

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

**Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen**

Faculté des Sciences - Département de Physique



**MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES**

Présenté par :

**CHOUKCHOU BRAHAM LABIBA**

Pour l'obtention du diplôme de **Master en Physique Médicale**

**La radiothérapie interne vectorisée dans le traitement  
antalgique des métastases osseuses**

**Au service de médecine nucléaire du CHU de Tlemcen**

**Soutenu le 14 Décembre 2016, devant le jury :**

**Président : Pr. LASRI Boumediene**

Faculté des Sciences, Tlemcen

**Examineur : Dr. ZENAGUI Nawel**

Faculté de Médecine, Tlemcen

**Examineur : Dr. DERRAGUI Chahida**

Faculté de Médecine, Tlemcen

**Encadreur : Dr. MEDJAHDI Abdelkader**

Faculté de Médecine, Tlemcen

**Année Universitaire : 2015/2016**

## **Introduction générale**

La dissémination métastatique osseuse est une complication rencontrée dans de nombreuses pathologies néoplasiques, les plus fréquemment impliquées étant les cancers du sein et de la prostate.

On estime que la douleur constitue le symptôme majeur chez 75% des sujets en dissémination osseuse.

La prise en charge des patients éprouvant une douleur osseuse métastatique nécessite une approche multidisciplinaire et fait appel à l'analgésie, la radiothérapie, la chirurgie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, aux radioisotopes et aux bisphosphonates.

La douleur a un impact considérable sur la qualité de vie des patients, leurs niveaux d'autonomie et leurs activités quotidiennes. Jusqu'à 80% des patients ainsi traités rapportent une amélioration subjective. Néanmoins, l'apparition de sites secondaires multiples, associés à des douleurs dont la localisation peut être imprécise ou varier dans le temps, limite l'utilisation de la radiothérapie externe locale.

La médecine nucléaire repose sur l'utilisation d'isotopes radioactifs à des fins diagnostiques et thérapeutiques, La thérapie par radionucléides se caractérise par la délivrance sélective de doses de rayonnements à des tissus cibles.

### **Objectifs principales:**

Connaitre la pratique de radiothérapie métabolique au service de médecine nucléaire du CHU de Tlemcen.

### **Objectifs secondaires :**

Evaluer le respect des règles de radioprotection au cours de l'utilisation de la radiothérapie métabolique dans le traitement antalgique des métastases osseuse.

### **Problématique :**

Quels est la position de l'utilisation de la radiothérapie métabolique dans le traitement antalgique des métastases osseuse dans la prise en charge des patients au CHU de Tlemcen ?

### **Hypothèse :**

La radiothérapie métabolique s'inscrit dans démarche thérapeutique multidisciplinaire.

## 1.1. Définition des rayonnements ionisants

Un rayonnement particulaire ou électromagnétique est ionisant lorsqu'il est susceptible d'arracher des électrons de la matière.

Pour cela, il est nécessaire que l'énergie individuelle des particules ou des photons soit supérieure à l'énergie de liaison minimale des électrons du milieu considéré. <sup>[2]</sup>

## 1.2. Classification des rayonnements ionisants

Les rayonnements ionisants sont de 2 types avec les caractéristiques suivantes :

- Particules chargées :  $e^-$ ,  $\beta^-$ ,  $\beta^+$ ,  $p^+$ ,  $\alpha^{++}$ .

La Pénétration (attraction) de la particule incidente dans la matière, a pour conséquence un transfert direct de l'énergie, Se sont des particules directement ionisantes.

- Particules non chargées :  $X$ ,  $\gamma$  et neutrons.

La Pénétration (sans attraction) de la particule incidente dans la matière, a pour conséquence un transfert indirect de l'énergie, Se sont des particules indirectement ionisantes (**figure 1.1**).

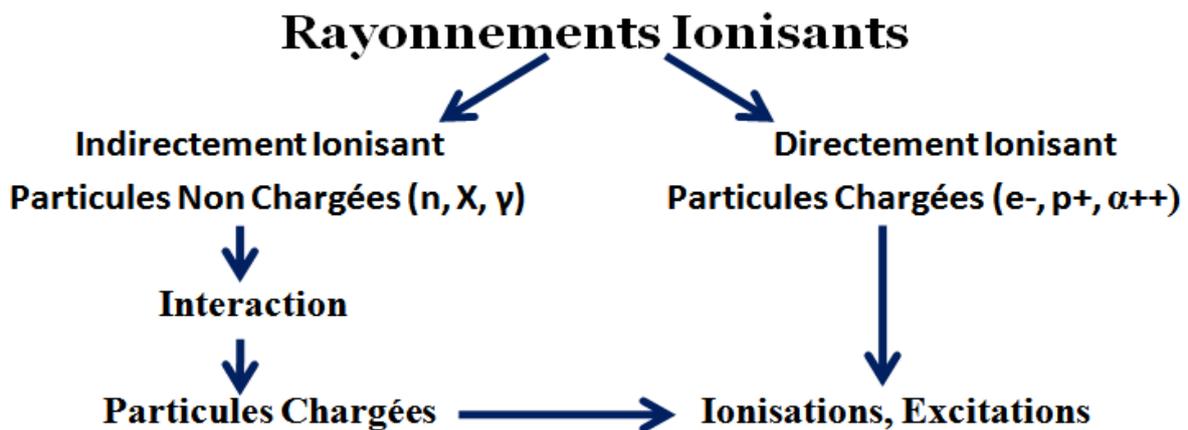
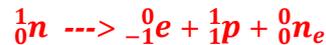


Figure 1.1 : Classification des rayonnements ionisants.

## 1.3. La radioactivité

### 1.3.1. La désintégration $\beta^-$

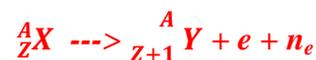
Elle s'écrit de la manière suivante:



Il s'agit de l'émission à partir d'un neutron ( ${}^1_0n$ ):

- d'un électron ( ${}^{-1}_0e$ ) aussi appelé particule  $\beta^-$
- d'un proton ( ${}^1_1p$ ) pour équilibrer les charges
- d'un antineutrino électronique ( ${}^0_0n_e$ ) en raison des lois de conservation de l'énergie, de la quantité de mouvement et de la charge électrique. L'antineutrino est une particule de masse infiniment petite et neutre

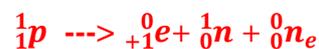
Le noyau se transforme donc de la manière suivante:



C'est une radioactivité produite par l'interaction faible. [3]

### 1.3.2. La désintégration $\beta^+$

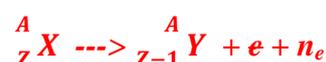
Elle s'écrit de la manière suivante:



Il s'agit de l'émission à partir d'un proton:

- d'un anti-électron ( ${}^{+1}_0e$ ) aussi appelé positon ou  $\beta^+$
- d'un neutron ( ${}^1_0n$ )
- d'un neutrino électronique ( ${}^0_0n_e$ )

Le noyau se transforme donc de la manière suivante:



C'est une radioactivité produite par l'interaction faible. [3]

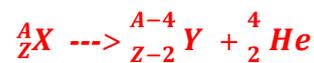
### 1.3.3. L'émission $\alpha^{++}$

C'est le mode de désintégration que subissent les noyaux lourds (exemple:  ${}_{84}^{210}\text{Po}$ ).

Elle s'écrit de la manière suivante:



Il s'agit de l'émission de 2 protons et de 2 neutrons qui correspond au noyau d'hélium ou particule  $\alpha$ . Le noyau se transforme donc de la manière suivante:



L'émission des particules alpha est d'autant plus énergétique que la période du radionucléide est courte.

### 1.3.4. La désexcitation $\gamma$

La plupart des désintégrations engendrent des noyaux "fils" qui ne sont pas au niveau énergétique le plus bas. Ces noyaux sont dans un état excité ( ${}^A_Z\text{X}^*$ )

Les réarrangements de la structure du noyau qui en découlent correspondent donc à une désexcitation nucléaire.

Elle s'écrit de la manière suivante:



Il s'agit d'un rayonnement électromagnétique que l'on appelle rayonnement gamma ou photon gamma ( ${}^0_0\gamma$ ).

C'est une radioactivité produite par l'interaction électromagnétique.

## 1.4. Interaction des rayonnements avec la matière

### 1.4.1. Interaction des particules chargées avec la matière

#### 1.4.1.1. Interaction des électrons avec la matière

Les électrons sont des particules légères porteuses d'une charge électrique élémentaire, négative pour les négatons et positive pour les positons. Les électrons en mouvement dans un milieu matériel perdent leur énergie cinétique au cours d'interactions avec les atomes du milieu traversé. Deux cas de figures peuvent se présenter : les électrons agissent soit avec les électrons des atomes constituant le milieu, soit avec leur noyau.

Dans le cas d'une interaction électron-électron, on parlera de collision. Il en existe deux types: l'ionisation et l'excitation; dans le cas d'une interaction électron-noyau, on parlera de freinage.

#### a. Cas de l'interaction électron-électron

Deux cas de figures peuvent se présenter :

##### ✓ L'ionisation

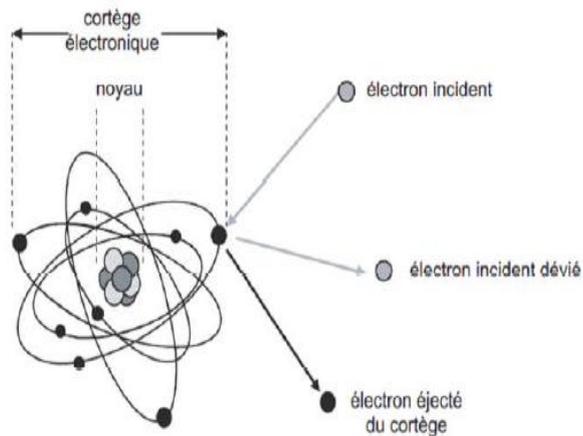
L'énergie transférée par l'électron incident est supérieure à l'énergie de liaison de l'électron atomique. Ce dernier est donc expulsé de l'atome. Lors d'une ionisation, l'énergie cédée par l'électron incident est généralement faible par rapport à son énergie cinétique totale. On en déduit qu'il faudra un grand nombre d'interactions avant que l'électron n'ait épuisé toute son énergie cinétique, et qu'il s'arrête dans la matière (**figure 1.2**).

Dans le cas où l'électron incident est un négaton, il est impossible après l'interaction de le différencier de l'électron atomique expulsé. Par convention, c'est celui qui possède la plus grande énergie cinétique qui est considéré comme étant l'électron incident. <sup>[2]</sup>

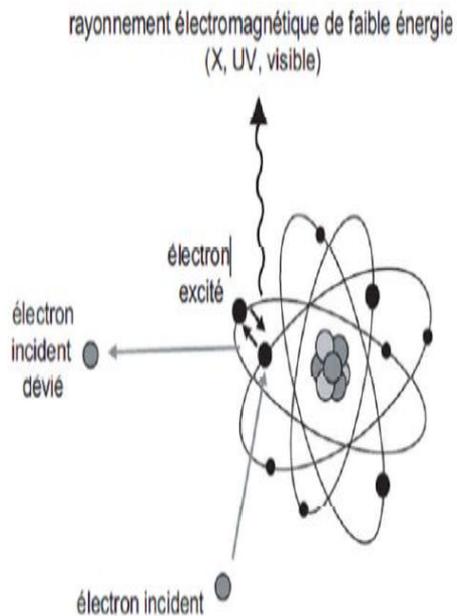
##### ✓ L'excitation

Dans ce cas, l'énergie transférée est exactement égale à la différence entre les énergies de liaison de deux couches électroniques. L'électron atomique saute sur une orbite correspondant à une couche électronique moins liée, on dit qu'il est excité (**figure 1.3**). Cet électron va chercher à retrouver son niveau énergétique de départ. Lors de son retour à sa couche originelle, de l'énergie est libérée sous la forme d'un photon dont la valeur d'énergie

dépendra de la différence entre les deux niveaux énergétiques. On parle de réarrangement du cortège électronique. Ce phénomène s'observe également dans le cas d'une ionisation où il aboutit généralement à une émission en cascade de rayonnements électromagnétiques et/ou électroniques de faibles énergies. [2]



**Figure 1.2 : L'ionisation.**



**Figure 1.3 : L'excitation.**

## **b. Cas de l'interaction électron-noyau**

Plus rarement, les électrons incidents peuvent interagir avec les noyaux des atomes de la substance traversée. Ils subissent l'influence du champ coulombien du noyau : ils sont alors déviés et cèdent une partie de leur énergie au noyau. Cela se manifeste par un ralentissement ou freinage. L'énergie perdue est émise sous la forme de rayonnements X, dits de freinage.

Ce phénomène n'est important que dans le cas d'électrons de forte énergie traversant une matière constituée d'atomes lourds (numéro atomique Z élevé).

### **1.4.2. Interaction des particules chargées lourdes avec la matière**

Les processus de ralentissement des particules  $\alpha$  dans la matière s'effectuent par ionisation ou par excitation. Leur charge électrique et leur masse plus élevées que celles des électrons font que la probabilité d'interaction avec les noyaux atomiques (freinage) est très faible. Leur trajectoire est pratiquement rectiligne et très courte. Ainsi, on peut considérer que portée et parcours sont identiques. L'ordre de grandeur du parcours des particules  $\alpha$  dans l'air est de quelques centimètres. Le parcours dans les tissus mous sera très petit : de l'ordre de quelques dizaines de micromètres. Il sera donc facile de se protéger de ce type de rayonnement dans le cas d'une exposition externe. Ainsi une simple feuille de papier est suffisante pour arrêter les particules  $\alpha$  d'énergies voisines de 6 MeV émises par les sources radioactives. <sup>[2]</sup>

### **1.4.3. Interaction des rayonnements électromagnétiques avec la matière**

Du à leur absence de masse, les rayonnements électromagnétiques (REM) sont très pénétrants dans la matière. Cela veut donc dire que leurs interactions avec la matière ont un caractère rare ou aléatoire par rapport à celles des particules chargées que l'on qualifie souvent d'interactions obligatoires. De ce fait, leur parcours sera très important : de l'ordre de plusieurs centaines de mètres dans l'air.

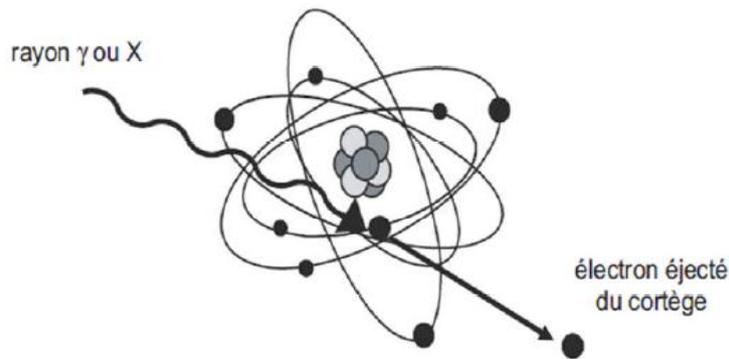
Les REM vu leur caractère. Lors de leurs interactions, ils mettent en mouvement des électrons, lesquels vont ioniser la matière selon les phénomènes d'ionisation et d'excitation. Dans la gamme d'énergie (de 0 à quelques MeV), nous nous limiterons aux trois processus d'interactions suivants entre les REM et la matière :

- L'effet photoélectrique.
- L'effet Compton.
- L'effet de production de paires.

#### 1.4.3.1. Effet photoélectrique

Le rayonnement incident transfère toute son énergie à un électron atomique de la substance traversée ; celui-ci est alors expulsé de son atome avec une certaine énergie cinétique

Les effets photoélectriques correspondent donc à des ionisations des couches électroniques très liées (K ou L) des atomes qui se réorganisent en émettant des rayonnements secondaires électromagnétiques X ou électroniques (**figure 1.4**).



**Figure 1.4 : L'effet photoélectrique.**

#### 1.4.3.2. Effet Compton

L'énergie du REM incident est partagée entre l'électron atomique avec lequel ce rayonnement a interagi et un rayonnement électromagnétique diffusé.

Ce phénomène assimilable à une diffusion est d'autant plus probable que l'énergie de liaison de l'électron atomique est faible ; au contraire de l'effet photoélectrique, l'effet Compton (**figure 1.5**) concerne les électrons atomiques appartenant à des couches électroniques peu liées. <sup>[2]</sup>

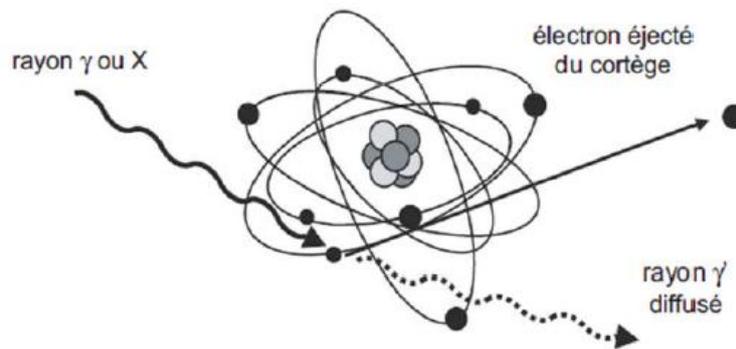


Figure 1.5 : L'effet Compton.

