettre la décroissance des radioéléments puis leurs d'élimination.

- **Personnel soignant et famille du patient :**

La protection des mains doit être assurée par le choix d'un protège-seringue adapté. Les précautions visent aussi à éviter les contaminations par l'usage de gants pour les soins, la manipulation des urines et le nettoyage des toilettes.

□ **urines, selles et prélèvements sanguins :**

Afin d'éviter les contaminations, il est recommandé aux patients d'uriner en position assise.

Chez les patients incontinents, des précautions doivent être prise pour éviter la contamination, ces précautions peuvent nécessiter une hospitalisation.

Les linges souillés par les urines, sondes urinaires, poches urinaires vides , couches, protections et tout matériel absorbant, bocal, crachoirs, tout matériel souillé par la salive, les vomissements et les expectorations doivent être manipulés avec des gants et stockés aux fins de décroissance .

La collecte de ces objets contaminés doit se faire durant 15 jours pour le samarium avec conservation aux fins de décroissance durant 30 jours.

## **VI. Discussion :**

### **1. Intérêt de l'étude :**

Le but de notre étude est de faire la lumière sur la prise en charge antalgique et palliatif chez les patients qui souffrent de cancer à un stade avancé au sein du service de médecine nucléaire du CHU MED VI de MARRAKECH, et ce en déterminant des caractéristiques épidémiologiques, biologiques, thérapeutiques, évolutifs de la pathologie métastatique osseuse.

### **2. Caractéristiques sociodémographiques :**

Nous avons comparé le profil de nos patient (12 cas) à celui des séries américaines (33,28), puis a d'autres études menées dans différents pays, notamment en France (39,40), en Allemagne (41,42), en Grèce (43), en Tunisie (44), au Brésil (45,46), et en Pologne(47).

Le nombre de patients pour chaque série était respectivement de 58 cas pour la série américaine de Sartor et Al (33), 76 et 8 cas pour les séries françaises (39,40), 15 cas pour

## **Apport de la radiothérapie métabolique au samarium 153 dans le traitement des cancers**

chacune des études en Allemagne (41,42), 53 cas pour la série grecque (35), 67 cas pour la série tunisienne (36), 58 et 94 cas pour les séries brésiliennes (37,38), et 48 cas pour la série polonaise (39).

**Tableau VI : Nombre de cas selon les séries de la littérature**

Pays d'étude	Auteur	Année d'étude	Nombre de cas
États-Unis d'Amérique	Sartor et Al (1)	2004	101
France	Decroisette et Al (6)	2006	8
	Tessonier et Al. (40)	2006	76
Allemagne	Liepe et Al (33)	2004	15
	Liepe et Al (34)	2007	15
Grèce	Tsoucalas et Al (35)	2014	53
Tunisie	Mhiri et Al (36)	2014	67
Brésil	Carlos et Al (37)	2004	58
	Vina et Al (38)	2005	94
Pologne	Skora et Al. (34)	2012	48
<b>Maroc</b>	<b>Notre serie</b>	<b>2021</b>	<b>12</b>

### 2.1. L'âge :

**Tableau VII : Moyenne d'âge selon les études :**

Pays d'étude	Auteur	Année d'étude	Moyenne d'âge	Extrême d'âge
États-Unis d'Amérique	Sartor et Al (1)	2004	62	46-86
États-Unis d'Amérique	Higano et Al (48)	2008	66.5	48-84
France	Decroisette et Al (6)	2006	*	30-69
	Tessonier et Al. (40)	2006	67	
Allemagne	Liepe et Al (33)	2004	68	56-87
	Liepe et Al (34)	2007	61	
Tunisie	Mhiri et Al (36)	2014	54	49-87
Brésil	Carlos et Al (37)	2004	62	19-85
	Vina et Al (38)	2005	65	
Pologne	Skora et Al. (39)	2012	59	28-76

## Apport de la radiothérapie métabolique au samarium 153 dans le traitement des cancers

Iran	Beiki et Al.(49)	2013	57	28–80
Maroc	Notre série	2021	79 ans	32–94

L'âge moyen nos patients était de 79 ans au moment du début du traitement au  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP. Ce résultat est relativement supérieure à la série américaine (1), aux séries françaises (6,32), aux séries Allemandes (33,34), à la série tunisienne (36), aux séries brésiliennes (37,38), et à la série polonaise (39).

Cette supériorité peut être expliquée par la précocité de diagnostic des cancers dans les pays développés, et par les moyens financiers plus importants réservés pour le prise en charge palliatif des patients cancéreux.

### 2.2. Le sexe :

Dans notre étude, une prédominance masculine a été décelable, Les hommes représentaient les deux tiers de notre série, et les femmes représentaient le tiers de notre série. Avec un sex-ratio calculé de 2.

Cette prédominance masculine a été objectivée dans la majorité des séries (34, 37, 38,40) traitant l'efficacité antalgique du samarium-153 chez une population ayant des sous-populations avec différents types de cancer métastatiques.

L'étude réalisée à Nice (1) quant à elle a objectivé une légère prédominance féminine à 55%.

La prédominance masculine dans notre série peut être expliquée par le diagnostic tardif du cancer de la prostate à un stade avancé et à un âge avancé chez l'homme dans notre contexte national (50), contrairement au dépistage précoce du cancer du sein de notre pays dans le cadre du programme National de Détection Précoce des Cancers du Sein et du Col de l'utérus et du plan national du cancer de prévention et de contrôle 2020– 2029.

**Tableau VIII : Sex-Ratio selon les études :**

Pays d'étude	Auteur	Sex-ratio
France	Tessonier et Al. (40)	0.4
Allemagne	Liepe et Al (34)	1.5

Brésil	Carlos et Al (45) Vina et Al (38)	1.41 1.2
Australie	Turner et Al. (51)	1.3
Maroc	Notre série	2

### **3. Les antécédents :**

#### **3.1. Les antécédents carcinologiques :**

Notre série comportait deux types de cancer primitif : le cancer de la prostate et le cancer du sein. Ainsi elle est comparable à la série de Baczyk et Al. (52), à la série de Turner et Al. (51), aux deux séries de Liepe et Al. (33,34), et à la série de Skora et Al. (39).

La série de Mhiri et Al. (36), la série de Sartor et Al. (33), et les deux séries de Dolezal et Al. (43,44), évaluaient exclusivement les patients ayant comme cancer primitif le cancer de la prostate.

D'autre part La série de Tsoucalas et Al.(43), la série de Tessonier et Al. (40), et la série de Vina et Al. (46) ont évalué l'efficacité antalgique du <sup>153</sup>Sm-EDTMP, chez des patients ayant des métastases osseuses sans pour autant préciser l'origine primitifs de ces métastases.

#### **3.2. Les antécédents médicamenteux :**

Dans notre étude 83% des patients étaient sous antalgiques du troisième palier au long terme, et 17% des patients étaient sous antalgiques du premier et deuxième palier en association. Ce qui rejoint la série de Tessonier et Al. (40).

Chez les deux patients sous association d'antalgiques du premier et deuxième palier, l'arrêt des antalgiques du troisième palier a été expliqué par la non tolérance des effets indésirables (constipation, nausées et vomissement, confusion mentale) au long terme.

#### **3.3. Histoire de la maladie :**

##### **3.3.1. Antécédents de chimiothérapie :**

92% des patients de notre série avaient bénéficiés d'une chimiothérapie. Un pourcentage comparable aux séries de Tessonier et Al. (40), Lewington et Al.(53), Finlay et Al. (2).

Ce pourcentage élevé s'explique par le caractère avancé du cancer chez les patients recrutés dans ses études.

**3.3.2. Radiothérapie externe :**

54% des patients de notre série avaient bénéficiés d'une radiothérapie externe, ce qui rejoint les résultats de la série de Tessonier et Al. (40).

**3.3.3. Hormonothérapie :**

84% des patients de notre série avaient bénéficiés d'une hormonothérapie avant la cure au  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP, un pourcentage relativement élevé par rapport à la série de Tessonier et Al. (40).

**3.3.4. Biphosphonates :**

50% des patients de notre série avaient bénéficiés ultérieurement d'une thérapie aux biphosphonates, le même pourcentage a été objectivé dans la série de Tessonier et Al. (40).

Malgré la multitude des moyens thérapeutiques, la diversité des mécanismes pour soulager la douleur, et les moyens financiers employés dont les patients ont bénéficiés, une gestion et un control de la douleur permettant une qualité de vie chez les patients n'a pu être achevée.

**4. La scintigraphie osseuse au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  pré-thérapeutique :**

**4.1. Le nombre des sites d'hyperfixation :**

Le nombre de localisation osseuse secondaire dans notre série était supérieur ou égale a 10 chez 59% des patients, et au nombre de 9 localisations osseuses secondaires chez 41% des patients.

Ce nombre élevé de localisation osseuse secondaire peut expliquer l'échec de l'arsenal thérapeutique ultérieurement utilisé pour la palliation de la douleur.

**4.2. Les localisations des sites d'hyperfixations :**

La fréquence de la localisation osseuse secondaire dans notre étude était variée. 34% des localisations osseuses secondaires on été retrouvés au niveau du rachis, 20% des localisations au niveau du bassin, 12% des localisations au niveau des cotes, 12% au niveau de la hanche, 7% au

niveau du crane, 5% au niveau des membres supérieurs, 3% au niveau des ailes iliaques, 3% au niveau du sternum, et 3% au niveau du manubrium.

