



HAL
open science

Fixation des glandes salivaires au gallium 68- PSMA dans le cancer de la prostate : étude rétrospective et bibliographique

Fatima Loufti

► **To cite this version:**

Fatima Loufti. Fixation des glandes salivaires au gallium 68- PSMA dans le cancer de la prostate : étude rétrospective et bibliographique. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03773663

HAL Id: dumas-03773663

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03773663>

Submitted on 9 Sep 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE HOPITALIERE

Soutenu le 02 Septembre 2022

Par Madame LOUTFI Fatima-EZohra
Né(e) le 08/04/1996

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

**FIXATION DES GLANDES SALIVAIRES AU GALLIUM 68 -
PSMA DANS LE CANCER DE LA PROSTATE :
ETUDE RETROSPECTIVE ET BIBLIOGRAPHIQUE**

----oOo----

JURY :

Président : Pr. Benjamin GUILLET

Directeur : Dr. Vincent NAIL

Membres : Dr. Philippe GARRIGUE

Dr. Sophie GABRIEL

Dr. Sophie LANCELOT

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN
Mme Sandra GHAYAD

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU
Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE

Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
M. Quentin ALBERT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD
Mme Camille DESGROUAS
M. Charles DESMARCHELIER
M. Mathieu CERINO

CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Duje BURIC
M. Pascal PRINDERRE

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET
STRUCTURALE

Mme Sandrine ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA
Mme Manon ROCHE
Mme Fanny MATHIAS

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE

Mme Valérie MAHIOU-LEDDER
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN
M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Cyril PUJOL

DROIT ET ETHIQUE

Mme Laurie PAHUS

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET
COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET
GESTION DE LA PHARMAFAC

Mme Félicia FERRERA

DISPOSITIFS MEDICAUX

Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



**LE DOYEN
F. DIGNAT-GEORGE**

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Benjamin Guillet,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de diriger et présider le jury de ma thèse. Egalement, pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, pour votre disponibilité, vos conseils, vos encouragements et votre soutien qui ont permis son aboutissement. Je vous remercie de m'avoir fait partager votre passion depuis mon externat dans votre service. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Vincent Nail,

Je te remercie de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse et de la juger. Je te remercie pour ta bonne humeur, ta présence, le partage de tes connaissances, ton esprit critique et tes encouragements surtout dans ces derniers mois. Merci de m'avoir soutenue dans la quête de mon diplôme ainsi que dans la réalisation de cette thèse.

A Monsieur le Docteur Philippe Garrigue,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous. Je vous remercie pour ces moments de partage, de bonne humeur mais également pour l'ensemble des conseils que vous m'avez apportés.

A Madame, le Docteur Sophie GABRIEL,

Je vous remercie de me faire l'honneur d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Je vous remercie d'apporter votre expertise sur ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

A Madame, le Docteur Sophie Lancelot,

Pour m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury et d'accepter d'évaluer ce travail dans un délai aussi court. Soyez certaine de mes remerciements les plus sincères.

A mes parents,

Merci pour votre soutien, votre présence durant toutes ces années qui n'ont pas été faciles. Merci pour avoir toujours cru en moi, pour m'avoir encouragée sans cesse sur cette voie qui aboutit ce jour. Sans vous je n'en serai sûrement pas là aujourd'hui. Je vous aime.

A mes sœurs, Sofsof & Sokicette,

Merci d'être là. Pour tous ces moments passés ensemble... Pour votre grande patience face à mon caractère changeant lors des révisions d'examens mais pas que ... Je vous aime mes ninoutes.

A mon Mari, mon Préféré,

Merci de me supporter depuis quelques années déjà. De me suivre dans toutes mes envies et mes folies. Merci pour ton soutien, ta patience (surtout) et pour tout l'amour que tu me donnes. Un long et beau chemin ensemble nous attend encore. Je t'aime.

A ma grand-mère,

Qui a suivi avec intérêt toutes mes années d'études.
Que tu puisses être fière de ta petite fille en ce jour.

A mes grands-parents,

Vous nous avez quittés trop tôt. J'aurais aimé vous compter parmi nous aujourd'hui.

A ma famille,

Vous tous qui êtes venus en ce jour et pour tous ceux qui n'ont pas pu se déplacer.
Je tiens fort à vous.

A ma belle-famille,

Merci d'aussi bien m'accueillir dans votre famille et de partager ce moment important avec moi

A Sara, Imane, Mloulita, Nonsha et Sab la guyanaise, à toutes nos soirées inoubliables.
J'espère que notre amitié durera encore et encore.

Aux **Pharmabombasses** : Marinouch et Vic, mes études de pharma n'auraient pas été les mêmes sans vous !

Aux **GIRLSSSS** : Lisouille (bientôt ton tour futur Docteur), Wiwi, Linouch et Krine, on se retrouve le 29 octobre pour faire la fête. « C'est du VERRRT, c'est du VERRRT » Loveee

A mes co-internes,

Les grils du prep (Mayou et Fionfion), merci pour tous ces fous rires.

Mathou, à toutes nos pizzas à la truffe qu'on aura mangées pendant nos gardes mais pas que et celles qu'on mangera encore, et surtout à tous les mails pour Marilyne !

Et à tous les autres qui m'ont fait passer un internat rempli de bons moments et de souvenirs.

A toutes les belles rencontres de l'internat : les pharmaciens, les préparateurs, les manips, les techniciennes de labo, ...

A la Team Radiophar,

Merci à Fabienne, Aurélia, Cathy, Aude pour tous les bons moments passés ensemble.

A la Team de la Conception,

Merci à Sophie Gensolen, Albert Darque et Philippe Monges.

Merci à toute l'équipe de la VP, ce fut intense mais tellement enrichissant.

A la Team de l'IPC,

Merci à Sophie, Crystelle et Romain, ainsi qu'à tous les manips.

A la Team d'Aubagne,

Merci à Caroline de m'avoir accueilli dans votre service.

Merci à Carine, je n'aurais pas rêvé mieux pour clôturer cet internat en beauté. Je te remercie pour tout ce que tu m'auras appris au cours de ces six derniers mois, travailler avec toi a été un réel plaisir.

Merci à Arnaud, fier d'avoir été ta première interne ☺ en tant qu'assistant !

Merci aux préparatrices d'enfer (Khadidja, De La Timeridj, Pépé, Laurence, Marina et tous les autres) sans elles mon dernier stage n'aurait pas été pareil.

La liste est trop longue mais sachez que je ne croyais pas les gens racontant que les 4 années d'internat passaient à une grande vitesse. Je me suis trompée.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

TABLE DES FIGURES	10
TABLE DES TABLEAUX.....	11
INTRODUCTION	16
PARTIE 1 : REVUE DE LITTERATURE	18
1 LE CANCER DE LA PROSTATE	19
1.1 La prostate.....	19
1.1.1 L'anatomie de la prostate.....	19
1.1.2 Fonction et histologie de la prostate	20
1.1.3 Les mécanismes de régulation hormonale de la prostate.....	21
1.1.3.1.1 Le mécanisme d'action de la testostérone et effet sur la prostate.....	21
1.1.3.1.2 La régulation des androgènes.....	22
1.2 La physiopathologie du cancer de la prostate	23
1.3 Les facteurs de risque	23
1.4 Le dépistage	24
1.5 Le diagnostic.....	24
1.5.1 Le bilan initial.....	24
1.5.1.1 L'examen clinique	25
1.5.1.2 L'examen biologique	25
1.5.1.3 Le score de Gleason.....	26
1.5.2 Le bilan d'extension.....	27
1.5.3 L'imagerie par résonance magnétique	27
1.5.4 La tomodensitométrie	27
1.5.5 L'échographie	27
1.6 Les stades du cancer	27
1.6.1 La classification TNM/UICC.....	27
2 LES TRAITEMENTS DU CANCER DE LA PROSTATE.....	29
2.1 Le choix de la stratégie de soins.....	29
2.2 Les traitements différés	30
2.2.1 L'abstention thérapeutique.....	30
2.2.2 La surveillance active	30

2.3	Les traitements de première intention	31
2.3.1	La prostatectomie totale	31
2.3.2	La radiothérapie externe	31
2.3.3	La curiethérapie ou brachythérapie.....	32
2.4	Le traitement du cancer de la prostate métastatique	32
2.4.1	L'hormonothérapie de première génération.....	32
2.4.1.1	Les molécules visant le LH-RH.....	33
2.4.1.2	Les agonistes de la LH-RH.....	33
2.4.1.3	Les antagonistes de la LH-RH.....	34
2.4.1.4	Les anti-androgènes	34
2.4.1.5	Les œstrogènes.....	34
2.4.2	Les traitements ciblant les métastases osseuses.....	35
2.4.2.1	Les traitements dans la prévention des complications osseuses	35
2.4.2.1.1	Les biphosphonates.....	35
2.4.2.1.2	Le dénosumab	35
2.4.2.2	Les traitements basés sur l'action d'un radio-isotope.....	35
2.4.2.2.1	Le dichlorure de radium-223	35
2.5	Le traitement des cancers métastatiques de la prostate résistant à la castration	36
2.5.1	Les hormonothérapies de seconde génération	37
2.5.2	La chimiothérapie	38
3	LA RADIOTHERAPIE INTERNE VECTORISEE – PSMA	38
3.1	Le principe.....	38
3.2	Les radioéléments utilisés en thérapie.....	39
3.2.1	L'iode-131.....	40
3.2.2	L'Yttrium-90.....	40
3.2.3	Le Lutétium-177	41
3.2.4	L'actinium-225 / bismuth-213	41
3.3	Le PSMA.....	42
3.4	La RIV PSMA	43
3.4.1	Généralités	43
3.4.2	L'efficacité de la RIV-PSMA	44

3.4.2.1	La β -thérapie.....	44
3.4.2.1.1	Etude VISION.....	44
3.4.2.1.2	[¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 : Autorisation d'Accès Compassionnel.....	45
3.4.2.2	L' α -thérapie.....	45
3.4.3	La toxicité.....	47
3.4.3.1	La toxicité générale.....	47
3.4.3.2	La toxicité hématologique.....	47
3.4.3.3	La toxicité salivaire.....	47
3.4.3.3.1	La physiologie des glandes salivaires.....	47
3.4.3.3.2	Le mécanisme de toxicité salivaire.....	51
PARTIE 2 : ETUDE RETROSPECTIVE	54
1	LES PATHOLOGIES ET LA XEROSTOMIE.....	56
1.1	La maladie de Sjögren.....	56
1.1.1	Physiologie de la maladie et signes cliniques.....	56
1.1.2	Le lien avec la xérostomie.....	57
1.2	Le diabète de type 2.....	57
1.2.1	Physiologie et signes cliniques.....	57
1.2.2	Le lien avec la xérostomie.....	58
1.3	L'hypothyroïdie.....	58
1.3.1	Physiologie et signes cliniques.....	59
1.3.2	Le lien avec la xérostomie.....	59
2	LES MEDICAMENTS ET LA XEROSTOMIE.....	60
3	ETUDE RETROSPECTIVE : PATIENTS ET METHODES.....	63
3.1	Matériels et Méthodes.....	63
3.1.1	Identification des patients de l'étude.....	63
3.1.1.1	Critères d'inclusions.....	63
3.1.1.2	Critères non inclusions.....	63
3.1.2	Bilan Médicamenteux.....	64
3.1.3	Analyse des images TEP.....	65
3.1.4	Analyses statistiques.....	67

3.2 Résultats et analyses	67
3.2.1 Description de la population générale.....	67
3.2.2 Description des trois sous populations.....	69
3.2.3 Lien avec les facteurs d'hypofixation	72
3.2.3.1 Pathologies.....	73
3.2.3.2 Traitements médicamenteux	74
DISCUSSION – CONCLUSION.....	79
ANNEXE 1.....	82
BIBLIOGRAPHIE.....	83
SERMENT DE GALIEN	90

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Coupe sagittale de profil de l'appareil reproducteur de l'homme (1)	19
Figure 2 : La prostate (3)	20
Figure 3 : Biosynthèse des stéroïdes chez l'homme (5)	21
Figure 4 : Boucle de contrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire (5)	23
Figure 5 : Aspect de la glande prostatique selon sa différenciation (grades histologiques) (18)	26
Figure 6 : Schéma des stades T du cancer de la prostate (21)	29
Figure 7 : Mécanismes d'action des agonistes et antagonistes de la LH-RH (35)	33
Figure 8 : Schéma de décroissance de l'actinium-225 (41)	41
Figure 9 : Structure schématique du PSMA (55)	42
Figure 10 : Structure de l'inhibiteur du PSMA Lys-NH-CO-NH-Glu (52)	43
Figure 11 : Evolution par imagerie dupatient B traité par du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA puis par [²²⁵ Ac]Ac-PSMA(57)	46
Figure 12 : Anatomie des glandes salivaires (source : Netter, 2011)	48
Figure 14 : Schéma de la régulation de la salivation dans les glandes salivaires	50
Figure 15 : Arborescence de la population générale de l'étude	64
Figure 16 : Coupes transversales TEP-TDM des glandes submandibulaires à gauche et parotide à droite grâce au logiciel Syngovia®	67
Figure 17 : Histogramme de comparaison entre les différents population et la présence d'un facteur influant la fixation de [⁶⁸ Ga]Ga-PSMA-11 au niveau des glandes salivaires.....	72

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Critères de la classification TNM (21)	28
Tableau 2 : Dose moyenne absorbée de [¹⁷⁷ Lu]Lu -PSMA-617 dans certains tissus sains (d'après le RCP)(56).....	52
Tableau 3 : Listes non exhaustives des pathologies et traitements médicamenteux impliquant une xérostomie	55
Tableau 4 : Tableau non exhaustif des médicaments pouvant être à l'origine d'une sécheresse buccale (92).....	61
Tableau 5 : Paramètres TEP-TDM utilisés.....	66
Tableau 6 : Description de la population générale de l'étude	68
Tableau 7 : Classification des patients en fonction du nombre de tumeur à l'imagerie dans la population générale.....	68
Tableau 8 : Proportion de patient avec des facteurs pouvant influencer la captation salivaire dans la population générale.....	69
Tableau 9 : SUV max et moyen qui ont été réalisées autour des glandes salivaires servant à quantifier l'activité injectée.....	70
Tableau 10 : Description des trois sous populations	70
Tableau 11 : Classification des patients en fonction du nombre de tumeur à l'imagerie dans les trois sous populations	71
Tableau 12 : Proportion de patient avec des facteurs pouvant influencer la captation salivaire dans les trois sous populations.....	72
Tableau 13 : Détail des pathologies rencontrées dans la cohorte de patient	73
Tableau 14 : Comparaison des populations avec et sans comorbidités.....	73
Tableau 15 : Comparaison des patients diabétiques et leur contrôle.....	74
Tableau 16 : Détails des traitements médicamenteux dans la cohorte de patient.....	74
Tableau 17 : Comparaison des patients sous antihypertenseurs et leur contrôle.....	75
Tableau 18 : Comparaison des patients sous anxiolytiques/hypnotiques et leur contrôle.....	76

Tableau 19 : Composition des différents bains de bouche utilisés (en gras les composées ayant une action vasoconstrictrices)	76
Tableau 20 : Comparaison des patients prenant des bains de bouche ou non	78

ABREVIATIONS

A

ADN : acide désoxyribonucléique

ADPc : adénosine diphosphate cyclique

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

ANSM : Agence National de Sécurité du Médicaments

B

BM : bilan médicamenteux

Bdb : bain de bouche

C

CaP : cancer de la prostate

CCAFU : comité de cancérologie de l'association française d'urologie

CPRCm : cancer de la prostate résistant à la castration métastatique

D

DCI : Dénomination Commune Internationale

DCR : *Disease Control Rate* (Taux de contrôle de la maladie)

DES : diethylstilbestrol

DHT: 5- α -dihydrotestostérone

DLT : *Dose Limit Toxicity* (Toxicité Limitant la Dose)

E

EANM : *European Association of Nuclear Medicine*(Association Européenne de Médecine Nucléaire)

EI : effets indésirables

F

FSH : *follicle stimulating hormone* (Hormone folliculo stimulante)

G

GMPc : guanosine monophosphate cyclique

H

HAS : haute autorité de santé

HIFU: *high intensity focused ultrasound* (ultrasons focalisés de haute intensité)

HT : hormonothérapie

I

IC : inhibiteur calcique

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IP3 : inositol triphosphate

InCa : institut national du cancer

IRM : imagerie par résonance magnétique

L

LH-RH: *luteinizing hormone-releasing hormone* (Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires)

M

MTD : *maximum tolerated dose* (dose maximale tolérée)

N

NAAG : neuronal dipeptide N-acetylaspartyl glutamate

NO : monoxyde d'azote

O

OS : *overall survival* (survie globale)

P

PAP : *prostatic acid phosphatase* (phosphatase antigène prostatique)

PEC : prise en charge

PFS : *progression free survival* (survie sans progression)

PS : *performance status* (statut de performance)

PSA : *prostate-specific antigen* (antigène prostatique spécifique)

PSMA : *prostate-specific membrane antigen* (antigène membranaire spécifique de la prostate)

R

RA : récepteur androgénique

RECIST : *response evaluation criteria in solid tumours* (critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides)

RCMI : radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle en modulation d'intensité

RIBE : *radiation-induced by stander effect* (effet spectateur induit par le rayonnement)

ROI : *region of interest* (région d'intérêt)

RIV : radiothérapie interne vectorisée

RT : radiothérapie

S

SNMMI : Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (Société de Médecine Nucléaire et de l'Imagerie Moléculaire)

T

TDM : tomодensitométrie

TEL : transfert d'énergie linéique

TEMP : tomographie par émission monophotonique

TE : tomographie par émission de positons

TNM : *tumor-node-metastasis*(tumeur-nodule-métastases)

TNE : tumeurs neuro-endocrines

TPO : ThyroPérOxydase

TR : toucher rectal

TSH : Thyroide Stimulating Hormone

V

VIP : polypeptide vasoactif intestinal

VIPr : récepteur au VIP

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate représente 25% des cancers masculins (1). Il a été responsable de 8 100 décès en 2018 en France, d'après l'institut national de veille sanitaire (1). Les projections de son incidence ne sont pas évaluées, car elles sont dépendantes des politiques de dépistage par l'antigène prostatique spécifique (*prostate specific antigen* ; PSA). Un dépistage précoce peut entraîner un sur-traitement, alors qu'un dépistage tardif peut engendrer une perte de chance pour le patient.

La prise en charge classique du cancer de la prostate (CaP) est basée sur la chirurgie (prostatectomie radicale), la radiothérapie externe, la curiethérapie, l'hormonothérapie de première et seconde génération et la chimiothérapie. De nouveaux axes thérapeutiques peuvent être inclus dans la prise en charge du patient avec : la cryothérapie, la thérapie par ultrasons, l'immunothérapie et les thérapies ciblées. Ce large arsenal thérapeutique a permis une diminution de la mortalité imputée au cancer de la prostate (CaP). Cependant, les patients échappent inéluctablement aux traitements nécessitant le développement de nouvelles alternatives thérapeutiques dont la radiothérapie interne vectorisée (RIV) (2).

Ces 10 dernières années, la radiothérapie interne vectorisée (RIV) a ouvert de nouvelles perspectives de traitement de nombreux cancers (tumeurs neuroendocrines (TNE) et (CaP)). En France, la RIV *via* les ligands du PSMA (*prostate specific membrane antigen*) marqué avec du [¹⁷⁷Lu]Lu-177 (émetteur β-) est indiqué chez les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) après une chimiothérapie à base de taxanes dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnels (AAC). D'autres stratégies de RIV basées au PSMA sont développées à partir de radio-isotopes émetteurs alpha [²²⁵Ac]Ac. Bien que prometteur, ces stratégies impliquent potentiellement plus de radiotoxicité et effets indésirables (EIs). Le PSMA est exprimé physiologiquement par de nombreux organes dont les glandes lacrymales et salivaires, la rate, les intestins et le rein. Ces organes sont de potentiels facteurs limitants à l'usage de ces thérapies en pratique courante. Les effets délétères/irréversibles sur les glandes salivaires sont un des problèmes.

De nombreuses études ont évalué des stratégies pour diminuer les effets indésirables des glandes salivaires donc le cadre des RIV au PSMA.

La méthode la plus couramment utilisée est basée sur l'usage des blocs de glace au niveau des glandes salivaires afin de diminuer la perfusion locale et donc diminuer *in fine* la captation du radio traceur ainsi que réduire les EIs.

Notre étude s'attache à identifier plus largement les facteurs ayant un impact sur la captation du radio traceur par les glandes salivaires. L'identification de ces facteurs pourraient permettre d'identifier les patients à risque d'effets secondaires de type xérostomie.

La première partie de ce mémoire est consacrée à un état des lieux des modalités de prise en charge du cancer de la prostate, et de la place de la radiothérapie interne vectorisée dans ce contexte.

La deuxième partie identifiera les pathologies qui entraînent une diminution de la captation par les glandes salivaires en s'appuyant sur la bibliographie et la physiopathologie. Il sera énuméré une liste non exhaustive de nombreux médicaments pouvant entraîner une diminution de la captation au niveau des glandes salivaires.

La dernière partie exposera la méthodologie expérimentale adoptée afin d'étudier la captation de [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 chez nos patients ayant réalisé un examen d'imagerie par TEP dans le service de Médecine Nucléaire, à l'Hôpital Nord de Marseille. Par la suite, à l'aide d'un recensement de leurs pathologies et de leurs traitements chroniques, nous comparerons la fixation du radiotraceur au niveau des glandes salivaires dans nos différents échantillons.