### 1.4.3.3. Effet de production de paires

Cet effet résulte de l'interaction d'un rayonnement électromagnétique avec les noyaux des atomes de la substance traversée. Le rayonnement incident disparaît et donne naissance à un positon et un négaton (**figure 1.6**). L'énergie nécessaire pour obtenir la matérialisation de cette paire est égale à 1,022 MeV; au-dessous de cette valeur, la réalisation de cet effet est énergétiquement impossible, au-dessus l'excédent d'énergie ( $E_\gamma - 1,022\text{MeV}$ ) apparaît sous forme d'énergie cinétique du positon et du négaton. Il apparaît donc que les rayonnements électromagnétiques, grâce aux trois effets que nous venons de décrire, créent (paire positon-négaton) ou mettent en mouvement (photoélectron, électron Compton) des électrons qui vont ioniser la matière. C'est la raison pour laquelle on les qualifie de rayonnements indirectement ionisants. <sup>[2]</sup>

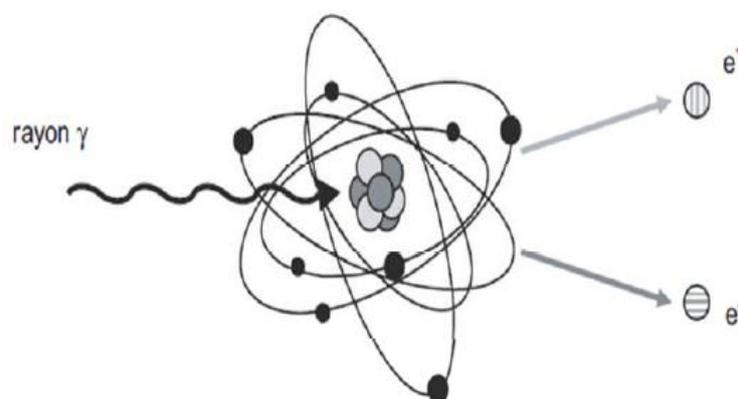


Figure 1.6 : Création de paires.

## 1.5. Utilisation thérapeutique des rayonnements ionisants

La médecine nucléaire regroupe toutes les utilisations de radioéléments en sources non scellées à des fins de diagnostic ou de thérapie.

### 1.5.1. Traceurs usuels

La radiothérapie métabolique vise à administrer un radiopharmaceutique émetteur de rayonnements ionisants qui délivrera une dose importante à un organe cible dans un but curatif ou palliatif.

Certaines thérapies nécessitent une administration limitée de radioéléments (< 740 MBq).

Elles consistent par exemple à traiter :

- l'hyperthyroïdie par administration d'iode-131.
- les douleurs des métastases osseuses d'un cancer par le strontium-89 ou le samarium-153
- la polyglobulie par le phosphore-32.
- les traitements des articulations grâce à des colloïdes marqués à l'yttrium-90 ou au rhénium-186.

D'autres thérapies requièrent la mise en œuvre d'activités beaucoup plus importantes. C'est le cas du traitement de certains cancers thyroïdiens après intervention chirurgicale. <sup>[4]</sup>

### 1.5.2. Nouveaux traceurs

Dans le domaine de la radiothérapie interne, les recherches s'orientent vers la mise en œuvre de nouveaux radionucléides émetteurs bêta (cuivre-67, ou lutétium-177) ou alpha (astate-211, bismuth-213, radium-223 ou actinium-225), ainsi que de nouveaux vecteurs associés à des radionucléides déjà utilisés (anticorps marqué par l'yttrium-90 en radio-immunothérapie).

Au cours de l'année 2006, pour la première fois en France un radionucléide émetteur alpha, le radium-223, a été utilisé à des fins thérapeutiques, dans le cadre d'un essai clinique visant à évaluer son efficacité dans le traitement des douleurs des métastases osseuses. <sup>[4]</sup>

## 1.6. Effets biologiques des rayonnements ionisants

Les effets biologiques des rayonnements ionisants sur l'organisme dépendent de leur nature, de la dose reçue, du temps et du mode d'exposition. Certains tissus et organes sont particulièrement radiosensibles (moelle osseuse, cristallin, thyroïde, gonades...).

On classe deux types d'effets biologiques :

### 1.6.1. Les effets aléatoires

De survenue incertaine, la probabilité d'apparition de ces effets augmente avec la dose.

Les rayonnements ionisants sont classés agents cancérogènes :

- Le risque accru de leucémies et de cancers (poumons, thyroïde, voies digestives et urinaires).
- Le risque d'anomalies génétiques est discuté (**figure 1.7**)

### 1.6.2. Les effets obligatoires

Ils apparaissent à partir d'un certain seuil d'irradiation, leur gravité augmente avec la dose.

- En cas d'exposition répétée dans le temps et non protégée, il y'a risque de cataracte, de radiodermite, notamment des mains (**figure 1.8**)
- En cas d'exposition accidentelle et massive, en quelques heures ou quelques jours, il y'a apparition des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), brûlure, nécrose, atteinte sanguine, décès. <sup>[2]</sup>

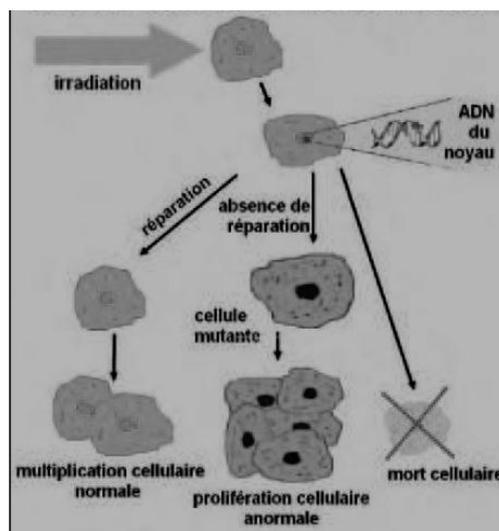
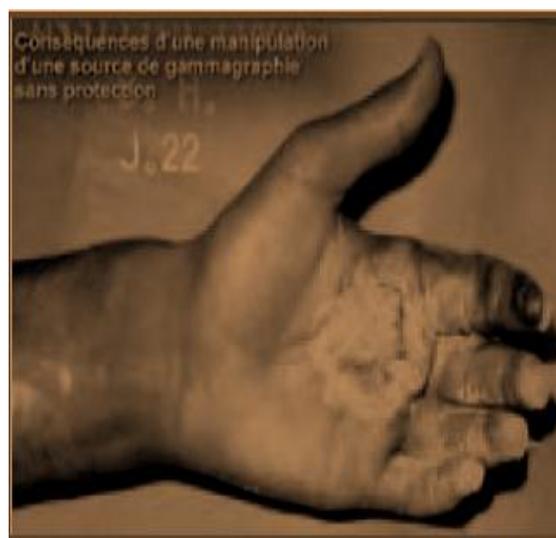


Figure 1.7 : effets des rayonnements ionisants sur la cellule.



**Figure 1.8 : radiodermite aigue.**

## 2.1. Anatomie du squelette

### 2.1.1. Rôle du système osseux

C'est une structure de soutien du corps comprenant les os, les cartilages, les ligaments et les structures associées.

#### 2.1.1. Les os

Le squelette humain adulte est formé de 206 os, et représentent environ 20% de la masse corporelle.

### 2.1.2. Les cartilages

Ils sont très différents sur le plan topographique, moléculaire et fonctionnel, ils donnent les formes anatomiques au nez et aux oreilles, et constituent des revêtements antifriction au niveau des articulations. <sup>[5]</sup>

### 2.1.3. Les ligaments

Ils relient les os entre eux, renforcent les articulations et limitent les mouvements.

Par ailleurs, le squelette assure trois fonctions :

- une fonction mécanique ; il sert de charpente pour l'appareil locomoteur et protège plusieurs organes par les grandes cavités qu'il forme (crâne, thorax, bassin)
- une fonction hématopoïétique ; il élabore les éléments figurés du sang grâce à la moelle osseuse
- une fonction métabolique ; il représente une réserve importante de minéraux (calcium, phosphore, magnésium et sodium), ainsi qu'une réserve d'énergie (graisse et moelle jaune).

### 2.1.2. Architecture des os

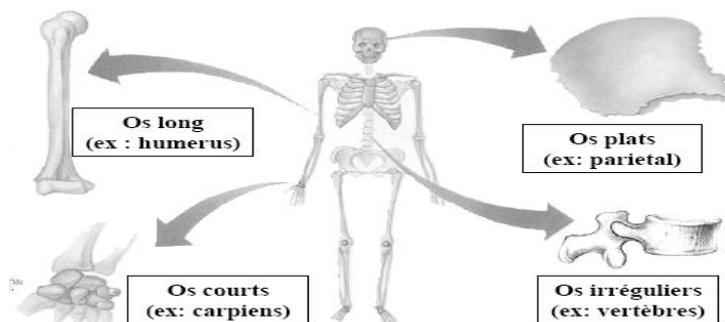


Figure 2.1 : Architecture des os.

### 2.1.3. Description du squelette

Le squelette est divisé en deux grandes parties :

- le squelette axial et le squelette appendiculaire. [6]

- Le squelette axial comprend : le crâne, la colonne vertébrale et la cage thoracique.
- Le squelette appendiculaire, comprend : les membres supérieurs et les membres inférieurs.

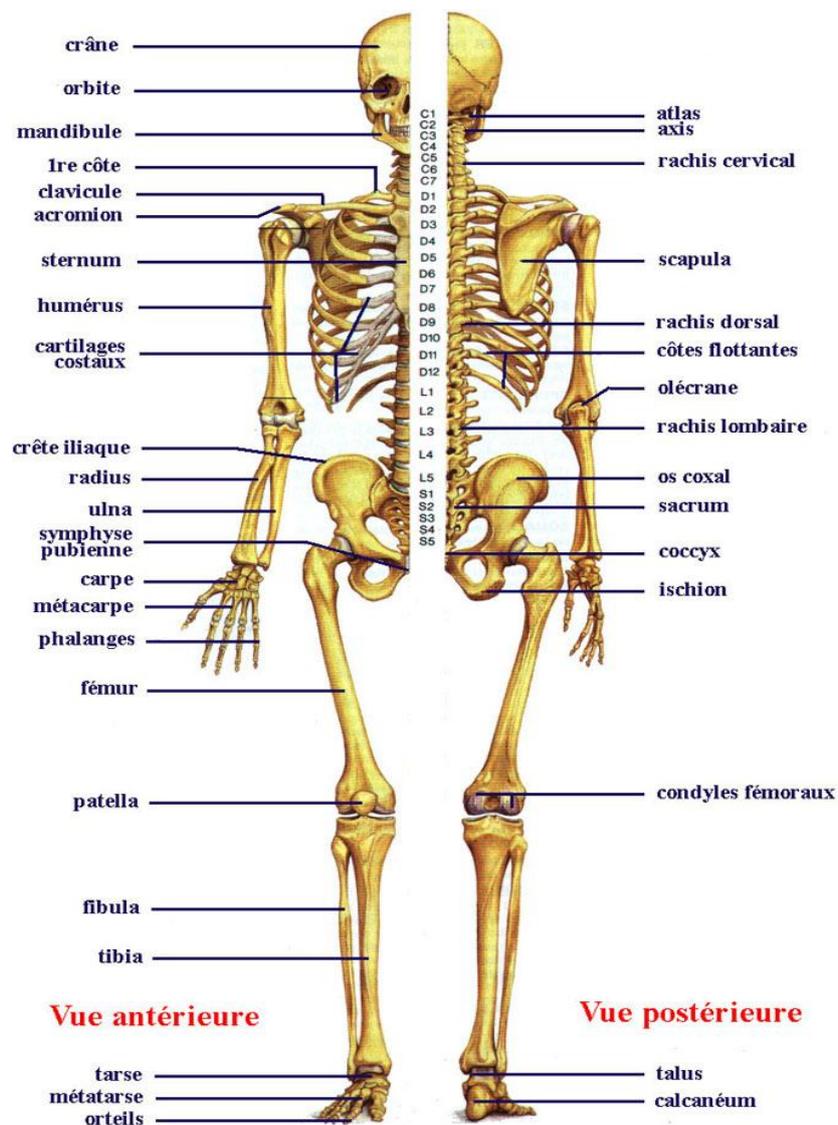


Figure 2.2 : Anatomie du squelette humain.

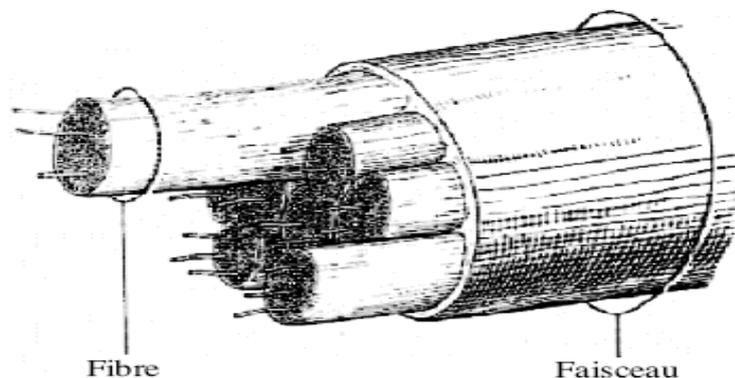
## 2.2. Histologie du tissu osseux

### 2.2.1. Structure du tissu osseux

Le tissu osseux, comme le tissu cartilagineux, est un « tissu squelettique » caractérisé par la nature solide de la matrice osseuse. Elle a la particularité de se calcifier, ce qui rend opaque aux rayons X et permet l'étude des os par radiographie. [7, 8]

#### 2.1.1.1. Texture de l'os

L'os adulte normal est constitué d'os lamellaire résultant de l'orientation différente des fibres de collagène (**figure 2.3**). Cette texture lamellaire confère à l'os sa résistance mécanique.



**Figure 2.3 : Assemblage de fibres de collagène en faisceaux.**

#### 2.1.2.2. Architecture de l'os

Elle s'organise en quatre compartiments :

- l'os compact et l'os trabéculaire qui diffèrent selon l'agencement des lamelles osseuses
- l'endostose qui représente la zone intermédiaire entre l'os cortical et l'os spongieux
- le périoste qui représente l'enveloppe externe des os.

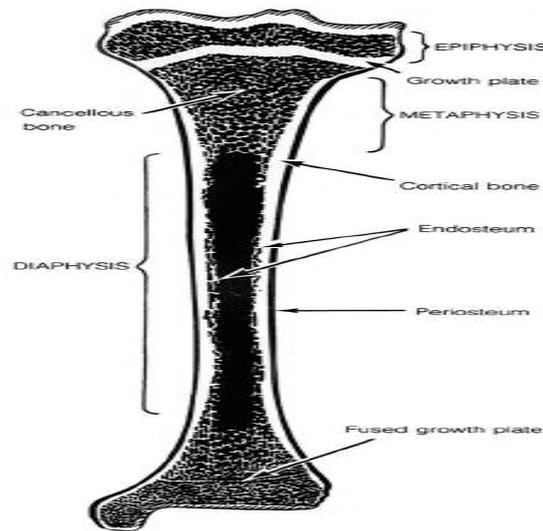


Figure 2.4 : Structure d'un os long.

### ✓ L'os compact

C'est l'os des corticales. Il est formé par la juxtaposition d'ostéons, qui représentent les unités structurales élémentaires de l'os cortical, dans lesquelles les lamelles osseuses sont disposées de façon concentriques autour d'un canal central appelé de Havers, où circulent les vaisseaux.

La diaphyse des os longs est bordée extérieurement et intérieurement par des lamelles osseuses circonférentielles, réalisant les systèmes circonférentiels externe et interne. <sup>[9]</sup>

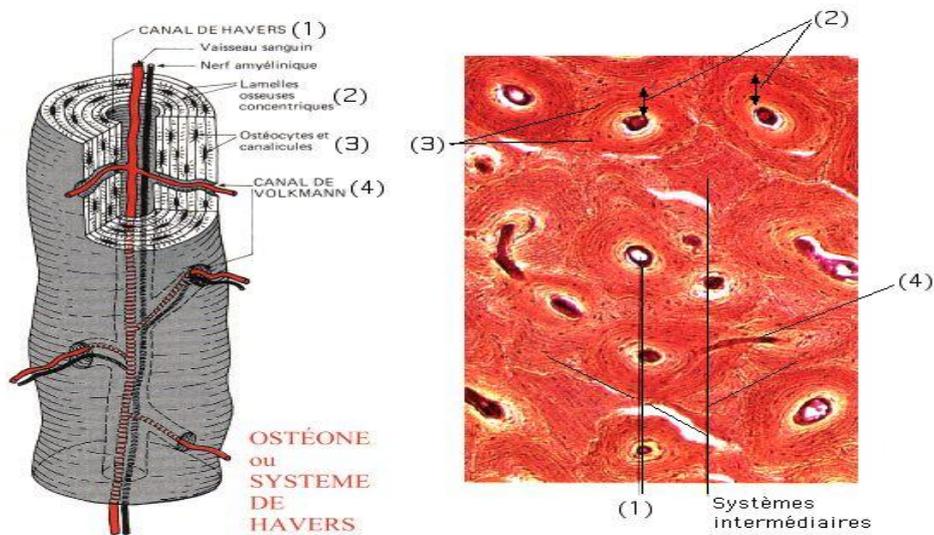


Figure 2.5 : Le système de Havers.

