

*République Algérienne Démocratique et populaire.
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique.
Université des Sciences et Technologie Houari Boumediene.
Faculté de Physique (Département des Rayonnements)*



MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme de Magister

En: Physique

Option : PHYSIQUE MEDICALE

Par Mr : Ahmed nacer lamri

Thème :

**Traitement par la Radiothérapie métabolique des métastases osseuses
douloureuse : Etude dosimétrique du Sm 153 – EDTMP avec modélisation de sa
Biodistribution.**

Soutenu publiquement, le : 31 / 10 / 2011 à 9:00 h devant le jury composé de :

M KELLOU Abdelhamid	Professeur à	l' (USTHB)	Président
M BOUYOUCHEF Salahedine	Professeur au (CHU BEO)		Directeur de Mémoire
Mme. FRAHI – AMROUN Akila	Professeur à	l' (USTHB)	Examinatrice
M HERRATI Amar	Chargé de Recherche au (CRNA)		Examineur
Mme. DRAHMOUNE Rachida	Chargé de recherche au (CHU BEO)		Examinatrice

Remerciements

Ce travail a été réalisé au service de médecine nucléaire du CHU de BAB EL OUED sous la direction du Professeur Bouyoucef .S.E. en étroite collaboration avec le Dr Drahmoune, chargé de recherche au CHU BEO.

Nous tenons à exprimer notre reconnaissance à son excellence Pr Bouyoucef .S.E pour nous avoir ouvert les portes de son Service et pour avoir suivi de près la réalisation de ce travail. Je tiens tout particulièrement à lui témoigner ma gratitude et mes remerciements pour m'avoir guidé dans ce travail, sa disponibilité et ses précieux conseils et pour sa patience quant à la correction du manuscrit.

Nous remercions également Tounsi zouhra ainsi que tous les autres membres de l'équipe du Service de Medecine Nucléire pour leur aide.

Nous remercions vivement KELLOU Abdelhamid, Professeur à l'USTHB, pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury de soutenance. Mme FRAHI – AMROUN AKILA., professeur, à l'USTHB et Mr, HERRATI Ammar Chargé de Recherche au Centre de Recherches Nucléaires d'Alger ainsi Dr Drahmoune Rachida, chargée de recherche au CHU BEO qui ont bien voulu examiner ce travail ; nous les en remercions.

Je tiens enfin à remercier mes parents, mes frères et sœurs et mes collègues pour m'avoir encouragé et aidé.

Traitement par la radiothérapie métabolique des métastases osseuses douloureuse : Etude dosimétrique du Sm-153 avec modélisation de sa biodistribution

Ahmed Nacer Lamri
Département des rayonnements
Faculté de physique
USTHB

Résumé : L'objectif de notre travail consiste à déterminer les valeurs moyennes pour le rapport $(A_p / A_n)_{24h}$ et $(A_p / A_n)_{48h}$ dans le but de présenter la bio distribution du $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$ au sein des patients atteints des métastases osseuses. Ceci d'une part, d'autre part d'utiliser ces derniers pour calculer le paramètre dosimétrique

$\delta = [\overline{(A_p / A_n)_{48h}} / \overline{(A_p / A_n)_{24h}}] - 1$ qui fera l'objet d'une comparaison avec la dose moyenne $\overline{D_p}$ et la réponse clinique pour chaque patient.

Après une préparation adéquate des patients métastatiques, une injection de 1mCi/kg du Quadramet suivie d'un balayage du corps entier à l'aide de la gamma camera à 24h et à 48h après .ces données vont être transférées vers une station de traitement software d'image afin de pouvoir calculé les rapports $(A_p / A_n)_{24h}$ et $(A_p / A_n)_{48h}$.

Notre étude a montré que le Quadramet est distribué au sein des patients métastatiques selon le modèle suivant :

64.28 % des métastases osseuses qui présentent un $\delta > 0$ répondent à la radiothérapie au Quadramet mais ceci reste à prouver.

35.72 % des métastases osseuses qui présentent un $\delta < 0$ ne répondent pas à la radiothérapie au Quadramet mais ceci reste à prouver.

En général la radiothérapie métabolique est efficace pour les patients qui présentent un cancer de prostate ; sein ; poumon.

Il faut faire plusieurs balayages du corps entier pour pouvoir donner une bonne estimation des constantes a et b (déterminées par l'ajustement de l'équation $(F_p / F_n) \times \exp [(\lambda_n - \lambda_p) \times t]$ à une exponentielle de la forme $Y = b \times \exp (a \times t)$).

Il faut faire une bonne estimation des masses $M_p ; M_n$ en utilisant soit :

le SPECT –CT en multipliant chaque ROI avec l'épaisseur de la coupe associée ou bien :

le SPECT + fantôme flood (parallélepède rempli d'une source radioactifs ^{57}Co pour calculer l'épaisseur d de la coupe associé à la région d'intérêt à partir du calcul du facteur de correction d'atténuation $ACF_{ROI} = \exp(-\mu \times d)$ (technique de transmission par une source)).

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....1

CHAPITRE I : L'OS

I.1. ANATOMIE.....7

I.2. PHYSIOLOGIE8

I.3. EXPLORATION DES METASTASES OSSEUSES.....8

**I.4. PATHOLOGIE DES METASTASES OSSEUSES ET
TRAITEMENT12**

CHAPITRE II : LES MODELES CINETIQUES

INTRODUCTION18

II.1. LE MODELE ANIMAL21

II.2. LE MODELE MATHEMATIQUE.....22

II.3. LE MODELE COMPARTIMENTAL22

**II.4. UTILISATION DE LA METHODE DE MARINELLI POUR
LA DETERMINATION DU TEMPS DE RESIDENCE25**

CHAPITRE III : MATERIELS ET METHODES

III.1. MATERIELS.....34

III.1.1. Le radio pharmaceutique : ^{153}Sm - EDTMP.....34

III.1.2. L'activimètre.....37

III.1.3. La gamma camera à double tête.....	39
III.1.4. La station de traitement software d'image.....	40
III.2. METHODES.....	41
III.2.1. Détermination du rapport (A_p / A_n)	41
III.2.2. Etablissement des courbes de fixation	44
III.2.3. Modélisation de la bio distribution du $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$...	45
III.2.4. Etude dosimétrique.....	46

CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION

IV. 1. Présentation des rapports (A_p / A_n)	50
IV. 2. L'étude dosimétrique.....	55

CHAPITRE V : CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....59

ANNEXE	62
--------------	----

BIBLIOGRAPHIE.....	70
--------------------	----

INTRODUCTION

La radiothérapie métabolique est l'une des multiples applications de la médecine nucléaire, elle se caractérise par la délivrance sélective des doses de rayonnement à des tissus cibles, une toxicité limitée et peu d'effets à long terme. Pour obtenir de bons résultats, il faut une bonne concentration sélective et une rétention prolongée des radios pharmaceutiques au siège des métastases. Grâce à son efficacité prouvée et à sa toxicité minimale (par rapport à la moelle osseuse) cette modalité de traitement est tout à fait appropriée pour les patients atteints de cancers [21] .

En Algérie, les principales applications thérapeutiques de la radiothérapie métabolique sont le traitement de l'hyperthyroïdie par l'iode 131, le traitement de la synoviorthèse et le traitement palliatif des métastases osseuses (des cellules cancéreuses qui peuvent migrer à partir d'une tumeur primaire) de type blastique ou mixte du carcinome prostatique et du carcinome mammaire douloureuses réfractaire au traitement (carcinome et un préfixe qui signifie cancer). Les patients présentant des métastases osseuses tendent à vivre plus longtemps que ceux dont les métastases touchent d'autres organes et donc à connaître des périodes prolongées de morbidité exigeant des soins et une prise en charge adéquate pour leur assurer un confort de vie. La douleur est un symptôme majeur présent chez 70 % des patients ; après l'administration par voie générale de radio pharmaceutique à tropisme (affinité) osseux qui est le samarium 153 . ce dernier va se fixer sélectivement sur la partie entre l'os normal et la métastase grâce à une molécule vectrice EDTMP (Ethylène Diamine Tétra Méthylène Phosphorique) entraînent une réaction ostéoblastique , la douleur disparaît et une meilleure qualité de vie est assurée au patient .

Un système et un ensemble d'objets liés entre eux par des interactions régulières et interdépendances pour l'accomplissement d'une certaine mission. De ce fait un système biologique, en particulier le système osseux dans notre cas est constitué de deux compartiments (os sain et la métastase) liés entre eux par des interactions régulières et interdépendantes pour l'accomplissement d'une certain mission [5].

On distingue plusieurs types :

a) Un système biologique est stable lorsqu'il ne subit aucun changement et ses paramètres sont indépendant du temps.

b) Un système biologique est instable lorsqu'il subit des changements dus aux facteurs externes exemple : facteurs pathologiques, diet ,...ext .

Un modèle est une représentation simplifiée du système (dans notre cas c'est le système osseux) dans le but d'étudier le phénomène réel [5] (la bio distribution du samarium 153 dans notre cas) qui ne tient compte que des aspects essentiels de son fonctionnement .Tout comme les systèmes qu'il représentent, les modèles peuvent être :

- a) analytiques : le modèle prend dans la majorité des cas la forme d'une série d'hypothèses concernant le fonctionnement du système et qui sont exprimées à l'aide des relations mathématiques, logiques ou symboliques entre les objets d'intérêt [(A_p / A_n) est le rapport entre l'activité au sein de la métastase sur l'activité au sein de l'os sain dans notre cas].
- b) descriptifs : il détaille les différents événements et actions décrivant son comportement.
- c) Statiques : indépendant du temps.
- d) Dynamiques : lorsqu'il décrivent l'évolution du système dans le temps ou dans l'espace.
- e) Déterministes : lorsqu'ils dépendants de facteurs connus.
- f) Stochastiques : ils dépendent de facteurs aléatoires, imprévisibles.
- g) Discrets : la variable d'état varie de manière discrète dans le temps (espace des états dénombrable ou fini).
- h) continus : la variable d'état varie de manière continue dans le temps (espace des états non dénombrable ou infini par exemple dans l'ensemble des nombres réels).
- i) Hybrides : qui combinent deux ou plusieurs types par exemple dynamiques et stochastiques.

Dans le cadre de la Médecine Nucléaire, un modèle est l'ensemble de condition spatiale, structurale et cinétique pour lequel le calcul de la dose de rayonnement absorbée est fait [ICRU 1979c]. En effet la dose moyenne absorbée par un organe est donnée par la formule suivant $\bar{D} = \tilde{A} \cdot S$ qui est proposée et développée par le MIRD (médical interne radiation dosimétrie) [25] où :

$S = \Delta \cdot \Phi$ est la dose moyenne par unité d'activité cumulée [Gray. Bq⁻¹ .s⁻¹] où :

Φ [kg⁻¹] est la fraction absorbée spécifique qui dépend de la géométrie (source – cible) .

Δ [Mev.dés⁻¹] est l'énergie moyenne émise par désintégration calculée au préalable grâce aux méthode de Monte Carlo pour une géométrie et un radionucléide donné en utilisant des fantômes anthropomorphiques (mathématique standard) décrits par âge et par sexe ou bien des fantômes voxélisés .

\tilde{A} est l'activité cumulée [MBq .s ou μ Ci .h] déterminée par le modèle cinétique qui décrit la cinétique du radio pharmaceutique dans le système biologique [le système osseux dans notre cas].

Dans le protocole de traitement des métastases osseuses par le ¹⁵³Sm-EDTMP Il y'a absence d'un modèle qui peut déterminer avec précision le temps de résidence du ¹⁵³Sm-EDTMP au sein des deux entités (os sain , os métastatique) du système osseux. cet objectif peut être atteint en utilisant un modèle cinétique prenant en compte les facteurs propres aux métabolisme du samarium défini par la période biologique T_b et les propriétés physiques du ¹⁵³Sm-EDTMP définis par T_p dans le but de comparer la dose reçue par l'os sain avec celle reçue par l'os métastatique.

La mise en place d'un protocole intégrant ce modèle nécessite la contribution d'un physicien médical dont les compétences sont directement liées à l'utilisation des rayonnements ionisants en médecine.

Le travail que nous présentons rentre dans le cadre de la mise en place, au niveau d'un service de Médecine Nucléaire, d'un protocole dosimétrique pour le traitement des métastases osseuses par le ¹⁵³Sm-EDTMP.

Le travail que nous présentons à pour objectif la détermination du temps de résidence au sein des différentes régions d'intérêt d'un patient métastatique en vu de son utilisation dans une étude dosimétrique . Pour cela une étude expérimentale a été entreprise au service de médecine nucléaire du centre hospitalo-universitaire de Bab- El-Oued sur un échantillon de 15 patients présentant des métastases osseuses hyperalgiques de différents cancers ostéophiles (prostate, sein, cavum, poumon ; vessie) .Après sélection des régions d'intérêt et utilisation de la méthode de dosimétrie interne de Marinelli pour déduire les temps de

résidence au sein de l'os sain et de la métastase respectivement en vue de comparer leur dose de radiation interne pour voir s'il y'a eu une (sous / sur) estimation de la dose.

Ce mémoire est divisé en cinq chapitres, le premier chapitre est consacré à l'os. Après une description anatomique et physiologique, la pathologie liée au métastases osseuse, les différents modes de traitement des métastases osseuses sont ensuite présentés, et le principe de traitement par la radiothérapie métabolique utilisant le ^{153}Sm - EDTMP est introduit.

C'est dans le deuxième chapitre que sont présentés les différents modèles cinétiques parmi lesquels on trouve le modèle animal, le modèle mathématique, le modèle compartimental ainsi le modèle utilisant la méthode de Marinelli, Toutes ces méthodes contribuent à la détermination de l'activité cumulée \tilde{A} (la somme de toutes les transition nucléaires) en ajustant les courbes représentatives de l'activité au sein de la région source aux données expérimentales afin de pouvoir obtenir le temps de résidence τ .

Le troisième chapitre est consacré à la description des matériels utilisés pour la mesure des activités, depuis le radio pharmaceutique administré au patient jusqu' à la gamma camera à double tête en passant par la station de traitement software d'image. La méthode de mesure du rapport de l'activité émise par la métastase sur celle émise par l'os sain, ainsi que sa contribution soit dans la modélisation soit dans l'étude dosimétrique, est également exposée.

Les résultats obtenus concernant la détermination d'une valeur moyenne pour le rapport $(A_p / A_n)_{24h}$ et $(A_p / A_n)_{48h}$ et leur contribution sur le modèle adopté ainsi que les erreurs et incertitudes correspondant sont présentés et discutés dans le quatrième chapitre de ce mémoire .Les valeurs des doses moyennes de radiation dus au rayonnement bêta $\overline{D_p}$, la réponse clinique ainsi que le paramètre $\delta = [\overline{(A_p / A_n)}_{48h} / \overline{(A_p / A_n)}_{24h}] - 1$ calculé pour chaque patient sont rapportés dans un tableau récapitulatif pour pouvoir faire une étude comparative et bien illustrer et analyser dans le quatrième chapitre .

Le dernier chapitre résume les caractéristiques de la bio distribution du ^{153}Sm - EDTMP au sein des patients métastatiques et les éventuelles suggestions données , ainsi que la conclusion qu'on doit tirer de cette étude dosimétrique .

CHAPITRE I

L' OS

I.1. ANATOMIE :

La figure (I.1) montre une coupe transversale sur un os long qui est constitué de la périphérie vers le centre de l'os, des constituants suivants :

1- Cartilage articulaire : des fines lamelles osseuses.

2- Os compacte : il se trouve dans la partie corticale de l'os (à la périphérie)

3-Os spongieux ou trabéculaire : il est constitué par des travées ou des trabecules qui renferment la moelle osseuse et il se trouve dans la partie médullaire de l'os (au centre de l'os).

4-La moelle osseuse : est le siège de l'hématopoïèse (processus de formation des Globules rouge).

5- vaisseaux et nerfs : leurs rôle est l'innervation et la nutrition de toute la matrice osseuse.

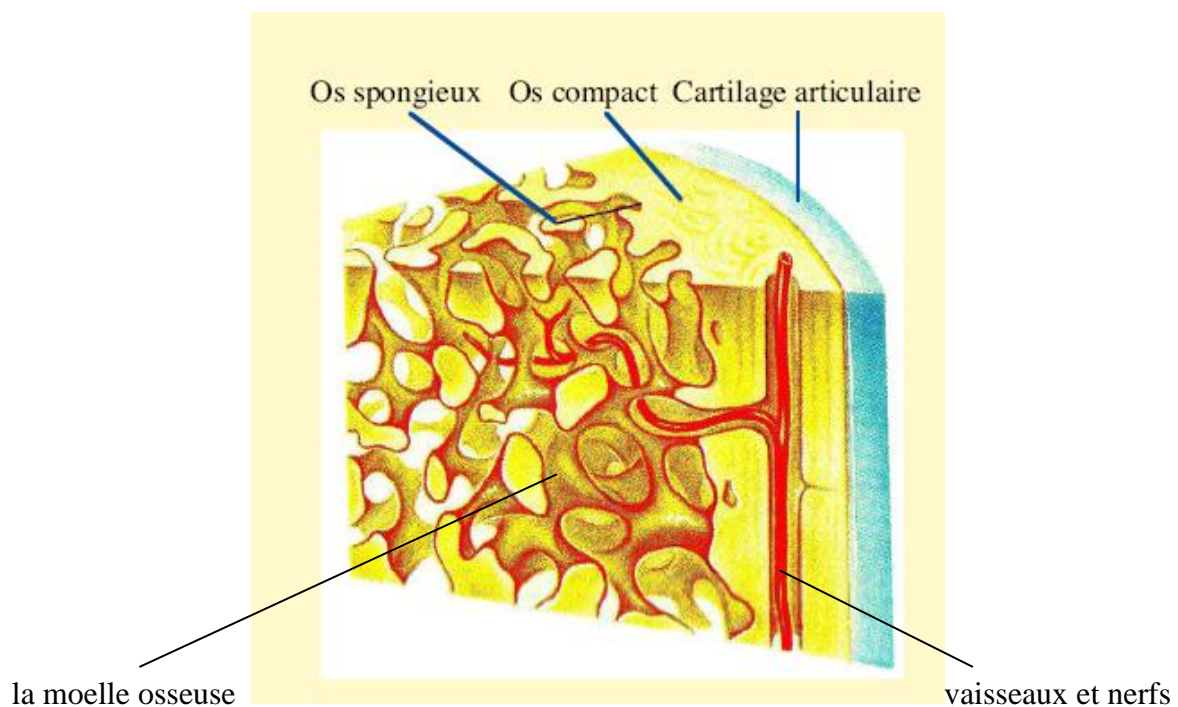


Figure I.1 : schéma d'une coupe transversale sur un os long

I. 2. PHYSIOLOGIE :

L'os renferme la moelle osseuse qui est le siège de l'hématopoïèse (processus de formation des globules rouges) de plus il joue un rôle de protection des organes nobles (poumon, cœur, cerveau) et de locomotion.

le cœur et le poumon sont protégés par la paroi thoracique, le cerveau est protégé par la boîte crânienne.

Les cellules souches mésenchymateuses (cellules embryonnaire) véhiculées par le sang se différencient en pré-ostéoblastes qui se déposent sur le tissu osseux existant qui évoluent à leur tour en ostéoblastes qui sécrètent la matrice collagénique ou bien certains évoluent en ostéoclastes qui s'incorporent au tissu ostéoïde.

