



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



Année: 2021

Thèse N°: 59

Apport de l'imagerie moléculaire « spet-ct, pet-ct » du diagnostic au thérapeutique nucléaire « applications aux tumeurs neuro-endocrines »

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Monsieur Omar EL KABBAJ
Né le 25 Juillet 1995 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Imagerie moléculaire; Radiopharmaceutiques; Diagnostic;
Théronostic; TNE

Membres du Jury :

Madame Nouzha BENRAIS AOUD
Professeur de Médecine Nucléaire

Monsieur Imad GHFIR
Professeur de Médecine Nucléaire

Madame Zoubida BERNOUSSI
Professeur d'Anatomie Pathologique

Monsieur Hafid HACHI
Professeur de Chirurgie Générale et Carcinologique

**Président &
Rapporteur**

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

صَلَّى
الْعِظِيمُ



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen	Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantes	Professeur Brahim LEKEHAL
Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Toufiq DAKKA
Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Younes RAHALI
Secrétaire Général	Mr. Mohamed KARRA

*** Enseignants Militaires**

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

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

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- [Doyen de FMPO](#)
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

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

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

** Enseignants Militaires*

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

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

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

Mars 1995

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

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

Décembre 1996

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

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

*** Enseignants Militaires**

Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis](#)
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

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

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie [Directeur Hôp. My Youssef](#)
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

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

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

*** Enseignants Militaires**

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

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

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLAH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir.-Adj. HMI Mohammed V](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie

Directeur Hôp. Al Ayachi Salé

*** Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

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

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale

*** Enseignants Militaires**

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

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

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

*** Enseignants Militaires**

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice

*** Enseignants Militaires**

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

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

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

*** Enseignants Militaires**

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

*** Enseignants Militaires**

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

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

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

DECEMBRE 2014

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

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

*** Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie

Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :**JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine

Pr. EL ASRI Fouad*

Pr. ERRAMI Nouredine*

Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale

Ophtalmologie

O.R.L

O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*

Pr. ASFALOU Ilyasse*

Pr. BOUAYTI El Arbi*

Pr. BOUTAYEB Saber

Pr. EL GHISSASSI Ibrahim

Pr. HAFIDI Jawad

Pr. OURAINI Saloua*

Pr. RAZINE Rachid

Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie

Cardiologie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Oncologie Médicale

Oncologie Médicale

Anatomie

O.R.L

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina

Pr. SOULY Karim

Pr. TAHRI Rajae

Anatomie

Microbiologie

Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *

Pr. ACHBOUK Abdelhafid *

Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *

Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *

Pr. BASSIR RIDA ALLAH

Pr. BOUATTAR TARIK

Pr. BOUFETTAL MONSEF

Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *

Pr. BOUZELMAT Hicham *

Pr. BOUKHRIS Jalal *

Néphrologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Radiothérapie

Gynécologie-obstétrique

Anatomie

Néphrologie

Anatomie

Chirurgie Générale

Cardiologie

Traumatologie-orthopédie

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHAFRY Bouchaib *
 Pr. CHAHDI Hafsa *
 Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
 Pr. DAMIRI Amal *
 Pr. DOGHMI Nawfal *
 Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
 Pr. EL ANNAZ Hicham *
 Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
 Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
 Pr. EL KAOUI Hakim *
 Pr. EL WALI Abderrahman *
 Pr. EN-NAFAA Issam *
 Pr. HAMAMA Jalal *
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
 Pr. HJIRA Naoufal *
 Pr. JIRA Mohamed *
 Pr. JNIE NE Asmaa
 Pr. LARAQUI Hicham *
 Pr. MAHFOUD Tarik *
 Pr. MEZIANE Mohammed *
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
 Pr. MOUZARI Yassine *
 Pr. NAOUI Hafida *
 Pr. OBTEL Majdouline
 Pr. OURRAI Abdelhakim *
 Pr. SAOUAB Rachida *
 Pr. SBITTI Yassir *
 Pr. ZADDOUG Omar *
 Pr. ZIDOUH Saad *

Traumatologie-orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-réanimation
 Pharmacie Galénique
 Virologie
 Gynécologie-obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine Interne
 Physiologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-réanimation
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie Orthopédie
 Anesthésie-réanimation

*** Enseignants Militaires**

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

***Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR***

*** Enseignants Militaires**



Dédicaces





Je dédie cette thèse

A Allah

*Mon Dieu le tout Puissant et miséricordieux qui m'a guidé et aidé pour mener à
bien ce modeste travail. Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements Pour votre clémence et miséricorde*

A mes parents

Aux deux êtres chers qui m'ont prodigué tant d'amour, d'affection et de bonheur ; qui ont fait tant de sacrifices pour mon éducation et mes études ; qui m'ont comblé par leur soutien et leur générosité et qui continuent à m'entourer de leur ample affection.

A ma maman chérie, qui m'a fait aimer ce domaine depuis tout petit, ce jour pour moi est d'une grande importance, car je sais que tu es à la fois fière et heureuse de voir le fruit de ton éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser.

Que dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie

A mon cher frère NABIL

*Aucune dédicace ne pourrait traduire ma gratitude et ma profonde
reconnaissance et mon amour.*

Je vous dédie ce travail comme témoignage de mon respect et mon amour éternel

A tous mes oncles et tantes, cousins et cousines

Merci pour m'avoir soutenu tout au long de mes études.

A la mémoire de mes grands parents

A la famille ELKABBAJ et la famille HARBI

A TOUS MES AMIS

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin a la réalisation de ce travail

A tous ceux que j'ai omis de citer



Remerciements



A notre maître président et rapporteur de thèse

Madame N.BENRAIS AOUAD

Professeur en médecine nucléaire

Vous nous faites le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse. Nous vous remercions de nous faire avoir fait l'honneur de nous confier ce travail.

Nous apprécions vos qualités humaines et professionnelles.

S'il vous plaît, cher présidente et enseignante, croyez aux expressions de notre plus profond respect et de notre sincère admiration.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur I.GHFIR

Professeur en médecine nucléaire

*Nous ressentons beaucoup l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger
cette thèse.*

*Nous vous remercions pour vos qualités d'enseignant et de médecin, votre
dynamique et votre extrême compassion.*

*Ici, cher maître, vous trouverez l'expression de notre profonde gratitude et de
notre gratitude.*

A Notre maître et juge de thèse

Monsieur H.HACHI

Professeur en chirurgie générale et carcinologique

Vous avez aimablement accepté de juger notre thèse.

Nous pourrions apprécier vos qualités humaines et professionnelles.

*Veillez trouver ici cher professeur, le témoignage de notre gratitude et nos
sincères remerciements*

A Notre maître et juge de thèse :

Madame Z.BERNOUSSI

Professeur en anatomo-pathologie

*Nous sommes particulièrement heureux et honorés que vous ayez accepté de juger
notre thèse.*

*Nous sommes particulièrement touchés par la simplicité, la gentillesse et la
minutie du travail qui la caractérise.*

Laissez-nous vous exprimer notre profond respect et notre gratitude.



Liste des abréviations



Abréviations

AIEA	: Agence internationale d'énergie atomique.
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
CCK	: Cholécystokinine.
CgA	: Chromogranine A .
CMT	: Cancer médullaire de la thyroïde .
CTN	: Calcitonine.
DTPA	: Acide diéthylène triamine penta acétique.
DXM	: Dexaméthasone.
EANM	: Association européenne de médecine nucléaire.
ECOG	: Groupe d'oncologie coopérative de l'Est.
ENETS	: Société européenne des tumeurs neuroendocriniennes.
GEP	: Gastro-entéro-pancréatique .
NEM	: Néoplasie endocrinienne multiple.
NF1	: Neurofibromatose de type 1.
PET-CT	: Tomographie par émission de positrons -Tomographie par ordinateur.
PRCRT	: Thérapie des récepteurs peptidiques aux chimioradionucléides.
PRRT	: Thérapie aux radionucléides par récepteurs peptidiques.
PTH	: Parathormone.
SNMMI	: Société de médecine nucléaire et d'imagerie moléculaire.
SPECT-CT	: Tomographie par émission monophotonique-Tomographie par ordinateur.
SRS	: Scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine.
SST	: Somatostatine.
SSTR	: Récepteur de la somatostatine.
TAT	: Thérapie alpha ciblée.

TDM	: Tomodensitométrie.
TEL	: Transfert d'énergie linéaire.
TNE	: Tumeur neuroendocrine.
VHL	: Maladie de Von Hippel-Lindau.
VPN	: valeur prédictive négative.
VPP	: Valeur prédictive positive.
ZE	: Zollinger-Ellison.
¹¹¹In	: Indium 111.
¹⁷⁷Lu	: Lutétium 177.
¹⁸F-FDG	: Fluoro-Déoxy-Glucose.
¹⁸F-FDOPA	: 6-fluoro-[¹⁸ F]-L-dihydroxyphénylalanine.
²¹³Bi	: Bismuth 213.
²²¹Fr	: Francium 221.
²²⁵Ac	: Actinium 225.
5-FU	: 5-Fluorouracile.
5-HIAA	: 5-hydroxytryptophane.
⁶⁸Ga	: Gallium 68.
⁹⁰Y	: Yttrium 90.
^{99m}Tc	: Technétium 99m.



Liste des illustrations



Liste des figures

Figure 1: origine embryologique et principaux sièges des tumeurs neuroendocrines	8
Figure 2: Hétérogénéité de la présentation clinique des patients atteints de NEM1.....	13
Figure 3: Critères diagnostiques d'une hypoglycémie organique	25
Figure 4: Érythème migrateur nécrolytique situé sur les jambes d'un patient atteint du syndrome de glucagonome	27
Figure 5: Résumé de la physiopathologie du syndrome carcinoïde	30
Figure 6: Représentation schématique des composants d'une gamma caméra (Hapdey S. Analyse de données multi-isotopiques en imagerie monophotonique [Thesis/Dissertation]. 2002., Université Paris XI)	38
Figure 7: Exemple d'un PET-CT normal illustrant l'affichage des images des deux modalités séparément et les images obtenues par fusion des deux modalités	42
Figure 8: principe de fonctionnement du cyclotron	48
Figure 9: Distribution physiologique de l'in-111pentétréotide	52
Figure 10:. A. Images planaires du corps entier de la scintigraphie au ^{111}In -pentétréotide pratiquée chez un patient présentant une tumeur de la queue du pancréas, suspectée d'origine endocrine. La répartition du radiopharmaceutique paraît physiologique.	54
Figure 11: Scintigraphie au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tektrotyd montrant une TNE pancréatique avec métastases hépatiques	57
Figure 12: Formule chimique du ^{18}F -FDG	59
Figure 13: Image de ^{18}F -FDG-PET démontrant la distribution physiologique du FDG.....	60
Figure 14: Formule chimique de la ^{18}F -DOPA.....	64
Figure 15: Schéma illustrant les différents cibles cellulaires de l'imagerie fonctionnelle des tumeurs chromaffines (dont la ^{18}F -DOPA) provenant de l'article de <i>Blanchet et al</i>	65
Figure 16:. Effet de la Carbidopa sur la fixation de la ^{18}F -FDOPA par le parenchyme pancréatique. A : patient non prémédiqué par Carbidopa. B : patient prémédiqué par Carbidopa	66

Figure 17: 18F-DOPA-PET normal démontrant la distribution physiologique du DOPA (image provenant d'un article de la SFMN)	67
Figure 18: Bloc d'images droit (b) FDOPA PET/CT : projection antérieur et latéral gauche d'intensité maximale, tranche transversale. Bloc d'images gauche (a) TEP/CT FDG correspondantes. La PET/CT FDOPA a été réalisée pour stadifier une tumeur surrénale gauche (flèche pointillée) découverte fortuitement lors d'une TEP/CT au FDG réalisée pour la mise en évidence d'un carcinom épidermoïde du canal anal (flèche pleine) chez un patient asymptomatique. Comme la tumeur surrénale fixe la fois la FDOPA et le FDG, elle a été interprétée comme un phéochromocytome agressif. Cela a été confirmé par un examen histologique. Cette observation illustre l'augmentation de la spécificité apportée par le FDOPA pour la caractérisation des TNE.....	70
Figure 19: Affinités des analogues du 68Ga pour les 5 sous-types des récepteurs de la somatostatine (<i>Département de la médecine nucléaire à l'Université médical de Innsbruck</i>)	74
Figure 20: Images de scintigraphie montrant la diminution du délai d'acquisition durant les 2 dernières décennies de 24h à 1h (<i>images de la SNM</i>).	76
Figure 21: Image de PET-68Ga-DOTATATE normal montrant la distribution physiologique de ce radiotracer	76
Figure 22: Comparaison de (A) OctreoScan, (B) OctreoScan/CT, (C) 68Ga-DOTATOC PET et (D) 68Ga-DOTATOC TEP/CT chez le même patient.....	78
Figure 23: Individualisation des radiotraceurs en fonction des caractéristiques des TNE	81
Figure 24: Construction schématique d'un composé théranostique	86
Figure 25: LUTATHERA : ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	87
Figure 26: - Lutathera® : schéma thérapeutique	90
Figure 27: Scintigraphies à l' ¹¹¹ In-pentétréotide réalisées 4 mois avant (A) et 12 mois après (B) 4 cycles de 7,4 GBq de ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE chez une patiente de 56 ans présentant	92

Figure 28: La portée tissulaire des émetteurs alpha (à peu près 80 μ m) est environ deux diamètres de cellules. La portée tissulaire moyenne de l'émetteur bêta 90Y (11 mm) est d'environ 75 diamètres cellulaires. Ainsi, les émetteurs alpha produisent moins de rayonnement " cross-fire " sur les tissus normaux environnants 94

Figure 29: Patient n°5 de l'étude: avant le traitement (a-c) et après trois cycles de 213Bi-DOTATOC (d-f) à une dose de 4 GBq. **a** Image de PET-CT au 68Ga-DOTATOC montrant des métastases hépatiques résiduels résistantes aux émetteurs β (flèches longues) et la tumeur primaire pancréatique (flèche courte). **b** Image de Scanner C+ avec la tumeur primaire délimitée en rouge. **c** Image d'IRM hépatique qui montre des métastases en noir entouré d'un parenchyme sains.(d-f) Après trois cycles de 213Bi-DOTATOC à une dose de 4 GBq, les lésions ont diminué sur l'image PET (d) et l'image CT (e), Également sur l'image d'IRM (f), la lésion résiduelle a presque disparu, comme le montre la prise contraste homogène du parenchyme hépatiques 96

Figure 30:Réponse au traitement par Bi-123 DOTANOC observée chez des patients présentant des tumeurs résistantes à un traitement antérieur par l'yttrium-90 et le lutétium-177. L'image ci-dessus montre la diminution des lésions hépatiques et des métastases osseuses après un traitement avec 11 GBq de Bi-123 DOTANOC. *Images de SNM*..... 98

Figure 31: Rangée du haut : SPECT/CT a l'octreoscan (A1) ; images PET/CT à 68Ga-DOTATATE après traitement(A2, 3). Rangée du milieu (B1-3) : Images fusionnées transaxiales. Rangée inférieure (C1-3) : images fusionnées transaxiales PET/CT 18F-FDG. Il s'agit d'une femme de 54 ans atteinte de TNE pancréatique avec métastases hépatiques , une biopsie de la lésion hépatique a suggéré une tumeur G1 (Ki 67 de 1-2 %) mais elle a développé une maladie rapidement progressive sur CT concordant avec une forte affinité pour le FDG ,ce qui est conforme avec le comportement d'une tumeur de haut grade. La PRRT a été jugée appropriée sur la base d'une expression élevée de SSSTR et a été administrée comme traitement initial au choix du patient (images A1, B1, C1 avant la PRRT). Elle a reçu deux cycles de 90Y-DOTATATE et deux cycles de 177Lu-DOTATATE avec une chimiothérapie concomitante de 5FU. L'imagerie à 3 mois après la PRCRT (A2, B2, C2) a montré une réponse spectaculaire et presque complète à la fois sur la PET au 68Ga-DOTATATE et au FDG. La réponse majeure a été maintenue jusqu'à 20 mois après le dernier suivi, sans aucun traitement intermédiaire (A3, B3, C3)101

Liste des tableaux

Tableau I: Classification OMS 2010 des TNE	18
Tableau II: Classification OMS 2017 des TNE Pancréatiques	18
Tableau III: Principaux syndromes sécrétoires ; sièges et dosage hormonaux spécifiques des TNE.	33
Tableau IV: Fixation du 68Ga-DOTATATE et du 18F-FDG en fonction du stade tumoral .	79
Tableau V: Résultats de la phase 3 de l'étude NETTER-1 sur le 177Lu.	88



Sommaire



Introduction	1
I -Historique	5
II-Origine embryonnaire	7
III-Epidémiologie	10
IV-Les syndromes héréditaires génétiques	12
1. Néoplasie endocrinienne multiple de type 1	12
2-Maladie de von hippel lindau	14
3-La neurofibromatose de type 1	14
4-La sclerose tubereuse de bourneville	15
V-Classification OMS	17
VI -Généralités cliniques sur les TNE	20
1-Les tne gastro-pancreatiques	20
1-1 Les TNE de l'intestin grêle	21
1-2-Les TNE appendiculaires	21
1-3-Les TNE gastriques	21
1-4-Les TNE colorectales	22
1-5-Les TNE pancréatiques	22
1-5-1-les TNE pancréatiques non fonctionnelles :	22
1-5-2-Les TNE pancréatiques fonctionnelles :	23
1-5-2-1 Les insulinomes	23
1-5-2-2 Les gastrinomes	25
1-5-2-3-Les Vipomes	26
1-5-2-4 Les glucagonomes	26

1-5-2-5 Le somastatinome	28
2-les TNE du tractus génito-urinaires (GU)	28
3-LES TNE Pulmonaires	29
4-Le syndrome carcinoïde	29
5-Les biomarqueurs des TNE	31
6-Les dosages généraux	31
6-1-la chromogranine A(CgA)	31
6-2-Le 5-HIAA(Acide 5-hydroxyindolacétique)	32
7-Les dosages spécifiques.....	32
VII -Imagerie moléculaire	35
1-Les appareillages	35
1-1La TEMP-CT ou SPECT-CT	35
1-2 La TEP-CT ou PET-CT	39
2-Les radiopharmaceutiques	43
2-1 Notion de base de la radioactivité.....	44
2-2 La production des radionucléides	46
2.2.1-Les radionucléides produits au sein de réacteurs nucléaires	46
2.2.2-Les radionucléides produits par le cyclotron	47
2.2.3 -Les Générateurs de radionucléides.....	49
2.3 La production des vecteurs	50
2.4 Radiopharmaceutique de routine dans Les TNE :OCTREOTIDE	50
A-111-In-pentétréotide :OCTREOCSCAN.....	50
B-99mTc-hynic-octreotide :TEKTROTYD	55
2.5-Les nouveaux radiopharmaceutiques.....	57

2.5.1-Les fluor 18	57
A-18F-FDG	58
B- 18F-DOPA.....	63
2 5.2-LE GALLIUM 68 :68 Ga	73
3-Le choix du radiotraceur	80
VIII -Notion de la theranostique	83
1-Principe	85
A-177Lutétium-DOTATATE	86
1-Propriétés physiques du 177Lu	86
2-Approbation du 177Lu dans le monde	87
3-Indication et sélection de patient.....	89
4-Préparation du patient	89
5-Toxicité	91
B- Les radionucléides émetteurs de rayonnement α	93
1-Propriétés physiques.....	93
2-Études cliniques utilisant l'225Ac et le 213Bi dans thérapie les TNE	95
C-PRRT perspectives futures	98
1-SSTR antagonistes	99
2-Thérapie des récepteurs peptidiques aux chimio-radionucléides PRCRT	100
Conclusion.....	102
Résumés.....	104
Bibliographie.....	108



Introduction



Pendant plusieurs décennies, les applications de la médecine nucléaire en endocrinologie se sont limitées à l'utilisation de l'iode radioactif (^{131}I et ^{123}I) à des fins diagnostiques et thérapeutiques dans la pathologie thyroïdienne. Cependant, l'introduction de la métaiodobenzylguanidine (MIBG) marquée au ^{131}I en 1980 a permis d'étendre le champ d'application de la prise en charge d'un large éventail de tumeurs neuroendocrines.(1)

L'imagerie moléculaire est un domaine relativement nouveau qui a émergé à l'intersection de la biologie moléculaire et de l'imagerie biomédicale in vivo. Elle a trouvé de nombreuses applications en oncologie, car de nombreuses tumeurs expriment ou activent des molécules ou des voies cibles spécifiques à la tumeur. Il est important de noter qu'outre la recherche fondamentale qui définit la cible moléculaire spécifique d'une maladie donnée, dans notre étude elle concerne les tumeurs neuroendocrines ou TNE, la compétence de la radiopharmacie pour concevoir, développer et produire la molécule spécifique marquée par le radio-isotope (émetteur gamma) en vue de diagnostic. Mieux encore pour utiliser cette même molécule en changeant le marquage par un isotope à visée thérapeutique (émetteur bêta moins ou alpha) ce qui définit la notion de la théranostique (2). C'est une stratégie de traitement émergente qui intègre la thérapeutique à partir du diagnostic et permet ainsi le suivi simultané de la progression du traitement(3) .

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

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

L'incidence et la prévalence des TNE ont largement augmenté au cours des dernières années, en partie grâce à l'amélioration des techniques de détection, mais aussi en lien avec le vieillissement de la population. La terminologie variable des TNE selon les pays complique cependant le chiffrage précis de cette épidémiologie. Les moyens thérapeutiques sont nombreux et le choix du traitement dépend essentiellement du siège de la tumeur primitive, du stade d'extension et de l'évolutivité tumorale. Dans tous les cas, la stratégie thérapeutique doit être décidée dans le cadre d'une réunion de concertation multidisciplinaire.

Actuellement, un effort important se poursuit activement pour définir des attitudes consensuelles de prise en charge des patients , notamment en Europe sous l'égide de l'European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)

Dans ce travail, nous rapportons une revue de la littérature actualisée sur les intérêts de la biologie moléculaire dans le diagnostic et la prise en charge des tumeurs neuroendocrines.



Historique



I -Historique :

La découverte de tumeurs neuroendocrines du système gastro-intestinal et du pancréas a commencé en 1870. C'est le physiologiste allemand HEIDENHEIM qui était le premier à décrire la population des cellules Chromaffines dans l'intestin grêle et suggérer que le tube digestif pourrait avoir une fonction endocrine.(4)

En 1914, le chirurgien français Antonin Gosset et le pathologiste franco-canadien Pierre Masson ont utilisé des techniques d'imprégnation à l'argent et ont démontré les propriétés de coloration à l'argentafine des tumeurs carcinoïdes. Ils ont suggéré que les tumeurs neuroendocrines peuvent provenir des cellules entérochromaffines (EC) (cellules de kultschitzky) de la muqueuse intestinale (5).

En 1907 Siegfried Oberndorfer a été le premier à introduire le terme de carcinoïde . En 1927, le dermatologue néerlandais Cornelis Postma décrit le premier cas de syndrome carcinoïde chez un homme de 45 ans, qui s'est avéré plus tard souffrir d'une tumeur carcinoïde iléale métastatique.

En 1924, Seale Harris a été le premier à décrire l'hyperinsulinisme endogène/l'insulinome.

En 1942, William Becker et ses collègues ont été les premiers à décrire le syndrome de glucagonome.

Le premier cas de gastrinome a été décrit par Robert Zollinger et Edwin Ellison en 1955.

La première description du syndrome de VIPoma par John Verner et Ashton Morrison date de 1958 d'où le nom de syndrome verner morrison.

En 1977, les groupes de Lars-Inge Larsson et Jens Rehfeld, et d'Om Ganda ont signalé les premiers cas de somatostatine. Et ce n'est qu'en 2013 que Jens Rehfeld et ses collègues ont décrit le syndrome du CCK-oma.(4)



Origine embryonnaire



II-Origine embryonnaire :

Les TNE proviennent des cellules dérivées de la crête neurale embryonnaire, du neuroectoderme et de l'endoderme. Le système neuroendocrinien comprend les cellules neuroendocrines des surrénales, des îlots pancréatiques, des parathyroïdes, le l'hypophyse, des cellules C de la thyroïde, ainsi que des cellules neuroendocrines dispersées au long du corps entier (tube digestif, système biliaire, foie, poumon, urètre et cellules de Merckel cutanées). Par conséquent, les TNE peuvent atteindre tous les organes et tissus contenant ces cellules, sachant que dans la majorité des cas c'est l'axe gastro-entéro-pancréatique qui est atteint .(6)

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

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

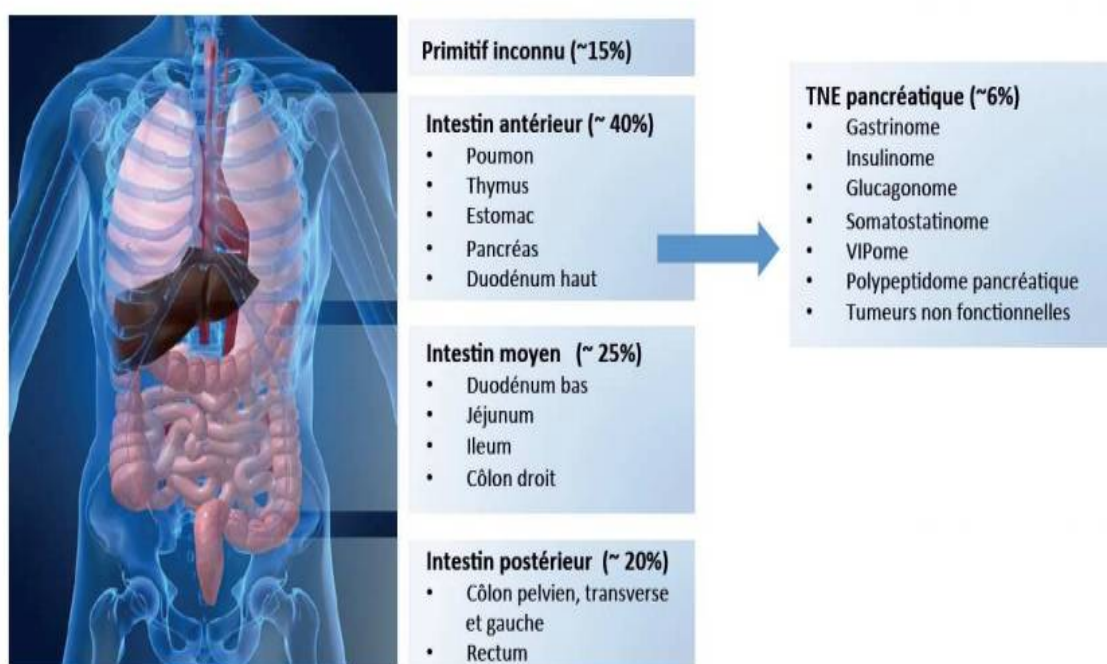


Figure 1: origine embryologique et principaux sièges des tumeurs neuroendocrines (7).



Epidémiologie



III-Epidémiologie :

Les TNE sont responsables d'environ 0,5 % de tous les cancers. L'incidence brute est d'environ 0,2/100 000 par an. L'incidence a progressivement passé de 1,9 à 5,2/100 000 personnes par an au cours des trois dernières décennies.(8)

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

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

La plupart des TNE sont diagnostiquées à un stade avancé. Selon les données SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) sur une étude incluant 19 669 cas de TNE, 59,9 % des TNE survenant dans le tractus gastro-intestinal étaient au stade localisé, suivi par les stades régional (19,9 %) et distant (15,5 %) (9).Les localisations les plus fréquentes concernent l'appareil digestif (64%) puis les poumons(28%).Au sein de l'appareil digestif, les localisations iléales (29.14%), rectales (24 .88%), coliques (16.65%), pancréatiques (11.45%) sont les plus fréquentes (10).