✓ L'os trabéculaire

Appelé également l'os spongieux, et siège essentiellement dans les os courts et les os plats (sternum, os iliaque, corps vertébral). Il est constitué d'un réseau tridimensionnel de travées osseuses faites d'unités structurales élémentaires en plaques ou en arches, à texture lamellaire régulière. Entre les travées osseuses se trouve la moelle hématopoïétique. [7]

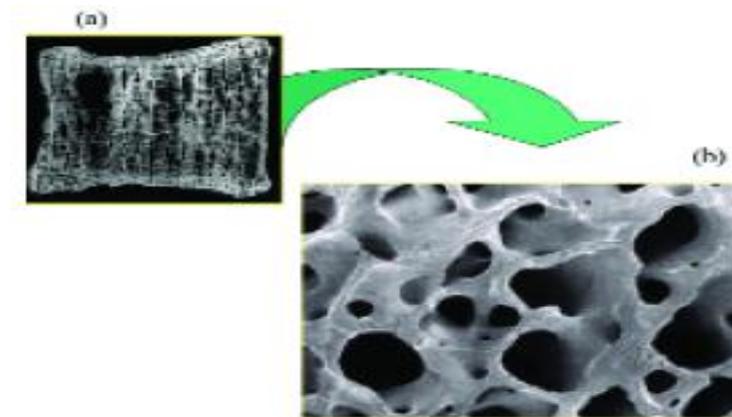


Figure 2.6 : Image d'un corps vertébral riche en os trabéculaire (a) et sa structure visualisée par microscopie électronique (b).

2.2.2. Les cellules osseuses

Le tissu osseux contient quatre types de cellules : les ostéoblastes, les ostéocytes, les cellules bordantes et les ostéoclastes. Elles assurent les différentes phases au cours du remodelage osseux. [8]

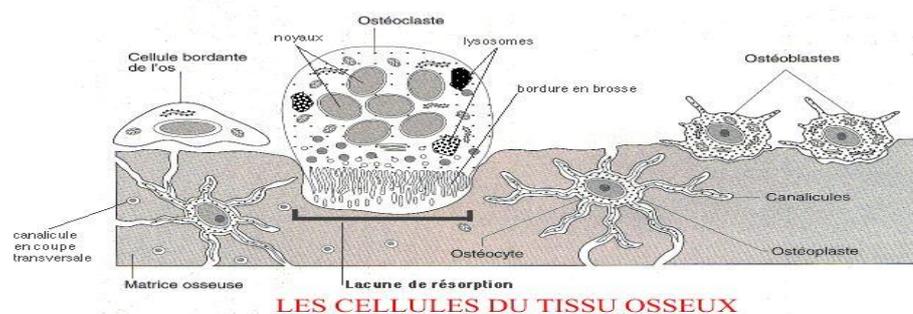


Figure 2.7 : Les différentes cellules osseuses et leurs localisations.

### 2.2.2.1. Les ostéoblastes

Ce sont des cellules sécrétrices des constituants de la matrice organique. Ils sont reliés entre eux et avec les ostéocytes par des jonctions communicantes.

Leur cytoplasme renferme un abondant réticulum endoplasmique, un appareil de Golgi très développé et de nombreuses mitochondries témoins d'une synthèse protéique importante.

Leur membrane plasmique renferme également en abondance de la phosphatase alcaline, qui permettent le dépôt de cristaux d'hydroxyapatite et assurent ainsi la calcification de la matrice.

À l'issue de la période de formation, les ostéoblastes peuvent se transformer selon trois voies :

- transformation en ostéocytes.
- mise au repos sous la forme de cellules bordantes tapissant les surfaces osseuses.
- mort par apoptose.



**Figure 2.8 : Représentation schématique des ostéoblastes et de la synthèse de la matrice ostéoïdes par ces cellules.**

### 2.2.2.2. Les ostéocytes

Ce sont des ostéoblastes différenciés, incapables de se diviser, et sont entièrement entourés par la matrice osseuse minéralisée. Les ostéocytes, avec des capacités de synthèse et de résorption limitées, participent au maintien de la matrice osseuse et contribuent à l'homéostasie de la calcémie.

Ils interviennent également dans la transmission des signaux mécano-sensoriels et dans les échanges entre les cellules et le microenvironnement.

### 2.2.2.3. Les cellules bordantes

Ce sont des ostéoblastes au repos, susceptibles, s'ils sont sollicités, de redevenir des ostéoblastes actifs. Elles revêtent les surfaces osseuses qui, à un moment donné, ne sont soumises ni à formation ni à résorption osseuse. Elles jouent également un rôle durant la phase initiale du remodelage osseux, en libérant la surface osseuse sous l'effet de certains stimuli, permettant ainsi l'attraction des ostéoclastes.

### 2.2.2.4. Les ostéoclastes

Ce sont des cellules responsables de la résorption osseuse, d'origine hématopoïétique de la lignée monocyte/macrophage. Elles sont très volumineuses, de 20 à 100  $\mu\text{m}$  de diamètre, plurinucléées. <sup>[10]</sup>

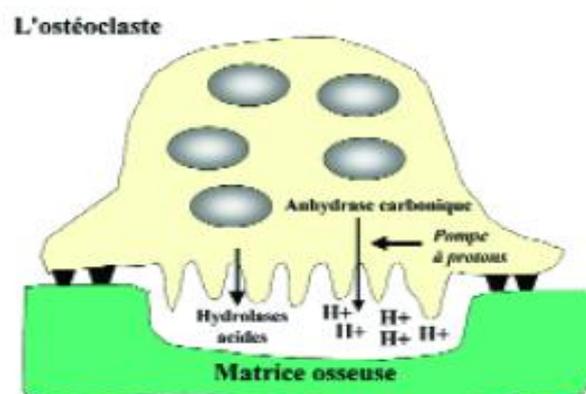


Figure 2.9 : Représentation schématique d'un ostéoclaste.

## 2.3. Physiopathologie du tissu osseux

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, le tissu osseux n'est pas un tissu mort, mais un tissu vivant. C'est un tissu conjonctif spécialisé dans lequel sont associées une matrice organique constituée de collagène et de protéines non collagéniques, et une phase minérale sous la forme de cristaux d'hydroxyapatite.

D'une part, grâce au phénomène de remaniement, il est constamment remodelé dans son architecture pour s'adapter à la croissance et aux modifications des contraintes mécaniques

que l'on observe tout au long de la vie. D'autre part, il participe de façon dynamique au maintien de l'équilibre phospho-calcique de l'organisme par des échanges quotidiens avec le sang. <sup>[11]</sup>

### **2.3.1. Les constituants du tissu osseux**

L'os cortical ou compact (80% des os), occupe la périphérie de la diaphyse ou corps des os longs, limitant un canal central de forme allongée dans le sens du grand axe, la cavité médullaire. Cet os cortical est localisé à la périphérie des os plats.

L'os spongieux ou trabéculaire (20% des os) est présent dans les extrémités des os longs (métaphyses) et dans la partie centrale des os courts. Il forme un système lamelles osseuses irrégulières, les trabécules.

On admet que les vertèbres sont constituées de 50% d'os trabéculaire et 50% d'os cortical. Cette proportion passe à 30% d'os trabéculaire et 70% d'os cortical au niveau du col du fémur.

L'os trabéculaire, bien que moins abondant se renouvelle environ 5 fois plus rapidement que l'os cortical, c'est pour cette raison que l'ostéoporose se manifeste cliniquement dans des sites où il existe une proportion importante d'os trabéculaire (rachis, os de la hanche et avant-bras).

Ainsi le tissu osseux se répartit en :

- 60% de la substance minérale
- 35% de la substance ostéoïde et de fibres de tropocollagène
- 5% en cellules spécifiques

- **La phase minérale**

Le contenu minéral de l'os est composé de cristaux de structure variable et associée aux fibres de collagène, ce qui confère à l'os sa rigidité et sa résistance mécanique, et représente aussi une importante réserve minérale. En effet, environ 99% du calcium, 85% du phosphore et entre 40 et 60% du sodium et du magnésium, sont incorporés dans les cristaux qui constituent la substance minérale osseuse de l'organisme. Elle est essentiellement composée de phosphate de calcium cristallisé sous forme d'hydroxyapatite.

- **La trame protéique**

Elle est essentiellement constituée de collagène type I et pour une faible part, de protéines collagéniques et non collagéniques.

- **Le collagène de type I**

Cette protéine fibrillaire constitue l'élément majeur de la matrice osseuse, elle est composée de trois chaînes polypeptidiques disposées en hélices. Chaque fibre de collagène est faite de faisceaux de fibres primitives, elles mêmes constituées d'un faisceau de fibrilles à structure périodique de 500 à 700 Å d'épaisseur.

Les fibres de collagène sont arrangées parallèlement au sein d'une même lamelle osseuse, mais leur orientation varie d'une lamelle à l'autre, ce qui confère à l'os sa structure lamellaire.

Lors de résorption osseuse, le collagène de type I est dégradé. Cette dégradation enzymatique et chimique entraîne la libération dans la circulation de peptides qui seront partiellement éliminés par les urines.

- **L'ostéocalcine**

L'ostéocalcine ou GLA-protéine ou BGP, est la protéine non collagénique la plus abondante de l'os. De masse moléculaire de 5800 Da, l'ostéocalcine est un peptide constitué de 49 acides aminés. La synthèse de l'ostéocalcine est assurée essentiellement par les ostéoblastes après action du calcitriol qui induit directement le gène de l'ostéocalcine.

- **L'ostéonectine**

C'est une glycoprotéine synthétisée par les ostéoblastes. Elle est en concentration élevée dans la matrice extra-cellulaire où elle se lie fortement au collagène et à l'hydroxyapatite.

L'ostéonectine semblerait fournir des sites qui permettraient la croissance des cristaux et leur ancrage à la matrice osseuse.

- **L'ostéopontine ou sialoprotéine**

C'est une glycoprotéine synthétisée par les ostéoblastes. Celle-ci va jouer un rôle prépondérant dans l'attachement des ostéoclastes à la matrice osseuse.

- **Les cellules osseuses**

Les ostéoclastes et les ostéoblastes sont originaires de la moelle osseuse. Elles sont responsables de la dégradation et de la synthèse de la matrice osseuse, elles assurent les différentes phases au cours du remodelage osseux. <sup>[11]</sup>

### **2.3.2. Le remodelage osseux**

Pendant l'enfance, le modelage et le remodelage osseux coexistent, alors que chez l'adulte, seul le remodelage persiste. Tout au long de la vie, que se soit dans l'os compact ou trabéculaire, le tissu osseux est le siège de remaniements permanents.

Ce processus permet de préserver les propriétés biomécaniques du tissu osseux et d'assurer l'homéostasie minérale. <sup>[6]</sup>

La séquence du remodelage osseux se déroule selon une chronologie bien précise en un même site résultant de l'activité d'une unité multicellulaire, qui a pour dimensions 1 à 2 mm de long et 0,2 à 0,4 mm de large, où les ostéoblastes et les ostéoclastes sont étroitement associés.

L'os est ainsi formé de millions d'unités fonctionnelles de remodelage, mobiles et progressant dans dans le tissu osseux. Un cycle de remodelage dure environ 4 à 6 mois chez l'adulte, la phase de formation étant plus longue que celle de résorption.

- **Les différentes phases du remodelage osseux**

Le remodelage osseux est orchestré par les ostéoblastes, les ostéoclastes, les facteurs locaux, les cytokines, les facteurs de croissance, et les hormones systémiques dans un réseau complexe d'interactions. Le système RANK-L, RANK, et OPG représente le facteur ultime de régulation, des ostéoclastes.

- **Phase de quiescence**

Cette phase, dans des conditions normales, peut être longue et durer des années. Elle se caractérise par la présence, à l'état latent, de cellules bordantes recouvrant la majorité de la surface osseuse empêchant ainsi l'accès de cette surface aux ostéoclastes.

○ **Phase d'activation**

Cette phase, est sous la dépendance des facteurs hormonaux et physiques. Elle est caractérisée par la migration vers la surface osseuse des prè-ostéoclastes (ostéocalstes immatures).

Sous l'action conjuguée de la PTH, de la vitamine D3 et de la prostaglandine E2, les cellules bordantes se rétractent et libèrent l'accès aux ostéoclastes qui peuvent adhérer à la matrice osseuse.

La mise en place du programme de différenciation des précurseurs ostéoclastiques en prè-ostéoclastes puis en ostéoclastes, est principalement sous la dépendance de trois molécules : ODF, OPG et RANK. Ainsi les ostéoclastes actifs, vont ensuite s'attacher à la matrice osseuse, grâce à une intégrine spécifique de l'ostéopontine.

○ **Phase de résorption**

Chaque ostéoclaste devenu actif, se fixe à la matrice osseuse, et la phase de résorption commence. Les ostéoclastes, qui possèdent une pompe à proton, vont acidifier le micro-compartiment par libération d'acide ; cette acidification va permettre la dissolution de la matrice minérale.

Les ostéoclastes vont également synthétiser et sécréter dans le micro-compartiment, plusieurs enzymes (cathepsines, hydrolases, etc), qui vont dégrader la composante organique de la matrice osseuse.

Cette double action se traduit par la formation d'une cavité appelée lacune de résorption entre la membrane de l'ostéoclaste et la surface de la matrice osseuse.

○ **Phase d'inversion du processus**

La dégradation de la matrice osseuse va se traduire par une augmentation du calcium dans la cavité de résorption, entraînant une désorganisation des phénomènes d'adhésion, entre autre la dissociation intégrine-ostéopontine. De plus, lors de la phase d'activation, les vont libérés des facteurs de croissance (TGFβ) qui, stockés dans la cavité osseuse, attireront les pré-ostéoblastes qui vont se différencient en ostéoblastes.

### ○ **Phase de formation**

Le processus de formation osseuse s'effectue au travers de la prolifération des ostéoblastes matures.

L'apposition par ces cellules de couches concentriques d'os néoformé et non calcifié (ostéoïde), va permettre de combler la lacune de résorption. Plusieurs hormones, notamment les œstrogènes, les androgènes et la vitamine D stimulent la production de matrice osseuse.

De nombreux facteurs de croissance sécrétés par les ostéoblastes et stockés dans la matrice osseuse, tels que, le FGF2, le TGF $\beta$  et l'IGF, et stimulés par la GH et les BMP, agissent dans le même sens.

La minéralisation se fait, dans un deuxième temps, au niveau du front de minéralisation, à la jonction entre le tissu ostéoïde et le tissu minéralisé.

La phosphatase alcaline, synthétisée par les ostéoblastes, hydrolyse les esters phosphoriques inhibiteurs de la minéralisation.

L'ostéocalcine augmente la concentration locale de calcium extra-cellulaire et le fixe sur le tissu ostéoïde. Par ailleurs, la vitamine D3 joue un rôle important en favorisant l'absorption intestinale du calcium et sa fixation sur l'os.

### ● **Régulation du remodelage osseux**

Il est important de souligner, que l'équilibre entre les phénomènes de résorption et de formation osseuse est régulé, au niveau local et endocrine systémique. Ces deux types de régulation ne sont pas mutuellement exclusifs, mais au contraire, ils peuvent en fait être synergiques. <sup>[4]</sup>

Au total, le métabolisme du « turn over » est sous la dépendance des :

- facteurs génétiques (la qualité des protéines de la matrice osseuse fabriquée par les ostéoblastes, détermine en grande partie la résistance mécanique).
- facteurs hormonaux (de nombreuses hormones calcitropes et non calcitropes agissent sur le métabolisme phosphocalcique de façon à maintenir constante la calcémie et la phosphorémie).
- facteurs nutritionnels (les apports calciques et protéiques vont conditionner l'acquisition du pic de masse osseuse après la puberté).

- facteurs mécaniques (représentées par la force de gravité et les tensions musculaires qui s'exercent sur les pièces squelettiques).
- facteurs de croissances (GF) ; facteurs de stimulations (CSF) ; interleukines (IL).

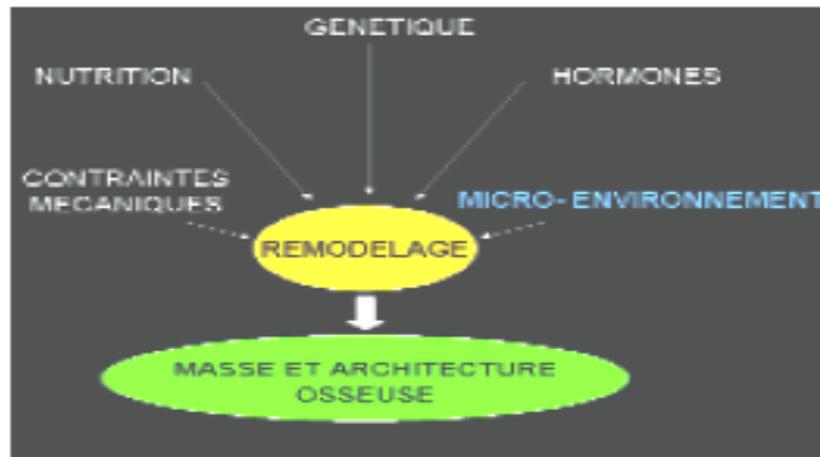


Figure 2.10 : Facteurs agissant sur le remodelage osseux.

○ **Action de la PTH**

La PTH a une action essentiellement de résorption osseuse. En se fixant sur son récepteur présent à la surface des ostéoblastes, va induire la production de facteurs locaux qui, une fois libérés, iront activer les ostéoclastes. Elle peut induire une action de formation osseuse, en agissant directement sur les ostéoblastes, en stimulant la production de facteurs de croissance comme l'IGF-1.