PARTIE 1 : REVUE DE LITTÉRATURE

1 LE CANCER DE LA PROSTATE

1.1 La prostate

1.1.1 L'anatomie de la prostate

La prostate est une glande de l'appareil génito-urinaire de l'homme en forme de châtaigne de 3 cm de hauteur et de 4 cm de largeur, elle englobe le début de l'urètre et est limitée par une capsule qui la sépare des autres organes du pelvis.

La prostate est entourée par différents organes (Figure 1) :

- En arrière, se situe le rectum
- Au-dessus et vers l'avant, se trouve la vessie
- Au-dessus et à l'arrière de la vessie, se trouvent les deux vésicules séminales
- En dessous de la prostate, se trouve le sphincter urinaire englobant le prolongement de l'urètre qui contrôle le passage de l'urine et permet ainsi la continence (1)

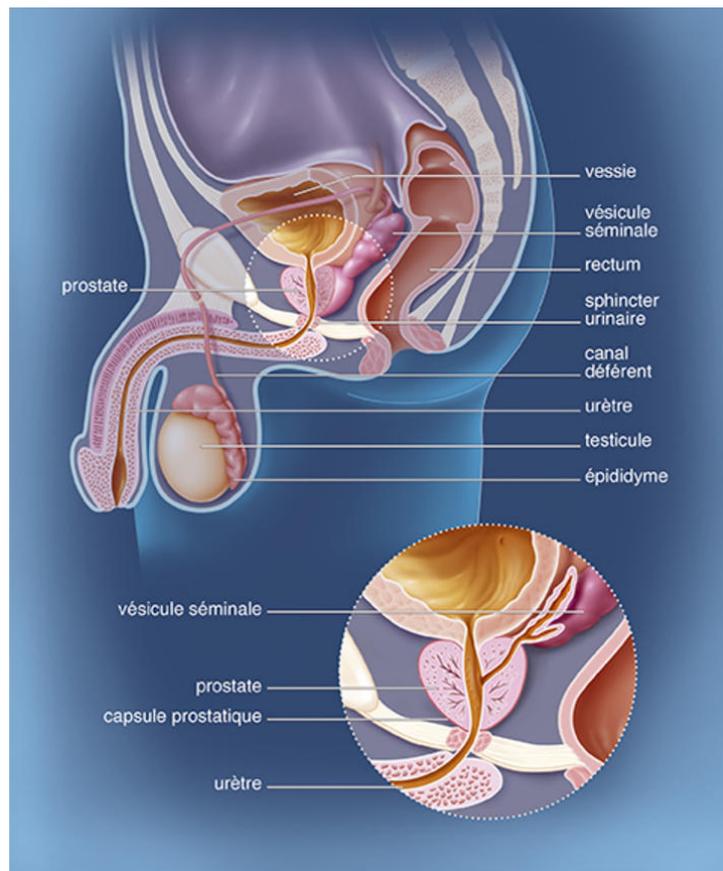


Figure 1 : Coupe sagittale de profil de l'appareil reproducteur de l'homme (1)

La prostate se divise en trois zones (Figure 2) (3) :

- La zone périphérique : c'est la région la plus proche du rectum, palpable lors d'un toucher rectal. Elle constitue la plus grande zone de la prostate et les $\frac{3}{4}$ des tumeurs malignes surviennent dans cette zone.
- La zone transitionnelle : entoure le début de l'urètre. Jusqu'à l'âge de 40 ans elle ne représente que 5% de la prostate, mais avec le vieillissement elle grossit pour devenir la partie la plus grosse de la prostate. On parle alors adénome de la prostate, cela concerne plus de 80% les hommes de plus de 70 ans. Les tumeurs de la prostate situées dans cette zone sont difficilement palpables lors du touché rectal mais peuvent être détectées.
- La zone centrale : elle représente 20% de la taille de la prostate et entoure les canaux éjaculateurs.



Figure 2 : La prostate (3)

1.1.2 Fonction et histologie de la prostate

La prostate intervient dans la production du sperme et notamment du liquide prostatique. Ce sont les vésicules séminales, situées en arrière de la vessie, au-dessus de la prostate, qui produisent la majeure partie du liquide séminal. Au moment de l'éjaculation, le liquide séminal se mélange avec les spermatozoïdes, qui proviennent des testicules et passent par les canaux déférents.

Sur le plan histologique, la prostate est composée de l'épithélium prostatique, séparé du stroma prostatique par une membrane basale.

L'épithélium prostatique est composé de plusieurs types de cellules : les cellules épithéliales, les cellules endocrines, les cellules intermédiaires et les cellules basales (4).

1.1.3 Les mécanismes de régulation hormonale de la prostate

Les androgènes (essentiellement la testostérone et la dihydrotestostérone (DHT)) et les œstrogènes sont responsables de multiples effets métaboliques intra-prostatiques incluant la croissance et la différenciation cellulaire. Cependant, même si les rôles inhibiteurs et potentialisateurs des androgènes ont été décrits, le rôle précis des œstrogènes est mal connu au niveau des cellules prostatiques (3).

La testostérone est le principal androgène circulant. Elle est produite de façon quasi-exclusive (plus de 95%) par les cellules de Leydig du testicule, à partir du cholestérol, lors du processus de synthèse des hormones stéroïdes, et en plus faible quantité par la glande surrénale (moins de 1% de la testostérone sériques). Son dérivé, la dihydrotestostérone, est deux fois plus puissant) (Figure 3) (5).

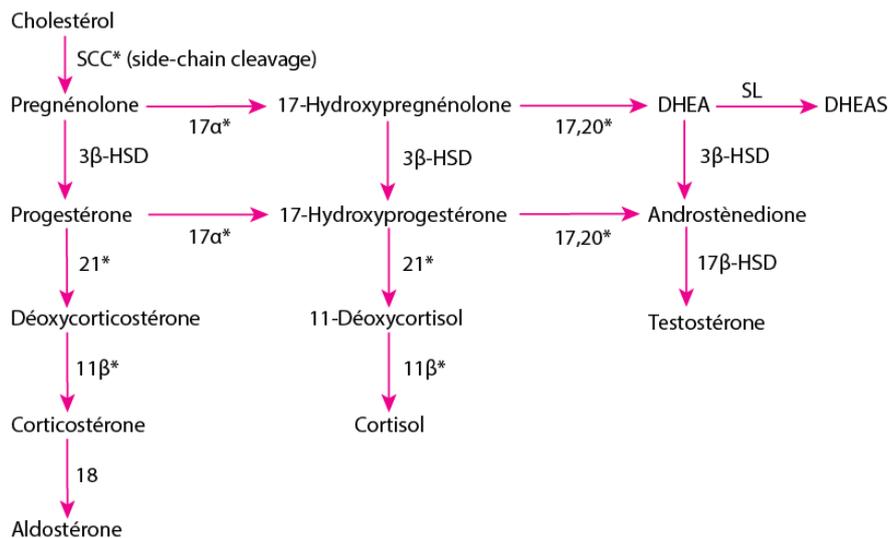


Figure 3 : Biosynthèse des stéroïdes chez l'homme (5)

1.1.3.1.1 Le mécanisme d'action de la testostérone et effet sur la prostate

La testostérone produite par les cellules de Leydig diffuse librement à travers la membrane des cellules de Leydig. Dans le plasma, la testostérone circule sous trois formes : 2 % sous forme libre, seule forme utilisable directement par les tissus, 53-63 % sont liés à la protéine de transport des stéroïdes sexuels appelée TeBG (testosterone binding-globulin) ou SHBG (sex hormone binding globulin) et 30 à 55 % sous forme liée à l'albumine. La testostérone liée à la SHBG, à l'inverse de la fraction liée à l'albumine, se dissocie difficilement et n'est pas disponible pour l'utilisation tissulaire (5).

La testostérone libre, après son passage transmembranaire, joue le rôle de pro-hormone dans la prostate et doit être métabolisée en androgène plus puissant, la DHT, qui activera le récepteur aux androgènes (RA), ou en œstrogène, l'œstradiol, qui activera un récepteur différent. Le RA cytoplasmique inactif n'est qu'une partie d'un complexe macromoléculaire, le RA-HSP (Heat Shock Protein) qui se dissocie lors de la liaison de la testostérone ou de la DHT au RA, entraînant un changement conformationnel (allostérique) qui l'active. Le RA migre alors dans le noyau et s'unit à un autre RA pour former un homodimère qui se lie avec une très haute affinité à des sites de liaisons spécifiques de la chromatine nucléaire, contigus aux gènes androgéno-dépendants (5).

Au niveau des cellules épithéliales de la prostate, la liaison de la DHT au RA conduit à l'activation ou à la répression de gènes aboutissant à la sécrétion de l'antigène spécifique de la prostate (ou PSA) ou phosphatases acides prostatiques (ou PAP) par les cellules épithéliales. Au niveau de la cellule stromale, l'action de la DHT résulte en la production de substances variées, dont les facteurs de croissance ou les cytokines, essentielles à l'homéostasie de la prostate (4).

1.1.3.1.2 La régulation des androgènes

La régulation des androgènes se fait par une boucle de contrôle incluant des mécanismes stimulants la production et des mécanismes inhibiteurs (feed-back négatif). Cette boucle de contrôle implique l'axe hypothalamo-hypophysaire et les testicules (Figure 4).

En effet, lorsque le taux de testostérone diminue, l'hypothalamus sécrète l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH (*luteinizing hormone-releasing hormone*) ou GnRH). Celle-ci agit sur les cellules gonadotropes de l'antéhypophyse qui à son tour sécrète les gonadotrophines (LH et FSH).

L'hormone folliculo-stimulante (FSH) stimule la spermatogénèse et l'hormone lutéinisante (LH) stimule la production de testostérone par les cellules de Leydig des testicules au cours du processus de stéroïdogénèse. La testostérone ainsi produite, de même que ses dérivés (DHT, œstradiol), pourront exercer un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hormone corticotrope (ACTH) stimule la sécrétion d'androgènes surrénaliens faibles. En retour, ceux-ci n'exercent aucun rétrocontrôle sur la sécrétion d'ACTH qui est régulée par le cortisol (Figure 4) (5).

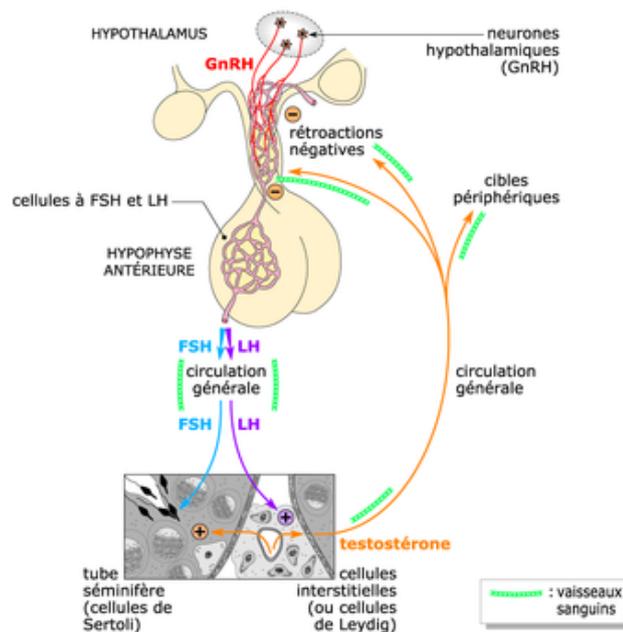


Figure 4 : Boucle de contrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire (5)

1.2 La physiopathologie du cancer de la prostate

La majorité des cancers de la prostate sont des adénocarcinomes (90% des cas). Ils se développent à partir des cellules épithéliales qui constituent le tissu de revêtement de la prostate (6).

1.3 Les facteurs de risque

Un facteur de risque est défini comme tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie.

Les facteurs établis du risque de développer un cancer de la prostate sont (8-10):

- L'âge
- Les antécédents familiaux : selon les cas, on parle d'une forme sporadique, familiale ou héréditaire le risque relatif de CaP est estimé de 2 à 3.5 parmi les apparentés du 1^{er} degré. Le risque augmente en fonction du nombre de patient atteint dans la famille.
- L'origine ethnique. En effet, il est possible que le risque soit supérieur pour les hommes d'origine africaine comparés au reste de la population. Les données ne permettent cependant pas d'exclure que cette observation ne soit que la résultante de différences d'ordre socio-économique.

1.4 Le dépistage

Le dépistage consiste à rechercher une maladie dans une population asymptomatique afin d'optimiser la prise en charge. De grandes études scientifiques internationales présentent des conclusions contradictoires sur ce point (5,9). Un dépistage précoce peut aboutir à un sur-diagnostic et à un sur-traitement. Les autorités françaises dont l'institut national du cancer (InCa), l'assurance maladie, la haute autorité de santé (HAS) et le comité de cancérologie de l'association française d'urologie (CCAFU) ne recommandent pas un dépistage systématique du cancer de la prostate. Une immense majorité des autorités sanitaires et des sociétés savantes internationales partagent ces positions. De nombreuses recommandations nationales orientent le dépistage systématique vers une détection précoce basée sur une décision partagée entre le patient et le professionnel de santé (10–12).

1.5 Le diagnostic

Les objectifs du diagnostic sont les suivants :

- Confirmer la présence d'un cancer
- Identifier le type de cancer
- Evaluer la taille de la tumeur et sa propagation à d'autres organes
- Elaborer un plan de traitement.

Les deux phases principales sont le bilan initial et le bilan d'extension.

1.5.1 Le bilan initial

Il comporte différentes étapes : le diagnostic clinique composé de l'interrogatoire du patient et de l'examen clinique, le diagnostic biologique dont le taux de PSA et une biopsie de la prostate. Le médecin évalue dans l'entretien avec le patient l'état de santé général et identifie les éventuels antécédents médicaux ou chirurgicaux personnels et familiaux.

En général, le diagnostic se pose chez un patient asymptomatique.

Toutefois, il est possible que le diagnostic soit orienté par l'évocation des symptômes suivants :

- Altération de l'état général
- Troubles urinaires irritatifs ou obstructifs
- Hématurie
- Douleurs osseuses
- Signes neurologiques tels que la paresthésie, le déficit musculaire des membres inférieurs, un syndrome de la queue-de-cheval

1.5.1.1 L'examen clinique

Un toucher rectal doit être systématiquement réalisé et doit être effectué avant tout autre examen. Il est recommandé en association à un dosage de la PSA. A noter qu'un toucher rectal normal n'exclut pas un CaP (12,13).

Le toucher rectal doit faire évoquer un cancer de la prostate s'il y a présence :

- D'un nodule dur, irrégulier, non douloureux
- D'un envahissement de la capsule, des vésicules séminales ou des organes de voisinage

Des examens cliniques complémentaires peuvent être réalisés à la recherche de (14) :

- Œdème d'un des membres inférieurs (compression veineuse par adénopathies métastatiques)
- Examen neurologique

1.5.1.2 L'examen biologique

Le taux sérique de PSA normal est inférieur à 4 ng.mL^{-1} , mais un taux de PSA supérieure à la normale n'est pas spécifique d'un CaP et nécessite la réalisation des biopsies prostatiques écho guidées pour confirmer le diagnostic (16,17).

En effet, plusieurs facteurs autres que le CaP peuvent conduire à une augmentation du PSA : l'inflammation, l'adénome de prostate (tumeur parfaitement bénigne), l'éjaculation, une intervention sur la prostate sont également des causes d'élévation de PSA, temporaires pour la plupart (16).

D'autres séries de prélèvement par biopsie peuvent être nécessaires si la suspicion d'un CaP persiste. Actuellement, il n'existe pas de consensus sur l'intervalle de temps entre deux séries (11). La classification histologique de la tumeur est réalisée à l'aide du score de Gleason (20). Ces examens peuvent être complétés par la recherche de marqueurs urinaires ou par de l'imagerie telles que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou la tomodensitométrie (TDM) (11).

1.5.1.3 Le score de Gleason

Le score de Gleason permet d'apprécier la différenciation/agressivité des cellules cancéreuses et constitue un facteur pronostic dans la prise en charge du CaP. Il existe des foyers tumoraux d'évolution différentes et à des stades de différenciation pouvant être différents. L'anatomopathologiste assigne un grade de 1 à 5 pour les 2 types de modèles de croissance glandulaire les plus courants dans la tumeur. Il additionne ensuite les 2 grades pour obtenir le score de Gleason (Figure 5) (17).

Ce score a été défini par l'International Society of Urological Pathology (ISUP) en cinq groupes pronostiques.

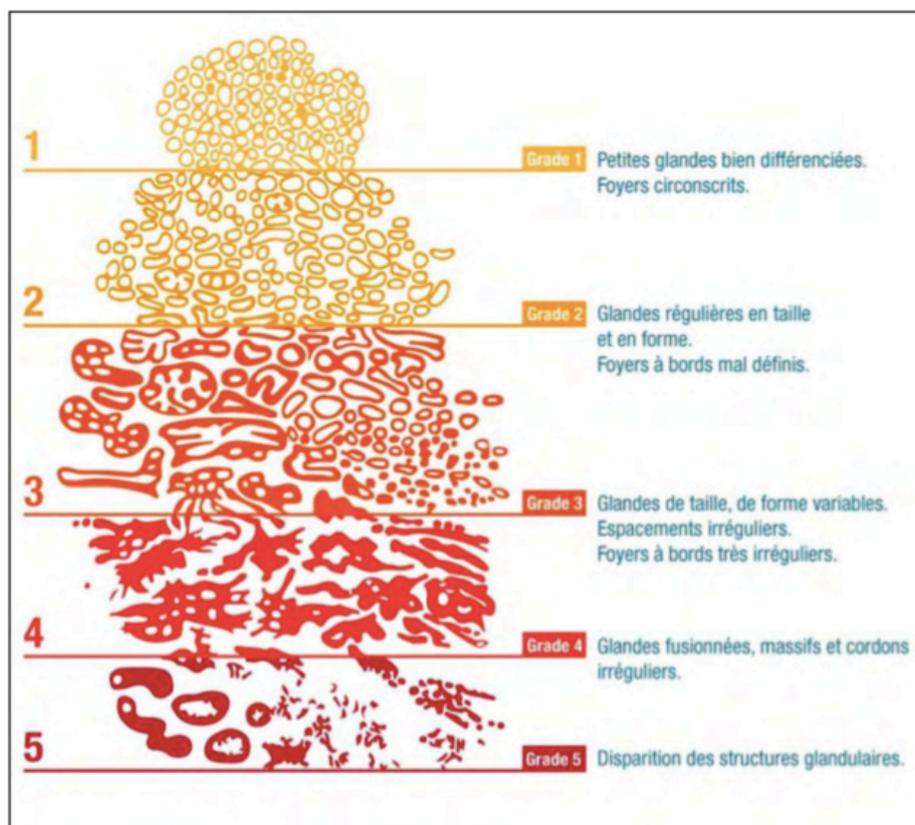


Figure 5 : Aspect de la glande prostatique selon sa différenciation (grades histologiques) (18)

La détermination du Gleason score est faite à partir de l'analyse de biopsies :

- Un score de 6 définit un CaP bien différencié et de bon pronostic
- Un score de 7 indique un CaP moyennement différencié pouvant se reclasser en deux formes : les 3 + 4 et les 4 + 3. Le 3 + 4 étant moins agressif qu'un 4 + 3
- Un score de 8 à 10 désigne un CP peu différencié, de mauvais pronostic

1.5.2 Le bilan d'extension

Il permet de préciser l'extension du cancer, local, ganglionnaire ou métastatiques et aidera à la prise de décision thérapeutique.

Il est réalisé dès que le diagnostic de CaP est confirmé histologiquement (19).

1.5.3 L'imagerie par résonance magnétique

L'IRM pelvienne permet d'obtenir des images très précises du contour de la prostate, de déceler si le cancer s'est étendu au-delà de la prostate et de rechercher si la maladie a touché les ganglions lymphatiques. Elle est recommandée par l'Association Française d'Urologie (AFU), comme examen d'imagerie de référence dans les cancers de la prostate localisés de risque intermédiaire et avant une deuxième série de biopsie (20).

1.5.4 La tomодensitométrie

Le scanner permet de réaliser une succession de clichés en tranches horizontales et se réalise autour de la région pelvienne, on parle de scanner pelvien ou tomодensitométrie pelvienne. En cas de maladie localisée, le scanner est actuellement supplanté par l'IRM dont les performances sont identiques pour l'extension ganglionnaire, mais reste indiquée en cas de contre-indication à l'IRM. En cas de maladie localement avancée ou de métastases ganglionnaires ou osseuses, le scanner reste utile pour détecter des métastases viscérales, dont la présence est de mauvais pronostic (11).

1.5.5 L'échographie

Elle est peu sensible et peu spécifique pour la détection du CP et n'est pas indiquée pour le bilan d'extension. Elle permet d'évaluer le volume de la prostate et de guider les biopsies (17).

D'autres examens peuvent être nécessaires pour les bilans initiaux tels que la scintigraphie osseuse qui permet de rechercher la présence de métastases au niveau des os.

1.6 Les stades du cancer

1.6.1 La classification TNM/UICC

La classification TNM (tumeur-nodule-métastases) est une classification synthétique des stades du cancer, établie par l'Unité Internationale Contre le Cancer (UICC) et admise au niveau international (21).

