

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2014

THESE N°: 223

**TOMOGRAPHIE A POSITRONS AU 18F-FDG ;
PREMIER RADIOPHARMACEUTIQUE PRODUIT AU MAROC ;
ET SON APPORT DANS LE CANCER BRONCHO-PULMONAIRE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Rita AOUAD

Née le 08 Avril 1989 à Salé

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Tomographie par émission de positons (TEP) – Le 18 F-FDG – SUV –
Cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules.

JURY

Mr. O. CHOKAÏRI

Professeur d'Histologie Embryologie

PRESIDENT

Mme. N. BEN RAÏS AOUAD

Professeur de Biophysique et de Médecine Nucléaire

RAPPORTEUR

Mr. A. ACHIR

Professeur Agrégé de Chirurgie Thoracique

Mr. I. GHFIR

Professeur Agrégé de Biophysique et de Médecine Nucléaire

} **JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم
لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم
الحكيم

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V-RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENIAMAMOUCII Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie



Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUAZZANI Taibi Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JEL THI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale



Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. MANSOURI Aziz*
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie
Urologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie



Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim *
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil
Pr. BERRADA Rachid
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale



Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL BARNOUSSI Leila
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HADDOUR Leila
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. ISMAEL Farid
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie



Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila

Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie

(mise en disposition)



Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Saïd*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leïla
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL



Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZIANE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhousain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 Pr. MOUTAJ Redouane*
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Moncef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

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

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale



Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BEL YAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KADI Said*
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*
Pr. ZOUHAIR Said*

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Traumatologie orthopédique
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique



Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Drissi*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELA YACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSEFFAJ Nadia
 Pr. BENSghir Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-ENTROLOGIE
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Immunologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation



Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines*





Remerciements

A notre Maître et Président de thèse
Monsieur le Professeur O.CHOKAIRI
PES D HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE
Chef de Laboratoire d histologie embryologie
Directeur de l UPR d'Histologie et d'Embryologie
FMPR

C'est l'occasion de vous exprimer la considération et le profond respect que nous portons à votre égard.

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en ayant accepté de présider et de juger notre modeste travail de thèse.

Veillez y trouver cher maître, l'assurance de notre gratitude, notre estime et nos remerciements les plus sincères.

A notre Maître, Rapporteur de thèse
Madame le Professeur N. BEN RAIS
PES DE BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
Chef du Service de médecine nucléaire
Directeur de l'Equipe de Recherche en Oncologie Nucléaire
Directeur de l UPR de Médecine nucléaire et biophysique
CHU Ibn Sina - Rabat

Je vous remercie vivement, chère Maitre, d'avoir veillé à la réalisation de cette thèse.

Vous m'avez guidé tout au long de son élaboration avec bienveillance, patience et disponibilité.

Ce travail n'aurait pu se faire sans vos précieuses directives et vos judicieux conseils.

Je ne saurais jamais vous exprimer ma profonde gratitude.

Veillez agréer, via ce travail, l'expression de mon profond respect et de ma grande estime.

Très chère...encore une fois MERCI MAMAN....de m'avoir inculqué le sens du devoir, le respect du patient et la grandeur du sacrifice.

A notre Maitre et Juge de thèse
Monsieur le Professeur A.CHIR
PR .AGREGE de CHIRURGIE THORACIQUE
CHU IBN SINA-RABAT

Nous sommes très émus par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail, et très honorés par votre présence parmi notre jury de thèse.

Nous avons apprécié votre sympathie et vos qualités humaines.

C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.

Trouvez ici, cher maître, le témoignage de notre gratitude et nos respectueux sentiments.

A notre Maitre et Juge de thèse
Monsieur le professeur I.GHFIR
PR AGREGE de MEDECINE NUCLEAIRE ET
BIOPHYSIQUE
CHU IBN SINA-RABAT

Je vous remercie infiniment d'avoir accepté de juger notre travail ; et très honorés par votre présence parmi notre jury de thèse.

Vos qualités humaines et professionnelles qui font de vous un grand maître sont indiscutables.

Nous sommes particulièrement heureux de vous compter parmi notre jury. Veuillez croire en nos sentiments les plus respectueux.

Liste des figures

- Figure 1a** : Annihilation électron positron donnant deux photons gamma
- Figure 1 b** : Formule chimique du ^{18}F -FDG
- Figure 2**: Schéma groupant les différentes caractéristiques de l'émission bêta plus.
- Figure 3**: FDG ; traceur du métabolisme glucidique et non pas exclusivement du cancer.
- Figure 4**: Modèle à trois compartiments de la fixation du ^{18}F -FDG dans les tissus.
- Figure 5**: Métabolisme du glucose et du FDG dans les cellules en prolifération.
- Figure 6**: Métabolisme du FDG et biologie tumorale.
- Figure 7**: Fixation physiologique du FDG.
- Figure 8** : Biodistribution normale du FDG et différentes images « CT » et PET-CT avec et sans correction de l'atténuation.
- Figure 9**: Différents sites moléculaires et traceurs respectifs
- Figure 10** : Différents examens TEP utilisant quatre traceurs différents marqués au ^{18}F .
- Figure 11** : Evolution et avancée des examens scintigraphiques.
- Figure 12** : Appareillage TEP-CT.
- Figure 13** : Evolution du nombre de TEP en France entre 2002 “carte ci dessus” et 2010 “carte ci après”.
- Figure 14**: Fixation intestinale causée par la prise de métformine
- Figure 15** : Fixation au niveau de la moelle osseuse causée par la prise de facteurs de croissance.
- Figure 16** : Artéfact causé par le décubitus prolongé.

Figure 17 : Fixation post chirurgie « inflammation » au niveau de la cicatrice ; et après radiothérapie.

Figure 18 : Faux positif de fixation pulmonaire « nocardiose ».

Figure 19 : Fixation importante du FDG par un granulome bénin.

Figure 20 : Fixation causée par l'inflammation induite par un corps étranger.

Figure 21 : Fixation du FDG par la graisse brune.

Figure 22 : Foyers médiastinaux hypermétaboliques en rapport avec une sarcoïdose.

Figure 23 : Image MIP du corps entier au PET-Scan objectivant en plus de la tumeur, des ganglions médiastinaux bilatéraux quasi-symétriques dont la biopsie a été en faveur de foyers d'antraco-silicose (faux positif)».

Figure 24 : Cicatrice de sternotomie ancienne de deux années et fixant toujours le FDG.

Figure 25 : Faible fixation du FDG d'un adénocarcinome pulmonaire.

Figure 26 : Nodule pulmonaire ne fixant pas le FDG et stable en TDM, l'examen TEP corps entier montre un foyer hyperactif surrénalien qui s'est révélé une métastase d'un adénocarcinome pulmonaire.

Figure 27 : Hyperfixations musculaires en rapport avec l'hyperinsulinisme dû à un DID(a) et au non respect du jeune (b).

Figure 28 : Les quatre cancers les plus fréquents au Maroc, chez la femme et l'homme « Registre du grand Casablanca 2004 ».

Figure 29: Diagnostic tardif du cancer du poumon « 96% diagnostiqués au stade III et IV.

Figure 30 : Tabagisme relevé dans la population étudiée.

Figure 31 : Niveau socioéconomique relevé dans la population étudiée.

Figure 32 : Répartition de la population étudiée selon le lieu de résidence.

Figure 33: Répartition histologique CPC/CNPC des cancers bronchiques retrouvés dans la population étudiée.

Figure 34 : Répartition des différents CBNPC : carcinome épidermoïde, adénocarcinome, carcinome bronchique à grandes cellules.

Figure 35 : Évolution de l'incidence (taux standardisés monde estimés), du cancer du poumon de 1980 à 2005 selon le sexe. Projections pour l'année 2010.

Figure 36 : Evolution par périodes de cinq ans du taux de mortalité observé par cancer du poumon entre les périodes 1983- 87 et 2003-07. Projections pour l'année 2010.

Figure 37 : Cartographie ganglionnaire médiastinale de l'ALSC.

Figure 38 : Examen TEP montrant l'hypermétabolisme des ganglions médiastinaux non visualisés au scanner, faisant passer le stade de N0 à N3.

Figure 39 : Probabilité de malignité en fonction du SUV.

Figure 40 : Image PET-Scan de fusion en coupe axiale montrant un nodule solitaire du lobe inférieur gauche mesurant 14 cm de grand diamètre fixant intensément le 18 FDG en faveur de malignité, mais qui s'est avéré une sarcoïdose.

Figure 41 : Découverte fortuite d'un adénocarcinome pulmonaire synchrones.

Figure 42 : Découverte fortuite d'un adénocarcinome prostatique synchrones à un ADK pulmonaire.

Figure 43 : Patient initialement T3N1 au scanner et reclassé M1 en PET.

Figure 44: CBNPC initialement localisé au scanner et reclassé métastatique «anse illéale » en PET.

Figure 45 : Adénopathies réactionnelles à l'infection médiastinale et précarinariaire fixant le FDG.

Figure 46 : Métastase hépatique non visualisée sur la TDM et franchement hypermétabolique en PET.

Figure 48 : L'examen TEP-CT montre une grosse **métastase hépatique** avec métastase sternale et de la colonne vertébrale ; la chirurgie est refusée et la chimiothérapie est prescrite.

Figure 49 : L'examen TEP-CT montre une métastase fixant le FDG de la surrénale droite.

Figure 50 : métastases osseuses chez un patient de 54ans porteur d'un ADK pulmonaire.

Figure 51 : Homme de 55ans présentant un cancer pulmonaire lobaire supérieur gauche.

Figure 52 : Homme de 82ans présentant un cancer pulmonaire du lobe moyen.

Figure 53 : Homme de 66ans présentant une broncho pneumopathie obstructive avec un cancer pulmonaire lobaire supérieur gauche.

Figure 54 : Femme de 58 ans présentant un cancer pulmonaire lobaire moyen.

Figure 55 a : Image MIP de TEP-CT chez un patient présentant une tumeur pulmonaire du lobe inférieur droit avec atteinte ganglionnaire homo et controlatérale, avant traitement par radio-chimiothérapie : malade non opérable.

Figure 55 b : Images de fusion TEP-CT en coupes axiales chez le même patient suivi pour tumeur pulmonaire du lobe inférieur droit avant traitement par chimiothérapie montrant un hypermétabolisme pathologique intense intéressant les aires ganglionnaires médiastinales, dans ce cas les adénopathies de localisation pré-vasculaire, de la fenêtre aorto-pulmonaire et hilaire homo et controlatérale.

Figure 55c : Image MIP du corps entier chez le même patient après traitement par chimiothérapie montrant une stérilisation des différents foyers

ganglionnaires médiastinaux .

Figure 55d : Images de fusion TEP-CT en coupes axiales chez le même patient suivi pour tumeur pulmonaire du lobe inférieur droit après traitement par chimiothérapie montrant la disparition de l'hypermétabolisme pathologique des aires ganglionnaires médiastinales, dans ce cas les adénopathies de localisation pré-vasculaire, de la fenêtre aorto-pulmonaire et hilare homo et contolatérale.

Figure 56 a : Images MIP TEP montrant la tumeur pulmonaire primitive et l'adénopathie médiastinale.

Figure 56 b : Image de fusion TEP-CT , du même patient avec fenêtre osseuse montrant un foyer hypermétabolique de la crête iliaque droite.

Figure 56 c : Image du scanner montrant un foyer de lyse en regard du foyer hypermétabolique de la crête iliaque.

Figure 57: Images montrant les marges de sécurité à irradier d'après le scanner et d'après la TEP-TC.

Figure 58: Images TEP montrant les adénopathies médiastinales et la métastase surrénalienne.

Figure 59: Mode d'action des thérapies ciblées.

Figure 60: Images TEP avant et en cours de traitements montrant la régression des foyers hypermétaboliques.

Figure 61: Images TEP avant et en cours de traitements montrant la progression des foyers hypermétaboliques.

Figure 62: Images TEP-CT montrant une augmentation de la taille des adénopathies sans augmentation du métabolisme.

Arbre décisionnel devant un nodule pulmonaire p 129.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Dose absorbée par unité d'activité administrée(en mGy/MBq)

Tableau 2 a: Principaux Radioéléments émetteurs de positrons produits par le cyclotron.

Tableau 2 b: Caractéristiques physiques des principaux isotopes utilisés en TEP.

Tableau 3: Applications du FDG en cancérologie clinique.

Tableau 4 : Préparation et paramètres d'acquisition d'une caméra à positrons.

Tableau 5 :Principales causes d'erreurs et de zones photopéniques du FDG .

Tableau 6 : Fraction attribuable des cancers du poumon aux expositions professionnelles en France (nombre de cas et décès) .

Tableau 7 : Fraction attribuable aux dix principaux facteurs de risque cancérogènes des différents cancers.

Tableau 8 : Aide de l'immunohistochimie dans le diagnostic des néoplasies broncho-pulmonaires avec Chr = chromogranine ;
Syn=Synaptophysine.

Tableau 9 : Stades du cancer pulmonaire selon l'American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Tableau 10:Nouvelle classification TNM proposée par l'IASLC .

Tableau 11 : Nouvelle classification par stade « regroupement par stades » détaillée et proposée par l'IASLC.

Tableau 12 : Résumé des critères de bénignité et de malignité du nodule pulmonaire.

Liste des abréviations

AC	: Application Clinique
ACE	: Antigène Carcino Embryonnaire
AJCC	: American Joint Comitee on Cancer
ANAM	: Agence Nationale de l' Assurance Maladie
AMO	: Assurance Maladie Obligatoire
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ANAES	: A gence Nationale d' A ccréditation et d' E valuation en Santé
BGO	: Orthosilicate de Germanate de Bismuth
CBA	: Carcinome Bronchiolo Alvéolaire « CBA »
CHC	: Carcinome hépatocellulaire
CAPI	: Cancer Primitif
CLIN	: Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales
CBP	: Cancer Bronchique Primitif
CBPC	: Cancer Bronchique à Petites Cellules
CBNPC	: Carcinome Bronchique Non à Petites Cellules
Ch	: Chromogranine
CT	: Computer Tomography
DICOM	: Digital Imaging and Communications in Medicine
DID	: Diabète Insulino Dépendant
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
FDG	: Fluoro-déoxyglucose
FDOPA	: Fluoro –dopamine
FNCLCC	: Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
GSO	: Orthosilicate de Gadolinium
HAS	: Haute Autorité de Santé « a remplacé ANAES »

HAP : Hydrocarbure Aromatique Polycyclique
HPVO : Hyper glycémie Provoquée par Voie Orale
IASLC : International Association for the Study of Lung Cancer
IEC : International Electro technical Commitee
INCA :Institut National du Cancer
INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé.
IRM : Imagerie par résonance magnétique
LSO : Orthosilicate de Lutetium
MIP : Maximum Intensity Projection
MLEM : Maximum -likelihood Expectation Maximization
NAC : Non Attenuation Corrected
NCI : National Cancer Institut
NEMA : National Electrical Manufacturer Association.
NLST : National Lung Screening Trial
OSEM : Ordered Subsets Expectation Maximization
PA : Paquet Année
PERCIST:Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors
PCR : Polymérase Chain Reaction
PNPCC : Plan National de Prévention et Contrôle du Cancer
PSA : Prostate Specific Antigen
RAMED: Régime d'Assistance Médicale
RIM : Radio isotope méditerranée
RP :Radiopharmaceutique
SOR : Standard optionnel recommandé
SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography
SUL : Standardized Uptake standard value lean body mass

SUV : Standardized Uptake Value
Syn : Synaptophysine
2D : Bidimensionnel
3D : Tridimensionnel
TDM : Tomodensitométrie
TEP : Tomographie par Emission de Positons
TEDC : Tomographie d'Emission par Détection de Coïncidence
UICC : Union Internationale Contre le Cancer
VCS : Veine Cave Supérieure
VEMS : Volume Expiratoire Maximum Seconde
VTB : Volume Tumoral Biologique
VTM : Volume Tumoral Métabolique
VVP : Voie Veineuse Périphérique



Sommaire

Introduction.....	1
I. LE FLUORODESOXYGLUCOSE:18F-FDG (FDG).....	5
I.1. Informations et définitions préalables :.....	5
I.2. Le radio pharmaceutique :.....	8
I.3. Radiopharmaceutiques TEP en dehors du 18F-FDG.....	21
II. LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS « PET ».	29
II-1 Historique.....	29
II-2 Principe de fonctionnement.....	30
II-3 Fondements d'interprétation de l'imagerie TEP.	33
II-4 Conditions de réalisation de l'examen.....	36
II-5 Accessibilité et disponibilité de l'appareillage TEP au Maroc :	36
III. LA TEP AU FDG EN ONCOLOGIE	39
III-1 Indications.....	39
III- 2 Artefacts de fixation du 18F-FDG :	42
III-3 Faux positifs et faux négatifs du FDG :.....	44
III-4 Intérêts cliniques du FDG	52
III-5 Contre indications et précautions d'emploi	55
III-6 Déroulement et particularités de l'examen au FDG.....	58
III-7 Précaution de radioprotection	77
IV. LE CANCER BRONCHO- PULMONAIRE « CBP »	80
IV-1 Introduction.....	80
IV-2 Epidémiologie des cancers broncho pulmonaires.....	82
IV-3 Classification anatomopathologique des cancers bronchopulmonaires:.....	102
IV- 4 Classification TNM des cancers bronchopulmonaires.....	109
V. APPORT DE LA TEP DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES,.....	120
V-1 Appréciation TNM	120
V-2 Application aux cancers bronchiques non à petites cellules.....	125
Annexes	126
Conclusion	126
Résumés.....	126
Bibliographie.....	126



- La scintigraphie par tomographie à émission de positrons ou de positons « TEP » est la conjonction d'un dispositif d'imagerie représenté par la gamma caméra à positrons et d'un traceur radioactif émetteur de positons, doté de propriétés physiologiques ou moléculaires adaptées.
- Cet équipement est actuellement systématiquement couplé à un second dispositif d'imagerie à visée localisatrice le plus souvent un scanner.
- Dans ce travail nous interesserons au fluorodésoxyglucose « FDG » marqué au fluor 18, premier radiopharmaceutique fabriqué dans notre pays depuis 2009 par la société RIM « Radio Isotopes Méditerranée » située à Bouznika et ; depuis 2013 par une deuxième société Cyclopharma située à Bouskoura.
- Le Maroc est le premier pays maghrébin à fabriquer des émetteurs à positrons et disposer de gamma caméra à positrons et le troisième en Afrique après l'Egypte et l'Afrique du Sud.
- Le Maroc dispose actuellement de six caméras à positrons dont quatre à Rabat et deux à Casablanca.
- Notre travail consiste à montrer l'apport de la caméra caméra à positrons utilisant le fluor 18 couplé au désoxyglucose : ^{18}F -FDG dans le cancer broncho pulmonaire, particulièrement à petites cellules dans la prise en charge du patient.
- Dans ce travail ; nous allons rappeler les spécificités du FDG, le principe du fonctionnement de la caméra à positrons ; l'intérêt que revêt le FDG en oncologie et particulièrement dans le cancer bronchique. Le FDG n'est

pas un traceur tumoral mais il s'est imposé en cancérologie en raison de la consommation accrue du glucose par les cellules cancéreuses.

- Nous rappellerons les artéfacts de fixation du ^{18}F - FDG , les faux positifs et faux négatifs en rapportant à chaque fois des illustrations d'examens TEP.
- Le cancer bronchique primitif (CBP) est le cancer masculin le plus fréquent dans le monde. La mortalité reste élevée même dans les pays industrialisés, en raison de la symptomatologie clinique peu spécifique et le pronostic est étroitement lié au stade de découverte de la maladie. Ce cancer est diagnostiqué tardivement ; le plus souvent au stade III voire IV et où la survie du patient n'est plus que de quelques mois.

L'épidémiologie de ce cancer incrimine la cigarette et insiste sur le rôle de la prévention pour combattre ce fléau.

Le délai entre l'apparition des premiers signes cliniques et le diagnostic du cancer bronchique doit être le plus court possible pour une prise en charge thérapeutique précoce.

A cet effet, l'examen TEP est devenu incontournable en cancérologie et particulièrement dans le CBP.

L'examen TEP s'est actuellement imposé dans le nodule pulmonaire isolé ; dans le bilan d'extension du CBP, dans la stadification et la restadification, dans le bilan pré thérapeutique ; dans l'efficacité thérapeutique et dans la planification de la radiothérapie.

Nous apporterons des cas illustrés d'examens TEP dans chacune des situations précitées.

L'examen TEP est économiquement rentable puisqu'il permet de sursoir à des gestes invasifs et des chirurgies inutiles. Cependant, le coût de cet examen

reste élevé et ne peut être supporté par le patient marocain ; pour cela il est urgent de fournir à l'agence nationale d'assistance médicale « ANAM » un référentiel spécifiant les indications ce qui permettrait aux organismes de prévoyance sociale de rembourser cet examen pour les adhérents et pour les patients démunis titulaires du régime d'assistance médicale « RAMED ».

- Dans le premier chapitre de ce travail nous nous intéresserons à l'étude du FDG qui est le radiopharmaceutique le plus utilisé en matière de TEP, nous décrirons les caractéristiques de ce radiotracer, sa biodistribution normale, ses sites de production au Maroc, et nous terminons par citer les autres radiopharmaceutiques émetteurs de positrons, en dehors du FDG, utilisés ou en cours d'évaluation.
- Dans le deuxième chapitre, nous présentons sommairement la caméra à positrons en résumant le principe de fonctionnement et de détection, le fondement d'interprétation de la fixation en imagerie TEP, les conditions de réalisation de l'examen et l'accessibilité à l'appareillage TEP.
- Dans le troisième chapitre, nous résumerons les indications, les artefacts de fixations, les faux positifs et faux négatifs, les intérêts cliniques en oncologie, les étapes de déroulement de l'examen TEP, les contre indications, les précautions et les règles de radioprotection.
- Dans le quatrième chapitre, nous rappellerons l'épidémiologie, les facteurs de risque où le tabac est fortement incriminé, la place de la prévention et du dépistage. Nous rappellerons la classification anatomopathologique des CBP, et les particularités de la nouvelle nomenclature TNM des cancers broncho pulmonaires.

- Dans le cinquième chapitre nous nous rappellerons la méthodologie ayant amené à imposer cet examen dans le cancer bronchique. Nous décrivons les différentes utilisations cliniques de la tomographie par émission de positrons au FDG dans le nodule pulmonaire solitaire, dans cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules avéré en apportant à chaque fois des cas illustrés d'examens TEP.
- Son intérêt pronostique est fortement suggéré dans la littérature (notamment au travers du SUVmax) mais n'a pas encore trouvé sa place dans les recommandations internationales car il existe de nombreux facteurs modifiant les résultats de cet examen.

I. LE FLUORODESOXYGLUCOSE:18F-FDG (FDG)

I.1. Informations et définitions préalables : (1, 2)

Le [18F]-fludésoxyglucose ou [18F]-fluorodésoxyglucose ou [18F]-FDG est le premier médicament radio pharmaceutique émetteur de positons pour lequel une utilité clinique a été reconnue en France, avec pour conséquence la délivrance d'une AMM en 1998, remise à jour lors d'une procédure de reconnaissance mutuelle au niveau européen en 2002.

Les radionucléides émetteurs de positons nécessitent un appareillage de détection spécialement adapté, puisqu'il a été montré qu'équiper une gamma-caméra de collimateurs "ultra-haute énergie" en traitant le [18F]-FDG comme un émetteur monophotonique de 511 keV ne permet pas une qualité d'image suffisante pour les applications cliniques.

On doit disposer de détecteurs qui localisent par scintillation les deux photons émis simultanément, à la suite de la désintégration d'un atome de fluor-

18 et de l'annihilation du positon après un parcours inférieur à 1 mm. Schématiquement, ces deux photons cheminent selon une même ligne droite dans des directions opposées et atteignent les détecteurs " en coïncidence ". Pour correspondre à une coïncidence " vraie " et permettre de localiser la source de fluor-18, les scintillations ne doivent être séparées que par un intervalle de temps très court ou " fenêtre de coïncidence ". Les appareils optimisés pour cette détection, en particulier du fait du nombre, de la nature et de la géométrie des cristaux détecteurs (le plus souvent des matrices de petits cristaux disposées sur un anneau complet autour du patient) et des performances de l'électronique de traitement du signal, sont appelés tomographes par émission de positons ou machines TEP. Il est par ailleurs possible de modifier une gamma caméra ordinaire multi détecteur pour la rendre capable de détecter les photons d'annihilation de 511 keV. On utilise le terme de Tomographie d'Emission par Détection de Coïncidence ou TEDC pour désigner cette variante de la TEP. Ces machines " hybrides ", capables d'effectuer également les scintigraphies conventionnelles, ont un rendement de détection inférieur à celui des machines dédiées à la TEP comportant un anneau de détecteurs optimisés pour les fortes énergies. L'examen en TEDC doit être réalisé sur un temps beaucoup plus long qu'avec une machine dédiée à la TEP et la sensibilité de détection des lésions de taille inférieure à 10 mm sont réduite.

Avec les machines dédiées à la TEP, tout comme avec les gamma-caméras TEDC, deux modes d'acquisition sont possibles : le mode 2D où des septa sont disposés transversalement entre le sujet et le détecteur de façon à absorber les photons de dématérialisation dont l'incidence est trop oblique dans le plan longitudinal (par exemple qui proviennent du cerveau ou de la vessie alors que

ces organes ne font pas partie du champ à examiner) et le mode 3D où l'on n'interpose pas de septa. Ce dispositif utilisé en mode 2D a l'avantage de réduire le nombre d'évènements détectés inutilement qui peuvent être responsables de coïncidence fortuites ou diffusées : les contours des foyers sont plus nets sur un fond moins bruité. Il a pour inconvénient de réduire le nombre de coïncidences vraies détectées pendant un temps donné : la statistique du signal est moins bonne en 2D qu'en 3D pour la même activité injectée .

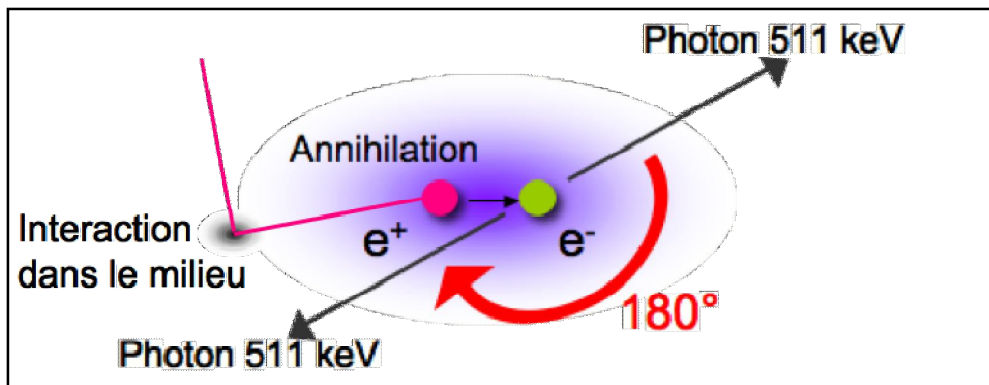


Figure 1 a: Annihilation électron positron donnant deux photons gamma

I.2. Le radio pharmaceutique :

I- 2 .1- Caractéristiques physiques du radionucléide (3)

Le fluor-18 se désintègre en oxygène-18 (stable) par émission de positons d'énergie 0,633 MeV suivie de l'émission des 2 photons d'annihilation de 0,511 MeV, à 180° l'un de l'autre. La période physique du fluor-18 est de 109,8 minutes. Ce radionucléide est obtenu grâce à un cyclotron.