○ **Action de la vitamine D3 ou calcitriol**

En se fixant à des récepteurs spécifiques sur les ostéoblastes, le calcitriol va exercer des effets génomiques sur la synthèse de collagène de type I, l'activité phosphatase alcaline et la synthèse de protéines non collagéniques comme l'ostéocalcine et l'ostéopontine.

○ **La calcitonine**

C'est une hormone peptidique de 32 acides aminés, qui agit directement sur les ostéoclastes par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique. Son action biologique se traduit par l'induction de l'arrêt de la résorption. De plus cette hormone ralentit la multiplication des ostéoclastes.

- **La hGH**

Elle a une action modérée sur les ostéoclastes, elle induit la production d'IGF-1.

- **Les hormones thyroïdiennes**

Chez l'adulte, elles augmentent la résorption osseuse et l'anabolisme osseux.

- **L'œstradiol**

L'œstradiol contrôle le métabolisme osseux en maintenant un équilibre entre les ostéoblastes et les ostéoclastes. Il s'oppose à la résorption osseuse en diminuant la synthèse de la cytokine IL-6. <sup>[6]</sup>

## Introduction

Une métastase se définit comme étant le résultat de la propagation de cellules cancéreuses de leur lieu d'origine vers d'autres parties du corps. Elles formeront ainsi de nouvelles tumeurs appelées tumeurs secondaires. <sup>[12]</sup>

L'os est le troisième site le plus fréquent de tumeurs secondaires après le poumon et le foie. Des foyers tumoraux s'y développent suite à la migration par la voie sanguine ou lymphatique ainsi qu'avec la sécrétion de facteurs tumoraux qui stimulent les ostéoclastes ou les ostéoblastes. <sup>[13]</sup>

### 3.1. Epidémiologie

Les cancers les plus fréquents chez l'homme sont le cancer de la prostate, puis le cancer pulmonaire et le cancer colorectal ; chez la femme, le cancer du sein est le plus fréquent devant le cancer colorectal et le cancer pulmonaire.

Le risque de MO reste important pour les patients atteints d'un cancer de la prostate : 20% des patients ont déjà une métastase au moment du premier diagnostic. <sup>[12]</sup>

En termes de mortalité, le cancer du poumon se situe chez l'homme devant le cancer colorectal et le cancer de la prostate.

Des études ont montré que les métastases sont la première cause de décès parmi les patients atteints d'un cancer de la prostate. Un traitement rapide peut donc avoir un impact positif sur l'évolution de la maladie. <sup>[13]</sup>

Le pourcentage de patients qui présentent une MO au cours de leur évolution varie très largement en fonction du cancer primitif, y compris : <sup>[12]</sup>

- la sélection des patients
- le type d'os atteint (fréquence plus élevée dans l'os spongieux que l'os compacte)
- le grade histologique
- le stade du développement
- la biologie
- clinique
- techniques d'imagerie <sup>[14]</sup>

### 3.2. Physiopathologie des métastases osseuses

Les tumeurs osseuses secondaires, ou métastases osseuses, correspondent à la localisation et au développement, dans le tissu osseux, de lésions tumorales à partir de cellules ayant migré par voie hématogène ou lymphatique, à partir d'une tumeur primitive. Ce sont les plus fréquentes des tumeurs osseuses (60%).

Sur le plan physiopathologique il est nécessaire que les cellules tumorales primitives aient les propriétés requises pour passer dans la circulation, y survivre, puis trouver des facteurs d'ancrage au niveau osseux et enfin pouvoir s'y développer.

Ceci explique que, bien que la quasi-totalité des cancers puissent donner les localisations osseuses secondaires, certains soient plus souvent ostéophiles (prostate, sein, thyroïde, poumon, rein...) <sup>[12]</sup>

Dans le cancer de la prostate, la dissémination se fait par voie veineuse rétrograde favorisée par les plexus latéro-vertébraux dépourvus de valvules et les anastomoses osseuses avec le pelvis, le thorax et le cerveau, expliquant la fréquence des localisations secondaires au niveau des vertèbres et de la région lombo-sacrée.

Le processus métastatique osseux est complexe impliquant des interactions moléculaires multiples entre des cellules tumorales et le microenvironnement osseux, entraînant un dysfonctionnement de l'équilibre assuré par les ostéoclastes et les ostéoblastes, ainsi une perturbation en excès de l'activité ostéoclastique.

La résorption osseuse qui résulte du développement d'une métastase libère d'importantes quantités de protéines contenues dans la matrice osseuse (le collagène type I et facteurs de croissance), ces peptides exercent une action chimiotactique sur les cellules tumorales, dont ils favorisent la prolifération et l'adhésion, jouant ainsi un rôle important dans la physiopathogénie des MO.

La matrice osseuse est également riche en prostaglandines et cytokines telles que l'interleukine 1et 6, incitant la formation des ostéoclastes et fournissant ainsi un microenvironnement fertile pour les métastases osseuses.

De nombreuses hormones systémiques comme : l'hormone parathyroïdienne *PTH* ou la protéine apparentée à l'hormone parathyroïdienne *PTH-rP* sont à l'origine de syndrome d'hypercalcémie humorale maligne, jouant ainsi le rôle d'un inducteur puissant de formation de MO.

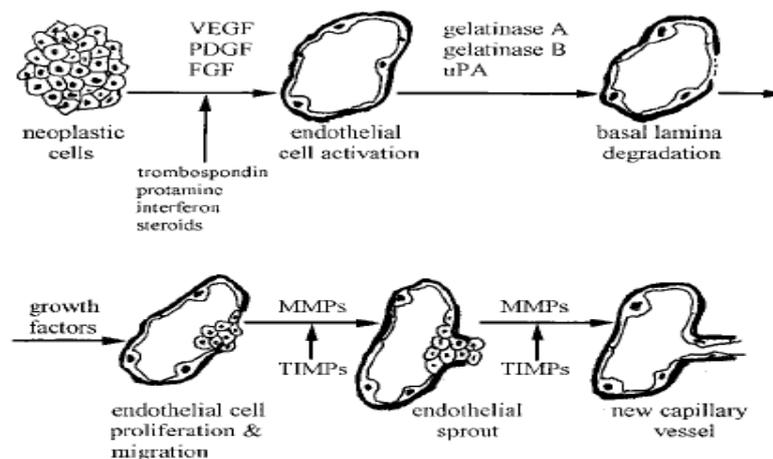
En conclusion, les MO peuvent être ostéolytiques activant la résorption osseuse, ou ostéocondensantes stimulant les ostéoblastes, ou bien mixtes.

Schématiquement, le processus métastatique se déroule comme suit :

-la libération des cellules métastatiques par perte de la cohésion intercellulaire.

-la circulation des cellules tumorales dans le sang.

-l'attachement dans l'organe ou les organes métastatiques implique des systèmes cohésifs ; la croissance dans le site métastatique dépend du microenvironnement.



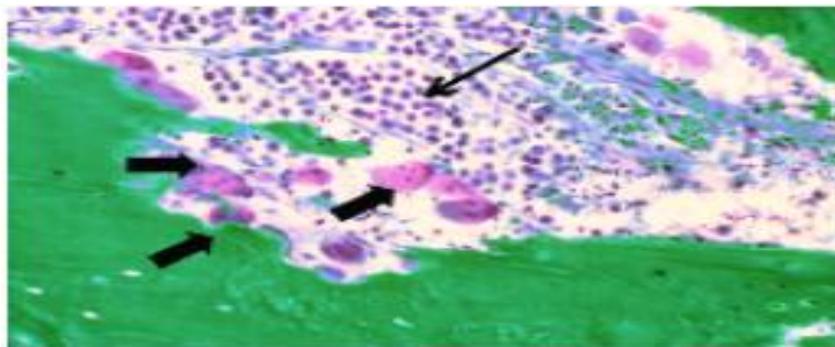
**Figure 3.1 : Schéma des différentes étapes de l'angiogénèse au cours du processus métastatique**

### 3.3. Histopathologie des métastases osseuses

Les MO sont caractérisées par des lésions ostéolytiques ou ostéoblastiques. Cette classification représente deux processus extrêmes, dans lesquels une dysrégulation du remodelage osseux apparaît.

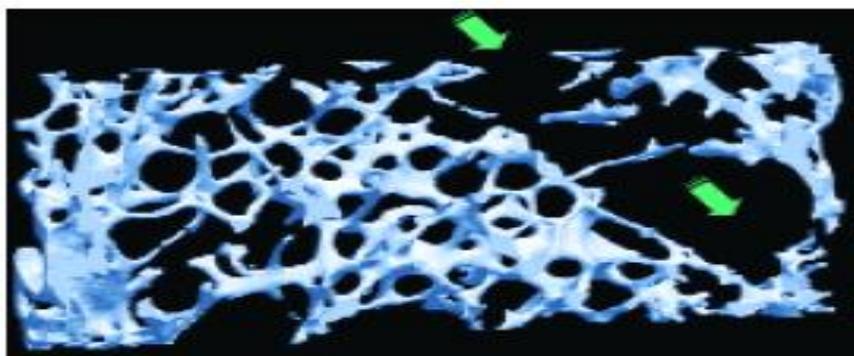
Dans ces cas, ces deux lésions peuvent être observées simultanément ou encore être présentes sous une forme mixte contenant les deux éléments.

Dans les cancers de la prostate les lésions ostéolytiques sont prédominantes, cependant, 10 à 20% des patients présentent des lésions ostéoblastiques. [14]



**Figure 3.2 : Augmentation du nombre d'ostéoclastes et de la résorption osseuse au voisinage d'un adénocarcinome du sein.**

Par ailleurs, ces formations secondaires au niveau du squelette apparaissent en réponse à la destruction osseuse, ce qui permet à l'imagerie de détecter les lésions réactionnelles ostéolytiques, ainsi que les sites actifs de formation osseuse. [14]



**Figure 3.3 : La résorption ostéoclastique est responsable de l'ostéolyse qui diminue la masse et l'architecture trabéculaire.**

### 3.4. Distribution anatomique de l'atteinte osseuse

Les MO se localisent essentiellement au squelette axial (80% des cas), en particulier au niveau des vertèbres lombaires et thoraciques et au niveau du bassin. Elles touchent également les côtes, le sternum, le crâne et l'extrémité supérieure des fémurs et des humérus.

Lorsqu'elles sont multiples, l'atteinte est généralement asymétrique et irrégulière. Au niveau du corps vertébral les métastases sont beaucoup plus fréquentes dans la région postérieure et plus rarement dans la région antérieure, en liaison avec une dissémination veineuse. Une atteinte des plateaux vertébraux est fréquente.

Elle est en général liée à une dissémination artériolaire. L'atteinte à partir d'une adénopathie touche particulièrement la partie antérieure gauche du corps vertébral, du fait de la proximité des voies lymphatiques.

L'atteinte des os longs est moins fréquente et peut concerner n'importe quelle partie de l'os, mais prédomine aux métaphyses et au tiers moyen de la diaphyse.

Les MO périphériques sont rares. En dessous des coudes et des genoux, elles représentent moins de 5% de l'ensemble des métastases squelettiques. Au niveau des mains et des pieds, elles représentent moins de 1% de l'ensemble des métastases squelettiques. <sup>[14]</sup>



**Figure 3.4 : Répartition de la moelle rouge hématopoïétique, site préférentiel de localisation des métastases osseuses.**

### 3.5. Diagnostic des métastases osseuses

#### 3.5.1. Circonstances de découverte

Les métastases osseuses peuvent être diagnostiquées dans trois circonstances particulières:

- une réapparition de douleurs du squelette chez une patiente traitée et régulièrement suivie.
- lors du bilan d'extension de la tumeur primitive suite à une scintigraphie osseuse.
- une découverte fortuite chez une patiente indemne aux antécédents de cancer mammaire, ou lors d'une survenue de fractures en l'absence de traumatisme, au niveau des os longs, des vertèbres. <sup>[15,16]</sup>

#### 3.5.2. Signes cliniques

La douleur reste la plainte fonctionnelle la plus fréquemment rapportée par les patientes elle est due à plusieurs facteurs :

- la nature de la tumeur primitive (les métastases d'origine mammaires sont symptomatiques, mais 30 à 50% restent asymptomatiques).
- la libération de médiateurs chimiques.
- l'augmentation de la pression intra-osseuse.
- l'obésité, source de fractures.
- l'arthrite paranéoplasique qui résulte de l'envahissement articulaire.

Le siège de la douleur est variable mais intéresse souvent le rachis, le thorax et la région pelvienne. Elle est généralement d'installation insidieuse, lentement progressive et ne cède pas aux antalgiques classiques, nécessitant le recours aux morphiniques.

Par ailleurs, les phénomènes douloureux peuvent entraîner une attitude pseudo-paralytique au niveau du membre atteint, dans ce cas l'examen clinique retrouve des signes neurologiques et permet d'orienter l'imagerie.

L'atteinte de la moelle et des racines peut cependant, être provoqué par une compression métastatique et peut entraîner un déficit sensitif dans le territoire lésionnel, un syndrome pyramidal, des troubles sphinctériens et rarement une paraplégie complète. D'autres signes généraux peuvent accompagner les signes précédemment décrits. <sup>[16,17]</sup>

### 3.5.3. Les analyses biologiques

Les analyses biologiques suivantes peuvent être effectuées lors du diagnostic des MO:

On fait une formule sanguine complète (FSC) pour vérifier l'état de santé général et évaluer le fonctionnement de la moelle osseuse.

On pourrait mesurer les taux de calcium et de phosphatase alcaline dans le sang. Des taux élevés peuvent indiquer que des métastases osseuses ont endommagé les os.

Un dosage des marqueurs tumoraux pourrait être effectué si vous avez déjà eu le cancer. Cette épreuve mesure la quantité de certaines protéines spécifiques dans le corps. Le type de marqueur tumoral mesuré dépend du type de cancer primitif.

Par exemple, on pourrait mesurer le taux d'antigène prostatique spécifique (APS) dans le sang. Ce test est couramment utilisé lors du suivi chez les hommes qui ont déjà été traités pour un cancer de la prostate. Un taux d'APS élevé peut signifier que le cancer de la prostate est réapparu et qu'il s'est propagé aux os. <sup>[13]</sup>

### 3.5.4. Les examens d'imagerie

Les examens d'imagerie jouent un rôle important dans le diagnostic des métastases osseuses. Il est courant qu'une personne subisse un ou plusieurs examens d'imagerie si le médecin croit que le cancer pourrait s'être propagé aux os. Les examens d'imagerie suivants peuvent être effectués pour diagnostiquer les métastases osseuses.

#### 3.5.4.1. La Radiologie conventionnelle et la TDM

Les clichés radiographiques standards ont une assez bonne spécificité, mais une faible sensibilité. Il est donc souvent nécessaire de recourir à des explorations morphologiques plus complexes.

La TDM est plus sensible et plus spécifique. Elle caractérise morphologiquement les lésions, en particulier dans les zones corticales (**figure 3.5**).

Sur le plan radiologique, on distingue les métastases ostéolytiques, les métastases ostéocondensantes et les métastases mixtes, la radiologie conventionnelle a :

- une sensibilité médiocre de détection des métastases ostéolytiques, qui est fonction de la taille de la lésion et de sa localisation. Les lésions sont mieux individualisées au niveau des

régions corticomédullaires que dans les régions spongieuses, en particulier au niveau du rachis.

- une meilleure sensibilité de détection des métastases ostéocondensantes. Elles se présentent sous la forme de taches denses, de forme arrondie ou ovale, de contours souvent bien limités qui effacent la structure normale de l'os spongieux. Ces nodules sont non spiculés, ce qui les différencie des énostoses. Au niveau des vertèbres, elles touchent principalement le pédicule et le corps vertébral.

- La radiographie conventionnelle permet parfois d'évoquer un tassement vertébral métastatique sur un certain nombre d'éléments.



**Figure 3.5 : Métastase d'un carcinome bronchique, Radiographie de face et profil du rachis lombaire.**

La tomodensitométrie (TDM) est utilisée si les résultats de la radiographie et de la scintigraphie osseuse sont normaux, mais que le médecin soupçonne tout de même qu'il a des métastases osseuses. Elle peut aussi servir à mesurer la taille d'une tumeur osseuse ou à guider le médecin lors d'une biopsie à l'aiguille visant à recueillir des échantillons de tissu tumoral <sup>[18]</sup> (figure 3.6).

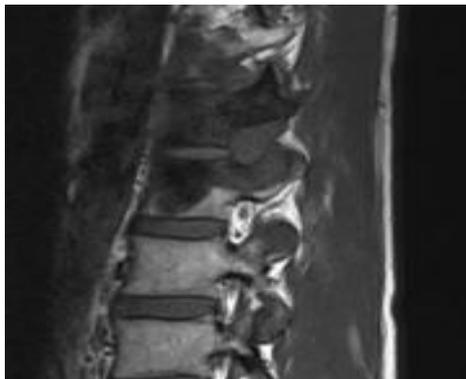


**Figure 3.6 : Métastase d'un cancer bronchique. TDM en coupe coronale, en fenêtre osseuse**

#### 3.5.4.2. L'IRM

L'IRM a une meilleure sensibilité que les examens à rayons X ou la scintigraphie. C'est l'examen le plus performant pour l'étude de la moelle osseuse, qui sert de référence pour l'exploration du rachis (**figure 3.7**).