Ces pourcentages rejoignent les résultats de l'étude de Macedo et Al. (54) et de Wassermann et Al. (1).



**Figure 31: Scintigraphie osseuse au  $^{99m}\text{Tc}$  pré-thérapeutique en vues antérieure et postérieure :**

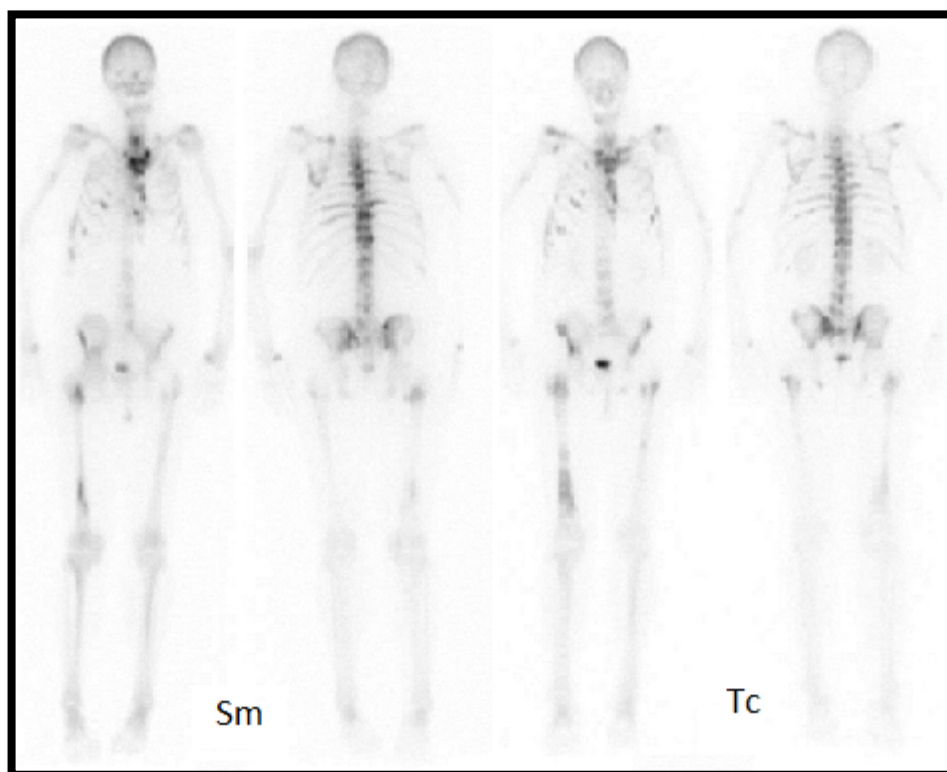
### **5. scintigraphie osseuse au 24 heures après injection de $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP:**

Un balayage du corps entier réalisé 24 heures après injection intraveineuse lente du  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP sur gamma-caméra de type Symbia TruePoint SPECT-CT, en incidence planaire par un balayage corps entier en face antérieure et postérieure met en évidence un aspect superposable à celui de la scintigraphie osseuse pré-thérapeutique chez tous les patients de notre série.

Ces résultats rejoignent l'étude de Lamb et Al.(36), d'Ogawa et Al. (55), de Glammaril et Al. (56), de Benbarek et Al. (57).

L'étude de Treuil et Al. (3) précise que le  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP se concentre selon un rapport de fixation lésion osseuse/os normal de l'ordre de 5, et un rapport de fixation lésion osseuse/tissu mou de l'ordre de 6.

Parlak et Al. (58) rapporte dans son étude, que La proportion d'absorption osseuse du  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP est la plus élevée parmi les médicaments radiopharmaceutique à tropisme osseux.



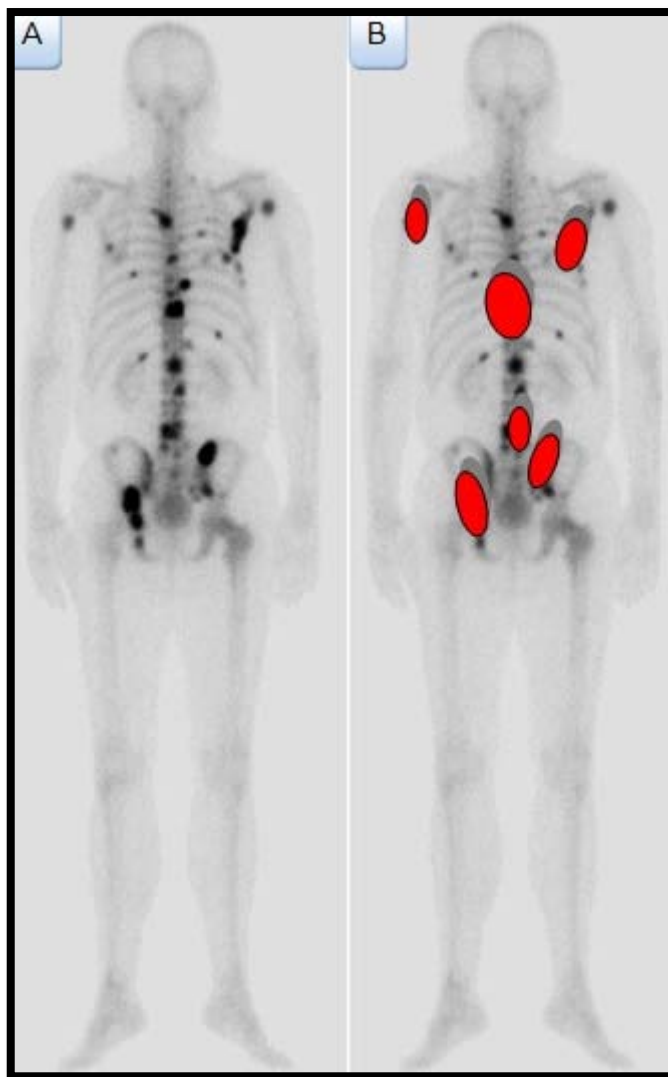
**Figure 32 : Scintigraphie post-thérapeutique à gauche (SM) 24H après injection du  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP en vues antérieure et postérieure. A droite (Tc) scintigraphie osseuse conventionnelle pré-thérapeutique en vues antérieure et postérieure :**

## **6. Evaluation de la douleur avant l'injection du $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP :**

### **6.1. Localisations de la douleur :**

Les localisations de la douleur avant l'injection au  $^{153}\text{Sm}$ -HMDP décrites par les patients sur les schémas donnant la topographie des zones douloureuses, étaient toutes superposables

aux localisations d'activité ostéoblastique accrue retrouvées dans les scintigraphies osseuses pré thérapeutiques.



**Figure 33 : (A) Scintigraphie osseuse au  $^{99m}\text{Tc}$  en vue postérieure chez un patient de notre série atteint d'un cancer de la prostate hormono-résistant. (B) localisations de la douleur décrites par le patient correspondent exactement aux foyers d'activité ostéoblastique accrue :**

#### **6.2. Evaluation de la douleur :**

L'évaluation de la douleur par les différentes échelles utilisées dans notre série a déterminé que 83% des patients (n=10) souffraient d'une douleur insupportable, et 17% des patients (n=2) souffraient d'une douleur intense avant l'injection du  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ .

La douleur décrite par les patients de notre série était donc une douleur osseuse, secondaire aux métastases osseuses ostéoblastiques réfractaires aux traitements antalgiques usuels.

La population de notre série est ainsi comparable aux populations de la série de Mhiri et Al. (44), la série de Carlos et Al. (45), la série de Sartor et Al. (33), et aux autres séries rapportées dans la littérature (37, 40, 41, 43, 47, 51, 52, 59).

### **7. Evaluation de l'efficacité antalgique du $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ :**

#### **7.1. Efficacité antalgique du $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ :**

L'évaluation de l'efficacité du  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  chez les 12 patients admis dans notre étude, ayant des métastases osseuses douloureuses réfractaires aux traitements antalgiques classiques a conclu que la radiothérapie métabolique au  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ , a permis de réduire les douleurs osseuses chez **83.3%** des patients avec une disparition complète de la douleur chez **25 %** des patient.

Ce pourcentage d'efficacité rejoint les résultats retrouvés dans la littérature, il est légèrement supérieur aux résultats de la série de Turner et Al. (51) et de Dolezal et Al. (59) Qui ont rapporté une efficacité à 78% de la population de l'étude, de Carlos et Al. (45) Et Baczyk et Al. (52) Qui ont rapporté une efficacité a 80%.

De surcroit ce pourcentage est légèrement inférieur aux résultats de Skora et Al. (47) qui a conclu son étude par une efficacité à 84%.