La matrice osseuse afin, vraisemblablement de conserver ces propriétés Bio mécaniques doit être en perpétuel renouvellement. Ce phénomène appelé le remodelage osseux situé aussi bien dans l'os cortical que dans l'os trabéculaire qui chez l'adulte comprend :

a) Une phase de résorption osseuse

D'une durée d'une à deux semaines qui après une phase d'activation qui correspond à la différenciation des cellules hématopoïétiques en ostéoclastes qui à leur tour va dégrader le vieux tissu osseux.

b) Une phase de remodelage osseux

Qui dure environ 200 jours ou des ostéoblastes vont coloniser la lacune de résorption et la remplir d'os nouvellement formé après leur stimulation par des facteurs de croissance stockés dans la matrice osseux lors de la phase de résorption.

I.3. L'exploration des métastases osseuses :

Les métastases osseuses sont une complication majeure de différents cancer ostéophiles fréquente au stade avancé de la maladie ex : prostate ; sein ; poumon ; cavum et se caractérise par la migration des cellules cancéreuses à partir d'une tumeur primaire.

Notons que le terme ostéophiles désigne qu'il a'une grande affinité par rapport à l'os et le terme tumeur désigne toute multiplication anormale , non inflammatoire de cellules groupées ou dispersées plus ou moins indifférenciées et autonomes .

a) **l'anamnèse** : est la première étape pour établir le diagnostic de métastases osseuses.elle repose sur l'interrogatoire et l'examen du patient.

b) **La radiographie osseuse** : de ou des zones douloureuses montre typiquement des images d'ostéolyses qui peuvent être unique ou le plus souvent multiples et sont habituellement rencontrées dans les métastases des cancers du sein ; cancers du poumon et cancers du rein ou des images condensant le plus souvent retrouvées dans les métastases des cancers de la prostate et celle du sein ; voir des images mixtes.

Ostéolyse signifie destruction de l'os.

c) **Analyse des paramètres biologiques** : surtout (VS ; hémogramme ; la créatinine ; la Phosphatase alcaline osseuse ; Ca ; P ; immunoélectrophorèse des protéines ; vitamine D ; β carotène ; TSH ; cortisol ; testostérone ; PTH ; la calciurie ; hydrox proline ; L'œstradiol plasmatique ; analyse des marqueurs tumoraux t.q : CA153 (cancer du sein) ; PSA (cancer de la Prostate) ; CA125 (cancer de l'ovaire) ; CA199 (cancer du pancréas).

d) **La scintigraphie osseuse** : réalisée par le ^{99m}Tc - MDP reste un moyen de confirmation (l'existence de foyers multiples) dans le cas ou on suspecte cliniquement des métastases osseuses et dont les radiographies standard sont normales. voir fig I.2 ci dessous:

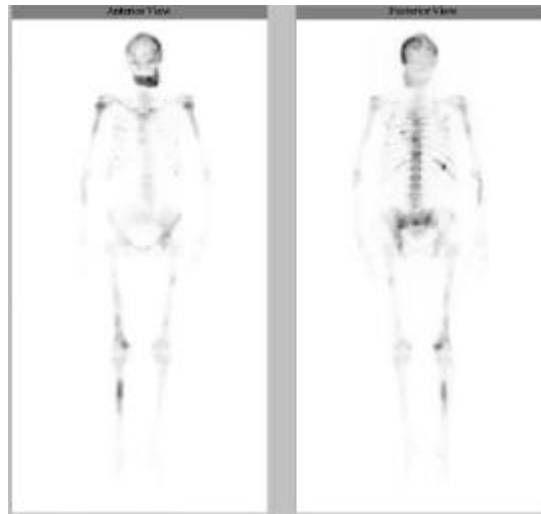


Fig-I.2 .balayage scintigraphique au $^{99\text{M}}\text{Tc}$ - HMDP

(antérieure / postérieure) du corps entier chez un patient métastatique

e) **IRM** : reste l'examen de choix pour et en première intention pour préciser l'étendu des lésions osseuse et extra osseuse. Elle donne des images nettes de la médullaire osseuse. Dans la majorité des cas, malheureusement l'extension métastatique atteint plusieurs sites osseux . Leur présence doit faire impérativement l'objet d'une recherche d'autres sites métastatiques viscéraux au niveau du foie, du poumon et du cerveau.

Le tableau suivant résume les caractéristiques des différents modalités d'imageries (SO : scintigraphie osseuse ; XR : rayon X ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; PET : tomographie par émission de positrons ; SPECT : tomographique par émission mono photonique ; CT : tomodensitométrie ou scanner) [21].

Les estimations sont fondées sur les barèmes de rémunération de Medicare (Faible : moins de \$250; modéré : \$250 à \$999.99; élevé : plus de \$1000 où \$ signifie en dollars des États-Unis). Bien que les fourchettes de sensibilité et de spécificité pour la SO varient, dans la plus part des rapports, la SO est considérée comme une modalité très sensible mais peu spécifique.

Mode	Anatomie détaillé	Extension de l'image	Apparition	Cause des résultats de faux négatifs.	Cause des résultats de faux positifs.	La sensibilité du diagnostique	La spécificité du diagnostique	Coût global approximatif
S0	absence	Corps entier	Point chaud	Rapide ou pure progression ostéolytique.	Traumatisme, Inflammation, Tumeur bénigne, guérison.	De 62% a 100%	De 78% a 100%.	Faible (\$212,00)
XR	Présence	Local ou régional du corps entier	Lytique ; sclérotique ; mixte.	La moelle osseuse uniquement. Lyse ou sclérose non au seuil de détection Ostéopénie	Traumatisme, Inflammation, Tumeur bénigne, guérison. guérison des tumeurs bénignes	De 44% a 50%.		Faible (\$84,32)
MRI	Présence	régional	Intensité du signal est Faible ou important pour le balayage T1 / T2	Unique lésion dans le cortex.	œdème	De 82% a 100%.	De 73% a 100%.	Moderée (rachis cervical \$521.33; rachis thoracique \$568.86, rachis lombaire \$562.87 (sans contraste
PET	absence	Corps entier	Point chaud	Unique lésion dans le cortex	après la chimiothérapie.	De 62% a 100%.	De 96% a 100%.	Élevé (\$2097.22)
SPECT	absence	Local	Point chaud	Rapide ou pure progression ostéolytique.	Traumatisme, Inflammation, Tumeur bénigne, guérison.	87% a 92%.	De 91% a 93%.	Moderée (\$285.29)
CT	présence	Locale/ régionale	Lytique, sclérotique mixte pour l'os atténuation plus forte pour la moelle	Lyse ou sclérose non au seuil de détection	Traumatisme, inflammation, guérison des tumeurs bénignes	élevée (71-100) %		Moderé (thoracique \$291.02; abdominale \$282.76 (sans contraste

Tableau I : Comparaison des modalités d'imagerie pour la détection des métastases

Osseuses [21]

I.4. La pathologie des métastases osseuses :

I.4 .1. Les métastases osseuses :

L'os est un site préférentiel pour les métastases osseuses (la migration des cellules cancéreuses à partir d'une tumeur primaire). Il représente la Cause principale de la douleur qui reste le signe révélateur des métastases en dépit de sa fréquence et de sa banalité qui se complique par les fractures pathologiques ; la compression médullaire ou neurologique ; l'hypercalcémie ; l'infiltration de la moelle osseuse avec déficit d'une ou plusieurs lignées sanguine. Ces complications entraînent l'immobilité ; la dépression et la détérioration de la qualité de vie du patient.

L'atteinte osseuse est le plus souvent multiple et diffuse principalement au niveau des vertèbres dorso- Lombaires (70 %) ; du pelvis ; du col du fémur ; l'atteinte d'un seul os est rare (5 a 10 %). Les 2/3 des cancers peuvent métastaser à l'os ou il y'a naissance des métastases ostéolytiques ex : cancer du sein ; cancer du poumon et des métastases Ostéoblastiques ex : Cancer de la prostate, notant que ostéolytiques ce réfère ici aux cellules ostéoclastiques.

Dans tout développement de métastases, les cellules tumorales envahissent d'abord le tissu primaire en produisant des enzymes protéolytiques, jusqu'à traverser la paroi des vaisseaux Sanguins, N'importe quel organe peut être le siège d'une métastase, mais seules certains gènes malins possèdent les molécules d'adhésion qui permettront une métastatisation préférentielle dans l'os. Ces cellules se retrouvent dans les vaisseaux sinusoides de la moelle Osseuse. De la elles doivent avoir la capacité de traverser ces sinusoides, d'envahir le Stroma médullaire, de générer leur propre cancer, afin de migrer jusqu'à l'os endosteal ou elles vont stimuler les ostéoclastes et les ostéoblastes comme le montre la figure I.3. ci – dessous [35] :

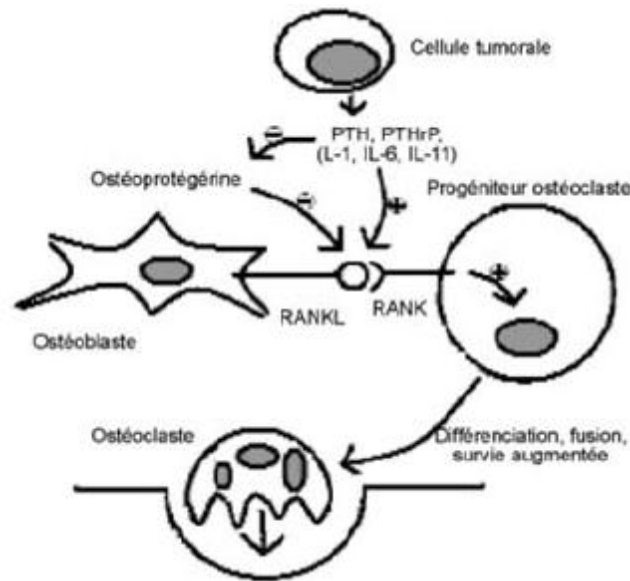


Fig I.3. Principe de la pathologie des métastases osseuses

Les **cellules tumorales** circulantes produisent toute une série de facteurs paracrines tels que le TGF- β ; BMPs ; UROKINASE ; PDGF ; endothelin 1 ; La PTHrP ; IL-6 qui stimulent directement l'**activité Ostéoblastique** qui produit la Cytokine RANKL qui se lie et active le récepteur RANK qui est exprimé par les précurseurs des ostéoclastes, et stimule ainsi l'activité Ostéoclastique Conduisant à une **résorption osseuse importante**. Parallèlement les **Ostéoblastes stimulées** sécrètent des facteurs de croissance tels que IGF-1 ; EGF ou KGF qui stimulent **La croissance tumorale** qui reprend son activité de nouveau.

I. 4 .2. Le traitement des métastases osseuses :

a) Les analgésiques :

Les analgésiques non morphiniques :

Les analgésiques non morphiniques sont caractérisés par leur activité élective dans les douleurs par excès de nociception. Ils sont subdivisés en deux groupes : les antalgiques purs et les anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ils forment le premier niveau de la stratégie par palier préconisé par l'OMS dans le traitement des douleurs chroniques cancéreuses. certains auteurs considèrent que les AINS restent le traitement de choix des douleurs d'origines métastatiques d'intensité légère à modérée car ils diminueraient l'œdème . Les AINS sont utilisés en association avec les opiacés pour augmenter leur efficacité thérapeutique [18].

Les antis inflammatoires stéroïdiennes (AIS) :

Les corticoïdes sont également utilisés dans le traitement des métastases osseuses douloureuses. Les corticoïdes ont un effet anti inflammatoire puissant en inhibant la synthèse des cytokines. Leur effet antalgique est obtenu dès le premier jour chez 40% des patients et peut durer 3 à 4 semaines. En pratique clinique, les corticoïdes sont particulièrement utilisés dans le traitement des métastases vertébrales avec extension épidurale et compression médullaire. La dexaméthazone reste l'anti inflammatoire stéroïdien le plus utilisé souvent en association avec la radiothérapie externe. Les effets secondaires des corticoïdes sont par ordre de fréquence, l'immunodépression, les fractures pathologiques et les désordres mentaux.

a) Les morphiniques :

La prescription des morphiniques dans la douleur cancéreuse répond au schéma de l'échelle de l'OMS (organisation mondiale de la santé) mais l'escalade progressive ne constitue pas une réponse adaptée à toutes les situations douloureuses. Ainsi devant une douleur intense, le recours d'emblée à un morphinique majeur est légitime car en plus de l'intensité de l'effet obtenu, ce recours autorise une adaptation de la posologie que ne permet pas l'emploi des opiacés faibles.

L'utilisation d'emblée des morphiniques peut assurer un rapport (bénéfice / effet indésirable) à celui des fortes doses d'opiacés faibles [27]. D'autres conduites à tenir dépendantes du degré de la douleur et de l'incapacité, comprennent des protocoles structurés autour de la chirurgie, de l'utilisation des bisphosphonates, de la radiothérapie locale, hémi corporelle et métabolique.

b) La chirurgie :

La chirurgie est indiquée à chaque fois cela est possible en cas de métastase unique et en cas de complications des métastases comme les fractures pathologiques ou les compressions médullaires [3 ; 10] .

c) Les Biphosphonates :

Ce sont des analogues des pyrophosphates qui inhibent l'activité Ostéoclastique et qui peuvent avoir un effet antalgique de prévention sur certaines complications osseuses comme les fractures pathologiques. Ils ont également une efficacité reconnue dans la maîtrise de l'hypercalcémie maligne fréquemment retrouvée dans la pathologie cancéreuse.

Les biphosphonates sont utilisés avec prudence en cas de trouble de la fonction rénale à cause de leurs effets secondaires qui se traduisent par une anémie des céphalées , arthralgies myalgies, une hypophosphatémie et hypocalcémie. Leur utilisation en oncologie dépend de leur disponibilité et ils sont de plus incorporés dans des protocoles de chimiothérapie. Cependant, les bi phosphonates nécessitent des injections répétées à une fréquence de 3 à 4 semaines. Selon les patients et le type de cancer ils ont un effet antalgique variable et une durée de sédation relativement courte lorsqu'elle est comparée à celle obtenue en radiothérapie métabolique [7 ; 37] .

d) La radiothérapie externe :**La radiothérapie externe à petit champ (REPC) :**

La radiothérapie externe à petit champ à fait la preuve de son efficacité chez les patients présentant des douleurs dues à des métastases isolées et le pourcentage des patients répondant effectivement peut atteindre selon certains auteurs 80%. Le protocole d'irradiation est bien codifié et tient compte d'une dose d'irradiation limite pour minimiser ces effets secondaires. La REPC est indiquée pour un seul site métastatique et lorsque de plus grands volumes sont traités, la myélosuppression peut devenir un facteur limitant supplémentaire. Le mécanisme d'action de la radiothérapie externe est semblable à celui de la radiothérapie métabolique à savoir la réduction de l'infiltration néoplasique et l'inhibition de la réaction inflammatoire dans la tumeur et son voisinage [3; 4].

La radiothérapie externe à champ large ou hémi corporelle :

La radiothérapie externe à champ large ou hémi corporelle est employée pour tenter d'inclure le plus grand nombre possible de lésions cancéreuses dans le champ du rayonnement. Elle à une action bénéfique contre les douleurs liées aux métastases osseuses et certains auteurs ont pu même observer un soulagement de la douleur chez 100% des patients.

Selon ces mêmes études, la douleur à disparu même totalement dans 5% à 50% des cas. La radiothérapie hémi corporelle entraîne une grande toxicité digestive et hématologique et cela limite de plus en plus son usage dans les formes métastatiques les plus évolutives [12;19;27].

e) La radiothérapie métabolique ou radiothérapie interne vectorisée :

La radiothérapie métabolique des métastases osseuses est connue depuis une cinquantaine d'années [38]. Elle à été introduite aux USA en 1935 avec le ^{32}P par Lawrence du fait de la forte irradiation induite, le ^{32}P n'a pas conquis de place notable dans le traitement des métastases osseuses et ce en raison de la haute incidence de dépression médullaire.

Plus tard, d'autres auteurs ont essayé des méthodes de stimulation de la fixation élective du ^{32}P par les métastases toute en réduisant sa fixation par l'os sain. En 1941, Pêcher [13] utilisa le ^{89}Sr pendant une période très courte . il à fallu en 1974 avec Firusian [3] pour revoir le ^{89}Sr revenir sur la scène et être utilisé de nouveau dans les traitements antalgiques plus récemment, de nouveaux radio isotopes seuls ou couples à des diphosphonates, ont été développés pour le traitement des métastases osseuses douloureuses comme le ^{186}Re ; ^{153}Sm ; ^{188}Re ; $^{117\text{M}}\text{Sn}$ et tout dernièrement le ^{117}Lu [15;16;28].

La radiothérapie métabolique consiste à réaliser une irradiation continue prolongée qui de plus en plus décroissante (car la T_{eff} décroît avec le temps) à faible débit de dose (de l'ordre du cGy) des cibles tumorales de petite taille et disséminée dans l'organisme au moyen d'un radio pharmaceutique injecté par voie intraveineuse et marqué par des radionucléides émetteur de rayonnement β - et dont les propriétés biologiques conduisent à un ciblage sélectif des cellules tumorales , et plus particulièrement les métastases osseuses ou la radiothérapie métabolique vient compléter l'arsenal thérapeutique cité précédemment . la détermination des temps de résidence au sein des compartiments osseux tels que l'os sain et la métastase osseuse á l'aide des modèles cinétiques nous permet de voir si on a un (sur / sou) dosage de l'activité thérapeutique de ^{153}Sm -EDTMP . nous présentons dans le chapitre suivant les modèles les plus utilisés .

CHAPITRE II

LES MODELES CINETIQUES

La mesure de la bio distribution d'un radio pharmaceutique au sein d'un patient donné est fondamentale pour le calcul de l'activité cumulée et le temps de résidence [22]. En général, elle est basée sur trois étapes successives qui sont :

a) la collection des données qui comporte: l'identification des différentes régions sources, la détermination de la fréquence d'échantillonnage temporel approprié (dépend des propriétés de fixation et de rétention de l'activité par les différentes régions sources) et l'acquisition des données de comptage.

b) l'analyse des données qui consiste à calculer l'activité dans la région source utilisant les données de comptage et le facteur de calibration obtenu à partir des techniques de mesures quantitatives qui englobent entre autres : des images scintigraphiques réalisées par SPECT camera où PET camera pour le calcul de l'activité dans la région source en fonction du temps, technique de mesure de la rétention du corps total par un détecteur probe [2], comptage d'échantillon de tissu (sang, biopsie) comptage d'excrément (urine).

c) Les techniques d'ajustement des courbes représentatives du profil de l'activité du radio pharmaceutique au sein de la région source en fonction du temps de mesure pour déterminer l'aire sous la courbe de $A(t)$ qui n'est rien d'autre que l'activité cumulée

$$\tilde{A} = \int_0^{\infty} A(t) dt \text{ et déduire par la suite le temps de résidence } \tau \text{ par la formule } \tau = (\tilde{A} / A_0)$$

où : A_0 est l'activité administrée. cette technique fait appel à des modèles cinétiques bien défini. La modélisation des données de la bio distribution est justifiée pour trois raisons [2]:

1) La première est d'intérêt conceptuel qui consiste à déterminer le volume de distribution du radio pharmaceutique (volume descriptif de la bio distribution du radio pharmaceutique) et les constants de transfert. Ces paramètres peuvent être comparés à travers différents protéines pour pouvoir nous aider à comprendre le comportement des radio pharmaceutiques in vivo. Par exemple: le volume de distribution est inversement proportionnel au poids moléculaire de la protéine, généralement, si le poids moléculaire décroît, le volume de distribution augmente.