L'IRM détecte les lésions ostéolytiques plus précocement que la scintigraphie osseuse. En effet, l'infiltration médullaire des métastases osseuses spongieuses est détectée plus précocement que la réaction ostéoblastique associée à cette métastase. <sup>[18]</sup>



**Figure 3.7 : IRM, image sagittale.**

#### 3.5.4.3. Scintigraphie planaire

Elle représente une technique essentielle dans la prise en charge des cancers du sein métastatiques. Il n'existe aucun consensus l'indiquant comme une modalité d'imagerie optimale. <sup>[16,17]</sup>

Le squelette est le siège de prédilection des métastases osseuses chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, et représentent 5 à 10% des cas aux stades I et II, par contre dans les stades avancés elles peuvent être détectées à plus de 70% des cas en autopsie.

Valagussa , a démontré que la fréquence des métastases osseuses augmente progressivement, durant la première décennie après la mastectomie, chez la plupart des patientes ayant une infiltration ganglionnaire ; elle est de l'ordre de :

- 8,9% au bout de 3 ans, puis augmente à
- 11,2% au bout de 5 ans, pour atteindre enfin
- 14,4% au bout de 10 ans.

Ces données expliquent l'intérêt de cette technique dans la détection des métastases osseuses des cancers du sein, et dans différentes situations cliniques malgré les différentes controverses. [14]

Certains auteurs préconisent un intérêt dans le staging des tumeurs primitives. Ainsi, l'atteinte osseuse est influencée par :

- les dimensions de la tumeur (cT)
- le nombre de ganglions infiltrés (cN)
- la présence ou non d'une symptomatologie

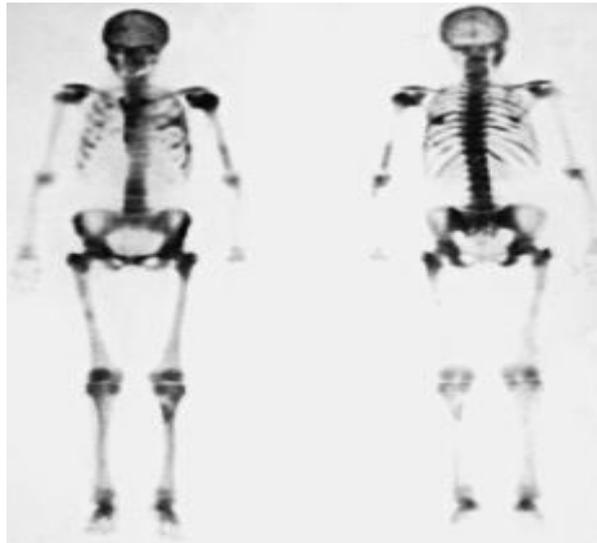


**Figure 3.8 : Scintigraphie planaire visualisant une métastase osseuse hypofixante au niveau de la cinquième vertèbre lombaire.**

#### ❖ **Augmentation diffuse de la concentration du radio pharmaceutique ou Super Scan**

Elle se voit dans le cas d'une dissémination des lésions métastatiques, et lorsqu'elles deviennent confluentes elles peuvent être plus difficiles à reconnaître. Elles entraînent une hyperfixation diffuse du radiopharmaceutique surtout au niveau du squelette axial, ainsi qu'une faible fixation rénale due à une augmentation de fixation tissus osseux/tissus mous.

L'image d'un Super Scan peut être associée à une maladie métabolique (**figure 3.9**).



**Figure 3.9 : Aspect scintigraphique d'un Super Scan. Fixation diffuse du  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP chez une patiente atteinte d'un cancer du sein métastatique**

#### ❖ Sensibilité et spécificité de la scintigraphie planaire

Plusieurs études ont démontré que cette modalité est très sensible et peut être aussi très spécifique en cas de compétence technique et de respect des procédures. Les données sont principalement basées sur des études comparatives avec la radiologie conventionnelle.

La scintigraphie planaire reste la méthode de choix pour explorer l'ensemble du squelette. C'est un examen facile à mettre en œuvre, peu onéreux et très sensible, bien que non spécifique pour dépister les métastases osseuses ostéolytiques du cancer de la prostate. Cependant, la radiothérapie et la chimiothérapie peuvent altérer la répartition normale du radio pharmaceutique. Néanmoins, au moindre doute ou discordance, il semble consensuel de réaliser une exploration par IRM qui permet d'éliminer une dissémination osseuse secondaire ostéocondensante. <sup>[14]</sup>

#### 3.5.4.4. La TEP

La tomographie d'émission de positons au  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglucose (TEP-FDG) est plus sensible et plus spécifique que la scintigraphie osseuse dans la recherche des métastases osseuses. L'utilisation d'une imagerie hybride TEP/TDM augmente les performances de l'examen, Elle est très performante pour le diagnostic des lésions ostéolytiques.

La scintigraphie osseuse reste la référence pour le bilan des métastases osseuses, couplée à l'imagerie hybride TEMP/TDM lorsque la scintigraphie planaire est non contributive. Les métastases ostéocondensantes ont une faible avidité pour le FDG. Dans le cancer de la prostate, la TEP-FDG n'a pas d'utilité pour le bilan d'extension loco-régional ou à distance. Le  $^{18}\text{FNa}$ -TEP est indiqué dans la recherche des métastases osseuses du cancer de la prostate, en particulier lorsque la scintigraphie osseuse est négative ou litigieuse. <sup>[18]</sup>

### 3.5.5. La biopsie

Une biopsie est le prélèvement de cellules ou de tissus en vue de les examiner au microscope. Cela est parfois nécessaire pour le diagnostic des métastases osseuses. Si vous avez des antécédents de cancer, les médecins se fieront habituellement aux résultats des examens d'imagerie pour poser un diagnostic de métastases osseuses.

On a parfois recours à une biopsie si le cancer primitif est inconnu (si l'on ne sait pas où le cancer est d'abord apparu). Dans ce cas, on effectue généralement une biopsie à l'aiguille ou une biopsie chirurgicale. <sup>[18]</sup>

## 3.6. Traitement des métastases osseuses

### 3.6.1. Evaluation de la douleur

L'évaluation de la douleur est un point clé : sans évaluation, difficile de savoir si le malade est douloureux. Ceci est d'autant plus vrai que certains malades, pour des raisons variées, sont réticents à évoquer ce problème en consultation.

Lorsqu'il existe des localisations osseuses, il est classique que la douleur puisse présenter de grandes variations d'intensité, qu'il faudra détecter, afin d'essayer de trouver une réponse adaptée. En cancérologie, il est également intéressant d'utiliser des questionnaires de symptômes comme dans la version française du MDASI (**figure3.10**), car la douleur n'est pas le seul symptôme pouvant perturber la vie des malades. L'anxiété, la dépression, la perte de sommeil, la peur, etc. peuvent également être présents, et sous, le terme « douleur ».

Date : \_\_\_\_\_

Institution : \_\_\_\_\_

Initiales : \_\_\_\_\_

N°. du dossier  
médical : \_\_\_\_\_

N°. d'ordre : \_\_\_\_\_

### Questionnaire d'évaluation des symptômes – Centre M. D. Anderson

**1<sup>ère</sup> Partie : Quelle est la gravité des symptômes ?**

Certaines maladies ou traitements sont causes de symptômes. Nous vous demandons d'évaluer l'importance de ces derniers si vous y avez été confrontés **au cours des dernières 24 heures**. Pour chaque élément ci-dessous, cochez un cercle, de 0 (absence de symptôme) à 10 (le pire qu'on puisse imaginer).

	Absence de symptôme										Le pire qu'on puisse imaginer	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1. La <b>douleur</b> la plus intense ?	<input type="radio"/>											
2. La <b>fatigue</b> la plus importante ?	<input type="radio"/>											
3. Les <b>nausées</b> les plus sévères ?	<input type="radio"/>											
4. Les <b>troubles du sommeil</b> ?	<input type="radio"/>											
5. Le degré d' <b>inquiétude</b> ?	<input type="radio"/>											
6. L' <b>essoufflement</b> le plus marqué ?	<input type="radio"/>											
7. L'importance des <b>troubles de mémoire</b> ?	<input type="radio"/>											
8. L'importance de la <b>perte d'appétit</b> ?	<input type="radio"/>											
9. L'importance de la <b>somnolence</b> ?	<input type="radio"/>											
10. L'importance de la <b>sécheresse de bouche</b> ?	<input type="radio"/>											

Copyright 1999 The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center  
All rights reserved

Special thanks to Centre d'évaluation et de Traitement de la douleur, Hôpital Ambroise Paré 92104 Boulogne for their assistance in the French translation.

**Figure 3.10 : MD Anderson Symptom Assessment (version française).**

### 3.6.2 Les approches thérapeutiques

Un certain nombre de traitements peuvent être proposés, seuls ou plus habituellement en association.

Mais, comme on l'a vu plus haut, il existe de nombreux mécanismes liés à la douleur osseuse métastatique et ceci permet d'imaginer qu'une seule modalité thérapeutique puisse se révéler inefficace à elle seule.

<b>Options thérapeutiques de la douleur des métastases osseuses</b>
<b>AINS</b>
<b>Opioides</b>
<b>Stéroïdes</b>
<b>Biphosphanates</b>
<b>Radiothérapie</b>
<b>Radio-isotopes</b>
<b>Hormones</b>
<b>Chirurgie</b>
<b>Autres</b>

**Tableau 3.1 : Options thérapeutiques de la douleur des métastases osseuses.**

### 3.6.3. Les approches pharmacologiques

Quand on évoque la douleur en cancérologie et son traitement, on se réfère habituellement au traitement pharmacologique proposé par l'OMS il y a plus de 20 ans <sup>[19]</sup>, validé à plusieurs reprises. Pourtant ce dernier a été partiellement remis en cause, tant pour l'utilisation exclusive de la morphine, que pour le choix de la voie orale, et, plus généralement, pour la réponse des différentes douleurs aux opioïde <sup>[20]</sup>. Il est classique de dire que les douleurs neuropathiques et osseuses sont tout particulièrement difficiles à contrôler.

- Les stéroïdes sont souvent efficaces pour soulager les douleurs liées à des localisations osseuses. Malheureusement, ces médicaments n'ont pas que des avantages, et le rapport bénéfice/ risque doit être évalué.
- Les biphosphonates ont une place importante en cas de métastases osseuses douloureuses. Des mécanismes divers sont impliqués, y compris une action antitumorale. Une efficacité antalgique a été montrée <sup>[21]</sup>. Si l'on compare l'efficacité antalgique des différentes approches, les biphosphonates semblent avoir une action moindre que celle de la radiothérapie externe sur les tumeurs solides (80 % de réduction avec la seconde, 40 % avec les premiers). <sup>[22]</sup>
- La calcitonine a également un effet antalgique en cas de douleur osseuse métastatique: son action est plus précoce que celle des biphosphonates, mais est moins puissante. Par ailleurs, les effets secondaires sont souvent jugés comme pénibles. <sup>[23]</sup>

### 3.6.4. Les traitements généraux

#### 3.6.4.1. La chimiothérapie

La chimiothérapie est une part essentielle des traitements anticancéreux et son action antalgique dépend de son efficacité sur la maladie.

Les thérapeutiques ciblées permettent de modifier de façon radicale le pronostic de certains cancers comme les cancers du rein ou les cancers du sein et la prise en charge de ces métastases doit en tenir compte. On a montré qu'il existe également une réponse favorable dans les cancers de la prostate. <sup>[23]</sup>

#### 3.6.4.2. Les traitements antihormonaux

Ils sont efficaces dans les cancers du sein et de la prostate hormonodépendants : ceci est en particulier vrai pour les générale des mécanismes de la douleur dans ce contexte, ainsi que d'apporter des pistes très sérieuses pour la soulager.

Des travaux utilisant l'ostéoprotégérine sont encourageants. Les antagonistes de l'endothéline-1, vasoconstricteur puissant qui est produit par les cellules cancéreuses prostatiques, semble avoir un rôle dans l'évolution de cette maladie.

### **3.6.5. Les traitements locaux**

#### **3.6.5.1. La chirurgie**

Elle doit toujours être évoquée lorsqu'il existe un risque orthopédique ou une menace de compression médullaire, et l'avis d'un orthopédiste ou d'un neurochirurgien est nécessaire avant de démarrer un traitement spécifique.

Chaque fois que la maladie n'est pas trop étendue, la chirurgie est sans doute la meilleure alternative, en particulier lorsqu'il existe une fracture ou un risque de fracture pathologique.

Les techniques chirurgicales sont adaptées à l'état du patient, au stade de sa maladie et aux thérapeutiques envisageables ultérieurement. Cette chirurgie améliore la prise en charge de la douleur et la qualité de vie ultérieure, en particulier pour les patients présentant une médiane de survie prolongée.

#### **3.6.5.2. La cimentoplastie**

Il s'agit d'une technique qui permet, sous contrôle radiologique, d'injecter du ciment dans une zone lytique, entraînant douleurs mécaniques et instabilité. Elle est pratiquée essentiellement dans un corps vertébral et dans les os du bassin.

C'est une technique qui s'est largement développée pour soulager les douleurs osseuses liées à l'ostéoporose, mais aussi aux localisations métastatiques. <sup>[24]</sup>

#### **3.6.5.3. La radiothérapie**

##### **a. La radiothérapie externe**

Elle permet une action antalgique rapide, ainsi qu'une reconstruction osseuse dans un deuxième temps:

- l'action antalgique rapide passe par une action anti-inflammatoire avec destruction de cellules radiosensibles, en particulier les macrophages qui secrètent des médiateurs de la douleur comme les prostaglandines : c'est pourquoi le schéma d'une séance de 8 Gy montre dans les essais randomisés un effet antalgique analogue à des schémas plus longs.

- La réponse antalgique est obtenue dans 70 à 85 % des cas avec disparition complète de la douleur dans 35 à 40 % des cas.
  - l'action tumoricide dépend de la sensibilité de la tumeur initiale aux radiations et influencera le taux de reconstruction osseuse et de reconsolidation, qui n'est pas immédiat. C'est pourquoi il est souvent nécessaire d'effectuer au préalable un geste chirurgical de consolidation avant une radiothérapie.
  - La radiothérapie peut avoir aussi un impact sur les ostéoclastes et sur le système RANKL. La réossification est observée dans 65 à 85 % des cas. Elle se fait par reformation d'un os mature par ostéogenèse directe. Cette recalcification apparaît à un mois et est maximale à 3 mois.
  - Une recrudescence de la douleur se manifeste souvent en début de traitement, qui nécessite une adaptation du traitement antalgique antérieur.
  - L'effet antalgique peut également passer par une action décompressive de la radiothérapie sur une compression radiculaire ou médullaire par épидurite ou sur une masse adjacente à l'os.
- [24,25]

### **b. La radiothérapie métabolique**

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

La radiothérapie a plusieurs objectifs :

- prévenir et lutter contre la douleur.
- lutter contre les tassements vertébraux et les complications.
- faciliter la recalcification osseuse.
- limiter le risque fracturaire.
- et, plus globalement, améliorer la qualité de vie.

### **Introduction**

Le cancer osseux métastatique est une complication fréquente et sévère de la maladie avancée. Il touche jusqu'à 70% des patients ayant un cancer de la prostate ou un cancer du sein, et jusqu'à 30% de ceux qui ont un cancer du poumon, de la vessie ou de la thyroïde. Les principales complications associées à l'atteinte osseuse sont la douleur sévère, la compression de la moelle épinière, et les fractures pathologiques.

La thérapie osseuse par radionucléides n'est que l'une des multiples applications de la médecine nucléaire thérapeutique et existe depuis environ 70 ans. L'utilisation du phosphore 32 remonte à 1936 et celle du strontium 89 à 1941.

La radiothérapie osseuse par radionucléides permet de traiter des métastases osseuses à l'aide de radiopharmaceutiques à tropisme tumoral spécifiques; mais aussi des tumeurs osseuses primitives comme l'ostéosarcome, le radiopharmaceutique ostéotrope se comportant alors comme un agent à tropisme tumoral, ciblant la substance ostéoïde élaborée non seulement par la tumeur primitive et ses métastases osseuses, mais aussi les métastases extra-osseuses. Le troisième type est la thérapie utilisant des radiopharmaceutiques ostéotropes pour la palliation des métastases osseuses douloureuses.

A la différence du traitement des tumeurs par radionucléides, dans lequel le radiopharmaceutique est incorporé ou fixé à la cellule cancéreuse, cette forme de thérapie osseuse cible la réaction ostéoblastique réactionnelle dans l'os normal directement adjacent à la métastase, qui est généralement la cause de la douleur.

La radiothérapie métabolique permet de diminuer les douleurs secondaires aux métastases osseuses, en association ou non à des médicaments antalgiques. Le but est d'améliorer la qualité de vie de ces patients en soulageant rapidement les symptômes propres à chaque localisation constituent une bonne alternative à la radiothérapie externe en cas de métastases douloureuses multiples, surtout si elles sont ostéocondensantes et que le patient est encore en bon état général.

Pour obtenir de bons résultats, il faut une bonne concentration sélective et une rétention prolongée des radiopharmaceutiques au siège de la tumeur.

La radiothérapie métabolique s'avère efficace dans la prise en charge de métastases osseuses douloureuses prostatiques, avec 60 à 65 % d'effet antalgique et une réduction de prise d'antalgiques ainsi que du développement de nouveaux sites douloureux. L'effet est d'autant plus net et prolongé que l'atteinte osseuse est modérée.