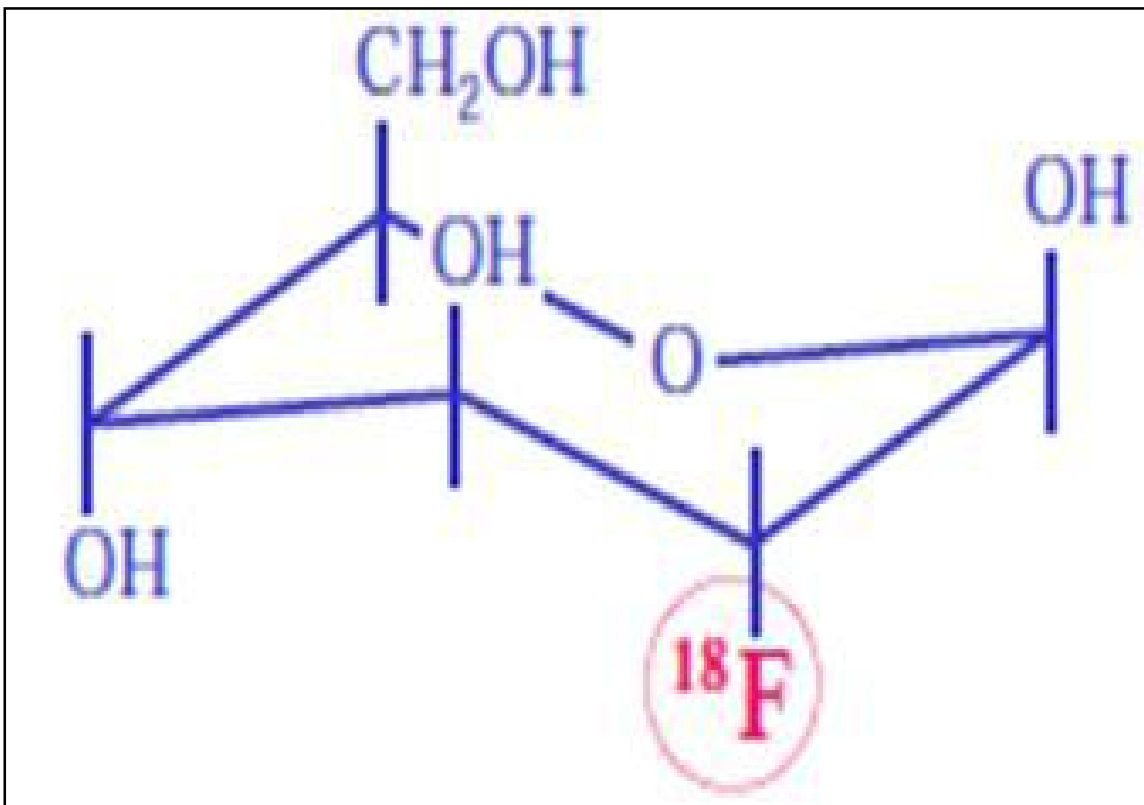


Figure 1 b : Formule chimique du ^{18}F -FDG

C'est un analogue du **glucose - 2-désoxy-D-glucose** (synthétisé pour la 1ère fois à **New York en 1976**) où le groupement **hydroxyle en position 2** a été supprimé et remplacé par un atome de **fluoro-18**, émetteur de **positons**.

C'est un émetteur bêta plus :

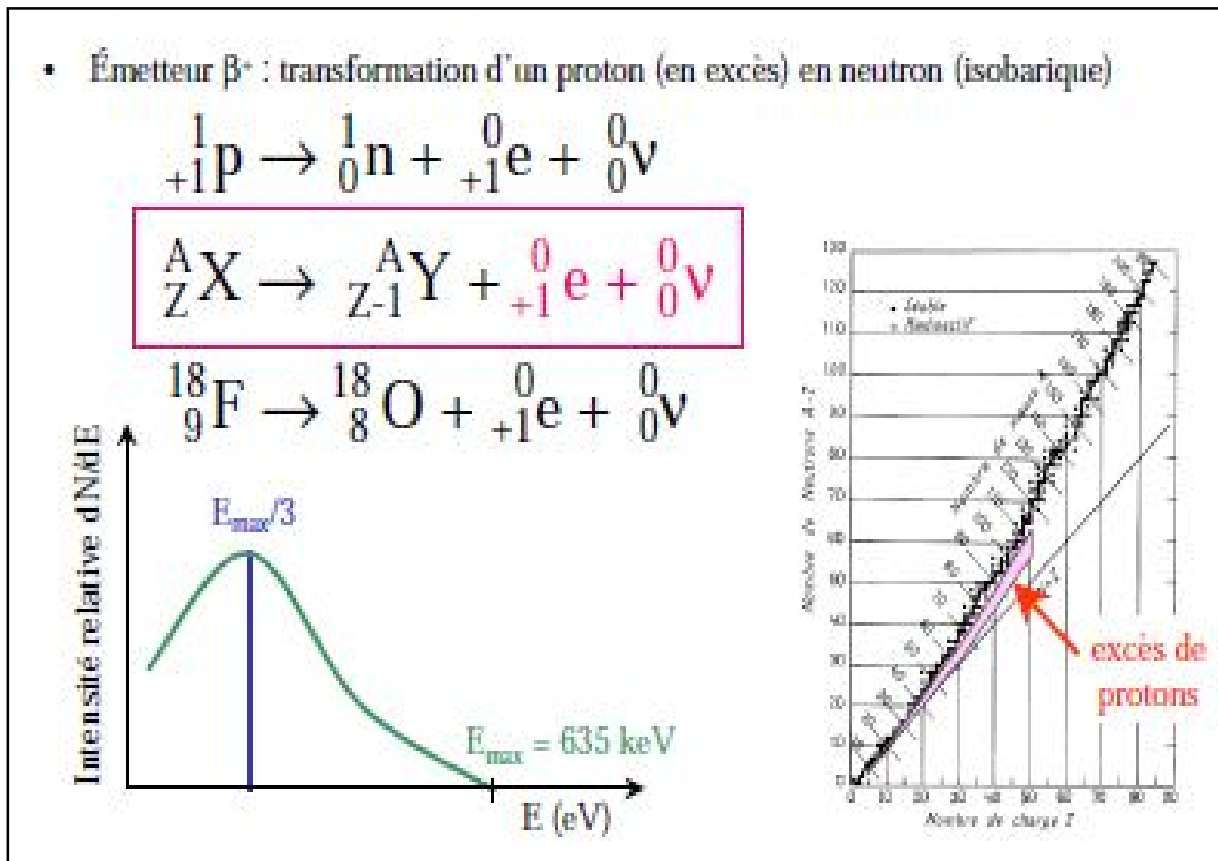


Figure2 : Schéma groupant les différentes caractéristiques de l'émission bêta plus.

Effets secondaires de l'émission bêta plus:

Les positrons ${}_{+1}^0\text{e}$ émis se propagent dans la matière en perdant leur énergie. Ils sont pris instantanément pris par les électrons de la matière



Le résultat est l'émission de deux photons gamma de même énergie de 511 keV émis dans des directions opposées, ce sont ces deux photons qui seront détectés par la caméra TEP ;

I-2.2 -Métabolisme du FDG. (4)

Le 18 F-FDG ou fluorodéoxyglucose marqué au fluor 18 est le traceur le plus utilisé en TEP. C'est un analogue du glucose métabolisé par les cellules. Il entre par la même voie que le glucose non marqué dans les cellules et y est phosphorylé. L'absence du deuxième groupement O par rapport au glucose empêche le 18 F- FDG d'être dégradé et de subir les étapes suivantes de la glycolyse. Le 18 F-FDG reste majoritairement piégé dans la cellule sous sa forme phosphorylée jusqu'à la désintégration du 18 F. Le 18 F se désintègre en 18 O et la molécule se lie avec un ion H⁺ de l'environnement. Elle peut être ensuite métabolisée par la cellule et donc éliminée. Le 18 F-FDG s'accumule dans la cellule à un taux proportionnel à sa consommation de glucose.

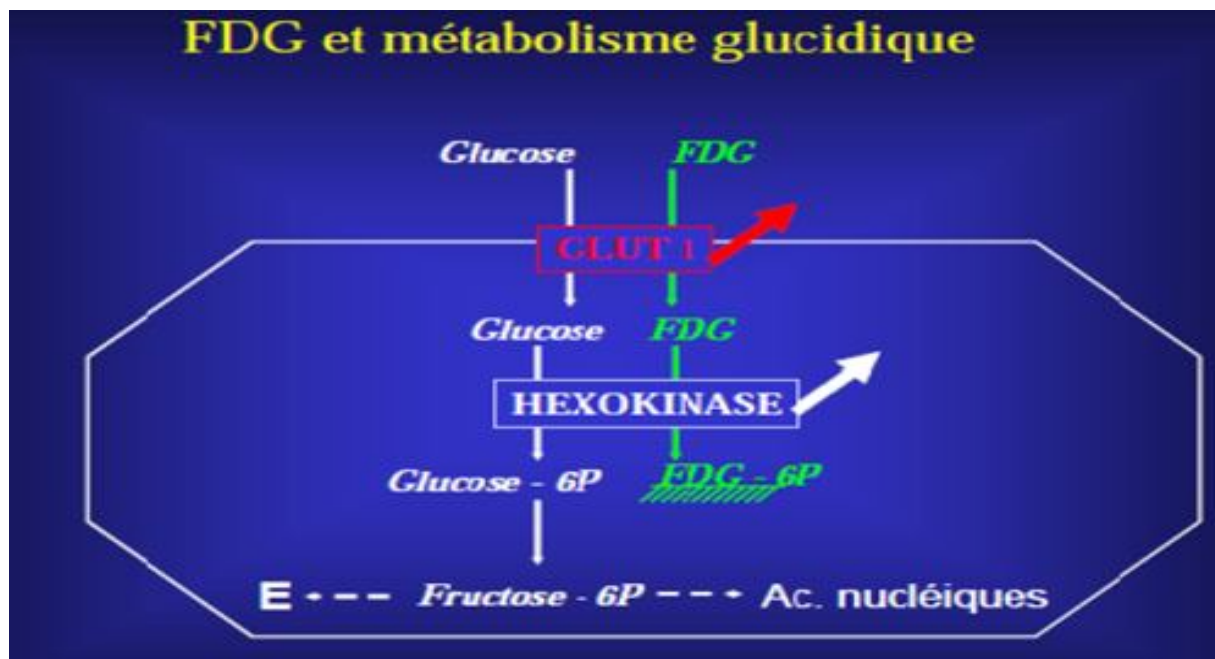


Figure 3 : FDG ; traceur du métabolisme glucidique et non pas exclusivement du cancer.

Le modèle plus complet de description de la fixation du glucose est un modèle à trois compartiments. Il relie les concentrations de FDG dans les capillaires, dans le tissu (dans les cellules et dans le milieu extracellulaire) et la concentration de FDG phosphorylé qui reste piégé dans les cellules. Ce modèle a été réalisé à partir de mesures d'autoradiographie du ^{14}C - désoxyglucose sur des animaux. Les compartiments sont homogènes par définition et les transferts entre compartiments dépendent des concentrations dans chacun d'eux et du temps. Les constantes K_1 et K_2 représentent le transport du FDG dans le sens vaisseau vers cellule et cellule vers vaisseau. K_3 représente la phosphorylation du ^{18}F -FDG et K_4 la déphosphorylation, généralement négligée. Ce modèle peut être décrit par un système d'équations différentielles. La résolution de ce modèle permet d'accéder à un paramètre métabolique, le taux de métabolisation de glucose, qui exprime la part de glucose métabolisé par unité de temps.

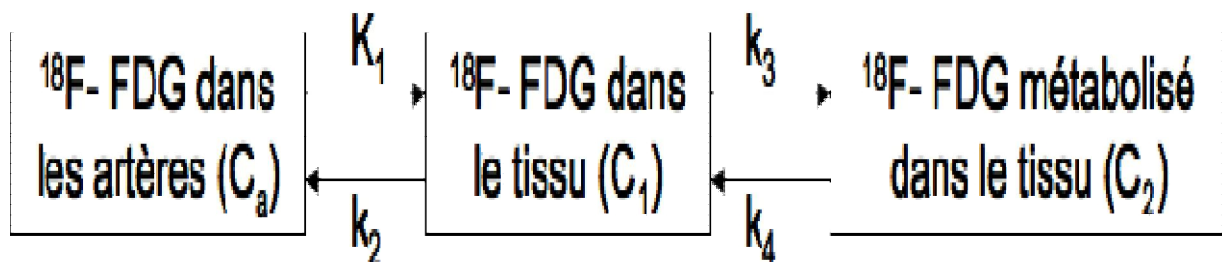


Figure 4: Modèle à trois compartiments de la fixation du ^{18}F -FDG dans les tissus.

L'imagerie en TEP au FDG permet de visualiser le métabolisme glucidique de cellules qui consomment beaucoup de glucose, comme les cellules du cerveau ou les cellules tumorales. Les cellules tumorales ont un métabolisme glucidique très perturbé, avec une glycolyse inefficace. Ce défaut est compensé par une concentration beaucoup plus importante de récepteurs glucidiques à leur surface. Le ^{18}F -FDG va donc être assimilé plus facilement dans les

cellules tumorales que dans les cellules saines. Le 18 F-FDG peut aussi s'accumuler dans les cellules soumises à des processus inflammatoires ou des infections, les cellules du cerveau, les cellules musculaires si le patient les sollicite, les reins ou encore la vessie par voie d'élimination.

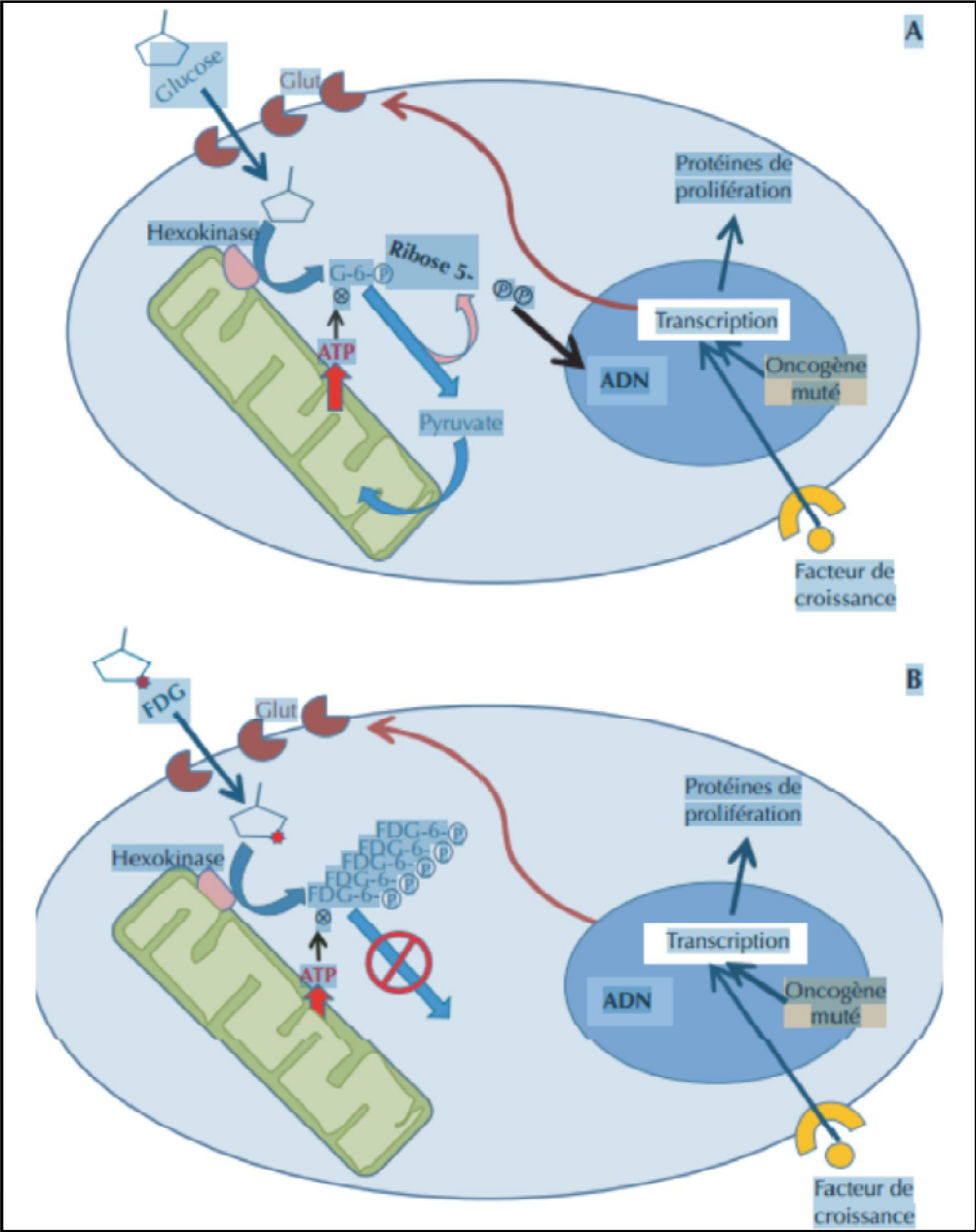


Figure 5 : Métabolisme du glucose et du FDG dans les cellules en prolifération.

•Métabolisme du glucose et du FDG dans les cellules en prolifération

«Fig 5 »:

A) Dans les cellules en division, deux types de modification permettent l'augmentation de la glycolyse aérobie (indépendamment de toute hypoxie). Des modifications enzymatiques, portant essentiellement sur l'hexokinase et la phosphofructokinase, permettent l'échappement aux rétrocontrôles négatifs de la glycolyse (en particulier par l'ATP) ; parallèlement, la mise en cycle initie très tôt la transcription du gène et la synthèse des transporteurs GLUT 1 du glucose, permettant une diffusion facilitée accrue du glucose dans la cellule. L'augmentation de la glycolyse permet, en activant la voie des pentoses phosphates à contre-courant, la synthèse de précurseurs des nucléotides (ribose-5-pyrophosphate) nécessaires à la duplication de l'ADN. Ces phénomènes ont lieu soit en réponse à un signal physiologique de prolifération (facteur de croissance), ils sont alors parfaitement synchronisés et limités dans le temps, soit dans le cadre de la transformation néoplasique (mutation d'un oncogène) auquel cas ils perdurent de façon dérégulée et dissociée. Le transport membranaire et la consommation de glucose sont en règle générale très augmentés dans les cellules tumorales, conduisant parfois à un excès de pyruvate, qui, dépassant les besoins des mitochondries, donne du lactate et une acidose cellulaire, constatation initiale de Warburg dans les années 1930 ;

•B) le FDG ou fluorodésoxyglucose, reconnu comme le glucose par les transporteurs membranaires (majoritairement, dans les tumeurs, les GLUT1), entre dans les cellules par diffusion facilitée. Il est phosphorylé comme le glucose, pour donner du FDG-6-phosphate ; de ce fait la molécule n'est plus reconnue par les transporteurs et ne peut donc pas ressortir (sauf lorsqu'une

activité phosphatase déphosphoryle la molécule, comme dans les cellules hépatiques). Mais la similitude avec le glucose s'arrête là, car le remplacement du radical hydroxyle par un atome de fluor sur le deuxième carbone ne permet pas les étapes ultérieures de la glycolyse. De ce fait le FDG, qui n'est donc pas un véritable traceur du glucose, s'accumule dans les cellules, en première approximation au prorata de la consommation de glucose ; en fait, selon les cas, l'accumulation de FDG reflétera plutôt les modifications enzymatiques (avec un déterminisme complexe, puisque l'activité hexokinase dépend aussi du métabolisme énergétique de la cellule), ou la surexpression des transporteurs GLUT 1, beaucoup plus dépendante du cycle cellulaire et de la prolifération. La fixation de FDG a donc une signification intriquant la viabilité tumorale et l'index de prolifération, ce qui explique la nécessité de critères d'interprétation bien validés, en particulier pour apprécier la réponse aux traitements.

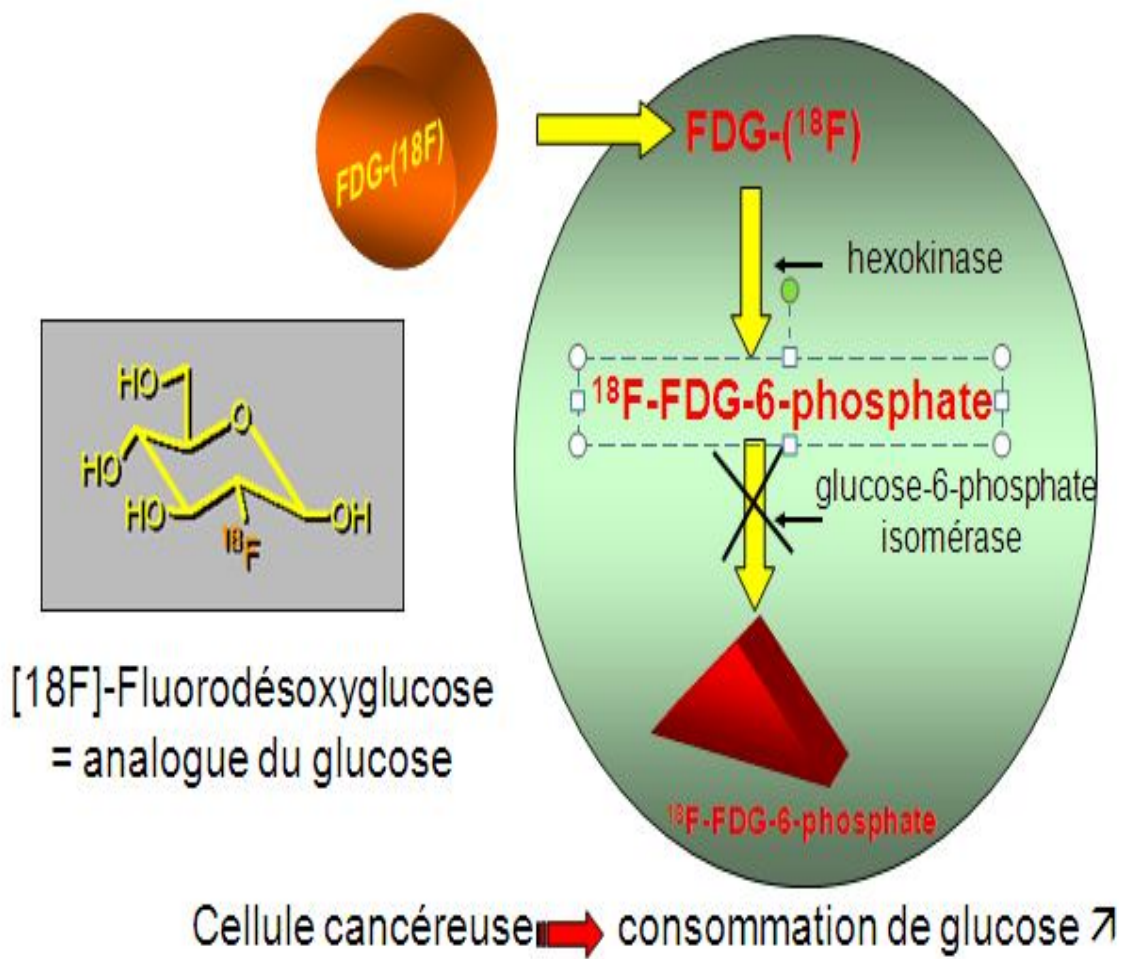


Figure 6 : Métabolisme du FDG et biologie tumorale.

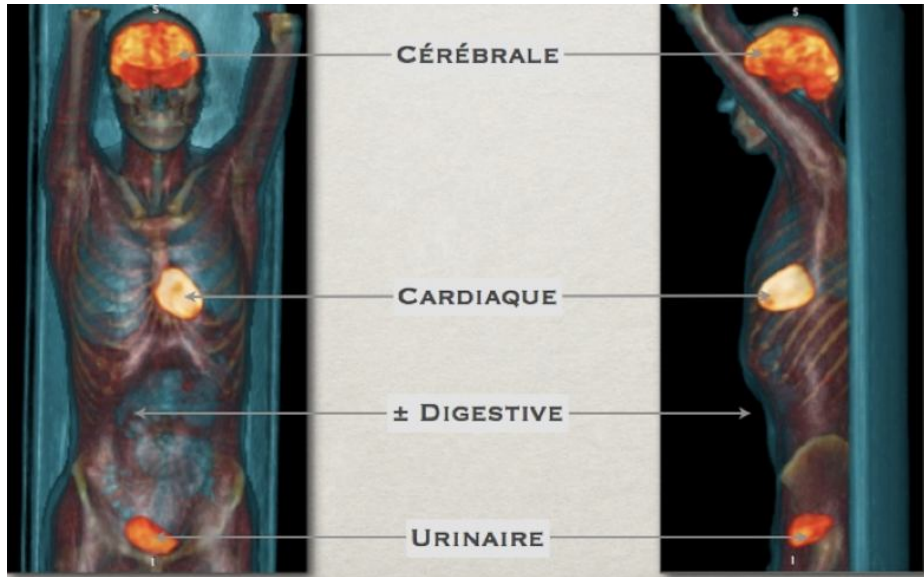


Figure 7 : Fixation physiologique du FDG.

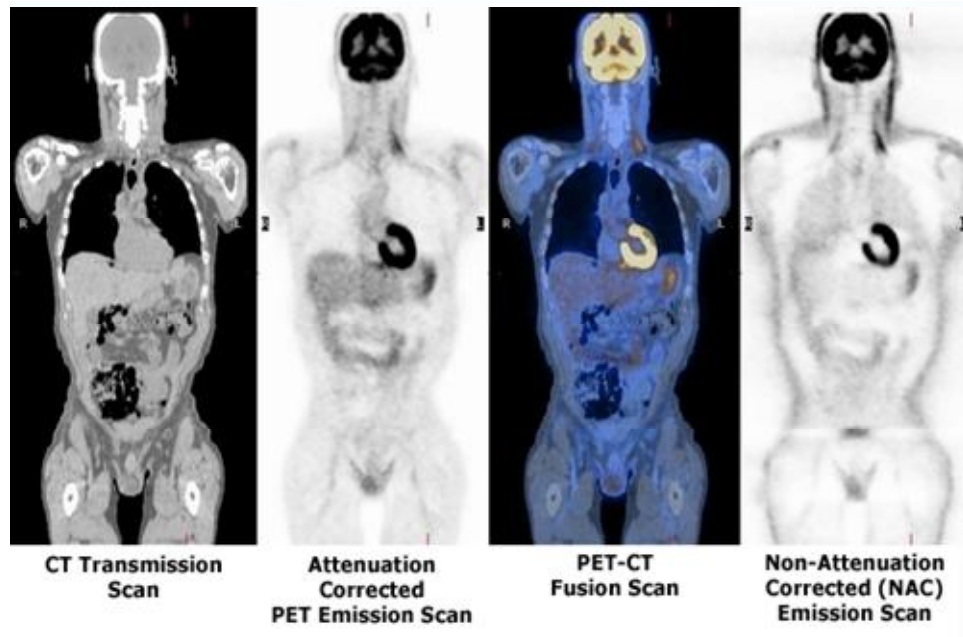


Figure 8 : Biodistribution normale du FDG et différentes images « CT » et PET-CT avec et sans correction de l'atténuation.

I-2.3 – Préparation du radio pharmaceutique (4)

Spécifique au centre de Médecine Nucléaire. Dans la plupart des cas, le [18F]-FDG est livré par une firme pharmaceutique prête à l'injection et il n'y a ni préparation ni reconstitution à effectuer.

Dans certains centres disposant d'un cyclotron, le [18F]-FDG peut être préparé localement en préparation hospitalière, selon les indications de la pharmacopée européenne (Ph Eur). Le [18F]-FDG se présente sous forme d'une solution injectable stérile de [18F] fludésoxyglucose, se conservant à température ambiante avant premier prélèvement à travers le bouchon.

I-2.4- Sites de production du FDG au Maroc

a) La société RIM : Radio isotope méditerranée.

C'est la première unité de fabrication des radiopharmaceutiques pour la tomographie par émission de positons au Maroc ; notamment le FDG. Cette société est située à Bouznika, elle est spécialisée aussi dans l'importation et la distribution de matériel de radiothérapie et d'autres radiopharmaceutiques pour les examens scintigraphiques en médecine nucléaire (SPECT) et la thérapie métabolique.

La société RIM a obtenu l'AMM pour le FDG en 2010 et elle dispose de plusieurs laboratoires de production et de contrôle de qualité bien équipés pour la fabrication et la livraison de son produit fini le **FLURIN** soit en monodoses ou en multidoses.

b) La société CYCLOPHARMA :

C'est une société pharmaceutique créée en 2007 située à Bouskoura, spécialisée dans la fabrication de radio isotopes grâce à un accélérateur de particules : le cyclotron.