Dans le tableau ci-dessous nous avons résumé les différents résultats de la littérature rapportée par les auteurs, qui ont mené des études concernant l'efficacité antalgique de la radiothérapie métabolique au samarium :

**Tableau IX : Efficacité antalgique du <sup>153</sup>Sm-EDTMP selon les études :**

<b>Auteur</b>	<b>Réponse positif</b>	<b>Réponse complète</b>	<b>Réponse partielle</b>
Sartor et Al. (6)	100%	Non définie	Non définie
Mhiri et Al. (44)	87.76%	22.4%	58.6%
Tsoucalas et Al.(43)	86%	15%	71%
Vina et Al. (38)	85%	22%	63%
Skora et Al. (47)	84%	27%	57%
Carlos et al. (45)	80%	22.4%	58.6%
Turner et Al. (51)	79%	16%	63%
Dolezal et Al. (59)	78%	31%	47%
Liepe et Al (41)	73%	15%	58%
Vina et Al (46)	85.8%	22%	63%
<b>Notre série</b>	<b>83.3%</b>	<b>25%</b>	<b>58.3%</b>

L'ensemble de nos résultats corrobore sans ambiguïté l'efficacité du <sup>153</sup>Sm-EDTMP dans la prise en charge des métastases osseuses ostéoblastiques douloureuses du cancer de la prostate et du sein.

Son effet antalgique offre les avantages d'une réalisation simple et d'un suivi facile. Toutefois, ce traitement ne doit pas constituer la solution de dernier recours.

Une espérance de vie inférieure à 4 semaines rend son indication inappropriée. La discussion des indications doit se faire au cas par cas, dans le cadre d'une collaboration interdisciplinaire (entre médecin de la douleur, chimiothérapeute, radiothérapeute, chirurgien et médecin nucléaire) afin de lui ménager des fenêtres assez précoces, d'une durée moyenne de 3

mois, en attendant l'élaboration prochaine de nouveaux protocoles thérapeutiques sur les possibilités d'association avec les agents anti-tumoraux (1).

D'autre part les effets bénéfiques du  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  se sont aussi répercutés sur la qualité de sommeil chez les patients ayant reçu le traitement. Mhiri (42) précise dans son étude que l'effet du  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  lui a paru évident si l'on croit la chute du score de l'index de qualité du sommeil de Pittsburgh (IQSP) d'un niveau supérieur (au-dessus de 3) à un niveau inférieur (au-dessous de 2) et ceci dès les deux premières semaines. Cet effet bénéfique s'est prolongé jusqu'au 3e mois en moyenne. L'effet a été moins prononcé pour la 2e et la 3e cure.

La tendance actuelle est d'avoir recours au  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  le plus précocement possible. Il ne faut pas le considérer comme un traitement de dernier recours réservé à un stade trop avancé de la maladie où il existe déjà une insuffisance médullaire et des risques sévères de fracture. Le coût important constitue une des principales limitations de son utilisation, mais il doit être relativisé par rapport au coût global de la maladie métastatique.

D'autre part nous n'avons pas retrouvé de relation entre l'efficacité du traitement et le nombre de métastases osseuses, même si les patients ayant une atteinte osseuse étendue sont soulagés par le traitement, la qualité de la réponse serait généralement meilleur lorsque l'extension osseuse est modérée (44).

Cela pourrait être expliqué par le fait que lorsque les métastases sont multiples, l'activité injectée va se répartir sur l'ensemble de ces métastases et l'activité fixée sur chacune sera moindre (effet de dilution). Si le nombre de métastases est réduit, le débit de dose sur chaque site osseux serait plus élevé, avec des chances plus importantes de réponse antalgique (60).

Toutefois Le mécanisme responsable du soulagement de la douleur n'a pas été entièrement élucidé. La réduction de la pression intra-médullaire n'explique pas le soulagement rapide de la douleur qui peut arriver quelques jours après l'administration du radionucléide, puisque la dose de radiation absorbée n'a pas encore détruit une quantité suffisante de cellules tumorales. Une explication possible serait que la nécrose de la tumeur induite par les rayonnement entraînerait la mort des cellules qui participent aux processus inflammatoires et

## **Apport de la radiothérapie métabolique au samarium 153 dans le traitement des cancers**

immunologiques, réduisant ainsi la libération de bradykinines, du facteur de nécrose tumorale, de prostaglandines et d'interleukines et des substances qui sont connues pour augmenter la douleur (45)

### **7.2. Délai du début de l'effet antalgique après injection du $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP :**

Le délai entre l'injection du produit et le début de la réponse, Chez les 10 patients ayant eu une réponse positive au traitement a été de 14 jours en moyenne, avec des extrêmes allant de 3 à 27 jours

Les résultats de notre série rejoignent les résultats de la littérature (42, 48, 49, 50, 53) décrit dans le tableau ci-dessous :

**Tableau X : délai du début de l'effet antalgique selon les études :**

<b>Auteur</b>	<b>Durée moyen avant le début de l'effet antalgique après injection du traitement</b>
<b>Mhiri et Al. (44)</b>	15 jours
<b>Baczyk et Al. (52)</b>	14 jours
<b>Turner et Al. (51)</b>	14 jours
<b>Parlak et Al. (58)</b>	14 jours
<b>Lewington et Al. (53)</b>	14 jours
<b>Notre série</b>	<b>14 jours</b>

## **8. Evaluations des effets secondaires de la radiothérapie métabolique au $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP :**

### **8.1. Effet flare-up :**

Dans 17 % des cas, une augmentation de la douleur a été constatée pendant les jours qui ont suivi l'injection. Cette exacerbation de la douleur est connue sous le nom de « flare response » ou bien effet flare-up. Ainsi, les résultats de notre étude sont comparables aux résultats de l'étude de Liepe et Al. (41).

Cet effet, en général bref, d'environ 48 heures, est souvent modéré et est habituellement amélioré par une couverture antalgique adéquate.

Une étude menée dans le service d'oncologie médicale à l'hôpital Tenon en France mentionne la possibilité d'un « flare-up » avec recrudescence douloureuse dans les 48 heures qui suivent l'injection chez 10 % des patients (44). Resche et al. (60) rapportent dans leur série cette augmentation transitoire des douleurs osseuses dans les heures qui suivent l'injection dans 11 % des cas. Ce taux varie entre 8,3 % et 18 % pour d'autres équipes (44).

Dans le tableau ci-dessous nous avons résumé les différents résultats de la littérature rapportée par les auteurs concernant le pourcentage de survenue de l'effet Flare-up.

**Tableau XI : Fréquence de survenue de l'effet flare-up selon les études :**

<b>Auteur</b>	<b>Fréquence de survenue de l'effet Flare-up</b>
Vina et Al (46)	5%
Mhiri et Al. (44)	6.72%
Higano et Al (48)	10%
Resche et Al (60)	11%
Liepe et Al. (41)	17%
Liepe et Al. (42)	19%
Notre série	17%

### **8.2. Evaluation de la toxicité hématologique après administration du <sup>153</sup>Sm-EDTMP :**

L'évaluation de la toxicité hématologique chez les patients de notre série a permis de déterminer que pendant la 2<sup>ème</sup> semaine 66.7% des patients présentaient une toxicité hématologique de grade 1, 25% des patients présentaient une toxicité de grade 2 et 8.5% de grade 3.

Au bout de 2 mois Les NFS se sont normalisées chez tous les patients sauf pour 1 patient qui a présenté une évolution anormale des trois lignées, avec des chiffres (plaquettes, globules blancs et globules rouges) qui sont restés abaissés au-delà de 4 mois.

Ceci nous a amené à pratiquer une biopsie médullaire qui a objectivé la présence d'un envahissement médullaire (à 100 %) expliquant le non retour à la normale des lignées sanguines.

Toutefois, aucun de nos malades n'a eu d'infection sévère en rapport avec la leucopénie ou de symptomatologie hémorragique en rapport avec la thrombopénie.

Le comité des médicaments à usage humain européen (CHMP) a estimé que les bénéfices de  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP sont supérieurs aux risques qu'il comporte pour le traitement antalgique de la douleur osseuse chez les patients atteints de métastases osseuses ostéoblastiques douloureuses multiples.

La majorité des auteurs s'accordent sur la nécessité d'effectuer une surveillance hématologique des patients, toutes les semaines à partir de la 2<sup>ème</sup> semaine de la cure et ceci pendant au moins 8 semaines, sinon jusqu'à récupération d'une fonction médullaire satisfaisante.

De même, le traitement ne doit être refait que si l'état hématologique le permet. Si le taux de plaquettes est  $<100\ 000/\text{mm}^3$  et/ou celui des globules blancs est  $<2000/\text{mm}^3$ , il n'est pas indiqué d'utiliser le  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP.

La toxicité est essentiellement hématologique et se limite à une thrombopénie et une leucopénie transitoires. Son importance est liée à la dose administrée d'une part et à la réserve médullaire d'autre part. Elle aura tendance à être plus marquée lorsque le radiopharmaceutique est administré en conjonction avec des drogues cytotoxiques ou après une irradiation hémicorporelle. Aux doses recommandées, et chez la plupart des patients, elle n'a pas d'expression clinique.

Le temps nécessaire à la récupération médullaire dépend du traitement, il est de quatre à six semaines pour le  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP. Bien entendu, elle pourra n'être qu'incomplète chez les patients présentant une infiltration tumorale médullaire.

Ceci dit la toxicité hématologique du  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP est mineur, transitoire et réversible d'après les résultats de notre étude. Ce qui concorde avec les études de Mhiri et Al (44), Carlos

et Al. (45), Sartor et Al. (33), Dolezal et Al. (59), Resche et Al. (60), et d'autres auteurs (36,50-43,46,47,49,56-58).