Les syndromes héréditaires génétiques



IV-Les syndromes héréditaires génétiques :

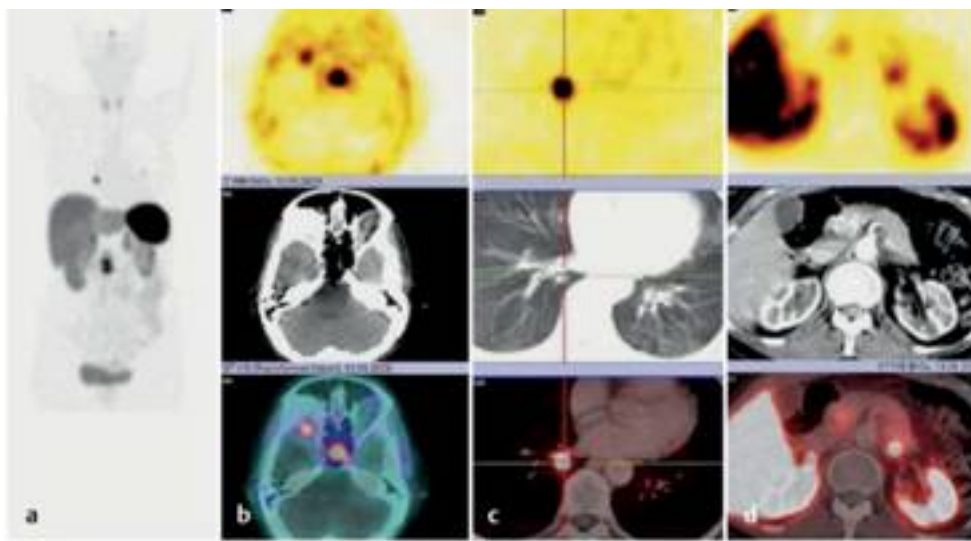
Les tumeurs neuroendocriniennes sont une entité tumorale hétérogène, qui s'est développée au cours des 10 dernières années et qui a augmenté de façon spectaculaire en termes d'incidence(11). La plupart des tumeurs neuroendocrines sont sporadiques, ainsi une minorité peut se développer dans le cadre de syndromes héréditaires de prédisposition génétique qui sont : la néoplasie endocrinienne multiple de type 1, le syndrome de von Hippel-Lindau, la neurofibromatose de type 1 et la sclérose tubéreuse de Bourneville.

Ce sont des maladies à transmission autosomique dominante avec une forte pénétrance généralement supérieure à 80%(12).

1. Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 :

La néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) ou syndrome de Wermer est définie par la survenue chez un même patient d'au moins 2 des 3 tumeurs endocrines associées à la NEM1 (adénomes parathyroïdiens, tumeurs endocrines entéro- pancréatiques et adénomes hypophysaires) ou d'au moins une de ces 3 tumeurs chez un patient ayant des antécédents familiaux au premier degré de NEM1(13). D'autres atteintes endocrines ou non peuvent être retrouvées (tumeurs des corticosurrénales, carcinoïdes des bronches, du tube gastro- intestinal et du thymus, ainsi que des lipomes, des angio fibromes et des collagénomes). Il s'agit d'une maladie génétique liée à des mutations du gène de la ménine de transmission autosomique dominante. La pénétrance de la maladie est élevée et il n'existe pas de corrélation génotype-phénotype.

Le diagnostic des TNE est plus précoce chez les patients NEM1 que chez les patients non mutés (14). Les insulinomes et les gastrinomes surviennent le plus souvent avant l'âge de 40 ans chez les patients NEM1 alors que les cas sporadiques sont plutôt observés chez des patients âgés de plus de 40 ans. Les lésions sont le plus souvent multiples. Cette donnée est à prendre en compte pour la prise en charge chirurgicale car la morbidité du geste est potentiellement plus importante.



A-Image d'ensemble d'une TEP/CT aux analogues somatostatine.

B- Coupes transversales, TEP, CT et TEP/TDM d'un patient présentant un adénome hypophysaire et des métastases rétro orbitaires.

C-Coupes transversales, TEP, CT et fusion TEP/CT montrant une TNE pulmonaire chez le même patient.

D 1-3 coupes transversales, PET, CT et fusion PET/CT montrant une TNE du pancréas chez le même patient

Figure 2: Hétérogénéité de la présentation clinique des patients atteints de NEM1(11).

2-Maladie de von hippel lindau :

La maladie de Von Hippel-Lindau (VHL) est une maladie héréditaire causée par des mutations génétiques du gène de la LHV sur le chromosome 3, c'est un gène suppresseur impliqué dans le règlement de croissance des cellules et la dégradation du facteur hypoxie-inductible. La mutation de ce gène entraîne la division cellulaire de cellules anormales et la formation de tumeur. Elle est transmise de génération en génération dans un système autosomique dominant avec une pénétrance presque complète (15). La maladie de VHL est caractérisée par la présence de tumeurs bénignes et malignes affectant le système nerveux central, les reins, les surrénales, le pancréas, et les organes reproducteurs. Les manifestations courantes comprennent les hémangioblastomes du cerveau, de la moelle épinière et de la rétine, le phéochromocytome et le paragangliome, le carcinome des cellules rénales, les kystes du pancréas et les tumeurs neuroendocrines, et les tumeurs du sac endolymphatique. Le diagnostic de LHV est posé en cas de suspicion clinique et confirmé par des tests moléculaires (16). Environ 35 à 70 % des patients atteints de LHV présentent une atteinte pancréatique, sous forme de kystes pancréatiques, cystadenomes, et de TNE pancréatiques. Les tumeurs neuroendocrines peuvent devenir malignes et métastatiques chez 8 % des patients. (15)

3-La neurofibromatose de type 1 :

La neurofibromatose de type 1 (NF1), précédemment connue sous le nom de maladie de Recklinghausen, est une maladie neurogénétique courante qui touche 1:2500 personnes dans le monde (17). La NF1 affecte principalement le système nerveux central et périphérique.

D'autres atteintes dermatologiques, cardiovasculaire, gastro-intestinales et orthopédiques sont souvent signalées(18). La NF1 est causée par une mutation germinale du suppresseur de tumeur NF1 gène situé sur le chromosome 17.

Le gène NF1 code la neurofibromine, une protéine cytoplasmique qui joue un rôle fondamental dans la régulation négative de la voie de prolifération cellulaire des protéines Ras(19), qui représente une famille de protéines avec un rôle de proto-oncogène. Par conséquent, les patients atteints de NF1 sont plus à risque de développer diverses tumeurs, telles que les neurofibromes, les neurofibrosarcomes, les tumeurs stromales et les tumeurs neuroendocrines.

4-La sclérose tubéreuse de bourneville :

La sclérose tubéreuse de Bourneville est une maladie génétique multi-systémique se traduisant par la présence de tumeurs bénignes ou hamartomes pouvant atteindre la plupart des organes principalement le cerveau, la peau, les reins, les poumons, le cœur et la rétine.

Elle est autosomique dominante avec une pénétrance élevée et une prédominance des cas sporadiques et une hétérogénéité génétique. Deux gènes majeurs ont été identifiés : TSC1 et TSC2, localisés respectivement sur le chromosome 9 et 16 [4] et codant pour deux protéines distinctes : l'hamartine et la tubérine qui ont un rôle antioncogène grâce à leurs actions complémentaires et interactives(20). Cette dérégulation du complexe TSC1/TSC2 aboutit à une croissance cellulaire incontrôlée et la formation de ces tumeurs.



Classification OMS



V-Classification OMS :

En 2000, l'OMS a élaboré une classification des tumeurs gastro-entéro-pancréatique (GEP) qui a remplacé le terme carcinoïde par TNE et a identifié trois catégories histologiques indépendamment du site d'origine :

- Tumeur neuroendocrine bien différenciée probablement bénigne.
- Une tumeur neuroendocrine bien différenciée au comportement incertain.
- Carcinome neuroendocrinien peu différencié à un comportement malin de haut grade(21).

En 2010 tous les TNE ont été considérés comme étant des tumeurs malignes(22),cette classification prend en compte les capacités prolifératives des lésions ,indépendamment de l'origine, de la taille , de l'aspect anatomique ou de l'étendue de la tumeur. Elle est définie par 2 paramètres :

- L'index mitotique : le comptage du nombre de mitoses doit se faire dans 50 champs à fort grossissement choisis dans les zones de plus haute densité mitotique, le nombre étant ensuite rapporté à 10 champs correspondant à 2 mm²
- Ki67 : c'est un antigène présent dans les cellules prolifératives en phases G1, S, G2 et M. Il est détecté par immunohistochimie ou immunofluorescence, le comptage du pourcentage de cellules positives sur 500 à 2000 cellules au sein du champs choisis dans les zones de plus forte densité de cellules marquées.

World Health Organization Classification 2010 for Neuroendocrine Neoplasms

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

Poorly differentiated NENs		
Neuroendocrine carcinoma (NEC) G3*	>20 %	>20/10 HPF

Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC)

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

Tableau I: Classification OMS 2010 des TNE (23).

En 2017, une nouvelle classification est apparue, elle respecte le cadre général et les principes de la classification OMS 2010(23). La distinction fondamentale reste entre les tumeurs bien différenciées et les tumeurs peu différenciées. Les critères utilisés restent substantiellement les mêmes (statut de différenciation et capacités prolifératives évaluées par l’index mitotique et l’index Ki-67). La modification principale est l’introduction d’une catégorie supplémentaire de tumeurs bien différenciées, les tumeurs neuroendocrines G3, qui vient s’ajouter aux deux catégories déjà existantes, les tumeurs neuroendocrines G1 et G2.

La définition de cette nouvelle catégorie est simple, au moins en apparence: il s’agit des tumeurs de morphologie encore bien différenciée mais dont les capacités prolifératives sont élevées, correspondant à un grade G3.

World Health Organization Classification 2017 for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms

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

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

Mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm (MiNEN)

Tableau II: Classification OMS 2017 des TNE Pancréatiques (23).



Généralités cliniques sur les TNE



VI -Généralités cliniques sur les TNE :

Les TNE sont souvent diagnostiquées fortuitement à l'occasion d'une imagerie, d'une endoscopie ou d'une intervention chirurgicale, ce sont des tumeurs généralement d'évolution lente, les symptômes sont peu parlants, et la tumeur primitive est souvent de petite taille, ce qui rend le diagnostic difficile et tardif.

Les TNE carcinoïdes représentent le type de cancer carcinoïde le plus fréquent. Elles se développent dans les poumons, les bronches, le thymus, l'intestin grêle, l'appendice vermiforme ou le rectum. Les tumeurs neuroendocrines du pancréas (TNEP) prennent naissance dans les tissus endocriniens du pancréas. Les TNE peuvent également se développer dans les glandes parathyroïdes, surrénales et l'hypophyse ainsi que dans des cellules spécifiques de la thyroïde. Les TNE peuvent également se retrouver dans les ovaires, le col de l'utérus, les testicules, la rate et le sein, mais il s'agit de cas très rares.

1-Les tne gastro-pancreatiques :

Les TNE-GEP sont découvertes généralement à l'âge de 50-60 ans, elle sont difficiles à diagnostiquer, en particulier si elles sont asymptomatiques, ce qui est souvent le cas, avec une découverte fortuite généralement au cours d'une opération pour une autre pathologie (par exemple une appendicite). Si des symptômes tels que les la gêne abdominale et les sensations de malaises sont présents, ils sont généralement vagues et non spécifiques, ce qui peut entraîner un retard considérable et des difficultés de diagnostic. Les TNE-GEP sont subdivisées en deux catégories : les tumeurs carcinoïdes de la lumière tractus gastro-intestinal et pancréatique.(21)

1-1 Les TNE de l'intestin grêle

Les tumeurs neuroendocriniennes de l'intestin grêle sont de plus en plus fréquentes et sont désormais les tumeurs malignes primaires les plus courantes dans ce site. Malgré cette augmentation, la présentation clinique aspécifique, et la croissance lente de ces tumeurs entraînent de longs retards de diagnostic, avec de nombreux patients diagnostiqués au stade de métastases(24). Les signes d'appel les plus fréquents sont syndrome occlusif, des saignements pouvant entraîner une anémie et un syndrome carcinoïde qui sera détaillé dans le chapitre suivant.

1-2-Les TNE appendiculaires :

Le diagnostic de ces tumeurs est généralement établi en postopératoire par étude anatomopathologique de la pièce d'appendicectomie. La majorité de ces tumeurs sont bénignes. Le syndrome carcinoïde est rare (1%). Une forte prépondérance féminine est signalée, peut-être en raison d'un biais de sélection : des taux plus élevés de laparoscopie diagnostique sont réalisés chez les femmes pré ménopausées ,qui présentent des douleurs abdominales basses afin de distinguer un large éventail d'affections gynécologiques et non gynécologiques(25).

1-3-Les TNE gastriques :

Contrairement aux autres TNE gastro-intestinaux, qui peuvent provoquer un syndrome carcinoïde, les TNE gastriques sont généralement non fonctionnelles .Les TNE gastriques peuvent être diagnostiqués de manière fortuite ou dans le cadre d'un bilan pour les douleurs abdominales non spécifiques, l'anémie, ou hémorragie digestive haute(26). Les Patients atteints de

TNE gastrique de type II peuvent manifester le syndrome Zollinger ellisson, caractérisé par des douleurs abdominales en raison de multiples ulcères gastroduodénaux et de diarrhée sécrétoire due à la sécrétion excessive de la gastrine .Dans NEM-1 ,l'hyperparathyroïdie précède généralement le diagnostic de gastrinome d'une décennie ou plus. Les TNE gastrique de type III présentent généralement une atteinte ganglionnaire au moment du diagnostic et peuvent avoir déjà formé de nombreuses métastases. Parfois,elles produisent de l'histamine et/ou des 5-hydroxytryptophane conduisant à un syndrome carcinoïde atypique caractérisé par une éruption prurigineuse et des bouffées vasomotrices plus intenses que chez les patients atteints du syndrome carcinoïde typique.

1-4-Les TNE colorectales :

Ces tumeurs rares sont associées à un traitement médical plus agressif et un pronostic moins bon que les adénocarcinomes. Ils sont sous-classifiés en deux types pathologiques : les carcinomes à petites cellules et les Carcinomes modérément différenciés.

1-5-Les TNE pancréatiques :

Ces tumeurs impliquent les cellules des îlots pancréatiques qui peuvent ou non produire diverses hormones, donc on distingue entre deux types de tumeurs (21):Les tumeurs non fonctionnelles et les tumeurs fonctionnelles qui sont associées à une variété de syndromes cliniques

1-5-1-les TNE pancréatiques non fonctionnelles :

Les TNE pancréatiques synthétisent fréquemment plus d'un peptide, mais elles ne produisent pas de syndrome spécifique. Elles sont alors découvertes

fortuitement ou à l'occasion de symptômes liés à la masse tumorale, à l'invasion des structures adjacentes ou à des métastases . Ces symptômes peuvent inclure des douleurs abdominales, une perte de poids, une anorexie, des nausées, ou un ictère (27) . Les patients peuvent également présenter une masse palpable. Historiquement, Les TNEP-NF se sont présentées tardivement dans l'évolution de la maladie, 70 % d'entre elle ayant une taille supérieure à 5 cm et plus de 60% présentent des métastases hépatiques synchrones. Actuellement, cependant, la découverte fortuite de ces tumeurs semble augmenter en raison de l'utilisation accrue de la tomographie assistée par ordinateur pour d'autres indications.

1-5-2-Les TNE pancréatiques fonctionnelles :

1-5-2-1 Les insulinomes :

Les insulinomes sont les TNEP-F les plus fréquentes, avec une incidence de 0,1 à 0,3 / million/ an (28). Les insulinomes sécrètent de l'insuline, leur syndrome clinique est dû à l'hypoglycémie qui provoque des symptômes neuroglycopéniques chez 90 % des patients et des symptômes neurovégétatifs chez 60 à 70 % d'entre eux .

La neuroglycopenie comprend les manifestations psychiatriques et neurologiques de l'hypoglycémie, notamment la confusion, les troubles visuels, l'amnésie, le coma, l'altération de la conscience, les changements de comportement, les maux de tête et les convulsions. Les symptômes neurovégétatifs comprennent essentiellement la transpiration, faiblesse musculaire, palpitations, tremblements, paresthésies et faim. Ces symptômes sont plus susceptibles d'être présents lorsque le corps est en manque de substrat, comme pendant l'exercice ou le jeûne. Il est important de garder ce point à l'esprit lorsque l'on différencie les patients ayant un potentiel les insulinomes ,de

la population croissante de patients souffrant d'hypoglycémie survenant après une chirurgie bariatrique, dont les symptômes hypoglycémiques sont le plus souvent postprandiaux .

Généralement, les insulinomes sont diagnostiqués de façon tardive , par conséquent, la prise de poids est également fréquemment présente, car les patients apprennent de leurs symptômes que ces épisodes d'hypoglycémie peuvent être évités grâce à une prise orale fréquente .

Enfin l'insulinome doit être suspecté chez tout patient présentant la triade de Whipple décrite classiquement : (1) symptômes neuroglycopéniques et neurovégétatifs d'hypoglycémie , (2) hypoglycémie documentée, et (3) réversibilité des symptômes par l'administration de glycose exogène.

Le gold standard pour établir le diagnostic d'un insulinome est l'épreuve de jeûne de 72 heures (29) . En effet, 90 à 100 % des patients porteurs d'un insulinome présentent une hypoglycémie dans les 48 premières heures. de jeûne (30).

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

- 1-taux de glucose sanguin inférieure à 2,5 mmol/L (45 mg/dL).
- 2-L'insuline concomitante a des taux supérieurs à 6 mU/mL (36 pmol/L ; 3 U/L par dosage immunochimique).
- 3-Taux de peptide C supérieur à 200 pmol/L.
- 4-Taux de proinsuline supérieur à 5 pmol/L.
- 5-Taux de bêta -hydroxybutyrate inférieur à 2,7 mmol/L.
- 6- Absence de sulfonylurées (métabolites) dans le plasma ou l'urine(31).

Critères diagnostiques d'une hypoglycémie organique

Critères cliniques

- Malaise survenant à jeun ou après un effort ;
- Signes cliniques neuroglycopéniques
- Signes cliniques de riposte adrénérrique ;
- Réversibilité des signes cliniques après apport de sucre ;
- Absence de prise de sulfamides hypoglycémnants et de glinides.

Critères biologiques

- Glycémie veineuse : $\leq 0,45$ g/L ($< 2,5$ mmol/L) ;
- Insuline : ≥ 3 mU/L (≥ 18 pmol/L) ;
- Pro-insuline : ≥ 5 pmol/L ;
- C-peptide : $\geq 0,6$ ng/mL (≥ 200 pmol/L) ;
- Bêta-hydroxybutyrate : $\leq 2,7$ mmol/L ;
- Dosage de sulfamides hypoglycémnants et de glinides : recherche négative.

Figure 3: Critères diagnostiques d'une hypoglycémie organique (30).

1-5-2-2 Les gastrinomes :

Les gastrinomes représentent les deuxièmes TNEP-F par ordre de fréquence, Ils surviennent principalement chez les hommes âgés et sont responsables du syndrome Zollinger-Ellison ou un ulcère gastro-duodéal grave.

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont : des douleurs abdominales le plus souvent à type de brûlure épigastrique , des diarrhées chroniques dans 65 % des cas. Dans 20 % des cas, une diarrhée abondante et sévère peut être le seul mode de révélation du syndrome de ZE , parfois associée à des nausées, vomissements ou amaigrissement.(32)

La large diffusion des inhibiteurs de la pompe à proton, est parfois la cause d'un retard diagnostique, compte tenu de leur efficacité remarquable sur les symptômes de la maladie, souvent au prix de posologie importante, qui doit alerter le prescripteur.

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

1-5-2-3-Les Vipomes :

Le VIPome ou syndrome de Verner Morrison est une maladie très rare, avec une incidence annuelle estimée à 1/10 000 000 habitants. Il s'agit d'une tumeur neuroendocrine issue des îlots β pancréatiques qui sécrète une hormone appelée vasoactive intestinal polypeptide (VIP), à l'origine d'une achlorhydrie gastrique et de diarrhées hydriques profuses (supérieures à 10 selles par jour) entraînant une hypokaliémie. Le diagnostic est posé à partir d'une analyse anatomopathologique de la tumeur et du dosage du VIP sanguin.

1-5-2-4 Les glucagonomes :

Les glucagonomes sont des tumeurs pancréatiques extrêmement rares qui produisent l'hormone du glucagon. Le syndrome de glucagonome est un phénomène paranéoplasique dont l'incidence est estimée à 1 sur 20 millions, caractérisé par la présence des 4 D : diabète, dermatite (érythème migrant nécrolytique), thrombose veineuse profonde et dépression.

L'érythème migrateur nécrolytique est une dermatose bulleuse prurigineuse caractéristique qui évolue sur une période de deux semaines. Les lésions individuelles sont prurigineuses et douloureuses, apparaissant initialement sous la forme de vésicules et de bulles érythémateuses qui évoluent en plaques ou en plaques à bords irréguliers, avec formation de croûtes, ulcérations et desquamations (33).



Figure 4: Érythème migrateur nécrolytique situé sur les jambes d'un patient atteint du syndrome de glucagonome (32)

L'augmentation du glucagon provoque des symptômes systémiques, tels que la perte de poids, diarrhée, stomatite angulaire, chéilite, diabète sucré, thromboses veineuses profondes, anémie normochrome normocytaire et troubles neuropsychiatriques. Les patients atteints de d'embolies pulmonaires inexpliquées ou multiples doivent être évaluées pour détecter un syndrome de glucagonome (33).

1-5-2-5 Le somastatinome :

Les somatostatинomes sont les TNEP-F les moins fréquentes, principalement localisés dans le pancréas et le duodénum (34). La somatostatine est une hormone inhibitrice qui supprime les fonctions pancréatique, biliaire, gastrique et les sécrétions intestinales ainsi que la contractilité de la vésicule biliaire. La triade de la lithiase vésiculaire, de l'hyperglycémie et de la stéatorrhée caractérise le syndrome de somatostatинome. Un taux élevé de somatostatine (>10 ng/ml) confirme le diagnostic.

2-les TNE du tractus génito-urinaires (GU)

Ces tumeurs sont relativement rares, ils siègent principalement dans les reins et la vessie et se manifestent généralement par des douleurs abdominales, une augmentation du volume abdominale, une perte de poids et une hématurie. Elles sont plus fréquentes chez la femme que chez l'homme. Le col de l'utérus, suivi par les ovaires sont les localisations les plus fréquentes. Chez l'homme, La prostate est le site le plus fréquent.

3-LES TNE Pulmonaires

Les tumeurs neuroendocrines pulmonaires comprennent un spectre de tumeurs allant du carcinoïde typique de bas grade (TC) et du carcinoïde atypique de grade intermédiaire (CA) au carcinome NE à grandes cellules de haut grade et au carcinome à petites cellules (35). Environ la moitié des patients atteints de TC et de CA sont asymptomatique au moment du diagnostic. Les patients présentent généralement une dyspnée, une hémoptysie, une toux ou une pneumonie post-obstructive. Les tumeurs carcinoïdes situées à la périphérie des poumons sont le plus souvent découvertes de manière fortuite. Les syndromes paranéoplasiques les plus courants comprennent le syndrome carcinoïde et le syndrome de cushing.

4-Le syndrome carcinoïde :

La présence du syndrome carcinoïde résulte de l'hypersécrétion d'amines et de peptides (principalement de l'histamine, d'autres 5-hydroxytryptophane , des kinines et des prostaglandines) facilitant souvent le diagnostic d'une TNE. Les cellules entérochromaffines ou cellules de Kulchitsky , qui font partie des cellules neuroendocrines diffuses de l'intestin, synthétisent la sérotonine à partir du tryptophane alimentaire(36). Comme la sérotonine des TNE de l'intestin grêle est drainée par la veine porte et inactivée par les monoamine-oxydases dans le foie avant d'atteindre la circulation systémique, le syndrome carcinoïde ne se produit généralement qu'en présence de métastases hépatiques ,ou d'autres métastases éloignées lorsque la sérotonine contourne le métabolisme hépatique.

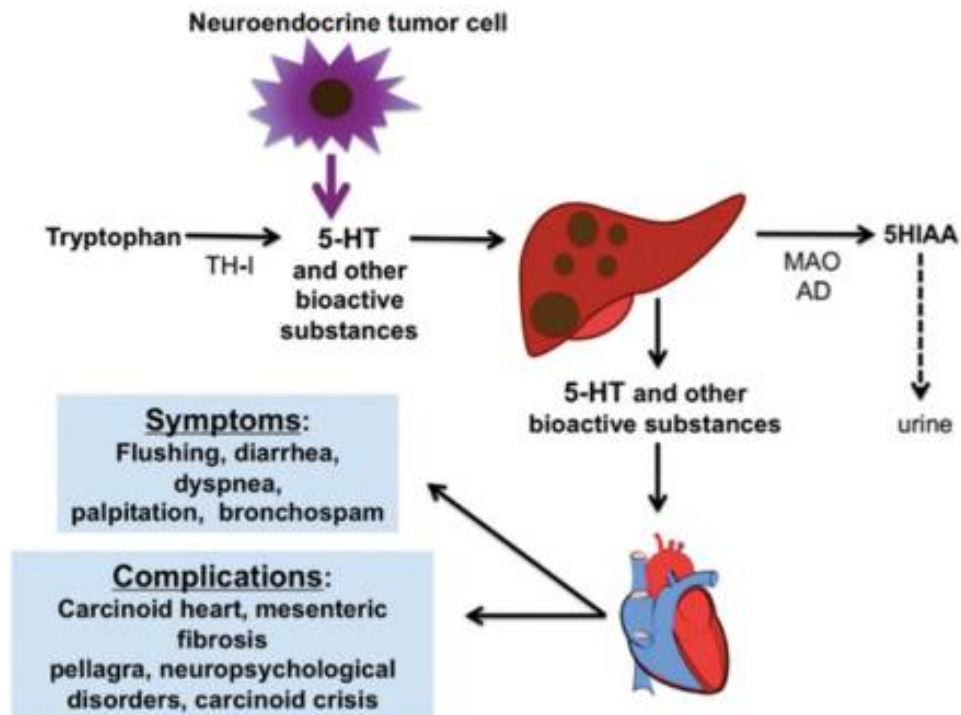


Figure 5: Résumé de la physiopathologie du syndrome carcinoïde (37)

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

5-Les biomarqueurs des TNE :

Une grande proportion de TNE étant capable de synthétiser et/ou de sécréter une ou plusieurs hormones, il convient d'établir le profil hormonal du patient porteur de la tumeur. Historiquement, c'est la microscopie électronique qui était utilisée. Son utilisation a été pratiquement abandonnée au profit de l'immunohistochimie et de l'hybridation in situ (pratique pour les sécrétions hormonales atypiques non détectables par les anticorps conventionnels). Plus récemment, ce sont les méthodes de PCR qui ont été utilisées pour la détection des hormones.

6-Les dosages généraux :

6-1-la chromogranine A(CgA)

La CgA est une glycoprotéine hydrosoluble contenue dans les vésicules sécrétoires des neurones et les cellules neuroendocrines. La glycoprotéine fait partie d'une famille de granines qui comprend également la chromogranine B et la chromogranine C et peut être clivée en plusieurs peptides plus petits, tels que la pancréastatine et la vasostatine (38). La distribution cellulaire de la CgA est ubiquitaire ce qui en fait un marqueur général des TNE. La CgA est exprimée dans l'hypophyse (à l'exception des cellules sécrétant la prolactine), la thyroïde et les parathyroïdes, dans les cellules du tractus digestif, le pancréas, les surrénales et les paraganglions, les seins et la prostate. La CgA est absente dans les muscles, le foie et le tissu adipeux.

La CgA est le marqueur général le plus performant pour le diagnostic des TNE (39). Il est classiquement admis que la spécificité de ce dosage est excellente (84 à 98 %) (40) et sa sensibilité moyenne dans les tumeurs gastro-entéro-pancréatiques (GEP) est de 63 % .