2) La seconde est d'intérêt dosimétrique . En effet en physique médicale , la modélisation animale ou bien humaine des données est requise pour estimer la dose de radiation absorbée au sein d'un organe ou d'une tumeur puisque la dose moyenne absorbée par un organe est donnée par la formule suivante : $\bar{D} = \tilde{A} \times S$ qui est proposée et développée par le MIRD (médical interne radiation dosimétrie) où :

S est la dose moyenne par unité d'activité cumulée [Gray. Bq-1 .s-1] .

\tilde{A} est l'activité cumulée [MBq .s / μ Ci .h] au sein de l'organe source.

3) La troisième raison est que un modèle est utilisé pour analyser toutes les données de la bio distribution d'un radio pharmaceutique .

Les modèles de la bio distribution dite cinétiques sont les modèles permettant de calculer \tilde{A} au sein d'un organe source (métastase ou os sain dans notre cas).

Le modèle animal est le plus ancien. La distribution du $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ au sein du corps d'un patient atteint des métastases osseuses est estimée à partir des données expérimentales de la bio distribution du rat. Cette estimation est raisonnable quand les résultats de la bio distribution humaine ne sont pas disponibles.

Quand les données de la bio distribution d'un radio pharmaceutique au sein d'un patient sont disponibles, la technique d'ajustement simple de la courbe $A(t)$ est utilisée. C'est ce qu'on appelle le modèle mathématique qui fait appel aux méthodes analytiques basées sur la supposition suivante : quelque fonction peut adéquatement décrire nos données. En particulier, l'activité au sein de l'organe source $A(t)$ est ajustée à une somme d'exponentielles comme suit :

$$A(t) = \sum_j A_j(0) \cdot \exp [- (\lambda_j + \lambda) \times t] \text{ où : } A_j(0) \text{ est la valeur de l'activité initiale de la}$$

j éme composante exponentielle, λ est la constante de désintégration physique du radio pharmaceutique et λ_j est la constante d'élimination biologique de la j éme composante exponentielle. L'activité cumulée au sein de l'organe source est donnée par la formule :

$$\tilde{A}(t) = \int_0^{\infty} A(t) dt = \sum_j (A_j \times \tau_j) \text{ ou } \tau_j \text{ est le temps de résidence de la } j \text{ éme composante}$$

exponentielle. A_j est l'activité de la j éme composante exponentielle (elle est négative pour

la composante fixante). A_j et τ_j sont déterminés analytiquement en ajustant les données de $A(t)$ à l'équation $\sum A_j (0) \cdot \exp [- (\lambda_j + \lambda) \times t]$ par l'utilisation de la méthode des moindres carrés. Il existe une autre alternative pour calculer $\tilde{A}(t)$ en faisant appel à d'autres méthodes numériques, par exemple : la règle des trapèzes.

Il existe une excellente méthode permettant le calcul direct de $\tilde{A}(t)$ et de τ qui consiste à ajuster les données mesurées à un modèle compartimental. Un compartiment dans un modèle est une unité corporelle laquelle est supposée être cinétiquement distincte, homogène, bien mixée, par exemple: si le rein est étudié, le cortex rénal et la médullaire rénale peuvent être traités comme compartiment mesurable séparé tandis que le foie devrait probablement être un compartiment unique. Pour un but dosimétrique, un modèle compartimental décrit la cinétique du radio pharmaceutique en question comme un transfert entre les compartiments d'intérêt. D'habitude, une représentation raisonnable de la cinétique d'un organe peut être obtenue à travers l'analyse et la détermination précise du temps de résidence. La majorité des modèles compartimentaux supposent une cinétique linéaire (première ordre) entre les compartiments liés. En d'autres termes le transfert à l'extérieur du compartiment par unité de temps est une fraction constante du contenu de ce compartiment. En conséquence $A(t)$ d'un quelconque compartiment peut être décrit par une équation différentielle et le système entier est décrit par une série d'équations différentielles couplées ayant comme paramètre : la taille du compartiment et les constants de transfert entre ces compartiments. La méthode numérique est le seul moyen pour résoudre ces modèles.

Dans ce chapitre, nous décrivons chacun de ces modèles cinétiques dans leur principe, en rappelant pour chacun de ces modèles les hypothèses de travail. Nous présentons ensuite l'utilisation de la méthode de Marinelli dans le cas particulier pour la modélisation de la bio distribution du $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ au sein des patients atteints des métastases osseuses en vue de son utilisation dans une étude dosimétrique.

II.1. LE MODELE ANIMAL :

Le modèle animal donne une estimation de la bio distribution d'un radio pharmaceutique [cas du $^{153}\text{Sm-EDTMP}$] dans le corps d'un patient à partir des données expérimentales de bio distribution de l'activité du $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ au sein du rat comme fonction du temps après injection. Des suppositions sont faites pour une représentation logique de la fraction de distribution de cet agent dans le corps d'un patient donné. Le tableau suivant donne un exemple du pourcentage de l'activité administrée (PID) pour un nombre d'organes 15 mn après l'injection du $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ au sein d'un rat [17]:

Organe	PID à 15 mn
Fois	0,96
Estomac	0,39
Gros intestin	0,61
Intestin grêle	0,79
Rain	1,74
Fémur	2,34
squelette	56,93

PID % au sein du squelette est supposé égale à PID au sein du fémur $\times 25$.

En effet , l'activité cumulée au sein d'un organe est donnée par la relation suivante :

$$\tilde{A} = [A(0,25) / 2] \times \int_0^{0,25h} A(t) dt .$$

Cette intégrale est calculée numériquement pour les organes sources disponibles en utilisant le PID % à l'instant 15 mn . où $A(0,25)$ est le PID à 15 mn pour chaque organe au sein du rat. De la on déduit le temps de résidence du $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ au sein d'un organe donné du rat $\tau(\text{rat})$. d'où le temps de résidence au sein d'un organe donné du patient [35]:

$$\tau(p) = [\tau(\text{rat}) / \text{PID}_{\text{RB}}(\text{rat})] \times \text{PID}_{\text{RB}}(P)$$

où : $\text{PID}_{\text{RB}}(\text{rat})$ est le pourcentage de l'activité administrée disponible dans le restant du corps du rat = $100\% - \text{PID}(\text{au sein du squelette d'un rat}) = 100\% - 56,93\% = 43,1\%$
 $\text{PID}_{\text{RB}}(P)$ est le pourcentage de l'activité administrée disponible dans le restant du corps du patient calculé en supposant que :

$$\text{PID}_{\text{RB}}(P) = 100\% - \text{PID}(\text{au sein du squelette d'un patient}).$$

PID est le pourcentage de la dose absorbée = pourcentage de l'activité administrée.

II.2. LE MODELE MATHEMATIQUE : [22]

L'objectif principal pour le modèle mathématique est de calculer l'activité cumulée $\tilde{A} = \int_0^{\infty} A(t) dt$ à partir des représentations graphiques. En d'autre terme, c'est de calculer l'aire sous la courbe. il existe deux méthodes de résolution qui sont :

a) La méthode numérique : la plus simple est la règle des trapèzes où l'activité cumulée est donné par la relation suivante :

$$\tilde{A} = \int_0^{\infty} A(t) dt = [W_1 \times y_0 + (w_1 + w_2) \times y_1 + (W_2 + w_3) \times y_2 + \dots + w_m y_m] / 2.$$

ou : w est la largeur et y est la hauteur du m rectangle voir (Annexe).

b) Méthode des moindres carrés : L'activité cumulée au sein de l'organe source $\tilde{A} = \int_0^{\infty} A(t) dt = \sum_j (A_j \times \tau_j)$ où τ_j et A_j sont déterminés analytiquement en ajustant les données de $A(t)$ à l'équation $\sum_j A_j (0) \cdot \exp [- (\lambda_j + \lambda) \times t]$ par l'utilisation de la méthode des moindres carrés voir (Annexe).

II.3. LE MODELE COMPARTIMENTAL : [23]

C'est une construction mathématique qui décrit la cinétique d'une substance en terme d'états hypothétique nommés compartiment et de lois qui gouvernent la transition de la substance entre ces états. En terme de modèle compartimental, ceci peut être décrit par une série d'équation différentielles linéaires avec des coefficients K_{ij} comme suit :

$$(df_{ij} / dt) = \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq j}} K_{ij} f_i(t) - K_{ii} f_j(t) + u_i(t) \quad \text{ou : } i=1, \dots, n.$$

K_{ij} sont les constants de transfert.

$f_i(t)$ est la quantité du traceur dans le compartiment i appelée fonction du compartiment.

K_{ii} est la fraction totale perdue du traceur à partir du compartiment i.

Il existe quelque terme qui sont fréquemment utilisés avec le modèle Compartimental dont :

a) **Fonction d'entrée $U(t)$** : elle est définie comme la somme de toutes les entrées au compartiments individuelles. Elle est équivalente au mode d'administration pour un système physiologique modélisé où : $U(t) = \sum_i U_i(t)$, quand tous les U_i sont relativement constants par rapport au temps, chaque U_i peut être exprimé comme suit :

$$U_i(t) = b_i \times U(t) \text{ ou } \sum_i b_i = 1.$$

b) **La fonction de réponse $R(t)$** : pour un modèle compartimental c'est la combinaison linéaire de toutes les fonctions compartimentales : $R(t) = \sum_i C_i f_i(t)$ où C_i est la fraction du compartiment i contenue dans la réponse .

c) **La fonction de sortie $Y(t)$** : du modèle compartimental est la fonction décrivant la perte irréversible d'une substance à partir du modèle par rapport à l'extérieur où :

$$Y(t) = \sum_i K_{oi} \times f_i(t)$$

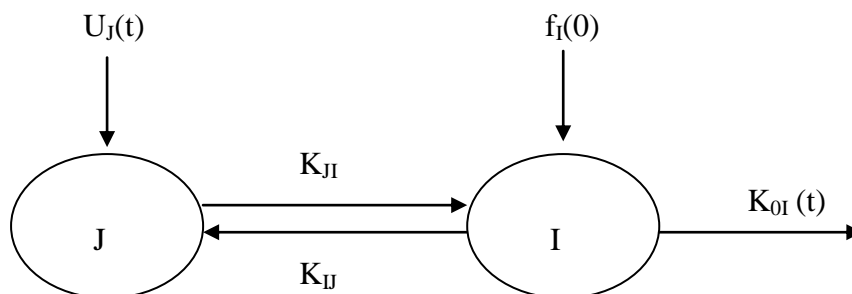


Figure II.2 : schéma simplifié d'un modèle compartimental

La figure II.2 décrit d'une manière simple le principe d'un modèle compartimental où le cercle représente le compartiment, la flèche entre les deux compartiments représente la transition dans une seule direction d'un compartiment à un autre et correspond au K_{JI} et K_{IJ} . une flèche sans désigné le départ ou l'arrivé correspond à la fonction d'entrée $U_J(t)$. les conditions initiales sont désignées par $f_I(0)$. Ce modèle est régi par le système d'équations différentielles ci dessous :

$$(df_j / dt) = -K_{1j} f_j(t) + K_{j1} f_1(t) + u_j(t) .$$

$$(df_1 / dt) = K_{1j} f_j(t) - K_{01} f_1(t) - K_{11} f_1(t) .$$

d) Les coefficients d'identification du modèle : sont la fraction de la quantité d'une substance donnée dans un compartiment I qui est localisée dans une région anatomique H notée a_{HI} , En particulier, pour un radio pharmaceutique donné, la fonction de l'activité est donnée par la relation suivante :

$$A_H(t) = \sum_I a_{HI} f_I^*(t)$$

où : une solution radioactive peut être exprimée en fonction de la solution non radioactive :

$$f_I^*(t) = f_I(t) \exp(-\lambda t) \quad (\text{II.3.1})$$

pour tenir compte complètement du contenu de chaque compartiment, il est nécessaire que $\sum_H a_{HI} = 1$ pour tout les I . de même la fonction de distribution de l'activité pour un radio

pharmaceutique est :

$$q_H(t) = \sum_I a_{HI} f_I(t) . \quad (\text{II.3.2})$$

où $f_I(t)$ est exprimée en unité d'activité est corrigée par la désintégration physique du radionucléide.

e) Temps de résidence τ_H : on définit le temps de résidence au sein d'un organe H comme le temps moyen que passe une substance administrée dans cette région. on admet pour un système ou modèle à paramètre constant , le temps de résidence est donné par la relation :

$$\tau_H = \int_0^{\infty} q_H(t) dt / \int_0^{\infty} U(t) dt = [\tilde{q}_H(0, \infty) / \tilde{U}(0, \infty)] . \quad (\text{II.3.3})$$

où $U(t)$ est le débit d'entrée d'une substance dans le système et $q_H(t)$ est la quantité de la substance dans la région H comme fonction du temps due à $U(t)$.

$$\text{où : } \tilde{q}_H(0, \infty) = \int_0^{\infty} q_H(t) dt .$$

$$\tilde{U}(0, \infty) = \int_0^{\infty} U(t) dt .$$

f) Fonction de la fraction de distribution α_H : est la fonction de distribution pour un $\tilde{U}(0, \infty) = 1$. En remplaçant $\tilde{U}(0, \infty) = 1$ dans l'égalité (II.3.3) d'où :

$\tau_H = \int_0^{\infty} \alpha_H(t) dt = \tilde{\alpha}(0, \infty)$. pour un radio pharmaceutique, on doit multiplier l'égalité (II.3.3) de part et d'autre par le facteur : $\exp(-\lambda t)$. D'où le temps de résidence :

$$\tau_H = \int_0^{\infty} A_H(t) dt / \int_0^{\infty} U^*(t) dt$$

$$\tau_H = \int_0^{\infty} q_H(t) \exp(-\lambda t) dt / \int_0^{\infty} U(t) \exp(-\lambda t) dt \quad (\text{II.3.4})$$

$$\tau_H = [\tilde{A}_H(0, \infty) / \tilde{U}^*(0, \infty)]$$

où : $U^*(t) = (dA_o / dt)$ est le débit d'activité administrée .

$\tilde{U}^*(0, \infty)$ est l'activité administrée totale d'où : $\tau_H = (\tilde{A}_H(0, \alpha) / A_0)$. si on définit $\alpha_H^*(t)$

comme l'activité dans la région H par unité d'activité administrée, l'équation (II.3.4) peut

être réécrite comme suit : $\tau_H = \int_0^{\infty} \alpha_H(t) \exp(-\lambda t) dt = \int_0^{\infty} \alpha^*(t) dt$

$$\tau_H = \tilde{\alpha}^*(0, \infty) \quad (\text{II.3.5})$$

En utilisant les équations (II.3.1), (II.3.3), (II.3.5), le temps de résidence peut être donné en terme de fonction compartimentale comme suit :

$$\tau_H(\lambda) = [\sum_I a_{HI} \times \tilde{f}_I^*(0, \infty)] / \tilde{U}^*(0, \infty)$$

Pour plus de précision voir (Annexe).

II.4. Utilisation de la méthode de Marinelli pour la modélisation de la bio

distribution du ^{153}Sm - EDTMP :

Avant de procéder à la modélisation de la bio distribution du ^{153}Sm - EDTMP au sein des patients atteint des métastases osseuses, nous devrions commencer comme on a mentionné au début de ce chapitre par l'étape de collection des données que comporte dans notre étude :

- l'identification des régions sources qui sont : l'os sain et la métastase.
- les mesures se font au temps suivant : 24h, 48h qui suivent l'injection du ^{153}Sm - EDTMP au patient par IV (Intra Veineuse) .

c) L'acquisition des données de comptage par la technique balayage corps entier en utilisant la gamma camera SPECT à double tête. Ensuite on va passer à l'étape de mesure relative des activités (mesure de l'activité au sein de la métastase sur l'activité au sein de l'os sain définie par (A_p / A_n) dans notre cas) qui fait appel aux données de comptage et le facteur de correction d'atténuation soit pour la métastase ACF_p ou bien pour l'os sain ACF_n . Et on termine par l'étape essentielle dans notre étude, celle d'ajustement des courbes représentatives du rapport (A_p / A_n) à une fonction exponentielle (en faisant appel à la méthode de dosimétrie interne de Marinelli) pour obtenir une meilleure estimation des constants a et b :

En effet, si on suppose que la cinétique du radio pharmaceutique obéit à une loi exponentielle. pour une métastase donnée (p) l'activité $A_p(t)$ est donnée par :

$$A_p(t) = A_{po} \times \exp(-\lambda_p \times t) \quad (\text{II.4.1})$$

A_{po} est l'activité extrapolée du $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$ au sein de la métastase (p) à $t = 0$.

A ceci correspond l'activité $A_n(t) = A_{no} \times \exp(-\lambda_n \times t)$ (II.4.2)

A_{no} est l'activité extrapolée du $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$ au sein de l'os sain à $t = 0$.

$\lambda_p = (\ln 2 / T_{\text{eff}p})$: la constante de désintégration radioactive effective de la métastase.

$T_{\text{eff}p}$: la période effective du $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$ au sein de la métastase (p) qui est égale :

$$T_{\text{eff}p} = (T_{bp} \times T_p) / (T_{bp} + T_p). \quad (\text{II.4.3})$$

où T_{bp} : la période biologique du $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$ au sein de la métastase (p).

T_p : la Période physique du $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$ (46.7h) au sein de la métastase (p).

$\lambda_n = (\ln 2 / T_{\text{eff}n})$: la constante de désintégration radioactive effective de l'os sain.

$T_{\text{eff}n}$: la période effective du $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$ au sein d'un os sain qui est égale:

$$T_{\text{eff}n} = (T_{bn} \times T_p) / (T_{bn} + T_p). \quad (\text{II.4.4})$$

T_{bn} : la période biologique du $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$ au sein de l'os sain.

Et comme en réalité la métastase où l'os sain ne fixe qu'un pourcentage $[F_p(t) \text{ ou } F_n(t)]$ du

$^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$ défini par :

$$F_p(t)=[A_p(t)/A_{th}] \quad (\text{II.4.5})$$

$$F_n(t)=[A_n(t)/A_{th}] \quad (\text{II.4.6})$$

où $A_p(t)$: l'activité du $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$ au sein de la métastase à l'instant t .

$A_n(t)$: l'activité du $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$ au sein de l'os sain à l'instant t .

A_{th} : l'activité thérapeutique qui est l'activité administrée A_0 .

Si on désigne par F_p ; F_n le taux de fixation à $t = 0$ au sein de la métastase et l'os sain respectivement d'où :

$$A_{po}=A_{th} \times F_p. \quad (\text{II.4.7})$$

$A_{no} = A_{th} \times F_n$, ainsi le rapport (A_p / A_n) devient comme suit :

$$[A_p(t)/A_n(t)] = (F_p/F_n) \times \exp[(\lambda_n - \lambda_p) \times t] \quad (\text{II.4.8})$$

L'équation (II.4.8) de la forme $Y = b \times \exp(a \times t)$.

$$\text{où } b = (F_p / F_n). \quad (\text{II.4.9})$$

$$a = (\lambda_n - \lambda_p) = \left[\frac{1}{\tau_n} - \frac{1}{\tau_p} \right] \quad (\text{II.4.10})$$

τ_p : le temps de résidence du $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$ au sein de la métastase (P).

τ_n : le temps de résidence du $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$ au sein de l'os sain.

en ajustant les données expérimentales de (A_p / A_n) mesurées à $t = 24\text{h}$, 48h qui correspondent respectivement à la métastase et l'os sain à une fonction exponentielle ; on obtient les courbes représentatives $Y = b \times \exp(a \times t)$ avec un meilleur ajustement des valeurs (a ; b) qui vont être utilisées par la suite dans le calcul des temps de résidence (τ_p , τ_n).