#### **4.1. Le choix du radiopharmaceutique**

- Les conditions que doivent remplir des radionucléides pour donner de bons résultats dans le traitement palliatif des métastases osseuses douloureuses sont les suivantes:
- Fixation sélective et rétention prolongée aux sites métastatiques à la différence de l'os normal (en d'autres termes ratio tumeur / non-tumeur élevé);
- Clairance rapide des tissus mous et de l'os normal;
- Possibilité de prévoir la biodistribution par scintigraphie osseuse de routine;
- Processus de production simple;
- Stabilité radiochimique;
- Transportable facilement;
- Facilement disponible avec une bonne logistique pour la distribution;
- Bon rapport coût/efficacité;
- Absence de toxicité;
- Sûreté radiologique.

#### **4.2. Indications et sélection des patients**

Les indications de la thérapie osseuse par les radionucléides sont des métastases osseuses de type ostéoblastique ou mixte du carcinome prostatique et du carcinome mammaire douloureuses réfractaires au traitement (indications établies), ainsi que toute autre tumeur avec une fixation intense autour des métastases douloureuses sur le scintigramme de l'os. L'explication la plus courante pour l'échec du traitement est une mauvaise sélection des patients. Ceux-ci doivent subir une scintigraphie osseuse au Tc-99m-méthylène diphosphonate (Tc-99m-MDP) peu de temps avant l'administration prévue du traitement. Les foyers de fixation accrue sur la scintigraphie osseuse doivent être corrélés avec les sites des symptômes du patient pour assurer que la douleur peut être attribuée à des métastases osseuses ostéoblastiques.

La douleur d'autres sources, telles que le tassement vertébral, la compression des racines nerveuses, une fracture et la douleur viscérale, ne répondent pas à la radiothérapie par radionucléides.

### 4.3. Contres indications du traitement

#### 4.3.1. Absolues

- Femme enceinte
- Femme allaitante
- Compression médullaire par une métastase osseuse
- Leucopénie inférieure à 3000/mm<sup>3</sup>
- Thrombopénie inférieure à 60 000/ mm<sup>3</sup>

#### 4.3.2. Relatives

- Incontinence
- Risque de fracture pathologique
- Risque de compression médullaire du fait d'une métastase rachidienne menaçante
- Coagulation intravasculaire disséminée
- Hypersensibilité connue aux dérivés phosphonates (pour le <sup>153</sup>Sm-lexidronam uniquement)

### 4.4. Réalisation du traitement

#### 4.4.1. Informations souhaitables pour un traitement de qualité

- Evaluation de l'espérance de vie
- Evaluation objective de la douleur
- Une scintigraphie osseuse de moins de deux mois doit avoir montré une augmentation de l'activité ostéoblastique sous forme de sites hyperfixants.
- Reconnaître les patients à risque de compression médullaire, nerveuse ou de fracture pathologique.
- Une numération formule sanguine doit être réalisée peu avant l'injection et pas plus de sept jours avant. <sup>[26]</sup>
- Le traitement par les biphosphonates dans les deux semaines avant le traitement est susceptible de réduire la fixation osseuse du radiopharmaceutique. Dans ce cas, une scintigraphie osseuse peut préciser si la fixation persiste ou non.

- Le traitement doit se faire à distance (au moins 6 semaines) de toute irradiation hémicorporelle à titre antalgique afin d'éviter l'addition des effets myélotoxiques des deux traitements.
- Les patients ne doivent pas recevoir de traitement myélosuppressif au long cours.

### 4.4.2. Information et préparation du patient

- Certains points spécifiques doivent être portés à la connaissance du patient.
- Le caractère palliatif du traitement.
- L'effet, la plupart du temps partiel, du traitement
- L'effet retardé
- La possibilité d'une recrudescence des douleurs au cours des trois premières semaines
- Le risque de leucopénie et de thrombopénie nécessitant une surveillance de la numération formule sanguine régulièrement pendant trois mois.
- Il n'est pas nécessaire que le patient soit à jeun avant l'administration du radiopharmaceutique. <sup>[26]</sup>

### 4.4.3. Effets secondaires possibles

- La possibilité d'une recrudescence des douleurs au cours des trois premières semaines.
- Ce traitement présente une faible toxicité hématologique (lignée granuleuse et plaquettes). Il peut cependant apparaître une discrète et transitoire aggravation des douleurs (10 à 20 %).
- Le délai d'apparition est variable : long pour le Métastron® (jusqu'à 1 mois), plus rapide pour le Strontium® (1 semaine).
- Le risque de leucopénie et de thrombopénie nécessitant une numération formule sanguine toutes les deux semaines à partir de deux semaines jusqu'à 12 semaines.
- Le risque de fracture pathologique
- Le risque de compression médullaire
- Le risque de coagulation intra-vasculaire disséminée

#### 4.4.4. Les radiopharmaceutiques

##### 4.4.4.1. Caractéristiques physiques des radionucléides utilisés

	<b>Demi-vie physique</b>	<b>Forme chimique</b>	<b>Energie maximum des <math>\beta^-</math></b>	<b>Portée maximum</b>	<b>Emission gamma-</b>
<b>Sr-89</b>	50,5 j	chlorure	1,46 Mev	7mm	non
<b>Sm-153</b>	46,3 h	EDTMP	0,81 Mev	4mm	103 Kev
<b>p-32</b>	14,3 j	orthophosphate	1,7 Mev	8,5mm	non
<b>Re-186</b>	3,7 j	HEDP	1,07 Mev	5mm	137 Kev
<b>Sn-117</b>	13,6 j	DTPA		0,3mm	159 Kev
<b>Ra-223</b>	11,4 j	phosphate		<10 $\mu$ m	154 Kev

**Tableau 4.1 : Caractéristiques physiques des radionucléides.**

##### 4.4.4.2. Caractéristiques des molécules vectrices utilisées

Le Sr-89 injectable a un comportement biologique similaire à celui du calcium et se concentre dans les régions osseuses à fort renouvellement notamment au niveau de la réaction ostéoblastique des métastases. L'élimination urinaire est maximum dans les premières 24 heures.

La rétention du corps entier à trois mois varie de 11% à 88% selon le degré d'atteinte osseuse.

Le <sup>153</sup>Sm-lexidronam est fixé sur l'os à 65,5±15,5% à la douzième heure et 35,3% de l'activité administrée est excrétée dans l'urine.

#### 4.4.4.3. Préparation du radiopharmaceutique

- Se conformer à la notice du fournisseur.
- Décongeler le  $^{153}\text{Sm}$ -lexidronam avant usage.
- La seringue doit être protégée par un protège-seringue en plexiglas ou en résine afin d'éviter la formation de rayons X de freinage.
- Pour le lexidronam, il est souhaitable que la couche de plexiglas soit doublée extérieurement par une protection de plomb destinée à absorber les rayons  $\gamma$ .

#### 4.4.4.4. Contrôle de qualité

- Vérifier la limpidité de la solution avant injection
- Se conformer à la notice du fournisseur

#### 4.4.4.5. Activité administrée, mode d'administration et données dosimétriques

Si une mesure de l'activité est nécessaire, se référer aux indications du fabricant notamment pour le strontium 89 qui est un émetteur  $\beta^-$ .

<b>Le radiopharmaceutique</b>	<b>Sr-89</b>	<b>Sm-153</b>
<b>Activité administrée</b>	<b>1,5-2,2 Mbq/Kg</b>	<b>37 Mbq/Kg</b>
<b>Surface osseuse</b>	<b>17 mGy/Mbq</b>	<b>6,8 mGy/Mbq</b>
<b>Moelle osseuse</b>	<b>11 mGy/Mbq</b>	<b>1,5 mGy/Mbq</b>
<b>Colon</b>	<b>3 mGy/Mbq</b>	<b>0,01 mGy/Mbq</b>
<b>Vessie</b>	<b>1,3 mGy/Mbq</b>	<b>0,1 mGy/Mbq</b>
<b>Testicules</b>	<b>0,8 mGy/Mbq</b>	<b>0,005 mGy/Mbq</b>
<b>Ovaires</b>	<b>0,8 mGy/Mbq</b>	<b>0,009 mGy/Mbq</b>
<b>Utérus</b>	<b>0,8 mGy/Mbq</b>	<b>0,011 mGy/Mbq</b>
<b>Reins</b>	<b>0,8 mGy/Mbq</b>	<b>0,02 mGy/Mbq</b>
<b>Dose efficace</b>	<b>2,7 mSv/Mbq</b>	<b>0,307 mSv/Mbq</b>

Tableau 4.2 : Données dosimétriques du Samarium-153.

- Pour les calculs dosimétriques concernant le strontium 89, la répartition des radiopharmaceutiques utilisée est celle du rapport de la CIPR 53.
- Le calcul de la dose efficace utilise les coefficients de pondération de la CIPR 60
- Pour le lexidronam, les données utilisées sont celles du fournisseur. [26]
- Il est à souligner que la fixation plus ou moins intense sur les foyers métastatiques est susceptible de modifier de manière variable les chiffres indiqués.
- Compte-tenu de l'objectif thérapeutique de l'administration de ce radiopharmaceutique, il est nécessaire d'être particulièrement attentif quant à d'éventuelles erreurs d'activité ou d'identité du patient.
- L'administration se fait par voie intraveineuse.
- L'hospitalisation n'est pas nécessaire. [26]

#### 4.5. Retraitement par radiothérapie métabolique

La durée de la réponse au traitement varie de 2 mois à 6 mois selon le radiopharmaceutique utilisé. Le retraitement peut avoir lieu qu'après un échec de réponse.

Palliation de la douleur	Réponse globale	Réponse complète	Délai de réponse	Durée de la réponse
<sup>32</sup> P-phosphate	50-87%	20%	5-14 jours	2-4 mois
<sup>89</sup> Sr-chlorure	45-90%	10-22%	2-4 semaines	3-6 mois
<sup>186</sup> Re-HEDP	50-92%	20%	2-7 jours	2-4 mois
<sup>188</sup> Re-HEDP	64-77%	22-26%	2-7 jours	2-6 mois
<sup>153</sup> Sm-EDTMP	65-80%	n.d	2-7 jours	2-4 mois
<sup>117</sup> Sn-DTPA	60-83%	30%	2-4 semaines	n.d

Tableau 4.3 : Palliation de la douleur des métastases osseuses par radiopharmaceutiques.

## 4.6. La radioprotection en radiothérapie métabolique

L'utilisation de radiations ionisantes (RI) à des fins médicales a démontré depuis longtemps son bien-fondé, dans le domaine thérapeutique avec la radiothérapie externe et la thérapie métabolique au moyen de sources non scellées.

D'autre part, l'exposition des personnes (patient, personnel et public) aux RI comporte un certain nombre de risques, habituellement limités dans ces domaines d'application. <sup>[28]</sup>

La radioprotection des travailleurs et des patients fait l'objet d'une réglementation importante dans le code du travail et le code de santé publique afin d'assurer à tout individu une protection optimale selon son statut.

### 4.6.1. Nature et ampleur du risque en Médecine Nucléaire

#### 4.6.1.1 Type de rayonnements:

Les radionucléides utilisés peuvent être classés de la manière suivante :

- Les émetteurs  $\beta^-$  utilisés à des fins thérapeutiques suivant des règles bien codifiées tant sur le plan international et national.
- Des émetteurs  $\alpha$  ont été proposés plus récemment à des fins thérapeutiques. Leur usage reste très limité dans le cadre de protocoles d'études cliniques et ils feront l'objet d'un rapport ultérieur en temps utile.

#### 4.6.1.2 Type d'exposition :

- Les émetteurs  $\beta^-$  sont freinés par quelques mm de verre ou de tissu et entraînent peu d'exposition externe pour les personnes à proximité du patient comme le personnel soignant ou l'entourage du patient. A faible distance, le niveau d'exposition sur les mains lors de la manipulation des sources peut atteindre des doses élevées.
- L'exposition potentielle provient également du risque de contamination interne ou de surface par l'absorption du radionucléide ou par une contamination externe. Certains émetteurs  $\beta^-$  ont également une décroissance via des rayonnements gamma (I-131, Sm-153 ou Lu-177) et peuvent donc être la cause également d'une exposition externe à distance. <sup>[29]</sup>

## **4.6.2. Les principes de la radioprotection**

Trois grands principes s'appliquent pour limiter l'exposition des individus, qu'ils soient patients, travailleurs exposés dans le cadre de leur profession ou personnes du public

### **4.6.2.1. Justification**

Toute activité humaine susceptible d'entraîner une exposition de l'homme aux RI doit être justifiée par les avantages qu'elle procure. Toute méthode alternative doit être considérée, la justification d'un type déterminé d'examen ou de traitement et l'application à chaque patient pris individuellement.

### **4.6.2.2. Optimisation**

Les moyens de protection et les activités administrées doivent être choisis de telle manière que les doses individuelles et le nombre de personnes exposées soient maintenus aussi bas qu'il est raisonnablement possible compte tenu des facteurs économiques et sociaux.

### **4.6.2.3. Respect des limites de doses**

Ces limites s'appliquent aux expositions professionnelles et du public mais pas aux patients. Pour ceux-ci, l'application des deux principes précédents doit veiller à maintenir la dose aussi basse que nécessaire, compte tenu du bénéfice potentiel pour leur santé. <sup>[28]</sup>

## **4.6.3. La Pratique de la radioprotection**

Trois principes essentiels doivent être mis en œuvre afin de limiter l'exposition liée aux sources non scellées.

### **4.6.3.1. Le temps**

Lors d'un contact avec une source fixe ou mobile, il doit être aussi réduit que possible.

En pratique :

- Planifiez au préalable ce que vous allez faire
- Essayez de travailler le plus efficacement possible
- Ne prolongez pas inutilement la conversation avec le patient
- Donnez des explications au patient avant de lui administrer l'injection

#### 4.6.3.2. La distance

L'exposition aux radiations ionisantes diminue avec le carré de la distance. Des attitudes simples comme s'écarter d'un pas lorsqu'on parle avec un patient qui a reçu une injection de radioisotopes est une manœuvre très simple qui réduit l'exposition.

En pratique

- Reculez d'un pas durant l'explication au patient « radioactif »
- Lors de la réception d'un colis radioactif: rangez-le et prenez vos distances
- la règle du carré de la distance vaut également pour les mains
- Utilisez autant que possible des pinces pour manipuler des sources importantes de radioactivité
- Ne prenez pas de seringues sans manchon de protection (contact entre la main et la radioactivité)

#### 4.6.3.3. L'écran (blindage)

Cette mesure est largement mise en œuvre dans les services de Médecine Nucléaire pour se protéger contre les sources fixes. Les locaux sont également blindés afin de ne pas irradier des services avoisinants. Il est par contre très difficile de « blinder » un patient, cette mesure ne s'appliquant donc pas à eux.

En pratique

- Utilisez toujours des seringues blindées.
- Utilisez des valisettes de transport blindées pour le déplacement des seringues.
- Veillez à disposer de pots pratiques avec blindage pour l'éluât et les autres produits.
- Veillez à disposer de suffisamment de poubelles blindées (y compris des petites sur les tables à roulettes et autres). <sup>[30,31]</sup>

Or, les contaminations proviennent de la dispersion de sources radioactives non scellées lors de leur préparation, de leur conditionnement ou de leur administration aux patients. Il est donc essentiel de porter des gants, d'utiliser du papier absorbant, et de travailler de manière consciencieuse.

En pratique

- Portez toujours vos vêtements de travail (chaussures, blouse et pantalon).

- Portez des gants.
- Organisez de manière optimale le labo chaud et gardez-le propre.
- Veillez à connaître la procédure de décontamination et à disposer directement du matériel nécessaire.
- Veillez à bien inventorier et assurer le suivi des déchets hors du service pour les patients de médecine nucléaire.
- Stockage des déchets aux fins de décroissance puis d'élimination.
- La nourriture, les boissons, le maquillage et les effets personnels ne sont pas autorisés dans la zone contrôlée. [29]



**Figure 4.1 : Les moyens de radioprotection.**



**Figure 4.2 : Préparation des radiopharmaceutiques.**



**Figure 4.3 : Source de Tl 201 dans un protège-seringue plombé prêt à l'emploi.**

## 4.7. Développements futurs et perspectives

L'attention s'est portée récemment sur l'émetteur  $\alpha$  Ra-223 (**figure 4.4**), administré sous forme de chlorure de radium 223 (Ra-223-Cl<sub>2</sub>). Comme le calcium, le radium a une affinité naturelle pour l'os métaboliquement actif.

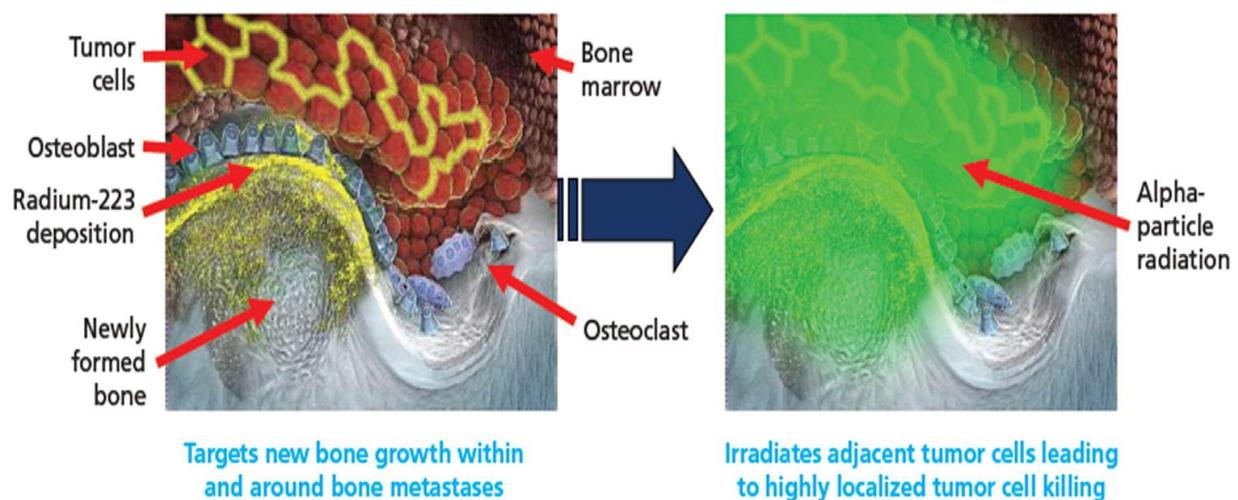
Des études précliniques et des études pilotes de phase 1 de détermination de la fourchette d'activité n'ont pas montré de toxicité limitante.