CYCLOPHARMA a été constituée en vue d'aider à faire face aux besoins immédiats des patients marocains en examen PET Scan au FDG. Le laboratoire Cyclopharma dispose de différents équipements pour assurer la production et le contrôle de qualité et la livraison de son produit fini (**GLUSCAN** 600 MBq/ml) ; ainsi que pour le traitement d'air et les mesures de radioprotection. Pour répondre à la demande de FDG marqué au F18, et compte tenu de la durée de vie courte du radiopharmaceutique fabriqué (T expiration= 10 H), compte tenu de leur utilisation en début de matinée dans les services demandeurs, la production de FDG est effectuée pendant la nuit, entre 2H et 7H du matin.

I-2.5- Conservation : (5)

Certaines préparations commerciales sont des monodosées, d'autres des multi dosés dont la température de conservation après le premier prélèvement est à contrôler.

I-2.6-Contrôle de qualité du médicament radio pharmaceutique avant injection :(5)

Les contrôles à effectuer sur du [18F]-FDG livré par une firme pharmaceutique correspondent au moins aux recommandations du fournisseur. La solution doit être limpide et incolore ou Légèrement jaunâtre. Son pH est à contrôler, ainsi que la présence de photons de dématérialisation d'énergie 511

keV. Les contrôles à effectuer sur du [18F]-FDG préparé en préparation hospitalière doivent suivre la Pharmacopée Européenne.

I- 2.7-Activité injectée: (5,6)

L'activité recommandée chez l'adulte dépend du type de détecteur. Elle est en règle générale plus faible en TEDC qu'en TEP dédiée et en détection 3D qu'en 2D. Les valeurs habituelles vont de 150 à 550 MBq (2 à 6 MBq/kg de masse corporelle).L'injection peut être effectuée dans une perfusion ou en intraveineuse directe.

I-2.8 – Dosimétrie (6 ,7 ,8)

La dose estimée par organe chez le sujet sain après administration de FDG est résumée sur le tableau 3. Il conviendra d'y ajouter la dose absorbée estimée par l'exploration TDM. Elle est d'environ 10 mSv pour l'examen TEP lui même et de 3à 5 mSv pour la tomодensitométrie« charge réduite » ce qui est équivalent à une tomодensitométrie classique thoraco-abdomino-pelvienne.

Tableau 1 : Dose absorbée par unité d'activité administrée(en mGy/MBq)

organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée (en mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
cerveau	0,028	0,028	0,030	0,034	0,048
colon	0,013	0,017	0,027	0,040	0,074
cœur	0,062	0,081	0,12	0,20	0,35
estomac	0,011	0,014	0,022	0,036	0,068
foie	0,011	0,014	0,022	0,037	0,070
grêle	0,013	0,017	0,027	0,041	0,074
moelle	0,011	0,014	0,022	0,032	0,061
muscle	0,011	0,014	0,021	0,034	0,065
os	0,011	0,014	0,022	0,035	0,066
œsophage	0,011	0,015	0,022	0,035	0,068
ovaires	0,015	0,020	0,030	0,044	0,082
pancréas	0,012	0,016	0,025	0,040	0,076
poumon	0,011	0,014	0,021	0,034	0,065
peau	0,008	0,010	0,016	0,027	0,052
rate	0,011	0,014	0,022	0,036	0,069
rein	0,021	0,025	0,036	0,054	0,096
sein	0,0086	0,011	0,018	0,029	0,056
surrénale	0,012	0,015	0,024	0,038	0,072
testicules	0,012	0,016	0,026	0,038	0,073
thymus	0,011	0,015	0,022	0,035	0,068
thyroïde	0,010	0,01	0,021	0,035	0,068
uterus	0,021	0,026	0,039	0,055	0,10
vésicule	0,012	0,015	0,023	0,035	0,066
vessie	0,16	0,021	0,028	0,032	0,059
autres	0,011	0,014	0,022	0,034	0,063
Dose efficace en mSv/MBq	0,019	0,025	0,036	0,050	0,095

I.3. Radiopharmaceutiques TEP en dehors du 18F-FDG

(2, 3, 4, 5)

Le traceur le plus largement utilisé actuellement est le fluorodésoxyglucose marqué au Fluor 18. Il ne s'agit pas cependant d'un traceur très spécifique et toutes les tumeurs ne peuvent pas être correctement évaluées avec la TEP-FDG. Ces dernières années, la recherche s'est intéressée au développement de nouvelles molécules comme alternative aux limitations du FDG. Le cyclotron permet de produire différentes catégories d'isotopes émetteurs de positons, tels que le Carbone 11, l'Oxygène 15, l'Azote 13 ou le Fluor 18. On utilise ces isotopes parce que le carbone, l'azote et l'oxygène sont déjà présents dans les molécules du corps humain. En conséquence, l'ajout de ces isotopes ne modifie pas de façon significative les propriétés chimiques de ces molécules. Quant au fluor, il peut être utilisé parce que ses atomes sont considérés comme étant de densité équivalente par rapport aux atomes d'hydrogène présents dans le corps.

En fonction de la nature de l'élément cible et l'énergie de la particule incidente, on détermine le radioélément à produire:

Tableau 2 a: Principaux Radioéléments émetteurs de positrons produits par le cyclotron.

Radioélément	Elément cible	Énergie de la particule	Particule incidente	Période du radioélément
^{11}C	Azote	18 MeV	Proton	20mn
^{13}N	16 Oxygène	18 MeV	Proton	10mn
^{15}O	Azote	9 MeV	deuton	2mn
^{18}F	18 Oxygène	18 MeV	Proton	110mn

Tableau2 b : Caractéristiques physiques des principaux isotopes utilisés en TEP

Isotope	Demi-vie (min)	Energie maximale du positon (MeV)	Production
^{11}C	20,3	0,96	cyclotron
^{13}N	9,97	1,19	cyclotron
^{15}O	2,03	1,70	cyclotron
^{18}F	109,8	0,64	cyclotron
^{68}Ga	67,8	1,89	générateur
^{82}Rb	1,26	3,15	générateur

➤ **Classification des Radiopharmaceutiques (R.P) TEP non ^{18}F -FDG et leurs principales applications cliniques(AC) (2,4,5)**

Les isotopes ainsi obtenus sont ensuite incorporés à différentes structures chimiques ou à des molécules biologiques de façon à en faire des radio-traceurs. En fonction du mécanisme de fixation au niveau de l'organisme, on distinguera :

a) Les radio-pharmaceutiques du flux et du débit sanguin :

✧ ^{15}O -Eau (^{15}O - H_2O):

AC : - Etude du flux sanguin cérébral global et régional.

- Etude du débit de perfusion myocardique.

✧ ^{13}N -Ammoniaque (^{13}N - NH_3)

AC: - Etude de la perfusion myocardique.

b) Les RP de la synthèse protéique et de la prolifération cellulaire :

✧ ^{11}C -Méthionine:

AC : - Tumeurs cérébrales (Gliomes de bas grade).

✧ ^{18}F -fluorothymidine:

AC: - Gliome de haut grade (Efficacité thérapeutique).

- Lymphome.

- Cancer du sein (Efficacité thérapeutique).

c) Les RP du métabolisme lipidique intracellulaire :

✧ ^{11}C -Acétate:

AC: - ADK prostatique (recherche de récidence).

- Carcinome hépatocellulaire (bas grade et grade Intermédiaire).
- Métabolisme oxydatif cellulaire du myocarde.

d) Les RP du métabolisme lipidique membranaire :

- ✧ ^{18}F -fluorométhylcholine
- ✧ ^{11}C - choline

AC:-ADK prostatique: Diagnostic et stadification initiale.

e) RP reflétant l'activité ostéoblastique:

- Fluorure- ^{18}F de sodium:

AC: -Recherche de M+ osseuses particulièrement dans les cancers ostéophiles.

-Sensibilité et spécificité supérieures à celle de la scintigraphie osseuse conventionnelle aux diphosphonates.

f) RP des récepteurs hormonaux œstrogéniques :

- ✧ ^{18}F -Fluoro-dihydro-testostérone

AC :-Evaluation:

- Du comportement biologique du cancer de la prostate.
- De l'efficacité du traitement anti-androgénique.

- ✧ ^{18}F -Fluoro-Tamoxifène
- ✧ ^{18}F -Fluor-17-œstradiol

AC :- Cancer du sein : exploration:-De la tumeur primitive.

-Des localisations métastatiques.

g) RP des récepteurs hormonaux androgéniques:

✧ ^{18}F -Fluoro-dihydro-testostérone

AC : Evaluation:

- Du comportement biologique du cancer de la prostate.
- De l'efficacité du traitement anti-androgénique.

h) Les radio-traceurs de l'hypoxie tumorale :

✧ Les radio-traceurs classiques :

- ^{18}F FMISO: ^{18}F -fluoromisonidazole.
- ^{18}F -FETNIM: ^{18}F -fluoro-érythro-nitroimidazole.

✧ Les nouveaux radiotraceurs :

- Cu-ATSM: Cu(II)-diacétyl-bis (N(4)-méthylthio-semicarbazone)
- ^{18}F -FAZA : ^{18}F -fluoroazomycine arabinoside.

AC :-Cancer pulmonaire non à petites cellules : recherche des formes résistantes au traitement.

i) Neuromédiateurs :

✧ Ligands dopaminergiques :

- ^{18}F -FluoroDOPA:

Disponibilité de la dopamine, dans les espaces pré-synaptiques striés et corticaux extra-striés.

- ^{11}C -raclopride:

Explore les récepteurs de la famille D2.

- ^{11}C -NNC 112:

Explore les récepteurs post-synaptiques de la famille D1.

AC: - Exploration du système dopaminergique (Syndrome extrapyramidal

++)

✧ Autres :

- Ligands serotoninergiques (5HT) : ^{18}F -MPPF (Methoxyphenyl-Piperazinyl-Pyridino- Fluorobenzamide marqué au Fluor 18).

- Ligands GABAergiques: ^{11}C -Flumazenil

- Ligands cholinergiques: (Récepteurs nicotiques $\alpha 4\beta 2$): ^{11}C -nicotine

j) Radiopharmaceutiques organifiés :

✧ ^{124}I ode : ($T_{1/2} = 4,1$ jours).

AC : Particulièrement utilisé dans le suivi des carcinomes différenciés de la thyroïde ^{131}I ode négatifs (recherche de récurrence ou de localisation métastatique).

k) Produits de générateurs :

✧ Gallium 68 (générateur de Germanium 68/Gallium 68):

- Le ^{68}Ga qui a une période physique de 68 minutes.

- ^{68}Ga -DOTA-TOC

- ^{68}Ga -DOTA-NOC

AC : -Exploration des tumeurs neuro-ectodermiques.

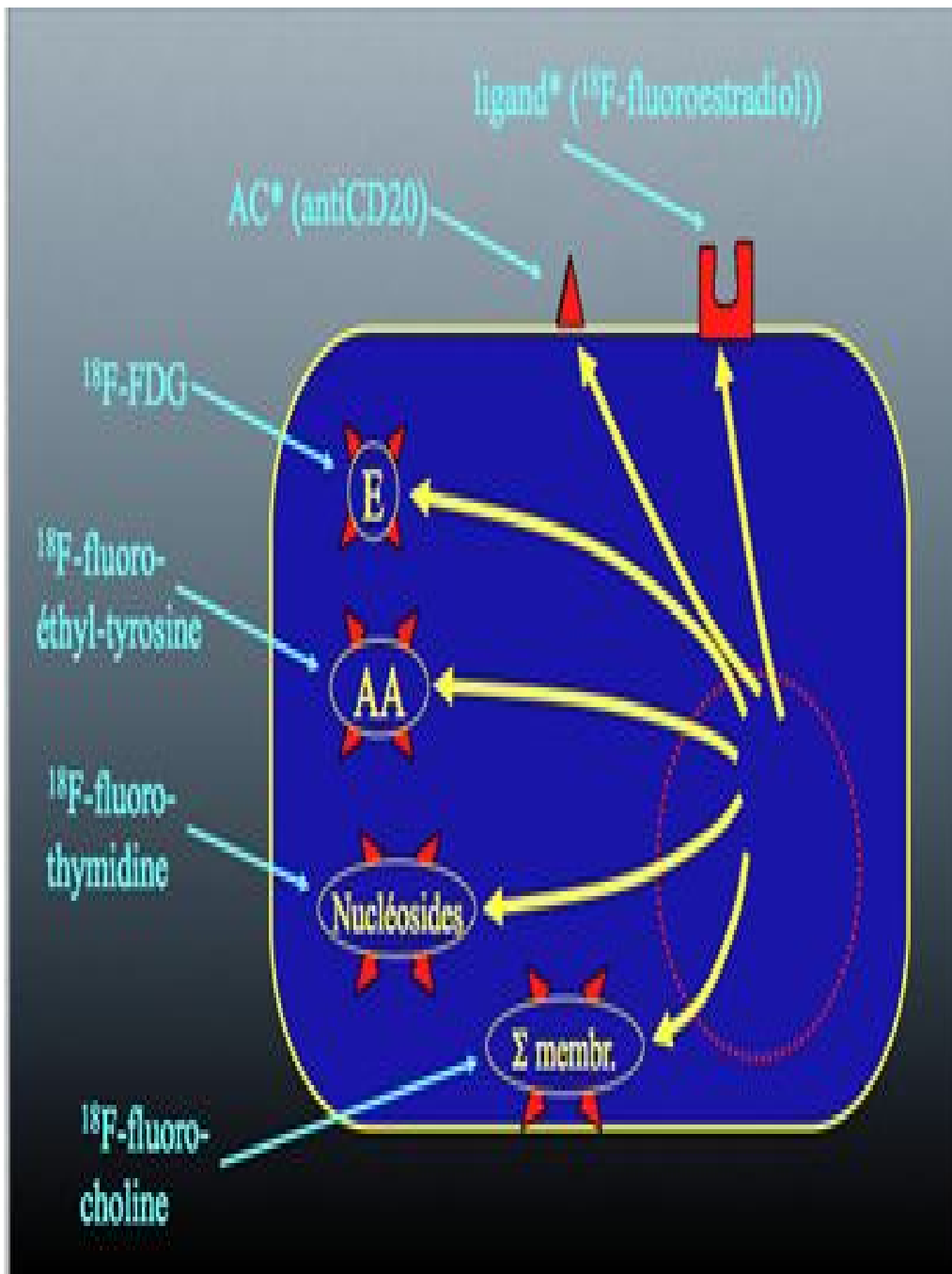


Figure 9 : Différents sites moléculaires et traceurs respectifs



Figure 10 : Différents examens TEP utilisant quatre traceurs différents marqués au 18F.

II. LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS « PET ».

II-1 Historique

En 1970, les travaux effectués par les centres de recherche et industriels ont permis le développement de la TEP permettant de réaliser des examens corps entier (résolution et sensibilité adaptées).

Par la suite, les progrès de la technologie, de l'informatique et de l'algorithmique ont permis des reconstructions tomographiques à partir de projections mesurées dans des géométries d'acquisition de plus en plus complexes ; offrant des caméras TEP de plus en plus performantes

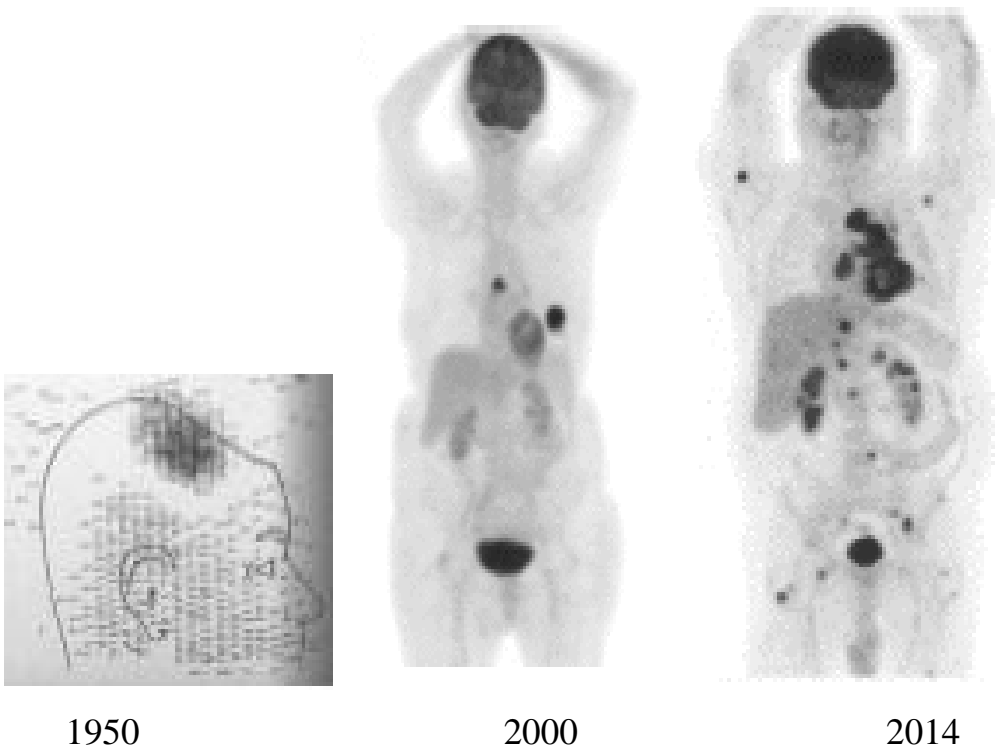


Figure 11 : Evolution et avancée des examens scintigraphiques.

Développée dans les années 70 pour l'étude du cerveau et du cœur (analyse du débit sanguin, de la consommation en oxygène et des principaux métabolismes), la tomographie par émission de positons (TEP) est aujourd'hui principalement utilisée en cancérologie. En effet, un nombre croissant de publications montre l'intérêt de cette technique aux différentes étapes de la prise en charge d'un grand nombre de cancers, du bilan d'extension au suivi post-thérapeutique. La tomographie par émission de positrons ou TEP est une modalité d'imagerie fonctionnelle.

II-2 Principe de fonctionnement

La TEP repose le plus souvent sur l'administration au patient d'une molécule, le traceur, caractéristique d'une fonction métabolique que l'on souhaite visualiser ou mesurer in vivo. L'objectif est d'exploiter un signal détectable qui prend part au processus fonctionnel d'intérêt, de sorte que le signal détecté renseigne sur la présence voire l'intensité de ce processus. En TEP, la structure moléculaire du traceur est modifiée de façon à y inclure un isotope radioactif, le marqueur. Les particules émises dans le patient par le marqueur sont détectées à l'aide d'un dispositif externe. La localisation des lieux d'émission dans chaque voxel de l'image par des algorithmes de reconstruction tomographique permet l'étude de la répartition de la molécule marquée dans le corps du patient au niveau macroscopique. La réalisation d'un examen TEP repose donc sur quatre notions importantes: le radio traceur, le détecteur, la reconstruction tomographique et l'analyse des images.

Le principe de la détection en TEP est de recueillir et d'identifier le signal venant des deux photons émis à 180° grâce à un système en coïncidence. Le détecteur est le plus souvent formé de cristaux disposés en couronne, d'environ

80 à 90 cm de diamètre. Un tomographe TEP est constitué de plusieurs dizaines de ces anneaux

Un circuit de positionnement détermine le lieu de l'interaction dans le réseau des cristaux. Pour la détection des coïncidences, un circuit spécifique discrimine les interactions qui ont eu lieu dans une fenêtre temporelle de l'ordre de 5 à 12 nanosecondes sur les machines les plus récentes. La ligne qui relie les points où les deux photons ont été détectés est appelée ligne de réponse. Les cristaux utilisés par les trois principaux constructeurs sont le germanate de Bismuth (BGO), l'oxyorthosilicate de Gadolinium (GSO) et l'oxyorthosilicate de Lutetium (LSO). Ils diffèrent notamment par la densité, le temps de réponse, le nombre moyen de photons lumineux créés par photon de 511 keV, le coefficient d'atténuation et la part d'interaction photoélectrique et Compton à 511 keV .

L'amélioration progressive et régulière de la résolution des gammacaméras à positrons et en particulier des caractéristiques physiques des tomographes au cours des dernières années se poursuit en particulier grâce aux recherches sur de nouveaux cristaux denses et rapides et le remplacement des photomultiplicateurs par de nouveaux photo-détecteurs. Ces progrès permettront encore d'améliorer la sensibilité et le taux de comptage maximum des tomographes, ainsi que leur capacité à rejeter les coïncidences fortuites et diffusées. Ceci a pour gage de détecter des foyers de plus en plus petits voire infracentimétriques.

Dans le domaine du traitement de données également la recherche est active. Citons en particulier le développement de nouveaux algorithmes itératifs

de reconstruction qui incorporent une description fidèle du tomographe et de la nature statistique de l'émission radioactive.



Figure 12 : Appareillage TEP-CT

II-3 Fondements d'interprétation de l'imagerie TEP. (9,10,11)

La réalisation d'une image de TEP est l'aboutissement d'une **chaîne multidisciplinaire** qui contient **les étapes suivantes** :

- **la production** d'isotopes émetteurs de positons par un cyclotron biomédical ;
- **la synthèse d'une molécule** biologique et son marquage par un atome émetteur de positons ;
- **le contrôle de la qualité** de ce produit radiopharmaceutique ;
- **l'injection d'une dose traceuse** de la molécule marquée au sujet ;
- **l'acquisition du signal avec la caméra TEP** ;
- **la reconstruction de l'image** tomographique.

.Le FDG est un isotope radioactif émetteur de positons appartenant à la famille des halogènes. Il s'agit actuellement de l'émetteur de positons le plus utilisé en raison de sa demi-vie physique de 110 minutes qui permet son utilisation sans cyclotron à demeure. L'usage en oncologie de cet analogue du glucose repose sur les particularités du métabolisme glucidique dans les cellules tumorales (9).

Dès 1930, des travaux ont montré l'augmentation de la glycolyse dans les cellules tumorales. Ainsi, le métabolisme glucidique est profondément perturbé dans les cellules tumorales, siège d'une augmentation de captation et d'une hyperconsommation de glucose. La fixation tumorale du traceur augmente pour atteindre un plateau au bout de 90 à 180 minutes .selon le type histologique de la tumeur et le métabolisme individuel. La valeur de fixation normalisée (SUV en anglais pour Standardized Uptake Value) est

l'index le plus communément utilisé pour caractériser la fixation du 18F-FDG en tomographie par émission de positons. Cet index correspond à la fixation d'un traceur, normalisée par la dose injectée au patient rapportée à la masse du patient. Il a été utilisé dès 1941 et fut alors désigné sous le nom d'absorption différentielle.

$$\text{SUV max} = \frac{\text{18FDG dans la ROI (kBq.mL}^{-1}\text{)}}{\text{Activité injectée (kBq)} / \text{Poids du patient (g)}}$$

Le SUV est donc une quantité sans dimension, dont l'usage fréquent est dû à la simplicité de sa méthode de calcul. Si le radiotracer se répartissait uniformément dans l'organisme, le SUV serait identique en tout point et égal à 1. Tout écart traduit une répartition différente du radiotracer dans le volume dans lequel il est distribué.

Depuis l'an 2000, les caméras TEP nouvelle génération sont couplées à un scanner X (caméra TEP-TDM ou caméra hybride ou PET-CT en anglais) permettant l'acquisition des deux signaux au cours du même examen, augmentant ainsi la précision diagnostique.

Une acquisition couplée à la respiration des patients est maintenant possible sur les dernières machines installées.

La réalisation d'un examen TEP est ainsi le résultat d'un ensemble d'opérations, depuis la production de l'isotope, la synthèse de la molécule, l'injection du traceur radioactif, la détection des rayonnements, la

reconstruction tomographique, et enfin l'enchaînement d'un ensemble de corrections afin de fournir une image représentative de la distribution du traceur au sein du patient.

Plusieurs facteurs intra-tumoraux modifient le SUV, il a été prouvé que la captation du FDG par les cellules tumorales était corrélée à la prolifération tumorale, au nombre de cellules tumorales viables, au degré d'oxygénation cellulaire, au degré de vascularisation tumorale et à l'inflammation du stroma péri-tumoral (10 ,11).

Par ailleurs, cette captation n'est pas spécifique aux cellules tumorales et peut également se rencontrer dans les pathologies inflammatoires et infectieuses par accumulation notamment dans les macrophages comme nous le verrons plus tard.

En dehors des caractéristiques de la tumeur, un certain nombre de facteurs propres à l'examen modifient le calcul du SUV (mouvements du patient, anomalie de correction d'atténuation, protocole de mesure, temps après injection, taux de glycémie).

Ce SUV ne représente donc qu'une approximation grossière du métabolisme du glucose.

Cependant si l'on considère des données acquises systématiquement de la même façon, reconstruites avec le même protocole, et à partir desquelles le SUV est toujours estimé avec la même méthode, une partie de la variabilité des biais est contrôlée. Ainsi ces biais sont similaires dans des conditions relativement reproductibles et les mesures peuvent donc être fiables dans ces conditions normalisées (11).

II-4 Conditions de réalisation de l'examen. (10,11)

La réalisation d'une TEP-FDG nécessite le respect de quelques règles pour obtenir des images de qualité. Les patients doivent être à jeun depuis au moins 6 heures pour éviter toute interférence glucidique et minimiser la fixation physiologique myocardique. Les diabétiques mal équilibrés sont ainsi exclus en raison de la mauvaise pénétration intracellulaire du [18F]-FDG: l'hyperglycémie induit une compétition entre le glucose et le traceur pouvant diminuer sa captation par les cellules tumorales. L'hyperinsulinisme réactionnel induit par ailleurs la pénétration du [18 F]-FDG dans les cellules myocardiques et musculaires striées diminuant d'autant sa disponibilité pour les cellules tumorales.

Après injection intraveineuse du FDG, les patients doivent rester au repos afin de réduire l'activité musculaire. Après une heure, correspondant au temps de métabolisation du produit, les malades sont positionnés sur la table d'examen pour une durée totale allant de 20 à 30 minutes (pour une exploration s'étendant du menton au pelvis).

II-5 Accessibilité et disponibilité de l'appareillage TEP au Maroc :

Le Maroc reste le premier pays du Maghreb à disposer de la TEP ; il est le 3^{ème} pays Africains après l'Afrique du Sud et l'Egypte. Actuellement, il existe six appareils TEP « quatre à Rabat et deux à Casablanca ».

Le plan national de prévention et de contrôle du cancer 2010-2019 et la Pertinence de cet appareillage en oncologie vont aider à élargir son implantation à travers le royaume.

Pour cela, il devient urgent d'instaurer des référentiels et une prise en charge des patients aussi bien mutualistes que ceux bénéficiant du RAMED. Il est lieu de rappeler qu'au service de médecine nucléaire de l'hôpital Ibn Sina , toute l'équipe s'attelle énergiquement à la mise en place de ce référentiel.