Rappel sur la dosimétrie interne de Marinelli : [33]

Dans l'usage médical des radionucléides, les radiations considérées sont les bêta et les gammas, qui sont les deux types de rayonnement les plus fréquents. La dose absorbée par un organe désigné comme organe cible (qui peut être le même que l'organe source) est alors déterminée en multipliant l'activité par unité de masse de l'organe par l'énergie liée à une désintégration radioactive. Pour le rayonnement bêta, l'énergie d'une

désintégration radioactive absorbée est prise égale à l'énergie moyenne de la particule bêta. Par contre pour le rayonnement gamma (plus de 20 KeV), cette énergie dépend de plusieurs facteurs caractérisant la source elle-même comme la constante spécifique de dose gamma, la forme géométrique de l'organe (facteur géométrique) et la densité des tissus constituant l'organe.

La dose est la quantité d'énergie absorbée par unité de masse en un point donné :

$$D = (dE_{\text{absorbée}} / D_m) \quad (\text{III .4.11})$$

Si l'absorption est homogène (tissu homogène et source distribuée uniformément), la dose moyenne absorbée est :

$$\bar{D} = (dE_{\text{absorbée}} / M) \quad (\text{III .4.12})$$

où $E_{\text{absorbée}}$ est l'énergie absorbée due à une désintégration (E_{des}) multipliée par le nombre total de désintégrations, obtenues par intégration de l'activité depuis le temps zéro jusqu'à l'infini, et appelé activité cumulée :

$$\tilde{A} = \int_0^{\infty} A(t) dt \quad (\text{III .4.13})$$

où $A(t)$ est l'activité de l'organe source. cette activité est le résultat de la décroissance radioactive de l'élément (aspect physique) et du métabolisme (aspect biologique).

Si on suppose que la cinétique du radioélément obéit à une loi exponentielle suivante :

$$A(t) = A_0 \exp(-0,693 t / T_e) \quad (\text{III .4.14})$$

t : instant au bout duquel on mesure l'activité au niveau de l'organe.

$A(t)$: activité au niveau de l'organe à l'instant t .

A_0 : activité au niveau de l'organe à $t=0$.

T_e : la période effective donnée par :

$$(1/T_e) = (1/T_b) + (1/T_p) \quad (\text{III .4.15})$$

où T_b est la période biologique liée au métabolisme et T_p la période physique du radioélément.

$$\begin{aligned}\tilde{A} &= \int_0^{\infty} A_0 \exp(-0,693t/T_e) dt \\ &= 1,443 \times A_0 \times T_e\end{aligned}\quad (\text{III .4.16})$$

La dose moyenne absorbée peut alors être déterminée à partir de la relation suivante :

$$\bar{D} = (1,443 \times E_{des} \times T_e \times A_0 / M) \quad (\text{III .4.17})$$

où $\tau = 1,443 \times T_e$ est le temps de résidence d'ou:

$$\bar{D} = (E_{des} \times \tau \times A_0 / M) \quad (\text{III .4.18})$$

Dosimétrie bêta :

Les hypothèses à partir desquelles est établie la relation donnant la dose moyenne absorbée portent sur la source, le milieu absorbant et la cinétique de la source.

A cet effet, on suppose que :

- L'énergie d'une particule bêta est prise égale à l'énergie moyenne de la distribution.
- l'absorption est alors totale. Cette approximation est justifiée par le fait que le

parcours du bêta est faible devant les dimensions de l'organe. Ce qui permet d'écrire

$$E_{des} = \overline{E_{\beta}} \quad (\text{III .4.19})$$

La dose absorbée due au rayonnement bêta est alors donnée par la relation ci dessous :

$$\bar{D}_{\beta} = (\overline{E_{\beta}} \times A_0 \times \tau / M) \quad (\text{III .4.20})$$

où \bar{D}_{β} en cGy , M en gramme , $\overline{E_{\beta}}$ en MeV et τ en jours.

Dosimétrie gamma :

Alors que pour la dosimétrie bêta on peut assimiler l'énergie absorbée due à une désintégration à l'énergie moyenne des particules bêta, on doit dans le cas de la dosimétrie gamma tenir compte des propriétés de la source gamma et du milieu traversé par le rayonnement. Pour cela on définit pour chaque émetteur gamma une constante Γ , appelée constante spécifique de débit de dose gamma, l'énergie due à une désintégration est alors égale :

$$E_{des} = (c \times \rho \times \Gamma \times g_p) \quad (\text{III .4.21})$$

ρ est la densité du tissu.

g_p est un facteur géométrique au point d'intérêt P, qui corrige l'effet de l'atténuation et de la divergence dans l'angle solide ($4\pi r^2$) entre l'élément de volume dv de la source et le point d'intérêt P, voir Fig III . 9 suivante :

$$g_p = \int_0^\infty [\exp(-\mu r^2) / r^2] dv \quad (\text{III .4.22})$$

où μ est le coefficient d'absorption linéaire du milieu traversé par le rayonnement gamma entre l'élément de volume dv de la source et le point d'intérêt P situé á une distance r , c est une constante liée au système d'unités choisi.

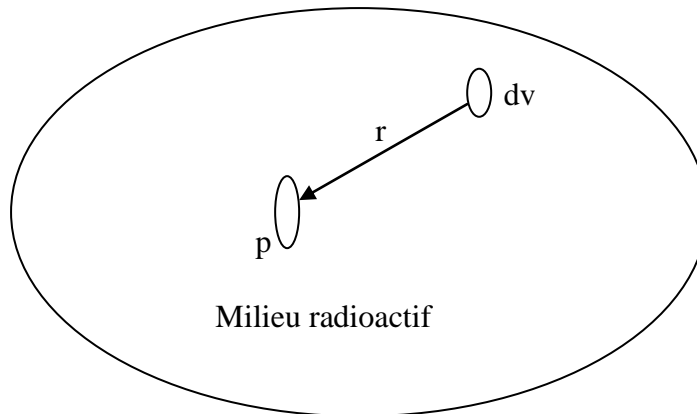


Figure III .9

L'énergie moyenne par désintégration pour un organe cible de volume v est alors obtenue en remplaçant le facteur géométrique g_p par un facteur géométrique moyen défini par la relation ci dessous:

$$\bar{g} = (1/v) \int_v g_p dv \quad (\text{III .4.23})$$

$$\bar{E}_{des} = (c \times \rho \times \Gamma \times \bar{g}_p) \quad (\text{III .4.24})$$

L'exposition moyenne due au rayonnement gamma est alors donnée par la relation suivante :

$$\bar{X}_\gamma = (C \times \rho \times \Gamma \times \bar{g} \times A_0 \times T_e / M) \quad (\text{III .4.25})$$

avec : $C = 1,443 \times c \quad (\text{III .4.26})$

pour obtenir une exposition \overline{X}_γ en Roentgen (R) , les différentes grandeurs sont exprimées dans les unités suivantes : la masse M en gramme , la densité ρ en (g / cm³), l'activité A₀ en μCi , la période effective Te en jours , la constante de débit de dose de rayonnement (Γ) est en [R. mCi⁻¹. h-1. cm²], ce qui donne pour la constant C la valeur de 0,0346.

La méthode de dosimétrie interne de Marinelli permet d'évaluer la dose moyenne absorbée au sein d'un organe du corps humain , pour une source de radiation distribuée uniformément dans un organe désigné comme organe source par la relation suivante :

$$\overline{D} = \overline{D}_\beta = (\overline{E}_\beta \times A_0 \times \tau / M) \quad (\text{II.4.27})$$

A₀ : activité á t=0.

τ : le temps de résidence .

\overline{E}_β : énergie moyenne des bêtas .

M : masse de l'os sain ou la métastase. en effet, pour une métastase donné la dose moyenne bêta est donnée comme suit :

$$\overline{D}_\beta^p = (\overline{E}_\beta \times A_{po} \times \tau_p / M_p) \quad (\text{II.4.28})$$

A_{po} : l'activité extrapolée du ¹⁵³Sm – EDTMP au sein de la métastase (p) à t = 0.

$\tau_p = (T_{effp} / 0,693)$: le temps de résidence du ¹⁵³Sm – EDTMP au sein de la métastase (p)

M_p : la masse de la métastase (p).

De la même manière pour un os sain donné, la dose moyenne bêta est donnée comme suit :

$$\overline{D}_\beta^n = (\overline{E}_\beta \times A_{no} \times \tau_n / M_n) \quad (\text{II.4.29})$$

A_{no} : l'activité extrapolée du ¹⁵³Sm – EDTMP au sein de l'os sain (n) à t = 0.

$\tau_n = (T_{effn} / 0,693)$: le temps de résidence du ¹⁵³Sm – EDTMP au sein de l'os sain (n).

M_n : la masse de l'os sain (n) .

Et comme A_{no} = A_{th} × F_n et A_{po} = A_{th} × F_p alors :

$$\text{(II.4.28) devient} \quad : \overline{D}_\beta^p = (\overline{E}_\beta \times A_{th} \times F_p \times \tau_p / M_p) \quad (\text{II.4.30})$$

$$(II.4.29) \quad \text{devient} \quad : \overline{D}_\beta^n = (\overline{E}_\beta \times A_{th} \times F_n \times \tau_n / M_n) \quad (II.4.31)$$

Si on fait le rapport ($\overline{D}_\beta^p / \overline{D}_\beta^n$) d'où :

$$(\tau_p / \tau_n) = (M_p \times F_n \times \overline{D}_\beta^p / M_n \times F_p \times \overline{D}_\beta^n) \quad (II.4.32)$$

et comme : $b = (F_p / F_n)$ et $a = (\lambda_n - \lambda_p) = [\frac{1}{\tau_n} - \frac{1}{\tau_p}]$ d'où :

$$\tau_n = [a / (1 - (M_n \times b \times \overline{D}_\beta^n / M_p \times \overline{D}_\beta^p))] \quad (II.4.33)$$

$$\tau_p = (M_p \times \overline{D}_\beta^p / M_n \times \overline{D}_\beta^n) \times [a / ((M_p \times \overline{D}_\beta^p / M_n \times b \times \overline{D}_\beta^n) - 1)] \quad (II.4.34)$$

M_p ; M_n sont estimées en utilisant soit :

Le SPECT –CT en multipliant chaque ROI avec l'épaisseur de la coupe associée [17] ou bien :

Le SPECT + fantôme flood (parallélépipède rempli d'une source radioactifs ^{57}Co pour calculer l'épaisseur (d) associé à chaque région d'intérêt à partir du calcul du facteur de correction d'atténuation $ACF_{ROI} = \exp (- \mu \times d)$ par la technique de transmission par une source) [2] où : μ est le coefficient d'atténuation de la ROI .

CHAPITRE III
MATERIELS ET METHODES

Dans la première partie de ce chapitre nous présentons le matériel utilisé pour la mesure des activités depuis le radio pharmaceutique administré au patient Jusqu'à la gamma camera SPECT à double tête en passant par la station de traitement software d'image.

Dans la deuxième partie nous exposons la méthode permettant de déterminer, pour chaque paire (os sain, métastase) de région d'intérêt (ROI), le (A_p / A_n) défini par le rapport de l'activité émise par la métastase sur l'activité émise par l'os sain à $t=24h$ et à $t=48h$ qui suivent l'administration du radio Pharmaceutique.

Ces rapports nous permettrons d'une part de présenter la bio distribution du ^{153}Sm -EDTMP au sein des métastases osseuses et d'autre part de calculer le paramètre $\delta = [(\overline{A_p / A_n})_{48h} / (\overline{A_p / A_n})_{24h}] - 1$ dont il fait l'objet d'une comparaison avec la dose thérapeutique interne $\overline{D_p}$ et la réponse clinique de chaque patient .

L'analyse des résultats obtenus pour l'ensemble des ROI traitées ainsi que l'étude dosimétrique comparative seront présentés au chapitre IV.

III. 1. MATERIELS :

III. 1.1. Le radio pharmaceutique Sm 153:

Le choix du radio pharmaceutique 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 radio pharmaceutique.

Par exemple, les patients ayant un nombre limité des métastases osseuses douloureuses, une bonne réserve de moelle osseuse et une douleur contrôlable peuvent être traités avec du chlorure de ^{89}Sr ou de l'ortho phosphate de ^{32}P . En revanche, pour les patients ayant des métastases osseuses étendues, une réserve de moelle osseuse limitée et/ou chez lesquels une réponse rapide est obligatoire, l'utilisation de ^{186}Re -HEDP ou de ^{153}Sm -EDTMP est plus appropriée [21]. De ce fait le choix du ^{153}Sm comme radionucléide est fondamentale pour l'efficacité du traitement des métastases osseuses diffuses douloureuses.

Les propriétés physiques du ^{153}Sm :

Les propriétés de ce radioélément sont résumées dans le tableau III.1 [32; 33;41]. Il a une période physique de 1,95 jours, et émet des particules bêta d'énergie moyenne égale 0,225 MeV avec une énergie moyenne émise par unité d'activité cumulée $\Delta = 0,129$ (g.rad / μCi .hr). Il émet aussi des rayonnements gamma avec une énergie la plus probable égale à 0,103 MeV auquel correspond un $\Delta = 0,062$ (g.rad / μCi .hr) .Il émet aussi des rayonnements X avec une énergie moyenne la plus probable égale à 0,043 MeV qui correspond au type K_{β} avec un $\Delta = 0,021$ (g.rad / μCi .hr). R_{max} est le libre parcours moyen des électrons dans différents milieux biologiques à savoir : l'eau, le tissu mou et le tissu osseux.

type de rayonnement	Energie en kev	Intensité en %	Δ (g . rad / μCi . hr)
X- ray L	5.85	11.9	0.0015
X- ray $k\alpha_2$	40.90	17.3	0.0151
X- ray $k\alpha_1$	41.54	31.3	0.0277
X- ray $k\beta$	47.00	12.2	0.0123
Ray gamma	69.67	5.2	0.0078
Ray gamma	103.17	28.3	0.0622
Ray bêta	810.00	20.0	
Ray bêta	710.00	50.0	
Ray bêta	640.00	30.0	
Energie moyenne bêta	$E_{\text{moy}} = 225$		0.12976
R_{max} dans l'eau (mm)	0.83		
R_{max} dans le tissu osseux (mm)	1.7		
R_{max} dans le tissu mou (mm)	3.1		

Tableau III.1 : caractéristique physique du Sm 153.

Le samarium 153 se fixe à la métastase grâce à une molécule vectrice EDTMP (éthylène diamine tétra méthyle phosphonate). La fixation des di phosphonate dans le tissu osseux est d'environ 30 % de la dose injectée pour le MDP, de 40 à 50 % pour le HMDP et le DPD, et le (EDTMP) est fixé près de 65 %. L'excédent (35 à 70 % suivant les produits) est éliminé dans les urines en quelques heures, et l'activité présente dans le sang n'est que de 3 % après la troisième heure qui suit l'injection du samarium 153[14 ;9 ;34 ;36 ;37] , ce qui lui

donne l'avantage par rapport aux autres vecteurs, d'être associé au samarium 153 pour le traitement des métastases osseuses.

HMDP, DPD, MDP, EDTMP sont les différentes formes chimiques des di phosphonates.

Mécanisme d'action :

Le ^{153}Sm - EDTMP présente une affinité pour le tissu osseux et se concentre dans les zones à forte remodelage osseux telle que les métastases ostéoblastiques (les ostéoblastes sont à l'origine de ces métastases) où il produit un effet cytotoxique local par liaison à l'hydroxyapatite émettant un rayonnement β -[34].

Cyto signifie cellulaire et l'hydroxy apatite est un constituant de la matrice osseuse où se fixe les métastases.

Méthode de préparation du ^{153}Sm - EDTMP: .

Le ^{153}Sm est produit par une irradiation d'une cible de Sm_2O_3 scellée (protégée) dans une ampoule de quartz [le ^{152}Sm enrichi à 99.06 %] en utilisant un flux de Neutrons thermiques de 8.5×10^{13} (n / cm^2) au sein d'un réacteur de recherche[1 ; 20]. Il est dissout dans un 0,1N de Hcl. 6 ml de la solution est ajoutée au kit lyophilisé contenant 210 mg de EDTMP et du NaOH qu'on ajoute au fur et à mesure afin de lui donner sa forme finale à un pH (7.0- 8.5) avec une $A_s = (28-65)$ MBq / μg de samarium qui correspond à (0.8-1.8) mCi / μg de samarium.

A_s est l'activité spécifique, 0,1N signifie que le volume de Hcl est 10 fois le volume du ^{153}Sm .

Présentation: [41]

Le samarium commercialisé sous le nom de QUADRAMET est fourni en flacons mono doses, contenant une solution stérile, limpide, incolore à jaune clair, isotonique, de pH compris entre 7,0 et 8,5 et ne contenant pas de conservateur. La concentration radioactive de la solution est de 1,3 GBq/ml à la date de référence figurant sur l'étiquette (date de calibration).

Conservation : [40]

Le QUADRAMET est livré congelé dans de la neige carbonique. Il doit être conservé au congélateur à une température située entre -10° et -20° dans son conditionnement d'origine. Avant l'administration du QUADRAMET au patient, il doit être décongelé à la température ambiante et l'activité de $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ doit être préalablement évaluée, à l'aide d'un activimètre.

III. 1.2. L'Activimètre :

L'activimètre utilisé au Service de Médecine Nucléaire du CHU de BEO est de type Veenstra Instrument VDD-505. Il est constitué d'une chambre-puits couplée à un système de lecture (Figure III.2) . La chambre d'ionisation est constituée de deux électrodes cylindriques concentriques renfermant entre elles de l'argon sous pression de 12 bars. Les dimensions des électrodes sont respectivement de 60 mm, 150mm pour le diamètre et 250 mm, 420 mm de hauteur (Figure III.3) . Un blindage de plomb de 3mm d'épaisseur protège la paroi externe de la chambre.

Le système de lecture associé à la chambre est un système numérique opérant sous Windows XP .Le seuil de sensibilité de l'activimètre est de $0,01 \mu\text{Ci}$, La gamme d'énergie détectable est $25\text{KeV}-3 \text{ MeV}$. La gamme d'activité mesurable est $0,01\mu\text{Ci}-6\text{Ci}$. Ces caractéristiques sont données pour le $^{99\text{M}}\text{Tc}$. la précision est de 1 % .

Pour mesurer l'activité de $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ à administrer aux patients, on prélève le liquide radioactif à l'aide d'une seringue graduée. Celle-ci est ensuite placée au centre de la chambre puis à travers la hotte blindée. Le système de lecture placé en haut de la hotte permet de choisir dans le menu la nature de la source ainsi que l'unité de lecture (mCi ou MBq).

La calibration de l'activimètre se fait à l'aide d'un programme pré installé en utilisant des sources étalons ou en se référant à un autre activimètre calibré. L'activimètre que nous avons utilisé était préalablement calibré à sa livraison par le fournisseur. la dernière calibration est faite en avril 2010. notre activimètre possède des fenêtres pré calibrées dont chacune concerne un radio pharmaceutique donné .