Elle prend en compte 3 critères :

- La taille de la tumeur
- La présence ou l'absence de cellules cancéreuses dans les ganglions (N pour l'initiale de *node*, qui signifie ganglion en anglais)
- La présence ou l'absence de métastases (M pour l'initiale de métastases)

Par ailleurs, il existe une classification cTNM (clinique) et pTNM (pathologique) :

- La classification clinique TNM s'appuie sur les données disponibles en pré-thérapeutique, basées sur l'examen clinique, les biopsies et les examens complémentaires (endoscopie, imagerie).
- La classification pathologique TNM complète la classification TNM en tenant compte des renseignements supplémentaires apportés par geste chirurgical et l'examen histopathologique de la pièce opératoire. On doit prendre en compte le pT le plus élevé si deux résultats sont à disposition.
- Ainsi, cette classification permet d'évaluer le stade du cancer, localisé, localement, avancé avec atteinte ganglionnaire pelvienne ou métastatique (Tableau 1, Figure 6) (21).

Tableau 1 : Critères de la classification TNM (21)

T Tumeur primitive	T0 : Absence de tumeur	
	T1 : Tumeur non palpable ou non visible imagerie	T1a : < 5% du tissu retiré
		T1b : > 5% du tissu retiré
		T1c : Découverte par élévation du PSA et réalisation de biopsies positives
	T2 : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)	T2a : Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
		T2b : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe
		T2c : Atteinte des deux lobes
T3 : Extension au delà de la capsule	T3a : Extension extra-capsulaire	
	T3b : Extension aux vésicules séminales	
T4 : Extension aux organes adjacents (col vésical, sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée à la paroi pelvienne		
N Ganglions	N0 : Absence de métastase ganglionnaire	
	N1 : Atteinte ganglionnaire(s) régionale(s)	

M Métastases à distance	M0 : Absence de métastases à distance	
	M1 : Métastases à distance	M1a : Ganglions non régionaux
		M1b : OS
		M1c : Autres sites

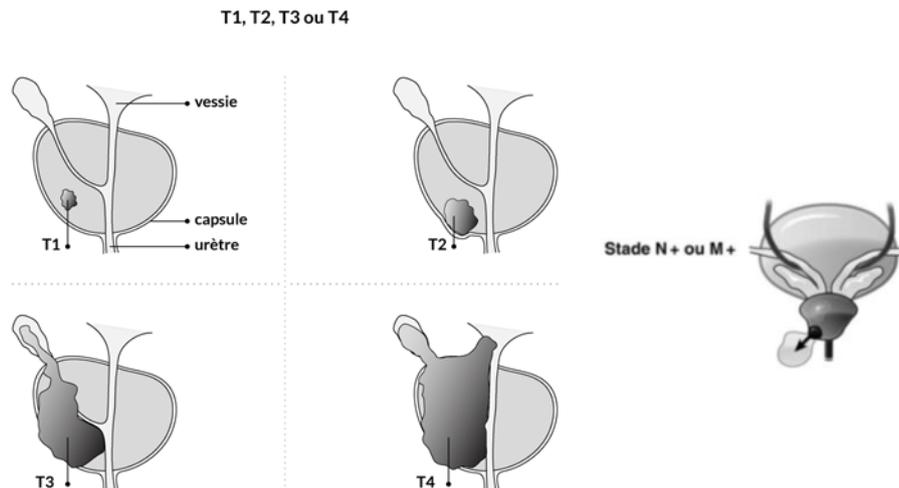


Figure 6 : Schéma des stades T du cancer de la prostate (21)

A partir des 3 critères de la classification TNM, les cancers de la prostate sont classés en 4 stades :

- CaP localisées : T1/T2, N0, M0
- CaP localement avancée : T3/T4, N0-x, M0
- CaP avec atteinte ganglionnaire pelvienne : Tous T, cNA/pN1, M0
- CaP métastatique : Tous T, Tout N, M1

2 LES TRAITEMENTS DU CANCER DE LA PROSTATE

2.1 Le choix de la stratégie de soins

Il se fait en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) rassemble au moins trois médecins de spécialités médicales différentes : urologue, oncologue médical, oncologue thérapeute, anatomopathologiste, ...

Au cours de cette RCP, le choix des modalités de traitement est fait en se référant aux caractéristiques physiopathologiques du patient et de sa pathologie basée sur les recommandations nationales ou internationales.

2.2 Les traitements différés

2.2.1 L'abstention thérapeutique

L'abstention thérapeutique concerne les hommes avec un cancer initialement localisé, mais ayant une probabilité de survie limitée en raison des poly pathologies associées. Lorsque leur cancer devient symptomatique et multi-métastatique, un traitement palliatif est alors instauré.

2.2.2 La surveillance active

Elle est proposée chez les hommes dont l'évolution de la pathologie est supposée lente (cancer à faible potentiel évolutif).

Les recommandations européennes considèrent comme éligibles à une surveillance active les CaP à très bas risque définis par les critères du Johns Hopkins Hospital : PSA <10, Gleason 6, 1-2 biopsies positives envahissant moins de 50% des prélèvements.

Néanmoins, les autres critères de bas risque, différents d'une étude à l'autre, sont recevables car ayant démontré une sécurité oncologique dans de larges études.

Au fil du temps, l'évolutivité de la maladie peut amener le praticien à proposer au patient un traitement radical, dit « différé » par chirurgie ou radiothérapie selon les critères suivants :

- Une modification du toucher rectal témoignant d'une évolutivité clinique
- Une augmentation du taux PSA au-dessus de la valeur seuil ou un temps de doublement du taux de PSA rapide (généralement inférieur à 3ans), témoignant d'une évolutivité biologique.
- Une modification des paramètres biopsiques avec un cancer ne répondant plus aux critères initiaux définis dans les critères d'inclusion.

Elle permet de retarder le traitement, tout en maintenant les chances de curabilité du patient. Il s'agit donc d'une option thérapeutique curative. La surveillance repose sur :

- La mesure du taux de PSA (tous les 3 à 6 mois avec le calcul du temps de doublement)
- Un toucher rectal (tous les 6 à 12 mois)
- Un contrôle histologique (tous les 3 à 24 mois)

Cette surveillance active permet d'adapter traitement curatif lors de la progression de la tumeur, de réduire le risque d'effets secondaires et de complications liés à l'usage de traitement dans un contexte de pathologie peu évolutive (21).

2.3 Les traitements de première intention

2.3.1 La prostatectomie totale

La prostatectomie totale (PT) est le traitement de référence du CaP localisé ou localement avancé. Ce traitement curatif peut être réalisé à tout âge. Cette chirurgie consiste en l'ablation totale de la prostate et des vésicules séminales en préservant les structures de la continence et de l'érection. Son efficacité est optimale quand l'espérance de vie est supérieure à 10 ans sur les tumeurs à risque intermédiaire. Cette intervention chirurgicale peut être réalisée par voie ouverte rétro-pubienne ou par des méthodes mini invasives comme la laparoscopie (19–21).

Les complications sont peu fréquentes. Elles sont dominées par le saignement péri-opératoire, les fuites anatomiques, l'hématome pelvien et les lymphocèles. Des complications péri-opératoires peuvent survenir avec des plaies rectales ou vasculaires ainsi que des risques infectieux. L'incontinence urinaire et la dysfonction érectile sont les effets secondaires post-opératoires les plus fréquents (25).

Ce type de prise en charge peut être associé à une radiothérapie adjuvante (26).

L'association d'une hormonothérapie peut être discutée au cas par cas (27).

2.3.2 La radiothérapie externe

La radiothérapie externe (RT) consiste à utiliser les rayonnements produits par un accélérateur linéaire de particules pour détruire les cellules cancéreuses (28). Ces rayons X, de très haute énergie, agissent en altérant le patrimoine génétique des cellules.

La technique de RT recommande la technique conformationnelle tridimensionnelle, si possible en modulation d'intensité (RCMI).

Cette technique permet de diminuer les toxicités tardives par rapport à la radiothérapie conventionnelle en ciblant plus précisément les tissus atteints. Le calcul des doses est effectué en fonction de la zone prostatique à traiter qui est déterminée à l'aide d'un scanner. Utilisée en monothérapie, la dose minimale recommandée est de 76 Gy.

Des complications immédiates transitoires urinaires et rectales (pollakiurie, hématurie, incontinence urinaire, diarrhées, rectorragie, ...) peuvent apparaître. Les complications chroniques sont rares (29,30).

Une hormonothérapie dont la durée varie en fonction du score de D'Amico (de 6 mois pour les CaP à risque intermédiaire, et de minimum 18 mois pour les CaP à risque élevé) est recommandée en association de la RT.

La RT peut être associée à la curiethérapie qui joue alors le rôle de boost.

2.3.3 La curiethérapie ou brachythérapie

La curiethérapie est basée sur l'implantation d'éléments solides radioactifs (grains, fils) dans la masse tumorale des et de laisser la radioactivité détruire la tumeur au cours du temps. Ces implants métalliques selon leur taille resteront définitivement en place ou seront retirés. Cette méthode utilise d'iridium ($[^{198}\text{Ir}]\text{Ir}$), le césium ($[^{137}\text{Cs}]\text{Cs}$) ou d'Iode ($[^{125}\text{I}]\text{I}$). C'est un traitement peu invasif des CaP de faible risque, de stade TNM \leq T2b, de score de Gleason \leq 7, ou une valeur de PSA \leq 10 ng.mL⁻¹.

Une toxicité urinaire aigue postopératoire est fréquente (dysurie, pollakiurie...). Une dysurie permanente est possible. Une dysfonction sexuelle est également fréquente.

Les contre-indications sont : un volume prostatique supérieur à 50-60mL, l'existence d'un lobe médian, un antécédent de résection endoscopique de prostate ou des troubles mictionnels préexistants.

Une hormonothérapie néo-adjuvante de courte durée (\leq 6 mois) est parfois associée à la curiethérapie pour faire diminuer le volume prostatique.

2.4 Le traitement du cancer de la prostate métastatique

Le cancer de la prostate métastase préférentiellement dans les ganglions lymphatiques et dans l'os. Le traitement de première ligne repose sur le blocage androgénique, obtenu en inhibant la sécrétion de testostérone testiculaire (castration chirurgicale ou chimique) ou en inhibant les récepteurs aux androgènes.

2.4.1 L'hormonothérapie de première génération

Les cellules prostatiques sont sous l'influence de stimulation d'hormones androgéniques notamment la testostérone (31).

Le but de l'hormonothérapie est de diminuer la testostérone circulante en deçà de 20 ng.mL⁻¹ (32).

2.4.1.1 Les molécules visant le LH-RH

La LH-RH (*Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*) est une hormone synthétisée par l'hypothalamus qui régule les concentrations de LH (*Luteinizing Hormone*) et de FSH (*Follicule Stimulating Hormone*). La LH-RH peut être sécrétée de manière pulsatile libérant la LH et la FSH par stimulation de l'hypophyse. Au contraire, une sécrétion continue par le biais de concentrations élevées de LH-RH, désensibilise les récepteurs à LH et FSH et inhibent leur sécrétion. Une chute de LH et FSH va entraîner une chute de la concentration de testostérone.

Cette augmentation peut entraîner dans un premier temps une augmentation de la concentration sérique de testostérone par stimulation de la LH et de la FSH. On parle d'effet *flare up* dont l'effet sera supprimé par l'usage d'anti-androgène (33,34) (Figure 7).

Au contraire, les antagonistes de la LH-RH induisent un blocage de la sécrétion de la LH-RH et donc une diminution de la sécrétion de testostérone sous-jacente. Ils n'entraînent donc pas d'effet *flare up*.

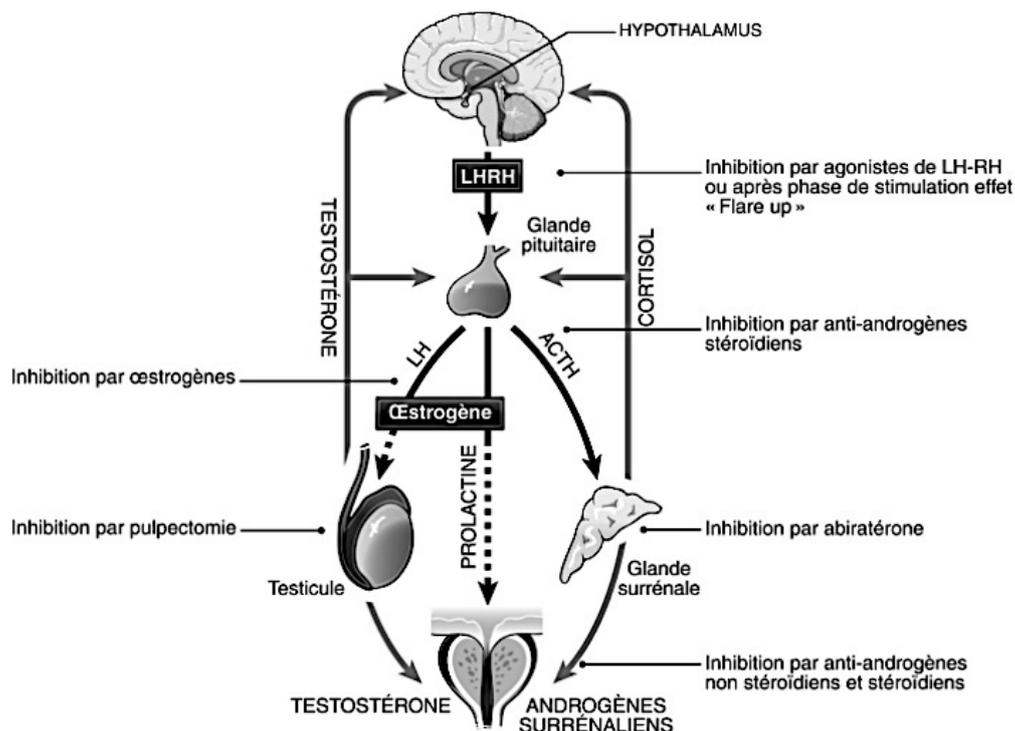


Figure 7 : Mécanismes d'action des agonistes et antagonistes de la LH-RH (35)

2.4.1.2 Les agonistes de la LH-RH

L'objectif de ces médicaments est d'inhiber la production hypophysaire de FSH et LH. Ils créent une augmentation initiale de la FSH et de la LH et de la testostérone (effet *flare-up*) prévenu par l'association avec un anti-androgénique ou un antagoniste de la LH-RH seul (36).

2.4.1.3 Les antagonistes de la LH-RH

Les antagonistes de la LH-RH quant à eux non pas d'effet *flare up*.

Le seul antagoniste de la LH-RH commercialisé en France est le degarelix (FIRMAGON®).

Son action est réversible, compétitive aux récepteurs de la LH-RH et entraîne une réduction immédiate de LH et de FSH et donc de la synthèse de testostérone. Le seuil castrateur est obtenu en 24 à 48 heures (37).

2.4.1.4 Les anti-androgènes

Les anti-androgènes inhibent l'action de la testostérone sur les cellules prostatiques.

Il existe deux types d'anti-androgènes :

- Les anti-androgènes stéroïdiens ont un mécanisme d'action qui repose sur une action anti-androgénique périphérique par inhibition compétitive de la liaison de la 5- α -dihydrotestostérone (DHT) à son récepteur et sur une action anti-gonadotrope centrale par inhibition de la synthèse de testostérone par un rétrocontrôle négatif de l'hypophyse. L'acétate de cyprotérone (ANDROCUR®) est le seul commercialisé en France.
- Les anti-androgènes non stéroïdiens ont une action purement périphérique en entrant en compétition avec la DHT au niveau des récepteurs aux androgènes (RA) entraînant une diminution de la testostéronémie. Les molécules disponibles sont : le bicalutamide (CASODEX®), le nilramide (ANANDRON®), et le flutamide (EULEXINE®).

Les anti-androgènes sont indiqués en traitement adjuvant à la PT, dans les CaP localement avancé, dans le cas de récurrences biologiques après un traitement local, ou encore dans les CaP métastatiques (38).

Leurs effets secondaires sont proches des autres agents castrateurs. Cependant les arrêts liés à ces derniers sont plus fréquents que les médicaments agissant sur la LH-RH (39).

2.4.1.5 Les œstrogènes

Le diethylstilbestrol (DES) et l'estramustine sont les deux dérivés oestrogéniques utilisés en France. Le seuil castrateur apparaît en douze heures.

Le DES a une action frénatrice sur la LH et la FSH en entraînant une diminution des décharges pulsatiles hypothalamiques liées à la LH-RH et un effet inhibiteur sur les cellules gonadotropes

hypophysaires. Il est indiqué en seconde ligne aux autres hormonothérapies et chez les patients non éligibles à une chimiothérapie.

Le DES a des effets secondaires proches des aLHRH, néanmoins, son utilisation est limitée en raison de sa cardio-toxicité.

2.4.2 Les traitements ciblant les métastases osseuses

2.4.2.1 Les traitements dans la prévention des complications osseuses

2.4.2.1.1 Les biphosphonates

Les biphosphonates agissent sur la structure et la minéralisation des os. Ils ont deux actions principales :

- Se fixer à la surface de l'os et renforcer sa structure : rôle dans la modulation de la résorption liée à l'activité ostéoclastique
- Inhiber la fonction des ostéoclastes responsables de la résorption de l'os

La principale molécule utilisée dans cette indication est : l'acide zolédronique (40).

2.4.2.1.2 Le dénosumab

Premier représentant de sa classe, le dénosumab est un anticorps monoclonal humanisé (Ig2) qui vise le ligand RANK (un anticorps anti-ReceptorActivator of Nuclear factor-KB Ligand). L'inhibition de la voie de signalisation RANK induit une diminution de la formation, l'activation et la survie des ostéoclastes. Cela diminue la résorption osseuse et réduit la destruction de l'os provoqué par le cancer (40).

2.4.2.2 Les traitements basés sur l'action d'un radio-isotope

2.4.2.2.1 Le dichlorure de radium-223

Le radium-223 (dichlorure de radium, XOFIGO[®]) est un mimétique du calcium qui se fixe préférentiellement sur les zones de fort renouvellement osseux. Il s'agit d'un émetteur α avec une demi-vie de 11,4 jours. L'émission de particules α va induire localement (trajet de 50 μ m) la destruction cellulaire par plusieurs mécanismes, notamment par des cassures doubles brins de l'ADN cellulaire entraînant son apoptose par effet cytotoxique très puissant.

Il est indiqué dans le CPRC, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues.

Les effets secondaires sont très limités : troubles digestifs et toxicité hématologique avec des thrombopénies. Il est utilisé en monothérapie ou en association avec un analogue de

l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires dans le traitement du CaP métastatique résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues, en progression après au moins deux lignes antérieures de traitement systémique ou inéligibles à tous les traitements systémiques disponibles.

2.5 Le traitement des cancers métastatiques de la prostate résistant à la castration

Le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) est une maladie très hétérogène avec des médianes de survie entre des patients très différentes. Cependant, au stade métastatique, la médiane de survie ne dépasse pas 18 mois et elle est de 9 à 12 mois en cas de métastases étendues. La prise en charge du CPRC s'est profondément modifiée au cours des dernières années, avec une amélioration constante du pronostic des patients, et ce depuis 2012 ; où seules deux molécules avaient montré un bénéfice clinique : le docétaxel, avec un bénéfice en survie globale et l'acide zolendronique, avec un bénéfice sur la morbidité liée aux métastases osseuses. L'hormono-résistance est définie par la prolifération et la survie des cellules prostatiques en l'absence de stimulation androgénique pour donner suite à un traitement par hormonothérapie. Un suivi avec une élévation clinique et le dosage de la PSA sont indispensables pour déceler les résistances primaires ou l'apparition de résistance secondaire à la castration.

Le CPRC est défini par une testostéronémie inférieure à 50 ng.mL^{-1} chez un individu castré avec la présence d'un des éléments suivants :

- Une progression biologique définie par trois augmentations consécutives du PSA à une semaine d'intervalle, entraînant deux augmentations de 50% par rapport au nadir, et un $\text{PSA} > 2 \text{ ng.mL}^{-1}$
- Une progression radiologique avec l'apparition de nouvelles lésions : au moins deux nouvelles lésions osseuses objectivées par scintigraphie osseuse

Le choix du traitement des CPRC métastatiques (CPRCm) est individualisé et à l'initiative de l'oncologue. Aucune recommandation précise n'est établie entre une HT de seconde génération et une chimiothérapie conventionnelle à base de docétaxel.

Le *performance status* (PS), l'âge du patient, la présence de métastase viscérale, la symptomatologie, les caractères histologiques de la tumeur et la réponse initiale à l'HT, et les

antécédents de traitement par une chimiothérapie (à base de taxane) sont les critères de choix du traitement.

Classiquement, chez les patients peu ou pas symptomatiques, sans métastase viscérale, une nouvelle HT est indiquée. Au contraire, une tumeur indifférenciée, des métastases viscérales et osseuses et un traitement de moins d'un an avec une HT de première ligne orientent la prise en charge vers une chimiothérapie.

2.5.1 Les hormonothérapies de seconde génération

L'acétate d'abiratérone (ZYTIGA®) et l'enzalutamide (XTANDI®) sont les représentants de cette seconde génération d'hormonothérapie.

L'acétate d'abiratérone inhibe de façon sélective et irréversible la synthèse d'androgène au niveau des testicules, des glandes surrénales et des tissus tumoraux prostatiques en bloquant l'enzyme 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Cette enzyme est exprimée et nécessaire lors de biosynthèse des androgènes au niveau des testicules ; des glandes surrénales et des tissus tumoraux prostatiques. Le blocage de la chaîne de la synthèse des androgènes conduit à une hyperaldostéronémie induite.