### **8.3. Répercussion du traitement au $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP sur la consommation d'antalgiques :**

Notre étude démontre une diminution de la consommation des antalgiques non morphiniques, des anti-inflammatoires et des antalgiques morphiniques chez 70% de la population de notre série.

Les résultats de notre étude concordent avec l'étude de Tessonier et Al. (40) qui a rapporté une diminution de la consommation des antalgiques chez 67% de la population de sa série.

Nos résultats sont légèrement supérieurs aux séries de Vina et Al. (46), Beiki et Al. (49), Baczyk et Al. (52), et Iovera et Al. (67) qui ont rapporté une diminution de la consommation des antalgiques chez un pourcentage de la population variant entre 50 à 55%.

D'autre part l'étude de Elba Cristina et Al. (45) rapporte une diminution de la consommation des antalgiques chez 80% de la population.

Outre le soulagement des douleurs osseuses chroniques le  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP a permis une diminution de la consommation des antalgiques tous paliers confondus chez la majorité de nos patients.

Une étude menée au Cameron Institute and McMaster University of Hamilton au Canada (61), intitulée «Avantages nets économiques et cliniques de l'utilisation du leixidronam injectable au samarium  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP dans le traitement des métastases osseuses», a rapporté que le coût moyen par patient était de 26 075 \$ en 2012 pour les traitements palliatifs traditionnels dans les 539 cas de la série (n'utilisant pas le Samarium-153), ainsi le coût total des traitements palliatifs traditionnels pour les métastases osseuses douloureuses serait de 14 054 425 \$.

En supposant un coût moyen par patient de 11 680 \$ en utilisant le Samarium-153 dans ces 539 cas, les coûts totaux seraient de 6 295 520 \$, ce qui représente une économie de 7 758 905 \$.

Ceci dit Des économies globales sur le coût du traitement des métastases osseuses douloureuses auraient été réalisées en utilisant le Samarium-153, qui offrait aux patients souffrant de cancer des soins et des résultats cliniques équivalents ou meilleurs, mesurés par le soulagement de la douleur et la qualité de vie.

### **VII. Association thérapeutiques :**

Le  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP commercialisé sous le nom Quadramet® n'est pas le seul traitement à avoir démontré une efficacité dans la prise en charge des douleurs osseuses métastatiques, notamment celles survenant lors de cancers prostatiques résistant à l'hormonothérapie, ou lors de néoplasies mammaires. Le Metastron® a base de chlorure de strontium-89 est un radio-isotope est aussi utilisé dans le traitement antalgique des douleurs osseuses métastatiques, mais son indication est restreinte aux métastases osseuses secondaires au cancer de la prostate chez les patients en échec de l'hormonothérapie.

Parmi les autres thérapeutiques évaluées, on peut distinguer les molécules utilisées en chimiothérapie anticancéreuse (Taxotère®, Gemzar®, Novantrone® ou Estracyt®) de celles administrées dans le cadre d'autres traitements (bisphosphonates, statines). Ces nombreuses expérimentations cliniques ont donc logiquement conduit à l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques et différentes associations ont été passées au crible.

#### **1. Quadramet®-Taxotere® :**

Le Taxotère® a montré un intérêt dans le traitement des cancers réfractaires à l'hormonothérapie. La combinaison Quadranet®- Taxotère® (62) (63) pourrait réduire la croissance tumorale, réduction qui serait objectivée par la diminution des PSA sériques, des symptômes, et par l'amélioration de la survie. Des résultats ont montré que l'association était possible, sa toxicité acceptable.

De plus, une action antalgique et une diminution significative des PSA sériques ont été mises en évidence. Dans l'étude de phase II Taxam, menée sur 29 patients atteints d'un cancer prostatique réfractaire à l'hormonothérapie, l'association Taxotère®-Quadramet® se montre faiblement toxique et assez efficace notamment sur le délai d'augmentation des PSA.

### **2. Estracyt®-Quadramet® ou novantrone (+ prednisone)-Quadramet® :**

Une étude a été menée sur 45 patients (59), 15 recevant une monothérapie par Quadramet®, 15 autres, une bithérapie estramustine-Quadramet®, et les 15 derniers une bithérapie mitoxantrone (+ prednisone)-Quadramet®. Elle confirme que le Quadramet® est actif en termes d'antalgie et de taux de PSA, avec une toxicité minimale. Son association à ces chimiothérapies augmente la durée de survie sans accroître la toxicité.

### **3. Gemzar®-Quadramet® :**

Des travaux ont cherché à augmenter l'efficacité de la radiothérapie au Quadramet® par l'utilisation d'un "radio-sensibilisant". La gemcitabine (Gemzar®) a été choisie dans ce rôle. Ce travail (65) portait sur des patients présentant des lésions osseuses d'ostéosarcomes et non des métastases secondaire à des néoplasies prostatiques. Les 14 patients de l'étude ont donc reçu de la gemcitabine le lendemain de l'administration du Quadramet®.

Les résultats montrent que l'association Quadramet®-gemcitabine est efficace sur les lésions d'ostéosarcome, mais qu'elle n'a pas d'impact sur la fréquence des récurrences.

### **4. Statine-Quadramet® :**

L'hyperlipidémie est associée à une augmentation du risque de cancer de la prostate. À l'inverse, ce risque diminue en fonction de l'efficacité des traitements hypolipémiants. Une étude a donc été conduite pour savoir si l'administration d'un traitement hypolipémiant à base de statine pouvait augmenter l'efficacité du traitement de référence des douleurs osseuses métastatiques (Quadramet®). Les résultats de cette étude montrent que l'administration

concomitante de statine tendrait à augmenter l'effet antalgique du Quadramet® (50 % versus 45 % de réponse complète, 43 % versus 39 % de réponse partielle) et à ralentir la progression de la maladie.

### **5. Bisphosphonates–Quadramet®:**

Une étude (66) sur un modèle de cancer du sein chez la souris a montré que l'administration précoce de bisphosphonates inhibait le développement des métastases osseuses ostéoblastiques, c'est-à-dire que l'inhibition précoce de la résorption osseuse ostéoclastique bloque ou retarde la survenue des métastases osseuses. De plus, les bisphosphonates ont un effet antalgique dans les métastases osseuses du cancer prostatique hormonorésistant. Cet effet serait indépendant du caractère lytique ou condensant de la métastase. Des essais cliniques évaluant cette association montrent son efficacité et sa bonne tolérance.

### **VI. Radiothérapie métabolique au radium <sup>223</sup>:**

À Ce jour, les principales substances radioactives utilisées en pathologie métastatique osseuse de cancers de prostate sont le chlorure de strontium-89 et le samarium-153-éthylène diamine tétraméthylène bisphosphonate.

La radiothérapie métabolique au radium<sup>223</sup> présente plusieurs intérêts(67). Tout d'abord, le radium a un métabolisme analogue au calcium, formant des complexes avec l'hydroxyapatite minérale osseuse, assurant ainsi un tropisme osseux (68) et plus particulièrement sur des zones d'activation ostéoblastique, comme peuvent l'être les métastases ostéocondensantes d'adénocarcinome prostatique. Ensuite, l'isotope 223 du radium possède une demi-vie compatible avec une utilisation en thérapeutique (11,4 jours) et sa désintégration s'accompagne

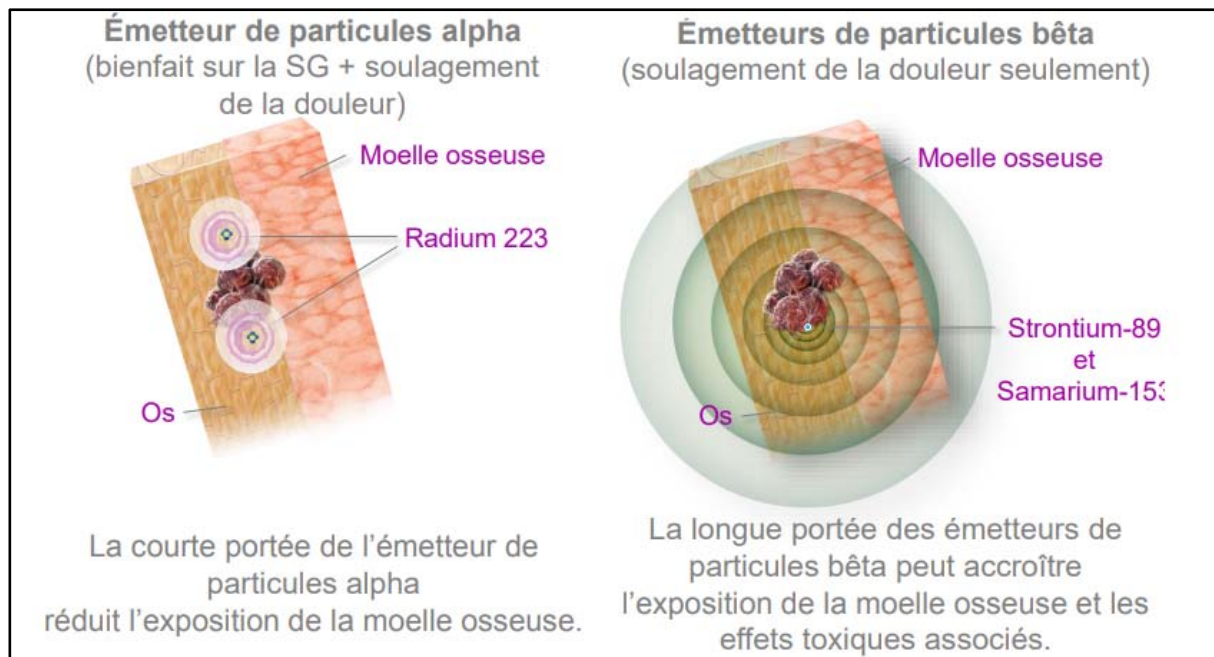
## Apport de la radiothérapie métabolique au samarium 153 dans le traitement des cancers

d'une émission essentiellement  $\alpha$  (95,3 %) (69). Ceci le différencie d'autres radionucléides, émetteurs  $\beta^-$ , utilisés également pour le traitement des métastases osseuses de néoplasie prostatique mais uniquement à visée antalgique (strontium<sup>89</sup>, samarium<sup>153</sup>) (70).