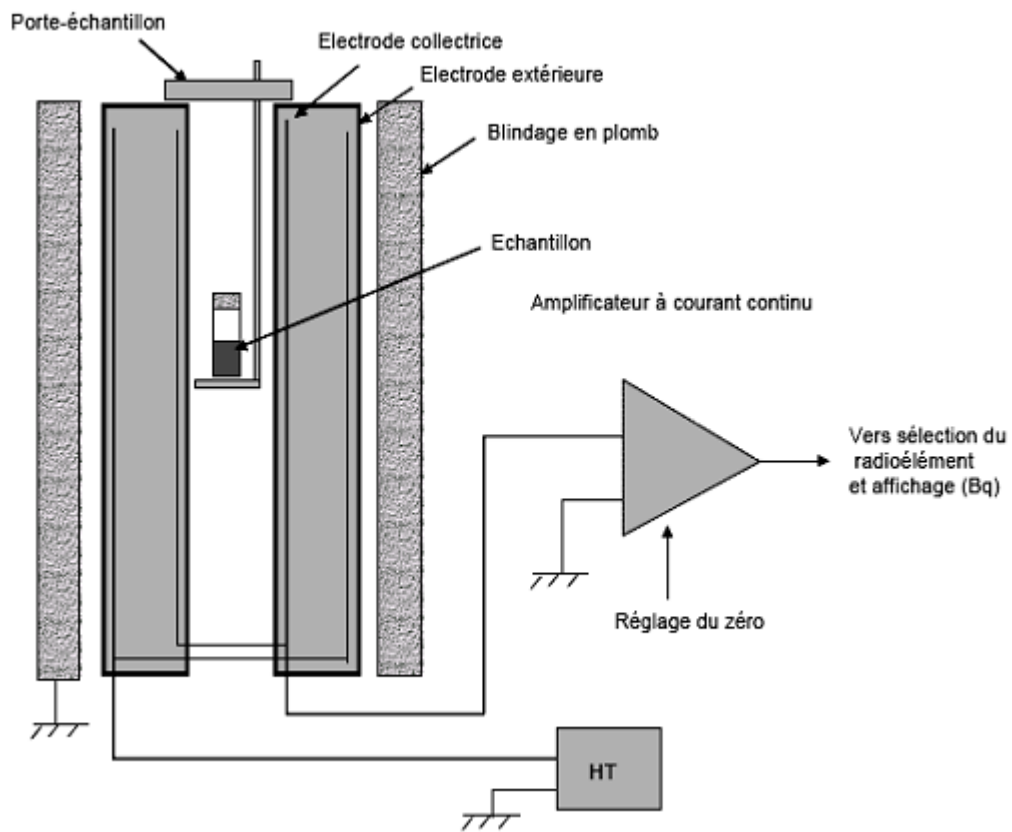
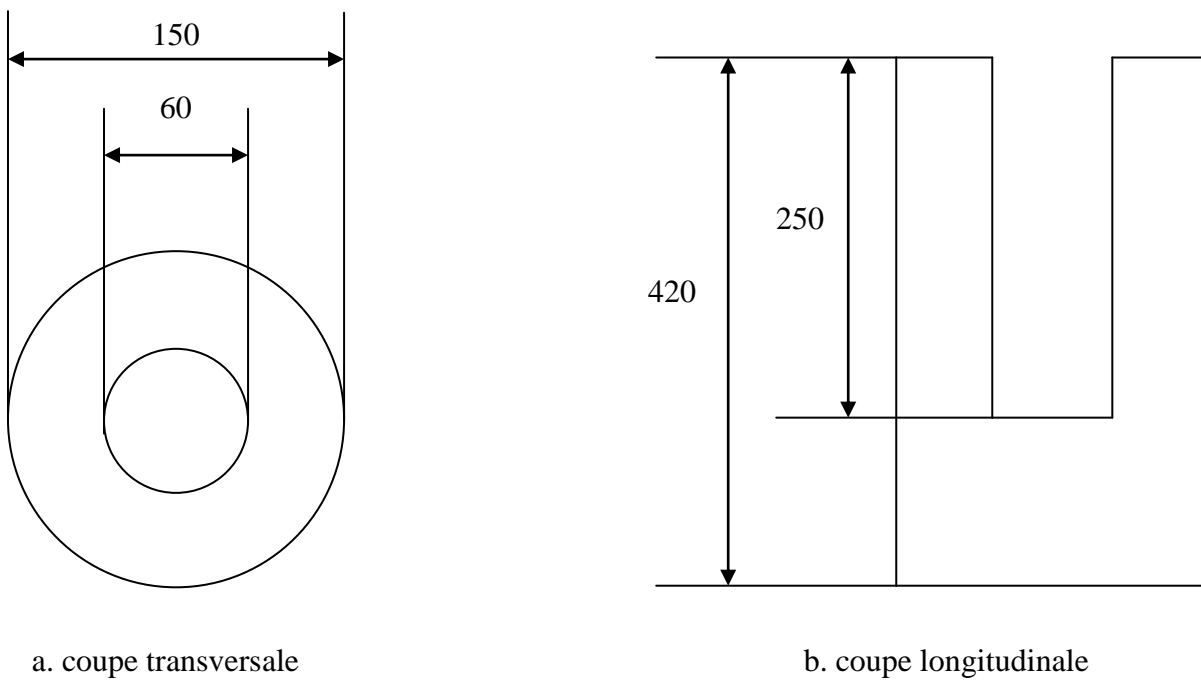


Figure III.2 : Schéma descriptif d'un activimètre



a. coupe transversale

b. coupe longitudinale

Figure III.3 : Dimensions (en mm) de la chambre puits utilisée au Service de Médecine Nucléaire (CHU Bab-El-Oued)

III.1.3. La Gamma camera á double tête :



Figure III.4 : Schéma descriptif d'une gamma caméra á double tête

La Gamma camera á double tête permet l'acquisition simultanée de deux vues (antérieure et postérieure) du corps entier. Elle est composée de deux détecteurs, d'une table mobile et de la Gentry.

Tout d'abord après avoir injecté au patient un radio pharmaceutique, il devient lui même une source radioactive qui émet les rayonnements gamma dans toute les directions. Le rayonnement va traverser en premier lieu le collimateur qui est de type parallèle VXHR (à haute résolution), qui est une plaque de plomb percée de trous. Le plomb (en épaisseur suffisante) arrête la quasi totalité des photons gamma qui le frappent, Seuls les photons émis dans l'axe d'un trou traversent le collimateur et parviennent au cristal (généralement d'iodure de sodium avec traces de thallium NaI (TI)) où la quasi-totalité des photons gamma vont être transformés en photons lumineux.

Ensuite les photons lumineux vont rencontrer plusieurs photomultiplicateurs PM dont le rôle est de convertir l'énergie lumineuse venant du cristal en un signal électrique qui est visualisé sur un écran comme image du corps entier d'un patient métastatique. Les deux détecteurs sont reliés par un moyen mécanique appelé Gantry qui va leur permettre de faire une rotation autour de la table où le patient doit être assis :

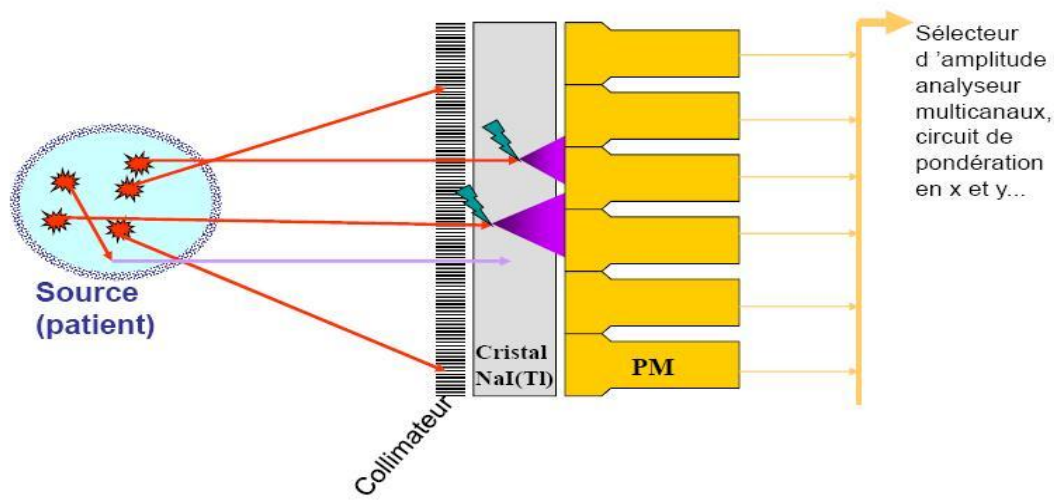


Fig.III.5 : Schème descriptif du principe de détection par un détecteur à scintillation.

III .1.4. La station de traitement software d'image :

La gamma camera permet de visualiser sur un écran deux vues (antérieure et postérieure) du corps entier qui vont être transférées vers une station de traitement software d'image où on va pouvoir quantifier les rapports (A_p / A_n) à différents temps de mesure.



Fig.III.6 : Schème de station de traitement software d'image

III. 2.METHODE :

III.2. 1. Détermination de rapport (A_p / A_n) :

Un balayage du corps entier pour chaque patient est réalisé 24h et 48h après l'injection du $^{153}\text{Sm-EDTMP}$, en incidence antérieure et postérieure afin de confirmer l'incorporation du $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ au sein des sites métastatiques à l'aide de la gamma camera à double tête et l'acquisition est réalisée en mode planaire statique.

l'image scintigraphique du corps entier (WB) est visualisée sur une console de traitement comme vue du corps entier (antérieure et postérieure) et grâce au pupitre de commande on doit fixer **Les critères de balayage du corps entier suivants :**

- 1- Vitesse de balayage est : (21.533 ± 3.907) cm / mn.
- 2- La distance $d_1 = (23.714 \pm 5.389)$ cm (du patient au détecteur antérieur).
- 3- La distance $d_2 = (11.400 \pm 1.562)$ cm (du patient au détecteur postérieur).
- 4- La taille de la matrice est : $1024 \times 1024 \times 16$.
- 5- Une fenêtre énergétique de 20% centrée sur le pic 103 keV.

La calibration du spectre énergétique du samarium 153 est faite avant chaque acquisition. la gamma camera permet l'acquisition de deux vues respectivement du corps entier (principe de vue conjuguée) comme le montre la figure ci dessous :

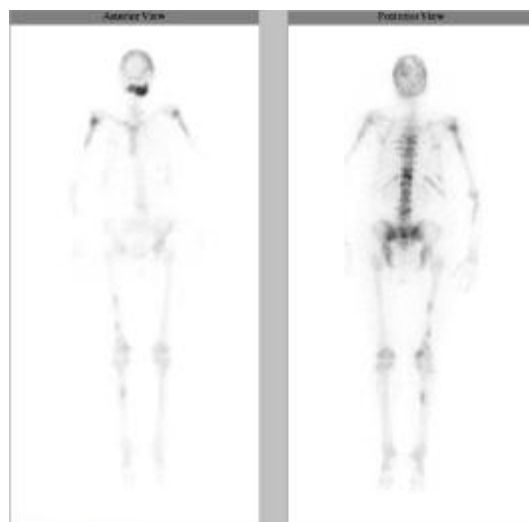


Figure. III .7. Vue corps entier (antérieure et postérieure) d'un patient métastatique

Ces données sont enregistrées puis transférées vers la station de traitement software d'image. Cette dernière est munie d'un logiciel qui va nous permettre de calculer pour chaque ROI (région d'intérêt) : la surface en pixel (points), le nombre de coups, le nombre de coups max par pixel (densité de comptage). Il permet également de calculer pour chaque paire de ROI (os sain, métastase) sa moyenne $\bar{X} = (\overline{A_p} / \overline{A_n})$ ainsi que son écartype σ correspond comme le montre la figure ci-dessous :

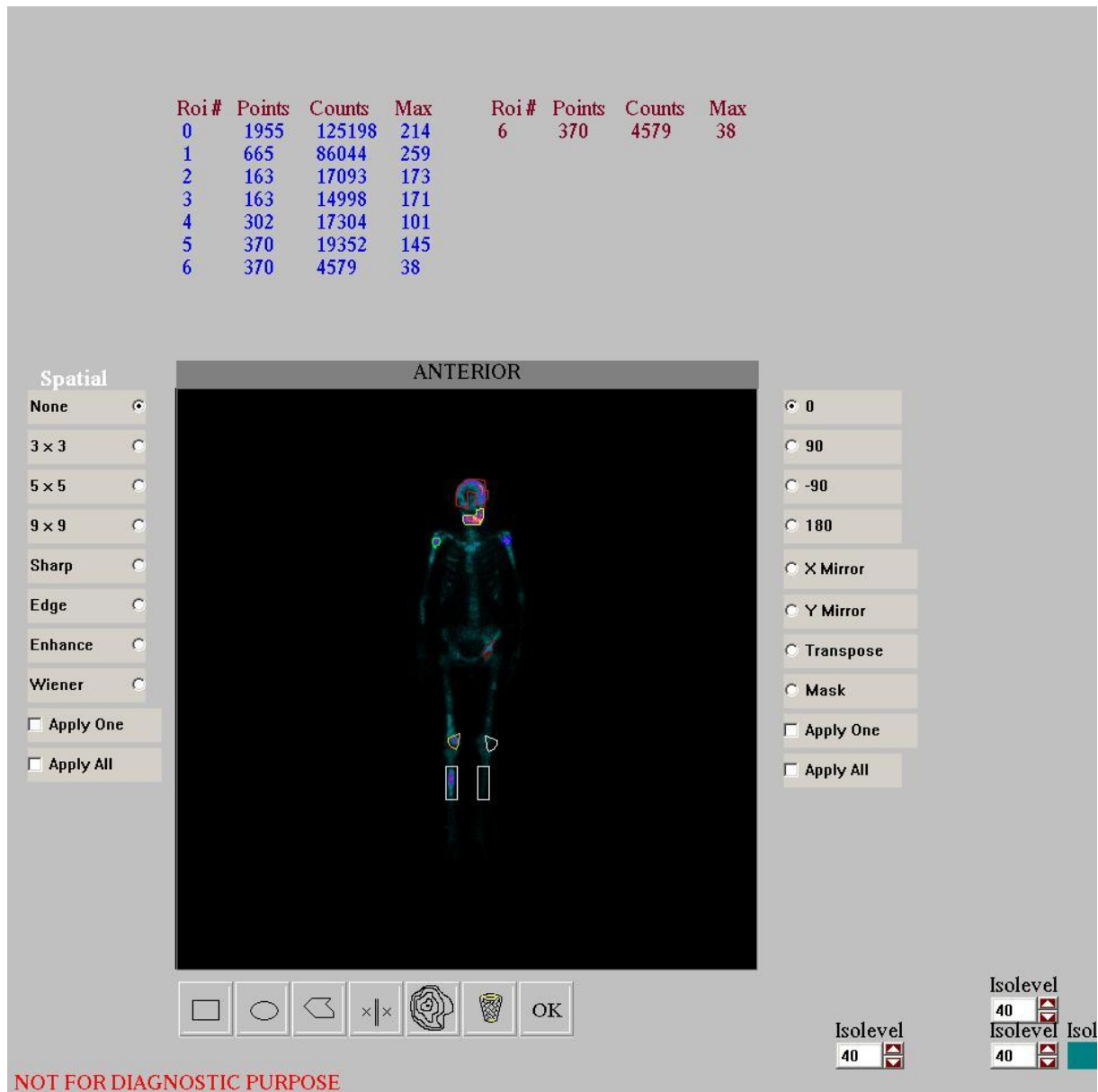


Figure III.8 : Schéma illustrant la mesure de (A_p / A_n) .

En effet, pour une métastase (p), l'activité du ^{153}Sm - EDTMP est donnée par la relation suivante:

$$A_p = [[(N_{ap} \times N_{pp} | ROI_{ap} \times ROI_{pp}) \times ACF_p] / \varepsilon] \quad (\text{III.1})$$

De même pour un os sain l'activité est donnée comme suit :

$$A_n = [[(N_{an} \times N_{pn} | ROI_{an} \times ROI_{pn}) \times ACF_n] / \varepsilon] \quad (\text{III.2})$$

ACF_p , ACF_n sont les facteurs de correction d'atténuation de la métastase et d'os sain respectivement voire (Annexe).

ε est la sensibilité ou facteur de calibration de la gamma caméra en (coups / MBq) voir (Annexe).

Du fait de la non disponibilité du fantôme flood (parallélépipède rempli d'une source radioactifs ^{57}Co pour calculer le facteur de correction d'atténuation) ; on suppose que $ACF_p = ACF_n$ (il s'agit de la même matière qui est l'os) d'où :

$$(A_p / A_n) = [(N_{ap} \times N_{pp} | ROI_{ap} \times ROI_{pp}) / (N_{an} \times N_{pn} | ROI_{an} \times ROI_{pn})] \quad (\text{III.3})$$

N_{ap} : le nombre de coups au sein de la ROI de la métastase (p) sur sa face antérieure .

N_{pp} : le nombre de coups au sein de la ROI de la métastase (p) sur sa face postérieure .

N_{an} : le nombre de coups au sein de la ROI de l'os sain sur sa face antérieure .

N_{pn} : le nombre de coups au sein de la ROI de l'os sain sur sa face postérieure .

ROI_{ap} : la valeur de la région d'intérêt antérieure de la métastase.

ROI_{pp} : la valeur de la région d'intérêt postérieure de la métastase .

ROI_{an} : la valeur de la région d'intérêt antérieure de l'os sain.

ROI_{pn} : la valeur de la région d'intérêt postérieure de l'os sain.

de plus on doit établir le rapport (A_p / A_n) pour la face antérieure ; postérieure et ceci pour 24h et 48h respectivement.

III.2. 2. Etablissement des courbes de fixation :

Pour évaluer les temps de résidence du ^{153}Sm - EDTMP au sein des différentes régions d'intérêt, il faut déterminer pour chaque paire de région d'intérêt (os sain, métastase) les constants a et b. Dans cette étude, nous avons pris un échantillon de 15 patients atteints de métastases osseuses diffuses douloureuse à partir de différents cancer primitifs (9 prostate ; 2 sein ; 2 poumon ; 1cavum ; 1 vessie) dont l'âge varie entre 25 ans et 79 ans durant la période allant de septembre 2008 jusqu'à 31 juin 2009, qui ont été orientés vers le Service de Médecine Nucléaire du CHU BEO pour radiothérapie métabolique au ^{153}Sm - EDTMP, une Scintigraphie osseuse au $^{99\text{M}}\text{Tc}$ -HMDP pour confirmer la nature hyperfixante des métastases osseuses ainsi qu'un bilan hématologique (FNS). Le tableau suivant donne les critères d'inclusion des patients :

1	Patients qui ont des lésions hyperfixante de balayages osseuses + et qui requièrent des analgésiques pour le control de la douleur
2	Taux de GB > 3500 celles / mm^3 ; taux de GR > 3500 celles / mm^3 .
3	Le comptage absolu des granulocytes est > 1500 celles / mm^3 .
4	Le sérum créatinine et < 1.5 mg / dl.
5	Les patients sous un traitement hormonal stable non < 3 mois.
6	Patients qui n'ont pas reçus une thérapie de radiation externe dans les derniers 6 mois.
7	Patient qui n'a pas reçus une chimiothérapie dans la dernière semaine qui précède la thérapie.
8	Patients qui n'ont pas des symptômes ou signes de compression de la ME.
9	Patient qui a une durée de vie > 3 mois .
10	Le taux de comptage des plaquette > 100.000 celles / mm^3 .
11	La femme ne doit pas être enceinte ou allaitante.
12	Les patients qui ne sont pas sous suivi clinique d'autre drogue.
13	Consentement informelle est obtenu de la par du patient.
14	Pas de traitement par le Bi phosphonates dans les 3 semaines précédentes .

Tableau III.2 : les critères de sélection pour un patient atteint des métastases osseuses ME signifie la moelle épinière, analgésique signifie qui calme la douleur, GB : globule blanc GR : globule rouge , FNS est la formule de numération sanguine.