Il est administré de manière concomitante en per os avec une corticothérapie. Cette association permet d'éviter les effets indésirables liés à l'hyperminéralo-corticisme. En effets dans ces derniers est recensé le plus souvent : la rétention hydrique, les troubles cardiaques comme : l'hypokaliémie et hypertension artérielle, les infections urinaires et les œdèmes périphériques (41).

L'enzalutamide est un inhibiteur des récepteurs androgéniques (RA) indiqué dans le CPRC. Ses fonctions sont d'inhiber :

- De façon compétitive la liaison des androgènes à leurs récepteurs
- La translocation nucléaire des récepteurs activés
- Leur fixation à l'ADN et ce, même en cas de surexpression des récepteurs aux androgènes, ou dans les cellules cancéreuses résistantes aux anti-androgènes.

La fatigue, la constipation, l'arthralgie, les maux de tête et les bouffées de chaleurs sont les effets indésirables les plus fréquents (42).

Ils sont indiqués chez les patients atteints :

- D'un CaP résistant à la castration métastatique (CPRCm) asymptomatique ou peu symptomatique après un traitement par suppression androgénique et chez lesquels la chimiothérapie n'est pas indiquée.
- D'un CPRCm dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.

La castration médicale par un analogue de la LH-RH doit être maintenue pendant la durée du traitement pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale.

2.5.2 La chimiothérapie

Après un premier traitement à base d'hormonothérapie, le traitement des cancers de la prostate par chimiothérapie est basé sur une association entre :

- Une molécule de chimiothérapie, le docétaxel, administré par perfusion ;
- Un corticoïde (prednisone ou prednisolone), par voie orale.

Dans les lignes ultérieures de traitement, la molécule de chimiothérapie utilisée est le cabazitaxel (JEVTANA®), administré par perfusion. Elle est associée à un corticoïde (prednisone ou prednisolone), par voie orale (43).

3 LA RADIOTHERAPIE INTERNE VECTORISEE – PSMA

3.1 Le principe

Malgré les progrès thérapeutiques évoqués précédemment, le CPRC n'est sensible que de façon transitoire au traitement actuel et reste un défi thérapeutique.

Discipline de la médecine nucléaire thérapeutique, la radiothérapie interne vectorisée (RIV) se compose du radio-isotope et de la molécule vectrice qui contribue à la sélectivité tumorale : les vecteurs utilisés en imagerie peuvent être utilisés couplés à des radionucléides à visée thérapeutique, émetteurs β^- , α et d'électrons Auger. Elle a l'avantage d'avoir une action sur les cellules voisines ainsi que de bénéficier du *radiation-induced by stander effect* (RIBE) (44).

Son efficacité est basée sur l'action du rayonnement émis lors de la croissance du radioélément. Selon le type de rayonnement émis, les effets sont différents allant d'effets ionisants, à la dénaturation de l'ADN, ou protéiniques... (46).

Le traitement de l'hyperthyroïdie ou du cancer de la thyroïde par l'iode-131 peut être considéré comme la première RIV.

D'autres thérapies utilisent des éléments radioactifs couplés à des molécules. C'est le cas de la molécule méta-iodobenzylguanidine (MIBG) marquée à l'iode 131 pour les neuroblastomes ou les tumeurs neuroendocrines notamment digestives. Plus récemment, le [^{177}Lu]Lu-DOXA-TATE ou [^{177}Lu]Lu-oxotrodotreotide (LUTATHERA[®]) dans le traitement des tumeurs neuroendocrines.

De nouvelles approches dans le traitement du CPRCm mettent un jeu l'antigène du PSMA. Le ciblage de la partie catalytique du PSMA constitue un axe de recherche très actif notamment en médecine nucléaire avec le développement de radiotraceurs fluorés ou galliés, et en thérapeutique avec le développement de radiothérapie interne vectorisée marquée avec du [^{177}Lu]Lu, de l' [^{90}Y]Y, [^{131}I]I ou avec du [^{225}Ac]Ac.

3.2 Les radioéléments utilisés en thérapie

Les émetteurs de particules β^- sont les radionucléides les plus employés en RIV : en France, on utilise de façon courante l' [^{131}I]I, l' [^{90}Y]Y et le [^{177}Lu]Lu. Les émetteurs de particules β^- avec leur transfert d'énergie linéique (TEL) faible provoquent des lésions dispersées qui sont plus facilement réparables par les cellules que celles induites par les rayons α et les électrons Auger. Ces derniers présentent des TEL et une cytotoxicité associée beaucoup plus élevée.

De plus, les rayonnements β^- ont un parcours plus long, ce qui est à la fois un avantage et un inconvénient puisqu'ils induisent de ce fait une certaine toxicité au niveau de la moelle osseuse. En effet, les applications médicales des particules β^- , des électrons Auger et dans une autre mesure les particules α sont limitées par les caractéristiques radiophysiques des radionucléides disponibles (45).

Cependant, le développement des RIV basées sur des radioéléments émetteurs de particules α est prometteur. Les particules α possèdent une action plus intense et localisée que les radioéléments émetteurs de particules β^- grâce à un fort TEL. Cette caractéristique rend ce type de RIV d'autant plus intéressante dans le traitement des cancers métastatiques et notamment de métastases osseuses où l'atteinte de la moelle osseuse est réduite.

Malgré des atteintes tissulaires plus superficielles, les effets secondaires induits par l'atteinte d'autres tissus que celui ciblé peuvent être un frein à l'utilisation du traitement.

3.2.1 L'iode-131

L'iode 131 est un élément radioactif dont la période est très courte (8.02 jours). Il émet des particules β^- dont les plus fréquentes, 90% des désintégrations, ont une énergie maximale de 606 keV. Ces désintégrations sont accompagnées de l'émission de rayonnement gamma, dont la principale est celle de gamma de 364.89 keV dans 81% des cas. Ces propriétés le rendent donc intéressant d'un point de vue thérapeutique et diagnostique.

L'iode-131 présente un grand intérêt pour l'exploration fonctionnelle de la thyroïde en (37) :

- Indications pré-thérapeutique chez l'adulte pour étudier la cinétique de l'iode
- Indication diagnostique chez l'adulte : après thyroïdectomie du fait d'une pathologie thyroïdienne maligne, permettant la recherche des reliquats de tissu thyroïdien et des métastases.
- Indications thérapeutiques chez l'adulte et l'enfant : dans l'hyperthyroïdie : maladie de Basedow ou nodules autonomes et dans le carcinome thyroïdien vésiculaire et papillaire

Le traitement par l'iodure de sodium est fréquemment associé à une intervention chirurgicale et à un traitement par les anti-thyroïdiens de synthèse.

L' ^{131}I -Iobenguane dans le traitement des tissus tumoraux fixant l'iobenguane (le phéochromocytome, le neuroblastome, la tumeur carcinoïde et le cancer médullaire de la thyroïde). Pour un usage diagnostique, il peut être couplé à du norcholestérol (NORCHOL[®]) dans l'exploration du tissu hyperfonctionnel surrénalien chez l'enfant.

3.2.2 L'Yttrium-90

L'yttrium-90 se désintègre avec l'émission de particules β^- et une énergie maximale de désintégration de 2.28 MeV et une période radioactive de 64 heures (2,7 jours).

L'yttrium-90 a l'AMM dans plusieurs indications :

- Le traitement des hépto-carcinomes couplé à des microbilles de verre (THERASPHERE[®]) ou résines (SIR-Sphère[®]) dans la radioembolisation hépatique.
- Le traitement des lymphomes non hodgkiniens (LNH) à cellules B CD20+, de type folliculaire couplé à un anticorps anti-CD20 (Ibritumomabtiuxétan, ZEVALIN[®]).

3.2.3 Le Lutétium-177

Le lutetium-177 est un lanthanide dont le radiomarquage de diverses molécules est rendu possible par une chimie de chélation, via des chélateurs bi-fonctionnels. Il présente l'avantage d'avoir une longue demi-vie étant de 6,647 jours (52,53). Son énergie maximale de désintégration est de 0,498 MeV(46).

Le [177Lu]Lu-oxodotrétotide (LUTATHERA®) a une Autorisation de Mise sur le Marché dans le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques sur-exprimant des récepteurs à la somatostatine, chez l'adulte dont la maladie est en progression et inopérable.

3.2.4 L'actinium-225 / bismuth-213

L'actinium-225 est un radioélément émetteur de particule α de choix dans la RIV. Sa demi-vie est de 10 jours. Il a l'avantage de libérer quatre particules α ainsi que de trois particules β^- au cours de sa chaîne de désintégration. Cette diversité d'émission de particules α , β^- et γ ainsi que la décroissance en rapide en [^{213}Bi]Bi en fait un candidat idéal pour une application de RIV (Figure 8) (47).

L'utilisation du [^{213}Bi]Bi paraît également intéressant, cependant sa demi-vie courte, le rend plus difficilement maniable dans un aspect clinique (40) (Figure 8).

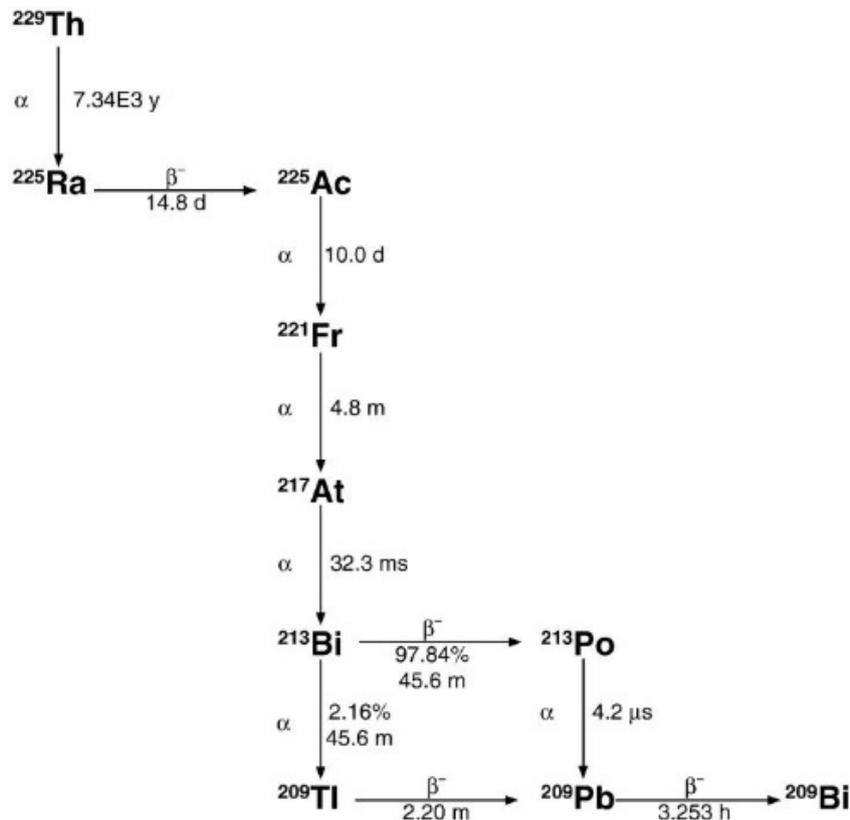


Figure 8 : Schéma de décroissance de l'actinium-225 (41)

3.3 Le PSMA

L'antigène membranaire spécifique de la prostate ou PSMA est une métalloprotéase transmembranaire de type II de 100 kDa. Elle est composée de 750 acides aminés et possède une portion intracellulaire de 19 acides aminés, une partie transmembranaire de 24 acides aminés et une partie extracellulaire de 707 acides aminés (Figure 9) (48).

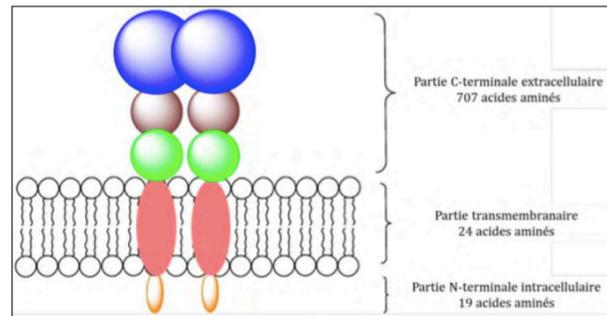


Figure 9 : Structure schématique du PSMA (55)

Physiologiquement, la localisation du PSMA dans la prostate saine est uniquement associée au côté apical de l'épithélium entourant les canaux prostatiques, mais pas à l'épithélium basal. Cependant la transformation néoplasique du tissu prostatique s'accompagne d'une surexpression du PSMA quelle que soient les cellules concernées.

Par ailleurs, il est également décrit une expression physiologique de PSMA au niveau de l'intestin grêle, des tubules rénaux et des glandes salivaires.

Le PSMA est également exprimé sur les astrocytes du système nerveux central où il est décrit sous l'appellation glutamate carboxypeptidase 2 ou NAALADase avec une activité folate hydrolase (49,50).

Enfin, l'expression du PSMA a également été rapportée dans la néo-vascularisation tumorale de certains cancers solides (cancers du côlon, du sein, du rein et de la thyroïde et dans certains sous-types de cancer de la vessie).

Le PSMA est une cible idéale pour l'imagerie moléculaire du cancer de la prostate en raison de ses caractéristiques biologiques (SNMMI 2019, Phillip Kuo) :

- Largement surexprimé dans la membrane des cellules néoplasiques prostatiques par rapport à son expression dans les tissus sains (cent à mille fois plus).
- Son expression augmente avec l'agressivité tumorale (elle est corrélée au score de Gleason) et persiste dans les cancers de la prostate résistants à la castration.
- Il possède un large domaine extracellulaire avec plusieurs possibilités de ciblage

- Son domaine intracellulaire porte un motif d'internalisation ce qui permet de piéger des quantités importantes de radio-traceurs dans la cellule tumorale avec pour effet l'amélioration de la performance de l'imagerie.

3.4 La RIV PSMA

3.4.1 Généralités

Dès les années 1980, des radiotraceurs ont été développés dans le but de cibler le PSMA. Il s'agissait initialement d'anticorps monoclonaux marqués avec différents radioisotopes. L'anticorps 7E11 marqué à l'Indium-111 a été approuvé en premier par la FDA sous l'appellation de PROSTASCINT®. L'un de ses désavantages est la reconnaissance d'un épitope de la partie intracellulaire du PSMA et cible donc mal les cellules vivantes.

Une seconde génération d'anticorps a été développée dont l'anticorps monoclonal J591 ciblant le domaine extracellulaire du PSMA et permettant ainsi la fixation à des cellules tumorales vivantes.

Cependant, l'efficacité des anticorps en tant que MRP à visée diagnostique est généralement limitée du fait d'une clairance lente des tissus non spécifiques et d'une faible pénétration tumorale due à leur taille importante (51). Il en résulte un bruit de fond important nécessitant parfois plusieurs jours entre l'injection et l'imagerie.

L'identification du site de fixation des substrats du PSMA, structurellement et fonctionnellement homologue à la NAALADase, a favorisé le développement de petites molécules ligands (Figure 10) :

- Les substrats ou les analogues de l'état de transition de la NAAG :
 - o Les substrats possèdent communément une fonction amide ou urée (basé sur les tri-peptides : Lys-Urée-Glu = structure responsable de la liaison au PSMA)

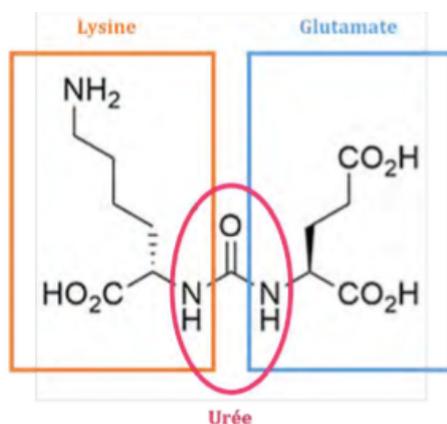


Figure 10 : Structure de l'inhibiteur du PSMA Lys-NH-CO-NH-Glu (52)

- Les ligands ; analogues de l'état de transition ; possèdent des fonctions phasphamide, phosphinate ou thiol
- Les radioéléments :
 - A base de radioisotope métallique. Ce radiomarquage nécessite que les molécules inhibitrices de PSMA contiennent un chélateur dans sa structure permettant la complexation ($[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$, $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$, $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu}$).
 - A base de radioisotope non métalliques : $[^{18}\text{F}]\text{F}$

Le PSMA-11 est le plus largement utilisé avec des inhibiteurs de PSMA à base de métaux grâce à son squelette amine-phénol, permettant la complexation avec des ions métalliques de degré d'oxydation + III ($[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$). Le DOTA-PSMA-617 est quant à lui utilisé pour des radiomarquages basés sur le $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu}$ et $[^{90}\text{Y}]\text{Y}$.

En France, deux molécules ciblant le PSMA bénéficient d'une Autorisation d'Accès Compassionnel(AAC) : le DKFZ-PSMA-11 (PSMA-11 ;ARGOS-CURIUM) et le PSMA-617 (AAA-Novartis) (53).

3.4.2 L'efficacité de la RIV-PSMA

La surexpression du PSMA est objectivée, dans un premier temps, par la réalisation d'une TEP-TDM à l'aide de PSMA radiomarqué au $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ ($[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ -PSMA-AA) ou $[^{18}\text{F}]\text{F}$ ($[^{18}\text{F}]\text{F}$ -PSMA 1007). Les patients présentant un TEP-TDM positif sont alors éligibles au traitement (54).

3.4.2.1 La β -thérapie

3.4.2.1.1 Etude VISION

Une étude du $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu}$ -PSMA-617 dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration a été menée à l'international. En effet, l'étude VISION (firme Endocyte) est un essai clinique de phase III mené sur 110 sites différents (Amérique du Nord et Europe) : 750 patients, inclusion entre mai 2018 / août 2019 et fini en septembre 2022. C'est une étude prospective, ouverte, multicentrique et randomisée traitant des patients CRPC, métastatiques, progressifs en 3^{ème} ligne avec un PSMA positif en TEP ($[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ -PSMA).

L'objectif principal de cette étude était de comparer les deux paramètres primaires alternatifs de la survie sans progression radiographique et la survie globale chez les patients métastatique progressive positive à l'antigène de membrane spécifique de la prostate cancer de la prostate résistant à la castration qui a reçu [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 en plus du meilleur soins de soutien/meilleures normes de soins par rapport aux patients traités avec les meilleurs soins de soutien/meilleures norme de soins seule (55). La population ayant reçu le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 et les soins supports a significativement amélioré la survie sans progression radiographiques (SSPr) par rapport à celle ayant reçu uniquement les soins supports (SSPr_{med} 8,7 vs 3,4 mois, [IC. à 99,2 % :0,29,0,57] ; $p < 0,001$, unilatéral). L'autre critère principal, la survie globale (SG) qui a été significativement améliorée *versus* les soins supports seuls (SG_{med} : 15,3 vs 11,3 mois [IC. à 95 % : 0,52 ; 0,74] ; $p < 0,001$, unilatéral).

3.4.2.1.2 [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 : Autorisation d'Accès Compassionnel

L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de la santé (ANSM) a accordé le 30/06/2021 une Autorisation d'Accès Compassionnel au laboratoire AAA-Novartis pour le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 dans l'indication « traitement des adultes atteints d'un cancer de la prostate progressif, métastatique, résistant à la castration, exprimant des récepteurs au PSMA et qui ont été traités par une chimiothérapie par taxane et au moins une hormonothérapie dite de seconde génération » (56).

Une demande d'AMM européenne a été déposée en octobre 2021 auprès de l'Agence Européenne du Médicament.

La posologie du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 recommandée est de 6 administrations de 7400 MBq chacune. L'intervalle de temps recommandé entre chaque administration est de 6 semaines (\pm 1 semaine) avec un maximum (56). Les premiers français ont été traités en 2018.

3.4.2.2 L' α -thérapie

Le rayonnement α induit principalement des cassures double brin de l'ADN Elle induit une destruction des cellules qui est indépendante du cycle cellulaire, et de l'oxygénation. Les émetteurs α sont capables de surmonter la résistance contre la radiation β -, et la chimiothérapie.

L'étude de *Kratochwil & al (JNM,2016)*, a utilisée l'alpha thérapie avec le radioisotope [²²⁵Ac]Ac (57). Cette étude a inclus de 2 patients ayant subi plusieurs traitements conventionnels. Le positionnement de l'α-thérapie est définie en 3^{ème} ligne après un échec du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 ou lorsque ce dernier est contre-indiqué. La posologie d' [²²⁵Ac]Ac-PSMA-617 a été de 3 cycles de 100 kBq/kg espacés de 2 mois.

Les résultats sont encourageant en effet pour le patient A : toutes les lésions précédemment positives au PSMA avaient visuellement disparu sur PSMA PET/CT et, par conséquent, le niveau de PSA est passé de plus de 3 000 ng.mL⁻¹ à 0,26 ng.mL⁻¹. Le patienta reçu 6 MBq supplémentaires de [²²⁵Ac]Ac-PSMA-617 en consolidation de traitement, entraînant une baisse supplémentaire du PSA à moins de 0,1 ng.mL⁻¹ ainsi qu'une réponse d'imagerie complète.