**Tableau XII : Caractéristiques physique du stontium<sup>89</sup>, du samarium<sup>153</sup>et du radium<sup>223</sup>.**

	Particule	Demi-vie (Jour)	Energie maximum (MeV)	Profondeur de pénétration dans les tissus
<sup>89</sup> Sr	$\beta^-$	50,5	1.4	7 mm
<sup>153</sup> Sm	$\beta^-$	1.9	0.81	4 mm
<sup>223</sup> Ra	$\gamma$	11.4	5.78	<10 $\mu$ m

Par rapport aux rayonnements  $\beta^-$ , les particules  $\alpha$  présentent, premièrement, un parcours plus faible dans la matière avec une irradiation attendue plus faible des tissus sains environnants et, deuxièmement, un transfert d'énergie linéique (TEL) beaucoup plus important (TEL des particules  $\alpha$  de l'ordre de 200 keV/mm, soit 1000 fois supérieur au TEL des  $\beta^-$ ), permettant une irradiation locale élevée responsable de nombreuses cassures doubles brins de l'ADN et donc d'un effet cytotoxique plus important au sein des lésions cibles.



**Figure 34: Émetteur de particules alpha par rapport aux émetteurs de particules bêta :**

Récemment, le dichlorure de radium-223 un « nouvel » radiopharmaceutique innovant non disponible au Maroc qui a obtenu en novembre 2013, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe pour le traitement des patients atteints d'adénocarcinome prostatique résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans localisation secondaire viscérale connue, a montré son efficacité non seulement en prolongeant significativement la survie globale des patients atteints de métastases osseuses de cancer de la prostate, mais aussi en retardant la survenue de complications osseuses symptomatiques et en réduisant la douleur osseuse.

Ce traitement par dichlorure de radium<sup>223</sup> peut être réalisé en ambulatoire, selon un schéma thérapeutique s'étalant sur 5 mois, avec 6 injections intraveineuses lentes espacées chacune de 1 mois. L'activité injectée est calculée en fonction du poids du patient: 50 kBq/kg de masse corporelle. IL n'existe pas de contre-indication absolue à la mise en place de ce traitement. En revanche, plusieurs précautions d'emploi sont à considérer. Un bilan

hématologique est nécessaire avant chaque injection, celui-ci permet de vérifier l'absence d'anémie, de neutropénie ou de thrombopénie importante avant la première injection (68).

### **1. Efficacité thérapeutique :**

Du point de vue de l'efficacité thérapeutique, l'effet le plus remarquable de l'alphathérapie au radium<sup>223</sup> fut la régression très nette de la symptomatologie douloureuse chez une grande majorité des patients de la série de Basely et Al. (68), apparaissant de façon très précoce, entre les 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> injections. Cependant, cet effet antalgique est rapidement apparu comme transitoire pour la moitié des patients, laissant présager une évolution péjorative de la maladie dans ce groupe, puisque la douleur est un facteur prédictif de survie globale dans les adénocarcinomes prostatiques métastatiques résistants à la castration.

Cliniquement, l'alphathérapie a permis une amélioration rapide et nette des douleurs chez 75 % des patients, généralement dès la consultation à j15 de la première injection, passage en moyenne de 7 à 2 sur l'EVA entre l'évaluation pré-thérapeutique et celle effectuée après 2 injections, avec une réduction importante de la prise de morphiniques, voire l'arrêt complet de tout traitement antalgique pour certains patients (68).

Mais la symptomatologie douloureuse est réapparue dans un second temps chez la moitié de ces patients, en moyenne après 2,5 injections, avec une intensité égale ou majorée par rapport à l'état pré-thérapeutique et malgré la reprise des morphiniques.

Le dichlorure de radium<sup>223</sup> a donc permis, transitoirement ou durablement, de bien contrôler les douleurs de tous les patients de la série de Basely et Al. (68) avec des performances comparables à celles relevées dans la littérature pour le strontium<sup>89</sup> (80 % d'antalgie dont 10 % d'antalgie complète pour une durée limitée de 3 à 6 mois en moyenne) et le samarium<sup>153</sup> (62 à 72 % d'antalgie dont 30 % d'antalgie complète et pour une durée de quelques mois également) (71).

Mais, contrairement aux radiopharmaceutiques précédemment utilisés en médecine nucléaire dans le cadre des métastases osseuses de prostate, le Radium<sup>223</sup> n'est pas un traitement à visée purement antalgique (72). Cette nouvelle approche ciblée des métastases

## **Apport de la radiothérapie métabolique au samarium 153 dans le traitement des cancers**

osseuses a été évaluée dans un large essai de phase III (étude ALSYMPCA) (73), et dans cette étude, 922 malades présentant des métastases osseuses d'un cancer de la prostate résistant à la castration ont été randomisés en deux groupes : le premier d'un peu plus de 600 malades a reçu le dichlorure de radium-223 (1 injection toutes les 4 semaines, à la dose de 50 kBq/kg, pendant 6 mois) et le deuxième d'environ 300 malades recevant le meilleur standard de soin.

L'objectif principal de l'étude était la survie globale, un critère sur lequel cette analyse intermédiaire a conduit à l'arrêt prématuré de l'étude du fait de la nette augmentation de survie dans le bras ayant reçu le dichlorure de radium-223. La survie médiane est ainsi de 14,9 mois dans le groupe de malades ayant reçu du dichlorure de radium-223 contre 11,3 mois dans le groupe témoin ( $p < 0,001$ ). Le risque de décès est ainsi réduit de plus de 30 % par cette nouvelle approche ( 73, 74).

**Tableau XIII : Radium 223: seul agent ciblant les os capable de prolonger la survie en exerçant des effets anti-tumoraux sur les os**

<b>Agent</b>	<b>Bienfait sur la survie globale</b>	<b>EO/EOS retardés</b>	<b>Soulagement de la douleur</b>
Chlorure de radium 223	✓	✓	✓
Samarium-153			✓
Strontium-89			✓
Radiothérapie externe			✓

### **2. Effets secondaires :**

La série de Carai et Al. (72), qui avait pour objectif de s'approprier les données de tolérance et d'efficacité de la radiothérapie métabolique au radium 223 a démontré dès le premier mois :

- une baisse médiane de 28,3 % des PAL,
- une augmentation des PSA de 31,9 %
- une baisse médiane de 0,7 points Hb (-0,1 ; -3,4),
- une baisse médiane de 41500 plaquettes (-12000 ; -143000)
- une baisse médiane de 1410 PNN/mm<sup>3</sup> (-300 ; -3040).

Il a été observé un bénéfice biologique (PAL) et une toxicité simple à contrôler. L'ascension des PSA est en revanche était déstabilisante pour les patients et les cliniciens et nécessitait des explications spécifiques (72).

Les effets secondaires liés au traitement par dichlorure de radium-223 selon la série de Giammarile et Al. (68) ont été rares et surtout d'ordre digestif à type de diarrhées et de nausées. La toxicité hématologique a été très faible avec, par exemple, un taux de thrombopénie de 4 % dans le groupe dichlorure de radium-223 contre 2 % dans le groupe placebo ( 73, 74)

Un phénomène de flare-up peut être envisagé en début de traitement, avec une diminution de l'activité tumorale engendrant une hyperactivité ostéoblastique par reconstruction osseuse, phénomène bien connu en scintigraphie osseuse aux (99mTc)-biphosphonates.

### **3. Conclusion :**

L'administration de dichlorure de radium-223 à des malades souffrant de métastases osseuses d'un cancer de la prostate permet ainsi de prolonger significativement la survie globale et procure un effet antalgique très net et rapide.

Le dichlorure de radium<sup>223</sup> doit ainsi trouver sa place dans l'arsenal thérapeutique proposé dans notre pays aux patients souffrant de cancer de la prostate métastatique osseux résistant à la castration.





*CONCLUSION*



Au terme de cette étude réalisée au sein du service de médecine nucléaire du CHU MED VI de MARRAKECH, nous constatons que La radiothérapie métabolique au samarium 153 représente une méthode simple, relativement bien tolérée et efficace pour le traitement de la douleur des métastases osseuses multiples.