Après avoir calibré l'activité du ^{153}Sm - EDTMP à administrer au patient atteint des métastases osseuses, Il est recommandé d'administrer à chaque patient qui est préparé au préalable en salle d'injection, 500 ml d'un sérum salé isotonique de NaCl à concentration de 0.9 % .Une activité de 37 MBq de QUADRAMET par kg de poids corporel est a administrer au patient par voie intraveineuse lente (pendant une minute) dans la tubulure d'une perfusion

et 6h après , de demander aux patients d'uriner aussi souvent que possible pour réduire la dose absorbée par la vessie [8]. Le tableau suivant résume les données de chaque patient :

Patient	L'âge (ans)	Activité injectée (mCi)	Type de cancer
1	79	75.99	prostate
2	49	75.99	Sein
3	60	84.19	Sein
4	79	79.58	prostate
5	68	72.14	prostate
6	70	78.38	Cavum
7	72	73.48	poumon
8	25	44.99	vessie
9	57	81.99	poumon
10	54	72.14	prostate
11	56	75.99	prostate
12	60	72.16	prostate
13	67	74.57	prostate
14	72	74.75	prostate
15	49	76.00	Sein

Tableau III.3 : description des données de chaque patient

III.2.3-Modélisation de la bio distribution du ^{153}Sm – EDTMP :

La mesure des rapports (A_p / A_n) à différents instants après l'injection du ^{153}Sm – EDTMP au patient atteint des métastases osseuses est utile d'une part pour obtenir les courbes de fixation relative de la métastase par rapport à l'os sain , en ajustant ces données expérimentales à une fonction $Y = b \times \exp (a \times X)$. La précision de a et b dépend du nombre de mesures, or dans notre cas on à fait deux mesures qui sont insuffisantes pour la détermination des constantes a et b et les temps de résidence par la suite d'où la nécessité de chercher un autre modèle qui peut prédire le fonctionnement de notre système osseux .

Comme on a vu dans l'introduction, un système peut être décrit par plusieurs modèles en particulier le système osseux (dans notre cas) peut être représenté par le modèle analytique du fait qu'il prend la forme d'une hypothèse concernant le fonctionnement du système osseux exprimée sous forme d'une relation mathématique entre les objets d'intérêt (os sain et os métastatique) suivante : (A_p / A_n) et peut être représenté aussi par le modèle dynamique puisque il décrit l'évolution du système osseux dans le temps ou dans l'espace

par le biais de la variation du rapport (A_p / A_n) en fonction du temps après l' injection du ^{153}Sm - EDTMP (à $t = 24\text{h}$ et à $t = 48\text{h}$ dans notre étude) donc notre système osseux peut être décrit par un modèle hybride qui combine à la fois les propriétés du modèle analytique et celle du modèle dynamique [5] .

III.2.4. Etude dosimétrique :

L 'objectif du calcul des rapports (A_p / A_n)_{24h} et (A_p / A_n)_{48h} pour chaque paire (os sain, métastase) est de calculer le paramètre dosimétrique suivant :

$\delta = [\overline{(A_p / A_n)}_{48h} / \overline{(A_p / A_n)}_{24h}] - 1$ en vue de son utilisation dans une étude dosimétrique comparative avec la réponse clinique et la dose $\overline{D_p}$ thérapeutique pour chaque patient .

III.2.4.1. Calcul de δ :

$$\delta = [\overline{(A_p / A_n)}_{48h} / \overline{(A_p / A_n)}_{24h}] - 1 \quad (\text{III.4})$$

où $\overline{(A_p / A_n)}_{24h}$ et $\overline{(A_p / A_n)}_{48h}$ représente la moyenne des rapports (A_p / A_n)_{24h} et (A_p / A_n)_{48h} calculée pour chaque patient en tenant compte du type de ROI dont dispose chacun des 15 patients comme le montre le tableau suivant :

patient	ROI
1	Le fémur, l'avant bras ; la clavicule ; la cote ; le sacrum ; le bassin ; l'omoplate
2	Le fémur, l'avant bras ; le vertèbre lombaire ; le crâne ; le tibia ; la cote ; le bassin ; l'omoplate ; humérus.
3	Le tibia ; le crâne ; la vertèbre cervicale ; humérus ; la cheville ; le fémur.
4	Le fémur ; le tibia ; la cote ; le bassin ; l'omoplate
5	Le fémur ; le tibia ; la cote ; le bassin ; le vertèbre cervicale ; le sacrum ; humérus
6	La clavicule ; la cheville ; le crâne ; l'omoplate ; le poignet
7	Le fémur ; l'avant bras ; la cote ; le vertèbre cervicale ; le bassin
8	Le fémur ; l'avant bras ; le bassin ; l'omoplate
9	L'avant bras ; le tibia ; la clavicule ; le bassin
10	L'avant bras ; le tibia ; le vertèbre cervicale ; le bassin ; humérus
11	La clavicule ; le crâne ; le bassin ; la cheville ; l'omoplate
12	Le sacrum ; le crâne ; le bassin ; la cote ; l'omoplate
13	humérus ; le fémur ; la cote ; le bassin
14	humérus ; le bassin ; le vertèbre lombaire ; l'omoplate ; le vertèbre cervicale
15	L'avant bras ; le fémur ; le vertèbre lombaire ; le tibia ; le crâne ; la cote ; le bassin ; l'omoplate ; l'avant bras

Tableau III.4 : tableau descriptif du type de ROI dont disposent les 15 patients

III.2.4.2. Calcul de la dose $\overline{D_p}$:

La dose absorbée au niveau de l'os sain ou l'os métastatique est la résultante des doses dues respectivement aux rayonnements bêta et gamma. Cependant, et du fait que les particules bêta ont un pouvoir de pénétration moins important que celui des gamma, elles déposent toute leur énergie localement. On admet alors que la dose thérapeutique est pratiquement égale à la dose bêta ($\overline{D_\beta} = 90\% D$), et l'activité thérapeutique est déterminée en tenant compte de la dose bêta uniquement.

Puisque on peut pas déterminer la dose absorbée moyenne au sain d'un patient par la méthode de dosimétrie interne de Marinelli. Ceci est due d'une part à la non détermination des constantes a et b (insuffisances de nombres de mesures. Et d'autre part à la non estimation de la masse métastatique ou celle de l'os sain due à la non disponibilité du fantôme flood ou du SPECT – CT,), et par conséquent la non estimation des temps de résidence (τ_p , τ_n) donc on est appelé à estimer la $\overline{D_p}$ à partir des méthodes approximatives.

En effet, si on se réfère à la réf (4) : pour une activité administrée de 70 mCi , la dose de rayonnement délivrée à l'organe cible (métastase osseuse) est en moyenne $\overline{D_\beta}$ égale à :

$$\overline{D_\beta} = 86,5 \text{ Gray}$$

Pour une activité injectée au patient atteint des métastases osseuses A_p , la dose est :

$$\overline{D_p} = (A_p \times 86,5) / 70 \quad (\text{III.5})$$

où :86,5 Gray est une dose recommandée par les cliniciens à l'échelle universelle prouvée par des études radio biologiques.

CHAPITRE IV

RESULTATS ET DISCUSSION

L'objectif de ce travail est de mettre en place un modèle permettant la représentation de la bio distribution du ^{153}Sm – EDTMP au sein des patients atteint des métastases osseuses diffuses douloureuses, avec une étude dosimétrique. Nous présentons dans un premier temps le calcul des rapports $(A_p / A_n)_{24h}$ et $(A_p / A_n)_{48h}$ des 14 types de ROI (région d'intérêt) moyennée à partir d'un échantillon globale de 89 ROI sur un échantillon de départ de 15 patients et ceci dans le but de présenter la bio distribution du ^{153}Sm – EDTMP au sein de ces patients. Une fois ce modèle est déterminé, il s'agit dans un deuxième temps, de calculer les rapports $\overline{(A_p / A_n)}_{24h}$ et $\overline{(A_p / A_n)}_{48h}$ pour chaque patient à partir de la moyenne des rapports $(A_p / A_n)_{24h}$ et $(A_p / A_n)_{48h}$ des ROI dont dispose chaque patient en vue de son utilisation dans une étude dosimétrique qui consiste à comparer la dose moyenne $\overline{D_p}$, le paramètre dosimétrique $\delta = [\overline{(A_p / A_n)}_{48h} / \overline{(A_p / A_n)}_{24h}] - 1$ et la réponse clinique pour chaque patient.

IV. 1. Présentation des rapports (A_p / A_n) :

Nous reportons dans le tableau [IV – 1] ci dessous le calcul des rapports $(A_p/A_n)_{24h}$ et $(A_p / A_n)_{48h}$ pour 14 ROI moyennée à partir d'un échantillon globale de 89 lésions issus de l'ensemble des 15 patients atteint des métastases osseuses diffuses douloureuses avec :

$$\left(\frac{A_p}{A_n}\right)_{24h} = \frac{\left[\frac{\overline{(N_{ap} \times N_{pp})}}{\overline{(ROI_{ap} \times ROI_{pp})}}\right]_{24h}^{1/2}}{\left[\frac{\overline{(N_{an} \times N_{pn})}}{\overline{(ROI_{an} \times ROI_{pn})}}\right]_{24h}^{1/2}}$$

$$\left(\frac{A_p}{A_n}\right)_{24h} = \left[\frac{\overline{(N_{ap} \times ROI_{an})}}{\overline{(N_{an} \times ROI_{ap})}}\right]_{24h}^{1/2} \times \left[\frac{\overline{(N_{pp} \times ROI_{pn})}}{\overline{(N_{pn} \times ROI_{pp})}}\right]_{24h}^{1/2}$$

$$\left(\frac{A_p}{A_n}\right)_{24h} = \sqrt{c} \times \sqrt{d} .$$

$$\left(\frac{A_p}{A_n}\right)_{48h} = \frac{\left[\frac{\overline{N_{ap}} \times \overline{N_{pp}}}{\overline{ROI_{ap}} \times \overline{ROI_{pp}}} \right]_{48h}^{1/2}}{\left[\frac{\overline{N_{an}} \times \overline{N_{pn}}}{\overline{ROI_{an}} \times \overline{ROI_{pn}}} \right]_{48h}^{1/2}}$$

$$\left(\frac{A_p}{A_n}\right)_{48h} = \left[\frac{\overline{N_{ap}} \times \overline{ROI_{an}}}{\overline{N_{an}} \times \overline{ROI_{ap}}} \right]_{48h}^{1/2} \times \left[\frac{\overline{N_{pp}} \times \overline{ROI_{pn}}}{\overline{N_{pn}} \times \overline{ROI_{pp}}} \right]_{48h}^{1/2}$$

$$\left(\frac{A_p}{A_n}\right)_{48h} = \sqrt{e} \times \sqrt{f}$$

$$\sigma = 1/2 \times \left(\frac{A_p}{A_n}\right) \times \left[\left(1/\sqrt{\overline{N_{an}}}\right) + \left(1/\sqrt{\overline{N_{pn}}}\right) + \left(1/\sqrt{\overline{N_{ap}}}\right) + \left(1/\sqrt{\overline{N_{pp}}}\right) \right. \\ \left. + \Delta(\overline{ROI}) \times \left[\left(1/\overline{ROI}\right)_{an} + \left(1/\overline{ROI}\right)_{pn} + \left(1/\overline{ROI}\right)_{ap} + \left(1/\overline{ROI}\right)_{pp} \right] \right].$$

σ et l'écart type ou l'erreur sur la valeur $(A_p / A_n)_{t=24h}$, $(A_p / A_n)_{t=48h}$.

$\overline{N_{ap}}$: le nombre de coups moyen au sein de la ROI de la métastase (p) sur sa face antérieure .

$\overline{N_{pp}}$: Le nombre de coups moyen au sein de la ROI de la métastase (p) sur sa face postérieure .

$\overline{N_{an}}$: Le nombre de coups moyen au sein de la ROI de l'os sain sur sa face antérieure.

$\overline{N_{pn}}$: Le nombre de coups moyen au sein de la ROI de l'os sain sur sa face postérieure.

$\overline{ROI_{an}}$: La valeur moyenne de la région d'intérêt antérieure de l'os sain.

$\overline{ROI_{pn}}$: La valeur moyenne de la région d'intérêt postérieure de l'os sain.

$\overline{ROI_{ap}}$: La valeur moyenne de la région d'intérêt antérieure de la métastase.

$\overline{ROI_{pp}}$: La valeur moyenne de la région d'intérêt postérieure de la métastase.

ROI	C	d	$\sqrt{c} \times \sqrt{d}$	$(A_p / A_n)_{24h}$
avant bras	5.271	4.196	4.702	4.343±0.221
	4.492	4.243	4.365	
	5.830	6.236	6.029	
	5.126	5.124	5.124	
	2.121	4.117	2.955	
	5.311	2.516	3.655	
	4.196	3.039	3.570	
Vertèbre lombaire	4.274	5.512	4.853	4.654±0.263
	6.158	3.859	4.874	
	5.325	3.368	4.234	
La cote	3.588	2.429	2.952	4.288±0.214
	5.350	6.600	5.942	
	4.910	2.840	3.734	
	5.420	4.339	4.849	
	4.281	4.070	4.174	
	3.244	3.820	3.520	
	7.689	3.872	5.456	
	2.545	5.306	3.674	
Vertèbre cervicale	4.463	3.749	4.090	4.773 ± 0.238
	2.352	4.792	3.357	
	7.631	4.321	5.742	
	4.659	4.327	4.489	
	5.675	6.743	6.185	
humérus	5.223	4.323	4.751	4.318 ± 0.216
	4.110	2.453	3.175	
	4.569	4.284	4.424	
	3.540	4.764	4.106	
	4.920	5.873	5.375	
	4.587	3.622	4.076	
sacrum	3.150	4.130	3.606	4.459 ± 0.223
	5.142	5.112	5.126	
	5.131	4.204	4.644	
bassin	2.319	5.150	3.455	4.545 ± 0.227
	4.936	9.200	6.738	
	2.076	5.928	3.508	
	8.369	7.166	7.744	
	8.008	7.211	7.599	
	4.868	1.334	2.548	
	4.256	2.178	3.044	
	3.449	4.041	3.733	
	3.149	4.530	3.776	
	2.904	6.255	4.261	
	2.495	5.366	3.658	
	4.320	6.260	5.200	
	4.242	5.176	4.685	
	3.845	3.526	3.682	
Tibia	6.540	3.786	4.975	4.586 ± 0.229
	4.460	3.730	4.078	
	3.110	5.081	3.975	
	5.131	4.116	4.595	
	2.155	4.108	2.975	
	6.040	5.010	5.500	
	6.160	5.851	6.003	
	fémur	2.529	2.308	
3.400		3.540	3.469	
5.870		4.796	5.305	
2.161		1.462	1.777	
5.489		4.440	4.936	
6.574		6.346	6.458	
7.129		4.569	5.707	
3.775		4.316	4.036	
La cheville		5.135	3.637	4.321
	5.231	7.518	6.271	

omoplate	5.103	3.949	4.489	5.490 ± 0.274
	5.105	5.117	5.110	
	4.359	6.157	5.180	
	5.473	7.977	6.607	
	6.190	4.889	5.501	
	7.945	5.326	6.505	
	4.160	6.072	5.025	
	5.062	5.619	5.333	
	6.011	5.327	5.658	
Le crâne	6.754	4.299	5.388	4.928 ± 0.105
	5.926	3.299	4.421	
	4.172	5.756	4.900	
	3.414	4.756	4.029	
	6.689	4.580	5.534	
	5.234	5.360	5.296	
La clavicule	4.935	3.589	4.208	4.845 ± 0.242
	7.020	4.435	5.579	
	4.882	4.870	4.875	
	3.940	5.650	4.718	
poignet	5.016	6.628	5.766	5.766 ± 0.000

Tableau [IV – 1] : le calcul détaillé des $(A_p / A_n)_{24h}$

la dernière colonne du tableau [IV-1] donne la valeur de $(A_p / A_n)_{24h}$ comme suit :

$$(A_p / A_n)_{24h} = \overline{(A_p / A_n)_{24h}} \pm \sigma$$

où σ est l'erreur sur la valeur $(A_p / A_n)_{24h}$ mesurée .

De la même manière pour la dernière colonne du tableau [IV-2] nous donne la valeur de $(A_p / A_n)_{48h}$ comme suit :

$$(A_p / A_n)_{48h} = \overline{(A_p / A_n)_{48h}} \pm \sigma$$

où σ est l'erreur sur la valeur $(A_p / A_n)_{48h}$ mesurée .

ROI	e	f	$\sqrt{e} \times \sqrt{f}$	$(A_p / A_n)_{48h}$
avant bras	4.591	5.460	5.006	5.013 ± 0.250
	4.464	4.881	4.667	
	4.375	4.238	4.305	
	4.181	4.232	4.206	
	7.840	4.491	5.795	
	4.433	6.295	5.282	
	5.561	6.108	5.528	
Vertèbre lombaire	4.216	5.533	4.829	5.678 ± 0.283
	5.981	5.511	5.741	
	5.343	7.818	6.463	
La cote	5.370	6.769	6.029	5.447 ± 0.274
	4.170	5.460	4.771	
	6.510	4.532	5.431	
	4.731	4.801	4.765	
	5.088	7.886	6.334	
	5.767	6.280	6.018	
	5.404	4.544	4.955	
	4.544	6.124	5.275	

Vertèbre cervicale	5.409 4.317 2.954 6.167 5.655	3.941 7.285 7.639 5.927 5.271	4.617 5.607 4.750 6.045 5.459	5.296 ±0.474
humérus	3.582 3.398 5.510 5.940 4.806 7.729	4.740 5.625 6.150 8.063 4.217 5.895	4.120 4.371 5.821 6.920 4.501 6.749	5.414 ± 0.270
sacrum	8.133 2.622 4.277	6.216 4.967 6.169	7.110 3.608 5.136	5.285 ±0.264
bassin	4.858 6.730 5.071 4.500 5.250 6.496 6.611 3.541 5.446 4.844 5.215 5.619 3.371 6.426	2.857 6.051 5.790 8.263 8.761 2.654 4.357 4.186 7.829 5.726 4.675 5.260 5.264 8.731	3.725 6.381 5.418 6.097 6.781 4.152 5.366 3.850 6.529 5.266 4.937 5.436 4.212 7.490	5.403 ±0.270
Tibia	6.720 5.475 5.844 3.301 8.516 3.954 2.958	4.867 4.551 7.366 5.274 6.460 3.696 4.610	5.718 4.991 6.561 4.172 7.417 3.822 3.692	5.196 ±0.259
fémur	4.396 6.367 6.665 6.276 5.273 2.105 7.886 8.016	8.103 5.234 2.889 4.033 7.022 5.535 6.312 5.664	5.968 5.772 4.388 5.031 6.084 3.413 7.055 6.738	5.556 ±0.197
La cheville	3.386 4.677	2.584 4.593	2.957 4.634	3.796 ± 0.189
omoplate	5.922 4.015 5.116 6.721 3.372 4.842 3.632 5.704 4.182	4.867 4.464 4.068 5.668 2.082 6.197 2.956 4.251 4.142	5.368 4.233 4.562 6.172 2.649 5.477 3.276 4.924 4.161	4.536 ± 0.226
Le crâne	3.131 5.113 3.295 3.430 3.349 3.316	4.973 2.973 2.500 3.500 3.470 4.954	3.945 3.898 2.870 3.464 3.408 4.053	3.607 ± 0.210
La clavicule	2.490 4.190 3.456 2.449	3.895 3.656 3.362 3.266	3.114 3.913 3.408 2.828	3.316 ± 0.165
poignet	4.225	4.325	4.274	4.274 ±0.000

Tableau [IV -2] : le calcul détaillé des $(A_p / A_n)_{48h}$

Les valeurs des rapports $(A_p / A_n)_{24h}$ et $(A_p / A_n)_{48h}$ du $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$ au sein des différents ROI sont en accord avec les valeurs publiées dans la littérature à savoir $(4,04 \pm 2,62) [1]$.