6-2-Le 5-HIAA(Acide 5-hydroxyindolacétique) :

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

La sécrétion de sérotonine est la cause principale du syndrome carcinoïde. La sensibilité et la spécificité globales de 5-HIAA urinaire en présence du syndrome carcinoïde sont de l'ordre de 70% et 90%, respectivement(41). Les TNE de l'intestin moyen sont les plus susceptibles de générer le syndrome carcinoïde avec une élévation du taux de U-5-HIAA, ce qui atteste d'une spécificité élevée (>90 %) dans ce contexte. Les TNE de l'intestin antérieur et postérieur produisent moins de sérotonine que les tumeurs de l'intestin moyen. Les taux de U-5-HIAA peuvent également dépendre du volume de la tumeur et peuvent être normaux chez les patients atteints de tumeurs non métastatiques.

7-Les dosages spécifiques

Les Dosages spécifiques Orientés par la symptomatologie et la localisation

Pour les TNE duodéno-pancréatiques:

- Vaso-intestinal peptide (VIP)
- Glucagon,
- Gastrine
- Somatostatine
- Insuline et peptide C (épreuve de jeune),
- Test de freinage à la DXM en cas d'hypercorticisme
- Test à la sécrétine si suspicion de SZE: à discuter en centre expert

Pour les paragangliomes et les phéochromocytomes :

-dosage de la methanephrine urinaire

Cancer médullaire de la thyroïde :

-Calcitonine

D'autres substances trouvent leur intérêt dans le suivi de TNE dérivées de l'intestin primitif antérieur (larynx, trachée, thymus) telle la sous-unité alpha de la BHCG

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

Principales sécrétions hormonales	Nom du sd sécrétoires correspondant	Clinique	Siege le plus fréquent	DOSAGE
serotonine	Sd carcinoïde	Diarrhée motrice, flush, cardiopathie droite	Iléon, bronche	5 HIAA de 24h
insuline	Insulinome	Triade de WHIPPLE	Pancréas	Insulinémie Peptide C
glucagon	Glucagonome	Erythème nécrolytique migrateur cachexie	Pancréas	Glucagon
gastrine	Gastrinome	SZE: UGD récidivants Diarrhées volumogéniques	Duodénum, pancréas	Gastrine Test à la sécrétine
VIP	Vipome	Diarrhée hydrique Flush, Diabète	Pancréas, Phéo	VIP
Somato-statine	Somatostatinome	Diabète Lithiase vésiculaire Stéatorrhée	Pancréas, duodénum, Bronche	somatostatine
Non sécrétant	Sd tumoral	Sx compression/masse/...		Cg A

Tableau III: Principaux syndromes sécrétoires ; sièges et dosage hormonaux spécifiques des TNE.



Imagerie moléculaire



VII -Imagerie moléculaire :

Après avoir traité les différents aspects généraux cliniques et biologiques des TNE, nous abordons l'imagerie moléculaire et son intérêt dans le diagnostic et la prise en charge des TNE.

L'imagerie moléculaire peut être définie comme la visualisation non invasive et en temps réel des événements biochimiques et moléculaires au niveau cellulaire(42). En général l'imagerie moléculaire implique une instrumentation spécialisée, utilisée seule ou en combinaison avec des agents d'imagerie ciblés, pour visualiser les caractéristiques des tissus et/ou les marqueurs biochimiques. Les données générées par les études d'imagerie moléculaire permettent de mieux comprendre les caractéristiques biologiques des pathologies et de fournir des informations sur les mécanismes de la maladie. L'imagerie moléculaire est très prometteuse dans les domaines du diagnostic, du suivi des thérapies, de la découverte et du développement de médicaments, et de la compréhension des réactions à l'échelle nanométrique telles que les interactions protéine-protéine et la conversion enzymatique.

Dans le chapitre suivant, on va détailler les appareillages les plus utilisés dans le diagnostic et la prise en charge des TNE (La SPECT-CT et la PET-CT) et leurs radiopharmaceutiques .

1-Les appareillages :

1-1La TEMP-CT ou SPECT-CT :

La TEMP « Tomographie par Emission Mono Photonique » ou SPECT « Single Photon Emission Tomography » est un pilier de la pratique de la médecine nucléaire depuis plusieurs décennies. Plus récemment, la

combinaison de l'imagerie fonctionnelle disponible avec la SPECT et de l'imagerie anatomique de la tomodensitométrie (CT) a gagné plus de d'acceptation et a prouvé son utilité dans de nombreuses situations cliniques.

Nous allons rappeler succinctement l'historique de cet appareillage :

En 1950, le premier instrument capable d'obtenir des images des organes du corps, connu sous le nom de scanner rectiligne, a été conçu et construit par Benedict Cassen à l'Université de Californie Los Angeles, En 1956, un élément photographique a été installé sur le scanner rectiligne, créant ainsi le Photoscanner. Quelques années plus tard, le Photoscanner a été remplacé par la Gamma Camera, également connue sous le nom de Scintillation Camera.

La gamma-caméra a permis de résoudre de nombreux problèmes grâce à sa conception originale qui contient des tubes photomultiplicateurs, permettant la localisation spatiale des rayons gamma. Plus tard, la gamma-caméra a été modifiée de façon à ce qu'elle pourrait agir comme un système de détection rotatif utilisé conjointement avec des algorithmes de reconstruction et des ordinateurs pouvant générer des images tomographiques, une application connue sous le nom de tomographie par émission monophotonique (SPECT)(43). Le premier appareil SPECT à usage général a été développé et mis en œuvre par John Keyes en 1976.

Le développement de la SPECT et d'autres modalités d'imagerie très sensibles, notamment la tomographie par émission de positons (TEP), combiné à la synthèse de nouvelles molécules radiomarquées spécifiques à différentes cibles biochimiques, a fait entrer le domaine de la médecine nucléaire dans une nouvelle ère d'imagerie.

La SPECT-CT est apparue au cours de la dernière décennie comme un moyen de corrélation entre les informations anatomiques de la CT et fonctionnelles de la SPECT. L'intégration de la SPECT et de la CT dans un seul appareil d'imagerie facilite la localisation anatomique du produit radiopharmaceutique pour différencier l'absorption physiologique de celle associée à la maladie et la correction de l'atténuation spécifique au patient pour améliorer la qualité visuelle et la précision quantitative de l'image de la SPECT (44).

La SPECT permet de reconstituer la distribution spatiale d'un radiotraceur à l'intérieur du corps, c'est-à-dire d'une molécule marquée avec un isotope qui subit une désintégration radioactive. Les rayons gamma émis par le radiotraceur sont détectés par une gamma-caméra qui, durant le processus d'acquisition, effectue un mouvement de rotation autour du patient. Les rayons détectés sous différents angles forment les projections bidimensionnelles de la distribution tridimensionnelle du radiotraceur.

La gamma-caméra se compose principalement (figure :6°) d'un collimateur, d'un cristal, de tubes photomultiplicateurs et d'un système électronique qui permet d'obtenir les données sous forme numérique. L'ensemble est inséré dans un blindage de plomb permettant d'isoler le système de l'influence des radiations environnantes.

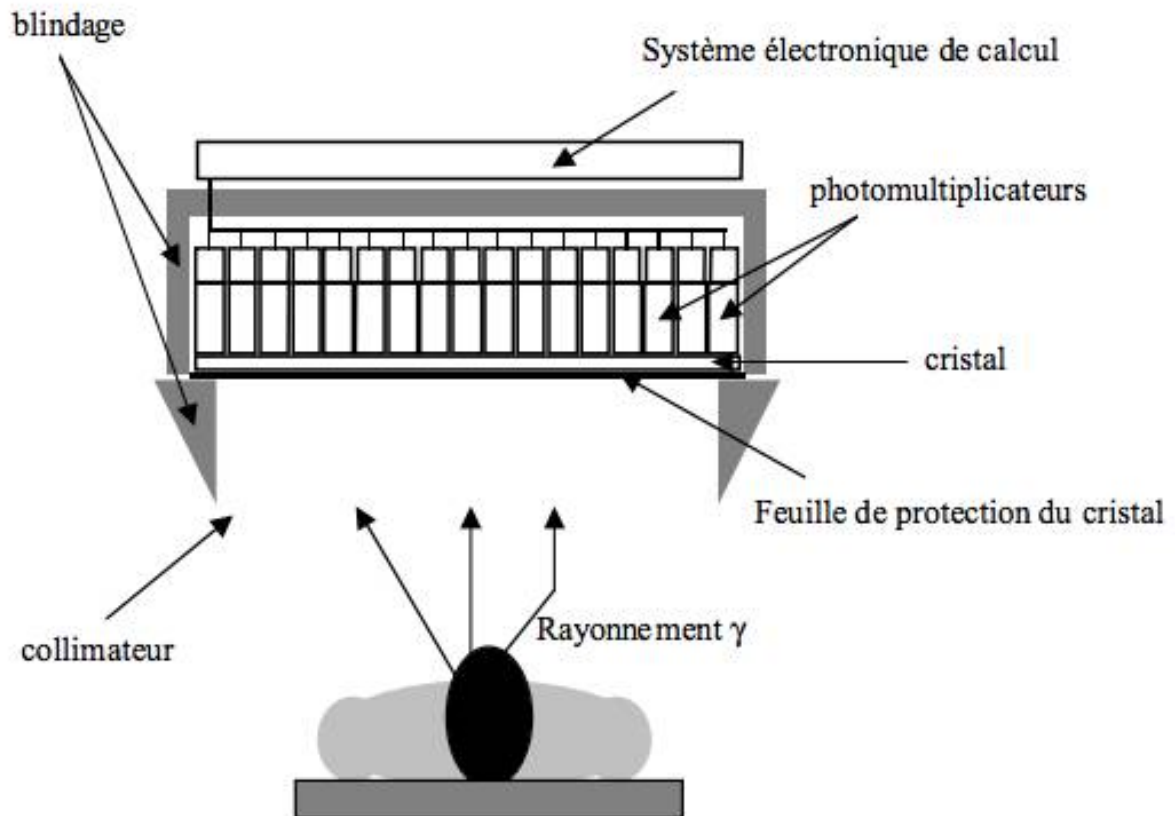


Figure 6: Représentation schématique des composants d'une gamma caméra (Hapdey S. Analyse de données multi-isotopiques en imagerie monophotonique [Thesis/Dissertation]. 2002., Université Paris XI)

La SPECT utilise des nucléides tels que le ^{99m}Tc ($T_{1/2}$ 6 h), le ^{123}I ($T_{1/2}$ 13,3 h) et le ^{111}In ($T_{1/2}$ 2,8 jours), qui se décomposent par l'émission de rayons gamma uniques avec des énergies différentes (42).

La SPECT-CT permet :

- une amélioration de la qualité des images du fait de la correction d'atténuation qui utilise les images TDM
- une localisation anatomique précise des lésions détectées

- une augmentation de la sensibilité, du fait d'un nombre plus grand de lésions détectées
- une amélioration de la spécificité, en différenciant plus aisément les lésions bénignes des lésions malignes et en identifiant les structures physiologiques

Les avantages de la SPECT-CT doivent être pesés à la lumière de ses inconvénients :

- augmentation de la durée de l'examen ,du coût ,et de l'irradiation du patient (45).

1-2 La TEP-CT ou PET-CT :

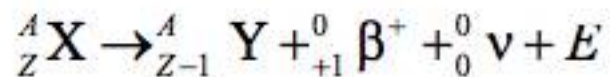
La TEP « Tomographie par Emission de Positrons » ou PET « Positron Emission Tomography » est une technique de scintigraphie basée sur l'utilisation de radio-isotopes émetteurs de positrons à demi-vie extrêmement courte permettant l'évaluation du métabolisme tissulaire . Au début, la PET avait une résolution spatiale limitée et ne permettait pas toujours de déterminer avec certitude la localisation exacte des anomalies métaboliques. Ce problème a été résolu dès le développement des scanners hybrides couplant un PET et une tomographie assisté par un ordinateur CT qui permettent une corrélation plus au moins exacte entre les images métaboliques et leur site anatomique correspondant.

Les premiers systèmes PET-CT ont été construits et développés par le physicien David Townsend et l'ingénieur en électricité l' américain Ronald Nutt en 1991(46). Le premier prototype de PET-CT pour l'évaluation clinique a été financé par le NCI (national cancer institut) et installé au centre médical de l'Université de Pittsburgh en 1998. Le premier système commercial a été mis sur

le marché en 2001, et en 2004, plus de 400 systèmes avaient été installés dans le monde entier.

La TEP utilise des isotopes émetteurs de positrons lors de leur désintégration radioactive.

Dans ce type de désintégration nucléaire, un proton est converti en neutron en émettant un positron et un neutrino.



Ce positron parcourt une courte distance (par exemple jusqu'à 2,4 mm maximum pour le fluor-18) dans les tissus environnants, en fonction de l'énergie qu'il contient, avant de rencontrer un électron. Le positron et l'électron s'unissent et l'énergie qui en résulte est libérée sous forme de rayonnement dit d'annihilation. Il s'agit de deux photons gamma qui ont la même énergie (de 511 keV,) et qui sont émises à un angle de près de 180° l'un par rapport à l'autre(47).

Les photons opposés de la désintégration des positrons sont détectés en utilisant des paires de détecteurs alignées de façon colinéaire et coïncidente. Cette "collimation électronique" est la raison pour laquelle le TEP est beaucoup plus sensible que la tomographie par émission monophotonique (SPECT) utilisant des gamma-caméras et des collimateurs en plomb. Les paires de détecteurs d'une TEP sont installées en forme d'anneau, ce qui permet de mesurer la radioactivité le long de lignes traversant l'organe d'intérêt à un grand nombre d'angles et de distances radiales. Par la suite, cette information angulaire est utilisée dans la reconstruction des images tomographiques de la distribution régionale de la radioactivité.

Les scanners hybrides PET-CT sont constitués d'un scanner CT conventionnel à rayons X accolé à un scanner PET. Dans le cas du FDG marqué au Fluor-18, il convient d'attendre environ 60 minutes pour la fixation du traceur dans les tissus. Les images des deux modalités ne sont pas enregistrées simultanément mais séquentiellement avec le déplacement du patient à travers les deux appareils . Les images de CT sont généralement acquises en premier, suivies des images de PET.

La visualisation des images se fait après reconstruction des images dans différents plans orthogonaux et la superposition des images utilisant des techniques de fusion attribuant aux images de PET une échelle de couleur distinctive permettant de la distinguer de l'image CT représentée en échelle de gris. La fusion des images par superposition permet de déterminer avec exactitude la localisation anatomique des foyers de captation des radio-traceurs aux positrons.

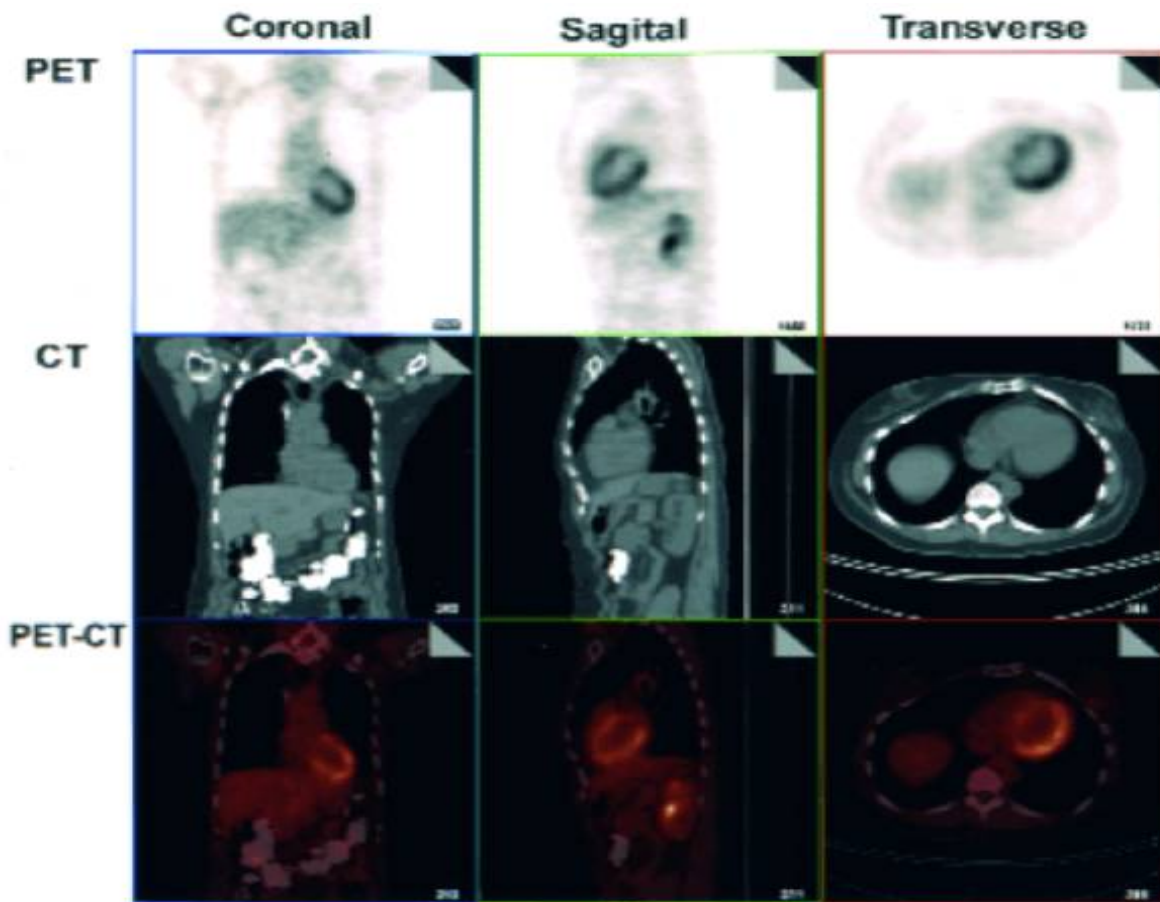


Figure 7: Exemple d'un PET-CT normal illustrant l'affichage des images des deux modalités séparément et les images obtenues par fusion des deux modalités(48).

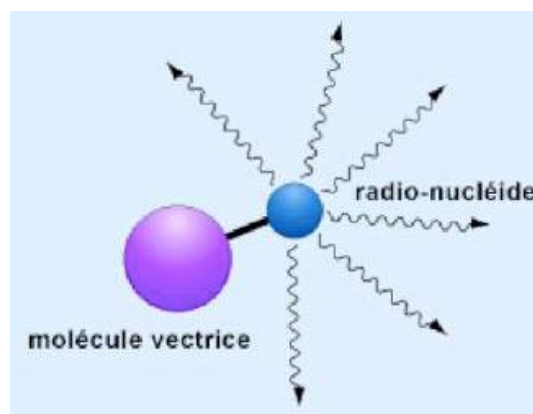
Les principaux émetteurs de positrons utilisés en TEP sont le fluor-18 (F-18, demi-vie : 110 min) et le carbone-11 (C-11, demi-vie : 20 min) ; ces deux isotopes peuvent être incorporés directement dans une série de molécules par des moyens radiochimiques et sont donc utilisés dans de nombreux produits radiopharmaceutiques PET. Le produit radiopharmaceutique PET le plus connu est l'analogue du glucose F-18 fluorodésoxyglucose (FDG). D'autres radionucléides PET ont été développés, nous citerons en particulier le gallium-68.

Enfin, au cours de la dernière décennie, la combinaison de la TEP et de l'IRM en un seul système s'est révélée très efficace dans la recherche préclinique fondamentale, ainsi que dans la recherche clinique. Aujourd'hui, les systèmes TEP/IRM sont bien établis dans l'imagerie préclinique et progressent vers des applications cliniques afin de fournir des informations supplémentaires sur des maladies spécifiques, notamment les TNE (49).

2-Les radiopharmaceutiques :

Les produits radiopharmaceutiques sont des formulations médicales exclusives comprenant des radio-isotopes qui sont utilisés dans les principaux domaines cliniques pour l'étude, le diagnostic et la thérapie. Ce sont des agents radioactifs utilisés pour démontrer une radioactivité de localisation élevée et exacte dans les tissus cibles. Ces médicaments sont également dénommés radiotraceurs. Ils sont composés :

- D'une molécule vectrice, également appelée vecteur, ligand ou substrat, qui se concentre dans le tissu ou l'organe à étudier
- D'un radionucléide ou isotope radioactif, appelé marqueur, qui permet de visualiser la localisation du vecteur.



Selon le type de rayonnement émis par le radio-isotope, il sera possible de :

- Soit visualiser les tissus (diagnostic) : émetteurs γ ou β^+
- Soit détruire les tissus (applicable en thérapie) : α ou β^-

2-1 Notion de base de la radioactivité

La radioactivité est définie comme un phénomène physique caractérisé par la désintégration de radionucléides avec émission de rayonnement.

On classe le genre de désintégration d'après le type de particule émise en :

• Désintégration α : Elle intervient lorsque les noyaux sont trop lourds et contiennent trop de nucléons. Le noyau éjecte alors une particule alpha (noyau d'Hélium).

Ce rayonnement est très peu pénétrant, quelques centimètres d'air les absorbent et une simple feuille de papier suffit à se protéger de ce type de rayonnements. Leur parcours dans la cible tumorale est de quelques micromètres leur confère l'avantage d'une thérapie ponctuelle, sélective dotée d'un pouvoir destructeur in situ en médecine nucléaire. La particule α est arrêtée par la matière organique en l'ionisant, si la molécule touchée est vitale dans le mécanisme de reproduction (ADN par exemple), cette interaction se traduira par une mort cellulaire.

Les émetteurs α sont actuellement de plus en plus utilisés à des fins thérapeutiques en médecine nucléaire et surtout en oncologie .

• Désintégration beta- : Elle intervient en présence d'un excès de neutrons par rapport aux protons. Il y a alors transformation d'un neutron en proton avec émission d'un électron négatif (particule β^-). Ce type de rayonnement fait

d'électrons bêta moins traverse quelque centimètre de la matière voire quelque mètre dans l'air, il génère également des radicaux libres conduisant à des réarrangements moléculaires. Au niveau de l'organisme, le parcours des électrons bêta moins dans la cible tumorale est de quelques millimètres leur confère l'avantage d'une thérapie de choix en médecine nucléaire, d'où son utilisation à des fins thérapeutiques et ce depuis la naissance de la médecine nucléaire.

Les émetteurs alpha et bêta moins sont utilisés à des fins thérapeutiques : Le pouvoir ionisant d'un isotope à visée thérapeutique est évalué en distance moyenne de pénétration, valeur directement liée à son énergie. Ces valeurs comprises entre quelque micromètres (alpha) à millimètres (bêta moins) permettent de choisir l'isotope idéal en fonction de la zone à traiter ou de la tumeur à détruire.

- Désintégration beta+ Elle intervient en présence d'un excès de protons par rapport aux neutrons. Il y a alors transformation d'un proton en neutron avec émission d'un positon (particule β^+). Cette particule β^+ rencontre un électron et s'annihile en donnant deux photons gamma de 511keV. Ce rayonnement gamma très pénétrant est à la base du diagnostic de la technologie d'imagerie PET.

Le rayonnement gamma suit souvent une désintégration alpha ou bêta. Après émission de la particule alpha ou bêta, le noyau est encore excité car ses protons et ses neutrons n'ont pas trouvé leur équilibre. Il se libère alors rapidement d'un excès d'énergie par émission d'un rayonnement gamma. Ce rayonnement est très pénétrant et peut traverser de fortes épaisseurs de matière, d'où son utilité diagnostique en médecine nucléaire.

-Rappelons que l'unité de mesure ou l'activité du radioélément est mesurée en Becquerel : Elle correspond au nombre de désintégrations radioactives par unité de temps ,1Bq =1 désintégration par seconde.

-La période radioactive : La demi-vie ($T_{1/2}$) : est le temps au bout duquel la moitié des noyaux radioactifs initialement présents se sont désintégrés. La période radioactive est caractéristique du radionucléide.

2-2 La production des radionucléides

Les radionucléides présents dans la nature, tels que l'uranium et le radium, sont des éléments lourds à haute toxicité et à longue demi-vie (plus de 1 000 ans), ils ne sont donc pas utilisés en clinique. Les radionucléides utilisés en médecine nucléaire sont produits artificiellement par bombardement de neutrons (dans des cyclotrons ou dans des réacteurs nucléaires) ou par fission nucléaire (transformation radioactive de radionucléides parents eux-mêmes dans des générateurs)(50).

2.2.1-Les radionucléides produits au sein de réacteurs nucléaires :

Un réacteur nucléaire est un dispositif au sein duquel se produisent des réactions de fission nucléaire en chaîne, génératrices de neutrons.

Comme les neutrons ont une charge nulle, ils interagissent plus facilement à basse énergie avec les noyaux cibles car ils n'ont pas besoin de franchir la barrière de Coulomb. Le bombardement d'une cible avec des projectiles à neutrons est appelé activation neutronique, et la probabilité qu'une réaction se produise augmente à faible énergie neutronique car ils passent essentiellement plus de temps à proximité de la cible. Depuis de nombreuses années, les réacteurs nucléaires offrent un environnement propice au bombardement de

cibles spécifiques avec des neutrons d'énergie variable. Les réacteurs nucléaires utilisés pour créer des radio-isotopes médicaux fonctionnent selon le concept de la fission nucléaire. La fission nucléaire se produit lorsqu'un noyau lourd et instable se scinde en deux fragments, ce qui entraîne la libération de deux ou trois neutrons libres qui emportent les très grandes quantités d'énergie libérées dans le processus. Un combustible de réacteur commun est le l'uranium 235 qui sert de cible pour le bombardement des projectiles à neutrons. Lorsqu'un neutron est absorbé par un noyau cible en uranium 235, il forme l'uranium 236, qui est très instable et subit une fission nucléaire immédiate libérant des neutrons supplémentaires. Les produits de fission sont plus susceptibles d'avoir des masses atomiques très différentes, et les neutrons libres peuvent continuer à provoquer des fissions supplémentaires dans la matière environnante, créant ce que l'on appelle une réaction en chaîne. L'énergie totale libérée est énorme (de l'ordre de 200 MeV) et les fragments de fission auront trop de neutrons pour être stables, ce qui nécessitera une désintégration radioactive supplémentaire par émission de particules bêta (β^-)(51).

Exemple d'application : iode 131.

NB : Le Maroc dispose d'un réacteur nucléaire au sein du C.N.E.S.T.E.N (Centre national de l'énergie des sciences et des techniques nucléaires) et qui reste non fonctionnel à ce jour.

2.2.2-Les radionucléides produits par le cyclotron

Le cyclotron est essentiellement une chambre à vide où, à travers un champ magnétique appliqué en parallèle (responsable de la déviation d'ions) et d'un système de radiofréquence qui génère un champ électrique, il est possible d'accélérer des particules élémentaires à des énergies supérieures.

Le cyclotron et les accélérateurs de particules similaires ne peuvent être utilisés qu'avec des particules chargées telles que les électrons, les protons et les deutérons. En effet, le fonctionnement de ces machines dépend de l'interaction des champs magnétiques et/ou électrostatiques avec le changement des particules en cours d'accélération. Un faisceau de particules chargées est produit en accélérant des ions autour d'un cercle élargi en utilisant un champ magnétique pour le contrôle et un courant électrique pour l'accélération. Diverses techniques de séparation sont disponibles pour séparer le produit de la cible. Il est nécessaire que les formes chimiques de la cible et du produit soient différentes pour effectuer la séparation. Elle comprend la production d'isotopes émetteurs de positrons β^+ tels que le Fluor 18 et l'iode 123.