Une myélosuppression temporaire est signalée mais n'a pas dépassé le degré 1 de l'OMS, même à des activités élevées (200 kBq/kg) chez des patients fortement prétraités.

La toxicité de faible degré signalée est attribuée à la faible pénétration (100- $\mu$ m) des particules  $\alpha$  dans le tissu.

Les données de la phase 1 semblent indiquer une réponse supérieure après administration fractionnée par rapport à une thérapie à haute activité unique. Des études randomisées placebo-témoin de phase 2 sont en cours.

Le choix du radiopharmaceutique dépend de la période physique souhaitée, de l'étendue de la maladie métastatique, de la taille des lésions (par rapport à la portée du radionucléide), de la réserve de moelle osseuse et de la disponibilité et du coût du radiopharmaceutique.



**Figure 4.4 : Mécanisme du traitement par radium-223.**

Des essais en cours contribueront à répondre à certaines questions encore ouvertes concernant la radiothérapie métabolique des métastases osseuses, comme l'a résumé Silberstein.

- 1) ces traitements par radionucléides doivent-ils aussi être utilisés pour les métastases ostéoblastiques indolores afin de retarder l'apparition de la douleur?
- 2) d'autres agents que Sr-89 retardent-ils l'apparition d'une douleur osseuse nouvelle ou récurrente?
- 3) quelles sont les meilleures combinaisons de radiopharmaceutiques, hormones, et chimiothérapie pour traiter les métastases osseuses douloureuses, non seulement pour réduire la douleur, mais aussi pour prolonger la vie?

## **Introduction**

L'apparition de métastases osseuses constitue un évènement majeur dans l'évolution de plusieurs types de cancers, pouvant impacter la qualité de vie du patient. Une approche pluridisciplinaire est donc nécessaire pour la prise en charge des douleurs osseuses. Différents traitements ont prouvés leur efficacité. Parmi ces traitements il y a la radiothérapie métabolique, permettant une diminution du syndrome algique et une amélioration de la qualité de vie.

Nous avons donc réalisé une analyse rétrospective des dossiers des patients présentés au service de médecine nucléaire durant la période 2008-2015, ainsi qu'une analyse de la satisfaction des patients.

Or, La radiothérapie métabolique est une nouvelle alternative thérapeutique des M.O douloureuses du cancer de la prostate, et qui a pour objectifs uniquement palliatifs plusieurs radiotraceurs ont été proposés, tel que le  $^{153}\text{Samarium-EDTMP}$ .

## **5.1. Objectifs**

### **1. Principale**

Evaluer l'efficacité du  $^{153}\text{Samarium-EDTMP}$  dans le traitement des M.O douloureuses du cancer de la prostate.

### **2. Secondaire**

Dégager des éléments prédictifs de la bonne réponse à la radiothérapie métabolique en utilisant des éléments cliniques, biologiques, histologiques, radiologiques et scintigraphiques.

## **5.2. Patients et Méthodes**

Une analyse rétrospective des dossiers de patients du service médecine nucléaire du CHU Tlemcen entre 2008-2015 a été réalisée, aucune orientation pour un traitement par radiothérapie métabolique à visée antalgique des métastases osseuse au cours de l'années 2016, la radiothérapie métabolique, à base de  $^{153}\text{Samarium-EDTMP}$ , chez 13 patients ayant des métastases osseuses douloureuses du cancer de la prostate.

Le suivi était assuré à la fois par un urologue et un médecin nucléaire.

La réponse a été jugée selon L'échelle visuelle analogique (E.V.A), le non recours aux antalgiques, l'absence d'effets secondaires, surtout biologique, le délai de réapparition des douleurs osseuses.

Plusieurs corrélations ont été étudiées, pour dégager des facteurs prédictifs d'une bonne réponse à la radiothérapie métabolique.

Les données concernant les caractéristiques du patient avec l'âge et le sexe, le primitif du cancer, les métastases extra-osseuses et les métastases osseuses ont été recueillies sur le dossier informatisé. Les caractéristiques de la douleur, les traitements médicamenteux prescrits un mois avant le passage en M.N ont également été recueillies.

### **5.2.1. Analyse rétrospective des dossiers**

Différents paramètres ont été exploités à partir des dossiers médicaux du service de médecine nucléaire du CHU de Tlemcen.

Une fiche d'exploitation préétablie réalisée à cet effet a permis le recueil des données cliniques, para cliniques, thérapeutiques et évolutives.

(Fiche d'exploitation)

### **5.2.2. Questionnaire pour médecin (service d'oncologie et de médecine nucléaire du CHU de Tlemcen)**

Pour connaître la vision des médecins sur la prise en charge des douleurs osseuses métastatiques par traitement antalgique, un questionnaire a été envoyé à tous les médecins cliniciens exerçant au service d'oncologie et de médecine nucléaire CHU Tlemcen.

Les questions concernent : les moyens diagnostiques de la métastase osseuse, le type de traitement antalgique voir le type de radiopharmaceutique utilisé à visé antalgique. D'autres questions ouvertes ont été proposées pour recueillir des commentaires, critiques, et propositions d'axes d'amélioration (Questionnaire médecin).

## **5.3.Résultats**

### **5.3.1. Analyse rétrospective des dossiers exploités entre 2008 et 2015**

Sur cette période on a eu un rapport concernant 13 patients traités par Samarium 153.

L'âge de nos patients est compris entre 57 ans et 76 ans.

#### **5.3.1.1. Etude clinique**

##### **➤ Type de néoplasie**

Les 13 patients présentés sont suivis dans (100 %) pour un cancer de la prostate ayant un cancer métastatique au niveau osseux, parmi ces 13 patients 10 sont uniquement métastatiques à l'os et 3 ont également des métastases extra-osseuses.

##### **➤ Délai d'évolution (diagnostic de la métastase-traitement par samarium)**

Nous avons précisé le temps écoulé entre l'apparition du premier symptôme et l'admission du patient au service de médecine nucléaire, ce délai varie entre le premier diagnostic de la tumeur et la présence de métastases osseuses.

##### **➤ siège de douleurs**

-Les douleurs rachidiennes :

Les 13 patients présentaient des douleurs rachidiennes dans le siège était :

- Dorsale dans 7 cas
- Lombaire dans 2 cas
- Cervicale dans 3 cas
- Dorso-lombaire dans 1 cas

-Les douleurs radiculaires :

Elles ont été rapportées par 1 malade sous forme de névralgie de type C5 et lombo-sacré type L1

-Les troubles moteurs :

Ils étaient révélateurs de la maladie chez (100%) de nos patients, ces troubles touchaient les membres inférieurs et les membres supérieurs des patients.

### **5.3.1.2. Les examens para cliniques**

#### **➤ La scintigraphie**

Représente l'examen clé à rechercher des métastases osseuses, elle permet de faire le diagnostic positif.

Dans notre série ; la scintigraphie osseuse a été réalisée chez les 13 patients et en association avec la TDM et l'IRM dans 3 cas.

#### **➤ L'imagerie par résonance magnétique (IRM)**

Cet examen a été réalisé chez 1 patient ce qui a confirmé la topographie lésionnelle.

#### **➤ La tomодensitométrie (TDM)**

Elle permet de réaliser un bilan lésionnel osseux précis ; cet examen a été réalisé chez deux patients.

#### **➤ La biologie**

Dans notre série un bilan biologique a été demandé dans un but d'orientation du diagnostic en recherchant le système inflammatoire (VS-NFS) (bilan rénale) et aussi dans le but de préparer le malade pour recevoir le traitement médical.

#### **➤ Attitude thérapeutique**

##### **a. Le traitement antalgique**

- L'EDTMP-153Samarium a été prescrit. Ce traitement était institué chez tout patient qui présentait des douleurs liées à la métastase osseuse
- Le traitement a été utilisé en procédant par pallier d'OMS.
- La dose prescrit en fonction du poids en moyenne de 70 mCi pour chaque malade.

##### **b. Le traitement adjuvant**

- La chimiothérapie

Elle était administrée chez un patient en association avec l'hormonothérapie.

- L'hormonothérapie

Elle a été instaurée chez deux patients et en association avec la chimiothérapie chez un patient.

### **5.3.1.3. Evolution**

La majorité de nos patients ont été suivies en consultation pour évaluation clinique et diagnostique à 1 mois, 4 mois et au 5ème mois avant et après administration du traitement.

#### **a. A court terme**

L'évolution discordante avec une réponse partielle chez la plus part de patient et cela est lié au stade de la maladie au moment du traitement.

#### **b. A long terme**

Est marquée par une aggravation du tableau clinique par l'aggravation des foyers préexistants ainsi l'apparition de nouvelles localisations. Certains malades ont été perdus de vue probablement liée au décès.

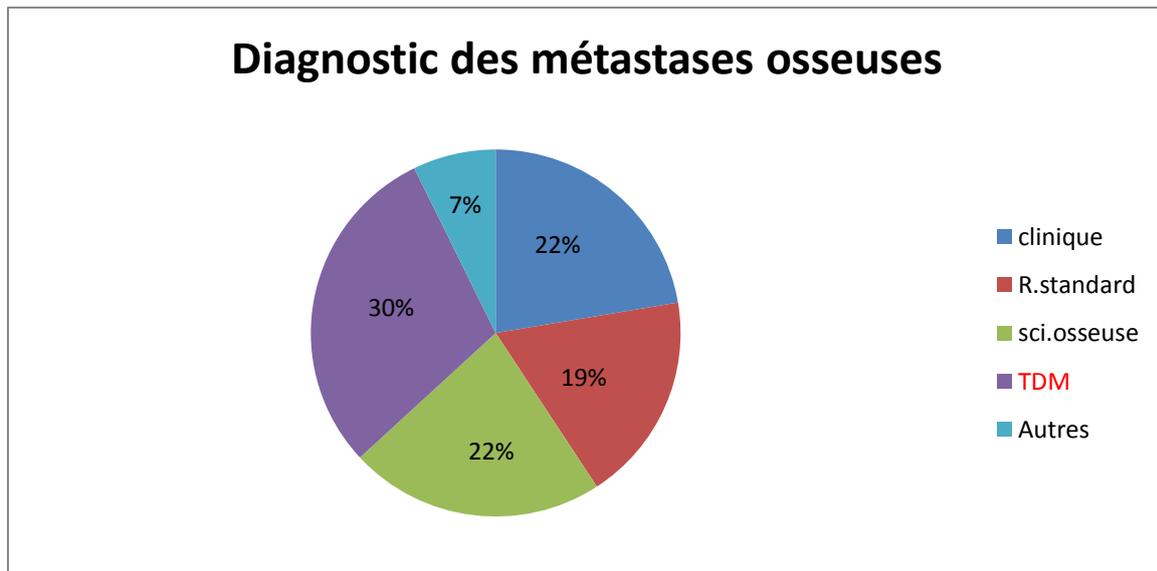
### **5.3.2. Questionnaire médecin**

Sur 20 médecins sollicités, 10 médecins nucléaires ont répondu au questionnaire or on a eu aucune réponse de la part des médecins oncologues, soit un taux de réponse de 50%.

#### **5.3.2.1. Les moyens diagnostiques des métastases osseuses**

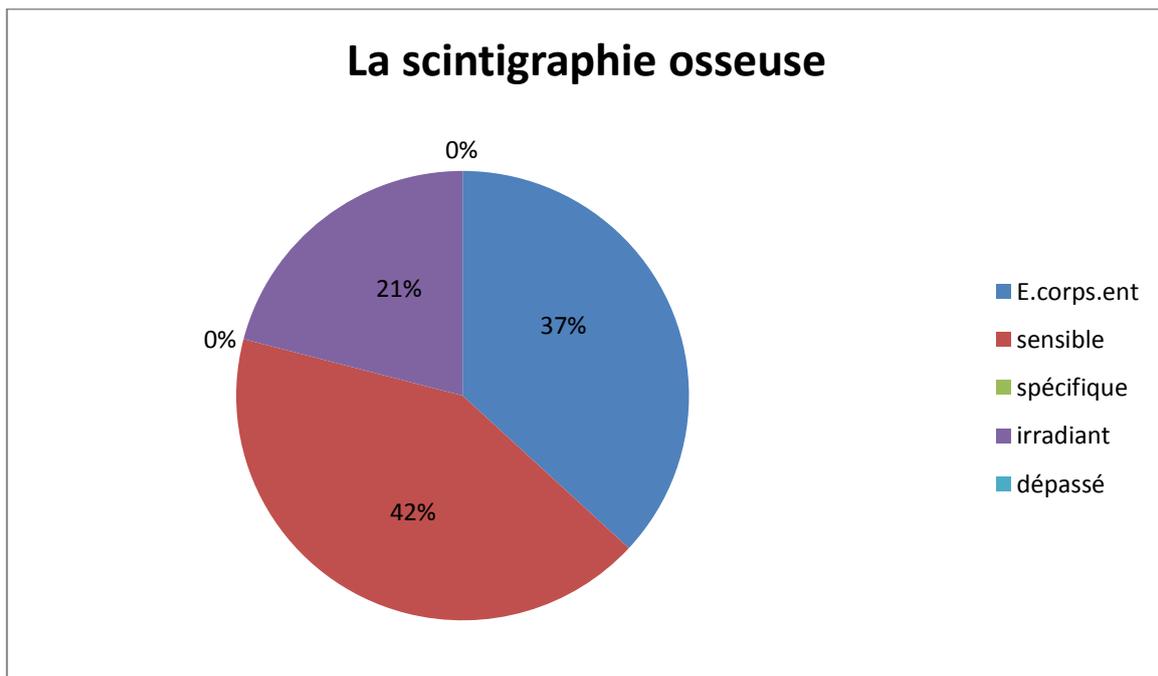
La plupart des réponses sur les moyens diagnostiques des métastases osseuses étaient la TDM et la scintigraphie osseuse.

Les résultats ont été résumés comme suit :



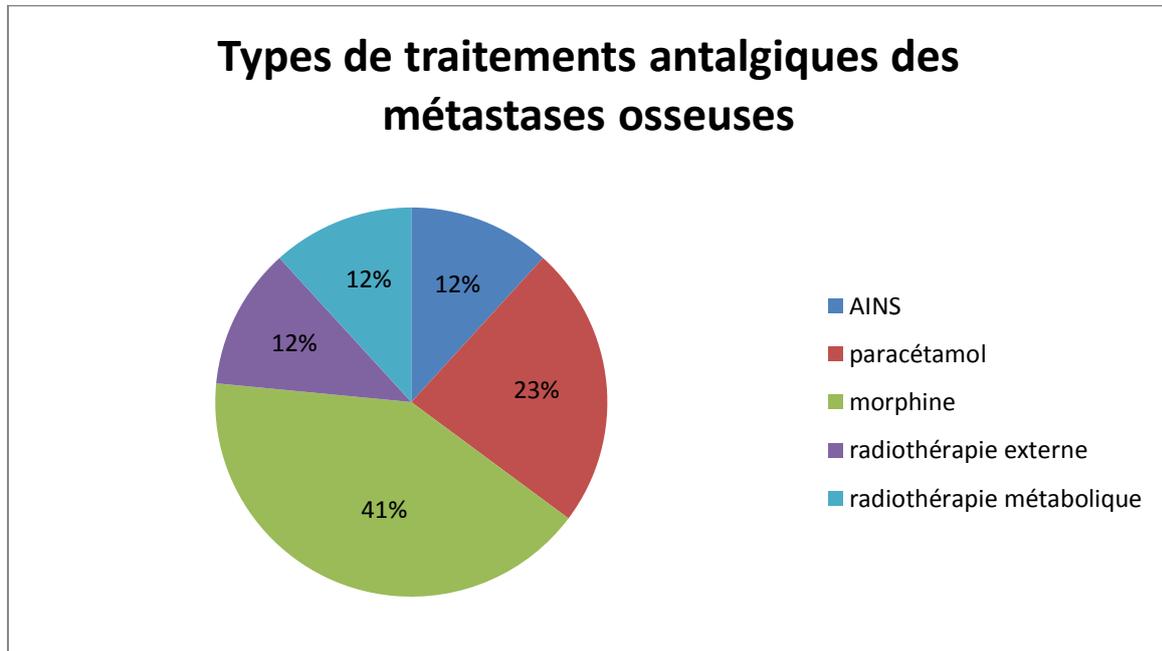
#### 5.3.2.2. La scintigraphie osseuse

À 42% les médecins nucléaires, ont jugé que la scintigraphie osseuse est sensible.