Ce traitement reste largement sous-employée, Pourtant son efficacité, statistiquement et cliniquement significative, rapide et durable, sur le soulagement de la douleur, permettant de diminuer la prise d'antalgiques tous paliers confondus, sa tolérance et sa faible toxicité , ainsi que sa simplicité d'utilisation, font du  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ , évalué dans cette étude, une solution antalgique pharmacologique susceptible d'être associée ou de remplacer les traitements

pharmacologiques classiques dans la prise en charge des douleurs osseuses secondaires aux métastases osseuses.

La clé du succès dépend largement d'une sélection appropriée des patients. Les meilleurs candidats sont des sujets présentant plusieurs sites algiques, mais dont la dissémination reste limitée. Ceci dit tous les patients en dissémination osseuse ne peuvent cependant bénéficier de cette approche qui, lorsqu'elle est choisie, doit être appliquée dans un cadre multidisciplinaire: oncologue, radiothérapeute, médecin nucléaire et médecin spécialisé dans le traitement de la douleur, afin d'obtenir de meilleurs résultats.

La tendance actuelle est d'avoir recours au  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP le plus précocement possible, car ce dernier pourrait améliorer énormément leur qualité de vie. Il ne faut pas le considérer comme un traitement de dernier recours réservé à un stade trop avancé de la maladie où il existe déjà une insuffisance médullaire et des risques sévères de fracture. Les effets secondaires sont mineurs et réversibles, et les contre-indications du traitement sont limitées, mais doivent être bien connues.

D'autre part chez certains patients, il est possible d'effectuer un retraitement avec un aussi bon effet thérapeutique.

Nos résultats concernant l'efficacité antalgique et la toxicité du  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP étaient similaires aux données de la littérature.



## *Résumés*



### **Résumé**

Les métastases osseuses sont des complications sévères et communes des pathologies cancéreuses à un stade avancé, dans ce cas la douleur générée par ces métastases est le symptôme le plus fréquent et le plus difficile à gérer.

## **Apport de la radiothérapie métabolique au samarium 153 dans le traitement des cancers**

---

La radiothérapie métabolique au  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP, est un traitement sous-employé indiqué dans le traitement des métastases osseuses ostéoblastiques ou mixte douloureuses réfractaires aux traitements antalgiques classiques et qui fixent les  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -biphosphonates.

Notre travail consiste en une étude rétrospective d'une série de 12 patients ayant bénéficiés d'une cure de  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP, au sein du service de médecine nucléaire du CHU MED VI de MARRAKECH.

Il s'étale sur une période allant de l'année 2013 à l'année 2016, et a comme objectifs d'évaluer l'efficacité et la toxicité de cette thérapie dans le traitement antalgique des douleurs des métastases osseuses ostéoblastiques secondaires au cancer du sein et de la prostate.

Les patients de notre série étaient d'un âge moyen de 79.6 ans. Tous les patients de notre série présentaient des métastases osseuses ostéoblastiques secondaires soit à un cancer du sein ou de la prostate, et étaient réfractaires aux traitements antalgiques classiques.

La radiothérapie métabolique au samarium a été efficace dans le traitement de la douleur en rapport avec des métastases osseuses secondaires réfractaires aux traitements usuels chez 83.3% des patients de notre série, l'efficacité antalgique était ainsi :

- Complète : chez 25% des patients.
- Partielle : chez 58% des patients.
- Nulle : chez 17% des patients.

Le délai entre l'injection du produit et le début de la réponse, Chez les 10 patients ayant eu une réponse positive au traitement a été de 14 jours en moyenne, avec des extrêmes allant de 3 à 27 jours.

La toxicité hématologique du  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP était mineure, transitoire et réversible d'après les résultats de notre étude.

## **Abstract**

Bone metastases are a common and severe complication of advanced cancer pathologies, in which case the pain generated by these metastases is the most frequent and difficult symptom to manage.

Metabolic radiotherapy with  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP is an underused treatment indicated for the treatment of painful osteoblastic or mixed bone metastases refractory to classical analgesic treatments and which bind  $^{99\text{mTc}}$ -biphosphonates.

Our work consists of a retrospective study of a series of 12 patients who benefited from a treatment of  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP, within the nuclear medicine department of the CHU MED VI of MARRAKECH.

It is spread over a period from 2013 to 2016, and has as objectives to evaluate the efficacy and toxicity of this therapy in the analgesic treatment of pain of osteoblastic bone metastases secondary to breast and prostate cancer.

The patients in our series had a mean age of 79.6 years. All patients in our series had osteoblastic bone metastases secondary to either breast or prostate cancer and were refractory to conventional analgesic treatments.

Metabolic radiotherapy with samarium was effective in the treatment of pain related to secondary bone metastases refractory to usual treatments in 83.3% of patients in our series, the analgesic efficacy was as follows:

- Complete: in 25% of patients.
- Partial: in 58% of patients.
- Null: in 17% of patients.

The delay between the injection of the product and the beginning of the response, in the 10 patients who had a positive response to the treatment was 14 days on average, with extremes ranging from 3 to 27 days.

The hematological toxicity of  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP was minor, transient and reversible according to our study results.

ملخص

تعد النقائل العظمية من المضاعفات الشائعة والخطيرة لأمراض السرطان المتقدمة ، وفي هذه الحالة يكون الألم الناتج عن هذه النقائل هو أكثر الأعراض شيوعاً وصعوبة إدارتها.

العلاج الإشعاعي الأيضي باستخدام  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  هو علاج غير مستخدم بشكل كافٍ لعلاج الأورام العظمية المؤلمة أو النقائل العظمية المختلطة المقاومة للعلاجات المسكنة الكلاسيكية والتي تربط  $^{99\text{mTc-biphosphonates}}$ .

يتكون عملنا من دراسة بأثر رجعي لسلسلة من 12 مريضاً استفادوا من علاج  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  ، داخل قسم الطب النووي في المركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش.

ينشر على مدى الفترة من 2013 إلى 2016 ، ويهدف إلى تقييم فعالية وسمية هذا العلاج في العلاج المسكن لآلام النقائل العظمية الثانوية لسرطان الثدي والبروستاتا.

كان متوسط عمر المرضى في سلسلتنا 79.6 سنة. كان لدى جميع المرضى في سلسلتنا نقائل عظمية ثانوية إما لسرطان الثدي أو سرطان البروستاتا وكانوا مقاومين للعلاجات المسكنة التقليدية.

كان العلاج الإشعاعي الأيضي باستخدام السماريوم فعالاً في علاج الألم المرتبط بنقائل العظام الثانوية المقاومة للعلاجات المعتادة في 83.3% من المرضى في سلسلتنا ، وكانت فعالية المسكنات كما يلي:

- مكتمل: في 25% من المرضى.
- جزئي: في 58% من المرضى.
- لاغية: في 17% من المرضى.

كان التأخير بين حقن المنتج وبداية الاستجابة لدى 10 مرضى لديهم استجابة إيجابية للعلاج 14 يوماً في المتوسط ، مع فترات قصوى تتراوح من 3 إلى 27 يوماً.

كانت السمية الدموية لـ  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  طفيفة وعابرة وقابلة للعكس وفقاً لنتائج دراستنا.



**Fiche d'exploitation :**

I. **Identité :**

- Nom et prénom : \_\_\_\_\_ Age : ..... ans
- Sexe :  homme  femme

## Apport de la radiothérapie métabolique au samarium 153 dans le traitement des cancers

---

- N° du dossier : \_\_\_\_\_ Année : \_\_\_\_\_
- Ville de résidence : \_\_\_\_\_
- Numéro de téléphone : \_\_\_\_\_
- Couverture sociale : \_\_\_\_\_

### II. Antécédents :

#### 1. Médicaux :

Les antécédents carcinologiques :  Cancer du la prostate  Cancer du sein

#### 2. Médicamenteux :

Protocole antalgiques prescrits le plus récent :

- Antalgiques palier 1 :  oui  non
- Antalgiques palier 2 :  oui  non
- Antalgiques palier 3 :  oui  non

#### 3. Oncologiques :

- Chimiothérapie palliative :  oui  non
- Hormonothérapie :  oui  non
- Radiothérapie externe :  oui  non
- Biphosphonates :  oui  non

### III. Scintigraphie osseuse au <sup>99m</sup>Tc avant injection <sup>153</sup>Sm-EDTMP:

- Présence de métastase osseuse :  Oui  Non
- Nombre de sites d'hyperfixation : .....
- Localisation des métastases osseuses : .....

### IV. scintigraphie osseuse au <sup>99m</sup>Tc 24h après injection de <sup>153</sup>Sm-EDTMP :

- Distribution de <sup>153</sup>Sm-EDTMP par rapport aux métastases osseuses :  
 similaire  partielle  absente

### V. Evaluation de la douleur avant cure au <sup>153</sup>Sm-EDTMP :

- ❖ Localisations douloureuses décrites par le patient : .....
- ❖ Localisations douloureuses à la palpation :  oui  non
- ❖ Evaluation de la douleur :
  1. Echelle numérique : .....
  2. Echelle verbale simple : .....
  3. Echelle visuelle analogique : .....
  4. Score QDSA : .....



IX. Suivi du Traitement au <sup>153</sup>Sm-EDTMP:

❖ Effet flare-up :

oui    non

Délais :.....