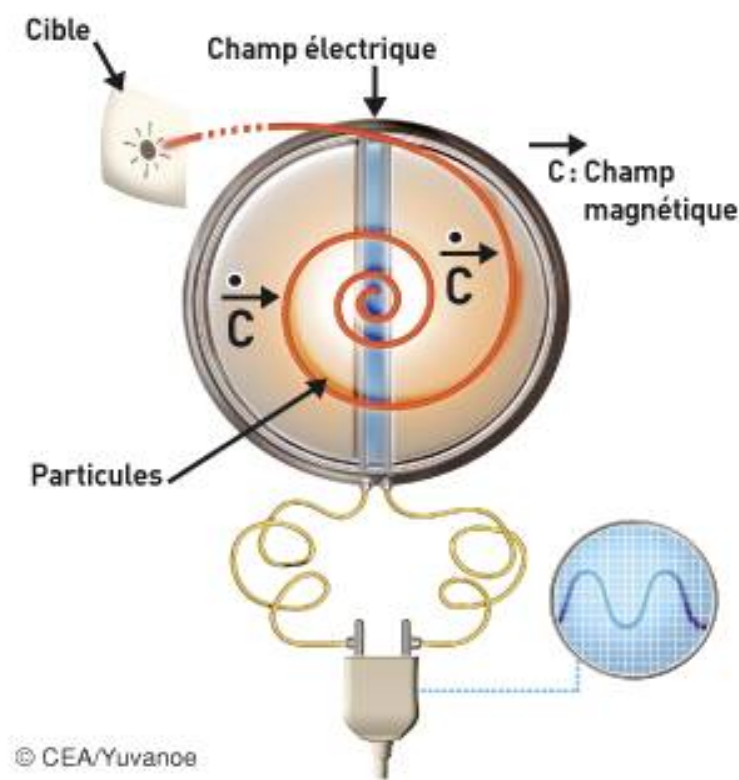


Figure 8: principe de fonctionnement du cyclotron (52).

2.2.3 -Les Générateurs de radionucléides

Les générateurs représentent une méthode pratique pour la production des radio-isotopes sur site et peuvent constituer une alternative aux cyclotrons pour la production de radionucléides à courte durée de vie pour une utilisation clinique rapide et régulière. Un générateur permet de séparer un radionucléide fille à courte durée de vie d'un radionucléide parent à plus longue durée de vie au fur et à mesure de sa désintégration pour une utilisation immédiate.

Le générateur le plus couramment utilisé est le générateur molybdène-99/Technétium-99m qui constitue le fondement de nombreux services de médecine nucléaire.

Le système de générateur repose sur l'atteinte d'un état d'équilibre transitoire entre le parent et la fille, ce qui permet essentiellement à la fille de se désintégrer au rythme du parent, ce qui prolonge sa durée de vie. En général, la séparation d'un radionucléide fille du parent peut être réalisée par une méthode continue ou discontinue (bolus). La méthode continue implique l'élution (c'est un procédé permettant de mettre en solution (dite éluee) un composé absorbé à l'aide d'un solvant ou un chélateur nommé l'éluant) du radionucléide de filiation du générateur au fur et à mesure de sa formation, suivie de son utilisation directe. La méthode du bolus implique une seule élution de toute l'activité de filiation disponible. Elle peut être répétée après une période intermédiaire appropriée pendant laquelle le radionucléide de filiation repousse. Cette méthode est utilisée lorsque la fille n'a pas une durée de vie très courte, comme dans le cas du ^{99m}Tc (51).

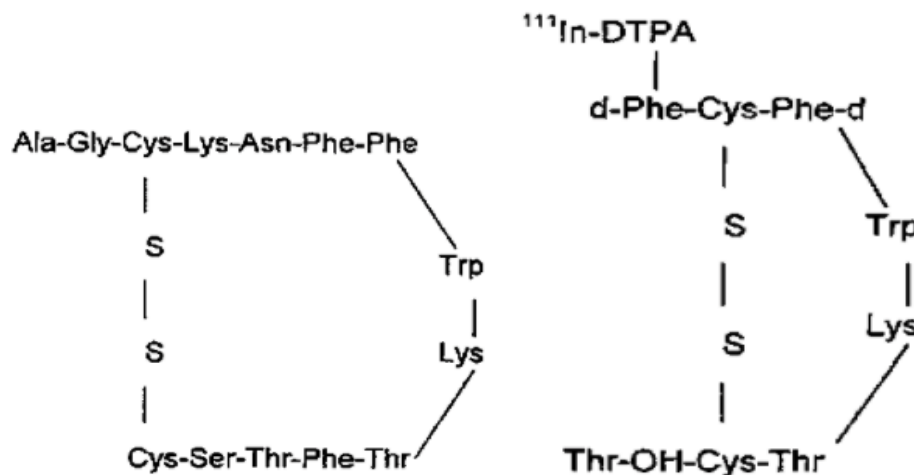
2.3 La production des vecteurs

Les vecteurs, sont des molécules non radioactives correspondant à un ensemble de substances stériles, apyrogènes et préconditionnées et commercialisées sous forme de trousse. Les vecteurs, se présentent le plus souvent sous forme de flacons fermés sous azote, contenant un lyophilisat. En fonction de la molécule vectrice utilisée (molécule organique, peptide de synthèse, anticorps monoclonaux, ligand de récepteurs comme la somatostatine ...), le médicament radiopharmaceutique aura un certain tropisme pour un organe ou une fonction à visualiser (diagnostic) ou à irradier (thérapie).

2.4 Radiopharmaceutique de routine dans Les TNE :OCTREOTIDE

A-111-In-pentétréotide :OCTREOCSCAN

La somatostatine est un neuropeptide cyclique présent dans les cellules neuroendocrines , a forte densité dans le cerveau, dans le pancréas endocrinien et le tractus gastro-intestinal. La somatostatine naturelle a une demi-vie plasmatique très courte (1-3 min) et des analogues synthétiques ont donc été développés, notamment l'acétate d'octréotide. Dans la molécule de 111In-pentétréotide, le cycle biologiquement actif de l'octréotide reste intact et un pont DTPA est couplé au groupe phénylalanine pour qu'il puisse être marqué avec le 111In. Le pentétréotide marqué à la 111In se lie spécifiquement aux récepteurs de la somatostatine, avec une affinité particulière pour les sous-types 2 et 5(52).



Somatostatine 111-in-DTPA-octréotide=111- pentétréotide (53)

L'autorisation de mise sur le marché, en 1995, stipule que ce médicament se lie de manière spécifique aux récepteurs de la somatostatine et donc utile au diagnostic des patients atteints de tumeur neuroendocrine (54)

--Procédure : ¹¹¹ L'In-pentetreotide est disponible dans le commerce sous la forme OctreoScan. Le produit radiopharmaceutique doit être administrée à l'aide d'un cathéter à demeure ou d'une aiguille papillon. Après préparation digestive et hyperhydratation, l'injection intraveineuse directe de 150 à 220 MBq (2,5MBq/kg) chez l'adulte permet l'acquisition d'images statiques abdomino- pelviennes de quatre à six heures et à 24 heures, complétée à 24 heures par l'acquisition d'images statiques de la tête, du cou, du thorax (voire par un balayage corps entier à moins de 6 cm par minute).Les laxatifs sont recommandés(54).

--Répartition physiologique : Le pentétréotide s'accumule au niveau de la rate, du foie, de la vésicule biliaire, des reins, de la vessie et du tube digestif. Plus rarement, on peut retrouver une fixation thyroïdienne, hypophysaire, surrénalienne ou mammaire.

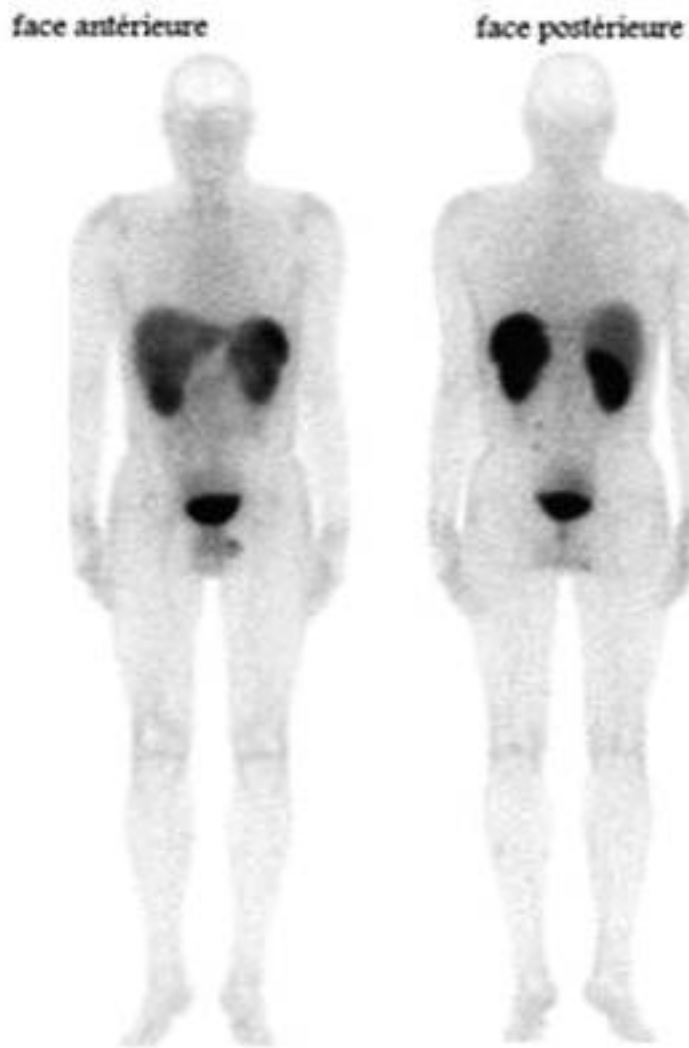


Figure 9: Distribution physiologique de l'in-111pentétréotide (54)

Les faux positifs les plus fréquents sont les granulomatoses (sarcoïdose, tuberculose), la fibrose pulmonaire, les rates accessoires, certaines pathologies thyroïdiennes et parathyroïdiennes, certaines maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde) ou atteintes virales bénignes. Les sites opératoires récents et les fractures présentent également une hyperfixation attendue(55).

Dosimétrie : après injection de 180 MBq d'In-111 pentétréotide

- Dose efficace :10mSv
- Rein :50mGy
- Foie :10mGy
- Vessie :20mGy

--Utilité de l'octreoscan **dans le diagnostic des TNE**

Les récepteurs Sst2 et sst5 sont exprimées dans 70 à 90 % des tumeurs neuroendocrines gastro-intestinales et tumeurs carcinoïdes. Par conséquent, les analogues de la somatostatine radiomarqués, comme le 111In-pentétréotide, peuvent visualiser ces tumeurs avec succès. La sensibilité globale de la scintigraphie au 111In-pentétréotide pour la détection des tumeurs carcinoïdes (métastatiques) varie entre 86% et 95% (56) dans différentes études. Cependant, pour les insulinomes bénins, ce chiffre est aussi bas que 50-60%, en raison de l'absence d'expression de sst2.

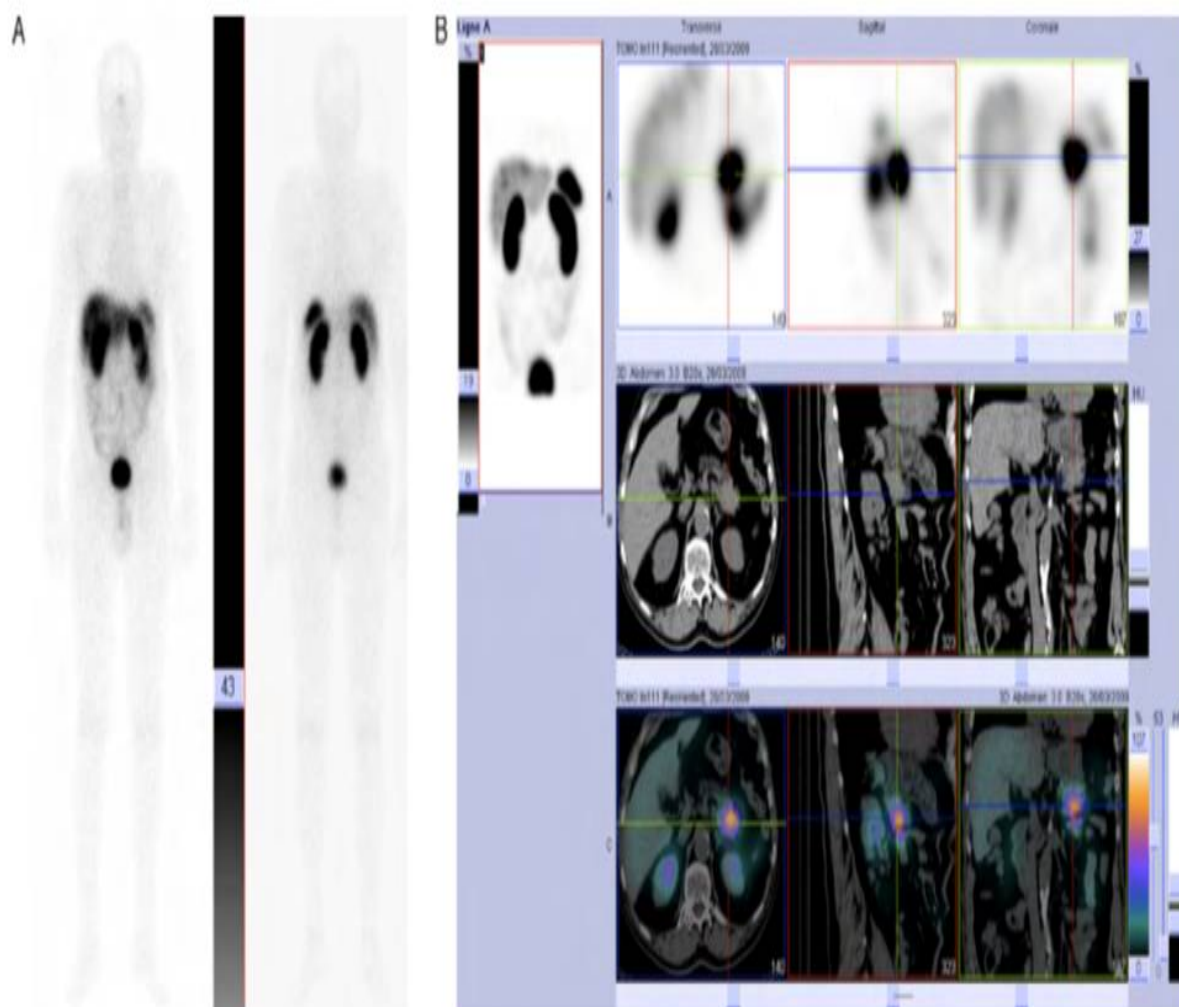


Figure 10:. **A.** Images planaires du corps entier de la scintigraphie au ^{111}In -pentétréotide pratiquée chez un patient présentant une tumeur de la queue du pancréas, suspectée d'origine endocrine. La répartition du radiopharmaceutique paraît physiologique.

B. La tomoscintigraphie abdominale au ^{111}In -pentétréotide permet de révéler la fixation anormale en arrière du rein gauche. Le couplage TEMP-TDM précise la localisation anatomique du foyer, dans la queue du pancréas. Sa richesse en récepteurs de la somatostatine, attestée par cette scintigraphie, illustrée par l'image de fusion TEMP-TDM, confirme le caractère endocrine de cette tumeur pancréatique. (*M. Calzada et al. / Médecine Nucléaire 34 (2010) 444–450*)

Une étude rétrospective sur 8 ans réalisé en France au CHU de Tours incluant 178 patients ; il a été réalisé 192 examens TEMP à l'Octréoscan[®] (moyenne de 1,3 examens/patient). Trois indications majeures des Octréoscan[®] ont été relevées : les diagnostics de première intention (32 %), les bilans d'extension (40 %) et le suivi thérapeutique (28 %). D'après les données recueillies lors des 61 explorations diagnostiques, on observe 27 VP(vrai positif), 26 VN(vrai négatif), 1 FP(faux positif) et 7 FN(faux négatif) soit une sensibilité de 79 %, spécificité de 96 %, une VPP et VPN de 96 % et 79 %, respectivement. L'Octréoscan montre une très bonne spécificité dans le diagnostic des TNE, mais une sensibilité moyenne (seules les tumeurs présentant une densité suffisante de récepteurs de la somatostatine peuvent être détectées).

B-99mTc-hynic-octreotide :TEKTROTYD

Le Tektrotyd a été développé par la société Polatom pour le marquage du 99m-Tc afin de rendre disponible un autre traceur de scintigraphie des récepteurs de la somatostatine. Depuis 2005, le 99mTc-EDDA/HYNIC-Tyr3-Octreotide fut utilisé en imagerie clinique et a eu un impact important dans la prise en charge des patients atteints de tumeurs neuroendocrines(57). La dose efficace reçue par adulte pour une dose de 740 MBq de Tektrotyd est de 3,7 mSv. L'acquisition des images se fait le jour même de l'injection pour le Tektrotyd[®] (après 4 h), contrairement à l'Octreoscan où l'acquisition se fait après 24 h.

--Préparation du patient :

Le patient doit être bien hydraté avant le début de l'examen et incité à uriner aussi souvent que possible au cours des premières heures après l'examen

pour augmenter l'élimination du radionucléide. Une imagerie optimale de la cavité abdominale est obtenue après la mise en place d'un régime alimentaire liquide deux jours avant l'examen et l'administration de laxatifs la veille de l'examen. La préparation du patient dépend du protocole d'examen à appliquer et de la localisation des lésions à visualiser. Pour les patients sous traitement par analogues de la somatostatine, il est recommandé d'interrompre ce traitement temporairement afin d'éviter un blocage possible des récepteurs de la somatostatine (58).

--Utilité du tektrotyd pour le **diagnostic des TNE**

Quatre études présentent des résultats sur la sensibilité, la spécificité et la précision du ^{99m}Tc-tektrotyd dans le diagnostic des TNE .L'étude incluant le plus grand nombre de patients (n=495) réalisée au département de médecine nucléaire au centre clinique de Serbie (59) montre les résultats suivant :il y a eu 334 de vrais positifs (TP),73 vrais négatifs (TN), 6 faux positifs (FP) et 82 faux négatifs (FN) ,soit une VVP de 98% ,une VVN de 47%, une sensibilité de 80 % et spécificité de 92 %.

Le ^{99m}Tc-Tektrotyd est un radiopharmaceutique utile pour le diagnostic, la stadification et le suivi des patients suspectés d'avoir des tumeurs neuroendocrines. Cependant l'¹¹¹In-pentetréotide reste le radionucléide le plus utilisé dans la scintigraphie au récepteur de la somatostatine.(Aucune comparaison directe de la performance technique et diagnostique du ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC par rapport à l'indium ¹¹¹In-pentetreotide n'a été fournie dans les études sur les TNE gastro-entéro-pancréatiques(60)).

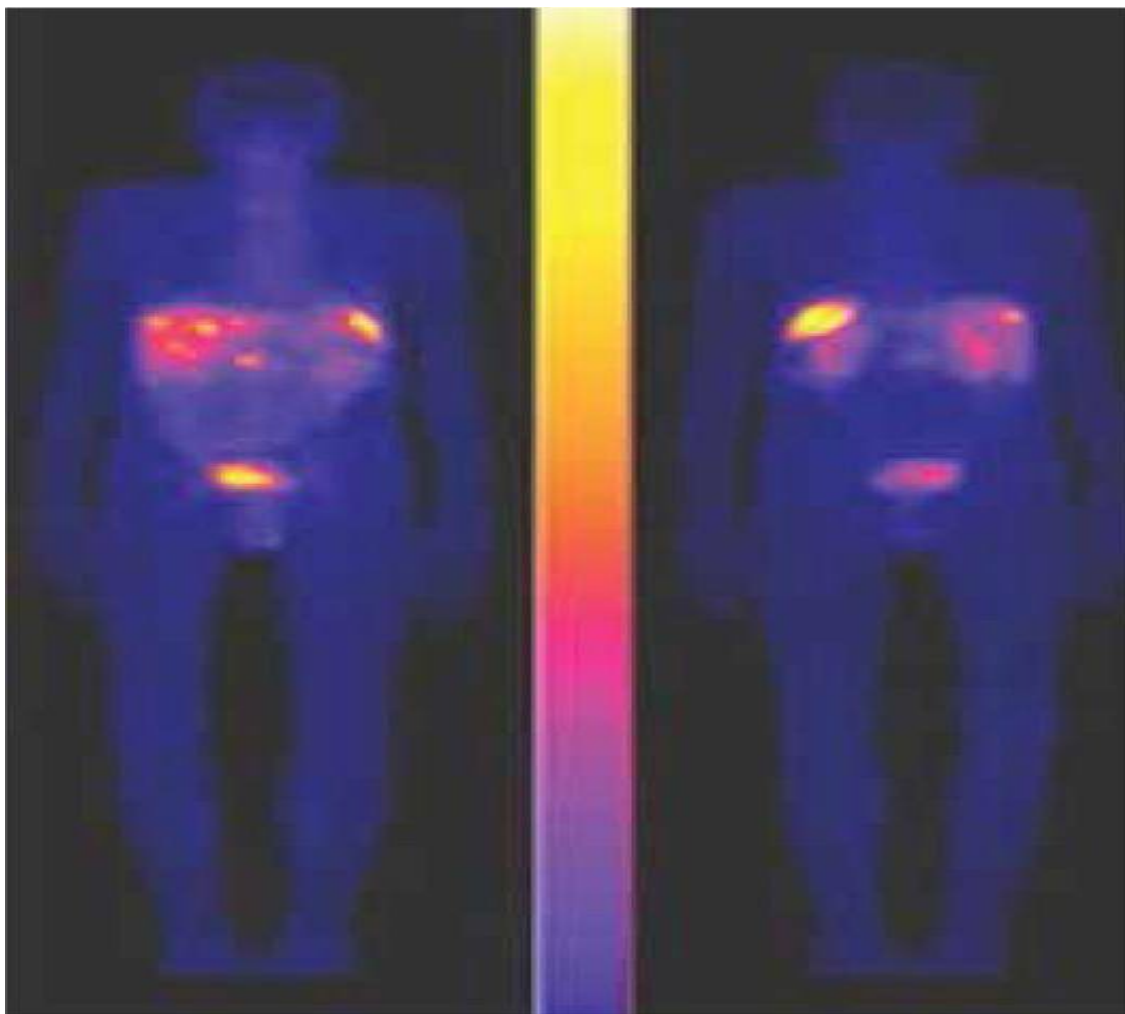


Figure 11: Scintigraphie au ^{99m}Tc -Tektrotyd montrant une TNE pancréatique avec métastases hépatiques (59).

2.5-Les nouveaux radiopharmaceutiques

2.5.1-Les fluor 18 :

Le fluor 18 est un émetteur de positon appartenant à la famille des halogènes qui représente le radionucléide le plus couramment utilisé en PET en raison de sa demi-vie pratique (109.7min : période radioactive suffisamment longue permettant la synthèse et l'approvisionnement des molécules fluorées) et de ses excellentes propriétés d'imagerie.

--Propriétés radiochimiques :

Le fluor 18 est un atome de petite taille, qui peut remplacer d'autres atomes d'une molécule (H, ou groupement OH) sans modifier radicalement ses propriétés biologiques. Il s'agit d'un émetteur β^+ quasi pur (3 % de capture électronique), sans émission d'autres rayonnements pénalisants pour l'imagerie ou l'exposition du patient. Du fait de sa faible énergie moyenne de désintégration (635 keV), le parcours linéaire moyen est court permettant une imagerie de haute résolution. Sa période physique relativement longue permet la synthèse des molécules, la réalisation d'études cinétiques sur plusieurs heures ou la réalisation d'une imagerie plus tardive, facteur important notamment pour les molécules à haut poids moléculaire comme les protéines dont la cinétique est plus lente. Cette période physique permet surtout la production des médicaments radiopharmaceutiques fluorés à distance de deux à trois heures des sites d'utilisation. Au-delà, la perte de produit due à la décroissance devient trop importante (perte de 70% en trois heures). Néanmoins, cette contrainte de temps impose de prévoir une préparation du médicament dans un temps relativement court (moins de deux périodes du radioélément) et de travailler avec des quantités de radioactivité importantes pour compenser la décroissance radioactive et les rendements de synthèse(61).

Le fluor 18 est un produit de cyclotron, accélérateur de particules chargées bombardant une cible (principalement par irradiation de protons de ^{18}O , un isotope naturel stable de l'oxygène.), générant ainsi, le radio-isotope.

A-18F-FDG :

Le FDG, 2-[^{18}F]fluoro-2-désoxy-D-glucose, est le radiopharmaceutiques émetteurs de positon le plus utilisé en imagerie PET(61).Sa production réalisée

par un automate de synthèse suit le schéma de synthèse nucléophile proposé par Hamacher en 1986 . Diverses améliorations apportées en particulier sur le mode d'hydrolyse ont réduit le temps de synthèse à moins de 30 minutes. Le FDG est un analogue métabolique du glucose dont le groupement hydroxyle en position deux est remplacé par un atome de fluor .

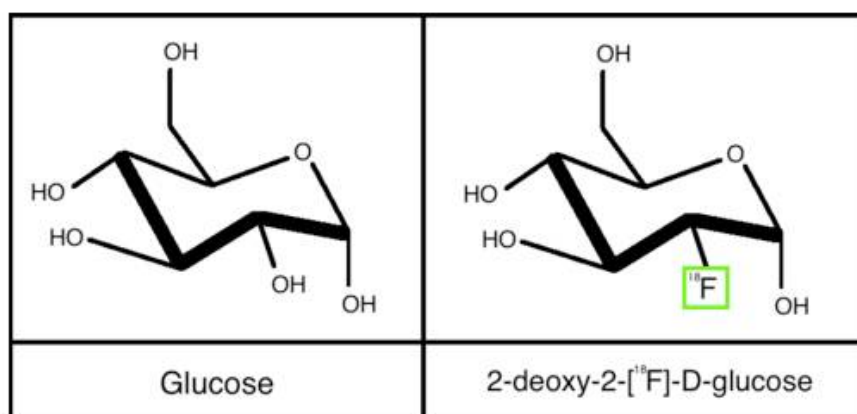


Figure 12:Formule chimique du ¹⁸F-FDG

Il pénètre dans les cellules par les transporteurs membranaires du glucose Glut, puis est phosphorylé par la première enzyme de la glycolyse : l'hexokinase pour donner du FDG-6-phosphate. Dans l'organisme, l'accumulation du FDG révèle les cellules dont l'activité glycolytique est augmentée : en particulier les cellules tumorales qui surexpriment les transporteurs membranaires du glucose (surtout Glut1) et dont l'activité de l'hexokinase est augmentée (61).

L'absorption physiologique de F18 FDG est observée dans le cerveau, les glandes salivaires, le myocarde, le foie, la rate, les intestins et le système urinaire (reins et vessie).



Figure 13: Image de ^{18}F -FDG-PET démontrant la distribution physiologique du FDG(62)

--Préparation et procédure :

Les principaux objectifs de la préparation sont de minimiser l'absorption des traceurs dans les tissus normaux, tels que le myocarde et les muscles squelettiques, tout en maintenant l'absorption dans les tissus cibles (maladie néoplasique).

1. L'administration du ^{18}F -FDG est contre indiquée en cas de grossesse et allaitement.

2. Avant l'arrivée, les patients doivent être informés qu'ils doivent jeûner et ne pas consommer de boissons, à l'exception de l'eau, pendant au moins 4 à 6 heures avant l'administration du 18F-FDG afin de diminuer les niveaux physiologiques de glucose et de réduire les niveaux d'insuline sérique à des niveaux proches de la base. L'hydratation orale avec de l'eau est encouragée. Les liquides intraveineux contenant du dextrose ou les aliments parentéraux doivent également être retenus pendant 4 à 6 heures. Lorsqu'un agent de contraste intraveineux doit être utilisé, les patients doivent être examinés pour vérifier s'ils ont des antécédents d'allergie à l'agent de contraste iodé, d'utilisation de la metformine pour le traitement du diabète sucré et de maladie rénale. L'agent de contraste intraveineux ne doit pas être administré lorsque le taux de créatinine sérique est supérieur à 2,0 mg/dL.