A titre d'exemple, en France et grâce au plan cancer l'accessibilité à cet examen est passée de trois centres cliniques en 2002 à près d'une centaines installations en 2010 comme le montre les deux cartes qui suivent(4,5,6) :



Figure 13 : Evolution du nombre de TEP en France entre 2002 “carte ci dessus” et 2010 “carte ci après”

III. LA TEP AU FDG EN ONCOLOGIE

III-1 Indications (12,13, 14 ,15)

III-1-1 Indications reposant sur des essais avec répartition aléatoire des sujets, méta-analyses, passages en revue systématique (12)

La fixation du 18F-FDG par les cellules malignes n'est pas spécifique d'un type de cancer primitif et la TEP au 18F-FDG peut être envisagée dans toute pathologie maligne. Cependant, il y a des indications précises où une utilité clinique a été bien documentée. La liste en est évolutive puisque les études se poursuivent dans de nombreuses autres indications. Deux sources, largement concordantes, permettent d'établir une telle liste d'indications cliniquement utiles dans la pratique oncologique française: l'A.M.M. française reconnue au niveau de la plupart des états de l'Union Européenne dès 2002 et les " Standards Options Recommendations " (SOR) de la FNCLCC révisés en 2003. La liste des indications du FDG en oncologie et qui s'élargit de plus en plus comporte actuellement ; nous citerons les principales :

✧ Intérêt diagnostic dans :

- Le nodule pulmonaire isolé : caractérisation
- L'adénopathie cervicale métastatique d'origine inconnue : recherche du cancer primitif

✧ Intérêt dans la stadification:

- Du Cancer primitif pulmonaire et détection des métastases pulmonaires
- Des tumeurs des voies aérodigestives supérieures, y compris pour orienter les prélèvements biopsiques

- De la récurrence du cancer colorectal
- Du lymphome malin
- Du mélanome

✧ **Intérêt dans le suivi de la réponse thérapeutique dans :**

- Le cancer des voies aérodigestives supérieures
- Lymphome malin

✧ **Intérêt dans la détection des récurrences suspectées** et qui ont tendance à se généraliser, presque tous les cancers, mais reste prédominante dans :

- Le cancer des voies aérodigestives supérieures
- Le cancer primitif pulmonaire
- Le cancer colorectal
- Le lymphome malin
- Le mélanome

III-1-2 Indications reposant sur des travaux d'expérimentation ou d'observation fiables :

L'AMM précise : “ Le fludésoxyglucose 18F est indiqué en oncologie, parmi les examens d'imagerie, en permettant une approche fonctionnelle des pathologies, organes ou tissus dans lesquels une augmentation de la consommation de glucose est recherchée ”. L'augmentation du transport intracellulaire du glucose et du FDG, et l'hyper métabolisme glycolytique qui aboutit à la synthèse et à l'accumulation du FDG-6P sont à l'origine de

l'hyperactivité des foyers cancéreux lors de l'examen. Ces anomalies quantitatives peuvent être présentes dans toute cellule maligne. Donc l'examen peut être utile dans tous les cancers solides lorsqu'une taille critique est atteinte, sauf certaines tumeurs où le FDG-6P peut être déphosphorylé et diffuser hors de la cellule maligne (Hépatocarcinome en particulier). Ces anomalies sont moins apparentes dans les cancers quiescents ou très différenciés ou de certains types histologiques (cancer pulmonaire bronchiolo- alvéolaire, cancers mucineux digestifs ou gynécologiques, tumeurs malignes d'origine neuroendocrine). Pour chaque cancer, on retrouve potentiellement les 5 indications évoquées dans l'AMM : caractérisation d'une masse tumorale en réalisant le diagnostic différentiel entre cancer et affection bénigne, bilan d'extension initial en cas de cancer (stadification), suivi de la réponse thérapeutique (en particulier précoce dès le ou les premiers cycles de chimiothérapie), recherche de maladie résiduelle (en particulier mais pas seulement après radiothérapie), de récurrences et de métastases (localisation et extension aboutissant à la restadification). L'indication de l'examen devant un problème diagnostique précis et identifié dans le cas d'un patient cancéreux peut donc être considérée, en tenant compte de tous les facteurs décisionnels (en particulier ceux modulant sensibilité et spécificité).

Dans une liste non exhaustive des cancers primitifs où l'utilité est possible et où des données ont été régulièrement publiées, il convient de mentionner, outre ceux déjà énumérés ci-dessus, le cancer du sein, de l'œsophage, des voies biliaires, du pancréas, de l'ovaire, du testicule, de l'utérus et les sarcomes. D'autres cancers posent des problèmes techniques (en particulier du fait d'une fixation physiologique de l'organe atteint ou d'organes proches, des

caractéristiques métaboliques du cancer ou de l'existence d'autres examens spécifiques limitant les indications) mais le FDG peut y avoir un intérêt chez des patients sélectionnés ; c'est le cas des cancers du cerveau, des glandes salivaires, de la thyroïde, de l'estomac, du rein, de la prostate ou neuroendocrines. La détection des “ récidives occultes ”, soupçonnées sur une élévation progressive de la concentration d'un marqueur tumoral (ACE, CA 125, CA 15.3, béta HCG, AFP, PSA, TG, CA 19-9 ...) sans que l'imagerie conventionnelle ne puisse localiser le ou les foyers néoplasiques est une bonne indication de la TEP au FDG. Enfin devant une métastase prouvée et en l'absence de contribution de l'imagerie voire de l'endoscopie, la TEP au FDG peut permettre de déceler le cancer primitif (CAPI) ; le taux de succès est meilleur en cas d'adénopathie métastatique cervicale, ce qui explique que cette indication figure dans la liste explicite de l'AMM.

III- 2 Artefacts de fixation du 18F-FDG :(15,16,17)

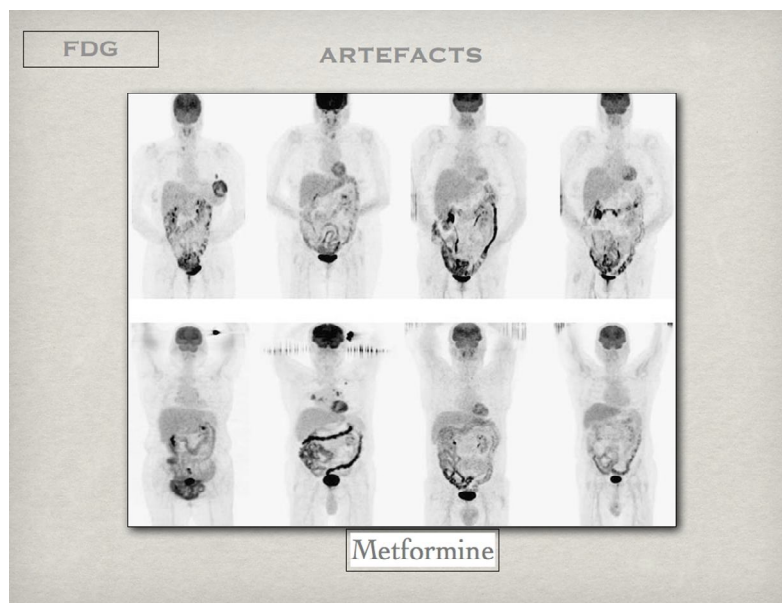


Figure 14 : Fixation intestinale causée par la prise de métformine

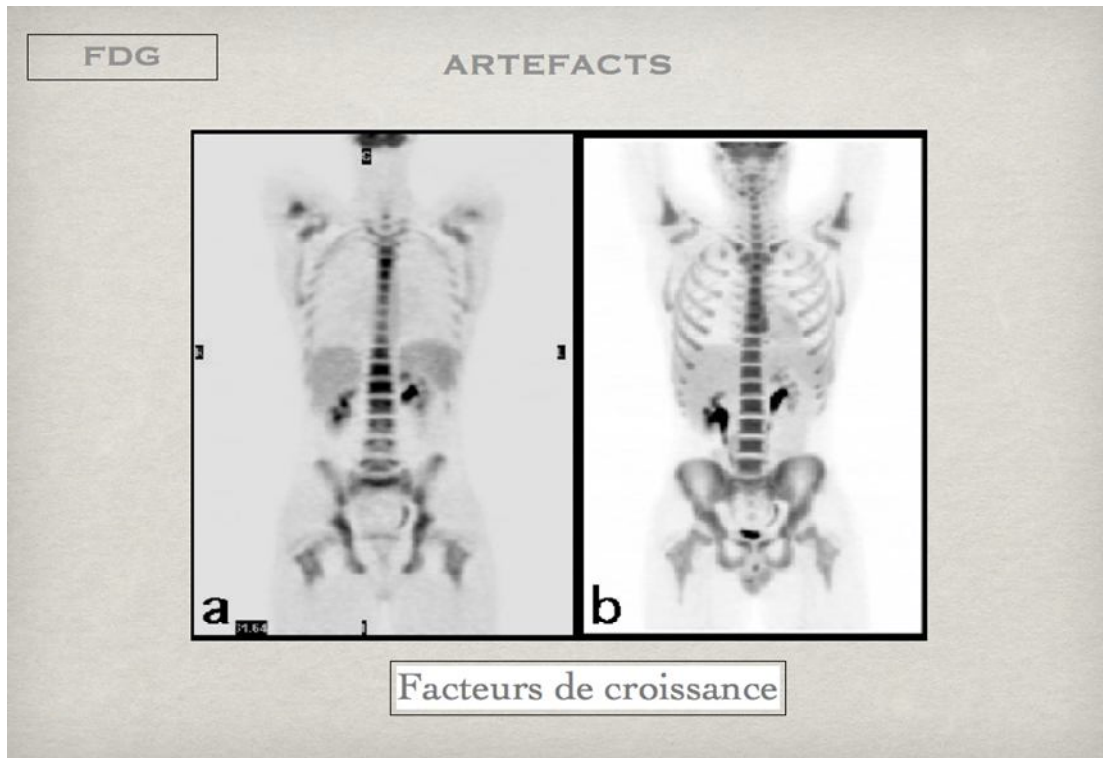


Figure 15 : Fixation au niveau de la moelle osseuse causée par la prise de facteurs de croissance

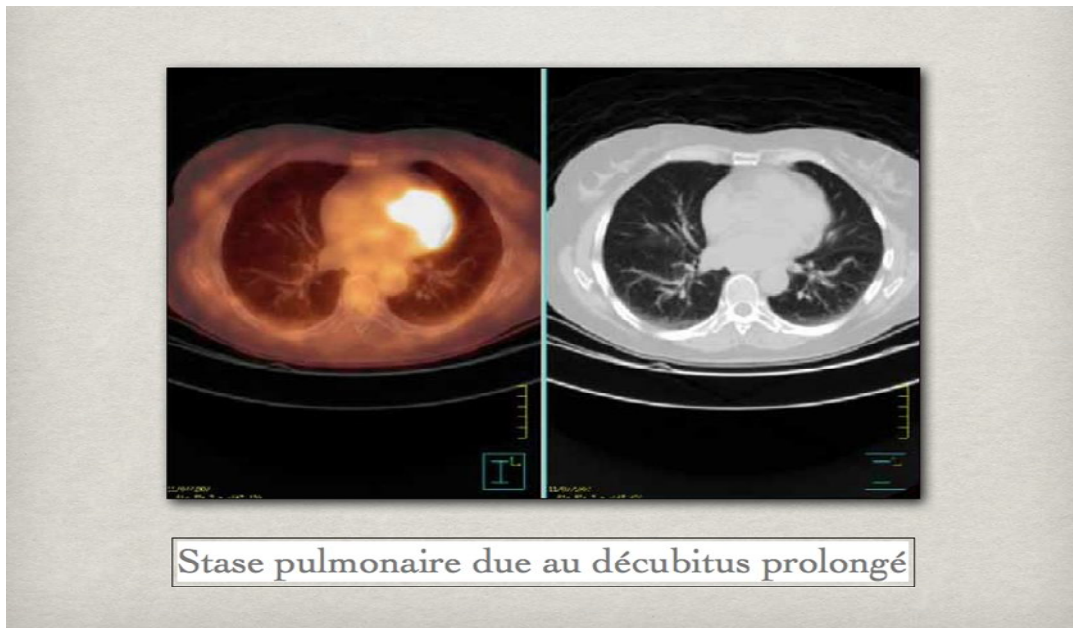


Figure 16 : Artéfact causé par le décubitus prolongé

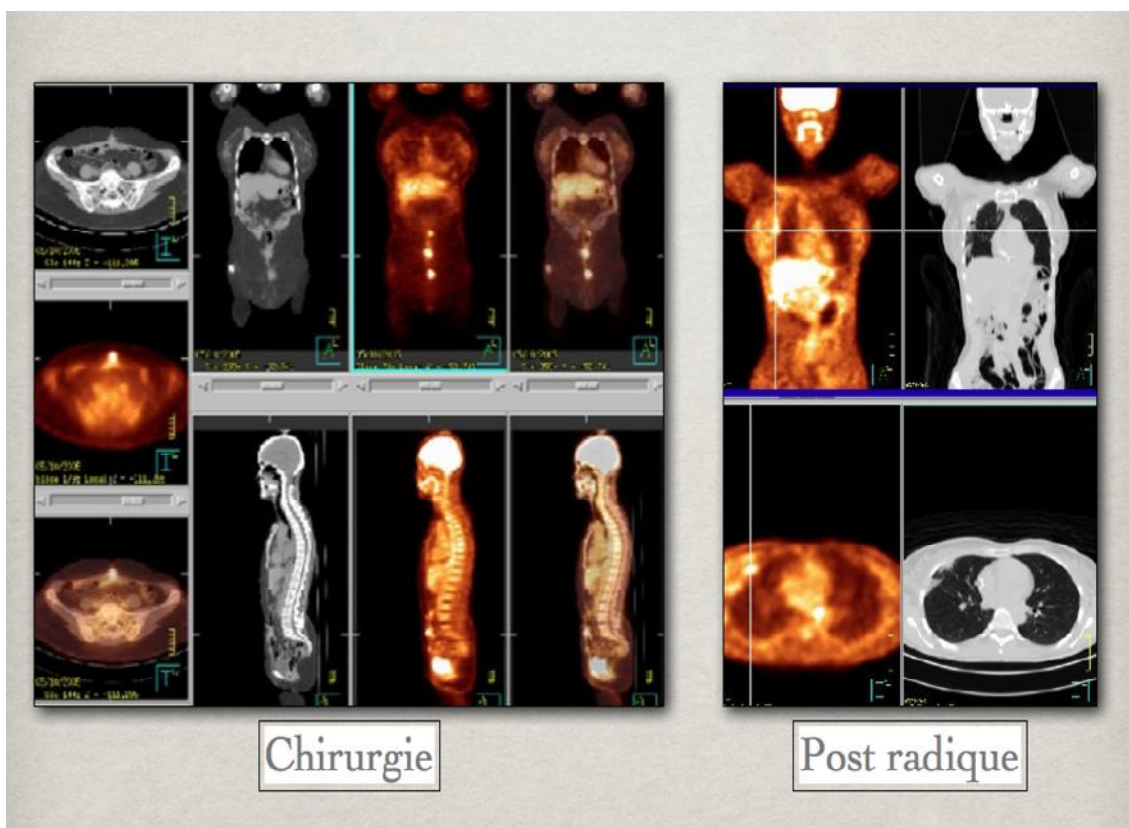


Figure 17 : Fixation post chirurgie « inflammation » au niveau de la cicatrice ;et après radiothérapie .

III-3 Faux positifs et faux négatifs du FDG :(14, 15,16,17)

Comme tout examen complémentaire, le FDG peut souffrir de faux positifs ou de faux négatifs. Surtout d'autres pathologies peuvent survenir qui, du fait de l'activation métabolique observée, peuvent entraîner des hyperfixations importantes.

III-3-1 Faux positifs (14, 15,16,17)

Les faux positifs correspondent à des hyperfixations d'autre origine qu'une origine tumorale. Il ne s'agit pas d'une erreur de la méthode, mais d'une

mauvaise interprétation du clinicien. (À comparer avec le fait que du sang dans les selles ne signifie pas tumeur recto-colique) :

- ✧ Hyperfixations musculaires « Fig 27 », (notamment au niveau du cou) ;
- ✧ Hyperfixations par la graisse brune « Fig 21 »
- ✧ Hyperfixations laryngées, gastriques (pylore), digestives (colon et caecum) ;
- ✧ Stase urinaire urétérale, diverticules vésicaux ;
- ✧ Fixation thymique ;
- ✧ Follicules ovariens, hypermétaboliques ;
- ✧ Processus bénins (infections fongiques, nocardiose, tuberculose, sarcoïdose, granulome ,anthraco-silicose ;etc...) « Fig 18 ,19,22,23 »
- ✧ Processus inflammatoires ou dégénératifs, articulaires et chondrocostaux ;
- ✧ Processus inflammatoires post-thérapeutiques « Fig 17 » (séquelles de radiothérapie récente, cicatrice chirurgicale récente) ;

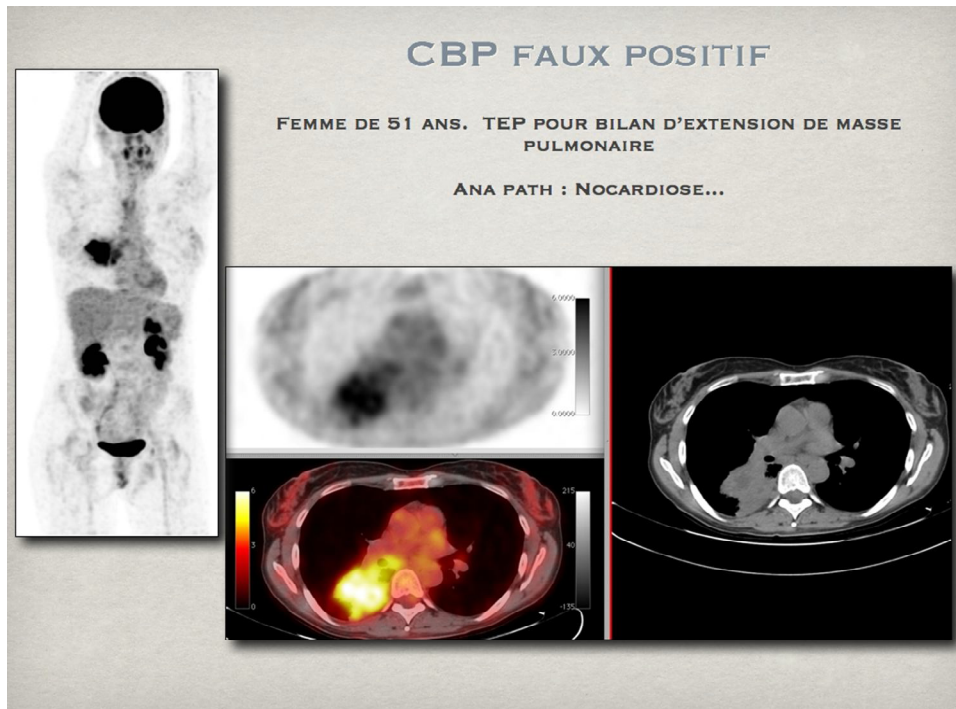


Figure 18 : Faux positif de fixation pulmonaire « nocardiose »

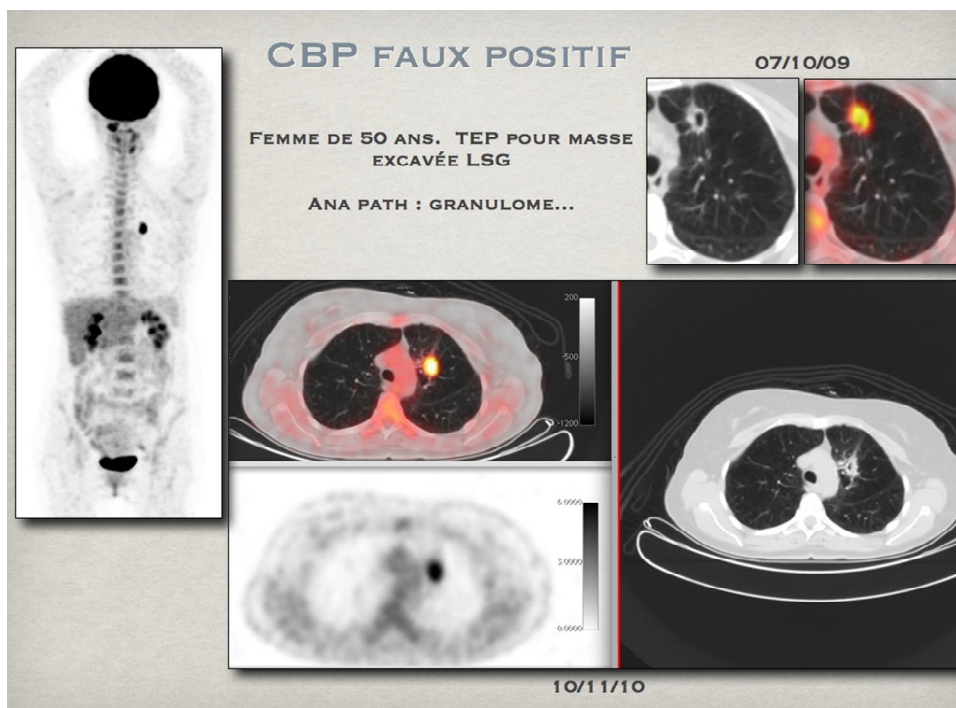


Figure 19 : Fixation **importante** du FDG par un granulome bénin.

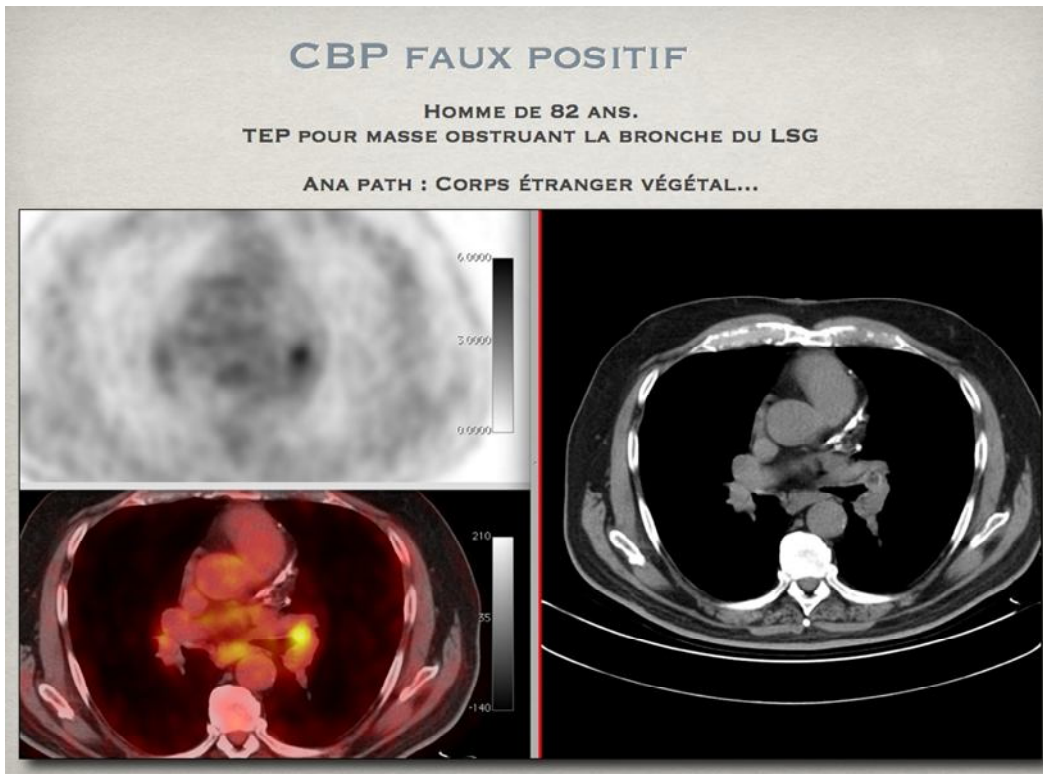


Figure 20 : Fixation causée par l'inflammation induite par un corps étranger.

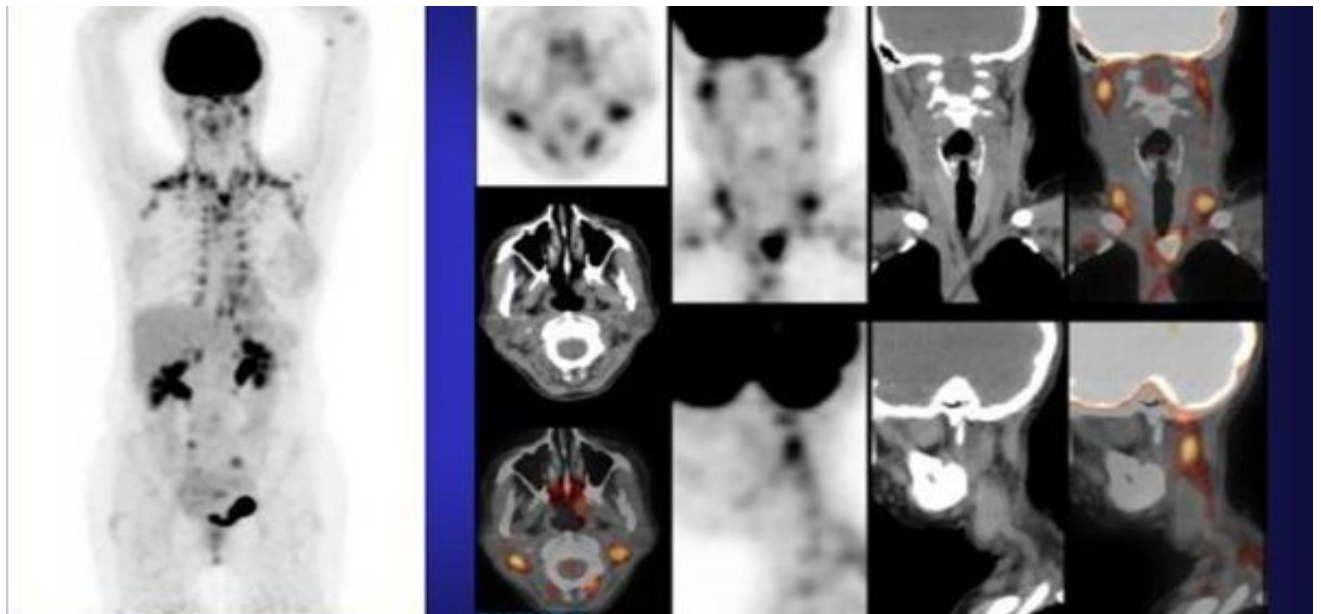


Figure 21 : Fixation du FDG par la graisse brune

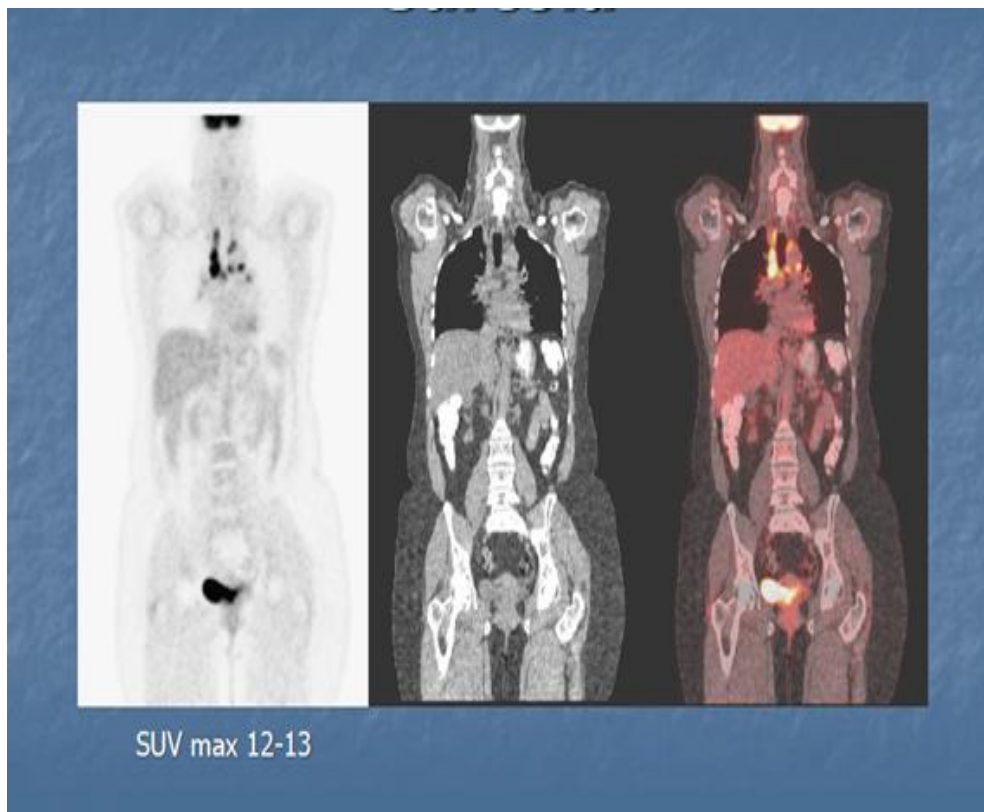


Figure 22 : Foyers médiastinaux hypermétaboliques en rapport avec une sarcoïdose.



Figure 23 : Image MIP du corps entier au PET-Scan objectivant en plus de la tumeur , des ganglions médiastinaux bilatéraux quasi-symétriques dont la biopsie a été en faveur de foyers d'anthraco-silicose (faux positif)».