Quant au patient B : une rémission complète a été observée après 3 cycles, avec un taux de PSA passant de 419 ng.mL⁻¹ à un niveau en dessous du niveau mesurable en dessous du niveau mesurable (<0,1 ng.mL⁻¹) et une réponse complète à l'imagerie. Aucune toxicité hématologique pertinente n'a été observée. La xérostomie était le seul effet secondaire clinique mentionnable. Pour le patient B, le remplacement de la salive par pulvérisation a été prescrit après le dernier cycle en raison d'une xérostomie sévère.

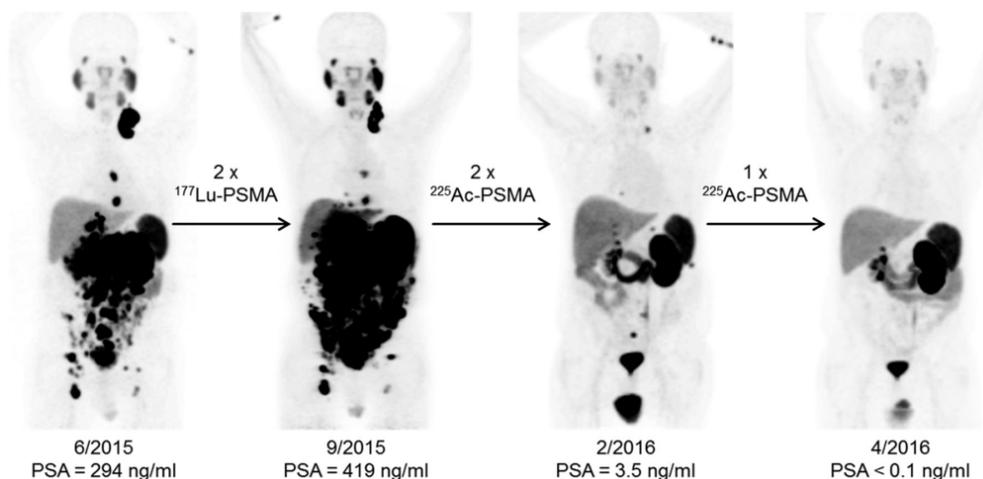


Figure 11 : Evolution par imagerie du patient B traité par du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA puis par [²²⁵Ac]Ac-PSMA (57)

3.4.3 La toxicité

3.4.3.1 La toxicité générale

L'administration de RIV-PSMA est globalement bien tolérée.

Sa tolérance va dépendre du radio-isotope utilisé et dans une plus petite proportion au vecteur choisi. L'ensemble des molécules vectrices, bien que très proches, possèdent des profils de distribution qui peuvent différer.

Comme de nombreux traitements, les effets secondaires à court terme les plus fréquents sont : la fatigue, fièvre, nausée et vomissement, diarrhée ou constipation une augmentation des transaminases hépatiques... Les grades I et II sont largement prédominants.

Un suivi régulier est obligatoire pour de nombreux marqueurs :

- Hématologique : numération de formule sanguine, plaquettes et bilan de la coagulation
- Rénale avec la mesure de créatinémie et de l'urée
- Hépatique avec la recherche des transminases : ASAT (Aspartate-Amino-Transférase) ; ALAT(Alanine-Amino-Transférase), et LDH (Lactate déshydrogénase)

3.4.3.2 La toxicité hématologique

La toxicité hématologique est dose-dépendante. Les principaux effets secondaires sont des thrombopénies ainsi que des neutropénies et des anémies.

La thrombopénie apparaît généralement de deux semaines à quatre semaines après la cure de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 avec un nadir de 4 à 5 semaines. Cette toxicité est réversible à l'arrêt du traitement. Cependant, un faible taux de plaquettes peut engendrer, le décalage, la diminution de la dose injectée ou encore l'arrêt définitif du traitement.

La neutropénie est moins fréquente que la thrombopénie avec un nadir plus précoce.

3.4.3.3 La toxicité salivaire

3.4.3.3.1 La physiologie des glandes salivaires

On distingue les glandes salivaires majeures paires et symétriques (parotides, sous-mandibulaires et sublinguales) qui ont une fonction extrinsèque et les glandes salivaires accessoires (labiales, linguales, palatines, ...) qui ont une fonction intrinsèque (Figure 12).

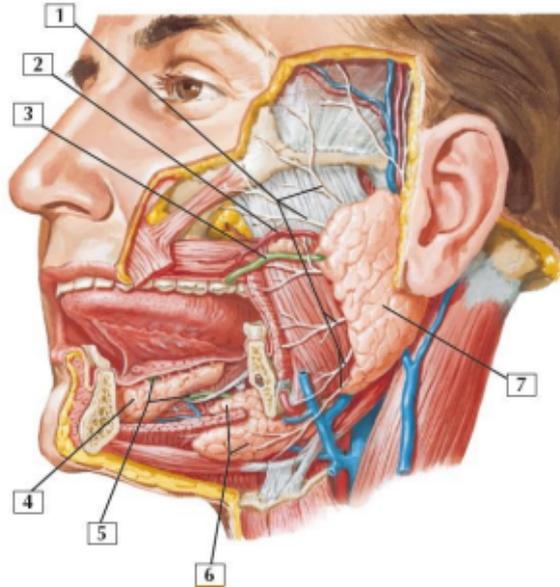


Figure 12 : Anatomie des glandes salivaires (source : Netter, 2011)

1.Branches du nerf faciale ; 2.Arrière faciale transverse ; 3.Conduit parotidien ; 4.Glande sublinguale ; 5.Conduit submandibulaire ; 6.Glande submandibulaire ; 7.Glande parotide

Quant aux glandes salivaires dites accessoires ou mineures elles sont disséminées sur toute la surface de la muqueuse buccale, excepté au niveau des gencives et du vermillon des lèvres. Ces glandes labiales, jugales, palatines, vélaires, linguales, dorsales ou marginales sécrètent une quantité minime de salive.

Les glandes salivaires sont constituées d'acini (amas de cellules sécrétrices regroupées autour d'un canal collecteur (canal intercalaire)).

Des cellules myoépithéliales sont situées autour des acinis et des canaux intercalaires ; elles facilitent l'expulsion de la salive et modulent le flux salivaire.

Il existe plusieurs types d'acini en fonction de leur morphologie, de leur production de salive... : les acinis séreux, les acinis muqueux et les acinis mixtes.

La salive est un liquide visqueux, incolore. Elle contient 95% d'eau et de mucus. Le pH est neutre ou faiblement alcalin. Le débit salivaire est variable (entre 500 mL et 1.5L/jour).

La composition salivaire varie en fonction du débit sécrétoire à débit salivaire augmenté, les concentrations Na^+ et Cl^- et Ca^{2+} et d'ions phosphate augmentent.

Les rôles de la salive sont :

- Dans la digestion : essentiellement au cours de la mastication, la déglutition et la dégradation des glucides par l'intermédiaire de l' α -amylase.
- Dans l'hygiène buccodentaire et gingivale : rôle de nettoyant mécanique (viscosité) et dans le maintien de la trophicité de l'émail dentaire.
- Pouvoir anti-infectieux : pH alcalin, immunoglobulines As
- Au cours de la gustation : mise en solution des molécules qui atteignent les papilles gustatives.
- Elle est un lubrifiant indispensable pour la parole, la phonation
- Elle est importante pour le renouvellement tissulaire par l'intermédiaire des facteurs de croissance tissulaire.

Le système autonome ou végétatif est responsable de la régulation nerveuse de la sécrétion salivaire. Le système nerveux autonome contrôle les différents paramètres de la sécrétion : le débit salivaire, le débit sanguin et la composition physico-chimique de la salive (58).

Le système nerveux autonome est composé :

- Du système nerveux parasympathique qui est responsable de la formation d'une salive abondante et fluide. Les fibres prennent leur origine au niveau du bulbe rachidien à partir des noyaux salivaires supérieur et inférieur.
 - o La sécrétion des glandes submandibulaires et sublinguales est contrôlée par le noyau salivaire supérieur, les fibres empruntant le trajet du nerf intermédiaire (VII bis), de la corde du tympan et enfin la branche linguale du nerf mandibulaire (nerf lingual).
 - o La sécrétion des glandes parotides et mineures est contrôlée par le noyau salivaire inférieur.
- Du système orthosympathique qui stimulerait la sécrétion d'une salive visqueuse peu abondante et riche en mucines les adréno-récepteurs de type α_1 et β_1 . Les fibres nerveuses sont issues du tractus intermediolateralis (localisation exacte encore imprécise), au niveau des segments dorsaux supérieurs (D1-D2) de la moelle épinière. Ces fibres pré-ganglionnaires effectuent leur relais synaptique dans le ganglion cervical supérieur. Les fibres post-ganglionnaires suivent les axes vasculaires (carotide externe, artère maxillaire, artère faciale, artère lingual) pour rejoindre les glandes salivaires (59) (Figure 14).

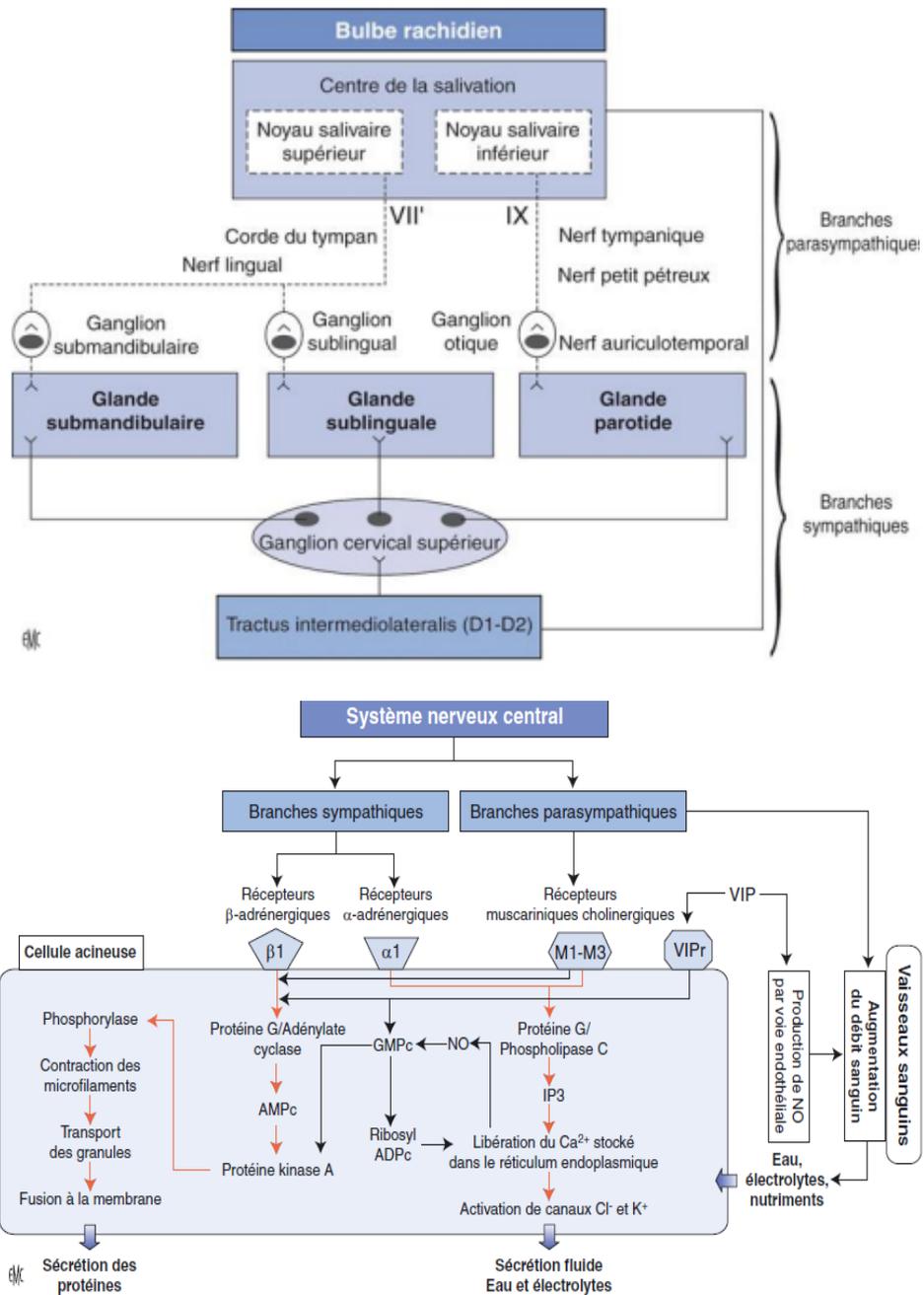


Figure 13 : Schéma de la régulation de la salivation dans les glandes salivaires (D'après Devoize ; 2010)

De manière exceptionnelle, les deux voies nerveuses sont stimulatrices de la sécrétion salivaire. En effet, les récepteurs $\alpha 1$ et muscariniques induisent une augmentation de la salivation fluide.

Il existe de nombreuses causes de modification de la sécrétion salivaire : physiologique, pathologique, iatrogène. Les médicaments ayant un effet sur les récepteurs précédemment

décrits peuvent induire des effets néfastes sur les glandes salivaires ayant pour conséquence des hyposialies, de la xérostomie secondaire associée ou d'hypersialie. Cette pathologie entraîne une diminution de la qualité de vie du sujet. D'autres traitements comme la radiothérapie conventionnelle dans le traitement des cancers ORL induisent des hyposialies permanentes sans action pharmacologique à partir de 60 Gy. L'hyposialie est due principalement par l'atteinte des acini salivaires. Le tissu responsable de la sécrétion salivaire est alors remplacé par du tissu conjonctif entraînant une fibrose. Il peut avoir une atteinte des cellules souches et progénitrices, du système micro-vasculaire et parasymphatique.

3.4.3.3.2 Le mécanisme de toxicité salivaire

La radiothérapie interne est basée sur l'émission de rayonnements pouvant entraîner différents types d'effets indésirables. La fréquence des effets secondaires touchant les glandes salivaires est de 7% avec les molécules couplées au [^{177}Lu]Lu.

Les glandes salivaires du fait de certaines caractéristiques biologiques semblent plus touchées que la plupart des autres organes. Cette toxicité serait induite par une forte tendance déclencher l'apoptose ainsi que la libération de très grand nombre de granules. Ces mécanismes cellulaires potentialiseraient la formation de radicaux libres radio-induits responsable d'une sensibilité accrue aux rayonnements (60).

La toxicité salivaire liée au [^{177}Lu]Lu reste acceptable. La prévention de la toxicité salivaire est toutefois un des enjeux les plus importants pour le traitement avec des émetteurs de particule α avec de nombreux arrêts liés à des toxicités de haut grade (Tableau 4).

Des études de dosimétrie ont été menées pour calculer la dose de rayonnement absorbée dans les tissus normaux lors d'un traitement systémique avec le [^{177}Lu]Lu-PSMA-617. Les données disponibles sur le [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 chez l'homme proviennent de 106 patients issus de 11 publications sur l'utilisation du [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 chez des patients (rapports de cas) et des séries de patients traités sur la base de programmes d'utilisation compassionnelle dans différents pays. Les études contenant les informations les plus détaillées sur les systèmes d'organes pertinents et les organes cibles potentiels sont présentées dans le tableau 4, où les données de biodistribution détaillées sont disponibles pour 52 patients (Tableau 2).

Tableau 2 : Dose moyenne absorbée de [¹⁷⁷Lu]Lu -PSMA-617 dans certains tissus sains (d'après le RCP)(56)

	Nombre de patients	Reins (dose absorbée en moyenne (Gy/GBq))	Glandes salivaires (dose absorbée en moyenne (Gy/GBq))	Moelle osseuse (dose absorbée en moyenne (Gy/GBq))
Kratochwil et al, 2016	4	0,75±0,19	1,48±0,37	0,03±0,01
Yadav et al, 2017a	26	0,991±0,312	1,244±0,268	0,048±0,059
Kabasakal et al, 2017	7	0,82±0,25	1,90±1,19	0,03±0,008
Delker et al, 2016	5	0,6±0,19	1,4±0,53	0,012±0,0524
Scarpa et al, 2017	10	0,600±0,362	0,498±0,146	0,042±0,028
Moyenne		0.75	1.30	0.032

Les études suivantes ont essayé de réduire la fixation au niveau des glandes salivaires pour palier à cette toxicité de différentes manières :

- Dans l'étude de *Mohan & al (EJNMMI, 2021)* (31), 10 patients ont reçu des aliments riches en sucres afin de solliciter les glandes salivaires 1 min avant l'injection de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA ainsi que 10 min après l'injection. Paradoxalement, les résultats montrent une augmentation de 7 à 9 % de la fixation dans les glandes salivaires, probablement expliqué par une augmentation de la vascularisation et donc une plus grosse captation vasculaire.
- Une seconde étude de *Kalidindi & al (EJNMMI, 2021)* (61), a utilisé dans leur méthode 4 souris nude athymiques portant des xénogreffes tumorales PC3-PIP (PSMA positif) ont reçu du [¹⁷⁷ Lu]-PSMA-617 ainsi que PSMA- 11 froid (sans radioactivité) et des études de biodistribution ont été réalisées à 1 h. L'injection des deux molécules a été faite au même moment. Les résultats ont montré une diminution de la fixation rénale de 95%, diminution de 89,5% dans les glandes salivaires mais aussi une diminution de 44.5% dans la tumeur principale.

- Enfin, le groupe *Afshar Oronieh & al (EJNMMI, 2017)* (62) a utilisé du jus de citron 5 fois par jour ainsi que des packs de glace le premier jour de traitement chez des patients recevant un traitement [¹³¹I]I-MIP-1095 (un inhibiteur radioiodé du PSMA) . Ils ont remis en question son efficacité à réduire l'absorption des glandes, ce qui était invérifiable en raison de l'absence de groupe témoin.

Les packs de glace appliqués à l'extérieur provoquent une vasoconstriction et réduire le flux sanguin, diminuant ainsi également l'administration de PSMA. Si le jus de citron n'excrète pas le PSMA hors de la glande, l'augmentation du flux sanguin qu'il produit pourrait confondre ou compenser toute protection que les packs de glace peuvent offrir.

PARTIE 2 : ETUDE RETROSPECTIVE

Le traitement par RIV ciblant le PSMA est en pleine évolution. Il est déjà utilisé comme AAC dans le traitement du CPRCm quel que soit le radioisotope (émetteur de particules β^- ($[^{177}\text{Lu}]\text{Lu}$) ou dans la littérature avec un émetteur de particules α ($[^{225}\text{Ac}]\text{Ac}$).

Bien que prometteuse, l'expression physiologique du PSMA dans les glandes salivaires est une réelle limite principalement en α -thérapie. En effet, chez les patients traités par $[^{225}\text{Ac}]\text{Ac}$ -PSMA, une toxicité de type xérostomie de haut grade (III et IV) est observée, diminuant significativement la qualité de vie des patients. Cette toxicité semble être dose-dépendante. Une posologie de $[^{225}\text{Ac}]\text{Ac}$ -PSMA trop faible diminue la captation tumorale, alors qu'une posologie plus élevée peut engendrer une toxicité salivaire de haut grade et par conséquent l'arrêt du traitement (63).

Dans la littérature, différentes stratégies ont déjà été étudiées. Ces méthodes montrent une réduction de l'absorption des glandes salivaires et de l'absorption tumorale de PSMA. Ces approches utilisent notamment le refroidissement local (79), le jus de citron, les vitamines, la toxine botulique (80), le monosodium glutamate ou le polyglutamate (64)

Nous avons donc supposé que la diminution de la fonction exocrine des glandes salivaires pourrait avoir un impact sur la captation d'un radiotracer diagnostique et par extension aux thérapies. Sur la base de la bibliographie, certaines pathologies ou traitements médicamenteux sont décrits comme pouvant induire une modification ou une diminution de l'activité des glandes salivaires, nous les avons identifiés dans le Tableau ci-dessous (Tableau 3).

Tableau 3 : Listes non exhaustives des pathologies et traitements médicamenteux impliquant une xérostomie

Pathologies	Médicaments
Syndrome de Gougerot-Sjögren	Bain de bouche
Diabète de type 2	Médicament antiparkinsonien
Hypothyroïdie	Antidépresseurs / Hypnotiques

Basé sur les résultats précédents, nous avons réalisé une étude rétrospective à partir de la cohorte de patient du Service de médecine nucléaire de l'Hôpital Nord (Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (APHM)) de Marseille, sur le lien entre les pathologies/molécules et la captation de $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ -PSMA.

1 LES PATHOLOGIES ET LA XEROSTOMIE

La bouche sèche ou xérostomie est courante et peut être reliée à plusieurs causes, notamment une maladie chronique, une radiothérapie impliquant les glandes salivaires et/ou à des traitements médicamenteux.

Sans les fonctions protectives de la salive : leur activité antimicrobienne, le contrôle du pH et l'élimination des débris alimentaires de la cavité buccale, le risque de développer une infection et des caries dentaires augmentent.

Plusieurs causes peuvent entraîner une réduction du flux salivaire. Certaines produisent une sécheresse réversible ou temporaire, tandis que d'autres entraînent des changements qui sont essentiellement permanents. Elle est fréquente dans le syndrome de Sjögren et peut survenir en cas d'infection par le VIH, un diabète incontrôlé, la maladie rénale chronique, la maladie d'Alzheimer, ...

1.1 La maladie de de Gougerot–Sjögren

1.1.1 Physiologie de la maladie et signes cliniques

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une maladie auto-immune qui touche essentiellement la femme de 50ans et est associé une triade clinique :

- Kérato-conjonctivite sèche avec xérophtalmie
- Xérostomie
- Maladie systémique (généralement une polyarthrite rhumatoïde, mais aussi un lupus érythémateux disséminé ou encore une cirrhose biliaire primitive, ...)