3. Avant l'injection

a. Pour l'imagerie cérébrale, le patient doit se trouver dans une pièce calme et faiblement éclairée pour l'administration du 18F-FDG et la phase d'absorption qui suit.

b. Pour l'imagerie corporelle, le patient doit rester assis ou allongé pendant l'administration du 18F-FDG et la phase d'absorption qui suit afin d'éviter l'absorption musculaire.

c. Le taux de glucose sanguin doit être vérifié avant l'administration du 18F-FDG. L'absorption tumorale du 18F-FDG est réduite dans les états hyperglycémiques. La plupart des établissements reprogramment le patient si le taux de glucose sanguin est supérieur à 150-200 mg/dL. La réduction du taux de glucose sérique par l'administration d'insuline peut être envisagée, mais l'administration de 18F-FDG doit être retardée après l'administration d'insuline (la durée du retard dépendant du type et de la voie d'administration de l'insuline)(63).

--Performances du FDG-18 dans le **diagnostic des TNE**

Le F18-FDG est un analogue fluoré du désoxyglucose, dont l'absorption par les cellules tumorales est basée sur l'augmentation accrue de l'expression du transporteur GLUT. Ce phénomène est plus souvent observé dans les TNE peu ou non différenciées (qui présentent une croissance rapide et concentrent fortement le FDG) que dans les tumeurs bien différenciées (croissance lente et ne concentrent pas de FDG)(64).

Squires et al. ont réalisé une étude rétrospective comparant les résultats de l'OctreoScan et du 18FDG-PET chez 153 patients atteints de TNE gastro-intestinaux ou pancréatiques qui ont été explorés entre 2000 et 2013. La sensibilité de l'OctreoScan s'est avérée être 80 % pour les TNE bien différenciées, mais seulement 57 % pour les TNE peu différenciées. La sensibilité au 18FDG-PET était plus faible pour les TNE bien différenciées 60 % mais s'est améliorée à 100 % pour les TNE peu différenciées. Ils ont également démontré que la survie globale à 5 ans des patients atteints de tumeurs positives au 18FDG-PET étaient nettement plus graves que les tumeurs négatives (40 contre 100 %)

Les tumeurs peu ou non différenciées montrent une absorption élevée de 18F-FDG. Dans une étude de *Kayani et al*, il a été montré que l'absorption de 18F-FDG était plus souvent observé chez des patients qui ont une expression du Ki-67 supérieure ou égale à 20 (65). Dans une autre étude de *Abgral et al*, il a été montré que la PET-F18 FDG avait de meilleures performances que la SRS, et que la combinaison de la PET-F18 FDG et de la tomодensitométrie avait une précision de 87 % pour la détection des lésions chez les patients atteints de TNE métastatiques avec un indice Ki-67 élevé supérieure à 10 (66). Au cours du

processus de dédifférenciation, les TNE perdent leur capacité à concentrer la somatostatine et tendent à montrer une concentration accrue de F18 FDG. Ce phénomène a été appelée "flip flop" de la tumeur et en déduit un pronostic plus sombre.

Le 18FDG a démontré une grande utilité pour l'identification des tumeurs de haut grade et dans la prédiction des tumeurs de bas grade qui continueront à progresser rapidement et dont la survie globale sera moins bonne. Tous les patients atteints de TNE n'ont pas besoin d'une PET au 18F-FDG mais elle doit être envisagée lorsque le résultat de l' OctreoScan sont négatifs ou lorsqu'un échantillon de biopsie révèle une tumeur de haut grade (67).

B- 18F-DOPA

La PET utilisant le précurseur de catécholamine 6-[fluoride18]fluoro-lévodopa (18F-DOPA) est apparue comme une nouvelle méthode d'imagerie des tumeurs neuroendocriniennes. Contrairement aux autres méthodes, cette procédure est basée sur la propriété intrinsèque des tumeurs neuroendocriniennes à absorber les précurseurs d'amines, tels que le 18F-DOPA.

--Le radiotraceur :

La dihydroxyphénylalanine (DOPA) est un acide aminé contenant 2 groupes hydroxyle sur les positions 3 et 4 du cycle phénol, qui peut être marqué avec l'isotope émetteur de positrons fluor-18 (18F) en sixième position formant le 18F-DOPA.

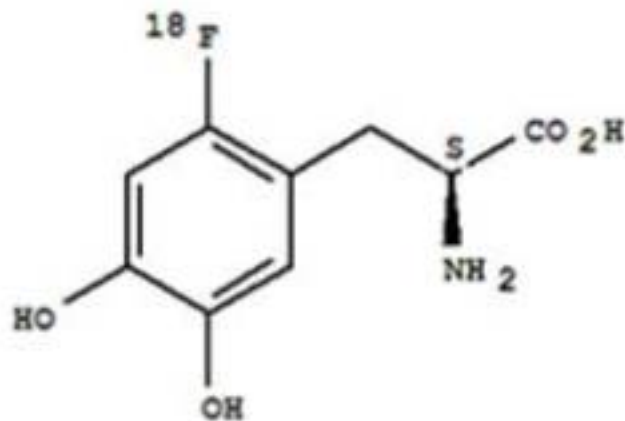


Figure 14: Formule chimique de la 18F-DOPA

(61)

La 18F-FDOPA pénètre dans la cellule entérochromafine par un transporteur d'acides aminés LAT.A l'intérieur de la cellule ,elle subit une décarboxylation par la l-amino-acide aromatique décarboxylase (AADC) en 18F-FDA, un autre analogue de la dopamine, et puis finalement stockée dans des vésicules sécrétoires.

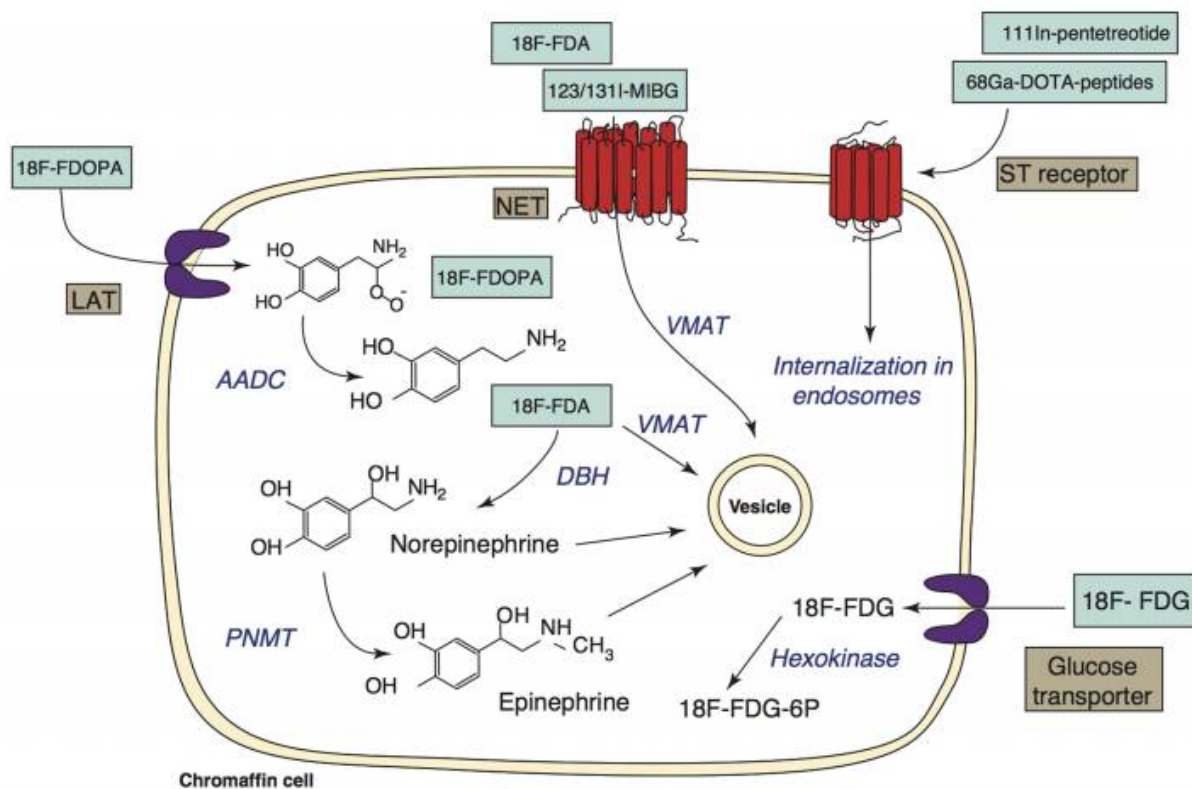


Figure 15: Schéma illustrant les différents cibles cellulaires de l'imagerie fonctionnelle des tumeurs chromaffines (dont la 18F-DOPA) provenant de l'article de *Blanchet et al* (68)

--Procédure et préparation :

-Comme le 18F-FDG, la 18F-DOPA est contre indiquée en cas de grossesse.

-Avant l'imagerie, le patient est généralement à jeun pendant 3-4 heures (afin d'éviter la compétition éventuelle entre les acides aminés apportés par l'alimentation et l'acide aminé administré).

- L'imagerie est effectuée 5 min à 90 minutes après l'injection du traceur, selon le protocole et le diagnostic présumé. En fonction de l'état étudié, l'acquisition des images peut se faire en une ou plusieurs étapes. Une activité de

4,5 MBq/kg de FDOPA est généralement nécessaire pour une imagerie adéquate. Environ la moitié de la ^{18}F -FDOPA est éliminée par les reins en 1 heure. La prémédication avec la carbidopa (c'est une catécholamine utilisée dans le cadre de la maladie de parkinson pour inhiber la l-amino-acide aromatique décarboxylase et donc le métabolisme périphérique de la dopamine) semble influencer les valeurs d'absorption de ^{18}F -FDOPA (69). En outre, elle entraîne une réduction de l'absorption dans le pancréas ce qui va augmenter le ratio de fixation tumeur/pancréas sain, et doit donc être administrée si on soupçonne la présence d'une TNE pancréatique.

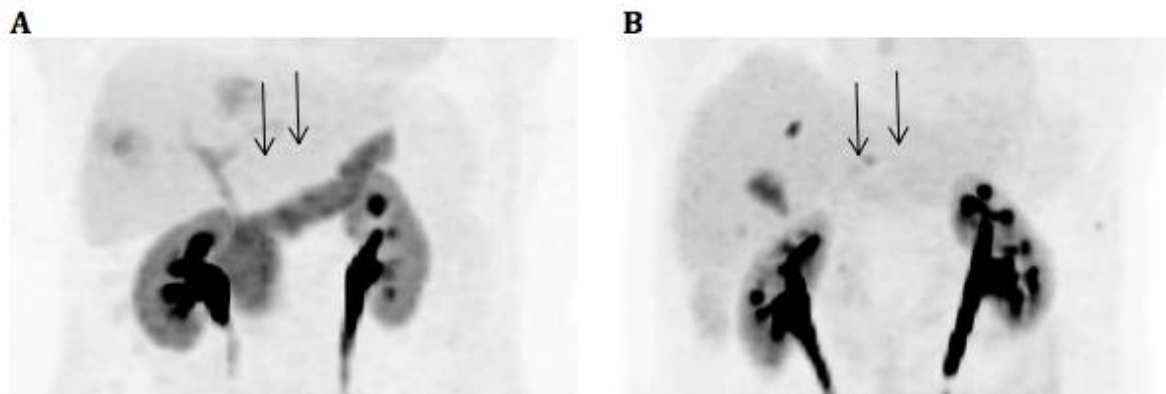


Figure 16: Effet de la Carbidopa sur la fixation de la ^{18}F -FDOPA par le parenchyme pancréatique. A : patient non prémédiqué par Carbidopa. B : patient prémédiqué par Carbidopa (70).

La distribution physiologique du traceur se fait particulièrement au sein des striatums, pancréas, voies biliaires et vésicule biliaire, duodénum, reins et voies urinaires et enfin au niveau du foie et des surrénales de manière modérée. A noter que la F-DOPA n'est pas spécifique des tumeurs endocrines ou des tumeurs cérébrales et que d'autres tumeurs ont montré leur potentialité à fixer ce traceur (mélanome, cancer bronchopulmonaire).

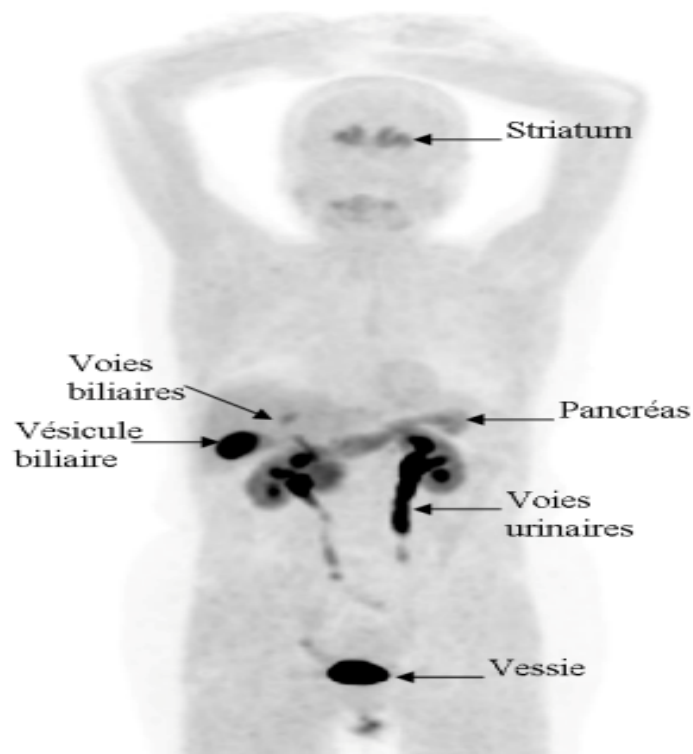


Figure 17: 18F-DOPA-PET normal démontrant la distribution physiologique du DOPA
(image provenant d'un article de la SFMN)

--Dosimétrie :

Pour un patient de 60kg, 240 MBq d'activité est nécessaire pour une imagerie adéquate, on retiendra une dose efficace du corps entier de 7mSv, avec des doses absorbées aux organes suivant :

- La thyroïde : 2,3 mGy.
- Le pancréas : 2,8 mGy.
- Les surrénales : 2,8 mGy.
- L'utérus : 7,8 mGy.
- Les reins : 8,7 mGy.
- La vessie : 84 mGy.

--Indication :

a. Les patients suspectés d'une déficience dopaminergique présynaptique telle que la maladie de Parkinson, l'Atrophie Multi-Systèmes (AMS), la Paralyse Supranucléaire Progressive (PSP) et la dégénérescence cortico-basale (CBD) ou démences, par exemple la maladie diffuse du corps de Lewy (DLB).

b. La détection et la stadification des tumeurs neuroendocrines primaires et de leurs métastases.

- Les tumeurs carcinoïdes
- Carcinome médullaire de la thyroïde
- Paragangliomes
- Phéochromocytomes

c. La TEP au 18F-FDOPA peut être utile pour la détection de :

- Les tumeurs des îlots pancréatiques
- Les tumeurs de Merkelcell
- Tumeurs cérébrales

d. Hyperinsulinisme congénitale (71).

--Limitations : Accessibilité médiocre et coût élevé (difficulté de synthèse).

--performances de la 18F-DOPA dans le **diagnostic des TNE**

•*Paragangliomes et Phéochromocytomes :*

Au cours des dernières décennies, la scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine (SRS) et le 123I-MIBG ont été considérés comme des outils

d'imagerie de première ligne dans le diagnostic des paragangliomes et phéochromocytomes. Toutefois, la sensibilité de ces modalités d'imagerie doit être revue à la baisse car certaines lésions peuvent ne mesurer que quelques millimètres et ne sont donc pas détectables par ces techniques.

L'introduction de la 18-FDOPA dans le diagnostic des phéochromocytomes a été proposé par *Hoegerle et al.* en 2002 (72), une PET au 18-FDOPA, une scintigraphie 123I-MIBG et une IRM ont été réalisées sur 14 patients consécutifs soupçonnés d'avoir des phéochromocytomes, la sensibilité était de 100 % pour la PET-18 FDOPA contre 71 % pour la scintigraphie 123I-MIBG, et la spécificité était de 100 % pour les deux procédures.

Depuis lors, plusieurs études ont été publiées comparant 18F-DOPA au 123I-MIBG, (*Helle-Brit Fiebrich 2009, Fottner et al 2010, Rufini et al.2011*), SRS (*Charrier et al. 2011*), IRM (*Hoegerle S 2003*), et au CT (*Helle-Brit Fiebrich 2009*) concluant que le 18F-DOPA avait une meilleure performance, en particulier, elle est très sensible pour la détection des PG de la tête du cou, généralement dérivé des ganglions parasymphatiques.

En 2009, Timmers et al. ont publié une étude comparative de 52 patients (référence) utilisant la PET FDOPA, la scintigraphie 123I-MIBG, la PET/CT FDA et la PET/CT FDG. Chez 15 patients présentant une mutation de la sous-unité B de la succinate déshydrogénase (SDHB), la FDA et le FDG ont présenté une sensibilité globale plus élevée (82 et 83 %) que le 123I-MIBG (57 %) et le FDOPA (20 %). Chez 13 patients sans mutation du SDHB, la FDOPA présentait la meilleure sensibilité basée sur les lésions (93 %), suivie par la FDA (76 %), le 123I-MIBG (59 %) et le FDG (62 %)

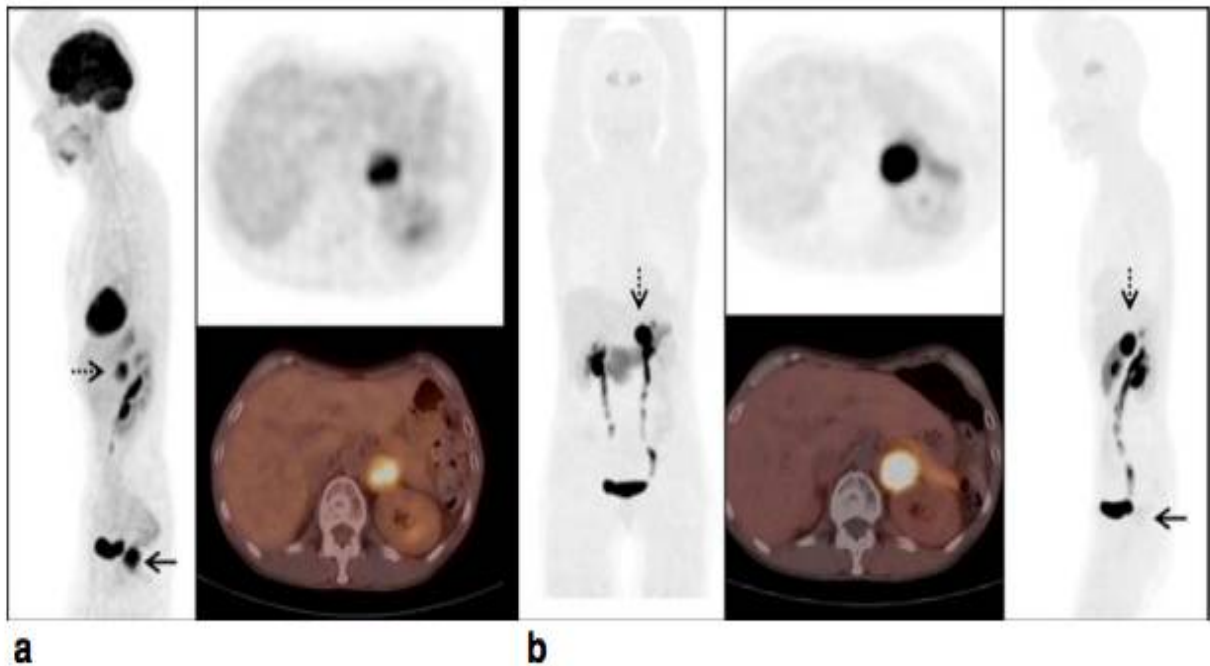


Figure 18: Bloc d'images droit **(b)** FDOPA PET/CT : projection antérieure et latéral gauche d'intensité maximale, tranche transversale. Bloc d'images gauche **(a)** TEP/CT FDG correspondantes. La PET/CT FDOPA a été réalisée pour stadifier une tumeur surrénale gauche (flèche pointillée) découverte fortuitement lors d'une TEP/CT au FDG réalisée pour la mise en évidence d'un carcinome épidermoïde du canal anal (flèche pleine) chez un patient asymptomatique. Comme la tumeur surrénale fixe la fois la FDOPA et le FDG, elle a été interprétée comme un phéochromocytome agressif. Cela a été confirmé par un examen histologique. Cette observation illustre l'augmentation de la spécificité apportée par le FDOPA pour la caractérisation des TNE. (72)

En conclusion, la PET-CT au ^{18}F -DOPA pourrait constituer l'examen de première ligne dans le diagnostic des PG/phéochromocytome, sauf chez les patients présentant des formes cliniquement agressives ou disposant d'une mutation SDHB ou le FDG donne de meilleurs résultats.

•Carcinome médullaire de la thyroïde

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est dérivé des cellules sécrétrices de calcitonine (cellules C) de la thyroïde. La CMT est caractérisé par la fréquence des métastases ganglionnaires (chez > 50 % des patients) et viscérales (5 %).

Une méta-analyse de huit études (incluant 147 patients) sur des cas de CMT récurrents présumés a révélé que le taux de détection de la FDOPA/PET-CT en fonction du patient doit être de 66 % et de 71 % pour l'analyse basée sur les lésions(73). Toutes les études publiées ont confirmé la supériorité du FDOPA sur les autres produits radiopharmaceutiques [*Luster et al. (2010)*(74), *Treglia et al. (2012)*(75)] en particulier dans la détection des ganglions lymphatiques métastatiques.

La performance du FDOPA varie en fonction des taux sériques des deux marqueurs biochimiques, la calcitonine (CTN) et l'antigène carcino-embryonnaire (CEA). Dans l'étude de *Luster et al* aucun cas de PET/CT FDOPA réellement positif n'a été trouvé chez les patients présentant un CTN basal <60 ng/l, et inversement, aucun cas de PET/CT vrai-négatif n'a été trouvé chez des patients présentant une CTN >120 ng/l. La PET/CT FDOPA avait une sensibilité et une spécificité de 100 % lorsque le taux de CTN était >150 ng/l (72).

La 18F-DOPA est un traceur très utile pour détecter les CMT persistants, sa sensibilité dépend largement des niveaux de la calcitonine, dans ce contexte, l'imagerie est recommandée si le taux de CTN est >150 ng/ml (*Management Guidelines of the American Thyroïde Association*)(76).

- Les tumeurs carcinoïdes

La PET 18F-FDOPA s'est révélée inestimable pour la détection, le marquage et le repérage des tumeurs carcinoïdes.

La 18F-FDOPA offre un avantage certain par rapport à la 18F-FDG pour la détection des tumeurs carcinoïdes d'autant plus que beaucoup de ces tumeurs sont indolentes (qui se développent lentement), ont une faible activité de prolifération et sont bien différenciées.

Dans les premières études réalisées en 2001, la PET au 18F-FDOPA s'est révélée prometteuse en tant qu'outil d'imagerie pour la détection et la stadification des tumeurs carcinoïdes gastro-intestinales montrant une meilleure sensibilité que le SRS (65 % contre 57 %) *Hoegerle et al. 2001*.

La PET de la F-FDOPA a par la suite (dans d'autres études) donné de meilleurs résultats que la combinaison de la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS) et de la CT, tant pour la détection des lésions individuelles que pour la sensibilité régionale. Dans une comparaison directe, la 18F-FDOPA a permis de détecter plus de lésions, plus de zones positives et plus de lésions par région que la SRS et la CT combinées. Dans l'analyse par région, la sensibilité de la PET à la 18F-FDOPA était de 95 % contre 79 % pour le SRS et la CT combinés *koopmans 2006*(69).

Dans d'autre étude plus récente ,notamment celle faite au Canada par *Valerie N.* en 2012, incluant 21 patient diagnostiqué de tumeurs carcinoïdes, la PET au 18F-DOPA a identifié la maladie chez 20 des 21 patients (sensibilité basée sur le patient 95%)(77).

La PET au ^{18}F -FDOPA est un outil de diagnostic précieux pour l'imagerie de diverses TNE. Elle pourrait être considérée comme la modalité d'imagerie de première ligne pour les tumeurs bien différenciées de l'intestin moyen ayant une faible activité de prolifération. La PET/CT à la ^{18}F -FDOPA est également utile chez les patients atteints de PHEO/PGL pour la confirmation du diagnostic, la détermination du stade primaire et le suivi de certains patients à haut risque. Elle doit être envisagée aussi dans l'évaluation du cancer médullaire récurrent de la thyroïde si le taux de CTN est supérieur à 150ng/ml. Inversement, elle semble d'une utilité limitée pour les TNE pancréatiques en raison de l'absorption physiologique par le pancréas, mais cet inconvénient peut être surmonté par une prémédication à la carbidopa (78).

2.5.2-LE GALLIUM 68 : ^{68}Ga

Le gallium-68 est un radionucléide qui présente, du fait de ses caractéristiques physiques favorables proches de celles du fluor-18, un intérêt pour le marquage de certains traceurs pour la PET. De plus, il est disponible dans la radiopharmacie, par élution d'un générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ qui peut être conservé un an, ce qui le rapproche de la souplesse d'utilisation du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (79).

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

Galliapharm®-Marketing Authorisation in Europe

Registered as „a medicinal product which allows direct, simplified preparation of ^{68}Ga -radiopharmaceuticals in combination with licensed kits“

						5	6	7	8	9
						B	C	N	O	F
						10.81	12.01	14.00	16.00	18.99
						13	14	15	16	17
						Al	Si	P	S	Cl
						26.98	28.08	30.97	32.06	35.45
28	29	30	31	32	33	34	35			
Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br			
58.69	63.54	65.39	69.72	72.61	74.92	78.96	79.90			
46	47	48	49	50	51	52	53			
Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I			
106.90	107.86	112.41	114.82	118.71	121.75	127.60	126.90			



- Half-life of mother : 270.8 days
– Decay: 100% ec
- Half-life of daughter: 67.6 minutes
– Decay : 89.2% β^+

--Applications aux TNE :

L'imagerie des récepteurs de la somatostatine, auparavant par scintigraphie à l'octréotide [¹¹¹In] et plus récemment par PET/CT avec [⁶⁸Ga]-DOTA-analogues de la somatostatine , a été développée depuis les années 1990 et représente actuellement la norme pour l'imagerie TNE.

La justification de l'emploi des peptides conjugués au ⁶⁸Ga-DOTA pour l'évaluation des tumeurs exprimant des récepteurs à la somatostatine (SST) est basée sur la grande affinité de ces composés pour les récepteurs de la SST.

Le ⁶⁸Ga-DOTANOC et le ⁶⁸Ga-DOTATATE sont les deux analogues du gallium les plus courants utilisés dans l'évaluation du TNE. Leur mécanisme d'absorption dans les cellules neuroendocrines est dû à l'expression accrue des récepteurs de la SST. Le Ga-68 DOTATATE a une forte affinité pour les récepteurs SST2 (avec une affinité beaucoup plus faible pour quelques autres types de récepteurs), tandis que le Ga-68 DOTANOC a un profil d'affinité différent qui cible également les récepteurs SST2 ainsi que SST3 et SST5 (bien que l'affinité pour SST2 ne soit pas aussi élevée que celle du DOTATATE) (64).

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

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

Figure 19: Affinités des analogues du ⁶⁸Ga pour les 5 sous-types des récepteurs de la somatostatine (*Département de la médecine nucléaire à l'Université médical de Innsbruck*)

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

1-Radiotracer au gallium (Ga)

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

3-Aux peptides cibles (analogue de l'octréotide) :TATE ou NOC ou TOC

--Procédure et préparation :

-Certains auteurs recommandent d'arrêter toute thérapie à base d'octréotide (lorsque cela est possible et non contre-indiqué) pour éviter un éventuel blocage des récepteurs de la SST.