❖ Consommation des antalgiques :

- 3 mois après cure : Croissance                    décroissance                    arrêt
- 6 mois après cure : Croissance                    décroissance                    arrêt
- 9 mois après cure : Croissance                    décroissance                    arrêt

❖ le contrôle biologique postcure :

NFS a 2 semaines post cure : HBG.....                    GB..... PLQ :.....

NFS a 6 semaines post cure : HBG.....                    GB..... PLQ :.....

NFS a 8 semaines post cure : HBG.....                    GB..... PLQ :.....



*BIBLIOGRAPHIE*



1. **Wassermann J, De La Lande B, Pecking A, Brasseur L.**  
Douleur et métastases osseuses. Progrès en Urologie. nov 2008;18:S399–409.
2. **Finlay IG, Mason MD, Shelley M.**  
Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. The Lancet Oncology. juin 2005;6(6):392–400.
3. **Treuil P, Quelven I.**  
Radiothérapie métabolique en traitement antalgique des métastases osseuses. Actualités Pharmaceutiques Hospitalières. févr 2008;4(13):33–8.
4. **World Health Organization,**  
éditeur. Cancer pain relief. Geneva : Albany, NY: World Health Organization ; WHO Publications Center USA [distributor]; 1986. 74 p.
5. **Haute autorité de santé, Direction de l'amélioration de la qualité et de la sécurité de soins.** Liste des échelles acceptées pour mesurer la douleur.26/05/2022. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/liste\\_echelles\\_acceptees\\_2022.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/liste_echelles_acceptees_2022.pdf).
6. **Thomas T, Martin A, Lafage-Proust M-H.**  
Physiologie du tissu osseux. EMC – Appareil locomoteur. janv 2008;3(1):1–16.
7. **Chaffer CL, Weinberg RA.**  
A perspective on cancer cell metastasis. Science2011;331:1559–64.
8. **Luzzi KJ, MacDonald IC, Schmidt EE, et al.**  
Multistep nature of metastatic inefficiency: dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of early micrometastases. Am J Pathol 1998;153:865–73.
9. **Sosa MS, Bragado P, Aguirre-Ghiso JA.**  
Mechanisms of disseminated cancer cell dormancy: an awakening field. Nat Rev Cancer 2014;14:611–22.
10. **Paget S.**  
The distribution of secondary growths in cancer of the breast. Lancet1889;133:571–3.
11. **Méjean A, Le Bret T.**  
La cascade métastatique : angiogénèse et nouveaux concepts. Prog En Urol. nov 2008;18:S156–66.
12. **30. Clézardin P.**  
Pathophysiology of bone metastases and new molecular targets involved in bone remodelling. Bull Cancer (Paris). nov 2013;(11):1083–1091.
13. **Clézardin P.**  
Physiopathologie des métastases osseuses des tumeurs solides. Rev Rhum Monogr. avr 2017;84(2):107–14.
14. **Balkwill F.**  
Cancer and the chemokine network. Nat Rev Cancer. juill 2004;4(7):540–50.
15. **Hiraga T.**  
Bone metastasis: Interaction between cancer cells and bone microenvironment. J Oral Biosci. juin 2019;61(2):95–8.

- 16. Oskarsson T, Batlle E, Massagué J.**  
Metastatic Stem Cells: Sources, Niches, and Vital Pathways. *Cell Stem Cell*. mars 2014;14(3):306–21.
- 17. Barker HE, Cox TR, Ertler JT.**  
The rationale for targeting the LOX family in cancer. *Nat Rev Cancer*. août 2012;12(8):540–52.
- 18. Reynaud C, Ferreras L, Di Mauro P, Kan C, Croset M, Bonnelye E, et al.**  
Lysyl Oxidases a Strong Determinant of Tumor Cell Colonization in Bone. *Cancer Res*. 15 janv 2017;77:268–78.
- 19. Clézardin P.**  
Physiopathologie des métastases osseuses. *Oncologie*. janv 2009;11(1):10–5.
- 20. Saidak Z, Boudot C, Abdoune R, Petit L, Brazier M, Mentaverri R, et al.** Extracellular calcium promotes the migration of breast cancer cells through the activation of the calcium sensing receptor. *Exp Cell Res*. 15 juill 2009;315(12):2072–80.
- 21. Boudot C, Hénaut L, Thiem U, Geraci S, Galante M, Saldanha P, et al.**  
Overexpression of a functional calcium-sensing receptor dramatically increases osteolytic potential of MDAMB-231 cells in a mouse model of bone metastasis through epiregulin-mediated osteoprotegerin downregulation. *Oncotarget*. 22 août 2017; <http://www.oncotarget.com/fulltext/16999>
- 22. Clézardin P.**  
Physiopathologie des métastases osseuses. *Oncologie*. mars 2015;17(3):69–74.
- 23. Boucharaba A, Serre C-M, Grès S, Saulnier-Blache JS, Bordet J-C, Guglielmi J, et al.**  
Platelet-derived lysophosphatidic acid supports the progression of osteolytic bone metastases in breast cancer. *J Clin Invest*. 15 déc 2004;114(12):1714–25.
- 24. Pinzone JJ, Hall BM, Thudi NK, Vonau M, Qiang Y-W, Rosol TJ, et al.**  
The role of Dickkopf-1 in bone development, homeostasis, and disease. *Blood*. 15 janv 2009;113(3):517–25.
- 25. Huang Y, Liu L, Liu A.**  
Dickkopf-1: Current knowledge and related diseases. *Life Sci*. sept 2018;209:249–54.
- 26. Virk MS, Lieberman JR.**  
Tumor metastasis to bone. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(Suppl1):S5.
- 27. Cvitkovic F, Mouret-Fourme E.**  
Epidemiology and clinical features of bone metastases. *Bull Cancer (Paris)*. nov 2013;111:1073–1081.
- 28. Marcelli C.**  
Conduite à tenir devant une métastase osseuse révélatrice. *Rev Rhum Monogr*. avr 2017;84(2):115–9.
- 29. Seccareccia D.**  
L'hypercalcémie reliée au cancer. *Can Fam Physician*. mars 2010;56(3):e90–2.

- 30. Choi J, Raghavan M.**  
Diagnostic Imaging and Image-Guided Therapy of Skeletal Metastases. *Cancer Control.* avr 2012;19(2):102-12.
- 31. Mado K, Ishii Y, Mazaki T, Ushio M, Masuda H, Takayama T.**  
A case of bone metastasis of colon cancer that markedly responded to S-1/CPT-11 combination chemotherapy and became curable by resection. *World J Surg Oncol.* 2006;4:3.
- 32. Giraudet A-L.**  
Radiothérapie interne vectorisée appliquée aux synoviosarcomes: mise en place d'une étude de phase 1. :90.
- 33. Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, Quick DP, Ell PJ, Coleman RE, et al.**  
Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology.* mai 2004;63(5):940-5.
- 34. European Medicines Agency.**  
RAPPORT EUROPÉEN PUBLIC D'ÉVALUATION (EPAR) QUADRAMET.12/2007.  
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/quadramet/quadramet.htm>
- 35. Société Française de Médecine Nucléaire (SFBMN)**  
Guide pour la rédaction de protocoles pour le traitement des métastases osseuses algiques par les radiopharmaceutiques. 31/03/2004.
- 36. Lamb HM, Faulds D.**  
Samarium 153Sm Lexidronam: *Drugs & Aging.* nov 1997;11(5):413-8.
- 37. Ratsimanohatra H, Barlesi F, Doddoli C, Robitail S, Gimenez C, Kleisbauer J-P, et al.**  
153Samarium-EDTMP et contrôle de la douleur liée aux métastases osseuses des cancers bronchiques. *Revue des Maladies Respiratoires.* avr 2005;22(2):317-20.
- 38. Tomblyn M.**  
The Role of Bone-Seeking Radionuclides in the Palliative Treatment of Patients with Painful Osteoblastic Skeletal Metastases. *Cancer Control.* avr 2012;19(2):137-44.
- 39. C. Decroisette, F. Ndikumwenayo, V. Gazaille, M. Dupuy, J. Monteil, B. Melloni, F. Bonnaud.**  
Traitement palliatif des douleurs osseuses métastatiques du cancer pulmonaire par samarium 153-EDTMP : à propos de 8 cas. 2006.
- 40. Tessonnier L, Ciais C, Valerio L, Fontana X, Carrier P, Chaborel J-P, et al.**  
Traitement antalgique des métastases osseuses douloureuses par radiothérapie interne vectorisée. *Médecine Nucléaire.* mai 2007;31(5):262-70.
- 41. Liepe K, Runge R, Kotzerke J.**  
The benefit of bone-seeking radiopharmaceuticals in the treatment of metastatic bone pain. *J Cancer Res Clin Oncol.* janv 2005;131(1):60-6.
- 42. Liepe K, Kotzerke J.**  
A comparative study of 188Re-HEDP, 186Re-HEDP, 153Sm-EDTMP and 89Sr in the treatment of painful skeletal metastases. *Nuclear Medicine Communications.* août 2007;28(8):623-30.
- 43. Tsoucalas G, Sarafianou E, Galanos A, Parpa E, Baziotis N, Sgantzos M, et al.**  
Samarium-153Sm-EDTMP as an equivalent variant to pharmaceutical analgesic treatment. :9.