La maladie est fréquente : 0,1% à 0,4% de la population adulte soit environ 50 à 200 000 personnes en France (65).

Le syndrome de Gougerot-Sjögren s'exprime souvent par la triade douleur (articulaire et/ou musculaire), sécheresse (oculaire, buccale, cutanée, génitale ou bronchique) et fatigue qui sont souvent au premier plan clinique. Parfois, le signe ou le symptôme révélateur du syndrome de Gougerot-Sjögren est tout autre, mais c'est beaucoup plus rare : gonflement des glandes parotides, phénomène de Raynaud ou purpura.

1.1.2 Le lien avec la xérostomie

Ce syndrome se produit lorsque le système immunitaire attaque et détruit les glandes qui produisent des sécrétions dans l'organisme : les glandes salivaires et lacrymales.

Ce mécanisme de xérostomie s'explique via l'infiltration lymphocytes TCD4+ et certains lymphocytes B dans les glandes salivaires et lacrymales. En effet, les lymphocytes T produisent des cytokines inflammatoires (par exemple : IL-2, interféron gamma). Les cellules des canaux salivaires produisent des cytokines, qui détériorent finalement les canaux sécrétoires. Le tarissement de la sécrétion des glandes lacrymales entraîne la dessiccation de la cornée et de la conjonctive (kérato-conjonctivite sèche). L'infiltration lymphocytaire et la prolifération cellulaire intra canalaire entraînent le rétrécissement de leur lumière et, dans certains cas, la formation d'îlots cellulaires denses, les îlots myo-épithéliaux ; une atrophie de la glande peut en résulter. La sécheresse et une atrophie de la muqueuse ou de la sous-muqueuse digestive et une infiltration diffuse par des plasmocytes et des lymphocytes peuvent provoquer des symptômes (66).

Cependant dans notre cohorte de patient, aucun d'entre eux ne présentaient le syndrome de Gougerot-Sjögren.

1.2 Le diabète de type 2

Le diabète est une maladie chronique caractérisée par la présence d'un excès de glucose dans le sang. L'hyperglycémie prolongée du diabète expose à de nombreuses complications.

Le diabète de type 2 est le plus fréquent ($\geq 90\%$) et en forte progression. Cette progression est liée à l'évolution des modes de vie, surtout à une mauvaise alimentation et un manque d'activité physique. Le diabète type 2 est largement accessible à la prévention.

En France, en 2019, près de 4 millions de personnes sont identifiées comme diabétiques (I et II) par l'assurance maladie.

La stratégie nationale de santé 2018-2022 et le plan national Priorité prévention définissent le cadre de politique de prévention du diabète (67).

1.2.1 Physiologie et signes cliniques

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique dont les éléments physiopathologiques comprennent une résistance accrue des tissus périphériques (foie, muscles) à l'action de l'insuline, une insuffisance de sécrétion d'insuline

par les cellules β du pancréas, une sécrétion de glucagon inappropriée, ainsi qu'une diminution de l'effet des incrétines, hormones intestinales stimulant la sécrétion postprandiale de l'insuline (12).

De ce mécanisme physiologique en découle différents symptômes (68) : des atteintes micro-vasculaires (tel que des néphropathies, neuropathies, rétinopathies, ...) et des atteintes macro-vasculaires (tel que des cardiopathie, insuffisance rénale, accidents vasculaire cérébraux, ...).

1.2.2 Le lien avec la xérostomie

D'après la littérature, on observe que les patients diabétiques ont une diminution du flux salivaire dont les causes sont souvent indéterminées. Il est à noter que la diminution du flux salivaire n'est pas la seule responsable de la sensation de bouche sèche évoquée par les patients, la polyurie, la polydipsie ainsi que les désordres neurosensoriels présents chez les diabétiques pourraient être responsables de cette sensation.

Plusieurs études cliniques ont recherché l'impact du diabète sur la morphologie des glandes salivaires.

Les principaux facteurs mis en cause sont :

- Age, pathologie (81,82)
- Une pathologie mal contrôlée avec un déséquilibre des fluides corporels (71)
- La sialose du diabétique qui se caractérise par une modification de la morphologies des glandes salivaires induisant une altération de leur fonction (71)
- Une augmentation du glucose salivaire entraînant un déséquilibre des fluides corporels (71)

Les mécanismes physiopathologiques des atteintes salivaires chez les diabétiques de type 2 restent cependant peu décrits.

1.3 L'hypothyroïdie

On parle d'hypothyroïdie lorsque la glande thyroïde secrète une trop faible quantité d'hormones : la tri-iodothyronine (T3) et la thyroxine (T4). L'une des causes les plus fréquentes d'hypothyroïdie est la thyroïdite de Hashimoto (72). Cette pathologie est rarement congénitale, elle est le plus souvent acquise.

L'hypothyroïdie acquise apparaît au cours de la vie sous l'action de divers facteurs et causes. Si elle n'est pas détectée rapidement, ce sont alors les complications engendrées par la maladie elle-même qui la révèlent.

L'hypothyroïdie est le trouble de la thyroïde le plus fréquent. Elle est 3 fois plus répandue chez les femmes que chez les hommes, 4/1000 chez les femmes, < 1/1000 chez les hommes (73).

1.3.1 Physiologie et signes cliniques

La thyroïde est responsable de la synthèse des hormones suivantes : la tri-iodothyronine pour 20 %, de thyroxine pour 80 %, mais aussi de thyroglobuline.

L'iode est réparti dans différents tissus du corps où se elle se conjugue avec des peroxydases. Les glandes salivaires présentent des tissus ayant une grande affinité pour ce corps et l'iode est éliminé sous forme inorganique (74). Le déficit des hormones thyroïdiennes entraîne de nombreuses perturbations de ces voies métaboliques provoquant des symptômes d'hypométabolismes (asthénie, somnolence, hypothermie, troubles digestifs, ...), des atteintes cutanées et des phanères, des myxœdèmes cutanéomuqueux ainsi que des atteintes neuromusculaire (enraidissement, myalgies, ...).

1.3.2 Le lien avec la xérostomie

La détection précoce de la bouche sèche est essentielle pour préserver et promouvoir la santé systémique et bucco-dentaire (85). L'étude de *Jung & al (EJNMMI, Juin 2017)* a évalué la fonction salivaire et la xérostomie chez des patients hypothyroïdiens qui n'ont pas été impliqués dans le syndrome de Sjögren.

L'hypothyroïdie a été diagnostiquée chez 40 patients sur la base des résultats cliniques et des anticorps anti-thyroïde peroxydase (anti-TPO).

Le débit salivaire non stimulé était significativement plus faible dans le groupe des hypothyroïdiens. Le débit salivaire stimulé était plus faible dans le groupe des hypothyroïdiens, mais la différence n'était pas significative (75).

D'après l'étude de *Jung & al (Nucl Med Mol Imaging)*, le but était d'estimer la prévalence des maladies thyroïdiennes chez les sujets présentant des symptômes de xérostomie et d'évaluer l'efficacité de la scintigraphie des glandes salivaires dans la détection des maladies thyroïdiennes.

Cette étude a comporté 173 sujets (29 hommes et 144 femmes) qui présentaient des symptômes de xérostomie. Les fractions d'éjection dans les glandes parotides et sous-mandibulaires ont été calculées.

Il y avait des différences significatives dans les valeurs de fraction d'éjection des glandes parotides et sous-mandibulaires entre les patients atteints de maladies thyroïdiennes et ceux avec des diagnostics indéterminés.

En effet d'après cette étude, plus de la moitié des patients atteints de xérostomie présentaient une maladie thyroïdienne. La scintigraphie des glandes salivaires pourrait être la première modalité d'imagerie capable d'évaluer à la fois la fonction des glandes salivaires et l'état de la glande thyroïde chez les patients atteints de xérostomie.

2 LES MEDICAMENTS ET LA XEROSTOMIE

De très nombreux médicaments peuvent être responsables d'effet indésirable au niveau de la cavité buccale et à la xérostomie.

Les manifestations de ces effets sont très diverses et peuvent atteindre tous les tissus : muqueuses, glande salivaires, os, dents. Tous ces effets indésirables ne possèdent pas la même incidence ; on considère que les trois effets les plus fréquents sont la xérostomie, la dysgueusie et la stomatite.

Parmi l'ensemble des effets indésirables, la xérostomie est de loin le plus fréquente. Plus de 500 médicaments peuvent être responsables d'hypo-fonction salivaire, des médicaments décongestionnants, des diurétiques, des antiparkinsoniens, des antispasmodiques, des antihypertenseurs (Tableau 4) (76,77).

Le mécanisme principal de la xérostomie induite par les médicaments est une action anticholinergique ou sympathomimétique. C'est pourquoi la fréquence chez les patients traités pour une maladie hypertensive ou mentale.

Ci-dessous une liste non exhaustive de ces médicaments (Tableau 4).

Tableau 4 : Tableau non exhaustif des médicaments pouvant être à l'origine d'une sècheresse buccale (92)

Classes thérapeutiques	DCI de médicaments
Alpha-bloquants	Alfuzosine Tamusoline
Antispasmodiques urinaires	Oxybutinine
Médicaments psychiatrique et neurologique - Antidépresseurs	Duloxétine Mirtazapine Sertraline Fluoxétine Paroxétine Venlafaxine Clomipramine Miansérine
Antipsychotiques	Olanzapine Clozapine Tiapride Risperidone Lithium
Anxiolytiques	Buspirone Diazépam
Antiparkinsoniens	Trihexyphénidyle
Hypnotiques	Zopiclone
Sevrage tabagique	Bupropion
Antalgique	Tramadol - Nefopam Morphine Dihydrocodéine
Médicaments cardiovasculaire - antiarythmiques	Propafénone Disopyramide Amiloride
Diurétiques	Furosémide Hydrochlorothiazide

Médicaments gastro-intestinaux	Oméprazole Lansoprazole Sucralfate
Médicaments du système respiratoire	Triotropium bromure Ipratropium Cetirizine Loratadine
Immunostimulants	Interféron alpha
Médicaments dermatologiques	Isotrétinoïne

Parmi ces médicaments, les antiparkinsoniens entraînent une xérostomie, mais la Maladie de Parkinson est aussi un facteur la favorisant.

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente en France après la maladie d'Alzheimer. On estime que le nombre de malades a plus que doublé en France entre 1990 et 2015, essentiellement du fait du vieillissement de la population (78). C'est une dégénérescence progressive des neurones à dopamine au niveau cérébral, la dopamine étant un neurotransmetteur impliqué dans le contrôle de nombreuses fonctions comme les mouvements volontaires, la cognition, la motivation et les affects.

Nous avons ciblé à l'aide de la littérature différentes études cliniques qui ont recherché l'impact de la maladie de Parkinson sur les glandes salivaires.

Les principales causes sont :

- La stase salivaire due aux modifications physiopathologiques des GS entraînant une modification de la déglutition, sans augmentation significative de la quantité de salive excrétée.
- Et essentiellement médicamenteuse ; avec un déficit salivaire qui peut être secondaire aux traitements freinant l'action de l'acétylcholine (car les médicaments antiparkinsoniens sont dit à action anticholinergique) (79).

Les résultats de l'étude de **Barbé & al (Oral Dis, 2017)**, montre que la maladie de Parkinson (MP) affecte négativement la santé bucco-dentaire (79). Elle étudie la corrélation entre l'hyposalivation et son impact sur la qualité de vie liée à la santé bucco-dentaire.

Chez 87 % des patients parkinsoniens ont présenté une hyposalivation contre 50 % des témoins ($p = 0,001$), 50 % des patients atteints de MP ont signalé une xérostomie, et aucun des témoins ($p < 0,001$).

En effet, cette étude conclut que la moitié des patients atteints de MP ont signalé une xérostomie et sous-estimé leur statut xérostomique, avec une probabilité plus élevée que les témoins sains. Les patients atteints de MP souffraient d'une altération de la qualité de vie liée à la santé bucco dentaire.

3 ETUDE RETROSPECTIVE : PATIENTS ET METHODES

3.1 Matériels et Méthodes

3.1.1 Identification des patients de l'étude

3.1.1.1 Critères d'inclusions

Cette étude rétrospective regroupe tous les patients ayant passé un examen diagnostique TEP avec injection de [^{68}Ga]Ga-PSMA-11.

Ce radio-médicament nécessite une autorisation d'accès compassionnel accordée par l'Agence National de Sécurité du Médicament (ANSM) suivant les critères d'octroi ci-après (56) :

- Le patient devra être en récurrence biologique d'un cancer de la prostate traité initialement de façon radicale, avec ré-augmentation de la concentration sérique du PSA, pour lequel les résultats des examens cliniques, biologiques et d'imagerie comportant obligatoirement une TEP à la fluorocholine(^{18}F]F) ou à la fluciclovine (^{18}F]F) sont discordants ou tous négatifs et ne permettent pas de conclure sur la prise en charge du patient.
- Cet examen pourra se réaliser chez un patient pour lequel la radiothérapie vectorisée du cancer de la prostate par [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 ou [^{177}Lu]Lu-PSMA-1 est envisagée pour confirmer la surexpression du PSMA par les diverses lésions considérées comme cancéreuses, dont l'extension a été évaluée grâce à d'autres examens dont obligatoirement un TEP à la fluorocholine (^{18}F]F).

3.1.1.2 Critères non inclusions

Dans notre étude, les patients ayant subi une radiothérapie ont été exclus de l'étude, car la xérostomie en est une conséquence.

De plus, sur les 125 patients de notre cohorte de base, 39 ont été exclus. 30 patients ont été perdus de vue (pas de réponse à nos appels téléphoniques ni d'historique dans le dossier patient) et 9 patients sont décédés (Figure 15).

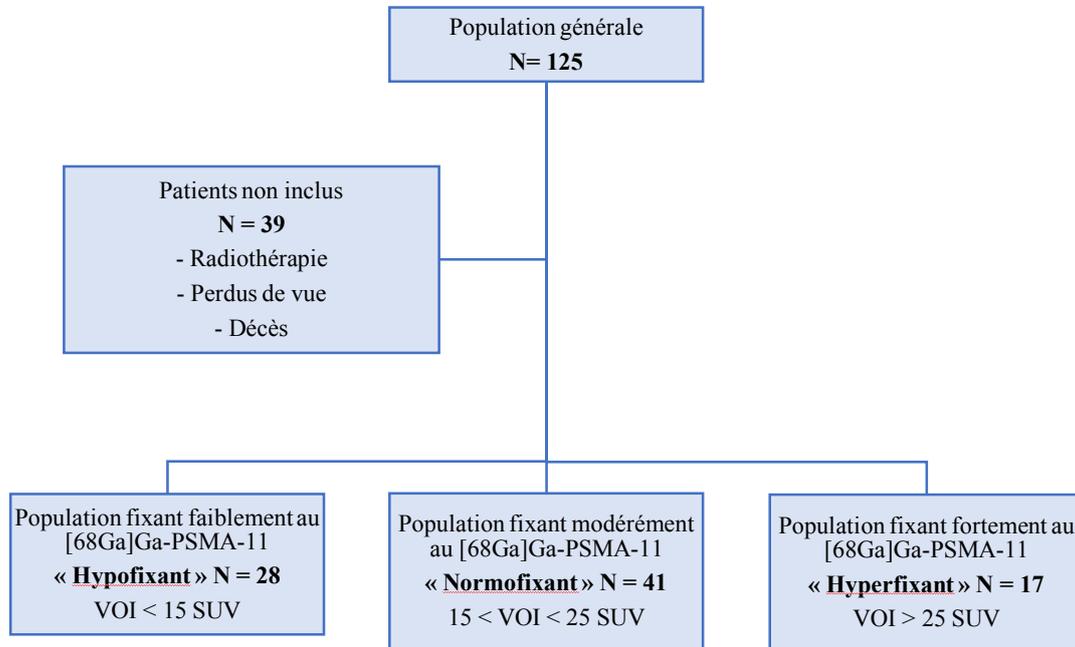


Figure 14 : Arborescence de la population générale de l'étude

3.1.2 Bilan Médicamenteux

Ce recueil de données consiste en une succession d'étapes permettant d'établir la liste complète et exhaustive des pathologies et des traitements pris par le patient.

La première étape est la recherche active d'information sur le patient pour constituer un bilan médicamenteux (BM). Ce dernier doit être le plus précis (nom, Dénomination Commune Internationale (DCI), dosage, posologie), et le plus exhaustif possible.

Plusieurs sources d'information ont été utilisées dont trois au minimum. Dans notre cas :

- Entretien téléphonique avec les patients
- Entretien avec la pharmacie d'officine (recensement des ordonnances du patient)
- Historique et dossier médical du patient informatisé

Un questionnaire téléphonique a été réalisé afin de « normer » une liste de questions à poser aux patients (Annexe 1).

Ce questionnaire a été réalisé par les internes en radiopharmacie et a été validé par radiopharmaciens du service. Ce dernier comporte différentes étapes :

- Dans un premier temps énoncer le but de notre appel, expliquer au patient notre étude et avoir son accord oral afin de poursuivre la suite de l'étude
- Dans un second temps, recenser toutes les données concernant notre cohorte de patient : pathologies chronique, prises médicamenteuses ainsi que d'autres éléments pouvant expliquer la différence de captation du [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 au niveau des glandes salivaires chez certains patients.

Les traitements non médicamenteux ont aussi été répertoriés.

Il est composé de 11 questions et s'articule de la manière suivante :

- Les questions 1 à 5 concernent les pathologies chroniques des patients et leurs traitements médicamenteux.
- Les questions 6 à 10 concernent leur automédication
- La question 11 nous permettra ensuite (avec le consentement oral du patient lors de notre appel) de recueillir toutes les informations en comparaison avec ses ordonnances en pharmacie d'officine.

3.1.3 Analyse des images TEP

Dans le résumé caractéristique du produit du [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11, l'injection de ce radio-traceur se fait par voie intraveineuse directe, avec un passage sous la caméra TEP/TDM entre 45 à 60 min après injection. La posologie recommandée par les guidelines de l'EANM et de la SNMMI est entre 1,8 à 2,2 MBq/kg.

En effet, dans notre étude la posologie moyenne de l'injection du radiotraceur est de 2,52 ($\pm 0,35$) MBq/kg.

L'imagerie a été réalisée avec une caméra TEP/TDM. Les paramètres de différentes modalités TEP et TDM sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Paramètres TEP-TDM utilisés

	Acquisition
TDM	Hélicoïdal/Axial Hélicoïdal Temps de rotation 0,5 sec Epaisseur de coupe 3,75 mm Largeur de collimation 37,5 mm Pitch 1,375 FOV Body Large Tension 100 kV
TEP	Durée du pas 2 min Nombre de pas 7 Chevauchement 25 % Algorithm Q.Clear Paramètre Q.Clear 1000 SharpIR Activé Matrice 256x256

Les glandes parotides et submandibulaires sont prédominantes en terme de sécrétion donc les plus touchées (80). Aussi nous n'envisagerons que l'étude des glandes salivaires parotides et submandibulaires droites et gauches, ces glandes salivaires sont notamment étudiées dans la majorité des études bibliographiques.

Des volumes d'intérêt en 3D (VOI) ont été réalisés autour des glandes salivaires grâce au logiciel d'interprétation Syngovia® (Siemens, Allemagne). L'ensemble des résultats est exprimé en SUV. On notera la formule du SUV :

$$\text{SUV} = \frac{\text{Concentration d'activité (kBq/mL)}}{\frac{\text{Dose injectée (kBq) présente au moment de l'examen}}{\text{Poinds du patient (g)}}}$$

On notera qu'un SUV = 1 se distribue de manière homogène dans l'organisme, et un SUV > 1 montre une hyperfixation.

Afin de savoir si la répartition de la dose au niveau des glandes salivaires a bien été homogène nous avons utilisé deux paramètres le SUV mean ou moyen et le SUV max (Figure 16).

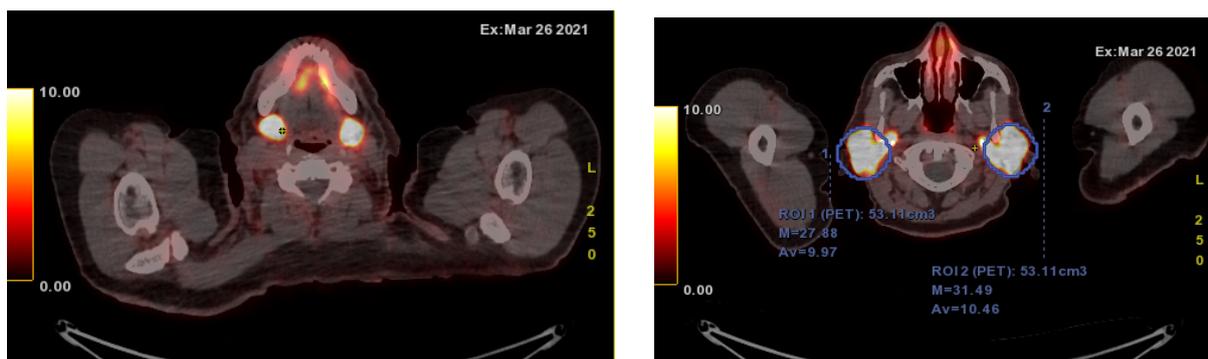


Figure 15 : Coupes transversales TEP-TDM des glandes submandibulaires à gauche et parotide à droite grâce au logiciel Syngovia®

3.1.4 Analyses statistiques

L'analyse statistique a été réalisée en utilisant GraphPadPrism 6 (GraphPad Software, CA). Les résultats sont présentés comme la moyenne \pm écart type. Les données quantitatives sont rendues sous formes d'effectifs, de moyenne et d'écart-type.