-Le jeûne avant l'injection n'est pas indiqué.

-L'activité administrée varie entre 100 à 200 MBq, elle dépend également des caractéristiques de l'appareil PET. L'activité recommandée pour obtenir une bonne qualité d'image est d'au moins 100 MBq.

-Le temps d'acquisition des images après l'injection varie entre 45 et 90 min et dépend principalement de l'analogue utilisé (80).

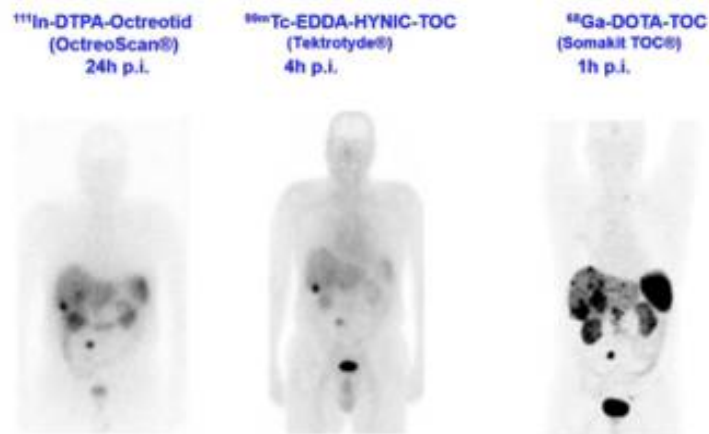


Figure 20: Images de scintigraphie montrant la diminution du délai d'acquisition durant les 2 dernières décennies de 24h à 1h (*images de la SNM*).

L'absorption physiologique est observée dans le foie, la rate, l'hypophyse, la thyroïde, les reins, les glandes surrénales, les glandes salivaires et les parois de l'estomac et l'intestin. Une absorption variable (bien que souvent focale) est également observée dans les pancréas. En outre, les seins et la prostate peuvent présenter une absorption diffuse(64) .

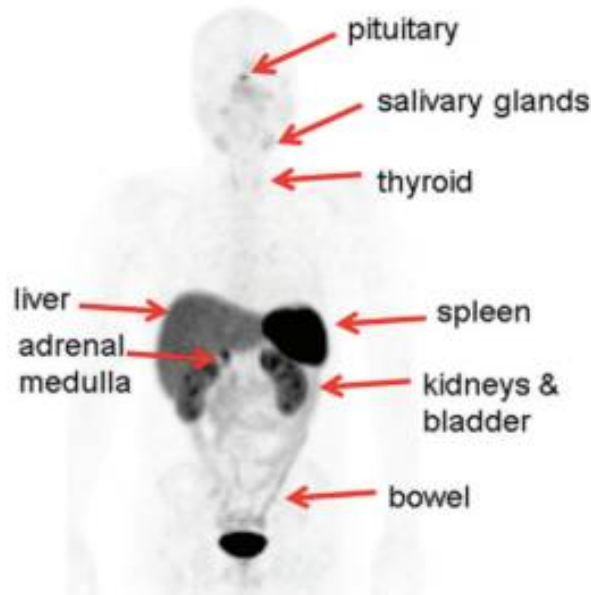


Figure 21: Image de PET- ^{68}Ga -DOTATATE normal montrant la distribution physiologique de ce radiotraceur (81)

--Indications :

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

Elle permet

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

--Performances du **Ga68-DOTA-TOC-TATE** ou **NOC** dans le diagnostic des TNE :

De nombreuses études ont montré le rôle potentiel de ces traceurs dans la stadification et la détection des récidives dans les TNE.

Hoffman et al ont été les premiers à décrire le rôle potentiel de l'imagerie PET au 68Ga et ont démontré sa supériorité sur la SRS dans l'évaluation des TNE(82).

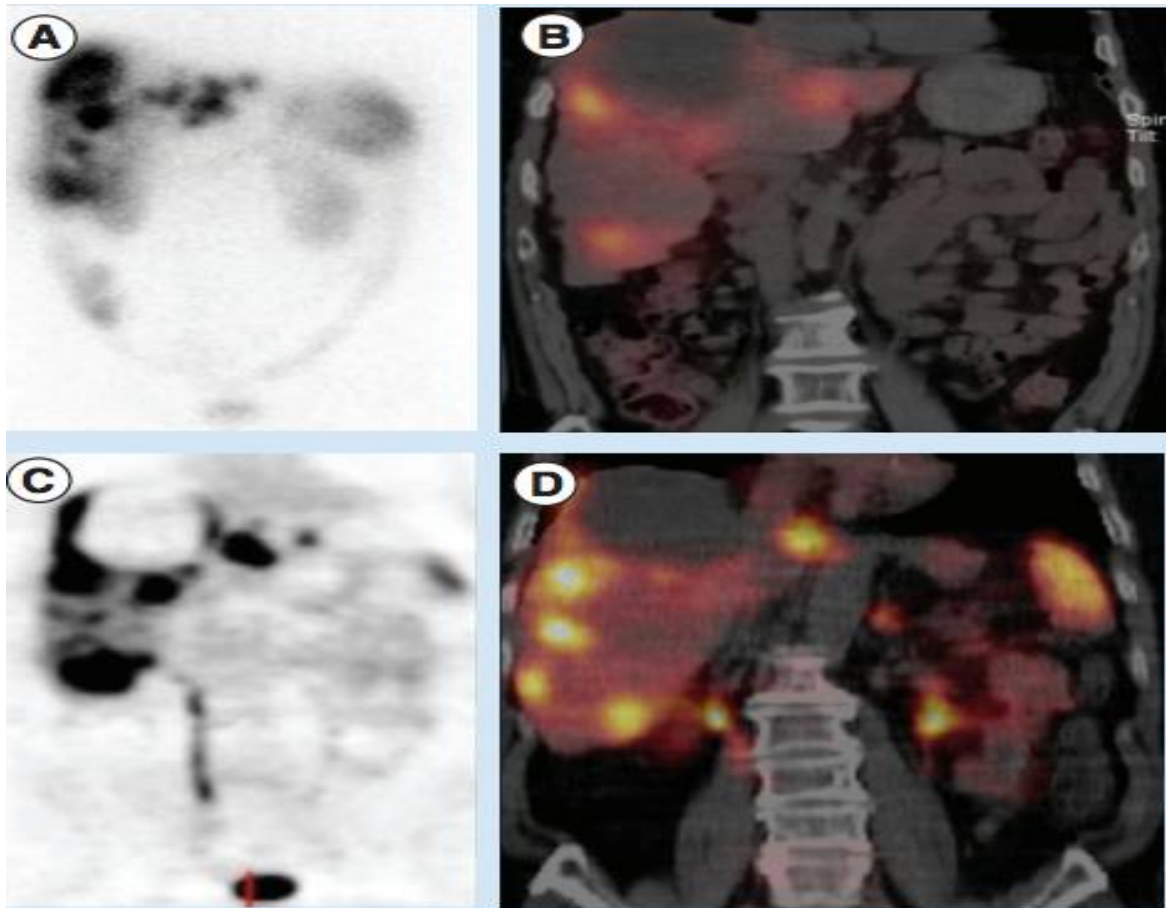


Figure 22: Comparaison de (A) OctreoScan, (B) OctreoScan/CT, (C) 68Ga-DOTATOC PET et (D) 68Ga-DOTATOC TEP/CT chez le même patient.

Le patient a environ 33% de son foie remplacé par des métastases de tumeurs neuroendocrines. les images en C et D (Ga68) permettent une meilleure évaluation des lésions par rapport au image A et B (Octreotide) (83)

Depuis , plusieurs études ont été réalisé attestant de l'efficacité de l'imagerie au 68Ga sur la SRS(*Buchman et al,Gabriel et al,Haug et al*). En 2012,une méta-analyse publier dans le Journal européen de médecine nucléaire et d'imagerie moléculaire incluant 22 études(2105 patients) entre 2001 et 2012 visant à évaluer la qualité diagnostique du 68Ga-DOTA.les résultats ont démontré sensibilité de 93% et une spécificité de 91%.

Numbers of Patients Showing Predominant Uptake of ^{68}Ga -DOTATATE or ^{18}F -FDG According to Tumor Grade

	Predominant uptake of ^{68}Ga -DOTATATE	Predominant uptake of ^{18}F -FDG	Total
High/intermediate-grade NET	3	11	14
Low-grade NET	21	0	21
Total	24	11	35

Two-tailed $P < .0001$, Fisher exact T-test.

NET indicates neuroendocrine tumors; ^{68}Ga -DOTATATE, ^{68}Ga -DOTA-[SCAP]D[R]Phe¹,Tyr³-octreotate; ^{18}F -FDG, ^{18}F -Fluorodeoxyglucose.

Tableau IV: Fixation du ^{68}Ga -DOTATATE et du ^{18}F -FDG en fonction du stade tumoral (65).

Le ^{68}Ga -DOTA semble être un excellent traceur pour l'évaluation des patients atteints de TNE connus et utile pour planifier la prise en charge des patients dans le cadre d'une approche théranostique.

Aux États-Unis, le ^{68}Ga -DOTA-TOC a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en 2019 en tant que radiopharmaceutique de premier intention pour l'imagerie des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques à récepteurs de somatostatine positifs (SSTR) en utilisant la PET. En Europe (Autriche, Allemagne, France), le ^{68}Ga -DOTA-TOC a déjà été approuvé en 2016 (84).

3-Le choix du radiotracteur :

Dans le chapitre précédent, on a détaillé beaucoup de radiotraceurs destinés à l'étude du phénotype tumoral des TNE, notamment ceux dédiés à l'imagerie des analogues de la somatostatine (^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ et ^{68}Ga), le ^{18}F -DOPA et le ^{18}F -FDG.

Le choix du radiotracteur doit être individualisé pour chaque patient en fonction des facteurs suivants :

- 1-La différenciation et le grade tumoral (surtout le ki-67).
- 2-le caractère carcinoïde de la tumeur.
- 3-le Projet thérapeutique.

--Le ^{18}F -FDG

- Doit être indiqué en première intention pour les TNE *peu différenciées* ou de grade 3b OMS 2017 (ki-67 > 20%).

- Pour les TNE de grade intermédiaire G2 avec un indice ki 67 > 10% ou pour même pour les tumeurs bien différenciées, il peut aider à l'évaluation de l'agressivité tumoral et pour le pronostic.

- Il doit être indiqué aussi lorsque l'imagerie aux récepteurs de la SST est négative.

--Les analogues de SST

PET- ^{68}Ga de préférence si disponible

- En première intention pour les TNE bien différenciées.
- Intérêt théranostique avant la PRRT.

--Le 18F-DOPA

- En première intention dans le TNE de l'intestin moyen ou à sécrétion sérotoninergique.
- Il doit être indiqué aussi lorsque l'imagerie aux récepteurs de la SST est négative.

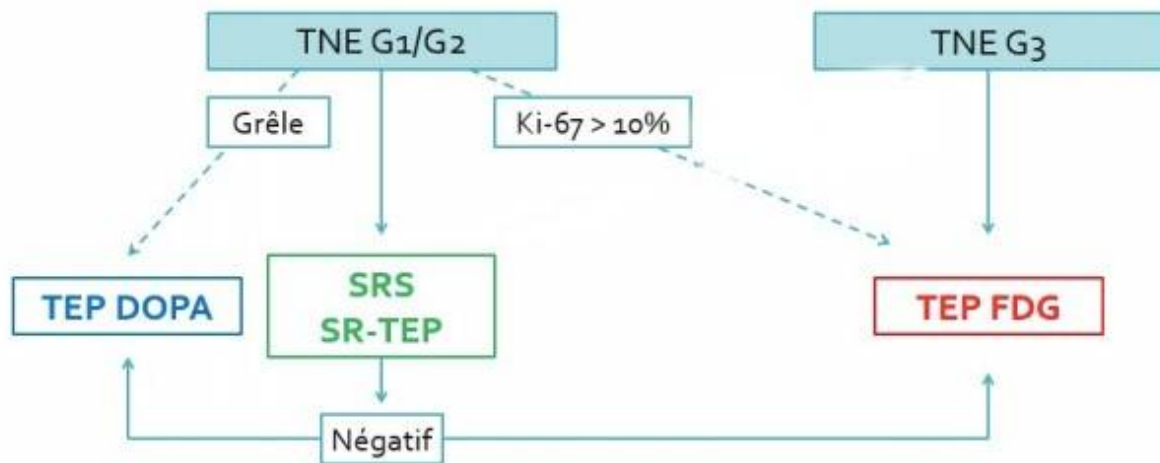


Figure 23: Individualisation des radiotraceurs en fonction des caractéristiques des TNE (106).



Notion de la théranostique



VIII -Notion de la théranostique :

La théranostique est un domaine émergent dans lequel le diagnostic et la thérapie ciblée spécifique sont combinés pour obtenir une approche de traitement personnalisée du patient. Dans la pratique clinique de la médecine nucléaire, la théranostique est souvent réalisée en utilisant la même molécule marquée avec deux différents radionucléides, un radionucléide pour l'imagerie et un autre pour la thérapie.

Le terme théranostique a été créé par *John Funkhouser* en 1998 pour décrire un matériau qui combine les modalités de la thérapie et de l'imagerie , ce principe de base a été appliqué dans la pathologie thyroïdienne pendant plus de 50 ans (85).Actuellement les progrès de la théranostique ont fait leur preuve dans le cancer de la prostate et dans les TNE ,cependant les application de la théranostique s'élargissent de jour en jour et passent progressivement de la recherche à l'octroi d'AMM et l'application clinique.

Historiquement, la première approche de l'imagerie et de la thérapie nucléaires pour les TNE a été le ^{111}In -DTPA-octréotide .Ce produit radiopharmaceutique utilisé pour l'imagerie gamma a été le pilier de l'imagerie nucléaire des TNE pendant de nombreuses décennies. La thérapie est également possible grâce aux électrons de Auger produits par les photons, qui endommagent l'ADN. Cependant, ce type de thérapie nécessite des doses élevés ce qui rend l'efficacité faible par rapport à la toxicité (86).Ces résultats décevants sont aussi expliqués par les propriétés physiques : parcours dans la matière limité de l'électron Auger. Une étude initial sur 50 patients avait montré qu'il y avait un bénéfice clinique ,cependant, des cas de leucémies ou syndrome myélodysplasique (SMD) ont été signalé chez les patients ayant reçu plus de

100 GBq de ^{111}In -pentetrotide. Ce traitement est encore utilisé dans certains centres aux États-Unis, principalement en raison du manque d'accessibilité aux radiotraceurs émetteurs de rayonnement bêta - (87).

Les Premiers résultats prometteurs concernant l'efficacité des analogues de la somatostatine dans le thérapie a été montré pour le Yttrium 90, mais le risque accru de néphrotoxicité potentielle a réduit son utilisation. Aujourd'hui, le radio-isotope le plus couramment administré est le ^{177}Lu , émetteur bêta- et gamma combiné. Il présente l'avantage que le composant bêta peut produire l'effet thérapeutique, tandis que le composant gamma peut être utilisé pour l'imagerie de contrôle post-thérapeutique et les études dosimétriques.

Une alternative possible au rayonnement bêta connu en utilisant Le Lutétium-177 et l'Yttrium-90 sont les radionucléides émetteurs de particules alpha :Bismuth-213 ou Actinium-225. Cette nouvelle génération de radionucléides qui est en cours de développement, offre des avantages en termes d'énergie très élevée et de faible distance de parcours, ce qui devrait théoriquement montrer une plus grande efficacité.

Il existe plusieurs radiopharmaceutiques qui ont prouvé leur efficacité sur la thérapie des TNE, cependant dans le chapitre suivant, on ne s'intéresse qu'à ceux destinés à la thérapie des TNE gastropancréatiques notamment le ^{177}Lu lutétium-DOTATATE et les radionucléides émetteurs de rayonnement α qui représentent l'avenir de la théranostique.

1-Principe :

Le principe de la théranostique dans les TNE repose sur l'expression des récepteurs membranaires de la somatostatine sur la surface cellulaire ce qui offrent la possibilité d'être ciblés par des agents moléculaires pour des fins diagnostiques et thérapeutiques . Cette approche théranostique est connue sous le nom de La thérapie aux radionucléides par récepteurs peptidiques (PRRT). Ces récepteurs comprennent SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4 et SSTR5, et les radionucléides disponibles diffèrent dans leurs affinités de liaison vers ces récepteurs, la plupart des agents ayant la plus grande affinité pour SSTR5 et surtout le SSTR2 (qui est exprimé chez plus de 90% des TNE gastro-pancréatiques).Après confirmation d'une expression élevée de SSTR avec des radiotraceurs diagnostiques ciblant les SSTR, des composés thérapeutiques radiomarqués (analogues "chauds" de la somatostatine) peuvent être administrés et vont fixer aux SSTR à la surface des cellules tumorales. Après l'internalisation dans la cellule TNE, l'irradiation β ou α du composé provoque la rupture du brin d'ADN, ce qui conduit finalement à la mort de la cellule (88).

Les composés théranostiques sont composés d'un ligand spécifique (souvent un analogue peptidique, tel que octréotate, OPS-201/OPS-202, exendin-4, etc.) qui reconnaît le récepteur ciblé, un espaceur (par exemple, l'acide aminohexanoïque (Ahx)) qui relie le ligand au chélateur (par exemple, DOTA, NODAGA, DTPA, etc.), qui à son tour est capable de complexer et de stabiliser le radio-isotope.

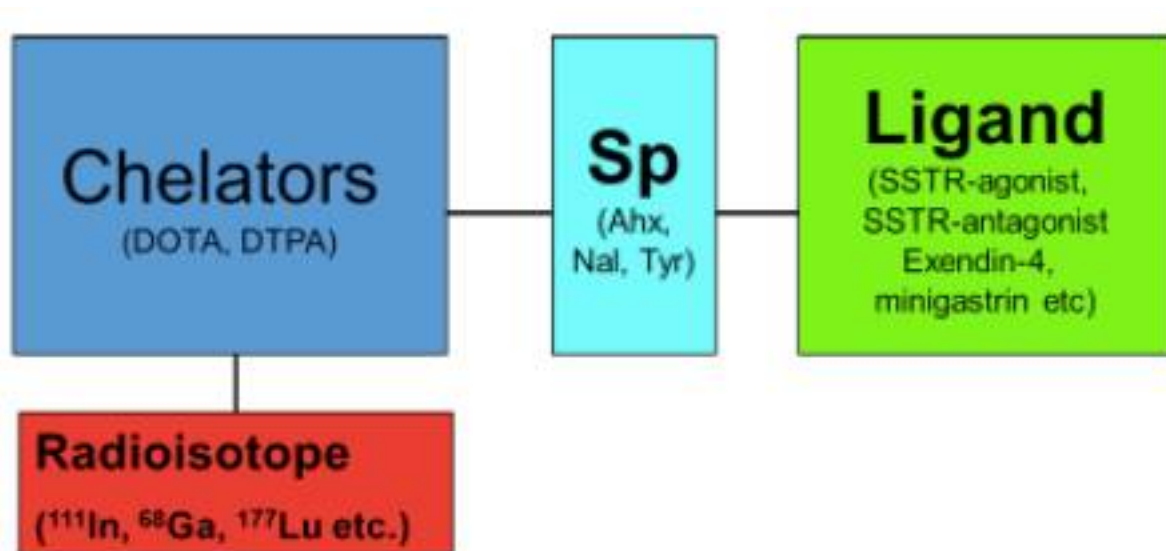


Figure 24:Construction schématique d'un composé théranostique (88).

A-177Lutétium-DOTATATE :

1-Propriétés physiques du 177Lu :

Le 177Lutecium est un radionucléide émetteur β^- et γ , avec une demi-vie de 6,73 jours. Par rapport à 90Y, le 177Lu a une énergie maximale et moyenne des particules de β plus faible (0,498 MeV et 0,133 MeV, respectivement). Cela se traduit par des profondeurs de pénétration maximale et moyenne des tissus mous de 1,7 mm et 0,23 mm respectivement, ce qui permet d'avoir un effet limité sur les tissus sains avoisinants. Le 177Lu possède deux lignes d'émission gamma principales : 113 keV (6 % d'abondance relative) et 208 keV (11 % d'abondance relative). Ces dernières propriétés du 177Lu permettent l'imagerie post-traitement et les évaluations dosimétriques (89).

L'analogue de la somatostatine qui est couplé par l'intermédiaire d'un chélateur (DOTA) au ^{177}Lu est l'octréotate (TATE), a une affinité pour les SSTR2 10 fois supérieure à celle de l'octréotide ,lui conférant une meilleure irradiation tumoral. Dans une étude, l'utilisation de l'octréotate a entraîné une radioactivité intra-tumorale plus élevée que celle de l'octréotide, avec une absorption comparable dans les organes normaux, y compris les reins, la rate et le foie (90).

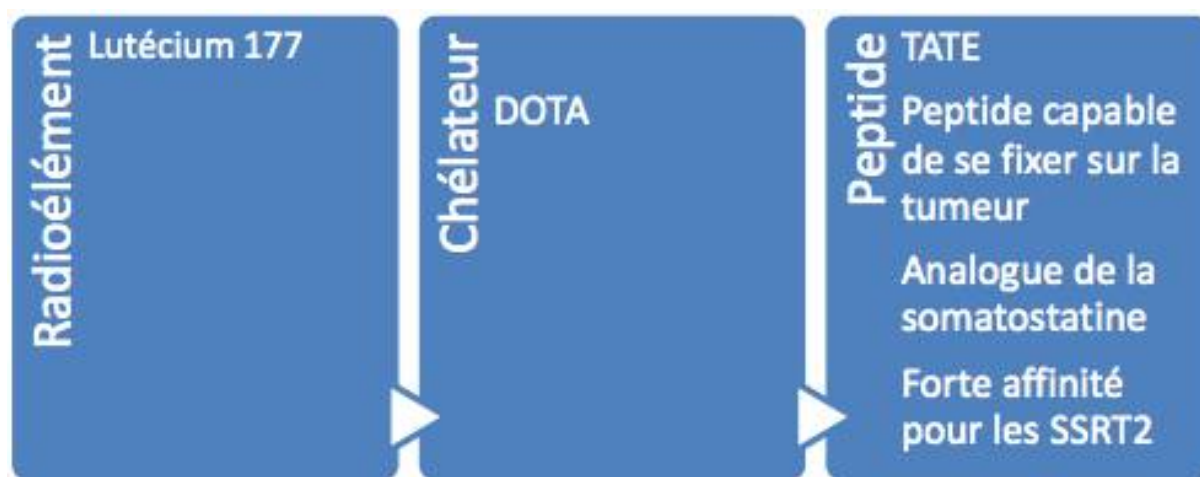


Figure 25:LUTATHERA : ^{177}Lu -DOTATATE (91)

2-Approbation du ^{177}Lu dans le monde :

Lutathera® (^{177}Lu lutétium-DOTATATE) a été approuvé en janvier 2018 en Amérique par la Food and Drug Administration (FDA) et en septembre 2017 en Europe par l'Agence européenne des médicaments (EMA) en tant que premier produit radiopharmaceutique pour la PRRT(thérapie aux radionucléides par récepteurs peptidiques) dans les TNE gastro-entéro-pancréatiques progressives y compris ceux qui dérivent de l'intestin antérieur, moyen et postérieur(92).

Cette approbation revient principalement à la publication des résultats de l'essai clinique de phase 3 NETTER-1 en octobre 2017. L'essai incluait 229 patients, l'objectif était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du 177Lu-Dotatate chez des patients atteints de TNE bien différenciée de l'intestin moyen (grade 1 et 2), métastatique ou localement avancée. Toutes les tumeurs étaient en progression sous analogue de la somatostatine à dose standard et devaient surexprimer les récepteurs de la somatostatine. Les patients étaient randomisés entre le 177Lu-Dotatate plus octréotide LP 30 mg *versus* octréotide LP à 60mg seul. Le 177Lu-Dotatate était utilisé à la dose de 7,4 GBq toutes les 8 semaines pour 4 injections. L'objectif principal de l'étude était la survie sans progression (SSP) (93). Les résultats de l'essai sont affichés dans le tableau suivant.

	Nombre de patient	Taux de survie sans progression a 20 mois	Taux de réponse objective	Nombre de décès	Toxicité
Lutathéra + octréotide 30 mg	n=116	65,2%	18%	14	Neutropénie 1% Thrombocytopénie 2% Lymphopénie 9%
Octréotide 60 mg	n=113	10,8%	3%	26	0%

Tableau V: Résultats de la phase 3 de l'étude NETTER-1 sur le 177Lu.

Le Lutathera montre un bénéfice significatif sur la durée de survie sans progression ainsi qu'un meilleur taux de réponse. La survie global et à long terme seront évaluée respectivement en 2021 et 2025.

3-Indications et sélection de patient:

Pour tous les patients sujets à recevoir la thérapie par Lutathera®, l'ENET (European neuroendocrine tumor society), a publié récemment des recommandations concernant des critères d'inclusion :

- Les TNE bien différenciées (G1/G2) inopérables/métastatiques
- Les TNE bien différenciées G3 peuvent aussi être inclus s'ils montrent une absorption suffisante à l'imagerie
- Une Absorption suffisante de la tumeur à l'imagerie (défini comme l'absorption de la tumeur > foie) +/- FDG PET/CT ne présentant pas de sites d'absorption discordants.
- Réserves de moelle osseuse suffisantes (toxicité hématologique de grade 1 ou 2 généralement acceptable)
- La clearance de la créatine >50 ml/min
- Score de Karnofsky >50 ou score ECOG 1 ou 2 (94)

4-Préparation du patient :

La préparation du patient comprend un protocole de protection rénale grâce aux acides aminés (lysine ,arginine) selon les recommandations conjointes de l'AIEA, de l'EANM et du SNMMI.

Plusieurs schémas d'acides aminés pendant 1 ou 3 jours et de 25g ou 50 g ont été recommandés . Quel que soit le type de protocole, il doit être commencé 30 à 60 minutes avant l'administration du radio-peptide et doit être poursuivi pendant 4 heures(ils diminuent de 40 % la fixation rénale). L'addition du Gélofusine est recommandé pour réduire davantage la dose de rayonnement

absorbée par les reins , cependant, des réactions allergiques ont suscité des inquiétudes . Les paramètres vitaux doivent être surveillés pendant la perfusion de Gélofusine .

Pour les analogues de la somatostatine de longue durée d'action, le retrait doit se faire 4 a 6 semaines avant la première injection de Lu177, et pendant au moins 24 heures pour les formulations à courte durée d'action, car ils pourraient interférer avec la fixation des récepteurs. Le schéma thérapeutique est le suivant : trois à cinq cycles d'activité de 5,55-7,4 GBq avec un intervalle de temps de 6 à 12 semaines . Les protocoles de traitement standard actuels exigent le confinement des patients dans des services hospitaliers spécialisés pendant 1 à 3 jours après chaque administration (95).

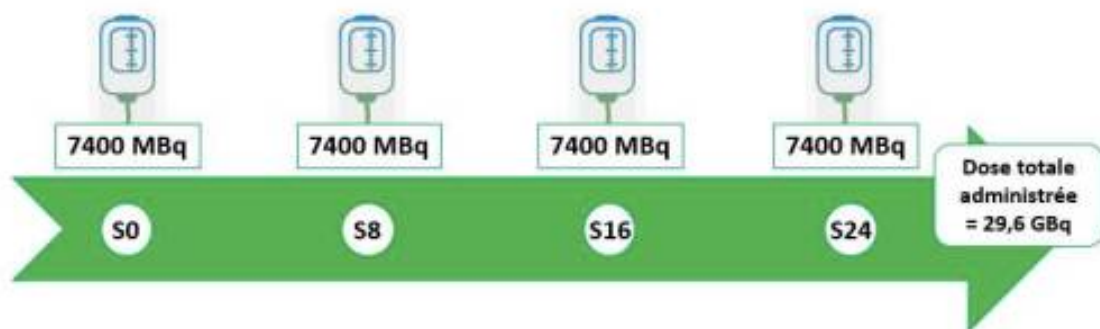


Figure 26: - Lutathera® : schéma thérapeutique (96)

La prémédication antiémétique et la surveillance hémodynamique et clinique (crise carcinoïde, vomissements, surcharge volumique) sont aussi recommandé.