### 5.3.2.3. Le type de traitement antalgique utilisé en routine

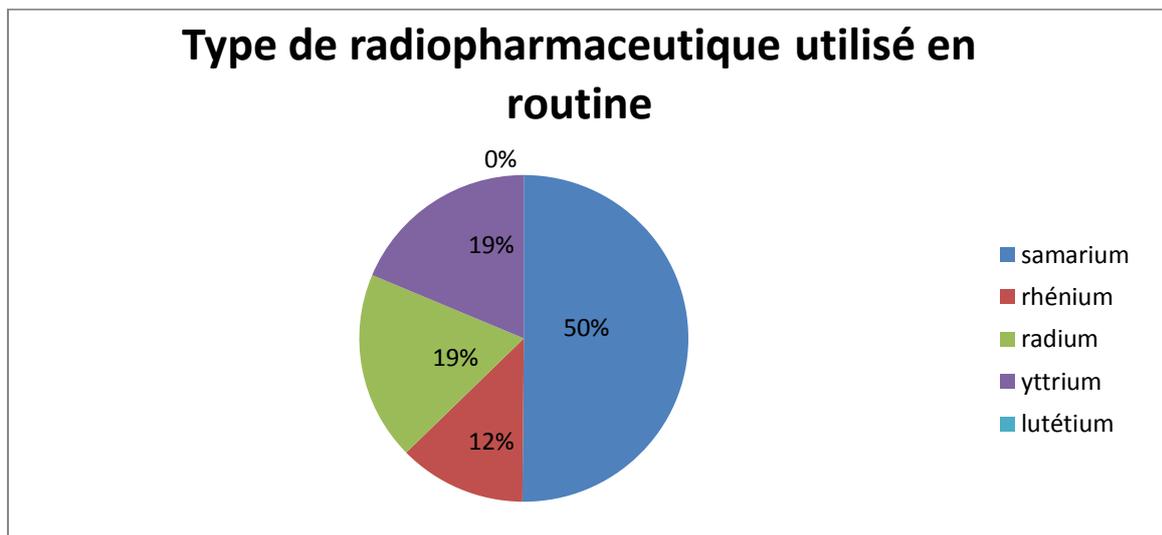
La morphine et le paracétamol en premier lieu soit un taux de 41% et 23%, La radiothérapie métabolique occupe la deuxième place 12% avec la radiothérapie externe.



### 5.3.2.4. Le type de radiopharmaceutique utilisé à visée antalgique

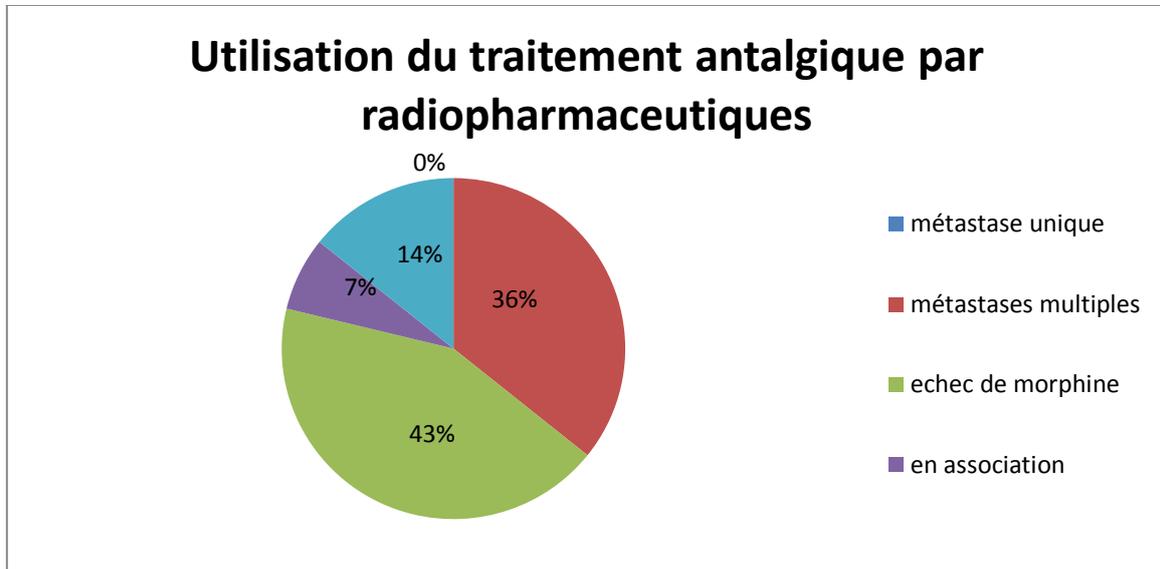
Le samarium 50%. Trois d'entre eux ont donné aussi comme réponse le rhénium, le radium et l'yttrium.

Les résultats sont comme suit :



### 5.3.2.5. Le moment d'utiliser traitement antalgique

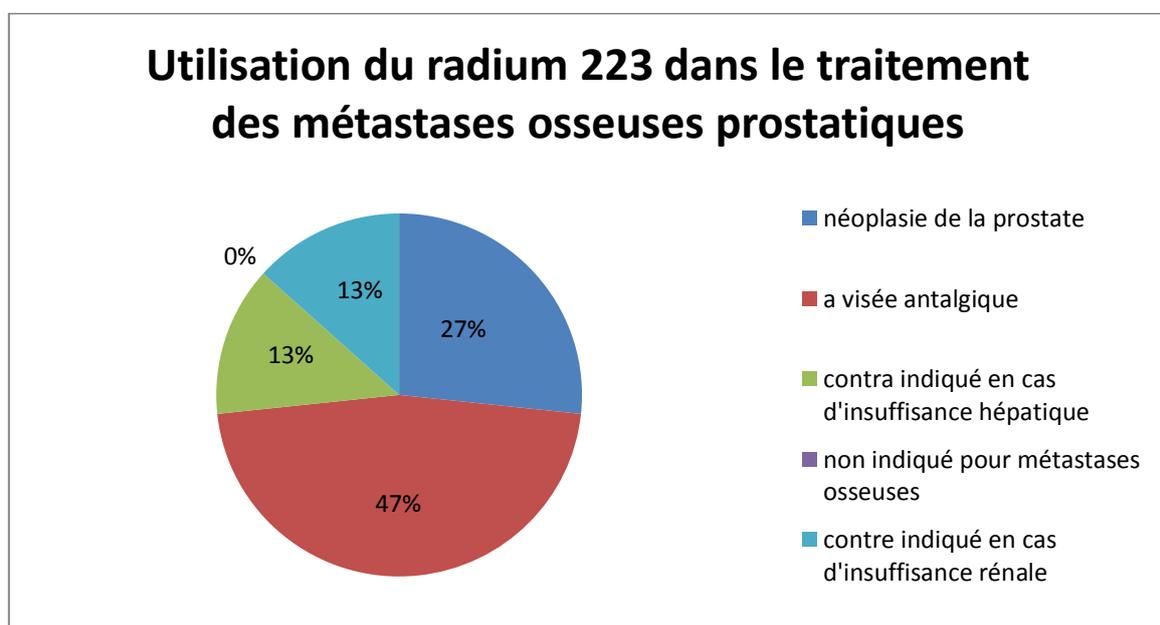
Lors de la présence des métastases multiples et après échec de morphine le traitement antalgique par radiopharmaceutique sera indiqué aux patients d'après la réponse de tout médecin nucléaire, soit un taux de 43% comme l'indique le diagramme suivant :



### 5.3.2.6. Utilisation du radium-223 dans le traitement des métastases prostatiques

La pluparts des médecins nucléaires on précisé que l'utilisation du radium-223 reste à visée antalgique dans le traitement des métastases osseuses prostatiques soit un taux de 47%.

Les résultats ont été portés sur diagramme comme suit :



## 5.4. Discussion

Un traitement antalgique a été proposé aux patients présentant des métastases osseuses multiples douloureuses de type blastique, car la scintigraphie osseuse était pratiquée chez tous les patients à la recherche de métastase ostéoblastique complétée par un examen radiologique pour éliminer une atteinte mécanique associée (fracture, compression médullaire).

Le <sup>153</sup>Samarium-EDTMP « éthylène-diamine-tétraméthylène-phosphonic acid » est le seul radiopharmaceutique utilisé en service de médecine nucléaire du CHU de Tlemcen.

Grandes variations dans les taux de réponse sont observées, en majorité les patients ont observé une amélioration clinique et une amélioration de la qualité de vie après la réalisation du geste thérapeutique voire un arrêt des antalgiques, le délai d'action est variable d'un patient à un autre souvent liée au nombre et surtout au siège des métastases.

Nous n'avons pas eu de complication hématologique du traitement, cela rejoint la littérature ou ce type de complication est fréquente ou transitoire, la toxicité a concerné les trois lignées avec une atteinte plus marquée pour les plaquettes et les globules blancs que pour les globules rouges. Les chiffres les plus bas ont été observés entre la 2<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> semaine de la cure.

Plusieurs essais cliniques ont évalué l'association de la radiothérapie métabolique et chimiothérapie de phase I et II ont montré que la chimiothérapie à base de docétaxel associée à <sup>153</sup>Sm-EDTMP peut entraîner une diminution de > 50% de l'antigène prostatique spécifique avec une myélosuppression gérable. Dans les cancers hématologiques, <sup>153</sup>Sm-EDTMP produit des réponses cliniques lorsqu'il est combiné avec le bortézomib dans le myélome multiple. Le <sup>153</sup>Sm-EDTMP peut également être utilisé avec la chimiothérapie myéloablatrice pour le conditionnement de la moelle avant la transplantation de cellules souches. Dans l'ostéosarcome.

Mhiri dans une étude rétrospective sur l'apport de la radiothérapie métabolique au samarium-<sup>153</sup> dans le cancer de la prostate en Tunisie, un recul de 13 ans, effectués sur 67 dossiers de patients du service de médecine nucléaire de l'institut Salah Azaiez, atteints d'un adénocarcinome prostatique métastasé au niveau de l'os. Tous ces patients étaient traités par au moins une cure de <sup>153</sup>Sm-EDTMP.

L'évaluation des cures par l'appréciation des trois paramètres de suivi, la qualité de vie, le score de la douleur et la consommation d'antalgiques. La toxicité du  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  a aussi été recherchée. La réponse a été positive dans 87,76 % des cas. Cette réponse positive était complète dans 34,02 % des cas et partielle dans les 54,74 % autres.

L'effet secondaire quasi inexistant. La seule toxicité observée était d'ordre hématologique l'introduction précoce dans la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate avec des métastases osseuses douloureuses pourrait améliorer énormément leur qualité de vie.

La collaboration inter disciplinaire a travers une concertation est nécessaire, un traitement antalgique est proposé à tout patient atteint de métastases osseuses afin de soulager sa douleur, exemple du samarium-153 utilisé au service de médecine nucléaire CHU Tlemcen, peut être utilisé seul ou en association avec d'autres traitements (chimiothérapie ou hormonothérapie) ou après traitement aux biphosphanates.

Une approche pluridisciplinaire est nécessaire afin d'optimiser les résultats thérapeutiques pour améliorer la qualité de vie.

#### **5.4. Conclusion**

L'objectif visé du traitement des douleurs osseuses est de permettre un soulagement correct des patients et une amélioration de la qualité de vie.

La radiothérapie métabolique tel que le Samarium 153-EDTMP est une alternative thérapeutique efficace des métastases osseuses douloureuses, elle est simple, facile et surtout elle a peu d'effets secondaires, elle permet la réduction des autres médicaments antalgiques, surtout morphiniques dont les indications doivent être discutées cas par cas, dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire disciplinaire.

**Prise en charge des patients atteints de métastases osseuses**

Identité :

N° du dossier

Age et sexe du patient :

**Etude clinique**

Type de néoplasie :

Délai d'évolution :

Signes de début :

Type de douleurs :

Examen clinique à l'admission du malade :

**Examen paraclinique**

La scintigraphie :

La TDM :

L'IRM :

Le bilan biologique :

**Prise en charge thérapeutique**

Traitement médical :

Traitement adjuvant :

**Evolution**

Survie après Samarium :

Qualité de vie :

**Questionnaire d'information pour médecin nucléaire, oncologue pour traitement  
antalgique des métastases osseuses**

A- Quelles sont les moyens diagnostiques de la métastase osseuse

- 1- Clinique
- 2- Radiologie standard
- 3- Scintigraphie osseuse
- 4- TDM
- 5- Autre

B- Que pensez-vous de la scintigraphie osseuse

- 1- Examen corps entier
- 2- Sensible
- 3- Spécifique
- 4- Irradiant
- 5- Dépassée

C- Quels types de traitements antalgiques des métastases osseuses utilisez-vous en routine :

- 1- AINS
- 2- Paracétamol
- 3- Morphinique
- 4- Radiothérapie externe
- 5- Radiothérapie métabolique

D- Quel type de radiopharmaceutique vous utilisez à visée antalgique des métastases osseuses

- 1- Samarium
- 2- Rhénium
- 3- Radium
- 4- Yttrium
- 5- Lutétium

E- A quels moments vous indiquez le traitement antalgique par des radiopharmaceutiques

- 1- Métastase unique
- 2- Métastases multiples

- 3- Echech de morphinique
- 4- En association
- 5- Après traitement au biphosphonate

F- Utilisation de dichlorure de radium 223 dans le traitement des métastases osseuses de la prostate est

- 1- Néoplasie de la prostate résistante à la castration
- 2- Avisée antalgique des métastases osseuses
- 3- Contre indiqué en cas d'insuffisance hépatique
- 4- Non indiqué pour les métastases osseuses et viscérales d'une néoplasie de la prostate
- 5- Contre indiqué en cas d'insuffisance rénale

## Références bibliographiques

- [1] R.Hustinx B.Sautois G.Jérusalem J.FOIDART.Rev Med Suisse 2003, 23118.
- [2] Biophysique radiobiologie radiopathologie P. Galle R.Paulin Edition Masson, Paris 2000.
- [3] Site du CNEBMN: Collège National des Enseignants de Biophysique et de Médecine Nucléaire.
- [4] Manuel pratique de radioprotection D.J. Gambini / R. Granier, décembre 2000.
- [5] Anatomie – Tome1 C. CABROL. Éd. Flammarion Médecine-Sciences. 1992.
- [6] Abrégés de Rhumatologie (5<sup>ième</sup> éd.) L. Simon. Éd. Masson Paris. 1989.
- [7] Les feuillets d'anatomie J. Brizon et J. Casting. Éd. Librairie Maloine S.A.1985
- [8] Anatomie - Introduction à la clinique. P. Kamina, Y. Rideau. éd. Maloine. 1987.
- [9] Traumatologie du sport (5<sup>ième</sup> éd.). R.-G. Danowski, J.-C. Chanussot. Éd Masson Paris. 1996.
- [10] Livre Multimédia de Sémiologie Ostéo-articulaire. Sellam J, Perrot S, Fautrel B, Cormier C. Physiologie.
- [11] Physiologie du tissu osseux. EMC appareil locomoteur Thomas T, Martin A. 2008.
- [12] Agence de la Santé publique du Canada.Cancer des os.2012.
- [13] The future of cancer rehabilitation: emerging subspecialty. Am J Phys Med Rehabil. Gamble G, Gerber L, Spill G, Paul K 2011.
- [14] La maladie métastatique, cours Pr Baba Ahmed Univ Tlemcen.
- [15] Alcalay M, Azais I, Brigeon B, Babin P, Vandermarcq P, Debiais F et al. Stratégie du diagnostic étiologique des métastases osseuses inaugurales. RevRhum Éd Fr1995.
- [16] HageWD,AboulafiaAJ,AboulafiaDM.Incidence, location, and diagnostic evaluation of metastatic bone disease. Orthop Clin North Am 2000.
- [17] Conroy T, Malissard L, Dartois D, Luporsi E, Stines J, Chardot C. Histoire naturelle et évolution des métastases osseuses. A propos de 429 observations. Bull Cancer 1988.
- [18] Guide de bon usage des examens d'imagerie, 1ère édition, 2005.
- [19] Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain 2005.

- [20] Organisation Mondiale de la Santé. Traitement de la douleur cancéreuse. Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 1987.
- [21] Ashby M, Jackson K. When the WHO ladder appears to be failing: approaches to refractory or unstable cancer. In: Sykes N, Fallon MT, Patt RB ed . Clinical Pain Management London: Arnold, 2003.
- [22] Fulfaro F, Casuccio A, Ticozzi C, et al. The role of biphosphonates in the treatment of painful metastatic bone disease: a review of phase III trials. Pain 1998.
- [23] Hoskin PJ. Biphosphonates and radiation therapy for the paliation of metastatic bone disease. Cancer Treatment Reviews 2003.
- [24] Quay HJ, Carrol D, Moore RA. Radiotherapy for painful bone metastases.a systematic review. Clin Oncol 1997.
- [25] Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Doxetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004.
- [26] Guide pour la rédaction de protocoles pour le traitement des métastases osseuses algiques par les radiopharmaceutiques.
- [27] Conroy T, Malissard L, Dartois D, Luporsi E, Stines J, Chardot C. Histoire naturelle et évolution des métastases osseuses. A propos de 429 observations. *Bull Cancer* 1988.
- [28] International Commission on Radiological Protection, 2007.
- [29] Toepassing van de nucleaire geneeskunde in bijzondere omstandigheden, juni 2006
- [30] Stritt N, Linder R, Measures taken by the supervisory authority to reduce extremity doses in nuclear medicine facilities in Switzerland, Radiat Meas, 2011.
- [31] Carnicer A, Sans-Merce M, Baechler et al. Hand exposure in diagnostic nuclear medicine. Radiat Meas, 2011.