**44. Mhiri A.**

Apport de la radiothérapie métabolique au samarium-153 dans le cancer de la prostate. *Médecine Nucléaire*. 2015;6.

**45. Etchebehere ECS de C, Pereira Neto CAC, Lima MCL de, Santos A de O, Ramos CD, Silva CM, et al.**

Treatment of bone pain secondary to metastases using samarium-153-EDTMP. *Sao Paulo Med J*. 2004;122(5):208-12.

**46. Coya Viña J.**

Metastatic bone pain management with radioactive isotopes. *Braz arch biol technol*. oct 2005;48(spe2):127-35.

**47. Skóra T, Kowalska T, Zawila K.**

Effectiveness of radioisotope therapy in bone metastases, based on personal experience. *wo*. 2012;3:201-5.

**48. Higano CS, Quick DP, Bushnell D, Sartor O.**

Safety Analysis of Repeated High Doses of Samarium-153 Lexitronam in Men with Hormone-Naive Prostate Cancer Metastatic to Bone. *Clinical Genitourinary Cancer*. mars 2008;6(1):40-5.

**49. Beiki D, Haddad P, Fallahi B, Keyvan A, Gholamrezanezhad A, Mirzaei H, et al.**

Effectiveness and complications of 153Sm-EDTMP in palliative treatment of diffuse skeletal metastases. 2013;21(1):7.

**50. A. ELATRAOUI.**

Prise en charge du cancer de la prostate oligometastatique. Thèse faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech N 096. 2021.

**51. Turner JH, Martindale AndrewA, Sorby P, Hetherington EricL, Fleay RobertF, Hoffman RonaldF, et al.**

Samarium 153 EDTMP therapy of disseminated skeletal metastasis. *Eur J Nucl Med [Internet]*. nov 1989 [cité 11 févr 2022];15(12). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/BF00255498>

**52. Bączyk M, Czepczyński R, Milecki P, Pisarek M, Oleksa R, Sowiński J.**

89Sr versus 153Sm-EDTMP: Comparison of treatment efficacy of painful bone metastases in prostate and breast carcinoma. *Nuclear Medicine Communications*. avr 2007;28(4):245-50.

**53. Lewington VJ.**

Bone-Seeking Radionuclides for Therapy. Royal Marsden Hospital, Sutton, England, United Kingdom. *J Nucl Med* 2005; 46:38S-47S.

**54. Macedo F, Ladeira K, Pinho F, Saraiva N, Bonito N, Pinto L, et al.**

Bone metastases: an overview. *Oncol Rev [Internet]*. 18 févr 2022; Disponible sur: <https://www.oncologyreviews.org/site/article/view/321>

**55. Ogawa K, Washiyama K.**

Bone Target Radiotracers for Palliative Therapy of Bone Metastases. *curr med chem*. 1 juill 2012;19(20):3290-300.

**56. Giammarile F, Bournaud C, Dubreuil J, Skanjeti A.**

Le traitement des métastases osseuses par radiopharmaceutiques à tropisme osseux. *Revue du Rhumatisme Monographies*. avr 2017;84(2):161-5.

**57. Benbarek F, Djelti A, Medjahedi A.**

Apport de la radiothérapie métabolique au samarium-153 dans le cancer de la prostate : à propos d'un cas. *Médecine Nucléaire*. juill 2021;45(4):219.

**58. Parlak Y, Gumuser G, Sayit E.**

Samarium-153 Therapy and Radiation Dose for Prostate Cancer. In: Mohan R, éditeur. *Prostate Cancer – Leading-edge Diagnostic Procedures and Treatments* [Internet]. InTech; 2016 [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.intechopen.com/books/prostate-cancer-leading-edge-diagnostic-procedures-and-treatments/samarium-153-therapy-and-radiation-dose-for-prostate-cancer>

**59. Dolezal J.**

Efficacy and Toxicity of <sup>153</sup>Samarium-EDTMP in Painful Breast Cancer Bone Metastases. *Oncol Res Treat*. 2009;32(1-2):35-9.

**60. I. Resche, J.-F. Chatal, A. Pecking, P. Eli, G. Duchesne, R. Rubens, I. Fogelman, S. Houston, A. Fauser, M. Fischer<sup>6</sup> and D. Wilkins.**

A Dose-controlled Study of <sup>153</sup>Sm- Ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP) in the Treatment of Patients with Painful Bone Metastases

**61. D. Wayne Taylor.**

Economic and Clinical Net Benefits from the Use of Samarium Sm-153 Lexidronam Injection in the Treatment of Bone Metastases *International Journal of Tumor Therapy*. 2013;8.

**62. Małkowski B, Maruszak M, Dudek A, Wędrawski M, Szefer J.**

The influence of Sm-153 therapy on bone marrow function. *wo*. 2016;5:385-8.

**63. Fizazi K, Beuzeboc P, Lumbroso J, Haddad V, Massard C, Gross-Goupil M, et al.**

Phase II Trial of Consolidation Docetaxel and Samarium-153 in Patients With Bone Metastases From Castration-Resistant Prostate Cancer. *JCO*. 20 mai 2009;27(15):2429-35.

**64. Nestle U, Suttman H, Lehmann J, Gouverneur E, Farmakis G, Stoeckle M, et al.**

Combination of radionuclide therapy using Sm-153-Lexidronam and chemotherapy in patients with bone metastases of hormone refractory prostate cancer (HRPC): First results. *J Nucl Med*. 1 mai 2007;48(supplement 2):38P.

**65. Anderson PM, Wiseman GA, Erlandson L, Rodriguez V, Trotz B, Dubansky SA, et al.**

Gemcitabine Radiosensitization after High-Dose Samarium for Osteoblastic Osteosarcoma. *Clin Cancer Res*. 1 oct 2005;11(19):6895-900.

**66. Hoskin PJ.**

Bisphosphonates and radiation therapy for palliation of metastatic bone disease. *Cancer Treatment Reviews*. août 2003;29(4):321-7.

**67. Basely M, Métivier D, Aupée O, Le Moulec S, Héllissey C, Ferrand FR, et al.** Radiothérapie interne par dichlorure de radium<sup>223</sup> : résultats préliminaires. *Médecine Nucléaire*. oct 2015;39(5):471-8.

**68. Lassmann M, Nosske D.**

Dosimetry of <sup>223</sup>Ra-chloride: dose to normal organs and tissues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. janv2013;40(2):207-12.

**69. Wieder HA.**

Clinical use of bone-targeting radiopharmaceuticals with focus on alpha-emitters. *WJR*. 2014;6(7):480.

**70. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al.**

Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 18 juill 2013;369(3):213-23.

**71. Jong JM van D de, Oprea-Lager DE, Hooft L, de Klerk JMH, Bloemendal HJ, Verheul HMW, et al.**

Radiopharmaceuticals for Palliation of Bone Pain in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer Metastatic to Bone: A Systematic Review. *European Urology*. sept 2016;70(3):416-26.

**72. Carai SE, Pichon BA, Rauscher AU, Varmenot NI, Colombie MA, Baumgartner PI, et al.**

Radiothérapie métabolique au radium 223 (Xofigo®) chez des patients atteints de cancer prostatique métastatique osseux douloureux : premiers résultats. *Médecine Nucléaire*. mai 2015;39(3):215.

**73. Umeweni N, Knight H, McVeigh G.**

NICE guidance on radium-223 dichloride for hormone-relapsed prostate cancer with bone metastases. *The Lancet Oncology*. mars 2016;17(3):275-6.

**74. Coleman R.**

Treatment of Metastatic Bone Disease and the Emerging Role of Radium-223. *Seminars in Nuclear Medicine*. mars 2016;46(2):99-104.



## قسم الطبيب

# أقسِمُ بِاللّهِ الْعَظِيمِ

أنا راقبَ المهيمهنتي.

وأنصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال الباذل أو سعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأنأحفظ للناسكرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتمسِرهم.

وأنأكون نعلال دوا ممنوسائل رحمة الله،

بأذلال عايتي الطبية للقريبو البعيد، للصالحو الطالح، والصديقو العدو.

وأنأثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان للأداه.

وأنأوقر من علمني، وأعلم مني صغري، وأكون أخالكز ميل في المهنة الطبية

متعاونين نعلالبر والتقوى.

وأنتكون حياتي مصداق إيمان في سرّيو علانيتي،

نقية مما يشينها تجاها للهو رسؤل هو المؤمنين.

والله علما أقول شهيد

أطروحة رقم 175

سنة 2022

# مساهمة العلاج الإشعاعي الأيضي بالساماريوم 153 في علاج السرطانات

قدمت ونوقشت علانية يوم  
من طرف

**السيد: بسام شهيد**

المزداد في 21 شتنبر 1994 ب بني ملال

**لني شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية:**

لطب النووي - العلاج الإشعاعي الأيضي - الساماريوم 153 - النقال العظمية المؤلمة

اللجنة

الرئيس

**أ. مطران**

السيد

أستاذ في الطب النووي

**م. ع. بسيس**

السيد

أستاذ في الفيزياء الحيوية

**م. خوشاني**

السيدة

أستاذة في علم الأورام

**ع. العمراني**

السيد

أستاذ في طب الأشعة

المشرف

الحكام