Des analyses biologiques M-1; J0 ; M+1 puis les 3 mois qui suivent la dernière cure, puis tous les 6 mois (effets indésirables retardés) sont recommandés, elles comprennent :

- ALAT, ASAT, albuminémie, bilirubinémie et taux de prothrombine
- Clairance de la créatinine
- NFS, Plaquettes

5-Toxicité :

Les organes les plus touchés sont la moelle osseuse et les reins . Les reins sont généralement l'organe limitant la dose, le radiopeptide est excrété au niveau rénal puis réabsorbé dans les tubules proximaux (45) et donc retenu dans le parenchyme rénal. La moelle osseuse est irradiée à partir du radio-peptide circulant et aussi à partir de l'irradiation du radio-peptide absorbé dans les métastases osseuses.

L'effet secondaire subaigu le plus fréquent survenant dans les 4 à 6 semaines suivant le traitement, est la toxicité hématologique (pancytopénie).

La protection rénale peut être assurée par l'administration de lysine et d'arginine par voie intraveineuse avant le traitement par ^{177}Lu qui réduit la réabsorption du radiopeptide (inhibition compétitive) mais provoque également des nausées et, occasionnellement, des vomissements(94). Avec une protection adéquate des acides aminés rénaux, une toxicité rénale de grade 3-4 se produit chez <3% des patients. Il n'existe actuellement aucune forme de myéloprotection disponible et des cas myélodysplasiques et de leucémies ont été signalés (97).

Les effets indésirables les plus souvent rencontrés sont :

- Nausées et vomissements.
- Douleurs abdominales (après 10 % des administrations).
- Perte temporaire de cheveux chez 60% des patients.
- Toxicité hématologique de grade 3/4 (<15% des patients).
- Crises hormonales dues à la libération de substances bioactives <1% (94).

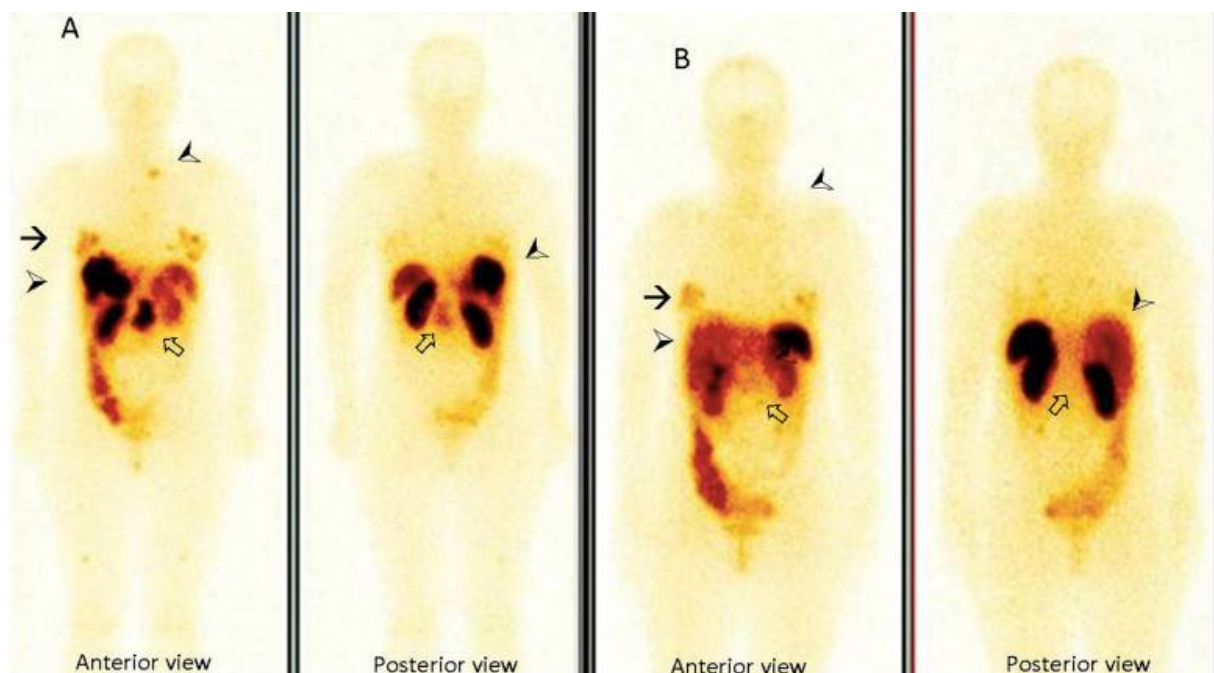


Figure 27: Scintigraphies à l' ^{111}In -pentétréotide réalisées 4 mois avant (A) et 12 mois après (B) 4 cycles de 7,4 GBq de ^{177}Lu -DOTATATE chez une patiente de 56 ans présentant une TNE pancréatique métastatique hépatique, mammaire bilatérale (confirmation par biopsie) et ganglionnaire sus-claviculaire. Ces figures montrent une bonne réponse thérapeutique au niveau hépatique, ganglionnaire sus-claviculaire et de la tumeur primitive pancréatique avec persistance de métastases résiduelles au niveau mammaire (98).

Malgré le succès du ^{177}Lu -DOTATATE, les patients rechutent en moyenne 2 à 3 ans après le début du traitement. De nombreuses stratégies sont à l'étude pour tenter d'améliorer et d'optimiser l'efficacité de la PRRT, certaines de ces stratégies comprennent des traitements intra-artériels (pour mieux cibler les métastases hépatiques), l'utilisation de la dosimétrie pour assurer un dosage adéquat de la tumeur, la combinaison du ^{177}Lu -DOTATATE et de ^{90}Y pour cibler à la fois les petites et les grandes tumeurs, l'utilisation de la chimiothérapie comme radiosensibilisateur de la PRRT, l'utilisation d'antagoniste des récepteurs de la somatostatine (SSTR) au cours de la PRRT (qui a une plus grande affinité de liaison avec le récepteur de la somatostatine) et la thérapie ciblée par particules alpha (99).

B- Les radionucléides émetteurs de rayonnement α

La thérapie ciblée par les radionucléides utilisant des isotopes émetteurs alpha combinés à des vecteurs de ciblage spécifiques à la maladie (anticorps ou peptides) a le potentiel de traiter les tumeurs en délivrant une source de rayonnement cytotoxique directement aux cellules ciblées. La courte portée et la forte cytotoxicité dû à l'énergie élevée des particules alpha entraînent la destruction des cellules tumorales avec un effet très limité sur les tissus sains. En raison de ce potentiel, le développement de produits radiopharmaceutiques émetteurs de particules alpha pour la thérapie alpha ciblée (TAT) est un domaine actif de la recherche médicale dans le monde entier (100).

1-Propriétés physiques

Les particules alpha ont une énergie élevée allant de 5 à 9 MeV et une très courte portée de 40 à 100 μm . La gamme de la particule α est donc équivalente à l'épaisseur de 1 à 3 cellules de largeur. En raison de la courte portée

thérapeutique, l'accumulation intracellulaire de la particule alpha est préférable pour assurer une plus grande chance d'endommager le noyau de la cellule cible. Le transfert d'énergie linéaire (TEL) est un terme utilisé dans le domaine des rayonnements ionisants pour décrire l'énergie transférée par une particule ionisante traversant la matière, par unité de distance, elle est très élevée pour les particules alpha (80-100keV/ μ m), ce qui attribue une plus grande probabilité de rupture de double brin d'ADN (et donc la mort cellulaire) par rapport aux particules β qui ont une faible TEL (probabilité de rupture de double brin multipliée par "20") (99).

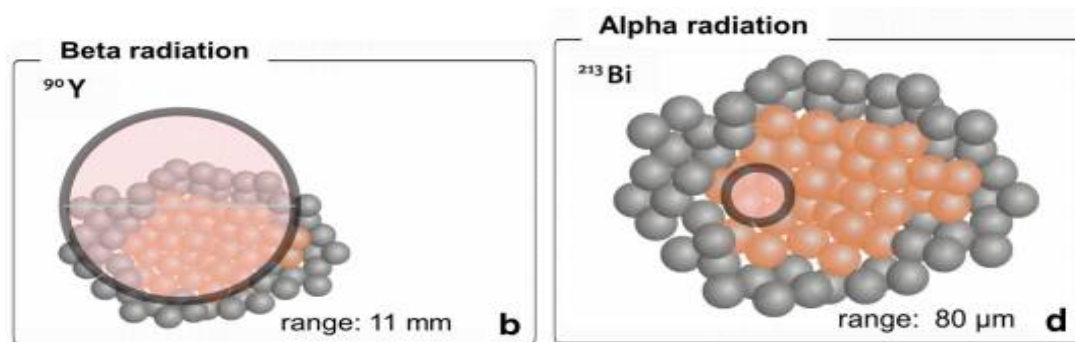


Figure 28: La portée tissulaire des émetteurs alpha (à peu près 80 μ m) est environ deux diamètres de cellules. La portée tissulaire moyenne de l'émetteur bêta ^{90}Y (11 mm) est d'environ 75 diamètres cellulaires. Ainsi, les émetteurs alpha produisent moins de rayonnement "cross-fire" sur les tissus normaux environnants (101).

En raison des problèmes de disponibilité et de production, de demi-vie, de coût et de capacité à les incorporer chimiquement et de manière stable dans un vecteur approprié, seuls quelques radionucléides sont médicalement pertinents et disponibles pour une utilisation clinique potentielle.

Les deux principaux radionucléides thérapeutiques utilisés dans la TAT préclinique et clinique des récepteurs de la somatostatine (SSR) sont le ^{213}Bi et le ^{225}Ac .

Le ^{225}Ac est un émetteur alpha à durée de vie relativement longue, ($T_{1/2}=9,9$ jours). Il se désintègre via une cascade de six radionucléides de courte durée de vie jusqu'au ^{209}Bi . La voie de désintégration prédominante du ^{225}Ac produit quatre particules alpha avec des énergies allant de 5,8 à 8,4 MeV et un trajet dans les tissus de l'ordre de 47 à 85 μm . De plus, la cascade comprend deux désintégrations bêta d'énergie maximale de 1,6 et 0,6 MeV. Les co-émissions gamma utiles pour l'imagerie in vivo sont générées dans le trajet de désintégration de ^{225}Ac à partir de la désintégration de ^{221}Fr et ^{213}Bi . Sa longue demi-vie et les multiples particules alpha générées dans la chaîne de désintégration font du ^{225}Ac un radionucléide particulièrement cytotoxique.

Le ^{213}Bi a une courte demi-vie de 45 minutes et peut être produit à partir d'un générateur de $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$, mais cette courte demi-vie nécessiterait une radiopharmacie sur place pour le produire. Le ^{213}Bi a été marqué avec succès avec des peptides DOTA d'une pureté $>99\%$ dans des études précliniques et cliniques (99,102). Le principal mécanisme de désintégration du ^{213}Bi est la désintégration initiale β à une énergie de 435keV, suivie presque instantanément de la désintégration alpha avec une énergie moyenne de 8,3MeV. L'imagerie post-thérapeutique du ^{213}Bi est possible, sur la base de l'émission de rayonnement γ provenant de la désintégration bêta initiale.

2-Études cliniques utilisant l' ^{225}Ac et le ^{213}Bi dans thérapie les TNE :

Le potentiel de l'alpha thérapie dans les tumeurs neuroendocrines à l'aide de DOTATOC marqué au ^{213}Bi et ^{225}Ac a été étudié avec succès in vitro et dans des études précliniques sur des animaux.

L'efficacité du TAT dans les études précliniques a incité le groupe de l'université de médecine de Heidelberg en Allemagne à étudier la TAT sur le plan clinique, la première étude sur des humains a été publiée en 2014(99).

Cette première expérience humaine avec le ^{213}Bi -DOTATOC a décrit le traitement de sept patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées progressives avec des métastases hépatiques réfractaires au traitement par ^{90}Y -DOTATOC ou ^{177}Lu -DOTATOC. Cette étude a montré des données prometteuses avec une rémission partielle des métastases, et des effets secondaires favorables : la toxicité rénale chronique était modérée et la toxicité hématologique était moins prononcée qu'avec les thérapies β (103).

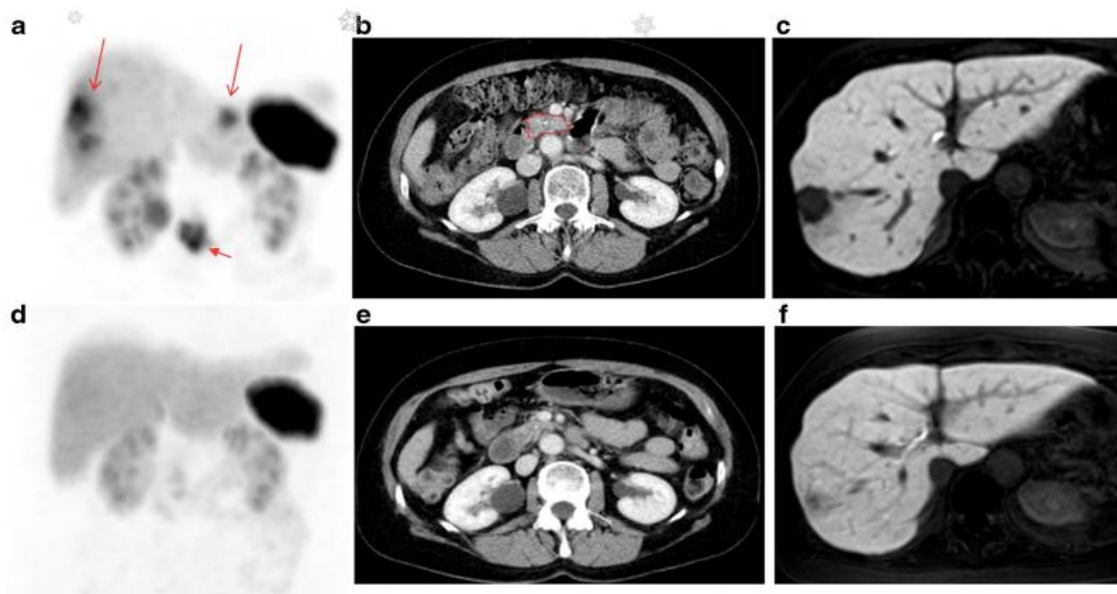


Figure 29: Patient n°5 de l'étude: avant le traitement (a-c) et après trois cycles de ^{213}Bi -DOTATOC (d-f) à une dose de 4 GBq. **a** Image de PET-CT au ^{68}Ga -DOTATOC montrant des métastases hépatiques résiduelles résistantes aux émetteurs β (flèches longues) et la tumeur primaire pancréatique (flèche courte). **b** Image de Scanner C+ avec la tumeur primaire délimitée en rouge. **c** Image d'IRM hépatique qui montre des métastases en noir entouré d'un parenchyme sains. **(d-f)** Après trois cycles de ^{213}Bi -DOTATOC à une dose de 4 GBq, les lésions ont diminué sur l'image PET (**d**) et l'image CT (**e**), Également sur l'image d'IRM (**f**), la lésion résiduelle a presque disparu, comme le montre la prise contraste homogène du parenchyme hépatiques (101).

Les auteurs ont poursuivi ce travail et résument leur dernières expériences dans une revue de littérature(101). Sur un totale de 25 patients ,21 ont reçu un traitement intra artériel dans l'artère nourricier de la tumeur, tandis que quatre patients ont reçu des injections intraveineuses soit une activité cumulée de 2,6 à 21 GBq de ^{213}Bi -DOTATOC. Ils concluent qu'une thérapie α ciblée peut offrir une option de traitement supplémentaire et précieuse aux patients réfractaires à la thérapie aux émetteurs β . À l'heure actuelle, il n'existe pas d'autres études cliniques publiées sur le TAT des TNE.

Lors de la conférence de la Société européenne des tumeurs neuroendocriniennes (ENETS) en 2018, les résultats du traitement de 10 patients atteints de tumeurs neuroendocriniennes métastatiques progressives, réfractaires au traitement par ^{177}Lu -DOTATATE, ont été présentés. Un à deux cycles (en moyenne 1,2) de ^{213}Bi ou ^{225}Ac -DOTATOC ont été effectués. Huit semaines après la thérapie, la PET/CT au ^{68}Ga -DOTANOC a montré chez 60% des patients une réduction allant jusqu'à 40% du volume tumoral cible. Les effets secondaires ont été légers, seuls des cas de toxicité hématologique de grade 1 et 2 ont été observés (103) .

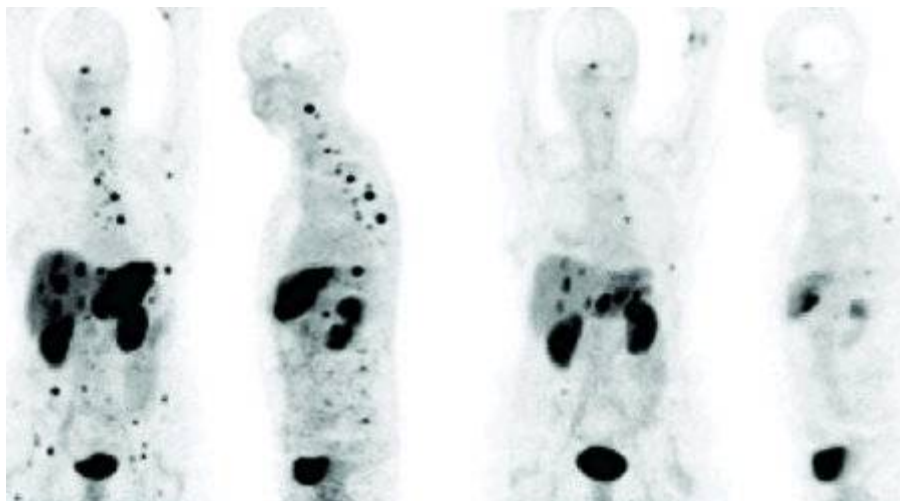


Figure 30:Réponse au traitement par Bi-123 DOTANOC observée chez des patients présentant des tumeurs résistantes à un traitement antérieur par l'yttrium-90 et le lutétium-177. L'image ci-dessus montre la diminution des lésions hépatiques et des métastases osseuses après un traitement avec 11 GBq de Bi-123 DOTANOC. *Images de SNM*

Les résultats de la TAT dans les TNE sont très prometteurs, elle donne notamment la possibilité de traiter les patients réfractaires aux émetteurs β . Le nombre limité de publications sur l'efficacité, la toxicité ,et la tolérance à long terme nécessite une évaluation future dans un groupe plus large de patients.

C-PRRT perspectives futures

Le champ d'application du PRRT s'élargit, grâce à l'introduction de nouveaux agents de SSTR et le développement de nouveaux radionucléides. En outre, les indications cliniques de la PRRT pourraient s'étendre au fur et à mesure que les résultats des essais cliniques sont publiés, de meilleures données concernant son rôle actuel dans le traitement des TNE et son potentiel de combinaison avec d'autres thérapies vont émerger. Ces domaines sont décrits ci-dessous.

1-SSTR antagonistes :

Plus récemment, des antagonistes des SSTR ont été développés et entrent en usage clinique. Ils présentent l'avantages d'avoir une meilleure absorption des tumeurs que les agonistes.

Un antagoniste nommé JR11 a été développé comme traceur PET marqué au ^{68}Ga à l'aide du chélateur NODAGA (^{68}Ga -OPS202) et comme agent thérapeutique marqué au ^{177}Lu à l'aide du chélateur DOTA. Un essai clinique de phase 1/2 comparant le ^{68}Ga -OPS202 au ^{68}Ga -DOTATOC PET-CT a montré que l'antagoniste était moins bien absorbé que le ^{68}Ga -DOTATOC dans les tissus sains du foie, pancréas et le tractus gastro-intestinal, mais que son absorption était similaire dans les lésions malignes, ce qui améliorerait considérablement le contraste des lésions.

Les investigations cliniques préliminaires avec le ^{177}Lu DOTA-JR-11, ont montré une absorption de 1,7 à 10,6 fois plus élevée que celle obtenue avec le ^{177}Lu -DOTATATE, de plus, la rétention rénale des antagonistes des SSTR est plus faible.

Ces caractéristiques signifient que PRRT avec des antagonistes des SSTR pourrait présenter des avantages significatifs par rapport à les agonistes. Des études supplémentaires visant à évaluer le dosage optimal et le schéma de traitement sont actuellement en cours (94).

2-Thérapie des récepteurs peptidiques aux chimio-radionucléides

PRCRT :

La PRRT a également évolué avec la combinaison d'analogues de somatostatine marqués à ^{90}Y et ^{177}Lu et la chimiothérapie, appelée thérapie des récepteurs peptidiques aux chimioradionucléides (PRCRT). Les agents chimiothérapeutiques, en particulier ceux qui ont des effets radiosensibilisants, tels que le 5-Fluorouracile (5-FU) et son prodrogue, la capécitabine, ont été combinés à la PRRT. Une étude portant sur la perfusion combinée de 5-FU et de ^{177}Lu -DOTATATE a révélé des taux de réponse et de toxicité similaires à ceux de la PRRT seule. Une étude de phase 2 évaluant la capécitabine avec le Lu- 177 -octreotate chez 33 patients a démontré une régression ou une stabilisation radiologique chez 94% d'entre eux sans augmentation significative de la toxicité, la survie à 1 et 2 ans était de 91 et 88% respectivement.

Bien qu'apparemment sûr et efficace, il n'existe actuellement aucune donnée confirmant la supériorité de la PRCRT par rapport à la PRRT. Par conséquent, l'utilisation de l'PRCRT plutôt que de l'PRRT seule pourrait être plus appropriée pour les personnes ayant des TNE de haut grade, la survie plus courte associée à ces tumeurs signifie que les avantages potentiels de la chimiothérapie sont plus susceptibles de l'emporter sur les risques (104).

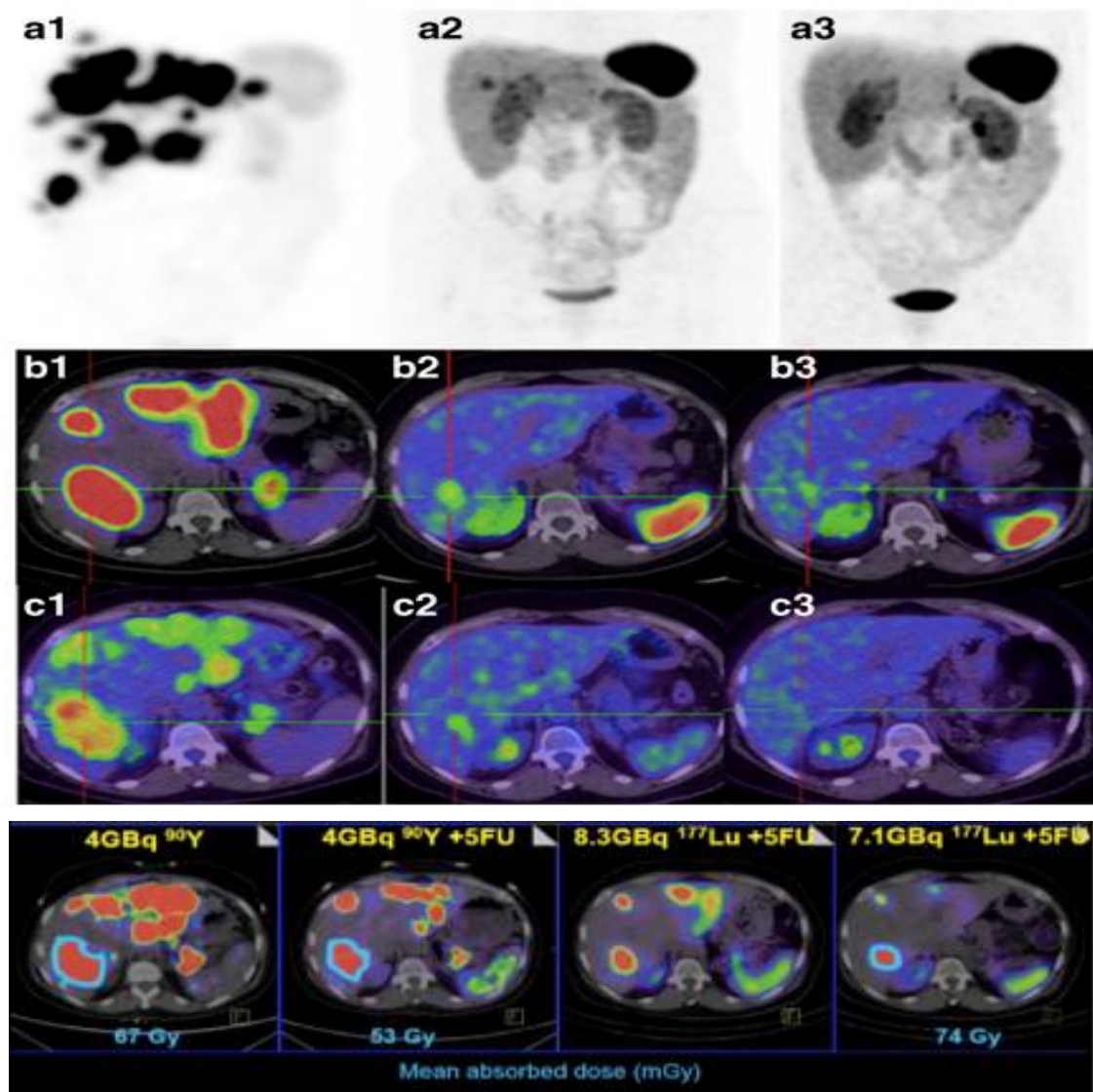


Figure 31: Rangée du haut : SPECT/CT à l'octreoscan (A1) ; images PET/CT à 68Ga-DOTATATE après traitement(A2, 3). Rangée du milieu (B1-3) : Images fusionnées transaxiales. Rangée inférieure (C1-3) : images fusionnées transaxiales PET/CT 18F-FDG. Il s'agit d'une femme de 54 ans atteinte de TNE pancréatique avec métastases hépatiques , une biopsie de la lésion hépatique a suggéré une tumeur G1 (Ki 67 de 1-2 %) mais elle a développé une maladie rapidement progressive sur CT concordant avec une forte affinité pour le FDG ,ce qui est conforme avec le comportement d'une tumeur de haut grade. La PRRT a été jugée appropriée sur la base d'une expression élevée de SSTR et a été administrée comme traitement initial au choix du patient (images A1, B1, C1 avant la PRRT). Elle a reçu deux cycles de 90Y-DOTATATE et deux cycles de 177Lu-DOTATATE avec une chimiothérapie concomitante de 5FU. L'imagerie à 3 mois après la PRCRT (A2, B2, C2) a montré une réponse spectaculaire et presque complète à la fois sur la PET au 68Ga-DOTATATE et au FDG. La réponse majeure a été maintenue jusqu'à 20 mois après le dernier suivi, sans aucun traitement intermédiaire (A3, B3, C3) (105)



Conclusion



Les tumeurs neuroendocrines TNE représentent un défi diagnostique considérable car leur présentation clinique est non spécifique, variable, et généralement tardive, souvent au stade de métastases hépatiques.