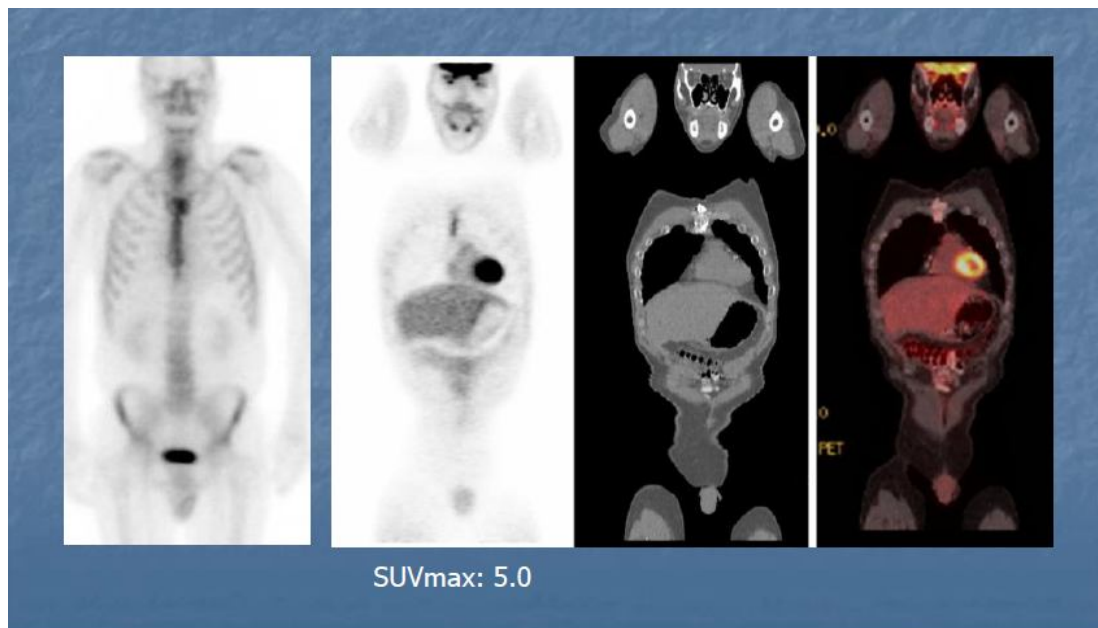


Figure 24 : Cicatrice de sternotomie ancienne de deux années et fixant toujours le FDG.

III-3-2 Faux négatifs (14,15,16,17)

Les faux négatifs correspondent à des examens où le processus malin n'a pu être individualisé par l'examen isotopique ; le plus souvent, il s'agit de raisons techniques :

- ✧ Soit que la taille de lésion soit en-dessous du seuil de détection (on générale on considère la taille minimale pour détecter la tumeur de l'ordre 7 à 12 mm, sauf si l'hyperfixation est très importante) ;
- ✧ Soit que la tumeur soit peu avide pour le sucre : tumeur nécrotique, peu vascularisée, à croissance lente ou sidérée par un traitement récent ;
- ✧ Soit que la tumeur ait un métabolisme glucidique particulier (Hépatocarcinome) ;
- ✧ Soit que la tumeur soit 'noyée' dans des zones hyperfixantes spontanément (tumeur de vessie) ;

- ✧ Soit qu'un déséquilibre majeur de la glycémie du patient vienne perturber la captation du glucose par la tumeur : on laisse le malade à jeun pour qu'il capte mieux le marqueur (le glucose) ; à l'inverse, une hyperglycémie diminue l'absorption de sucre par la tumeur ;
- ✧ Soit que le patient ne soit pas resté au repos (prise du glucose par les muscles) faussant le contraste entre la tumeur et le reste du corps.

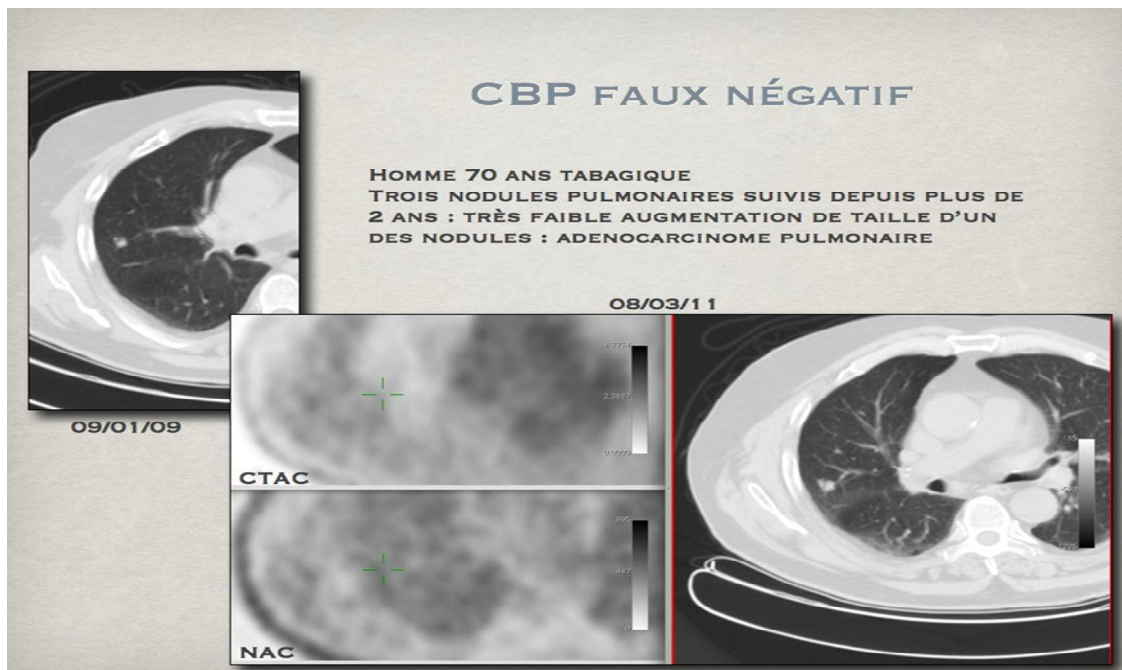


Figure 25 : Faible fixation du FDG d'un adénocarcinome pulmonaire

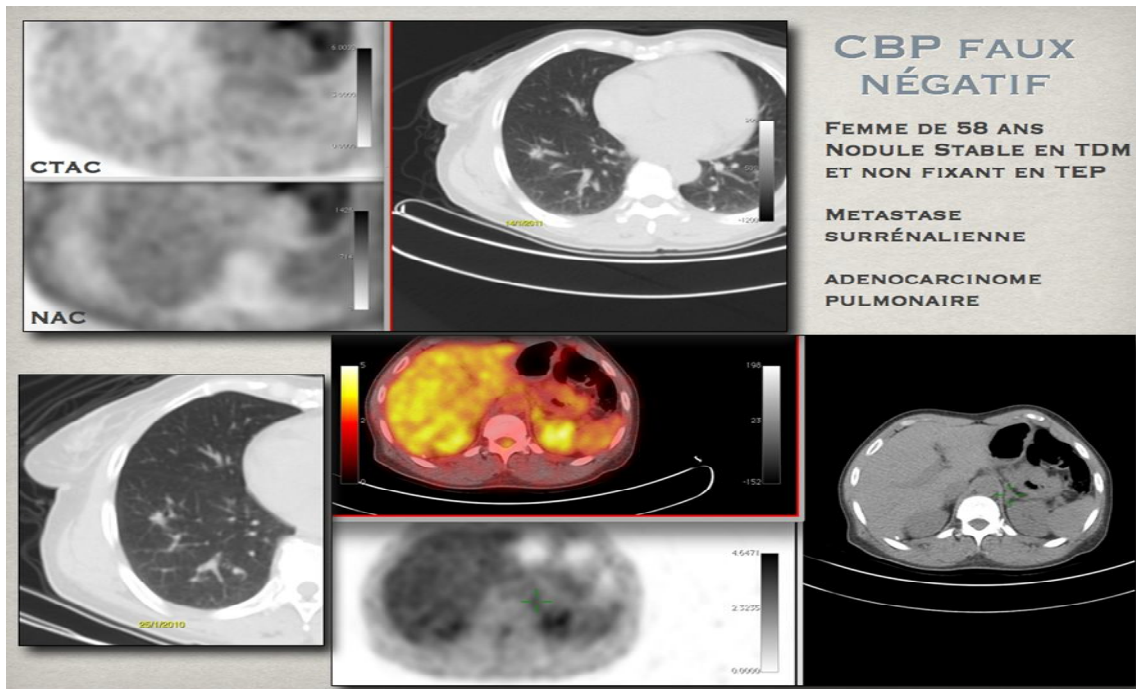


Figure 26 : Nodule pulmonaire ne fixant pas le FDG et stable en TDM, l'examen TEP corps entier montre un foyer hyperactif surrénalien qui s'est révélé une métastase d'un adénocarcinome pulmonaire.

III-4 Intérêts cliniques du FDG (12,13,14,17,18)

Le tableau 3 ci après, résume les applications du ^{18}F FDG en cancérologie clinique. Les cases bleues du tableau sont celles qui correspondent à des indications importantes reconnues par la littérature actuelle. Le ^{18}F FDG donne des renseignements précieux aux différentes étapes de l'évolution de la maladie cancéreuse. Les performances de la TEP en ce qui concerne la sensibilité et la spécificité en matière de diagnostic sont de l'ordre de 90 %, dépassant en moyenne de 20 % ou plus les performances de l'imagerie conventionnelle. Il faut rappeler que, pour la recherche d'adénopathies notamment, la TDM considère comme pathologique un ganglion de plus de 1 cm, ce qui n'est pas du tout spécifique, car certains gros ganglions peuvent se révéler bénins et des

18FDG dans les ganglions tumoraux permet d'obtenir une imagerie métabolique, et non pas seulement morphologique, dont la spécificité est beaucoup plus grande.

Tableau 3: Applications du FDG en cancérologie clinique

	Cancer du sein	Cancer de la thyroïde	Cancer de l'ovaire	Mélanome	Lymphome	Cancer pulmonaire	Cancer ORL	Cancer colorectal
I Bilan d'extension initiale	Rôle possible	Rôle possible : bilan préopératoire	Rôle possible : patientes sélectionnées	Rôle potentiel important	Rôle potentiel important	Justifié - pour les bilans d'extension, - pour les patients à haut risque, avant opération	Rôle potentiel important	Rôle possible
Détection des récidives locorégionales ou métastatiques	Rôle potentiel important		Rôle potentiel important : meilleur test	Rôle potentiel important	Rôle très important : seule approche possible	Rôle potentiel important	Rôle potentiel important	Meilleure approche
Évaluation des réponses thérapeutiques	Rôle futur très important	Rôle très probable	Rôle potentiel très important	Rôle potentiel très important	Rôle potentiel très important	Rôle futur très important	Rôle futur très important	Rôle incertain : probablement inutile
Différenciation entre reliquat scléreux et reliquat tumoral	Intéressant			Intéressant	Très important	Important		Intéressant
Diagnostic de détection initiale	Limité	Probablement pas de rôle	Pas de rôle prévisible	Pas de rôle prévisible	Pas de rôle prévisible	Rôle important : nodules pulmonaires isolés	Rôle limité	Rôle limité

Plus intéressante, sans doute, que les performances en termes de sensibilité et de spécificité du 18FDG est la possibilité, grâce à ce traceur et à la TEP, de modifier la stratégie thérapeutique dans 15 à 30 % des cas selon les types de cancer. Ces modifications de stratégie sont capitales lorsqu'il s'agit d'éviter une intervention inutile (thoracotomie, hépatectomie) car des métastases multiples non vues par l'imagerie conventionnelle ont été découvertes par le 18FDG. L'appréciation de la viabilité d'une masse tumorale résiduelle, reliquat scléreux ou tumeur encore évolutive, est une question majeure qui se pose dans les lymphomes, le cancer du poumon, le cancer colorectal, et à laquelle la fixation ou non de 18FDG apporte une réponse fiable. Dans le domaine de l'évaluation précoce de la réponse thérapeutique sous chimiothérapie, la mesure quantitative de la fixation de 18FDG au niveau de la tumeur permet de savoir, après une ou deux cures, si le traitement est efficace et doit être suivi, ou s'il est inefficace et doit être modifié. Ces modifications d'attitude thérapeutique permises par le 18FDG n'ont peut-être pas d'impact sur la survie globale des patients, mais elles en ont un sur la qualité de vie et elles permettent en outre des économies substantielles. Des études de coût/efficacité du 18FDG n'ont pas encore été faites de façon sérieuse dans toutes les formes de cancer.

Il existe toutefois quelques publications de qualité montrant que l'utilisation du 18FDG est génératrice d'économies. Le bilan initial de 18 lymphomes effectué à Los Angeles avec un algorithme comprenant le 18FDG et un algorithme utilisant les méthodes conventionnelles de Staging a montré que les méthodes conventionnelles se révélaient être 80 % plus chères que l'exploration par 18FDG pour aboutir à des résultats identiques dans le nombre de localisations mises en évidence. Dans la pratique clinique oncologique de

routine, il est encore trop tôt pour savoir la place qu'aura l'exploration par le ^{18}F FDG par rapport aux autres types d'imagerie. Ce n'est que très progressivement que chaque technique d'imagerie trouvera sa meilleure indication et pourra remplacer les autres, générant ainsi des économies.

III-5 Contre indications et précautions d'emploi (15,16)

La seule contre indication est la grossesse. Dans ce cas, il faudra discuter le bénéfice/risque de la réalisation de cet examen dans un contexte cancérologique. En période d'allaitement, il est suffisant de l'interrompre pendant 6 h (dosimétrie au nourrisson <1 mSv). L'insuffisance rénale n'est pas une contre indication mais il existe un risque de dégradation de la qualité de l'image par augmentation du bruit de fond avec augmentation de l'activité circulante. La chirurgie récente (moins de 2 mois), la radiothérapie, l'injection de chimiothérapie datant de moins de 2 semaines, l'administration de facteurs de croissance de moins de une semaine sont des situations cliniques qui peuvent être responsables de faux négatifs ou de faux positifs.

Cas particulier du patient diabétique : La présence d'une hyperglycémie au moment de l'injection du FDG aura tendance à réduire la fixation tumorale du FDG par un phénomène de compétition entre glucose et FDG au niveau des récepteurs membranaires GLUT 1. Langen et al. [3] ont étudié un groupe de patients atteints de cancer broncho pulmonaire à jeun et après une charge intraveineuse de glucose permettant de doubler la glycémie capillaire (0,84 g/l versus 1,68 g/l après hyperglycémie provoquée). La quantification de la fixation tumorale du FDG ou Standardized Uptake Value (SUV) diminuait en moyenne de 41% et passait de 5,07 à 2,84. Des résultats similaires ont été montrés par Lindholm et al. [4] pour des patients atteints de cancer de la tête et du cou après

une épreuve d'hyper-glycémie provoquée par voie orale (HPVO). Nous recommandons un contrôle systématique de la glycémie capillaire avant tout examen par TEP/ FDG dans les indications oncologiques. L'expérience a en effet montré que la découverte de diabètes cortico-induits n'était pas rare compte tenu de l'utilisation fréquente des corticoïdes à visée antalgique et anti inflammatoire au cours des cancers tout particulièrement chez les sujets âgés. Par ailleurs, la connaissance d'une hyperglycémie est un élément indispensable à l'interprétation d'un examen TEP : Une néoplasie ne pouvait être éliminée formellement dans un contexte de diabète déséquilibré. Dans l'hypothèse d'un faux négatif, la glycémie peut apporter a posteriori un élément de réponse. La glycémie doit être inférieure à 7 mmol/L avant l'injection du FDG. Une tolérance est possible jusqu'à 10 mmol/L. Au delà, la question d'une correction de la glycémie ou d'un report de l'examen se pose :

- ✧ Premier cas de figure : l'hyperglycémie est modérée (< 14 mmol/l) et l'injection de FDG peut être retardée de 3 heures. Une correction de l'hyper-glycémie est possible par utilisation d'insuline ultrarapide de type Umuline par voie sous cutanée. Il est toutefois indispensable d'attendre la fin d'activité de l'insuline pour éviter une fixation myocardique et musculaire du FDG, soit environ 3 heures avec l'Umuline .
- ✧ Deuxième cas de figure : l'hyperglycémie est supérieure à 14 mmol/l. Une normalisation rapide de la glycémie est illusoire, et il est conseillé de reporter l'examen après équilibration du diabète.
- ✧ Enfin, pour les diabétiques connus, l'injection du FDG doit être réalisée au mieux le matin vers 8 heures. En effet, le pic matinal du cortisol sanguin est responsable d'une hyperglycémie transitoire en fin de matinée, y

compris chez les patients bien équilibrés. Il est donc recommandé de programmer les examens TEP en début de journée chez les patients diabétiques. Pour les patients insulinodépendants, l'injection de l'insuline du matin peut être diminuée de moitié.

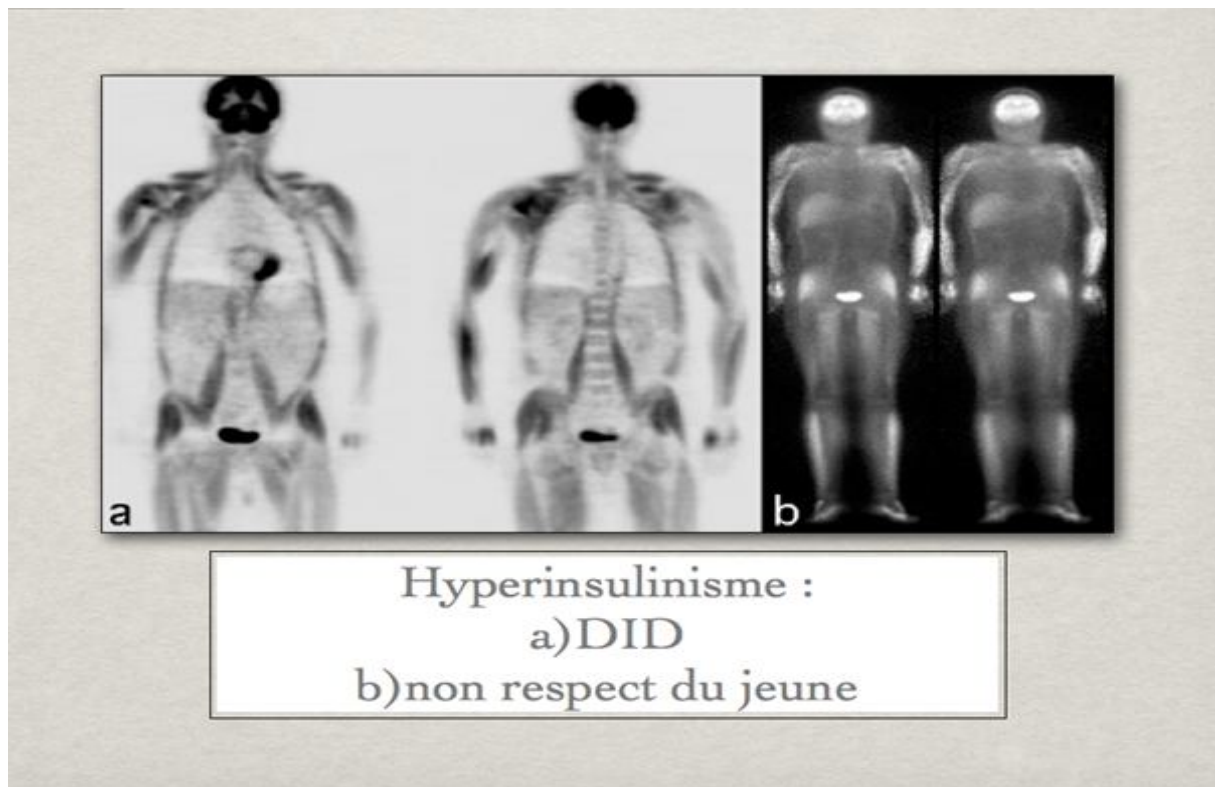


Figure 27 : Hyperfixations musculaires en rapport avec l'hyperinsulinisme dû à un DID(a) et au non respect du jeûne (b).

III-6 Déroulement et particularités de l'examen au FDG

III-6-1 Prise de rendez-vous et gestion du planning (17,18)

La prise de rendez-vous nécessite un traitement spécifique pour contrôler la pertinence des indications, le délai de réalisation de l'examen par rapport à la demande du médecin et pour tenir compte de la situation particulière du patient (pathologie, schéma thérapeutique connu ou programmé, éloignement géographique et temps de transport pour les patients externes...).

Un formulaire type est adressé aux médecins demandeurs. Il comprend des éléments administratifs classiques (adresse, téléphone du domicile et portable...) le poids et la taille du patient, et un bref résumé de l'histoire clinique. Il reprend les situations cliniques susceptibles d'influencer l'examen (diabète, date de la dernière chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie, infection récente...). Il est demandé au clinicien de préciser l'attitude thérapeutique envisagée en l'absence de la TEP, ce qui permettra à posteriori de préciser la place de la TEP au FDG dans la prise en charge des patients en oncologie. Compte tenu des indications très larges de l'AMM du FDG et du nombre limité d'examens réalisables, sont privilégiées les indications où l'impact thérapeutique paraît le plus important.

Pour faciliter la gestion des rendez-vous, il est demandé de préciser la date limite au delà de laquelle le clinicien considère que l'examen sera inutile ou non approprié pour une prise en charge adaptée du patient. Les délais d'attente pouvant être souvent supérieurs à 3 semaines, il est conseillé de réserver plusieurs places d'urgence par semaine (bilan initial de lymphome...) et une vacation de libre tous les 15 jours, ce qui facilite la reprogrammation des examens annulés en raison d'aléas de production du cyclotron. La défection de dernière minute ou l'hyperglycémie importante, découverte au moment de

l'injection, restent toujours difficiles à combler et il peut être utile d'avoir des échanges privilégiés avec les services d'hématologie et d'oncologie pour pouvoir avancer la date d'examens de patients hospitalisés. Il faut penser à réserver la première place de la vacation de la matinée pour les diabétiques, et la dernière place de la journée pour les explorations nécessitant un temps de passage sous la machine supérieur à l'examen standard, ce qui décalerait l'emploi du temps et donc la réalisation de tous les examens suivants (exemple de l'exploration corps entier d'un mélanome de la jambe)

III-6-2 Information (18)

Dans la mesure du possible, un exemplaire des recommandations doit être adressé aux patients avant la réalisation de la TEP au FDG. Cette notice explicative doit inclure une brève introduction expliquant le but de l'examen, les instructions concernant le jeûne et les limitations concernant l'exercice physique avant l'examen, ainsi qu'une description de la procédure. Elle doit également mentionner l'éventualité d'une annulation de dernière minute de l'examen en raison des contingences liées à la production et au transport du FDG. Le patient doit être à jeun depuis au moins 6 heures avant la réalisation de l'examen. La consommation de glucides avant une TEP au FDG provoque une élévation de l'insulinémie. Or, l'insuline est responsable de l'entrée du glucose dans les cellules, notamment dans les cellules musculaires. Pour minimiser la captation cellulaire du FDG dans le myocarde et les muscles, il est donc important que l'insulinémie soit minimale avant l'injection.

Afin de limiter les fixations musculaires, il est également demandé aux patients de ne pas réaliser d'exercice physique intense dans les 24 heures précédant l'examen par TEP au FDG.

De plus, durant la période de jeûne, le patient doit être encouragé à boire régulièrement de l'eau (sans glucides). L'objectif est d'assurer une hydratation suffisante et de favoriser la diurèse, afin de limiter la stase d'urine dans les voies excrétrices et la vessie, source d'artéfacts, et surtout pour limiter l'irradiation de la vessie et des gonades. Pour les patients diabétiques, il doit être précisé qu'un contrôle glycémique strict est nécessaire à la réalisation de l'examen. Enfin, il convient de rappeler au patient de se munir des comptes rendus médicaux et des examens radiologiques relatifs à sa maladie

III-6-3 Préparation du patient (19)

Avant toute injection, les paramètres suivants doivent être vérifiés :

- ✧ Antécédent de diabète ;
- ✧ Antécédent de chirurgie ou de radiothérapie récente (délai de 3 mois minimum) ;
- ✧ Antécédent de chimiothérapie récente (délai de 10 jours minimum)
- ✧ Antécédent de maladie bénigne (granulomatose, sarcoïdose...) ;
- ✧ Existence d'un contexte infectieux récent ;
- ✧ Etat de jeûne > 6 heures (eau autorisée) pour limiter la sécrétion d'insuline et limiter la fixation musculaire ;
- ✧ Hydratation suffisante ;
- ✧ Mesure systématique de la glycémie capillaire : elle doit rester inférieure à 7 mmol/L ;
- ✧ Absence de perfusion récente de soluté glucosé (situation fréquente chez les patients hospitalisés) ;

- ✧ Poids et taille du patient ;
- ✧ Aptitude à rester en de cubitus dorsal prolongé environ 2 h (phase de fixation 90 min + acquisition des images 30 min) ;
- ✧ Contexte neuropsychologique : anxiété, claustrophobie, douleur...

III-6-4 Prémédication (19, 20,21)

Elle est pratiquée par de nombreuses équipes:

-Benzodiazépine à visée anxiolytique et myorelaxante, par exemple diazépam (valium 10 mg) 30 min avant l'injection pour améliorer la compliance au protocole d'examen et diminuer les artéfacts de fixation musculaire. Mais la prise de benzodiazépine est une contre indication à la conduite de véhicule et nécessite la prévision d'un moyen de transport.

-Spasmolytique digestif, par exemple Spasfon 2 ampoules IV flash pour diminuer les artéfacts de fixation digestive.

-Préparation colique par injection de soluté iso osmotique la veille au soir de l'examen, pour diminuer les artéfacts digestifs.

-Diurétique, par exemple Furosémide 20 mg dans l'étude des tumeurs de petit bassin. Celui-ci permettrait de limiter les artéfacts de fixation urinaire en diminuant les stases pyélo-urétérales. Mais le risque de miction impérieuse pendant la phase de fixation du traceur peut être responsable d'une mauvaise observance du repos pendant la phase de fixation du traceur.

-Pour les enfants en bas âge, la présentation des locaux et de la caméra la veille de l'examen est en général suffisante pour assurer une compliance satisfaisante.

-Boisson fortement caféinée pour diminuer la captation cardiaque du glucose et du FDG en favorisant la consommation des acides gras par les cellules myocardiques.

III-6-5 Réalisation de l'examen (19,20,21,23,24)

a) Pré-injection

Le patient est accueilli et guidé vers la salle d'injection ou de repos dont la température doit être bien régulée et sans courant d'air. Il est installé confortablement sur un fauteuil d'examen ou dans un lit. L'examen du patient au moment de l'installation permet de juger de l'état général, d'une éventuelle douleur et du niveau d'angoisse. Une voie veineuse périphérique (VVP) est mise en place, munie d'un robinet et d'une poche de sérum physiologique à 0,9%. Nous privilégions l'utilisation d'une VVP plutôt qu'un butterfly, car celle-ci permet de laisser le patient au calme avant l'injection du FDG. Cette période de repos permet d'évacuer le stress lié à la piqûre et donc de minimiser les artefacts de fixations musculaires de stress. La voie périphérique permet aussi une meilleure hydratation du patient, une meilleure observance du repos allongé et facilitera l'injection ultérieure du radio traceur. Pour les équipes qui préfèrent l'injection directe, l'hydratation se fait per os et comprend l'administration de 250 à 500 ml d'eau. Le patient reste au repos allongé confortablement dans une salle d'attente pour diminuer l'activité musculaire et la fixation physiologique du FDG. L'exploration de la tête et du cou impose une préparation plus stricte en demandant de ne pas parler ni mâcher avant ou après l'injection du FDG (langue, muscles laryngés et masticateurs). Pour l'exploration cérébrale la patient devra se reposer dans une salle calme et sombre afin d'éviter une

activation du cortex visuel pendant la phase de fixation du traceur. Repos et relaxation sont les points importants de la phase de pré-injection.

b) Injection du patient

L'injection du FDG se fait en bolus intra veineux L'activité injectée en accord avec les impératifs de la législation en terme de radioprotection doit répondre aux conditions spécifiques de détections des caméras utilisées. La posologie est variable en fonction du type de caméra utilisée et du mode d'acquisition (le mode 3D étant plus sensible que le mode 2D avec septa). Elle peut être adaptée en fonction du poids :

5 MBq/kg soit 3-15 mCi pour l'adulte

3,7 MBq/kg à 5 MBq/kg pour les enfants d'âge supérieur à 5 ans.