Le tableau [IV – 3] ci dessous donne les caractéristiques de la bio distribution du $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$ au sein des différentes ROI :

ROI	$(A_p / A_n)_{24h}$	$(A_p / A_n)_{48h}$	δ	L'erreur relative
avant bras	4.343±0.221	5.013 ±0.250	0.154	0,101
Le Vertèbre lombaire	4.654±0.263	5.678 ±0.283	0.220	0,106
La cote	4.288±0.214	5.447 ± 0.274	0.270	0,100
Le Vertèbre cervicale	4.773 ± 0.238	5.296 ±0.474	0.109	0,139
humérus	4.318 ± 0.216	5.414 ± 0.270	0.254	0,099
Le sacrum	4.459 ±0.223	5.285 ±0.264	0.185	0,099
Le bassin	4.545 ±0.227	5.403 ±0.270	0.188	0,099
Le tibia	4.586 ±0.229	5.196 ±0.259	0.133	0,099
Le fémur	4.263 ±0.267	5.556 ±0.197	0.303	0,098
La cheville	5.296 ± 0.264	3.796 ± 0.189	-0.283	0,099
omoplate	5.490 ± 0.274	4.536 ± 0.226	-0.174	0,099
Le crâne	4.928 ± 0.105	3.607 ± 0.210	-0.268	0,079
La clavicule	4.845 ± 0.242	3.316 ± 0.165	-0.315	0,099
Le poignet	5.766 ±0.000	4.274 ±0.000	-0.258	0.000

L'erreur relative = $\delta [(A_p / A_n)_{24h}] / (A_p / A_n)_{24h} + \delta [(A_p / A_n)_{48h}] / (A_p / A_n)_{48h}$.

Le tableau [IV – 3] exprime deux cas de figures qui sont :

- 9 ROI dont (avant bras ; humérus ; le vertèbre cervicale ; le vertèbre lombaire ; la Cote ; le sacrum ; le bassin ; le tibia ; le fémur) qui présentent un $\delta > 0$ donc ces métastases répondent à la radiothérapie métabolique au $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$. Ceci reste à prouver par d'autres examens complémentaires.

-5 ROI dont (la cheville ; l'omoplate ; le crâne ; la clavicule ; le poignet) qui présentent un $\delta < 0$ donc ces métastases ne répondent pas à la radiothérapie métabolique au $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$. Ceci aussi reste à prouver voir (14).

IV . 2. L'étude dosimétrique :

Les rapports calculés $(A_p / A_n)_{24h}$ et $(A_p / A_n)_{48h}$ sont utilisés dans un premier temps pour calculer le paramètre $\delta = [\overline{(A_p / A_n)}_{48h} / \overline{(A_p / A_n)}_{24h}] - 1$ pour chaque patient , où

$\overline{(A_p / A_n)}_{24h}$ représente la moyenne de $(A_p / A_n)_{24h}$ et $\overline{(A_p / A_n)}_{48h}$ est la moyenne de $(A_p / A_n)_{48h}$ des ROI dont dispose chaque patient tout en se référant au tableau [III.4] du chapitre III. Ce paramètre δ fera l'objet d'une étude dosimétrique qui consiste à comparer δ , la dose interne moyenne $\overline{D_p}$ ainsi que la réponse clinique de chaque patient. L'évaluation clinique se fait après 3 mois par un clinicien, elle est basée sur deux critères qui sont :

- a) l'amélioration de la qualité de vie.
- b) la consommation d'antalgiques. Et en utilisant un score défini comme suit :

+++ : Excellente réponse ; ++ : réponse moyenne ; + : pas de réponse.

- antalgique est un mot grec qui signifie contre la douleur.

Le patient	Type de cancer	$\overline{D_p}$ (Gray)	δ (%)	Réponse clinique
2	sein	93.914	+ 7.94	+++
3	sein	89.169	+2.49	+++
15	sein	91.245	+18.43	+++
6	cavum	55.607	-25.81	Non évalué décédé avant 3 mois
9	poumon	89.144	+2.84	++
7	poumon	92.369	+19.92	+++
8	vessie	89.144	+9.50	+
10	prostate	101.328	+16.21	+++
11	prostate	91.245	-17.70	+
12	prostate	93.914	+2.50	++
13	prostate	104.047	+25.45	+++
14	prostate	96.855	+22.06	+++
1	prostate	93.914	+7.00	+++
4	prostate	98.350	+10.73	+++
5	prostate	92.147	+20.47	Non évalué décédé avant 3 mois

Tableau [IV – 4] : étude dosimétrique comparative

Le tableau [IV - 4] exprime les cas de figures suivants :

a) 8 patients qui présentent un cancer de la prostate auquel correspond la dose thérapeutique suivante ($95,660 \pm 4,892$) Gray , ont un taux de réponse positive de 85.71 % (c.à.d. il y'a une concordance entre la réponse clinique qui est +++ ou bien ++ et le $\delta = 13,893 \% > 0$) qui est en accord avec la valeur publiée en littérature à savoir (60 % - 70%) réf (31) puisque les cellules cancéreuses de la prostate présentent un type histologique ostéocondensentes (c.à.d. fixent beaucoup le $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$ par rapport à celle de l'os sain d'où $\delta > 0$, voir réf (14)) sauf pour le patient 11 qui ne répond pas à la radiothérapie métabolique au $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$ donc ceci reste à prouver.

b) 3 patients qui présentent un cancer du sein auquel correspond la dose thérapeutique suivante ($91,452 \pm 2,365$) Gray ; ont un taux de réponse de 100 % (c.à.d. il y'a une concordance entre la réponse clinique qui est +++ ou bien ++ et le $\delta = 9,62 \%$) ceci est du probablement au type histologique des cellules cancéreuses du sein qui sont ostéocondensentes.

c) 2 patients qui présentent un cancer du poumon auquel correspond la dose thérapeutique suivante ($90,756 \pm 2,280$) Gray, ont un taux de réponse de 100 % (c.à.d. il y'a une concordance entre la réponse clinique qui est +++ ou bien ++ et le $\delta = 11,38 \%$). Ceci est du probablement au type histologique des cellules cancéreuses du poumon qui sont occasionnellement ostéocondensentes.

d) Pour le patient qui à un cancer de la vessie et qui présente une discordance (entre le $\delta > 0$ est la réponse clinique (+)). Ceci est dû probablement au type histologique des cellules cancéreuses de la vessie qui sont mixtes et donc ceci reste à prouver.

e) pour le patient qui à un cancer du cavum et celui qui à un cancer de la prostate, ils non pas été évalués car ils ont décédé avant 3 mois (l'évaluation clinique se fait après 3 mois), raison pour laquelle on les a écartés de notre étude.

- histologique est un mot grec qui signifie cellulaire.

En conclusion on peut adopter le modèle suivant qui présente la bio distribution du ^{153}Sm – EDTMP au sein des métastases osseuses . Selon ce modèle on a:

Interprétation	δ	%
répondent mais ceci reste à prouver	+	64.28
ne répondent pas mais ceci reste à prouver	□	35.72

L'étude dosimétrique montre :

a) Pour une dose thérapeutique suivante ($95,660 \pm 4,892$) Gray, le taux de réponse est de 85.71 % pour les patients qui présentent un cancer de la prostate.

b) Pour une dose thérapeutique suivante ($91,452 \pm 2,365$) Gray, le taux de réponse est de 100 % pour les patients qui présentent un cancer du sein.

c) Pour une dose thérapeutique suivante ($90,756 \pm 2,280$) Gray, le taux de réponse est de 100 % pour les patients qui présentent un cancer du poumon.

Afin de pouvoir calculer les temps de résidences au sein de l'os sain et de la métastase en utilisant la méthode de dosimétrie interne de Marinelli:

a) Il faut faire plusieurs balayages du corps entier pour pouvoir donner une bonne estimation des constantes a et b (déterminées par l'ajustement de l'équation $(F_p / F_n) \times \exp [(\lambda_n - \lambda_p) \times t]$ à une exponentielle de la forme $Y = b \times \exp (a \times t)$.

b) Il faut faire une bonne estimation des masses M_p ; M_n en utilisant soit :
le SPECT –CT en multipliant chaque ROI avec l'épaisseur de la coupe associée voir (17) ou bien :

le SPECT + fantôme flood (parallélépipède rempli d'une source radioactifs ^{57}Co pour calculer l'épaisseur d de la coupe associé à la région d'intérêt à partir du calcul du facteur de correction d'atténuation $ACF_{ROI} = \exp (- \mu \times d)$ (technique de transmission par une source) où : μ est le coefficient d'atténuation de la ROI .

CHAPITRE V
CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Ce travail que nous venons de présenter porte sur le: traitement par la Radiothérapie métabolique des métastases osseuses douloureuses : Etude dosimétrique du ^{153}Sm - EDTMP avec modélisation de sa bio distribution, qui à pour objectifs :

- a) la présentation de la bio distribution du ^{153}Sm - EDTMP au sein du système osseux (os sain, la métastase) en utilisant les rapports $(A_p / A_n)_{24h}$ et $(A_p / A_n)_{48h}$ des différents ROI.
- b) utilisation de ces rapports dans une étude dosimétrique.

Cette méthode permet au clinicien de sélectionner le type de cancer qui répondra à la radiothérapie métabolique au ^{153}Sm - EDTMP de ceux qui nécessite une autre approche thérapeutique. La partie expérimentale de ce travail a été réalisée au service de Médecine nucléaire du CHU de Bab-El-Oued. L'étude a porté sur la mise en évidence d'un modèle qui présentera la bio distribution (A_p / A_n) du ^{153}Sm - EDTMP au sein des sites métastatiques pour un échantillon initial de 15 patients présentent des métastases osseuses douloureuses diffuses et orientés vers le service de médecine nucléaire pour une radiothérapie métabolique à l'aide du ^{153}Sm - EDTMP.

L'analyse des résultats à permis de retenir un ensemble de 89 ROI à partir desquelles on a retenu 14 types de ROI (os sain, métastase) sur l'ensemble du squelette d'un patient métastatique.

Le but de cette étude dans un premier temps est de chercher la bio distribution adéquate du ^{153}Sm -EDTMP au sein des ROI en utilisant les rapports $(A_p / A_n)_{24h}$ et $(A_p / A_n)_{48h}$ des types de ROI sélectionnées et dans un deuxième temps de calculer les rapports $\overline{(A_p / A_n)_{24h}}$ et $\overline{(A_p / A_n)_{48h}}$ pour chaque patient a partir de la moyenne des rapports $(A_p / A_n)_{24h}$ et $(A_p / A_n)_{48h}$ des ROI dont dispose chaque patient en vue de son utilisation dans une étude dosimétrique qui consiste à comparer la dose moyenne $\overline{D_p}$, le paramètre dosimétrique $\delta = [\overline{(A_p / A_n)_{48h}} / \overline{(A_p / A_n)_{24h}}] - 1$ et la réponse clinique pour chacun des 15 patients.

Les résultats que nous avons obtenus montrent que dans le protocole dosimétrique associé à l'utilisation du $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ pour le traitement des métastases osseuses diffuses douloureuses, le $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ est distribué comme suit :

Interprétation	δ	%
répondent mais ceci reste à prouver	+	64.28
ne répondent pas mais ceci reste à prouver	□	35.72

L'étude dosimétrique montre :

a) Pour une dose thérapeutique suivante ($95,660 \pm 4,892$) Gray, on a un $\delta = 13,893$ % et un taux de réponse de 85.71 % pour les patients qui présentent un cancer de la prostate.

b) Pour une dose thérapeutique suivante ($91,452 \pm 2,365$) Gray, on a un $\delta = 9,62$ % et un taux de réponse de 100 % pour les patients qui présentent un cancer du sein.

c) Pour une dose thérapeutique suivante ($90,756 \pm 2,280$) Gray, on a un $\delta = 11,38$ % et un taux de réponse de 100 % pour les patients qui présentent un cancer du poumon.

Afin de pouvoir calculer les temps de résidence au sein de l'os sain et de la métastase en utilisant la méthode de dosimétrie interne de Marinelli :

a) il faut faire plusieurs balayages du corps entier pour pouvoir donner une bonne estimation des constantes a et b déterminées par l'ajustement de l'équation $(F_p / F_n) \times \exp [(\lambda_n - \lambda_p) \times t]$ à une exponentielle de la forme $Y = b \times \exp (a \times t)$.

b) il faut faire une bonne estimation des masses $M_p ; M_n$ en utilisant soit :

Le SPECT –CT en multipliant chaque ROI avec l'épaisseur de la coupe associée voir (17) ou bien :

Le SPECT + fantôme flood (parallélépipède rempli d'une source radioactifs ^{57}Co) pour calculer l'épaisseur (d) de la coupe associée à la région d'intérêt à partir du calcul du facteur de correction d'atténuation $ACF_{ROI} = \exp (-\mu \times d)$ (technique de transmission par une source) où : μ est le coefficient d'atténuation de la ROI.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Amolaksinghrichard A. Holmes, Medhi Farhangi, Wynn A. Volkert, AndrewWilliams, Lynn M .Stringham, and Alan R .Ketring; Human pharmacokinetics of samarium-153 (EDTMP) in metastatic cancer; J Nucl Med 30 : 1814.
- 2- AAPM report N° 71; April 2001: page 19-20.
- 3- ABOUAFI A, BUSH R, MATHEWS J, LI W, MALAWER MM. Reconstruction using the saddle prothesis following excision of primary and metastatic pericetabular tumors Clinique orthopedique 1995, 314 : 203-213.
- 4- AHONEN A, JO ENSUU J, et al . 153Sm- EDTMP in bone métastases .J Nucl Biol Med 1994; 38: 123-127.
- 5- Amar Aissani. Modélisation et Simulation . office des publications universitaires U.S.T .H. B. 02-2011 ; page : 13.
- 6- Amolak Singh.Human Pharmacokinetics of Samarium-153-EDTMP in Metastatic Cancer. J Nucl Med 1989 ; 30: 1814 -1818, .
- 7- BODY JJ, BARTH R, BURCKARDIT PET ALL. Current use of bisphosphonates in oncology: international bone and cancer study group. J clin Oncol 1998; 16: 3890 -3899.
- 8- B. Aubert, L. Mertz, L. Cintract, F. de Vathaire.Programme d'évaluation dosimétrique interactif (PEDI gray) dans le cas d'administration de radionucléides Radioprotection 1994 ; Vol. 29, n° 2, page : 177 - 184.
- 9- Comet M, Maublant J. Radio pharmaceutiques à tropisme osseux. In : Comet M, Vidal Méd. Radio pharmaceutiques. Grenoble: Presses Universitaires de Grenoble (PUG),1998: 485-493.
- 10- COPANNA R, CAMPANACCIA, the treatment of metastatic in the appendicular Skeleton. J BONE joint surg B 2001; 83 B: 471- 481.
- 11- Centerwatch au sujet de drogue – Quadramet.

BIBLIOGRAPHIE

- 12-DEARNALEY DP, BAYLEY RJ, A' HERN RP ET ALL. Palliation of bone metastasis in prostate cancer: hemi body irradiation of ^{89}Sr . Clin oncology 1992 ; 4: 101-107.
- 13-EARY JF, Collins C STABIN M. et al ^{153}Sm - EDTMP biodistribution and dosimetry estimation. J Nucl Med; 34: 1031-1036.
- 14-F. Paycha and B. Richard ; Exploration scintigraphique du squelette ; page : 2; 26
- 15-FIRUSIAN N, MELLINP, SCHMIDT C.G. Result of ^{89}Sr therapy in patients with carcinoma of the prostate and incurable pain from bone metastasis: a preliminary report. J of urology 1976, 116(6): 764-768.
- 16-FRIEDEL. HL. STORAASLI J.P .use of radioactive phosphorus in the treatment of carcinoma of the breast with widespread metastasis to bone. Am J. Roentgologie 1950, 64 : 559-575 .
- 17-F. (Russ) Knapp, Jr., PhD2; and Wolf-Gunter Franke, MD. Department of Nuclear Medicine, University Hospital Dresden, Dresden, Germany; and Nuclear Medicine Group, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee. Dosimetry of ^{188}Re -HEDP in Human Prostate Cancer Skeletal Metastases; page: 955.
- 18-GODEAU P, TRAITE DE MEDECINE, deuxième édition Tome 2, Médecine – sciences Flammarion 1987.
- 19-HOSKIN OJ, RADIOTHERAPY FOR BONE PAIN. 1995; 63: 137-139.
- 20-IAEA-TECDOC-1228; Therapeutic applications of radiopharmaceuticals: page 92.
- 21-IAEA-TECDOC-1549 ; Critères pour la palliation des métastases osseuses Applications Cliniques ; Page : 45 -49.
- 22-John E . Bayouth, Daniel J . Macey, Leela P . Kasi and Frank v . Fossella. Dosimetry and Toxicity of Samarium-153-EDTMP Administered for Bone Pain Due to Skeletal Metastases .J Nucl Med 1994 ; 35 :63-69.

BIBLIOGRAPHIE

- 23- Jeffrey A . MIRD Pamphlet No. 16 : Techniques for Quantitative Radiopharmaceutical Biodistribution Data Acquisition and Analysis for use in Human Radiation Dose Estimates. J Nucl Med 1999 ; 40 : 37S- 16S.
- 24- K.W. Logan, W.A. VolKert, and R.A. Holmes. Radiation Dose Calculations in persons Receiving Injection of Samarium-153 EDTMP .J Nucl Med 28 : 505-509,1987.
- 25- Loevinger R, Budinger TF and Watson EE. MIRD primer for absorbed dose calculations. the society of nuclear medicine, N.Y. 1988, rev 1991.
- 26- Mantyh PW, CLOHISY DR, KOLTZEN BURG M, HUNT SP, Mechanisms of Cancer National rev cancer 2002; 2: 201 – 209.
- 27- MITHAL NP, NEEDHAN PR, HOSKIN PJ, retreatment with radiotherapy for painful Bône métastasis. International J radiation oncology physics. 1994 ; 29: 1011-1014 .
- 28- MC EWAN AJ, palliation of bone pain, Nucl Med in clinical diagnosis and treatment 1994, 2: 877-892.
- 29- Mones Berman. MIRD Pamphlet No.12 , Kinetic Models for Absorbed Dose Calculations. Society of Nuclear Medicine , January 1977.
- 30- Mohamed Triki. Radiothérapie Métabolique Métastases osseuses, cancer de la prostate , 7èmes JMLB - 28 mai 2005, page : 1.
- 31- NCRP report N° 58 ; 1958.
- 32- NCRP report N° 84; Appendice E; Appendice B; Appendice A.
- 33- Protocole AERO MB04; étude de phase III randomisée évaluant l'apport d'un Traitement complémentaire par QUADRAMET chez les patients atteints d'un cancer du sein avec métastases osseuses et traitées par CLASTOBAN; page : 13-14 .
- 34- Revue Médicale Suisse N° 75 publiée le 09/08/2006 Traitement des métastases osseuses par les bisphosphonates Article de M. Gremaud D. Delouche C. Monnerat.
- 35- SERAFINI, A.N., HOUSTON, S.J., RESCHE, I., et al., Palliation of pain associated With metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: a double-blind Placebo controlled clinical trial, J. Clin. Oncol. 16 (1998) 1574–1581.