Dans Notre travail, nous avons rapporté l'actualité de l'imagerie moléculaire dans le diagnostic et la P.E.C des Tumeurs neuroendocrines. Les radiopharmaceutiques sont de plus en plus adaptés selon le type tumoral ,cela permet une meilleure caractérisation et une meilleure approche de la tumeur. Le 68 Ga représente le radionucléide de choix pour l'imagerie des récepteurs de la somatostatine, le 18F-FDG et le 18F-DOPA ont aussi démontré leurs utilités dans les tumeurs peu différenciées de bas grade et les tumeurs de l'intestin moyen respectivement.

La recherche et les progrès de la théranostique et de la médecine personnalisée en oncologie s'élargissent de jour en jour, et les résultats prometteurs en beta voir alpha thérapies, pourraient même dépasser la chirurgie dans un futur proche, et surtout augmenter la survie et le confort des patients. La seule et véritable contrainte reste le prix considérable ces procédures.



Résumés



Résumé

Titre : Apport actuel de l'imagerie moléculaire "SPECT-CT et PET-CT" ,du diagnostic au théranostic nucléaire «Applications au tumeurs neuroendocrines»

Auteur : ELKABBAJ OMAR.

Directeur de thèse : PR. N BEN RAIS.

Mots clés : Imagerie moléculaire – Radiopharmaceutique – diagnostic -Théranostic – TNE.

Les tumeurs neuroendocrines TNE représentent un défi diagnostique considérable car leur présentation clinique est non spécifique, variable, et généralement tardive, souvent au stade de métastases hépatiques. L'octreoscan, premier radio pharmaceutique à prouver son efficacité dans le diagnostic des TNE, a été depuis longtemps le Goldstandard de l'imagerie des TNE. Il est de moins en moins utilisé depuis l'introduction du Ga68, qui dispose d'avantages tel qu'une meilleure sensibilité, une meilleure résolution spatiale, une irradiation moindre pour le patient, et une durée d'examen plus courte font que l'imagerie PET au 68Ga, lorsqu'elle est disponible, sera préférée à la scintigraphie à l'Octreoscan. Aussi l'imagerie aux récepteurs de la somatostatine est primordiale pour sélectionner les patients candidats à la PRRT. Le 18F-FDG, qui est de loin le radiotraceur le plus utilisé en imagerie PET a aussi prouvé son efficacité pour le diagnostic des TNE, Il doit être indiqué pour les tumeurs de haut grade G3, ou de grade intermédiaire avec un indice ki 67 >10 % ,il est à signaler que sa positivité est de mauvais pronostic. Le 18F-DOPA connu depuis longtemps pour l'évaluation du syndrome parkinsonien, a démontré aussi son utilité non négligeable, pour le diagnostic des TNE, il doit être indiqué en premier intention pour les tumeurs bien différenciées de l'intestin moyen, mais aussi dans les TNE bien différenciées négatives à l'imagerie des récepteurs de la somatostatine.

La thérapie ciblée sur les récepteurs de la somatostatine est un exemple parfait du concept de la théranostique en médecine nucléaire. Les émetteurs de particules α présentent des avantages potentiels par rapport aux radio-isotopes à particules β , en raison de la haute énergie et de la courte portée tissulaire. L'expérience clinique avec le TAT ainsi que l'utilisation des antagonistes des SST et l'inclusion de la chimiothérapie dans la PRRT ont montré des résultats très prometteurs, cependant ces données sont très limitées et doivent faire l'objet de recherches futures.

Summary

Title: Current contribution of molecular imaging "SPECT-CT and PET-CT" from diagnosis to nuclear theranostics "Application to neuroendocrine tumors".

Author: ELKABBAJ OMAR.

Thesis director: PR.N BEN RAIS.

Keywords: Molecular imaging - Radiopharmaceuticals - Diagnostics - Theranostics – TNE.

Neuroendocrine tumors (NET) represent a considerable diagnostic challenge due to their non-specific clinical presentation, variable, and generally late, often at the stage of liver metastasis. Octreoscan, the first radiopharmaceutical to prove its efficacy in the diagnosis of NET, has long been the gold standard in NET imaging. Its use has been declining since the introduction of Ga68, which has advantages such as better sensitivity, better spatial resolution, less irradiation for the patient, shorter examination time compared to the Octreoscan, making 68Ga PET imaging, when available, preferable to Octreoscan scintigraphy. Also, Somatostatin receptor imaging is essential for the selection of PRRT candidate patients. 18F-FDG, which is by far the most widely used radiotracer in PET imaging, its effectiveness has also been proved in the diagnosis of NET. It should be indicated for high grade G3 tumors, or intermediate grade tumors with a Ki-67 >10%, and its positivity indicates poor prognosis. 18F-DOPA, long known for the evaluation of Parkinson's syndrome, has also demonstrated its significant usefulness in the diagnosis of NET. It should be prescribed as first-line diagnostic test for well-differentiated tumors of the midgut and also in well-differentiated NET negative to somatostatin receptor imaging.

Somatostatin receptor targeted therapy is a perfect example of the theranostics concept in nuclear medicine. Particle emitters α have potential advantages over particle radioisotopes β , due to their high energy and short tissue range. Clinical experience with TAT as well as the use of TSS antagonists and the inclusion of chemotherapy in PRRT have shown very promising results, however these data are very limited and need further research.

الملخص

العنوان: أهمية التصوير الجزيئي في تشخيص وعلاج أورام الغدد الصم العصبي

المؤلف: القباچ عمر

مديرة الأطروحة: الأستاذة إبن الرايس نزهة

الكلمات الأساسية : أورام الغدد الصم العصبي-قائمة مشعة-- التصوير الجزيئي-ثيرانوستيك التشخيص

تمثل أورام الغدد الصماء العصبية NET تحديًا تشخيصيًا كبيرًا لأن عرضها السريري غير محدد، متغير ومتأخر بشكل عام ، وغالبًا ما يكون في مرحلة النقائل الكبدية. يعد Octreoscan ، أول فحص راديوي صيدلاني يثبت فعاليته في تشخيص NET ، ويعتبر منذ فترة طويلة المعيار الذهبي لتصويرها . إلا ان استخدامه قل بشكل كبير منذ إدخال 68Ga ، والذي يقدم مزايا حساسية و دقة مكانية أفضل ، تشيع أقل للمريض ، ووقت فحص أقصر، مما يجعل، في حال توفره، افضل من فحص Octreoscan. يعد التصوير بمستقبلات السوماتوستاتين ضروريًا لاختيار المرضى المرشحين لـ PRRT. يعتبر F-FDG18 إلى حد بعيد أكثر الأدوية المشعة استخدامًا في التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني ، كما أثبتت فعاليته في تشخيص NET. ويجب إعتماده في حالة أورام G3 عالية الدرجة أو متوسطة الدرجة بمؤشر $ki\ 67 > 10\%$ ، وتجدر الإشارة إلى أن إيجابية التشخيص تمثل توقعات طبية سيئة. F-DOPA18 ، المستخدم منذ فترة طويلة في تقييم متلازمة باركنسون ، أثبت أيضًا فائدته المهمة في تشخيص NET ، يجب وصفه كوسيلة تشخيص أولية للأورام المتميزة جيدًا في المعى المتوسط، و كذلك في NET متباينة جيداً و سلبية على تصوير مستقبلات السوماتوستاتين.

يُعد العلاج الموجه لمستقبلات السوماتوستاتين مثالاً نموذجياً لمفهوم ثيرانوستيك في الطب النووي. تتمتع بواغث الجسيمات α بمزايا محتملة افضل مقارنة مع النظائر المشعة للجسيمات β ، نظرًا لطاقتها العالية وقصر نطاق اختراق الأنسجة. أظهرت التجربة السريرية مع TAT وكذلك استخدام مضادات SST وإدراج العلاج الكيميائي في PRRT نتائج واعدة للغاية ، ولكن هذه البيانات محدودة وتتطلب مزيدًا من الأبحاث.



Bibliographie



- [1] Chatal JF, Le Bodic MF, Kraeber-Bodéré F, Rousseau C, Resche I. Nuclear medicine applications for neuroendocrine tumors. *World J Surg.* nov 2000;24(11):1285-9.
- [2] Swiss Medical Weekly - Molecular imaging for neuroendocrine tumours [Internet]. [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: <https://smw.ch/article/doi/smw.2019.20017>
- [3] Ravindran Girija A, Balasubramanian S. Theragnostic potentials of core/shell mesoporous silica nanostructures. *Nanotheranostics.* 2019;3(1):1-40.
- [4] de Herder WW, Rehfeld JF, Kidd M, Modlin IM. A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* janv 2016;30(1):3-17.
- [5] Marincola P, Liu EH. History of Neuroendocrine Tumors. In: Yalcin S, Öberg K, éditeurs. *Neuroendocrine Tumours* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015 [cité 14 nov 2020]. p. 7-21. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-45215-8_2
- [6] Leotlela PD, Jauch A, Holtgreve-Grez H, Thakker RV. Genetics of neuroendocrine and carcinoid tumours. *Endocr Relat Cancer.* déc 2003;10(4):437-50.
- [7] Tumeurs-neuroendocrines-Dr-Bonnet-Chambery_dec2016.pdf [Internet]. [cité 24 nov 2020]. Disponible sur: http://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/Documents%203C/Formations-pro_Savoie-Belley/2016/Tumeurs-neuroendocrines-Dr-Bonnet-Chambery_dec2016.pdf

- [8] Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*. 2004;80 Suppl 1:3-7.
- [9] Kilickap S, Hayran KM. Epidemiology of Neuroendocrine Tumors. In: Yalcin S, Öberg K, éditeurs. *Neuroendocrine Tumours* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015 [cité 15 nov 2020]. p. 23-33. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-45215-8_3
- [10] Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, Bax N, Breen DJ, Caplin ME, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut*. janv 2012;61(1):6-32.
- [11] Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 15 févr 2003;97(4):934-59.
- [12] Kaemmerer D, Posorski N, Hommann M, Baum RP, Hörsch D. [Hereditary syndromes of neuroendocrine tumours]. *Zentralbl Chir*. août 2014;139(4):415-27.
- [13] M V, R D, P C. La néoplasie endocrinienne multiple de type 1 : mise au point après le congrès de l'ENETS 2019: Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Development after the ENETS 2019 Congress [Internet]. Vol. 80 Suppl 1, *Annales d'endocrinologie*. Ann Endocrinol (Paris); 2019 [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31606058/>

- [14] Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2012;97(9):2990-3011.
- [15] Chittiboina P, Lonser RR. Von Hippel-Lindau disease. *Handb Clin Neurol.* 2015;132:139-56.
- [16] Varshney N, Kebede AA, Owusu-Dapaah H, Lather J, Kaushik M, Bhullar JS. A Review of Von Hippel-Lindau Syndrome. *J Kidney Cancer VHL.* 2017;4(3):20-9.
- [17] Anderson JL, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol.* 2015;132:75-86.
- [18] Cimino PJ, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol.* 2018;148:799-811.
- [19] Zandomeni MR, Chahdi Beltrame M, de Santibañes M, Mazza O, Pekolj J, de Santibañes E, et al. Major and Minor Duodenal Papilla Neuroendocrine Tumors in Type 1 Neurofibromatosis: Case Report. *J Gastrointest Cancer.* mars 2018;49(1):71-4.
- [20] Chaouki S, Elarqam L, Atmani S, Bouharrou A, Hida M. La sclérose tubéreuse de Bourneville : à propos de 11 observations. *J Pédiatrie Puériculture.* 1 oct 2008;21(7):305-10.
- [21] Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia N Y N.* 5 nov 2017;19(12):991-1002.

- [22] Kim JY, Hong S-M, Ro JY. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. *Ann Diagn Pathol.* août 2017;29:11-6.
- [23] Classification des tumeurs neuroendocrines pancréatiques : nouveautés introduites par la classification OMS 2017 des tumeurs des organes endocrines et perspectives - EM consulte [Internet]. [cité 20 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1184711/classification-des-tumeurs-neuroendocrines-pancrea>
- [24] Scott AT, Howe JR. Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *J Oncol Pract.* 2018;14(8):471-82.
- [25] Goede AC, Caplin ME, Winslet MC. Carcinoid tumour of the appendix. *Br J Surg.* nov 2003;90(11):1317-22.
- [26] Gluckman CR, Metz DC. Gastric Neuroendocrine Tumors (Carcinoids). *Curr Gastroenterol Rep.* 12 mars 2019;21(4):13.
- [27] Anderson CW, Bennett JJ. Clinical Presentation and Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am.* avr 2016;25(2):363-74.
- [28] de Herder WW, Niederle B, Scoazec J-Y, Pauwels S, Kloppel G, Falconi M, et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology.* 2006;84(3):183-8.
- [29] Aggarwal S, Nand N, Damle N, Godara R, Kumar R. Insulinoma Presenting with Neuropsychiatric Symptoms. *J Assoc Physicians India.* juin 2017;65(6):95-6.

- [30] Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med*. 27 avr 1995;332(17):1144-52.
- [31] Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, Herder WW de, Kaltsas G, Komminoth P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):98-119.
- [32] Hain E, Coriat R, Dousset B, Gaujoux S. [Management of gastrinoma]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. nov 2016;45(11):986-91.
- [33] John AM, Schwartz RA. Glucagonoma syndrome: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. déc 2016;30(12):2016-22.
- [34] Soga J, Yakuwa Y. Somatostatinoma/inhibitory syndrome: a statistical evaluation of 173 reported cases as compared to other pancreatic endocrinomas. *J Exp Clin Cancer Res CR*. mars 1999;18(1):13-22.
- [35] Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. oct 2010;21 Suppl 7:vii65-71.
- [36] Lips CJM, Lentjes EGWM, Höppener JWM. The spectrum of carcinoid tumours and carcinoid syndromes. *Ann Clin Biochem*. nov 2003;40(Pt 6):612-27.

- [37] de Celis Ferrari ACR, Glasberg J, Riechelmann RP. Carcinoid syndrome: update on the pathophysiology and treatment. Clinics [Internet]. 2018 [cité 23 nov 2020];73(Suppl 1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6096975/>
- [38] d'Herbomez M, Coppin L, Bauters C, Rouaix-Emery N, Carnaille B, Do Cao C. Biomarkers of neuroendocrine tumors. Ann Biol Clin (Paris). nov 2016;74(6):669-79.
- [39] Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. août 2015;26(8):1604-20.
- [40] Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Endocr Relat Cancer. oct 2011;18 Suppl 1:S17-25.
- [41] Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G, Gross D, Grossman A, Jensen RT, et al. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Biochemical Markers. Neuroendocrinology. 2017;105(3):201-11.
- [42] A molecular imaging primer: modalities, imaging agents, and applications - PubMed [Internet]. [cité 1 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22535898/>

- [43] Jr KJ, N O, Wj H, Pf L, Wl R. The Humongotron--a scintillation-camera transaxial tomograph. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 1 avr 1977;18(4):381-7.
- [44] Seo Y, Aparici CM, Hasegawa BH. Technological Development and Advances in SPECT/CT. Semin Nucl Med. mai 2008;38(3):177.
- [45] Utsunomiya D, Shiraishi S, Imuta M, Tomiguchi S, Kawanaka K, Morishita S, et al. Added Value of SPECT/CT Fusion in Assessing Suspected Bone Metastasis: Comparison with Scintigraphy Alone and Nonfused Scintigraphy and CT. Radiology. 1 janv 2006;238(1):264-71.
- [46] Townsend DW. Combined PET/CT: the historical perspective. Semin Ultrasound CT MR. août 2008;29(4):232-5.
- [47] Beuthien-Baumann - 2018 - PET-Basics.pdf.
- [48] Netgen. Le scanner PET-CT: nouvel outil d'imagerie moléculaire [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 3 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2490/23947>
- [49] Mannheim JG, Schmid AM, Schwenck J, Katiyar P, Herfert K, Pichler BJ, et al. PET/MRI Hybrid Systems. Semin Nucl Med. 2018;48(4):332-47.
- [50] Payolla FB, Massabni AC, Orvig C. Radiopharmaceuticals for diagnosis in nuclear medicine: a short review. Eclética Quím. 4 juill 2019;44(3):11-9.

- [51] Willowson KP. Production of radionuclides for clinical nuclear medicine. Eur J Phys. juin 2019;40(4):043001.
- [52] Bombardieri E, Ambrosini V, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Del Vecchio S, et al. 111In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging. juill 2010;37(7):1441-8.
- [53] Mure A, Lebtahi R, Labriolle-Vaylet C, Askienazy S. Imagerie des récepteurs de la somatostatine dans les tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques. [Internet]. undefined. 1998 [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: /paper/Imagerie-des-r%C3%A9cepteurs-de-la-somatostatine-dans-Mure-Lebtahi/b81c283eac7ed88c554293ba3c492b31fe46270c
- [54] Calzada M, Keller I, Potier L, Gaura-Schmidt V, Maurel G, Kiffel T, et al. Médecine nucléaire et imagerie multimodalités des tumeurs endocrines. Médecine Nucl. août 2010;34(8):444-50.
- [55] BUMED_T_2015_LUPORSI_MARIE.pdf [Internet]. [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUMED_T_2015_LUPORSI_MARIE.pdf
- [56] de Herder et al. - 2006 - Somatostatin receptor imaging for neuroendocrine t.pdf.
- [57] Toumi A, Arab A, Ayachi N, Guezguez M. Comparaison entre deux dérivés de l'octréotide pour la scintigraphie des récepteurs à la somatostatine. Médecine Nucl. mai 2018;42(3):162-3.

- [58] Tektrotyd_FI_fr.pdf [Internet]. [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: http://www.medeo.ch/view/data/6393/Tektrotyd_FI_fr.pdf
- [59] Artiko V, Afgan A, Petrović J, Radović B, Petrović N, Vlajković M, et al. Evaluation of neuroendocrine tumors with 99mTc-EDDA/HYNIC TOC. Nucl Med Rev. 2016;19(2):99-103.
- [60] CT-16023_TEKTROTYD_PIC_INS_Avis2_CT16023.pdf [Internet]. [cité 12 déc 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16023_TEKTROTYD_PIC_INS_Avis2_CT16023.pdf
- [61] de Beco V, Le Bars D, Scherrmann J-M. Le fluor 18 en radiopharmacie. Ann Pharm Fr. janv 2008;66(1):60-5.
- [62] Article: The value of FDG-PET CT scans to evaluate bone marrow in haemato-oncological conditions (full text) - September 2019 - NJM [Internet]. [cité 11 déc 2020]. Disponible sur: http://www.njmonline.nl/article_ft.php?a=2136&d=1405&i=228
- [63] Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA, et al. Procedure Guideline for Tumor Imaging with. :11.
- [64] Kuruva et al. - PET in Evaluation of Neuroendocrine Tumors.pdf [Internet]. [cité 18 déc 2020]. Disponible sur: https://s3.amazonaws.com/rdcms-snmml/files/production/public/ACNM/010_PET%20in%20neuroendocrine%20tumors%20for%20Spotlights%20with%20Simin%20edits%207-27-15.pdf

- [65] Kayani I, Bomanji JB, Groves A, Conway G, Gacinovic S, Win T, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using 68Ga-DOTATATE (DOTA-DPhe1,Tyr3-octreotate) and 18F-FDG. *Cancer*. juin 2008;112(11):2447-55.
- [66] Abgral R, Leboulleux S, Déandreis D, Aupérin A, Lumbroso J, Dromain C, et al. Performance of (18)fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for high Ki67 ($\geq 10\%$) well-differentiated endocrine carcinoma staging. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2011;96(3):665-71.
- [67] Howe JR. The Supporting Role of 18FDG-PET in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Ann Surg Oncol*. juill 2015;22(7):2107-9.
- [68] blanchet2012.pdf.
- [69] Santhanam P, Taïeb D. Role of 18 F-FDOPA PET/CT imaging in endocrinology. *Clin Endocrinol (Oxf)*. déc 2014;81(6):789-98.
- [70] 2018_MONTAZ-ROSSET_Marie-Soline.pdf.
- [71] Koopmans K, Ziekenhuis M, Eshuis S, Brouwers A. 18F DOPA PET/CT in Neuroendocrine Tumours and in Presynaptic Dopaminergic Deficits. :9.
- [72] Balogova S, Talbot J-N, Nataf V, Michaud L, Huchet V, Kerrou K, et al. 18F-Fluorodihydroxyphenylalanine vs other radiopharmaceuticals for imaging neuroendocrine tumours according to their type. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juin 2013;40(6):943-66.

- [73] Treglia G, Cocciolillo F, Di Nardo F, Poscia A, de Waure C, Giordano A, et al. Detection rate of recurrent medullary thyroid carcinoma using fluorine-18 dihydroxyphenylalanine positron emission tomography: a meta-analysis. *Acad Radiol.* oct 2012;19(10):1290-9.
- [74] Luster M, Karges W, Zeich K, Pauls S, Verburg FA, Dralle H, et al. Clinical value of 18-fluorine-fluorodihydroxyphenylalanine positron emission tomography/computed tomography in the follow-up of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* mai 2010;20(5):527-33.
- [75] Treglia G, Castaldi P, Villani MF, Perotti G, de Waure C, Filice A, et al. Comparison of 18F-DOPA, 18F-FDG and 68Ga-somatostatin analogue PET/CT in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* avr 2012;39(4):569-80.
- [76] American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* juin 2009;19(6):565-612.
- [77] Yakemchuk et al. - 2012 - PETCT using 18F-FDOPA provides improved staging o.pdf.
- [78] Lussey Lepoutre C, Hindié E, Montravers F, Detour J, Ribeiro M-J, Taïeb D, et al. The current role of 18F-FDOPA PET for neuroendocrine tumor imaging. *Médecine Nucl.* 1 févr 2016;40.

- [79] Chomet M, Cross T, Géraudie B, Chipan A-S, Talbot J-N, Nataf V. Gallium-68 : considérations pratiques pour le succès des applications cliniques au sein d'un service de médecine nucléaire. Médecine Nucl. sept 2014;38(4):229-34.
- [80] Virgolini et al. - 2010 - Procedure guidelines for PETCT tumour imaging wit.pdf [Internet]. [cité 18 déc 2020]. Disponible sur: https://www.eanm.org/publications/guidelines/gl_Ga68DOTA.pdf
- [81] Hofman et al. - 2015 - Somatostatin Receptor Imaging with 68 G.pdf [Internet]. [cité 18 déc 2020]. Disponible sur: https://med.emory.edu/departments/radiology/clinical_divisions/nuclear-medicine/documents/dotatate-review-radiographics-2015-35-500-516.pdf
- [82] Hofmann M, Maecke H, Börner R, Weckesser E, Schöffski P, Oei L, et al. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand (68)Ga-DOTATOC: preliminary data. Eur J Nucl Med. déc 2001;28(12):1751-7.
- [83] Maxwell JE, Howe JR. Imaging in neuroendocrine tumors: an update for the clinician. Int J Endocr Oncol. 2015;2(2):159-68.
- [84] Hennrich U, Benešová M. [68Ga]Ga-DOTA-TOC: The First FDA-Approved 68Ga-Radiopharmaceutical for PET Imaging. Pharmaceuticals. mars 2020;13(3):38.
- [85] levine2017.pdf.

- [86] Mittra ES. Neuroendocrine Tumor Therapy: ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE. Am J Roentgenol. août 2018;211(2):278-85.
- [87] Lee ST, Kulkarni HR, Singh A, Baum RP. Theranostics of Neuroendocrine Tumors. Visc Med. 2017;33(5):358-66.
- [88] Werner RA, Weich A, Kircher M, Solnes LB, Javadi MS, Higuchi T, et al. The theranostic promise for Neuroendocrine Tumors in the late 2010s - Where do we stand, where do we go? Theranostics. 29 nov 2018;8(22):6088-100.
- [89] Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, Pavel ME, Baum RP, Hörsch D, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging. mai 2013;40(5):800-16.
- [90] Comparison of [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate and [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotide: which peptide is preferable for PRRT? - PubMed [Internet]. [cité 2 janv 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16847654/>
- [91] Deruyter-Pierre E. SÉMINAIRE ONCOMEL DU MARDI 26 MARS 2019. :19.
- [92] Filippi L, Chiaravalloti A, Schillaci O, Cianni R, Bagni O. Theranostic approaches in nuclear medicine: current status and future prospects. Expert Rev Med Devices. 2 avr 2020;17(4):331-43.

- [93] PR.TOUGERON DAVID. NETTER 1 : enfin la validation de la radiothérapie métabolique dans les TNE bien différenciés du grêle [Internet]. [cité 26 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/gastroscoop/netter-1-enfin-la-validation-de-la-radiotherapie-metabolique-dans-les-tne-bien>
- [94] Pencharz D, Gnanasegaran G, Navalkissoor S. Theranostics in neuroendocrine tumours: somatostatin receptor imaging and therapy. *Br J Radiol.* nov 2018;91(1091):20180108.
- [95] Kim K, Kim S-J. Lu-177-Based Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Advanced Neuroendocrine Tumors. *Nucl Med Mol Imaging.* juin 2018;52(3):208.
- [96] Dupire C. Radiothérapie interne vectorisée par ¹⁷⁷Lu-Dotatate des tumeurs neuroendocrines au CHU de Bordeaux: retour d'expérience et étude des débits de dose des patients. :129.
- [97] van der Zwan WA, Bodei L, Mueller-Brand J, de Herder WW, Kvols LK, Kwekkeboom DJ. GEP-NETs UPDATE: Radionuclide therapy in neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol.* janv 2015;172(1):R1-8.
- [98] Bournaud C, Kelly A, Hindié E, Tenenbaum F, Faivre-Chauvet A, Courbon F, et al. Peptide receptor radionuclide therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): From literature to practice. *Médecine Nucl.* févr 2017;41(1):42-54.

- [99] Navalkissoor S, Grossman A. Targeted Alpha Particle Therapy for Neuroendocrine Tumours: The Next Generation of Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Neuroendocrinology*. 2019;108(3):256-64.
- [100] Robertson AKH, Ramogida CF, Schaffer P, Radchenko V. Development of ²²⁵Ac Radiopharmaceuticals: TRIUMF Perspectives and Experiences. *Curr Radiopharm*. déc 2018;11(3):156-72.
- [101] Kratochwil C, Giesel FL, Bruchertseifer F, Mier W, Apostolidis C, Boll R, et al. ²¹³Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. nov 2014;41(11):2106-19.
- [102] Kratochwil C, Giesel FL, Bruchertseifer F, Mier W, Apostolidis C, Boll R, et al. ²¹³Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. nov 2014;41(11):2106-19.
- [103] Kunikowska J, Królicki L. Targeted α -Emitter Therapy of Neuroendocrine Tumors. *Semin Nucl Med*. mars 2020;50(2):171-6.
- [104] Pencharz D, Gnanasegaran G, Navalkissoor S. Theranostics in neuroendocrine tumours: somatostatin receptor imaging and therapy. *Br J Radiol*. 12 sept 2018;91(1091):20180108.

- [105] Kong G, Callahan J, Hofman MS, Pattison DA, Akhurst T, Michael M, et al. High clinical and morphologic response using ^{90}Y -DOTA-octreotate sequenced with ^{177}Lu -DOTA-octreotate induction peptide receptor chemoradionuclide therapy (PRCRT) for bulky neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mars 2017;44(3):476-89.
- [106] Dupire C. Radiothérapie interne vectorisée par ^{177}Lu -Dotatate des tumeurs neuroendocrines au CHU de Bordeaux: retour d'expérience et étude des débits de dose des patients. :129

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 le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 59

سنة : 2021

أهمية التصوير الجزيئي في تشخيص وعلاج أورام الغدد الصم العصبي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيد عمر القباچ

المزاد في 25 يوليوز 1995 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : أورام الغدد الصم العصبي؛ قائمة مشعة؛ التصوير الجزيئي؛
ثيرانوستيك؛ التشخيص

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة ومشرفة

السيدة نزهة بن الرايس عواد
أستاذة في الطب النووي

عضو

السيد عماد غفير

أستاذ في الطب النووي

عضو

السيدة زبيدة البرنوصي

أستاذة في علم التشريح الدقيق

عضو

السيد حفيد حاشي

أستاذ في الجراحة العامة والسرطانية