L'injection peut se faire par l'intermédiaire d'un injecteur automatique ou à l'aide d'une seringue avec protection en tungstène et paravent plombé. Dans ce dernier cas, il est intéressant de disposer d'un radiotraceur avec une activité spécifique élevée permettant d'injecter des volumes inférieurs à 5 ml car au delà, le poids des protège seringues de 10 ml diminue la dextérité du personnel. Le côté de l'injection intraveineuse est choisi si possible du côté opposé à la pathologie (sein, mélanome, lymphome....) car l'extravasation du radiotraceur peut donner des fixations ganglionnaires bénignes de drainage lymphatique. Pendant la phase de fixation du traceur (d'une durée de 60 à 90 minutes), le patient doit rester au calme sans parler, ni mastiquer, pour minimiser les artefacts de fixation au niveau des cordes vocales et des muscles masticatoires. Si des méthodes de quantification de la fixation du FDG sont utilisées en routine, il faudra noter systématiquement le poids, la taille, l'activité injectée et

l'heure précise d'injection. La calibration de la caméra permet d'obtenir des résultats de fixation semi quantitatifs ou SUV. La quantification SUV est un index qui mesure la captation de la tumeur 45-60 min après l'injection, normalisée par l'activité injectée et le poids du patient (ou par la masse maigre ou la surface corporelle) . L'expression du SUV comme décrit précédemment, peut être simplifiée comme suit:

$$\text{SUV} = \frac{C(T)}{C_0}$$

P

Où C(T) est l'activité mesurée au temps T, Co l'activité initiale injectée et P le poids du patient.

III-6-6 Acquisition des images :

III-6-6-1 Contrôle de qualité et réglage de la machine : (5,8,22)

Les machines TEP disposent de guide spécifique et aussi pour l'option TEDC des caméras hybrides dont le contrôle est particulier. Les procédures de contrôle de qualité visent à s'assurer que le système d'acquisition présente une réponse optimale pour la réalisation des examens. Les procédures dépendent du matériel utilisé et sont décrites dans les notices d'utilisation fournies par les constructeurs. Pour les dispositifs TEDC, les procédures utilisées en mode conventionnel permettent de vérifier que la réponse des détecteurs est stable au cours du temps. Ces tests constituent le pré-requis à l'utilisation du système en mode TEDC. Pour l'évaluation initiale des performances en mode TEDC, on se réfèrera à la norme NEMA. Il convient par ailleurs de vérifier à la réception de l'installation que le blindage des détecteurs est satisfaisant à 511 keV pour limiter l'influence des sources radioactives situées à l'extérieur du champ de vue

des détecteurs. Pour les caméras TEP dédiées, des procédures quotidiennes de test sont fournies par les constructeurs pour vérifier la réponse des détecteurs en modes émission et transmission, ainsi que le fonctionnement du circuit de détection en coïncidence. Des procédures particulières au dispositif d'atténuation doivent également être mises en œuvre. Elles concernent les calibrations des matrices dites de plein flux nécessaires à la normalisation des images de transmission, la vérification de la méthode de calcul des valeurs des coefficients d'atténuation employés par la suite dans l'algorithme de correction d'atténuation. Au cours de chaque examen, il est nécessaire de contrôler la position du pic d'absorption totale et de s'assurer que le taux de comptage incident au niveau du détecteur répond aux spécifications fournies par le constructeur.

III-6-6-2 Temps post injection : (23)

60 minutes est le délai d'attente généralement retenu pour réaliser les acquisitions. Ce temps devra être noté pour réaliser de futures explorations du même patient dans des conditions similaires afin de faciliter les comparaisons. Pour la quantification (SUV) de la fixation tumorale du FDG, le temps post-injection devra être respecté avec le maximum de rigueur: ce qui nécessite une gestion stricte des emplois du temps de la caméra. L'acquisition des images débute, juste après la miction du patient, par une acquisition de transmission tomodensitométrie sur le volume exploré (en général de la base du crâne à la racine des cuisses) d'une durée inférieure à 1 minute puis par une acquisition d'émission de 3-4 min/ position de lit. Cinq à sept positions de lit sont nécessaires à l'exploration du volume d'intérêt.

III-6-6-3 Emission :(24)

La durée des pas d'acquisition est variable (3 à 15 min) et fonction de l'activité injectée, du morphotype du patient, du type d'acquisition 2D ou 3D et des caractéristiques des machines et des cristaux utilisés (type et dimension axiale du champ entre 15 et 20 cm). L'acquisition s'effectue par plusieurs translations du lit du patient à travers l'anneau de détecteurs. Chaque translation est inférieure à la dimension axiale du champ pour permettre une superposition à chaque acquisition. L'acquisition corps entier stricto sensu devrait comprendre une acquisition du vertex aux pieds, mais en routine clinique elle concerne l'exploration de la base du crâne jusqu'à la ligne inter trochantérienne fémorale.

L'acquisition pour un patient standard nécessite 6 ou 7 positions de lit pour un champ de vue de 15 cm, ce qui correspond à des temps d'acquisition d'émission de 5 à 10 mn par pas en 2D et 2 à 8 mn par pas en 3D, en fonction de l'activité injectée et de la taille du patient.

III-6-6-4 Transmission : (24,25)

Si elle est réalisée avec une source rotative de ^{68}Ge ou de ^{137}Ce , l'acquisition de transmission peut se faire avant ou après l'acquisition d'émission. Elle est facultative et permet d'obtenir une carte d'atténuation photonique. Cette acquisition de transmission dure moins longtemps que l'émission, soit 2 à 3 minutes par position de lit. Elle peut être enregistrée à chaque pas ou en début ou fin du protocole d'émission. Pour une correction d'atténuation par rayons X, les données sont obtenues sur les mêmes régions explorées en émission. Ces acquisitions TDM de correction d'atténuation ne doivent pas être enregistrées après injection de produit de contraste iodé qui serait responsable de phénomènes de sur-correction. L'intensité du faisceau de rayons X est adaptée à la corpulence du patient. En effet, si une intensité de 80

mA (voltage de 140 kV) proposée par défaut par le constructeur est suffisante pour réaliser une correction d'atténuation, en revanche, l'intensité du faisceau doit être adaptée pour assurer une qualité satisfaisante de la tomodensitométrie et assurer une valeur localisatrice suffisante de la tomodensitométrie (Tableau 4). (22,23,24)

Tableau 4 : Préparation et paramètres d'acquisition indicatif sur une caméra à positrons.

	Préparation	Paramètres d'acquisition
TEP	<p>A jeun depuis 6 H Glycémie < 14 mmol/l Délai d'attente après injection : 60-90 min Activité injectée : 5 MBq/kg en mode 3D (max 555 MBq)</p>	<p>3 min / position de lit en mode 3D Reconstruction : algorithme de type OSEM (5 itérations, 32 sous ensembles) Correction d'atténuation basée sur la TDM Filtre gaussien 8 mm Matrice 256*256</p>
TDM	Aucune	<p>< 1 min 140 kV 0,8 s par rotation Pitch 1,5 Épaisseur de coupe 3,75 mm chevauchées Matrice 512*512 modifiée en 256*256 pour la correction d'atténuation Intensité en mA : < 50 kg : 50 mA, 50-80 kg : 80 mA, > 80 kg : 110 mA</p>

La coopération du patient est importante pour minimiser les mouvements et pour permettre une acquisition bras levés. Un matériel de contention pourra être utilisé aussi souvent que possible.

III-6-6-5 Procédures d'acquisition particulières : (5,8 ,25,26 ,27,28)

Le sondage vésical ou le lavage vésical sont parfois préconisés pour améliorer la détection des tumeurs pelviennes (mais attention à l'irradiation du personnel lors de la réalisation de ces gestes) (5,8).

L'injection de diurétique après l'examen pour favoriser une vidange urétérale. Après l'injection de diurétique, il est alors, nécessaire de réaliser une acquisition supplémentaire (d'un pas) sur la région suspecte.

L'anesthésie générale(en pédiatrie ou pour analgésie) , peut être indiquée pour pouvoir réaliser l'exploration scintigraphique dans certains cas difficiles en pédiatrie ou lorsque la douleur empêche une immobilisation satisfaisante pendant la durée de l'acquisition. Le mode d'anesthésie est à discuter au cas par cas avec les anesthésistes.

L'acquisition dynamique rend possible une quantification du métabolisme glucidique de la tumeur de manière plus précise que le SUV au niveau d'un champ d'exploration limité. Il est nécessaire d'obtenir une fonction d'entrée artérielle et des mesures de FDG plasmatique.

L'acquisition en deux temps peut être utilisée pour différencier des comportements hyper métaboliques cellulaires. Elle nécessite l'acquisition d'une même région à deux temps différents classique à 60 mn et tardif à 90 mn ou plus. Elle permettrait de différencier inflammation et tumeur dans les lésions thoraciques ou différencier le grade tumoral en particulier dans les sarcomes.

Pour la radiothérapie: la détermination des volumes cibles en radiothérapie peut être modifiée de façon significative par l'intégration des données de l'imagerie métabolique aux données morphologiques conventionnelles. L'acquisition du même patient sur deux machines distinctes nécessite une prise en charge avec positionnement rigoureux et l'utilisation de repères externes visibles (3 ou plus) sur les deux modalités. Des logiciels de recalage par triangulation sont nécessaires pour mettre en concordance les données obtenues sur les deux modalités. Bien sûr, l'utilisation de caméras TEP/TDM rend plus facile et plus efficace le recalage des données des deux modalités puisque le positionnement du patient est identique et le recalage des deux modalités obtenus de façon automatique. Il reste tout de même des problèmes engendrés par le remplissage variable d'organe, les mouvements du patient ou les variations de volume en fonction de la respiration entre les deux acquisitions, qui nécessitent encore des développements logiciels à type de recalage élastique ou d'acquisition synchronisée (à la respiration).

La qualité et la reproductibilité des examens TEP est tributaire des contrôles de qualité des machines en fonction des recommandations des constructeurs et en accord avec les recommandations internationales IEC (International Electro technical Committee) et NEMA (National Electrical Manufacturer Association).

III-6-7 Traitement de l'image

III-6-7-1 Traitement des données TEP (24,26,30,31)

✧ Sans atténuation et en mode 2D ou 3D, les coupes axiales sont obtenues soit par rétroprojection filtrée en matrice 128 x 128 ou 256 x 256 avec un filtre approprié (Hanning avec seuillage à 8.5 mm/pixel) ou mieux par

méthodes itératives OSEM ou MLEM dont le nombre d'itérations pourra dépendre du nombre d'événements détectés et des recommandation du constructeur.

✧ Avec correction d'atténuation : les cartes d'atténuation obtenues (soit par source externe soit par TDM) vont permettre de modifier les données d'émission pour élaborer des coupes corrigées de l'atténuation.

III-6-7-2 Traitement des données TDM : (24, 29,32)

Les images sont reconstruites en coupes axiales et réorientées en coupes sagittales ou coronales dont le nombre et l'épaisseur sont adaptés aux conditions cliniques. Les données tomодensitométriques feront l'objet d'un traitement identique pour permettre une localisation précise des anomalies scintigraphiques détectées.

III-6-7-3 Localisation anatomique : (33)

Elle bénéficie de la simplicité, de la rapidité et de l'efficacité du recalage automatique des machines hybrides. Il pourra être intéressant de disposer quand même de logiciels de recalage (rigide et élastique) pour améliorer les recalages sub-optimaux dus aux mouvements du patient et/ou des organes.

De plus ils permettent de recalcr des données provenant d'autres sources d'imagerie en coupes comme l'IRM qui est une modalité de référence en particulier dans l'étude du pelvis ou du cerveau.

III-6-7-4 Archivage et comparatif (34,35)

L'archivage des données est un élément important pour les patients en cancérologie et en hématologie. Il n'est pas rare de revoir les patients plusieurs fois et la comparaison avec les examens antérieurs est souvent plus qu'une

nécessité. La possibilité d'accéder à ces différents examens et de pouvoir les comparer facilement, sans perte de temps, doit être un argument à prendre en compte lors de l'installation et ce, d'autant que les examens TEP/TDM sont des examens archivés en format natif ou DICOM de plus en plus exigeant en capacité de mémoire.

III-6-7-5 Analyse de l'image et critères d'interprétation (35, 36, 37,38)

L'interprétation se fait sur la console de traitement. Dans un premier temps sont affichées les coupes scintigraphiques coronales, sagittales et transaxiales corrigées et non corrigées de l'atténuation. Les foyers hyperfixants seront localisés grâce à l'information morphologique apportée par la TDM. La qualité de la fusion TEP/TDM doit être systématiquement vérifiée visuellement sur les coupes fusionnées car, de sa qualité, dépend l'exactitude de la localisation topographique des foyers scintigraphiques. Des fusions TEP/TDM sub-optimales sont fréquemment observées au niveau du thorax en raison des mouvements respiratoires et également au niveau de la tête et du cou en raison de mouvements fréquents entre les acquisitions des deux modalités TDM et TEP. Enfin, les coupes scintigraphiques non corrigées doivent être systématiquement étudiées pour reconnaître les artefacts liés à la correction d'atténuation par les rayons X au niveau d'implants métalliques, de boîtiers de pacemaker ou dus à l'utilisation de produits de contraste iodés. De plus, les images brutes non corrigées de l'atténuation, permettent l'identification de foyers hyperfixants peu intenses parfois non vus sur les images corrigées, en particulier au niveau thoracique et cutané.

La fixation du FDG est fonction de la consommation du glucose intracellulaire. La fixation du FDG n'est pas spécifique du tissu néoplasique. Il faut donc connaître les fixations physiologiques et les variantes de la normale :

✧ Le cerveau : il existe une fixation très intense au niveau cortical et des noyaux gris centraux.

✧ Le foie, la rate et la moelle osseuse ont une fixation modérée mais surtout homogène. Rate et moelle osseuse présentent une fixation plus modérée que la fixation hépatique.

✧ Le tissu lymphatique fixe modérément le FDG (en particulier les amygdales et le reste de l'anneau de Waldeyer).

✧ Le thymus est souvent fixant chez les enfants et les adultes jeunes avec un aspect classique en V inversé. La fixation thymique est fréquente après chimiothérapie (rebond thymique).

✧ Le poumon fixe faiblement le FDG en particulier sur les données non corrigées de l'atténuation.

✧ La fixation cardiaque (ventriculaire gauche principalement) est très variable d'un patient à l'autre ou chez un même patient (même si les différentes explorations sont réalisées à la même heure). La variabilité de la captation myocardique dépend de la disponibilité du substrat, du niveau d'insuline et de la consommation des acides gras. Il est possible de visualiser le myocarde des cavités droites s'il existe une pathologie prédominant à droite (dilatation du ventricule droit, insuffisance respiratoire chronique,)

✧ Les glandes mammaires fixent faiblement mais avec des variations en fonction des conditions hormonales (pré-ménopause ou ménopause traitée).

✧ La fixation du tractus digestif est très variable. L'oropharynx et les glandes salivaires fixent de façon constante mais modérée. L'œsophage ne fixe que s'il existe une inflammation, une sténose ou une lésion tumorale. L'estomac est classiquement le siège d'une fixation plus ou moins importante dont l'aspect habituel est une image grossièrement arrondie sur les coupes frontales dont le diamètre dépend du niveau de remplissage (volume des boissons ingérées pendant la préparation). La fixation du grêle et du colon est assez variable alors que le cæcum et le recto-sigmoïde sont le plus souvent visibles. La fixation digestive pourrait être améliorée par la prise de spasmolytique.

✧ Les reins et les voies urinaires peuvent être le siège de mauvaises interprétations. Contrairement au glucose, le FDG n'est pas réabsorbé par les cellules tubulaires rénales et il est donc présent tout au long des voies urinaires ou de leurs éventuelles dérivations chirurgicales. Une bonne hydratation et l'injection de diurétique permettent de diminuer la stase urinaire du radiotraceur. L'imagerie en fusion devrait améliorer la distinction parfois difficile entre stase urétérale et fixation ganglionnaire pelvienne ou latéro-aortique.

✧ Pour les gonades, les testicules fixent de façon physiologiques mais faible le FDG alors que les ovaires ne fixent qu'au moment de l'ovulation.

✧ L'utérus ne fixe pas le FDG en dehors des menstruations (rarement décrit) alors que les fibromes peuvent être hyperfixants.

✧ Les muscles peuvent fixer le FDG de façon très intense et c'est pour cette raison que la préparation rigoureuse du patient est importante pour minimiser ces phénomènes. Attention aux fixations musculaires après une intervention chirurgicale délabrante (sarcomes). Dans l'exploration des tumeurs

de la tête et du cou une immobilisation du patient (sans parler, sans mâcher) est nécessaire pour une interprétation facilitée.

✧ La fixation du FDG par la graisse brune a été décrite grâce à l'utilisation des caméras TEP-TDM qui ont permis de localiser des foyers hyper métaboliques dans les régions cervicales et para spinales au niveau de tissus graisseux, alors que ces foyers étaient interprétés jusqu'alors comme des activations musculaires. Ces fixations sont plus marquées chez l'enfant et l'adulte jeune lors de dépenses adrénérghiques (en particulier l'hiver, pour lutter contre le froid et chez des patients maigres « Fig 21 ») et seraient donc sensibles à une prémédication de type anxiolytique par diminution de la sécrétion adrénérghique.

La bonne préparation du patient en limitant la survenue d'artéfacts est une des clefs de l'interprétation de l'examen TEP-FDG. Les principales causes d'erreur (artéfacts, faux positifs, faux négatifs,) ont déjà été détaillées pour la plupart et sont repris dans le tableau 5 qui suit.

Tableau 5 :Principales causes d’erreurs et de zones photopéniques du FDG

zONES PHOTOPENIQUES	FAUX POSITIFS	FAUX NEGATIFS
Epanchement : Pleural, Péricardique, Péritonéal	Mauvaises interprétations de fixations physiologiques : Muscle, Graisse brune, Fixation colique, Fixation gastrique, Thymus, Uretère, Adénopathie, Rein pelvien .	Taille de lésion inférieure à la résolution
Kyste : Hépatique,Biliaire,Rénal, Ovarien,etc...	Inflammation : Granulome, Anthracose, Sarcoïdose, Athérosclérose, Cicatrisation, Chirurgie de moins de deux mois, Radiothérapie de moins de six mois .	Faible fixation tumorale : ADK brochiolo –alvéolaire, Tumeur mucineuse, ADK prostate, Lymphome de bas grade.
Exérèse chirurgicale : Lobectomie,Hépatectomie, Pneumectomie	Infection : Tuberculose,Pneumopathi e,Abcès,Toxoplasmose, Zona,Aspergillose.	Diminution du rapport signal/bruit : Cerveau, Para-cardiaque, Péri-rénal, Péri-urétéral
Prothèse : Dentaire,Mammaire, Osseuse .	Squelette : Maladie de Paget, Ostéomyélite , Dysplasie fibreuse.	Hyperglycémie , Normo glycémie avec mauvais respect du jeune .
Lymphocèle (post- curage)	Thyroïde : Nodule chaud, Basedow,Thyroïdite	Lésion hors du champ d’exploration, Interférence : Chimiothérapie, Radio thérapie, Facteurs de croissance

III-6- 8 Compte rendu (39)

Certains paramètres techniques doivent figurer sur le compte rendu :

- ✧ Caméra : type et caractéristiques succinctes de la machine TEP et TDM
- ✧ Procédure:

- Le radiotracteur et l'activité injectée en MBq
- La glycémie capillaire avant l'injection du radiotracteur, puisqu'elle est un élément déterminant dans la sensibilité de l'examen. Elle constitue de ce fait un critère de qualité.
- Temps post injection,
- Longueur de l'exploration, temps et vitesse de balayage
- Position des bras,
- Quantification de la fixation,
- Correction d'atténuation par source externe ou rayons X,
- TDM : énergie des rayons X en kV et intensité en mA, dosimétrie délivrée par le TDM en mGy, épaisseur des coupes, type d'hélice, si injection de produit de contraste (quantité et vitesse).
- ✧ Traitement d'image : modalités de reconstruction et épaisseur des coupes
- ✧ Interprétation : description des anomalies hyper ou hypofixantes et de toute autre caractéristique intéressante (stomie, rein unique,) en précisant si possible le numéro de la coupe incriminée. Si le patient a déjà bénéficié d'un examen TEP, la comparaison avec l'examen précédent est importante et devront être précisées les modifications significatives des lésions (localisation, volume et intensité ou mieux quantification).
- ✧ Interprétation : le résultat doit être clair et la différenciation bénin/malin doit être précisée aussi souvent que possible. Les diagnostics différentiels peuvent être donnés. Les limitations de l'examen (résolution, taille des lésions, faux positifs...) doivent être expliquées si nécessaire.

- ✧ L'iconographie peut être donnée sous forme de coupes anatomiques avec et sans correction d'atténuation, sous forme de coupes anatomiques et fonctionnelles fusionnées mais aussi sous forme de projections en 3D transparent ou MIP (Maximum Intensity Projection).
- ✧ Comparatif : Il est souvent utile de donner des examens comparatifs pour faciliter le suivi des patients en particulier dans les comités multidisciplinaires. Le résultat doit inclure, bien évidemment, la description des foyers hyperfixants, leur localisation anatomique exacte mais dans les limites d'une tomodensitométrie non injectée et une conclusion quant à leur nature pathologique, bénigne ou artéfactuelle. La TEP/TDM ne remplace pas une TDM à visée diagnostique qui nécessite l'injection de produit de contraste iodé.

III-7 Précaution de radioprotection (5, 8,40)

III- 7-1-Gestion des déchets:

L'aiguille ayant servi à l'injection doit être éliminée dans un récupérateur d'aiguilles. L'éventuel dispositif de perfusion doit être éliminé dans un fût blindé, en tant que matériel biologiquement contaminé. Les flacons et les seringues doivent être stockés après injection pour que la décroissance physique amène leur activité à une valeur autorisant leur élimination.

III-7-2-Vis à vis du personnel soignant et de la famille du patient :

Il est conseillé au personnel d'utiliser, pour le stockage, les manipulations et les comptages de la solution de [18F]-FDG, une enceinte blindée spécifique aux radiopharmaceutiques émetteurs de positrons et des protège-seringues eux aussi adaptés aux radionucléides émetteurs de positons (tungstène). Une fois le

patient injecté, le personnel soignant et les personnes accompagnant un patient (en particulier les enfants) ne doivent pas rester à proximité immédiate du patient. Une fois l'examen fini (environ 2 à 3 heures après l'administration), le patient est faiblement irradiant, pas davantage qu'après une scintigraphie pratiquée à l'aide d'un médicament radio pharmaceutique marqué au technétium-99m, compte tenu des différences de période radioactive et d'activité injectée.

III-7-3-Urines, selles et prélèvements sanguins :

Les urines et les selles sont rejetées dans les toilettes. La période du fluor 18 (110 min) étant beaucoup plus courte que celle des émetteurs gamma utilisés en scintigraphie, les précautions à observer sont identiques mais sur une durée plus courte. Les garnitures, sondes urinaires, bouchons doivent être manipulés avec des gants. Les déchetteries hospitalières, n'acceptant que les déchets exempts de radioactivité il est recommandé, pour les patients hospitalisés, de collecter les déchets solides durant 12 heures et de les conserver durant 24 heures aux fins de décroissance.

III-7-4- Conduite à tenir en cas d'administration erronée à un patient à qui le radio pharmaceutique n'était pas destiné :

L'élimination rénale du radionucléide doit être augmentée autant que possible par une diurèse forcée avec mictions fréquentes.

III-7-5-Conduite à tenir pour la radioprotection en cas de décès du patient :

Pas de données ni de précautions particulières, la période du fluor-18 étant courte (110 min)

III-7-6-Niveau de référence diagnostique:

Le niveau de référence pour un radio pharmaceutique donné est la valeur de l'activité préconisée pour la ou les indications de l'AMM sauf justification médicale ou technique (arrêté du 12/02/2004 en France)

III-7-7-Suggestions pour la réduction de la dose absorbée par le patient :

La réduction de la dose absorbée peut se faire par la réduction de l'activité injectée et par l'augmentation de l'élimination urinaire.

III-7-8-Précaution vis-à-vis du risque infectieux :

- Produits sanguins : Sans objet

- Prévention des infections nosocomiales : L'injection devra respecter les guides en vigueur dans l'établissement ainsi que les recommandations du CLIN (Comité de Lutte Contre les Infections Nosocomiales); pas de données particulières.

III-7-9-Pharmacovigilance et matériovigilance

L'AMM de 2002 précise que « aucun effet indésirable n'a été observé à ce jour ». Les effets secondaires ou incidents doivent être déclarés selon la législation en vigueur.

IV. LE CANCER BRONCHO- PULMONAIRE « CBP »

IV-1 Introduction (41, 42, 43,44)

Le CBP est le cancer le plus commun aux Etas-Unis avec une estimation en 2009 de près de 175000 nouveaux cas et 163000 décès par année .

On estime à près de 600.000 décès par CBPà travers le monde.

On estime que près de 60.000 décès par cancer sont dus à la cigarette.

Toutes les séries s'accordent à confirmer que la résection chirurgicale du nodule solitaire du au CBP permet une survie à 5ans de 40 à 80%.

Deux principales catégories histopathologiques : CPPC et le CCNPC ; celui-ci représente près de 80%.

Les cancers thoraciques ont été les premières localisations tumorales concernées par l'essor de la tomographie par émission de positons au FDG ou TEP-FDG. Combiné à sa forte incidence, le cancer du poumon représente ainsi la première indication de la TEP-FDG en France (27% des indications de cet examen en 2007) (44). En oncologie thoracique, cet examen est utilisé pour :

- Le diagnostic de malignité d'une lésion pulmonaire supérieure à 1cm sans critères définitifs de bénignité en imagerie ;
- Le bilan d'extension des CBNPC, la stadification et la restadification ;
- L'optimisation des volumes irradiés avant traitement loco-régional ;
- L'évaluation de la réponse thérapeutique ;
- La détection de la maladie résiduelle et de la récidence ...

•Son utilisation à visée pronostique est fortement suggérée dans la littérature mais n'a pas encore trouvé sa place en pratique quotidienne.

Les carcinomes broncho-pulmonaires se caractérisent par leur très grande hétérogénéité histologique (nombreux sous-types histologiques et nombreuses formes mixtes).

En pratique clinique, du fait de pronostics et d'attitudes thérapeutiques similaires, on distingue deux grands groupes de néoplasies broncho-pulmonaires. Les « cancers broncho-pulmonaires à petites cellules » sont moins fréquents (16,5% de l'ensemble des cancers Broncho-pulmonaires) et représentent une entité à part, du fait de leur plus grande agressivité et de l'absence de place laissée, sauf exception, à la chirurgie dans la prise en charge thérapeutique des patients. Sous l'appellation « cancers bronchiques non à petites cellules » (CBNPC, 82,5% des cas) sont regroupés les carcinomes malpighiens ou épidermoïdes (40% des cas), les adénocarcinomes (30%) et enfin les carcinomes à grandes cellules (12,5%). Ces types histologiques, bien que différents, sont caractérisés par leur temps de doublement plus lent et la possibilité d'un traitement chirurgical curateur pour les stades précoces.

Si la TEP-DM est aujourd'hui une étape essentielle du bilan préopératoire, son intérêt pronostique est fortement suggéré dans la littérature (notamment au travers du SUVmax) mais n'a pas encore trouvé sa place dans les recommandations internationales car il existe de nombreux facteurs modifiant les résultats de cet examen.