BIBLIOGRAPHIE

- 36- SARTOR, O., REID, R.H., HOSKIN, P.J., et al., Samarium-153-Lexidronamcomplex for treatment of painful bone métastases in hormone-refractory prostate cancer, *Urology* 63 (2004): 940–945.
- 37- SAAD F .GLEASOND, MURRAY R ET ALL, randomized placebo-controlled trial of zoledonic acid in patients with hormone refractory metastatic carcinoma. *J National cancer Institute*, 2002 ; 94: 1458-1468 .
- 38- SANTIF. Curie thérapie métabolique des métastases osseuses algiques grâce au ⁸⁵Sr. thèse de doctorat de médecine, faculté de médecine de lyon N 462, 1985.
- 39- The expérimetal Basis for absorbed dose circulation in médical uses of radio nucléides . ICRP 83 Appendice B : Glosary.
- 40- (EMEA) www.emea.europa.eu (CIS bio international).

ANNEXE

Annexe

ANNEXE 1 :

Exemple illustrant la règle des trapèzes :

Un composant marqué avec $100 \mu\text{Ci}$ de ^{90}Y est distribué uniformément dans la totalité du corps, on veut déterminer \tilde{A} et le τ au sein du corps total en utilisant la règle des trapèzes. Tout d'abord, il faut tracer la courbe $A(t)$ en utilisant le tableau suivant qui donne la rétention de ^{90}Y par le corps total à différents instants :

temps en heures	Activité au sein du corps total en μCi
0	100
0,5	72
1	35
2	24
4	20
6	15
10	12

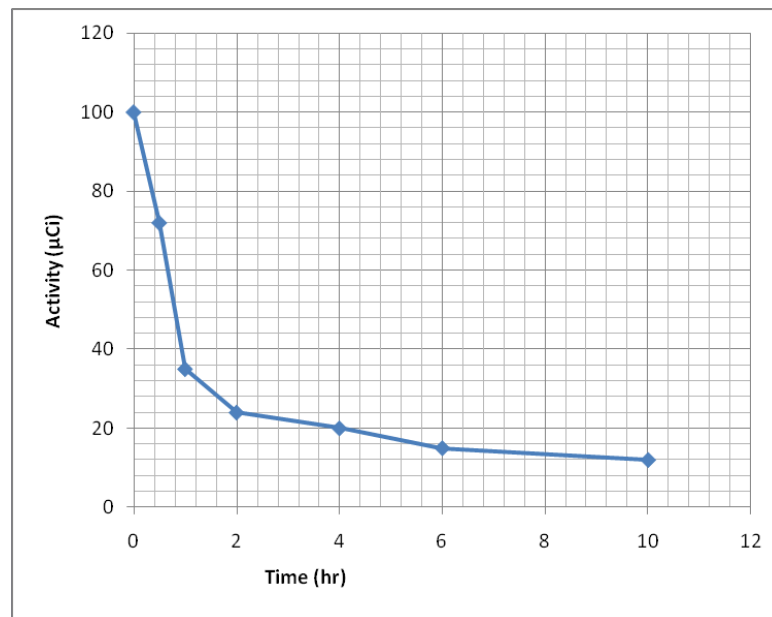


Figure a : activité de ^{90}Y au sein du corps total en fonction du temps

Ensuite il faut calculer l'air sous la courbe de $A(t)$ à travers les points numériques chacun des intervalles $[0 ; 0,5]$, $[0,5 ; 1]$, $[1 ; 2]$, $[2 ; 4]$, $[4 ; 6]$, $[6 ; 10]$ est traité séparément, en créant des surfaces trapézoïdales et \tilde{A} est la somme de toutes ces surfaces comme suit : $\tilde{A} = \tilde{A}_1 + \tilde{A}_2 + \tilde{A}_3 + \tilde{A}_4 + \tilde{A}_5 + \tilde{A}_6$ où :

Annexe

$$\tilde{A}_1 = [(100 + 72) / 2] \times 0,5 = 43 \mu\text{Ci} \cdot \text{h}.$$

$$\tilde{A}_2 = [(72 + 35) / 2] \times 0,5 = 26,75 \mu\text{Ci} \cdot \text{h}.$$

$$\tilde{A}_3 = [(35 + 24) / 2] \times 1 = 29,5 \mu\text{Ci} \cdot \text{h}.$$

$$\tilde{A}_4 = [(24 + 20) / 2] \times 2 = 44 \mu\text{Ci} \cdot \text{h}.$$

$$\tilde{A}_5 = [(20 + 15) / 2] \times 2 = 35 \mu\text{Ci} \cdot \text{h}.$$

$$\tilde{A}_6 = [(15 + 12) / 2] \times 4 = 54 \mu\text{Ci} \cdot \text{h} \text{ d'ou : } \tilde{A} = 232 \mu\text{Ci} \cdot \text{h}.$$

Principe de la règle des moindres carrés : supposons qu'on a n points de mesure ($X_i ; Y_i$) dont on suppose qu'ils sont reliés par une équation $Y = a \times X + b$. on appelle somme des résidus $S = \sum_I (y_I - y)^2$ ou bien :

$$S = \sum_I (y_I - a \times X_I + b)^2 . I = 1, \dots, n . \text{ la méthode des moindres carrés}$$

consiste à chercher les coefficients a et b telle que S est minimale :

$$a = (n \times \sum X_I \times Y_I - \sum X_I \sum Y_I) / (n \times \sum X_I^2 - (\sum X_I)^2) .$$

$$b = (1 / n) \times (\sum Y_I - a \times \sum X_I) .$$

La précision sur a et b dépend de la valeur du degré de corrélation R entre les deux variables de mesures X et Y définit comme suit :

$$R = [\text{COV} (X, Y) / \sigma_{X_i} \times \sigma_{Y_i}]$$

où $\text{COV} (X, Y) = \overline{X \times Y} - \bar{X} \times \bar{Y}$ est la covariance entre les deux variables X et Y.

σ_x et σ_y représente l'écart type ou l'erreur sur la valeur mesurée de x et Y respectivement.

$\overline{X \times Y}$ est la moyenne sur le produit XY et $\bar{X} \times \bar{Y}$ est le produit de la moyenne de X et celle de Y respectivement.

Il existe actuellement des logiciels qui sont basés sur la méthode des moindres carrés et donne une meilleure estimation des valeurs a et b (R= 1 ou R=- 1) tels que : Excel, origine.

Annexe

On prend toujours l'exemple précédent. L'ajustement des données de $A(t)$ à l'équation $\sum A_j (0) \cdot \exp [- (\lambda_j + \lambda) \times t]$ d'après la règle des moindres carrés nous donne la formule $A(t) = 18,6 \exp (-0,093 t) + 81,4 \exp (- 1,23 t)$ où : $18,6 + 81,4 = 100 \mu\text{Ci}$.

En intégrant $A(t)$ entre $t=0$ et $t= 10 \text{ h}$ d'où : $\tilde{A} = \int_0^{10} A(t) dt = 220 \mu\text{Ci} \cdot \text{h}$.

Exemple illustrant l'intérêt du modèle compartimental :[23]

Dans cet exemple les organes sources sont mesurés directement et les compartiments du modèle correspondent directement aux organes sources. A cause de cela , le nombre de fonctions calculées est répété. Comme le modèle est linéaire, la fonction de l'activité $A_H (t)$ et la fonction de distribution de l'activité $a_H (t)$ définies précédemment sont directement proportionnelles au nombre de microcuries administré.

Supposons $1 \mu\text{Ci}$ d'une substance marquée X est introduit dans le plasma sanguin d'un patient, et en supposant que la fraction retenue par le plasma R_p (corrigé par la désintégration physique de X) est :

$R_p = \exp (-4,8 t)$ où t est en jours. Supposant aussi que la fraction de l'activité de X retenue par le foie (corrigé par la désintégration physique de X) est la somme de deux exponentielles $R_L = -1,33 \exp (-4,8 t) + 1,33 \exp (-1,2 t)$ où R_L représente la fonction de réponse pour le foie et supposant que $2/3$ de l'activité de X qui est injectée est éliminée dans la matière fécale. Ces données sont compatibles avec l'interprétation suivante qui stipule que X est initialement contenu dans le plasma , puis il est éliminé par le foie avec un taux $K_{21} = 4,8 / j$, au sein du foie le taux de transfert ($K_{32} + K_{02}$) devient $1,2 / j$ et comme les $2/3$ de X et apparaît dans la matière fécale , il est suggéré que X est éliminé dans la bile avec un taux de $K_{32} = 2/3 \times 1,2 = 0,8 / j$ et le reste est dégradé avec un taux $K_{02} = 1/3 \times 1,2 = 0,4 / j$. le schéma suivant illustre ces interprétations :

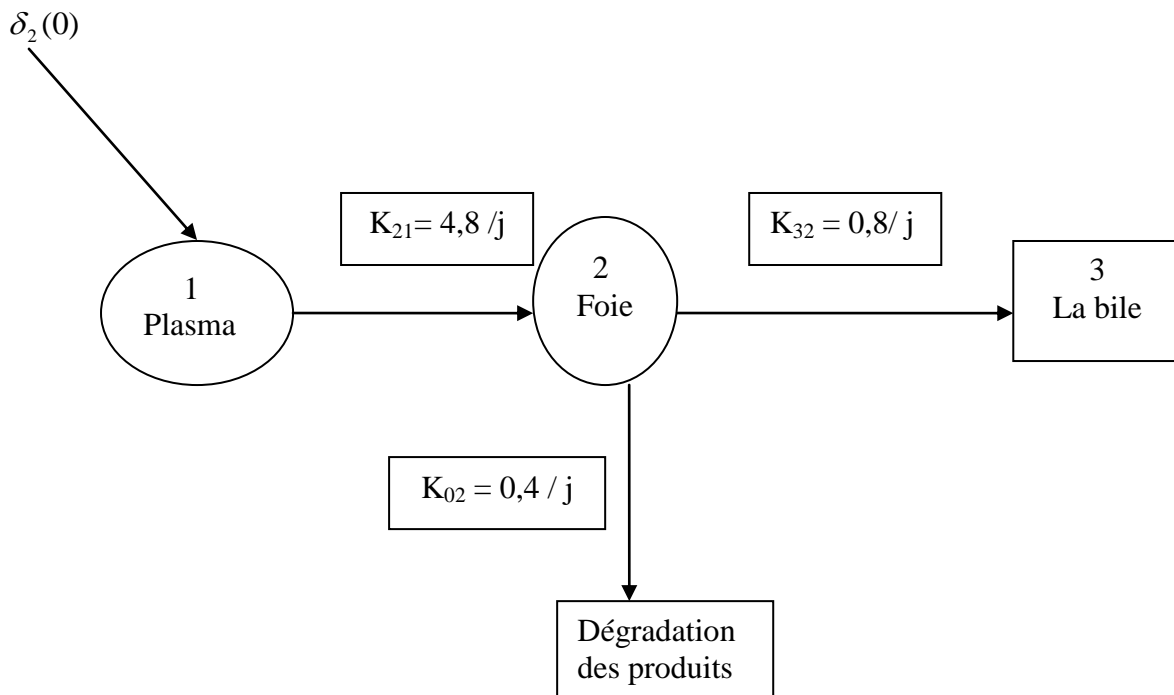


Figure b . schéma décrivant la cinétique des compartiments et leur coefficient d'identification anatomique pour la substance X

Le modèle de la figure b incorpore ces interprétations et il est quantitativement compatible avec les données. Il peut être décrit par une suite d'équations différentielles suivantes :

$$(df_1(t) / dt) = -K_{21} f_1(t) , f_1 (0) = 1. \quad (I.1)$$

$$(df_2(t) / dt) = K_{21} f_1 (t) - (K_{32} + K_{02}) f_2 (t) . \quad (I.2)$$

où les fonctions de sortie sont :

$$Y_1(t) = K_{32} f_2(t) . \quad (I.3)$$

$$Y_2 (t) = K_{02} f_2 (t) . \quad (I.4)$$

$\delta_1(0)$ est la fonction d'entrée pour ce modèle.

$f_1 (t)$ et $f_2 (t)$ représentent les solutions des deux équations différentielles citées avant.

$f_1(t)$ est la quantité de X dans le compartiment plasmatique appelée fonction du compartiment plasmatique.

Annexe

$f_2(t)$ est la quantité de X dans le compartiment du foie appelée fonction du compartiment foie.

Le signe (-) signifie qu'il y'a perte de la matière et (+) signifie qu'il y'a gain de matière par le compartiment.

$$f_1(t) = \exp(-4,8 t) . \quad (I. 5)$$

$$f_2(t) = -1,33 \exp(-4,8t) + 1,33 \exp(-1,2t) . \quad (I. 6)$$

Dans cet exemple les régions anatomiques sont mesurées directement et les fonctions du modèle compartimental $f_H(t)$ sont les fonctions de distribution $\alpha_H(t)$. Les coefficients d'identification du modèle a_{HI} sont soit 0 soit 1. la fonction de la fraction de distribution pour le plasma $\alpha_p(t)$ et le foie $\alpha_L(t)$ sont :

$$\alpha_p(t) = a_{p1} f_1(t) + a_{p2} f_2(t) = \exp(-4,8 t) . \quad (I. 7)$$

$$\alpha_L(t) = a_{L1} f_1(t) + a_{L2} f_2(t) = -1,33 \exp(-4,8 t) + 1,33 \exp(-1,2 t) . \quad (I. 8)$$

d'où on tire les a_{HI} comme suis : $a_{p1} = 1$, $a_{p2} = 0$, $a_{L1} = 0$, $a_{L2} = 1$.

Pour une substance radioactive les fonctions d'activité deviennent :

$$A_p(t) = \exp[-(4,8 + \lambda) t] . \quad (I. 9)$$

$$A_L(t) = -1,33 \exp[-(4,8 + \lambda) t] + 1,33 \exp[-(1,2 + \lambda) t] . \quad (I. 10)$$

En utilisant l'équation (II. d) on a :

$$\tau_p(\lambda) = \int_0^{\infty} \alpha_p(t) \times \exp(-\lambda \times t) dt = \int_0^{\infty} \exp[-(4,8 + \lambda) t] dt = (1 / 4,8 + \lambda) \text{ en jours} . \quad (I. 11)$$

$$\tau_L(\lambda) = \int_0^{\infty} \alpha_L(t) \times \exp(-\lambda \times t) dt = 1,33 \times \left[\int_0^{\infty} \exp[-(1,2 + \lambda) t] dt - \int_0^{\infty} \exp[-(4,8 + \lambda) t] dt \right] . \quad (I. 12)$$

$$\tau_L(\lambda) = [1,33 / (1,2 + \lambda)] - [1,33 / (4,8 + \lambda)] \text{ en jours} \quad (I. 13)$$

Pour calculer l'activité cumulée au sein du foie et du plasma pour une activité administrée totale $A_0 = 1 \mu\text{Ci}$ de la substance X , on doit multiplier A_0 par la valeur de τ_p et

Annexe

τ_L déduites directement des courbes $\tau_p(\lambda)$ et $\tau_L(\lambda)$ on associant le λ correspondant de la substance X.

Exemple : pour L'iode 131 ($T_e = 8,1 \text{ j} = 194 \text{ h}$) d'oú on tire :

$$\tilde{A}_p(0, \alpha) = \tau_p \times A_0 = 4,8 \text{ } \mu\text{Ci} \cdot \text{h} \quad \text{et} \quad \tau_p = 4,8 \text{ h.}$$

$$\tilde{A}_L(0, \alpha) = \tau_L \times A_0 = 18 \text{ } \mu\text{Ci} \cdot \text{h} \quad \text{et} \quad \tau_L = 18 \text{ h.}$$

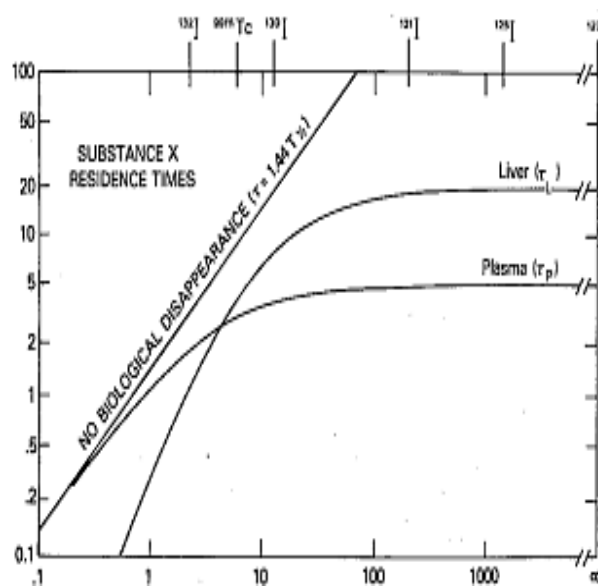


Figure I .2 : Courbes représentative du τ_l et τ_p

La Figure I.2 représente les temps de résidence de la substance X dans le foie τ_l et dans le plasma τ_p . On suppose qu'il y'a absence de période biologique qui correspond au cas extrême pour lequel il n'y'a que la période physique qui est impliquée.

ANNEXE II :

Principe de mesure de la sensibilité ε : [2]

$$\varepsilon = [(N_a - N_p) / \text{activité administrée}]$$

N_a : nombre de coups qui correspond à l'activité contenue dans la seringue avant l'administration au patient (la distance entre seringue et détecteur égale à la moitié de la distance entre le patient et le collimateur lors des examens d'imagerie).

N_p : nombre de coups qui correspond à l'activité résiduelle dans la seringue après l'administration au Patient .on prend le temps de comptage égale à 5 mn et une activité administrée de (37-74 MBq).

Principe de mesure de ACF_{ROI} :[2]

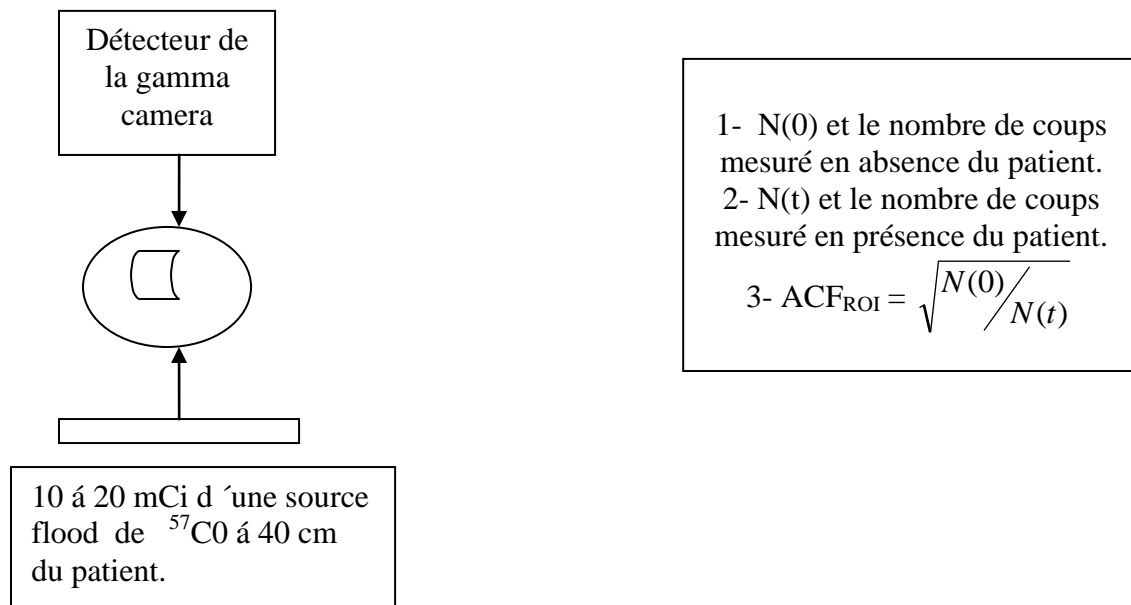


Figure II : schéma récapitulatif du principe de mesure de ACF_{ROI} .