Les données sont comparées à l'aide du test de Student sur des populations non appariées ou test ANOVA lors de la comparaison quantitative sur plusieurs populations. Le seuil de significativité est fixé à une valeur de $p < 0,05$.

3.2 Résultats et analyses

3.2.1 Description de la population générale

La population étudiée est constituée de patients de sexe masculin qui sont atteints d'un cancer de la prostate en récurrence biologique, accueilli à l'Hôpital Nord de l'APHM à Marseille, dans le service de médecine nucléaire TEP/TDM afin de passer un examen diagnostique au $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$.

Cette étude rétrospective inclut les examens qui ont été réalisés entre mai 2019 et juillet 2020. Au total, 86 patients ont pu être interrogés grâce à un questionnaire identique (Annexe 1).

Ci-dessous, le Tableau 6 fait la description de notre population.

Tableau 6 : Description de la population générale de l'étude

	Tous patients conciliés (N= 86)
Age (années)	
Moyenne (Ecart-type)	66,6 (± 5,4)
Médiane	70
Etendue	56.0-85.0
Poids (kilogramme)	
Moyenne (Ecart-type)	85,8 (± 13,5)
Médiane	80
Etendue	57.0-130.0
Taux de PSA (ng/mL)	
Moyenne (Ecart-type)	3,8 (± 3,02)

Dans la population générale, 32 patients ne présentent aucune récurrence de cancer de la prostate visible à l'imagerie TEP, 36 présentent une récurrence de cancer prostatique à un stade non métastatique. Les données cliniques sont issues du dossier patient informatisé et des comptes rendus des images établis par les médecins nucléaires.

Les autres patients présentent une récurrence : tumeur primitive avec des métastases qui sont essentiellement osseuses (Tableau 7).

Tableau 7 : Classification des patients en fonction du nombre de tumeur à l'imagerie dans la population générale

	Tous patients conciliés (N= 86)
Nombre de tumeurs	
0 tumeurs	32
1 tumeur (tumeur primitive)	36
2 tumeurs	4
3 tumeurs	6
> 3 tumeurs	8

67% des patients n'ont pas de comorbidité ou pathologie chronique pouvant influencer la captation au niveau des glandes salivaires. De plus, 57% des patients prennent un ou plusieurs traitements médicamenteux pouvant modifier l'activité des glandes salivaires (Tableau 8).

On observe que 16% de la population étudiée utilise quotidiennement des bains de bouche.

Tableau 8 : Proportion de patient avec des facteurs pouvant influencer la captation salivaire dans la population générale

	n = 86
Patients avec comorbidités	N = 28 (33%)
Patients sans comorbidités	N = 58 (67%)
Patients avec traitements médicamenteux	N = 49 (57%)
Patient sans traitement médicamenteux	N = 37 (43%)

3.2.2 Description des trois sous populations

Après avoir quantifié les glandes salivaires pour tous les patients de notre population (Tableau 9) nous avons constaté que 2 populations extrêmes se distinguent :

- Une population de patient ayant une diminution de la captation du [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 au niveau des glandes parotides et submandibulaires, N = 28. Cette population sera appelée les « hypofixants ».
- Une population de patient ayant une augmentation de la captation du radiotracer au niveau des glandes parotides et sub-mandibulaire, N = 17. Cette population sera appelée les « hyperfixants ».

Enfin, nous pouvons en déduire une dernière population, que l'on nommera « normofixants », N = 41.

Un cut-off a été établi arbitrairement afin de distinguer les différentes populations :

- VOI max < 15 SUV → « hypofixants »
- VOI max comprises entre 15 et 25 SUV → « normofixants »
- VOI max > 25 SUV → « hyperfixants »

Tableau 9 : SUV max et moyen qui ont été réalisés autour des glandes salivaires servant à quantifier l'activité injectée.

	VOI max Σ Parotide (SUV)	VOI moy Σ Parotide (SUV)	VOI max ΣSub-mandibulaire (SUV)	VOI moy ΣSub-mandibulaire (SUV)
Hypofixant	26.2 ± 3.5	11.9 ± 2.4	25.0 ± 4.8	13.2 ± 3.1
Normofixant	41.5 ± 6.9	17.2 ± 3.7	43.5 ± 7.2	21.1 ± 4.1
Hyperfixant	58.7 ± 7.2	19.8 ± 1.7	62.1 ± 7.4	23.9 ± 5.8

Nous n'observons pas de différences significatives entre les glandes parotides et submandibulaires droites et gauches.

Par ailleurs, la posologie injectée est similaire pour les trois populations :

- 2,6 (± 0,4)MBq/kg pour les hypofixants
- 2,51(± 0,3)MBq/kg chez les normofixants
- 2,4 (± 0,3)MBq/kg chez les hyperfixants

Dans les 3 populations la dose injectée n'est pas corrélée au taux de fixation au niveau des glandes salivaires, le coefficient de corrélation est proche de 0 (r=0.05).

Les trois populations ont des caractéristiques comparables (Tableau 10). L'âge et le poids est significativement proche dans les trois populations.

Le taux de PSA est significativement plus élevé chez les patients hypofixants (p = 0.003)

Tableau 10 : Description des trois sous populations

	Hypofixant (n = 28)	Normofixant (n = 41)	Hyperfixant (n = 17)
Age (années)			
Moyenne (Ecart-type)	67.9 (±4.8)	70.1 (±6.1)	68.2 (±7.7)
Médiane	70	70	69
Etendue	60.0-82.0	85.0-59.0	82.0-53.0

	Hypofixant (n = 28)	Normofixant (n = 41)	Hyperfixant (n = 17)
Poids (kilogrammes)			
Moyenne (Ecart-type)	83.3 (\pm 7.6)	85.8 (\pm 12.2)	78.8 (\pm 8.3)
Médiane	81	78	80
Etendue	110.0 - 62.0	130.0 - 59.0	105.0 - 58.0
Taux de PSA (ng/mL)			
Moyenne (Ecart-type)	5,50 (\pm 4,87)	2,37 (\pm 2,34)	1,33 (\pm 1,21)

La captation des glandes salivaires en fonction du nombre de tumeurs chez les patients conciliés est différente en fonction des différentes populations (Tableau 11).

Une majorité de patients n'ayant pas de tumeur à l'imagerie ou alors une tumeur dans les trois populations.

Tableau 11 : Classification des patients en fonction du nombre de tumeur à l'imagerie dans les trois sous populations

	Hypofixant (N= 28)	Normofixant (N= 41)	Hyperfixant (N= 17)
Nombre de tumeurs			
0 tumeurs	N = 10 (36%)	N = 17 (41%)	N = 5 (29%)
1 tumeur (tumeur primitive)	N = 11 (39%)	N = 17 (41%)	N = 8 (47%)
2 tumeurs	N = 1 (4%)	N = 2 (5%)	N = 1 (6%)
3 tumeurs	N = 3 (11%)	N = 1 (2%)	N = 2 (12%)
+ de 3 tumeurs	N = 3 (11%)	N = 4 (10%)	N = 1 (6%)

Dans les sous populations, 60,7 % ont une pathologie chronique chez les patients qui fixent faiblement au [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 (Tableau 12).

En comparaison, la proportion de patients normofixants et hyperfixants polymédiqués était respectivement de 29,3% et 29,4% contre 71,4% chez les patients hypofixants.

De plus, chez ces mêmes patients 28,6% utilisent quotidiennement des bains de bouche contre 12,2% chez les normofixants et 5,9% chez les patients hyperfixants.

Dans les autres populations, la majorité des patients n'ont ni comorbidités, ni traitements médicamenteux, ni de prise de bains de bouche.

Tableau 12 : Proportion de patient avec des facteurs pouvant influencer la captation salivaire dans les trois sous populations

	Hypofixant (N= 28)	Normofixant (N= 41)	Hyperfixant (N= 17)
Patients avec comorbidités	N = 17 (60,7%)	N = 8 (19,5%)	N = 3 (17,6%)
Patients sans comorbidités	N = 11 (39,3%)	N = 33 (80,5%)	N = 14 (82,4%)
Patients avec traitements	N = 20 (71,4%)	N = 12 (29,3%)	N = 5 (29,4%)
Patients sans traitement	N = 8 (28,6%)	N = 29 (70,7%)	N = 12 (70,6%)
Patients utilisant des bains de bouche	N = 8 (28,6%)	N = 5 (12,2%)	N = 1 (5,9%)
Patient n'utilisant pas de bain de bouche	N = 20 (71,4%)	N = 36 (87,8%)	N = 16 (94,1%)

3.2.3 Lien avec les facteurs d'hypofixation

Dans cette étude, nous avons observé une différence de fixation du radiotracteur [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 au niveau des glandes salivaires en fonction des différentes populations. Cette différence de captation nous a permis de regrouper les patients en fonction de différents facteurs d'hypofixation que nous avons recensée dans notre étude bibliographique :

- Présence de pathologies chroniques entraînant une potentielle xérostomie
- Prise de médicaments pouvant entraîner une xérostomie ou effet de bouche sèche
- Utilisation de bain de bouche régulièrement par les patients

En effet, chez les patients normofixants, 30 % présente l'un de ces facteurs (Figure 17). En revanche pour les hypofixants (n=30), 70% des patients présentent des facteurs pouvant diminuer la fixation des GS et 31% des patients hyperfixants en présentent (n=39).

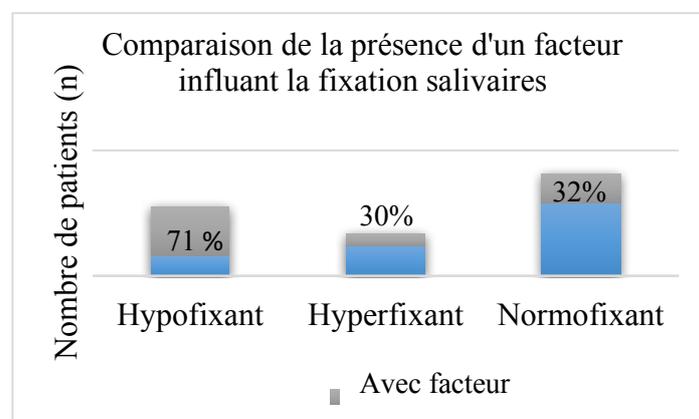


Figure 16 : Histogramme de comparaison entre les différents population et la présence d'un facteur influant la fixation de [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 au niveau des glandes salivaires

3.2.3.1 Pathologies

Dans la population générale de notre étude, nous avons comparé les quantifications faites sur les glandes salivaires parotidiennes et submandibulaires en fonction de la présence ou non de pathologies chroniques connues chez les patients.

A la suite du questionnaire téléphonique, les patients nous ont informés de plusieurs pathologies (Tableau 13).

Tableau 13 : Détail des pathologies rencontrées dans la cohorte de patient

Pathologies	N
Hypertension artérielle	29 (39%)
Diabète de type 2	16 (22%)
Anxiété	8 (11%)
Trouble du sommeil	8 (11%)
Glaucome	4 (6%)
Dépression	4 (6%)
Hypothyroïdie	3 (4%)
Maladie de Parkinson	1 (≈1%)

Indépendamment des trois sous-groupes constitués précédemment, les patients ayant une comorbidité ou plus, présente des niveaux de fixations moins élevées.

Nous pouvons remarquer une nette différence significative de captation salivaire entre les patients ayant une pathologie chronique et les patients sains (Tableau 14).

Tableau 14 : Comparaison des populations avec et sans comorbidités

VOI des glandes salivaires	Pop sans comorbidité (N = 26)	Pop avec comorbidités (N = 60)	p	% Δ
	$\mu \pm \sigma$ SUV	$\mu \pm \sigma$ SUV		
Parotides	[44.6 ± 13.5]	[32.9 ± 11.5]	*** (0.0002)	26%
Submandibulaires	[45.2 ± 14.1]	[34.4 ± 14.2]	*** (0.0002)	24%
Parotides + Submandibulaires	[89.8 ± 25.4]	[67.4 ± 24.4]	*** (0.0003)	25%

Nous pouvons remarquer une nette différence significative de captation salivaire entre les patients ayant une pathologie chronique et les patients sains.

Nous avons ciblé à partir de la littérature que le diabète de type 2 influé sur la composition des glandes salivaire (Tableau 15).

Le taux de captation salivaire chez ces patients diabétique a été comparé avec les autres patients. En effet, nous pouvons remarquer une différence significative de captation salivaire pour les sub-mandibulaires (p=0,04) et une tendance à l'être pour les parotides (p=0,09).

Tableau 15 : Comparaison des patients diabétiques et leur contrôle

VOI des glandes salivaires	Pop non diabétique (N = 14) $\mu \pm \sigma$ SUV	Pop diabétique (N = 72) $\mu \pm \sigma$ SUV	p	% Δ
Parotides	[41.5 \pm 13.9]	[34.6 \pm 12.8]	ns (0.09)	17%
Submandibulaires	[43.1 \pm 12.6]	[33.8 \pm 12.6]	* (0.03)	22%
Parotides + Submandibulaires	[84.5 \pm 26.7]	[68.4 \pm 24.4]	* (0.04)	16%

3.2.3.2 Traitements médicamenteux

Dans la population générale, nous avons comparé les quantifications faites sur les glandes salivaires parotidiennes et submandibulaires en fonction de la présence ou non de traitements médicamenteux connus chez les patients après recueil du bilan médicamenteux.

En effet, dans le tableau 16 sont recensés tous les traitements médicamenteux chez les patients de notre étude :

Tableau 16 : Détails des traitements médicamenteux dans la cohorte de patient

Médicaments	N
Antihypertenseur	35 (27%)
Hypocholestérolémiant	18 (14%)
Anticoagulant	17 (13%)

Inhibiteur de la Pompe à Proton (IPP)	14 (11%)
Bain de bouche	14 (11%)
Anti diabétique oraux (ADO)	11 (8%)
Antalgique	10 (8%)
Anxiolytique / Hypnotique	8 (6%)
Insuline	5 (4%)
Anticholinergique	5 (4%)
Anti-glaucomeux	4 (3%)
Anti-thyroïdien	3 (2%)
Bronchodilatateur	2 (2%)

En prenant pour support les résultats trouvés dans la littérature, seuls les médicaments apparaissant plus de 5 fois ont été retenus (anti-hypertenseur, hypocholestérolémiant, anticoagulant, IPP, ADO, Antalgique, anxiolytique, hypnotique et bain de bouche).

La classe thérapeutique des antihypertenseurs représente 27% des traitements médicamenteux. Nous pouvons observer une diversité dans cette classe thérapeutique avec la prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), des sartans, des inhibiteurs calciques (IC), des β -bloquants et des α -bloquants.

Une différence significative de captation de [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 a été observée entre la population prenant des antihypertenseurs et la population ne prenant pas d'antihypertenseur ($p_{P+SM} = 0.016$) (Tableau 17).

Tableau 17 : Comparaison des patients sous antihypertenseurs et leur contrôle

VOI des glandes salivaires	Pop sans prise d'anti-hypertenseur (N = 71)	Pop avec prise d'anti-hypertenseur (N = 15)	p	%Δ
	$\mu \pm \sigma\text{SUV}$	$\mu \pm \sigma\text{SUV}$		
Parotides	[44,1±9,2]	[48,5±11,6]	ns (0.06)	-10%
Submandibulaires	[45,4±9,9]	[37,7±11,4]	* (0.01)	17%
Parotides + Submandibulaires	[89,4±18,1]	[76,2±22,1]	* (0.02)	15%

De nombreux médicaments peuvent être responsables d'effets indésirables au niveau de la cavité buccale. Les antidépresseurs, hypnotiques et anxiolytiques favorisent l'hyposialie. Nous avons comparé les captations des glandes salivaires parotidiennes et submandibulaires en fonction de la prise d'anxiolytiques et d'hypnotiques confondue (Tableau 18). Nous pouvons remarquer qu'il n'y a aucune différence significative entre les populations mais l'effectif réduit de n = 3 patients nous empêchent de porter un jugement. Il faudrait inclure plus de patient pour en tirer une conclusion.

Tableau 18 : Comparaison des patients sous anxiolytiques/hypnotiques et leur contrôle

VOI des glandes salivaires	Pop sans prise d'anxiolytique/hypnotique (N = 83) $\mu \pm \sigma$ SUV	Pop sous anxiolytique et/ou hypnotiques (N = 3) $\mu \pm \sigma$ SUV	p	%Δ
Parotides	[39,9 ± 13.5]	[46,2 ± 3,4]	ns (0.4)	-16%
Submandibulaires	[41,1 ± 14,9]	[48,6 ± 21,5]	ns (0.4)	-18%
Parotides + Submandibulaires	[81,1 ± 26.7]	[94,8 ± 22,8]	ns (0.3)	-17%

Une diversité au niveau de la prise de bains de bouche a été retenue. La composition des bains de bouche a été étudiée (Tableau 19) :

Tableau 19 : Composition des différents bains de bouche utilisés (en gras les composés ayant une action vasoconstrictrices)

Nom :	Composition principale :
Eludril®	Chlorhexidine, Gluconate solution, Chlorobutanol, Hémihydrate
Listerine®	Alcool, Sorbitol, Acide benzoïque, Saccharine sodique, Eucalyptol, Salicylate de méthyl, Thymol, Menthol , Benzoate de sodium
Hextril®	Polysorbate 80, Acide citrique monohydrate, Saccharine sodique, Calcium édétate de sodium, Sodiumhydroxyde, Menthol

Paroex®	Menthol , anéthol, eucalyptol, Menthone, Acétate de menthyle, Menthol racémique, propylène glycol, triacétine, Ethanol
Signal Bio®	Menthol , Citrate de sodium, Arômes, Benzoate de sodium, Acide citrique, Acide lactique, Sorbate de potassium
Meridol®	Propylène glycol, Zinc lactate, Arômes, Saccharine sodique, Acide hydrochlorique, Xylitol
Colgate®	Glycerine, Propylene glycol, Sorbitol, Menthol , Saccharine sodique, Poloxamer 407, Arômes, Sucralose, Sorbate de potassium
Sanogyl®	Glycerine, Eucalyptol, Phosphate de sodium, Citrate de potassium, Benzoate de sodium, Saccharine sodique, Limonene, Menthol

Dans la majorité des compositions des bains de bouche, le menthol est présent. Dans la littérature, le menthol est décrit comme pouvant diminuer la perfusion ce qui pourrait être attribué à la vasoconstriction à médiation sympathique (81). De plus, le menthol est utilisé en huile essentielle en aromathérapie et phytothérapie dans le domaine de la rhumatologie pour son effet de vasoconstriction dans la douleur afin de diminuer l'inflammation.

Dans un premier temps, nous avons comparé les quantifications faites sur les glandes salivaires parotidiennes et submandibulaires en fonction de l'utilisation régulière d'un bain de bouche. En effet, nous pouvons remarquer une différence significative de captation salivaire (Tableau 20).

Une diminution significative de la captation de [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 au niveau des glandes parotidiennes chez les patients prenant des bains de bouche le matin de l'examen TEP. La captation du radiopharmaceutique n'est pas significativement différentes pour les glandes submandibulaires, mais a une tendance à l'être (p = 0,1104).

Tableau 20 : Comparaison des patients prenant des bains de bouche ou non

VOI des glandes salivaires	Pop sans bain de bouche (N = 71) $\mu \pm \sigma$ SUV	Pop avec bain de bouche (N = 15) $\mu \pm \sigma$ SUV	p	% Δ
Parotides	[42.6 \pm 14.1]	[33.6 \pm 10.9]	* (0.02)	21%
Submandibulaires	[42.9 \pm 14.9]	[36.1 \pm 15.1]	ns (0.1)	16%
Parotides + Submandibulaires	[85.6 \pm 27.1]	[69.7 \pm 24.1]	* (0.04)	19%

Dans la population des hypofixants (VOI < 15), 21 patients ont des pathologies chroniques et 6 patients utilisent un bain de bouche régulièrement pouvant entraîner une xérostomie.

On observe une différence significative (p=0.0012, p=0.0103) entre les deux populations concernant à la fois la prise de bain de bouche et la présence de comorbidités. Cependant cette différence ne s'observe qu'au niveau des glandes parotides et est tendancielle au niveau des submandibulaires.

Nous pouvons émettre l'hypothèse que l'association de ces deux facteurs entraîne une hypofixation plus marquée. En effet tous les patients hypofixants qui utilisent des bains de bouches ont aussi des pathologies chroniques ou traitement médicamenteux.

DISCUSSION – CONCLUSION

Au cours de cette étude, nous avons mis en évidence que certaines pathologies ou molécules ont potentiellement un effet sur la captation du [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 notamment dans l'alpha thérapie. La diminution de la toxicité salivaire liée à la RIV-PSMA est un enjeu majeur pour son développement. La fréquence des effets indésirables est de l'ordre de 30% dans le cadre de thérapie basée sur le [^{177}Lu]Lu (56). Ce sont généralement des effets secondaires de bas grade (grade I-II) qui sont contrôlés à l'aide substituts salivaires. En revanche l'utilisation de l' [^{225}Ac]Ac-PSMA-617 est plus toxique provoquant des xérostomies de grade III et IV et dans environ 10% l'arrêt du traitement (63).

Le développement de traceurs moins affins pour les glandes salivaires, des schémas d'administration, des posologies personnalisées, le développement de molécules bloquant la fixation du PSMA peuvent être des pistes intéressantes dans la prévention des toxicités des glandes salivaires.