IV-2 Epidémiologie des cancers broncho pulmonaires

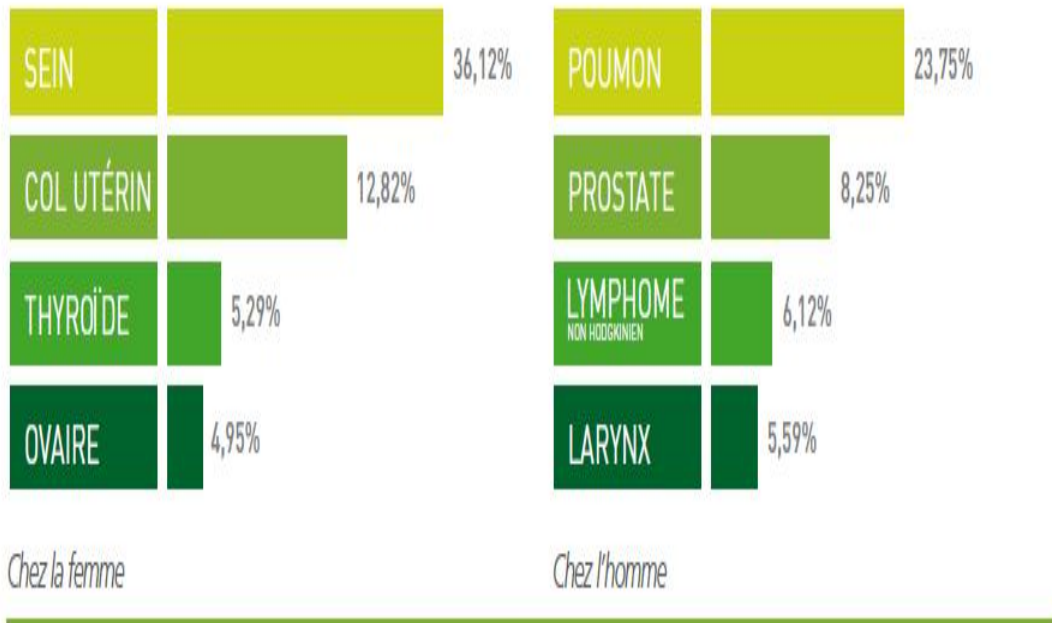
IV-2-1 Au Maroc (45,46)

Le cancer représente la deuxième cause de mortalité au Maroc et 35 000 nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués chaque année. Ces cancers peuvent être évités dans 40% des cas ,en améliorant notre hygiène de vie; et plus de la moitié des malades peuvent être traités et guéris s'ils sont diagnostiqués à temps et pris en charge convenablement .

Le premier registre de cancer a été établi pour la ville de Casablanca, par la fondation lalla Salma en 2004, suivi du second registre de Rabat en 2005.

Au Maroc, le premier cancer de la femme est le cancer du sein « 36 %», suivi du cancer du col utérin « 12,83 % ».

Chez l'homme, le premier cancer est le cancer broncho-pulmonaire « 23,8% »suivi par le cancer de la prostate «8,3% ».



Source : Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca 2004

Figure 28 : Les quatre cancers les plus fréquents au Maroc , chez la femme et l’homme « Registre du grand Casablanca 2004 »

DIAGNOSTIC AUX DIFFÉRENTS STADES DE LA MALADIE

Diagnostic	STADE I et II	STADE III et IV
Cancer du sein	6% des cas	57% des cas
Cancer du poumon	4% des cas	96% des cas

Source : Étude des stades de diagnostic et des résultats des traitements des cancers au Maroc

Figure 29: Diagnostic tardif du cancer du poumon « 96% diagnostiqués au stade III et IV

Le cancer constitue une cause majeure de décès « 7,2% » et un gros problème de santé publique. Le Maroc dispose d'un Plan National de Prévention et du Contrôle du Cancer « PNPCC » « 2010-2019 » qui vise au dépistage précoce et à améliorer la prise en charge du patient. Une récente étude publiée en 2010 ; dans la revue de pneumologie clinique, portant sur 103 patients atteints de cancer broncho-pulmonaire « 2006-2007 » (45) a montré le rôle du tabagisme dans 87% des cas « Fig 30 », du bas niveau socio-économique dans 68% des cas « Fig 31 », la résidence en milieu urbain et péri-urbain dans 79% des cas « Fig 32 » ; Le type histologique le plus commun est représenté par le CBNPC dans 87% des cas « Fig 33 » dont la composante épidermoïde représente 67% des cas « Fig 34 » :

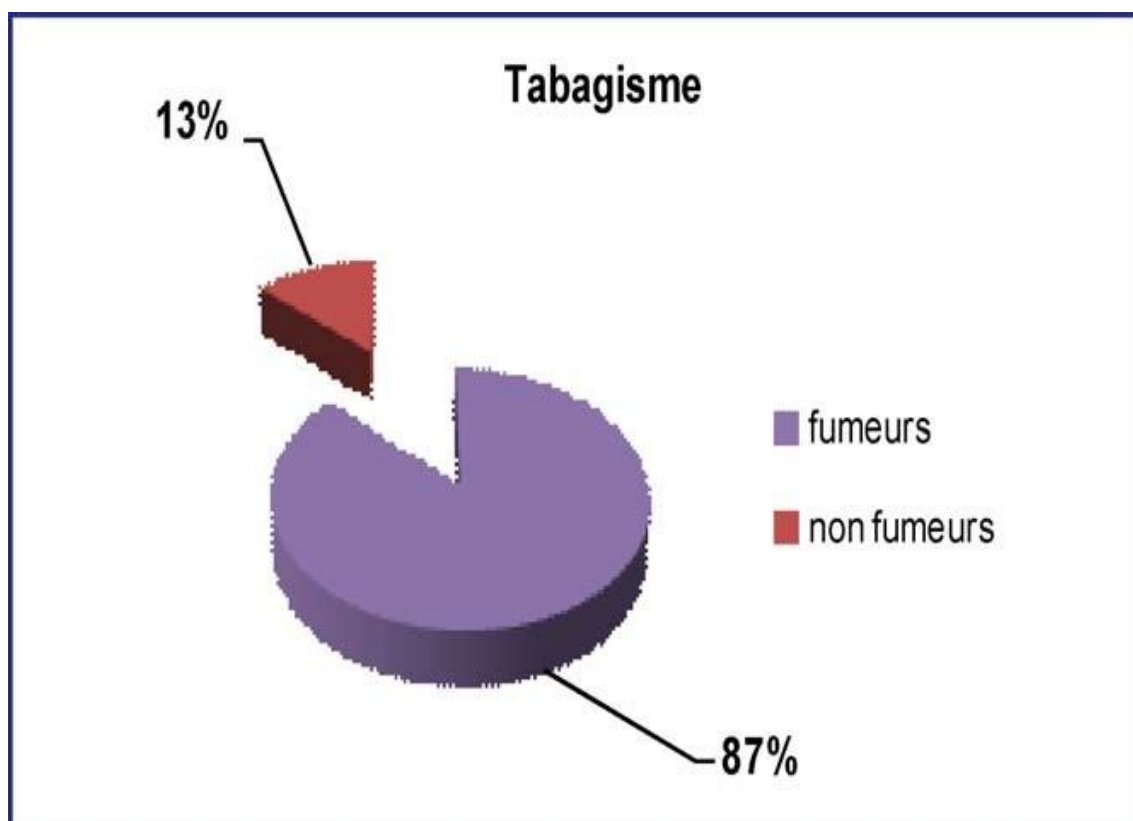


Figure 30 : Tabagisme relevé dans la population étudiée.

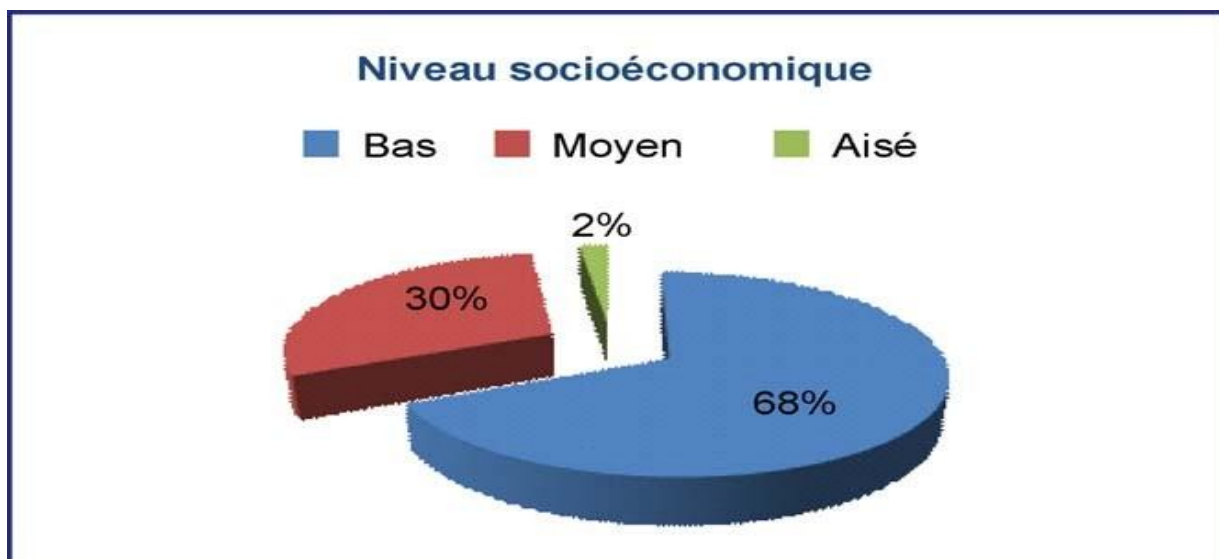


Figure 31 : Niveau socioéconomique relevé dans la population étudiée.

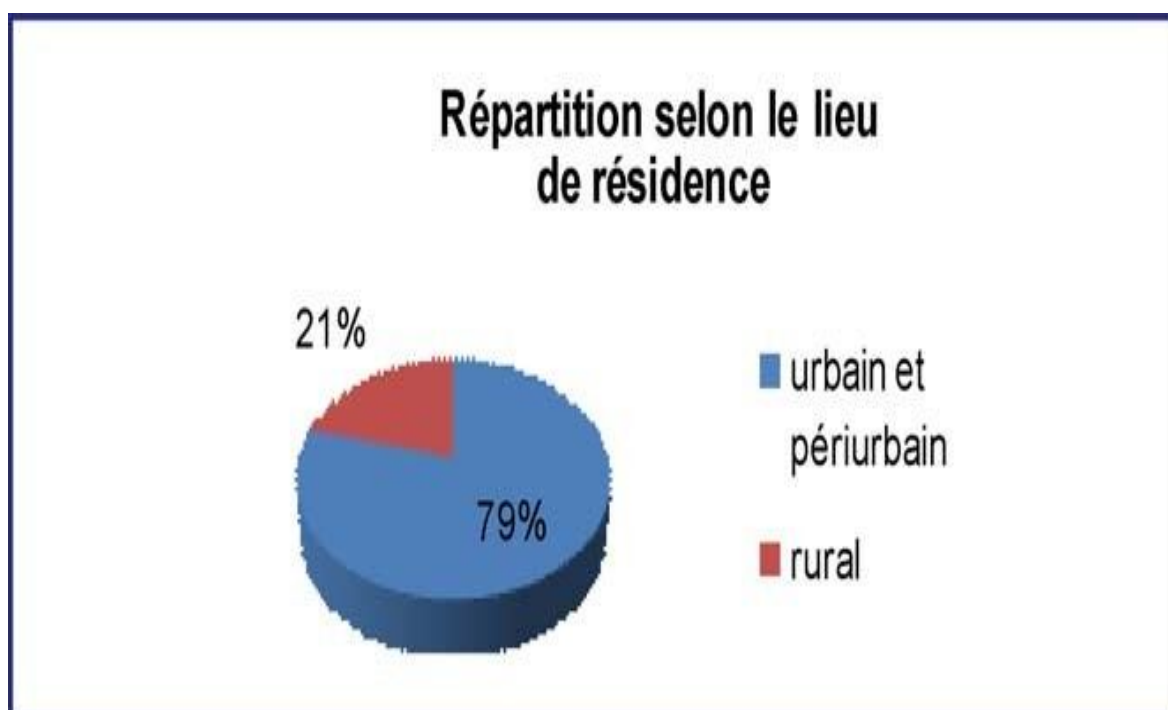


Figure 32 : Répartition de la population étudiée selon le lieu de résidence.

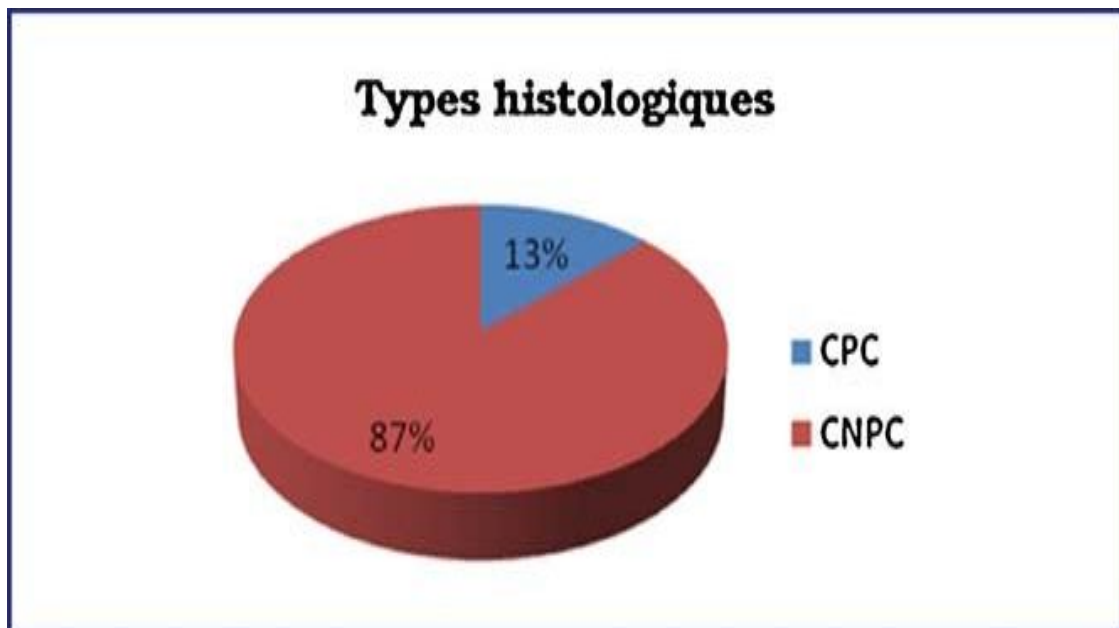


Figure 33 : Répartition histologique CPC/CNPC des cancers bronchiques retrouvés dans la population étudiée.

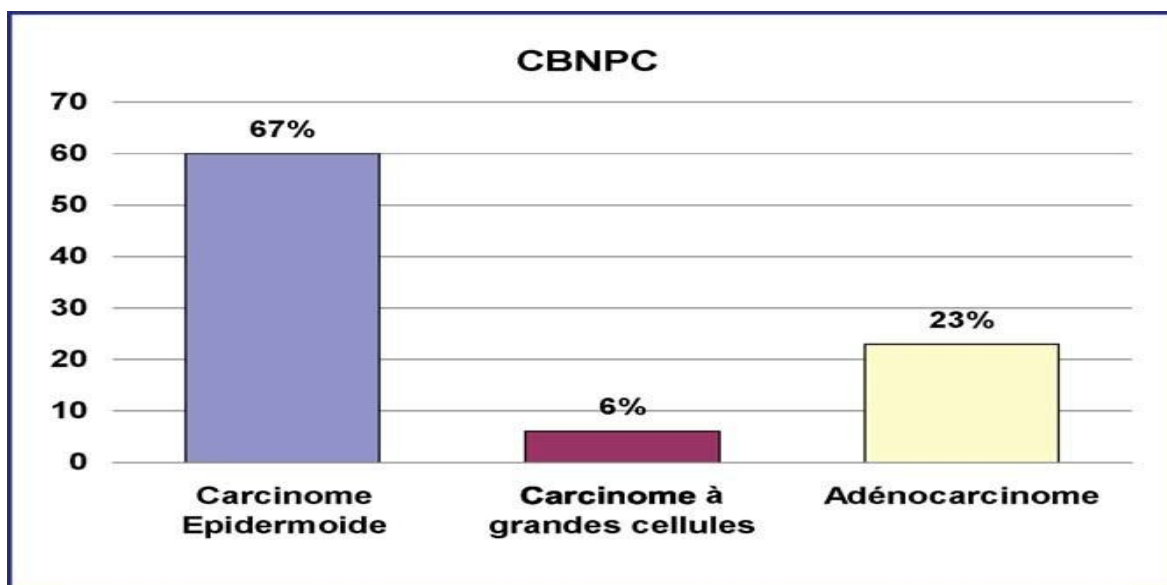


Figure 34 : Répartition des différents CBNPC : carcinome épidermoïde, adénocarcinome, carcinome bronchique à grandes cellules.

Au Maroc, ce cancer est diagnostiqué tardivement et dans 96% des cas au stade III et IV « Fig 29 ».

La présentation clinique initiale est diversifiée et peut être trompeuse sachant que 10% de ces cancers sont asymptomatiques.

Les symptômes ne sont pas spécifiques et sont en rapport avec :

- Des symptômes d'obstruction bronchique « toux, wheezing, hémoptysie, pneumonie » ;
- Des symptômes d'envahissement local « douleur (paroi), dyspnée (plèvre); VCS, syndrome de Pancoast Tobias, nerf. Phrénique, nerf récurrent » ;
- Syndromes paranéoplasiques ;
- Symptômes dus aux métastases ;

Dans l'étude précitée(46) ; le premier symptôme clinique qui a motivé la consultation était la douleur thoracique dans presque la moitié des cas, suivie de l'hémoptysie dans 25 % des cas, la dyspnée chez 17 % des patients, l'altération de l'état général chez six patients et enfin, la toux chez sept malades.

IV-2-2 En France

En France métropolitaine, en 2011, on estime à 207 000 le nombre de nouveaux diagnostics de cancer (incidence) chez l'homme. Cette estimation est de 158 500 chez la femme. Le nombre de décès par cancer est estimé à 84 500 chez l'homme et à 63 000 chez la femme (43).

IV-2-2-1 Données récentes d'incidence et de mortalité par cancer du poumon en France (43,47)

Le cancer du poumon est le cancer le plus meurtrier en France avec près de 29100 décès en 2011. En terme d'incidence, avec 39500 nouveaux cas estimés de cancer en 2011, dont 70% survenant chez l'homme et 85% de cancers bronchiques non à petites cellules, le cancer du poumon représente presque 11% de l'ensemble des cancers incidents et se situe au quatrième rang des cancers les plus fréquents en France derrière la prostate, le sein et le colon-rectum (43). Il représente la première cause de décès par cancer (devant le cancer du colon-rectum, le cancer du sein et celui de la prostate) tous sexes confondus avec 28 700 décès en 2010 dont 40% avant l'âge de 65 ans.

Le cancer de la prostate est, avec 71 000 nouveaux cas, le cancer le plus fréquent chez l'homme devant le cancer du poumon (27 500 cas) et le cancer colorectal (21 500 cas). Le cancer du poumon reste le plus meurtrier (21 000 décès), devant le cancer colorectal (9200 décès) et le cancer de la prostate (8 700 décès).

Chez la femme, le cancer du sein (53 000 nouveaux cas) est le cancer le plus fréquent devant le cancer colorectal (19 000 cas) et le cancer du poumon (12 000 cas). Le cancer du sein reste toutefois le plus meurtrier avec 11 500 décès en 2011 devant le cancer colorectal (8 300 décès). Le cancer du poumon avec 8100 décès se situe au troisième mais il faut noter que la mortalité est en constante augmentation.

Contrairement à la mortalité, les taux d'incidence sont des taux estimés à partir des données observés dans la vingtaine de départements français dotés d'un registre de cancers.

En 2000, ces taux d'incidence étaient de 51,9 chez les hommes et de 9,5 chez les femmes. L'incidence a donc cessé d'augmenter chez les hommes mais chez les femmes, en revanche, la croissance de l'incidence ne cesse de s'accélérer depuis les années 1980, en moyenne de 5% par an. Chez les femmes, le risque cumulé de développer un cancer du poumon est passé de 0,3% pour les femmes nées en 1910 à 2,5% pour les femmes nées en 1950, soit une multiplication par un facteur 8 (47)

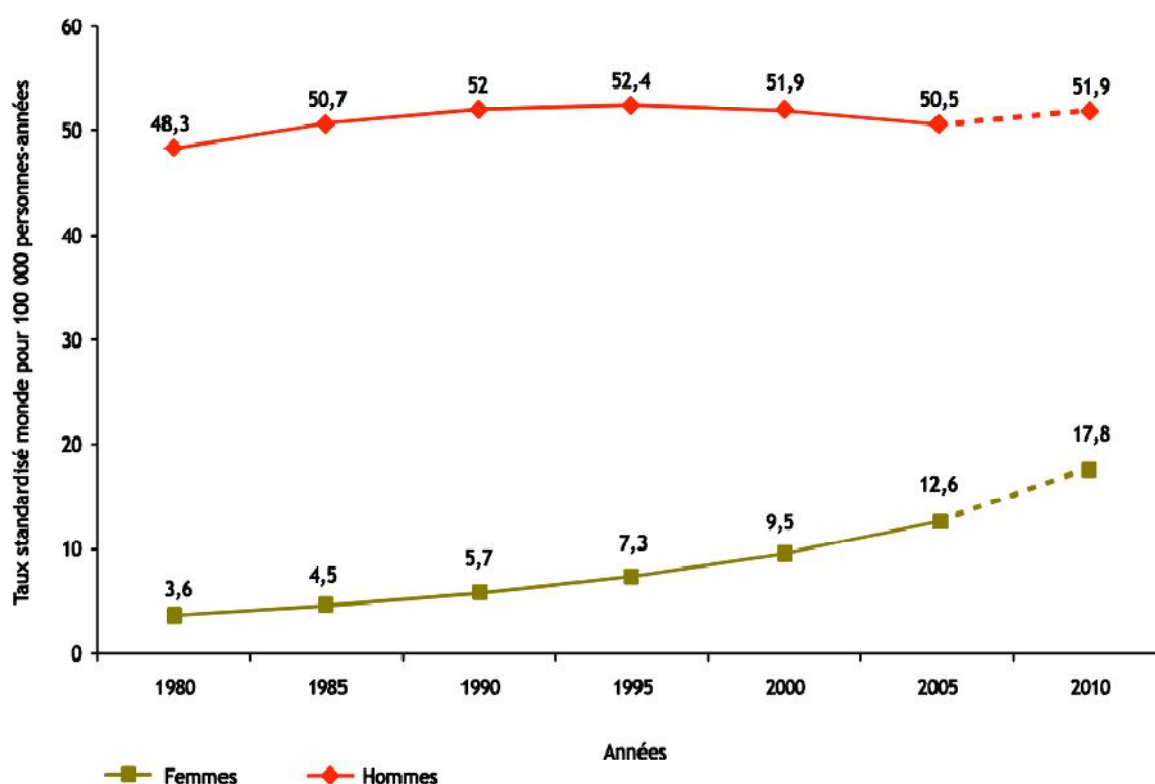


Figure 35: Évolution de l'incidence (taux standardisés monde estimés) , du cancer du poumon de 1980 à 2005 selon le sexe .Projections pour l'année 2010.

Les quatre grands types histologiques (épidermoïdes 40%, indifférenciés à grandes cellules 12,5%, adénocarcinomes 30%, à petites cellules 16,5%) représentent la quasi totalité des cancers bronchiques primitifs en France (47). Les adénocarcinomes sont en augmentation constante et le type histologique le plus fréquent chez la femme.

Au moment du diagnostic, il y a actuellement 25% de cancers de stade précoce, 20% de stades III et environ 55% de stade IV (43).

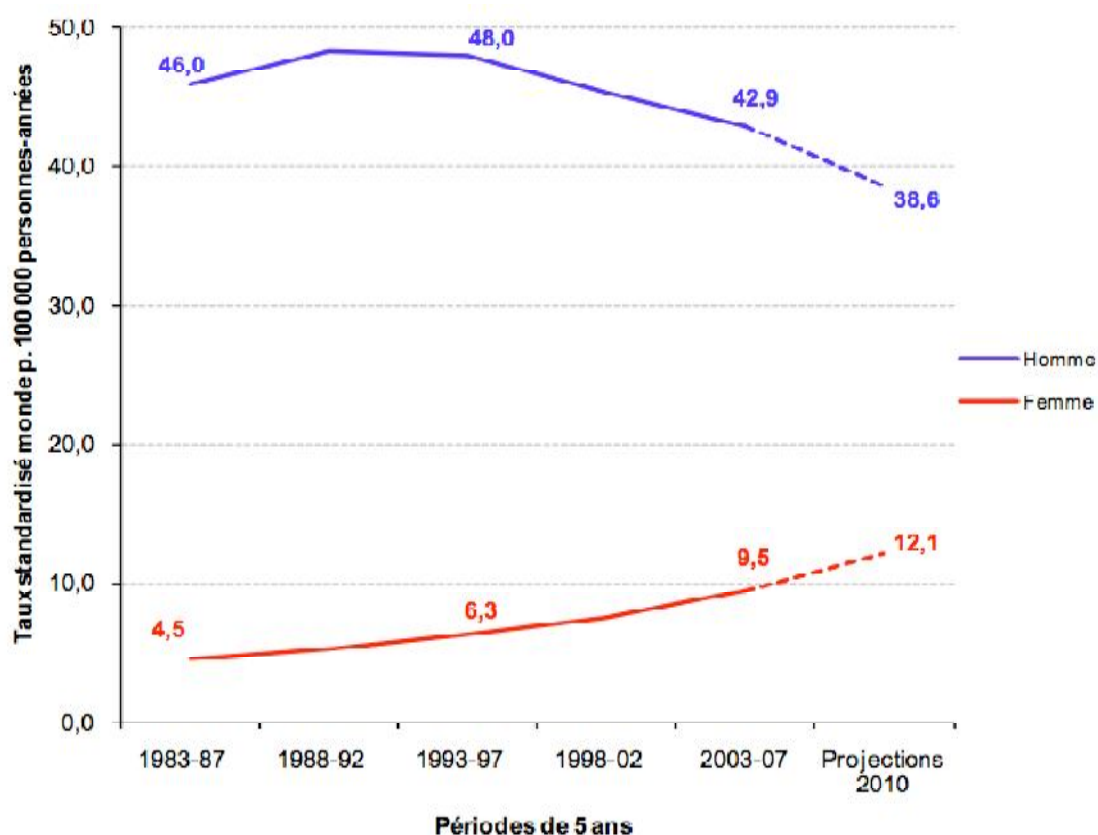


Figure 36 : Evolution par périodes de cinq ans du taux de mortalité observé par cancer du poumon entre les périodes 1983- 87 et 2003-07. Projections pour l'année 2010.

IV-2-2-2 Facteurs de risque

a- Expositions professionnelles. (48,49)

Les cancers pulmonaires constituent le contingent le plus important des cancers professionnels, le premier agent responsable étant l'amiante. Selon une étude récente de Bofetta dont est issu le tableau 6, les étiologies professionnelles représentent en France 12% des cancers broncho-pulmonaires chez l'homme et 6 % chez la femme (48). Celles-ci font l'objet d'une étude permanente du Centre de International de Recherche sur le Cancer à Lyon qui classe les taches et les agents en cancérogènes certains (groupe 1), probables (groupe 2A), ou possibles (groupe 2B). Parmi ces agents, certains sont particulièrement étudiés du fait de leur fréquence. En effet, le nombre de cancers broncho-pulmonaires dus à un agent cancérogène dépend du niveau de risque lié à cette exposition, mais aussi à l'importance de l'exposition de la population à cet agent dans un contexte général ou professionnel.

Tableau 6 : Fraction attribuable des cancers du poumon aux expositions professionnelles en France (nombre de cas et décès).

	Hommes			Femmes		
	FA(%)	Cas	Décès	FA(%)	Cas	Décès
Amiante	5,4	1255	1116	3,8	151	140
HPA	3,0	697	619	0,3	13	12
Chrome	2,4	550	489	0,6	29	27
Solvants	0,6	134	119	-	-	-
Silice	0,5	108	96	0,07	3	3
Nickel	0,5	117	104	0,6	28	26
Radon	0,1	26	23	-	-	-
Cadmium	0,04	9	8	0,01	<1	<1

L'excès de risque de cancer broncho-pulmonaire en lien avec une exposition à l'amiante est connu depuis 1955, toutes les variétés de fibres étant mises en cause.

L'évaluation de l'exposition se fait usuellement en utilisant la dose cumulée exprimée en fibres/ml multiplié par le nombre d'années. Mais, à l'instar du tabac, il est possible que la dose moyenne et la durée d'exposition ne jouent pas un rôle symétrique, la durée d'exposition jouant un rôle moins important que la dose moyenne d'exposition. Par ailleurs, il existe une

interaction entre l'exposition à l'amiante et la consommation tabagique sur le risque de cancer du poumon.