Les résultats de notre étude nous montrent que la population est homogène au niveau de l'âge et du poids des patients. 79% des patients ont soit une récurrence du cancer de la prostate à l'imagerie soit une récurrence avec un point d'hyperfixation.

On peut observer aussi que seulement 33% des patients ont des comorbidités, *a contrario* 57% ont des traitements médicamenteux ou prise de traitements en vente libre tel que la cétirizine pour des épisodes allergiques.

Suite à la quantification des glandes salivaires parotides et submandibulaires droites et gauches, on constate que trois sous populations se distinguent : une population fixant faiblement au [^{68}Ga]Ga-PSMA-11, une modérément et une hyperfixante.

Les facteurs pouvant influencer sur cette différence de captation salivaires ont été étudié et les populations ont été comparées entre elles.

La présence de pathologies, prise médicamenteuse et utilisation de bain de bouche semblent être des facteurs d'hypofixation salivaires. De plus nous remarquons que les patients qui ont à la fois des pathologies chroniques et qui utilisent quotidiennement des bains de bouches représentent la majorité de notre population d'hypofixants. Nous pouvons émettre l'hypothèse qu'il existerait une synergie d'action entre l'accumulation des différents facteurs.

En effet, dans le tableau 14, les populations regroupant plusieurs facteurs pouvant influencer la fixation des glandes salivaires connaissent une différence significative par rapport à son contrôle.

Dans la littérature, l'une des stratégies utilisées à été mis en place par l'équipe de *R. P. Baum & al*, montrant qu'après une injection locale de 80 unités de toxine botulique A dans la glande parotide droite chez un patient, on observe une diminution de la SUV_{mean} de 64% (82). En comparaison avec l'injection de toxine botulique A, les médicaments anxiolytiques et hypnotiques ont aussi cet effet anticholinergique. Cependant, l'effectif trop faible de notre population prenant un traitement anxiolytique ou hypnotique ne permet pas de conclure sur l'impact des molécules sur la captation du $[^{68}Ga]Ga-PSMA-11$ par les glandes salivaires. Un effet anti cholinergique léger est retrouvé dans le mécanisme d'action des antihypertenseurs. De plus, lors de la comparaison des deux populations avec et sans prises d'antihypertenseur nous observons une diminution de la SUV_{mean} de 15% au niveau des parotides + submandibulaires et donc une hypofixation au niveau de la captation du $[^{68}Ga]Ga-PSMA-11$ (Tableau 17).

De plus, une seconde stratégie est le refroidissement local avec des poches de glaces placées au niveau des glandes parotides. Cette stratégie a pour intention de réduire la perfusion des glandes salivaires et donc de réduire le passage du radio-ligand. Cette technique est la plus simple et tente d'obtenir une réduction transitoire du radiotracteur (de 30 min avant la perfusion à 2h après la perfusion de radiopharmaceutique). *Van Kalmthout & al* (83) ont montré des différences significatives de SUV_{max} entre la glande parotide refroidie et non refroidie (SUV_{max} : 11.12 ± 3.71 contre 12.69 ± 3.75 ; $p = 0.002$). Elle peut être comparé à l'utilisation des bains de bouche dans notre étude qui a relevé des différences significatives de SUV_{max} entre les glandes parotides + submandibulaires droites et gauches (SUV_{max} : 69.7 ± 24.1 contre 85.6 ± 27.1 ; $p = 0.04$). Cette prise de bains de bouche pourrait porter potentiellement une action vasoconstrictrice et diminuer la captation de $[^{68}Ga]Ga-PSMA-11$. Une des limites étant la grande diversité de spécialité de bain de bouche ne permettant pas de cibler une molécule en particulier pouvant être responsable de cet effet vasoconstricteur et de la diminution de la captation des glandes salivaires.

En effet, notre étude comporte de multiples limites. La principale est liée à la durée et donc à l'effectif total de patients inclus.

De plus, dans certains cas la physiopathologie seule ou la prise des médicaments de cette même pathologie peut entraîner une hypofixation. Puisqu'une bonne observance des traitements n'est, à ce stade, pas mesurable nous ne pouvons pas dissocier ces deux paramètres.

En conclusion, ce travail a permis de comparer les résultats de notre étude avec certaines approches de protection des glandes salivaires. En effet, différents facteurs ont été décrits comme ayant un impact sur la modification de captation du radioligand : [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11. La connaissance de ces différents facteurs permettrait d'optimiser la prise en charge des patients sous RIV-PSMA afin de diminuer la captation du traceur.

ANNEXE 1

Conciliation médicamenteuse PSMA – Fiche appel téléphonique

Nom :
Prénom :

Date de l'appel :
Date de l'examen :
Dose injectée :

Appel :

« Bonjour, Vous êtes bien Mr ... (Puis-je parler à ... svp)

Je suis interne dans le service de Médecine Nucléaire en radiopharmacie à l'Hôpital **Nord** et il nous faudrait certaines informations afin de rechercher d'éventuelle modification d'un examen que vous avait fait dans notre service en fonction des pathologies et médicaments. Par rapport au TEP SCAN PSMA que vous avait eu dans notre service. Est-ce que vous avez le temps pour répondre à quelques questions svp ?

Donc, vous aviez fait un TEP SCAN PSMA le .../.../... dans le cadre du suivi de votre pathologie prostatique. (Sinon quand pourrais-je vous rappeler sans vous déranger) »

1	Avez-vous des pathologies chroniques particulières (hypertension, diabète, maladie de Parkinson, asthme) ?		
2	Souffrez-vous de dépression, anxiété, du mal à dormir ?		
3	Avez-vous des allergies particulières ?		
4	Quels sont vos traitements actuellement ?	Médicaments	Fréquence de prise
	Avez-vous des collyres ?		
	Des médicaments contre des allergies ?		
	Des injections que vous fait l'infirmière, si vous en avez une ?		
5	Vous preniez le même traitement lors de votre examen ? ou bien a-t-il changé ?		
6	Faites-vous de l'automédication ? Laxatifs ? Des plantes ? Du millepertuis ?		
7	Si oui, occasionnellement ? Fréquemment ?		
8	Si vous devez me qualifier votre régime alimentaire ? épicé ? végétarien ? gras ? ...		
8	Etes-vous fumeur ? Si oui, fréquence ?		
9	Quelle est votre consommation de boissons alcoolisées ?		
10	Est-ce que vous utilisez un bain de bouche en particulier ? et à quelle fréquence ?		
11	Dans quelle officine prenez-vous habituellement vos médicaments ? Autorisez nous à les contacter pour récupérer vos ordonnances		

Merci pour tous ces renseignements.

Appel réalisé par :
Fonction :

Signature :

BIBLIOGRAPHIE

1. Le cancer de la prostate - Les cancers les plus fréquents [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate>
2. Nouveaux radionucléides en médecine nucléaire pour des actes à visées diagnostique, ou thérapeutique [Internet]. Disponible sur: https://www.irsn.fr/FR/expertise/rapports_expertise/radioprotection-homme/Pages/Nouveaux-radionucléides-médecine-nucléaire-pour-actes-diagnostique-ou-therapeutique.aspx#.Yvzi9nZBzIU
3. Qu'est-ce que le cancer de la prostate? | Société canadienne du cancer [Internet]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/prostate/what-is-prostate-cancer>
4. Biologie moléculaire de la prostate normale et pathologique - EM consulte [Internet]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/281389/biologie-moléculaire-de-la-prostate-normale-et-pat>
5. Tostain J, Rossi D, Martin PM. Physiologie des androgènes chez l'homme adulte. :50.
6. Le cancer de la prostate - Les cancers les plus fréquents [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate>
7. Rapport d'orientation - Cancer de la prostate. :80.
8. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol*. 2012;4:1- 11.
9. Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, et al. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juill 2010;28(21):3457- 62.
10. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*. janv 2014;65(1):124- 37.
11. Masson E. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer de la prostate [Internet]. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1094968/recommandations-en-onco-urologie-2016-2018-du-ccaf>
12. Wolf AMD, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin*. avr 2010;60(2):70- 98.
13. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*. sept 2008;54(3):581- 8.

14. Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) de populations d'hommes à haut risque ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1238318/fr/cancer-de-la-prostate-identification-des-facteurs-de-risque-et-pertinence-d-un-depistage-par-dosage-de-l-antigene-specifique-de-la-prostate-psa-de-populations-d-hommes-a-haut-risque
15. Diagnostic d'un cancer de la prostate - Cancer de la prostate [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Diagnostic-et-bilan-initial>
16. Cancer de la prostate : Dépistage et Diagnostic [Internet]. Prostate. Disponible sur: <https://www.prostate.fr/cancer-de-la-prostate/depistage-diagnostic/>
17. Grosclaude P, Belot A, Daubisse Marliac L, Remontet L, Leone N, Bossard N, et al. [Prostate cancer incidence and mortality trends in France from 1980 to 2011]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. juill 2015;25(9):536- 42.
18. Cancer de la prostate : Définition, Symptômes, Traitements | Carenity [Internet]. Disponible sur: <https://www.carenity.com/infos-maladie/cancer-de-la-prostate-142>
19. L'évolution du système de stadification du cancer TNM : une composante essentielle des soins contre le cancer - PMC [Internet]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1329448/>
20. Rud E, Baco E, Klotz D, Rennesund K, Svindland A, Berge V, et al. Does preoperative magnetic resonance imaging reduce the rate of positive surgical margins at radical prostatectomy in a randomised clinical trial? *Eur Urol*. sept 2015;68(3):487- 96.
21. Active surveillance for prostate cancer: a review - PubMed [Internet]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20425623/>
22. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int*. avr 2005;95(6):751- 6.
23. Pierorazio PM, Guzzo TJ, Han M, Bivalacqua TJ, Epstein JI, Schaeffer EM, et al. Long-term survival after radical prostatectomy for men with high Gleason sum in pathologic specimen. *Urology*. sept 2010;76(3):715- 21.
24. Background for the proposal of SIOG guidelines for the management of prostate cancer in senior adults [Internet]. Disponible sur: <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-92c143d0-230c-354e-9da2-c91974677ea3>
25. Effets indésirables possibles - Chirurgie : la prostatectomie totale [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Chirurgie-la-prostatectomie-totale/Effets-indesirables-possibles>
26. Ganswindt U, Stenzl A, Bamberg M, Belka C. Adjuvant radiotherapy for patients with locally advanced prostate cancer--a new standard? *Eur Urol*. sept 2008;54(3):528- 42.

27. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 oct 2006;(4):CD006019.
28. Gross E. Radiothérapie conformationnelle du cancer de prostate. *Prog En Urol.* nov 2011;21(11):801- 7.
29. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 14 juill 2011;365(2):107- 18.
30. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA.* 23 janv 2008;299(3):289- 95.
31. Mohan V, Bruin NM, van de Kamer JB, Sonke JJ, Vogel WV. The effect of eating on the uptake of PSMA ligands in the salivary glands. *EJNMMI Res.* déc 2021;11(1):95.
32. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology.* 20 déc 2000;56(6):1021- 4.
33. Pinsky L, Trifiro M, Kaufman M, Beitel LK, Mhatre A, Kazemi-Esfarjani P, et al. Androgen resistance due to mutation of the androgen receptor. *Clin Investig Med Med Clin Exp.* oct 1992;15(5):456- 72.
34. Bublely GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology.* août 2001;58(2 Suppl 1):5- 9.
35. N-9-Zoom-Recherche-clinique-fevrier-2015.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.cario-sante.fr/wp-content/uploads/2016/01/N-9-Zoom-Recherche-clinique-fevrier-2015.pdf>
36. Lepor H, Shore ND. LHRH Agonists for the Treatment of Prostate Cancer: 2012. *Rev Urol.* 2012;14(1- 2):1- 12.
37. Carter NJ, Keam SJ. Degarelix: a review of its use in patients with prostate cancer. *Drugs.* avr 2014;74(6):699- 712.
38. Kunath F, Grobe HR, Rücker G, Motschall E, Antes G, Dahm P, et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 30 juin 2014;(6):CD009266.
39. Estrogens and Their Receptors in Prostate Cancer: Therapeutic Implications - PMC [Internet]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5778111/>
40. Saad F, Sternberg CN, Mulders PFA, Niepel D, Tombal BF. The role of bisphosphonates or denosumab in light of the availability of new therapies for prostate cancer. *Cancer Treat Rev.* juill 2018;68:25- 37.

41. Scott LJ. Abiraterone Acetate: A Review in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Drugs*. sept 2017;77(14):1565- 76.
42. Keating GM. Enzalutamide: a review of its use in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer. *Drugs Aging*. mars 2015;32(3):243- 9.
43. Dans quels cas ? - Chimiothérapie [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Chimiotherapie/Dans-quels-cas>
44. Endoradiothérapie avec des peptides - statut et développement futur - PubMed [Internet]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18288982/>
45. Update on radionuclide therapy in oncology - PMC [Internet]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5754838/>
46. endolucinbeta-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/endolucinbeta-epar-product-information_fr.pdf
47. Scheinberg DA, McDevitt MR. Actinium-225 in targeted alpha-particle therapeutic applications. *Curr Radiopharm*. oct 2011;4(4):306- 20.
48. Ross JS, Sheehan CE, Fisher HAG, Kaufman RP, Kaur P, Gray K, et al. Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 déc 2003;9(17):6357- 62.
49. Pinto JT, Suffoletto BP, Berzin TM, Qiao CH, Lin S, Tong WP, et al. Prostate-specific membrane antigen: a novel folate hydrolase in human prostatic carcinoma cells. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. sept 1996;2(9):1445- 51.
50. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer - PubMed [Internet]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14755683/>
51. Tagawa ST, Milowsky MI, Morris M, Vallabhajosula S, Christos P, Akhtar NH, et al. Phase II study of Lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 sept 2013;19(18):5182- 91.
52. structure du psma urée – Recherche Google [Internet]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=structure+du+psma+ur%C3%A9e&tbm=isch&ved=2ahUKEwilkfal9sH5AhUNYRoKHVI1AFwQ2-cCegQIABAA&oq=structure+du+psma+ur%C3%A9e&gs_lcp=CgNpbWcQA1CQBFjFcmDGDGgAcAB4AIABOIgBtgKSAQE2mAEAoAEBqgELZ3dzLXdpei1pbWfAAQE&s_client=img&ei=4Jr2YqWhJI3CadLqgOAF&bih=689&biw=1366#imgrc=UpA7hwmZHZl8FM
53. Référentiel des ATU nominatives - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Disponible sur:

[https://archiveansm.integra.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/\(offset\)/4](https://archiveansm.integra.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/(offset)/4)

54. von Eyben FE, Picchio M, von Eyben R, Rhee H, Bauman G. 68Ga-Labeled Prostate-specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. sept 2018;4(5):686- 93.
55. Étude de phase 3 du 177Lu-PSMA-617 dans le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) (VISION) - ScienceDirect [Internet]. Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928125822000067#!>
56. ATU/RTU - [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 - ANSM [Internet]. Disponible sur:
<https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/177lu-lu-psma-617-solution-injectable-pour-perfusion>
57. 225Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer - PubMed [Internet]. Disponible sur:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27390158/>
58. Immune Checkpoint Therapies in Prostate Cancer - PMC [Internet]. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4847149/>
59. Étude de phase II randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo sur le tivantinib chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC) asymptomatique ou peu symptomatique - PubMed [Internet]. Disponible sur:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30083962/>
60. Sensitivity of Salivary Glands to Radiation - PMC [Internet]. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2882712/>
61. A simple strategy to reduce the salivary gland and kidney uptake of PSMA targeting small molecule radiopharmaceuticals | bioRxiv [Internet]. Disponible sur:
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.07.24.220277v1.full>
62. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Zechmann C, Armor T, Mier W, Spohn F, et al. Repeated PSMA-targeting radioligand therapy of metastatic prostate cancer with 131I-MIP-1095. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juin 2017;44(6):950- 9.
63. Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, Benešová M, Bronzel M, Afshar-Oromieh A, et al. PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with 177Lu-Labeled PSMA-617. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. août 2016;57(8):1170- 6.
64. Paganelli G, Sarnelli A, Severi S, Sansovini M, Belli ML, Monti M, et al. Dosimetry and safety of 177Lu PSMA-617 along with polyglutamate parotid gland protector: preliminary results in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. déc 2020;47(13):3008- 17.

65. patients Le syndrome de Gougerot-Sjögren [Internet]. Disponible sur: https://www.chu-nimes.fr/federation_maladies_dysimmunitaires/patients-le-syndrome-de-gougerot-sjogren.html
66. Baer AN, Walitt B. Sjögren Syndrome and Other Causes of Sicca in Older Adults. *Rheum Dis Clin North Am.* août 2018;44(3):419- 36.
67. Diabète - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/article/diabete>
68. diabete_type_2.2010df.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/documents/infos_soignants/diabete_type_2.2010df.pdf
69. Fornari CB, Bergonci D, Stein CB, Agostini BA, Rigo L. Prevalence of xerostomia and its association with systemic diseases and medications in the elderly: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J Rev Paul Med.* août 2021;139(4):380- 7.
70. Carramolino-Cuéllar E, Lauritano D, Silvestre FJ, Carinci F, Lucchese A, Silvestre-Rangil J. Salivary flow and xerostomia in patients with type 2 diabetes. *J Oral Pathol Med.* 2018;47(5):526- 30.
71. Alteraciones salivares en pacientes con diabetes tipo 2 [Internet]. Disponible sur: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-69462006000400003
72. Thèse PSMA 68Ga-PSMA-11, NOUVEAU TRACEUR TEP POUR L'IMAGERIE DU CANCER DE LA PROSTATE.pdf.
73. Comprendre l'hypothyroïdie [Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/bouches-du-rhone/assure/sante/themes/hypothyroidie/comprendre-hypothyroidie>
74. Maladies [Internet]. Institut d'Explorations Fonctionnelles des Glandes Salivaires. Disponible sur: <http://www.glandesalivaires.com/maladies-des-glandes-salivaires/>
75. Jung JH, Lee CH, Son SH, Jeong JH, Jeong SY, Lee SW, et al. High Prevalence of Thyroid Disease and Role of Salivary Gland Scintigraphy in Patients with Xerostomia. *Nucl Med Mol Imaging.* juin 2017;51(2):169- 77.
76. Medicaments-repercussionBD_050215.pdf [Internet]. Disponible sur: http://www.ufsbd.fr/wp-content/uploads/2015/02/Medicaments-repercussionBD_050215.pdf
77. Les causes et la prévention de la sécheresse buccale [Internet]. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/bouche-dents/bouche-seche/causes.html>
78. Comprendre la maladie de Parkinson | France Parkinson [Internet]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/la-maladie/presentation-maladie-parkinson/>
79. Barbe AG, Heinzler A, Derman S, Hellmich M, Timmermann L, Noack MJ. Hyposalivation and xerostomia among Parkinson's disease patients and its impact on quality of life. *Oral Dis.* mai 2017;23(4):464- 70.

80. Les glandes salivaires | Société canadienne du cancer [Internet]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/salivary-gland/what-is-salivary-gland-cancer/the-salivary-glands-salivary>
81. Silva H. Current Knowledge on the Vascular Effects of Menthol. *Front Physiol.* 2020;11:298.
82. Baum RP, Langbein T, Singh A, Shahinfar M, Schuchardt C, Volk GF, et al. Injection of Botulinum Toxin for Preventing Salivary Gland Toxicity after PSMA Radioligand Therapy: an Empirical Proof of a Promising Concept. *Nucl Med Mol Imaging.* févr 2018;52(1):80- 1.
83. Heck MM, Retz M, D'Alessandria C, Rauscher I, Scheidhauer K, Maurer T, et al. Systemic Radioligand Therapy with (177)Lu Labeled Prostate Specific Membrane Antigen Ligand for Imaging and Therapy in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *J Urol.* août 2016;196(2):382- 91.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*

Le cancer de la prostate représente 25% des cancers masculins et est responsable de 8 100 décès en 2018 en France. Malgré des traitements diversifiés avec la prise en charge classique, le développement de nouveaux axes thérapeutiques est entrepris.

LA radiothérapie interne vectorisée (RIV) ouvre de nouvelles perspectives de traitement. Les récentes publications portant sur la RIV par ligands du PSMA marqué avec du [¹⁷⁷Lu]Lu chez les patients au stade CaP résistant à la castration chimique la présente comme une alternative thérapeutique intéressante (Etude VISION / autorisation d'accès compassionnel). Le PSMA est exprimé aussi sur les glandes salivaires (GS) et lacrymales, ... Les EI sont un des facteurs limitants à l'usage de ces thérapies couramment, avec les effets irréversibles sur les GS surtout dans l'α thérapie qui se développe entraînant des rémission complète de traitement.

La diminution de la fonction exocrine des GS pourrait avoir un impact sur la captation d'un radiotraceur diagnostique et par extension aux thérapies.

Nous avons dans ce travail identifier les pathologies qui entraînent une diminution de la captation par les GS en s'appuyant sur la bibliographie et la physiopathologie. Il sera énuméré une liste non exhaustive de nombreux médicaments pouvant entraîner une diminution de cette captation.

Nous exposerons aussi la méthodologie expérimentale adopté afin d'étudier la captation de [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 chez nos patients ayant réalisé un examen d'imagerie au TEP à l'Hôpital Nord à Marseille. Par la suite, à l'aide d'un recensement de leurs pathologies et de leurs traitements, nous avons pu observer une différence de fixation au niveau des glandes salivaires.