Après l'amiante, les effets des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont certainement les agents cancérigènes les plus documentés, plusieurs secteurs d'activité étant associés à une exposition aux HAP comme la production de houille, les enrobés routiers et goudrons de houille. Néanmoins, en terme de fraction attribuable, l'impact des HAP est certainement moindre que celui des métaux parmi lesquels le chrome, le nickel, le cadmium et l'arsenic sont ceux dont les effets sont les mieux identifiés.

b- Le tabac. (49)

Le tabac est le seul produit de consommation courante qui, utilisé de manière adéquate, et non par accident, tue la moitié de ses consommateurs. C'est la première cause de mortalité évitable dans le monde. Bien que la première association anti-tabac ait été créée en France dès 1868, l'industrie du tabac a été capable de retarder la prise de conscience de l'immensité du danger pendant toute la première moitié du XX^e siècle.

b-1 Prévalence du tabagisme. (49)

La forte augmentation du prix du tabac en 2003 (8,3% en janvier, 18% en octobre) et 2004 (8,5% en janvier) a conduit à une baisse des ventes de tabac qui ont chuté de 33%, incluant une baisse des ventes de cigarettes de 27%. D'après une enquête de l'Institut National de Prévention et d'Information Sanitaire (INPES), la prévalence du tabagisme diminuait de 12%, le nombre de fumeurs passant de 15,3 millions à 13,5 millions (49). La prévalence du tabagisme des hommes de 12 à 75 ans (tabagisme occasionnel inclus) est

passée de 33,1% en 2000 à 29,9% en 2005. Sur la même période, le tabagisme féminin (12-75 ans) est passé de 29,9% à 26,6%, celui des garçons de 17 ans de 41,9% à 33,6%.

b-2 Mortalité liée au tabac. (48,49,50)

Le tabac tue plus de 5 millions de personnes par an, soit plus que la tuberculose, le VIH/sida et la malaria combinés. Le tabac a tué 100 millions de personnes au XX siècle. On considère qu'un fumeur sur deux, voire deux sur trois si le début du tabagisme est précoce, va mourir prématurément directement de son tabagisme. L'espérance de vie des fumeurs est réduite en moyenne de 10 ans. En 1999, il était estimé que 66 000 Français (59 000 hommes et 7 400 femmes) étaient victimes d'une mort prématurée liée à leur tabagisme (19) pendant que le tabagisme passif en tuait 3000 à 5000 de plus. Parmi ces 66 000 décès par an dus au tabac, on note 32 000 décès par cancer dont 19 000 cancers bronchiques chez les hommes et 2 500 décès par cancer dont 1 900 cancers bronchiques chez les femmes (50).

b-3 Tabac et cancer. (51,52,53)

Le tabac est le principal agent cancérigène reconnu dans la survenue des cancers si l'on se penche sur la fraction attribuable (c'est à dire la proportion de cancers que l'on peut attribuer à l'exposition à un cancérigène donné) à chacun des dix principaux facteurs de risque (51).

Tableau 7 : Fraction attribuable aux dix principaux facteurs de risque cancérogènes des différents cancers.

Facteur de risque	Fraction attribuable
Tabac	24%
Alcool	7%
Infection (HPV, HBV, EBV, Helicobacter)*	4%
Exposition professionnelles	2%
Obésité, surpoids	2%
Inactivité physique	2%
Traitement hormonal substitutif	1%
Rayonnements ultra-violets	1%
Caractéristiques vie reproductive	0,4%
Polluants	0,2%
Total	35%

Le tabac a été reconnu comme facteur de risque de nombreux cancers mais, bien entendu, la principale néoplasie favorisée par le tabac est le cancer broncho-pulmonaire. Le risque existe même pour un faible nombre de cigarettes (1 à 4 par jour), (52).

Rappelons que le tabagisme passif est clairement associé à une augmentation du risque de cancer bronchique de près de 25%, ce risque étant d'autant plus important que l'exposition est prolongée (53). Les sujets soumis involontairement à la fumée de tabac subissent une exposition estimée entre 1 et 10 % de celle des fumeurs actifs à l'origine de l'exposition, l'élévation du risque de cancer bronchique par inhalation « passive » de fumée de cigarette a été estimée entre 1,17 à 1,44, avec une relation dose effet basée sur l'exposition tabagique cumulée. Cette relation dose-effet se traduit par une augmentation du

risque de 23 % chaque fois que la consommation quotidienne du conjoint augmente de 10 cigarettes.

De plus, les habitudes tabagiques, notamment l'augmentation de l'utilisation de tabac blond, moins chargé en nicotine, et des cigarettes avec filtre modifie l'épidémiologie même des néoplasies bronchiques. L'utilisation de ces cigarettes entraîne en effet une inhalation plus profonde de la fumée de tabac, qui atteindrait ainsi des cibles bronchiolaires et alvéolaires où se développent préférentiellement les adénocarcinomes expliquant ainsi leur augmentation croissante.

b-4 Les bénéfices du sevrage tabagique. (54 ,55 ,56)

Le bénéfice du sevrage existe quel que soit l'âge d'arrêt, il est d'autant plus grand que l'arrêt est précoce. Ainsi, selon l'âge d'arrêt le bénéfice sera de 3, 6, 9 ou 10 années supplémentaires à vivre si l'arrêt est intervenu respectivement à 60, 50, 40, ou 30 ans (54).

Le risque de cancer après sevrage est classiquement divisé par 2 au bout de 5 ans et proche de celui du non fumeur après 10 ans, sans jamais l'atteindre. Ceci est modulé par la date d'arrêt et la durée du tabagisme. Cependant, le déclin du risque est plus lent chez les gros fumeurs et vis à vis de l'adénocarcinome (55).

Concernant le risque opératoire, le sevrage tabagique, s'il intervient 6 à 8 semaines avant l'intervention et s'il est poursuivi 2 à 4 semaines après, fait disparaître le sur-risque Péri-opératoire. Une durée plus courte fait diminuer surtout les risques opératoires immédiats et cardio-vasculaires.) il ne faut pas oublier que le tabagisme péri-opératoire multiplie par 3 le risque infectieux et

coronaire, par 2 le nombre de transferts en unité de réanimation et de complications respiratoires immédiates, et par 2 à 4 le risque de complications au site opératoire (56).

c- Autres facteurs de risque reconnus.

c-1 Influence du sexe.

Les femmes ont, à niveau de tabagisme équivalent, un risque relatif de cancer bronchique plus élevé que les hommes.

c-2 Influence de l'âge. (58)

Dans les pays occidentaux, où la prévalence de cancer bronchique est importante, l'âge est un déterminant majeur du risque de développer un cancer de la sphère respiratoire.

L'incidence des cancers bronchiques est ainsi multipliée par 90 chez l'homme et par 30 chez la femme lorsque l'on compare les âges de 35 et de 75 ans (58).

L'âge de survenue des cancers bronchiques est variable en Europe d'un pays à l'autre, résultant des habitudes tabagiques des populations. L'analyse des incidences dans les tranches d'âge inférieures à 45 ans, entre 45 et 65 ans et au-delà de 70 ans, montre que dans les 20 prochaines années, la Grèce, l'Espagne, la France et la Belgique présenteront l'incidence la plus élevée de cancer bronchique en Europe.

A l'inverse, comme cela est déjà le cas aux États-Unis, l'incidence devrait décroître chez l'homme dans les pays du Nord de l'Europe, et en particulier au Royaume-Uni, mais continuer à augmenter chez la femme.

c-3 Facteurs sociaux. (57)

L'incidence des cancers du poumon varie entre les différents groupes sociaux. L'étude la plus récente dans ce domaine conduite dans les cinq pays nordiques européens (Danemark, Finlande, Norvège, Suède et Islande) montre chez les femmes un risque plus élevé chez les manutentionnaires et celles travaillant dans l'industrie du tabac, le sur-risque étant constant quel que soit le sous-type histologique. (57)

Dans ces études, françaises ou étrangères, la catégorie sociale des agriculteurs, exploitants et ouvriers présente de manière régulière une sous-incidence de cancers du poumon chez les femmes comme chez les hommes. Pour une part, les différences sociales d'incidence du cancer du poumon peuvent être comme pour tous les cancers rapportés à une exposition majorées ou minorées aux facteurs de risque environnementaux, y compris l'alimentation et la consommation de tabac. Pour une autre part, elles sont dues aux expositions professionnelles.

c-4 Pathologies respiratoires. (58)

Plusieurs affections respiratoires ont été associées à un excès de risque de cancer broncho-pulmonaire, en particulier la fibrose et les autres affections infiltrantes diffuses.

L'incidence du cancer bronchique parmi les sujets atteints d'une pneumopathie infiltrante diffuse est multipliée par 8,25. Plus spécifiquement, la fibrose asbestosique semble être un facteur de risque du cancer bronchique, indépendamment du rôle de l'exposition professionnelle elle-même, en particulier pour le développement d'adénocarcinomes situés dans les parties

inférieures des poumons. Après ajustement sur les habitudes tabagiques, l'âge et le sexe, et l'exposition, l'excès de risque a été estimé à 2 s'il existe des signes radiographiques de fibrose asbestosique, et à 1,5 s'il n'en existe pas. De même, l'excès de risque est estimé à 1,3 pour les sujets exposés à la silice, et à 2,3 en présence de signes radiographiques de silicose.

L'existence d'une bronchite chronique obstructive est un facteur de risque du cancer bronchique. Le risque relatif, tenant compte de la consommation tabagique cumulée et de l'âge, varie de 2,5 à près de 5, dépendant du degré d'obstruction bronchique (58).

c-5 Susceptibilité génétique. (57,58)

Plus de 80 % des fumeurs ne développeront pas de cancer bronchique au cours de leur existence, faisant poser la question d'une susceptibilité individuelle aux agents carcinogènes génétiquement transmise. Les données les plus avancées concernent l'impact des variations interindividuelles dans la capacité de métaboliser les carcinogènes de la fumée de cigarette.

Cependant, les données sont encore préliminaires et insuffisantes pour permettre une prédiction individuelle.

IV-2-2-3 Dépistage (60)

Un test de dépistage se doit d'être simple, non invasif, peu coûteux, bien accepté par les sujets à dépister et sa spécificité et sa sensibilité doivent être élevées. Le cancer bronchique est une pathologie qui répond aux critères établis par l'OMS révisés par l'ANAES en 2004 (60):

- c'est une maladie fréquente qui représente dans les pays industrialisés la première cause de décès par cancer, avec plus de 25 % des

décès, responsable d'autant de morts que les cancers du colon, du sein, du pancréas et de la prostate réunis,

- c'est une maladie grave, puisque seulement 15 % des malades qui en sont atteints survivent, son diagnostic est tardif, car ses symptômes sont peu spécifiques et son pronostic est étroitement lié au stade puisque plus de 80 % des stades IA de petit volume sont curables.

Le dosage des marqueurs tumoraux sériques n'a ici aucune place : les élévations de taux de marqueurs tumoraux s'observent essentiellement dans les stades étendus, peu accessibles à un traitement curateur et leur valeur prédictive positive serait extrêmement faible. Ils ne sont donc recommandés ni dans le diagnostic ni dans le suivi des patients.

L'endoscopie, elle, n'est pas utilisable en pratique de routine pour des raisons évidentes d'acceptabilité. Finalement, l'ensemble des études sur le dépistage des cancers bronchiques s'est organisé autour de deux grandes idées : la cytologie des expectorations et l'imagerie.

a- L'examen cytologique des expectorations.

L'examen cytologique des expectorations est théoriquement susceptible de déceler des cellules cancéreuses très longtemps avant l'expression clinique du cancer. Mais sa mise en application clinique n'a pas été réalisable en routine dans le cadre d'un dépistage en raison d'une trop faible sensibilité. Plus récemment, la connaissance de plusieurs anomalies génétiques associées avec les états précancéreux a conduit à la recherche dans l'expectoration d'identification de mutations géniques par des techniques de biologie

moléculaire comme la Polymerase Chain Reaction (PCR) sans aucun effet sur la survie.

b- Techniques radiologiques.

La radiographie a été la technique la plus étudiée. Les radiophotographies utilisées dans un certain nombre d'études anciennes ont été abandonnées au profit des radiographies classiques à haute énergie de face et de profil qui ont une meilleure sensibilité, sont d'un coût acceptable et relativement peu irradiantes. Le scanner thoracique spiralé faiblement irradiant est utilisé depuis quelques années.

b-1 La radiographie pulmonaire.

La radiographie pulmonaire est, avec l'examen cytologique des expectorations une des deux seules techniques ayant fait l'objet d'études importantes menées depuis les années 50, dont aucune n'a apporté la preuve de son intérêt. En effet, l'analyse de ces données randomisées fait habituellement admettre que le dépistage du cancer bronchique est sans utilité, puisque la mortalité spécifique par cancer du poumon n'a été influencée ni par le dépistage cytologique, ni par le dépistage radiologique.

Si ceci est facilement démontré pour la cytologie, l'interprétation des données concernant le dépistage radiologique est plus délicat. Il est en effet paradoxal que le nombre de stades précoces, l'opérabilité et la survie des sujets dépistés soient meilleurs, mais que ceci ne se traduise pas par une diminution significative de la mortalité par cancer bronchique. Ce paradoxe est lié à un excès de cancers bronchiques dans les groupes dépistés. C'est cet excès qui est responsable du fait que, même si la fatalité de la maladie est diminuée, la

mortalité spécifiquement liée au cancer broncho-pulmonaire n'est en revanche pas réduite.

b-2 Le scanner thoracique spiralé faiblement irradiant (scanner *low dose*).

Cette technique, développée à la fin des années 1990, paraît intéressante dans ce contexte : elle est plus rapide, moins irradiante et sans injection.

Jusqu'à récemment, les données étaient à peu près identiques à celles que nous connaissions avec la radiographie pulmonaire : cet examen décelait des cancers de stade précoce dont l'opérabilité et la survie étaient supérieures à celles de sujets dont le cancer avait été découvert par symptômes (et le faisait même mieux que la radiographie pulmonaire) sans preuve de diminution de la mortalité spécifique par cancer bronchique.

En Novembre 2010, le National Cancer Institute annonçait une réduction de 20% de la mortalité par cancer broncho-pulmonaire chez les fumeurs dépistés par scanner thoracique hélicoïdal à faible dose en comparaison aux fumeurs dépistés par radiographie du thorax (354 décès versus 442 décès), dans le cadre de l'essai national comparatif et randomisé NLST (National Lung Screening Trial).

IV-3 Classification anatomopathologique des cancers bronchopulmonaires:

IV-3-1. Définition, historique. (62,63)

La classification OMS des tumeurs du poumon selon le type histologique repose sur une analyse morphologique et propose une nomenclature standardisée. Son but est d'être simple, reproductible, universellement

adoptée et de réduire au minimum les tumeurs inclassables. La première édition date de 1967 avec une révision en 1981. La troisième édition de 1999, proposée par vingt quatre pathologistes reconnus, inclut les tumeurs du poumon et de la plèvre.

Elle a été revue et complétée en 2004 et étendue aux tumeurs de la plèvre, du thymus et du cœur (62). Par rapport à la classification de 1999, elle donne alors une définition restrictive du carcinome bronchiolo-alvéolaire, décrit différents sous-types d'adénocarcinomes, reconnaît le concept de tumeur endocrine du poumon, identifie cinq sous-types de carcinomes sarcomatoïdes, démembrer l'entité carcinome à grandes cellules et apporte des précisions sur le profil génétique des tumeurs.

Jusqu'en 2004, les classifications étaient exclusivement anatomopathologiques.

Néanmoins, en raison de progrès importants dans la compréhension de la cancérogenèse des adénocarcinomes bronchique (mutation d'EGFR) et des progrès thérapeutiques histo-guidés (pemetrexed et bevacizumab indiqués dans les formes non-épidermoïdes), une révision de la classification est devenue indispensable, réalisée en 2011 (63) « Annexe 1 P146 ».

IV-3-2 Nouvelle classification des tumeurs broncho pulmonaires en 2011« Annexe 1 p 146 ». (62,63)

Pour cela il faut différencier les prélèvements chirurgicaux, des prélèvements biopsiques/cytologiques de petite taille (biopsie bronchique, biopsie sous scanner, cytologie sous écho-endoscopie) avec des approches diagnostiques différentes. Ceci ayant pour but d'optimiser les analyses

immuno-histochimiques et les recherches de mutations d'EGFR sur les prélèvements de petite taille.

IV-3-2-1 La classification sur les prélèvements chirurgicaux de grande taille :

Les principales modifications de cette classification proviennent de la disparition du terme carcinome bronchiolo-alvéolaire qui est remplacé par plusieurs entités et la description d'un nouveau sous-type d'adénocarcinome appelé micropapillaire.

L'adénocarcinome in situ, correspond à une lésion pré-invasive, de moins de 3 cm, composé de cellules tumorales se développant exclusivement le long des structures alvéolaires, appelé croissance lépidique. Il ne s'agit pratiquement que de lésions non mucineuses (mucineux rare). Après exérèse de ces lésions, la survie à 5 ans est proche de 100%.

L'adénocarcinome minimal invasif correspond à une lésion de moins de 3 cm qui présente essentiellement une croissance lépidique (le plus souvent non-mucineux) avec quelques foyers d'invasion tissulaire (<5 mm dans sa plus grande dimension). La composante invasive se définit par un autre sous-type histologique que la croissance lépidique (acinaire, papillaire...) et le terme d'adénocarcinome micro-invasif ne peut pas être retenu en cas d'invasion lymphatique, vasculaire, pleural ou en cas de nécrose tumorale associées. Le traitement chirurgical permet d'obtenir une guérison dans pratiquement 100% des cas.

Ces termes d'adénocarcinome in situ ou d'adénocarcinome minimal invasif sont réservés après analyse de toute la pièce opératoire. En cas de

biopsie d'une petite lésion, le terme « adénocarcinome à prédominance lépidique suspect d'adénocarcinome minimal invasif ou in situ » devrait être choisi.

Les adénocarcinomes invasifs correspondent à plus de 70% des adénocarcinomes réséqués. Ils sont classés selon le sous-type prédominant : à prédominance lépidique (antérieurement adénocarcinome avec composante BAC), acinaire, papillaire, micropapillaire, solide avec mucosécrétion. Le pourcentage de sous-types mineurs doit être reporté.

Une tumeur est définie comme invasive s'il existe une invasion lymphatique, vasculaire et/ou pleurale ou si une nécrose tumorale associée est notée. L'adénocarcinome micropapillaire, discuté lors de la classification de 2004, est introduit pour la première fois dans cette classification. Le pronostic de ce sous-type histologique est particulièrement défavorable.

L'adénocarcinome solide avec mucosécrétion doit, lors de l'immunomarquage, montrer une sécrétion de mucine dans au moins 5% des cellules.

Les anciens carcinomes bronchiolo-alvéolaires mucineux et non-mucineux présentent d'importantes différences cliniques, radiologiques, pathologiques et génétiques.

Ainsi, les carcinomes bronchiolo-alvéolaires mucineux présentent fréquemment une mutation de *ras* alors que les non-mucineux présentent plutôt des mutations d'EGFR. Pour cette raison, ces deux sous-types sont séparés dans cette nouvelle classification. Les anciens carcinomes bronchiolo-alvéolaires non mucineux sont séparés en adénocarcinome in situ, micro-invasif

ou invasif avec croissance à prédominance lépidique. De même, les anciens carcinomes bronchiolo-alvéolaires mucineux sont séparés en adénocarcinomes invasifs, in situ ou micro-invasif mucineux. Ils se différencient de l'adénocarcinome solide mucineux par leur architecture mais aussi par une extension essentiellement aérologène (multifocale, multilobaire voire bipulmonaire). D'autres variants rares d'adénocarcinomes sont décrits : sous-type colloïde, entérique ou foetal.

IV-3- 2-2 Classification sur les prélèvements de petite taille.

Dans les prélèvements de petite taille, le but est d'optimiser les analyses immuno-histochimiques et de permettre la recherche de mutations d'EGFR. En effet, différents traitements sont restreints à certains sous-types de cancers bronchiques : gefitinib aux cancers avec mutation d'EGFR et bevacizumab ou pemetrexed aux cancers non-épidermoïdes. L'approche diagnostique à partir d'un prélèvement de petite taille est donc différente : elle doit permettre de déterminer à partir de l'examen microscopique le sous-type histologique, adénocarcinome ou carcinome épidermoïde.

Les termes adénocarcinome in situ ou adénocarcinome minimal invasif ne doivent pas être utilisés pour des prélèvements de petite taille.

L'analyse d'un prélèvement de petite taille peut en raison de l'hétérogénéité de la tumeur ne pas voir les foyers d'invasion tissulaire. Le terme d'adénocarcinome avec composante à croissance lépidique doit être préféré.

Le terme de carcinome à grandes cellules ne doit pas être utilisé sur les prélèvements de petite taille et en absence de l'analyse complète de la tumeur.

En raison de l'hétérogénéité de la tumeur, une composante différenciée pourrait ne pas être détectée.

S'il s'agit d'une forme indifférenciée de CBNPC, il est recommandé d'effectuer un marquage immuno-histochimique. Ce marquage doit rester minimal pour préserver du tissu pour la recherche de mutation sur les prélèvements restants. Il est proposé d'effectuer un marquage de carcinome épidermoïde et un d'adénocarcinome.

Le marquage par **TTF-1** semble particulièrement intéressant puisque il est positif dans 75 à 85% des adénocarcinomes pulmonaires. En plus, il permet de différencier les adénocarcinomes pulmonaires primitifs des adénocarcinomes métastatiques (sein, colon).

Le marquage par **CK7** oriente également vers l'adénocarcinome bronchique. Les marquages proposés pour l'orientation vers la forme épidermoïde sont **p 63**, **CK5** ou **CK6**.

Selon la nouvelle terminologie, le cancer bronchique non à petites cellules avec un marquage d'adénocarcinome positif (et négatif pour carcinome épidermoïde) doit être nommé « CBNPC en faveur d'un adénocarcinome », de même le CBNPC avec un marquage de carcinome épidermoïde positif doit être nommé « CBNPC en faveur d'un carcinome épidermoïde ».

La cytologie est une méthode diagnostique importante, en particulier pour distinguer les adénocarcinomes des carcinomes épidermoïdes. Elle doit, si possible, être utilisée en association avec l'analyse histologique.

Le CBNPC sans différenciation après examen microscopique et immunomarquage doit être identifié par « cancer bronchique non à petites cellules sans différenciation particulière ».

En cas de suspicion de carcinome neuro-endocrine, un marquage par **chromogranine, CD 56** et/ou **synaptophysine** doit être effectué. Comme le diagnostic de carcinome neuro-endocrine à grandes cellules est difficile sur des prélèvements de petite taille, il faut préférer le terme de « CBNPC, possiblement neuro-endocrine à grandes cellules ».

Tableau 8 : Aide de l'immunohistochimie dans le diagnostic des néoplasies broncho-pulmonaires avec Chr = chromogranine ;Syn=Synaptophysine

Antigène	Adénocarcinome	Carcinome épidermoïde	Carcinome bronchiolo-alvéolaire mucineux	Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
CK7	+ 100%	+/-	+ 100%	+/-
CK20	-	-	+ 90%	-
CK5/6	-	+ 100%	-	-
34BE12	+/-	+ 100%	-	-
Chr	-	-	-	+/- 70%
Syn	-	-	-	+/- 84%
CD56	-	-	-	+ 90%
TTF1	+/- (70%)	-	+/-	+/-

IV- 4 Classification TNM des cancers bronchopulmonaires. (62 ,63,64)

Le système de classification a été inventé par un Français, Pierre Denoix, à la fin de la dernière guerre mondiale. Il a proposé de décrire les tumeurs selon leur extension locale (T), ganglionnaire (N) et métastatiques dans d'autres organes (M). Ce système a alors connu un extraordinaire succès. En 1953, l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) crée un comité pour la classification anatomique des tumeurs basée sur la TNM. Elle édite en 1968 la première édition de son manuel, la classification TNM des tumeurs malignes ; la septième et dernière édition datant de 2009.

Aux Etats-Unis, l'American Joint Comitee on Cancer Task Force on Lung Cancer (AJC) propose en 1973 un système de classification TNM pour les tumeurs pulmonaires, basé sur l'analyse de la banque de données réalisée par Clift Mountain, un chirurgien thoracique du centre anticancéreux M.D Anderson de Houston au Texas.

En 1974, pour la deuxième édition de son manuel, l'UICC va adopter les propositions de l'AJC.

D'autres changements consécutifs, toujours proposés par Mountain, seront réalisés pour les éditions ultérieures. Pour la sixième édition en 2002, aucune modification n'a été proposée et le système, officiellement en cours jusqu'à 2009, était toujours basé sur la proposition de 1997.

Tableau 9 : Stades du cancer pulmonaire selon l’American Joint Committee on Cancer (AJCC). »

Stade	TNM
0	Carcinome in situ
Ia	T1N0 M0
Ib	T2N0 M0
IIa	T1N1 M0
IIb	T2N1 ou T3N0 M0
IIIa	T3N1 ou T1 à 3 N2 M0 ou T4N0 à 1
IIIb	Tous TN3 ou T4N1
IV	Présence de métastase(s)

IV-4-1 Bases du changement de classification.

De nombreux auteurs de par le monde se sont rendus compte que cette classification était devenue inadéquate. Ainsi, dans les essais de l’*European Lung cancer Working Party*; il avait été constaté que, pour les cancers bronchiques non à petites cellules de stade III, non résécables, et traités par une association de chimiothérapie et de radiothérapie, les tumeurs T1-2 N3 avaient le même pronostic que les stades IIIA, contrairement aux tumeurs T3-4 N3.

La classification recommandée par l’UICC reposait alors en fait sur une série chirurgicale ancienne (1975-1988) et unicentrique. Elle ne prenait pas en compte les protocoles thérapeutiques modernes (notamment la chimiothérapie d’induction ou adjuvante et les radiochimiothérapies) et l’imagerie moderne (tomodensitométrie, TEP ...) y retrouvait un important problème méthodologique lié à l’absence de traitement statistique des données : le seuil séparant les différents T et N avait été défini par des avis d’experts. Les résultats de Mountain n’ont pas été validés dans d’autres séries indépendantes et

de façon internationale, que ce soit pour des stades pathologiques ou pour les stades cliniques sur la base desquels se prennent les décisions thérapeutiques pluridisciplinaires.

IV-4-2 la classification de l'IASLC staging project. (62,63,64,65)

a- Le descripteur T

La taille de la tumeur s'est avérée être un facteur pronostic important avec différents seuils définissant des pronostics différents : 2 cm, 3 cm, 5 cm et 7 cm. Les tumeurs de plus de 7 cm de taille se sont avérées avoir un pronostic similaire aux T3. Il a donc été proposé de diviser les T1 en deux catégories T1a et T1b selon que la taille est inférieure ou supérieure à 2 cm et les T2 en T2a et T2b selon que la taille est supérieure ou inférieure à 5 cm en faisant passer celles supérieures à 7 cm dans les T3.

Les tumeurs classées T4 et M1 par l'existence d'un nodule pulmonaire ipsilatéral (respectivement dans le même lobe et un lobe différent de la tumeur primitive) se sont révélées de meilleur pronostic, équivalent à un T3 si située dans le même lobe ou à un T4 si située dans un autre lobe du même poumon. Enfin, les tumeurs T4 par atteinte pleurale ont un pronostic plus péjoratif que les autres T4 avec des survies respectives à 5 ans de 2 et 14% ($p < 0,0001$) (64).

b- Le descripteur N

La composante « N » du système de classification TNM du cancer bronchique est un élément fondamental du pronostic et du traitement des néoplasies broncho-pulmonaires.

Actuellement, cette extension est classée « N0 » en cas d'absence de métastases ganglionnaire lymphatique régionale ; « N1 » en cas de métastases

dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux, « N2 » dès lors qu'il existe une métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carinaux.

Les patients sont classés « N3 » en cas de métastases dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sus-claviculaires ipsi ou controlatéraux. Notons ici que les ganglions jugulo-carotidiens classent le patient M1.)

De façon surprenante, la catégorisation pathologique de l'atteinte ganglionnaire dans le cadre des cancers broncho-pulmonaires a longtemps été différente notamment entre le Japon et l'Amérique du Nord. Il est facile alors d'imaginer l'incidence thérapeutique de ces différences lorsqu'on mesure par exemple la controverse toujours présente du diagnostic et du traitement des stades IIIA-N2.

Ainsi, l'IASLC s'est attelée à réconcilier les approches japonaise et nord-américaine et a établi une nouvelle cartographie ganglionnaire médiastinale, résumée comme suit « Fig 37 » :

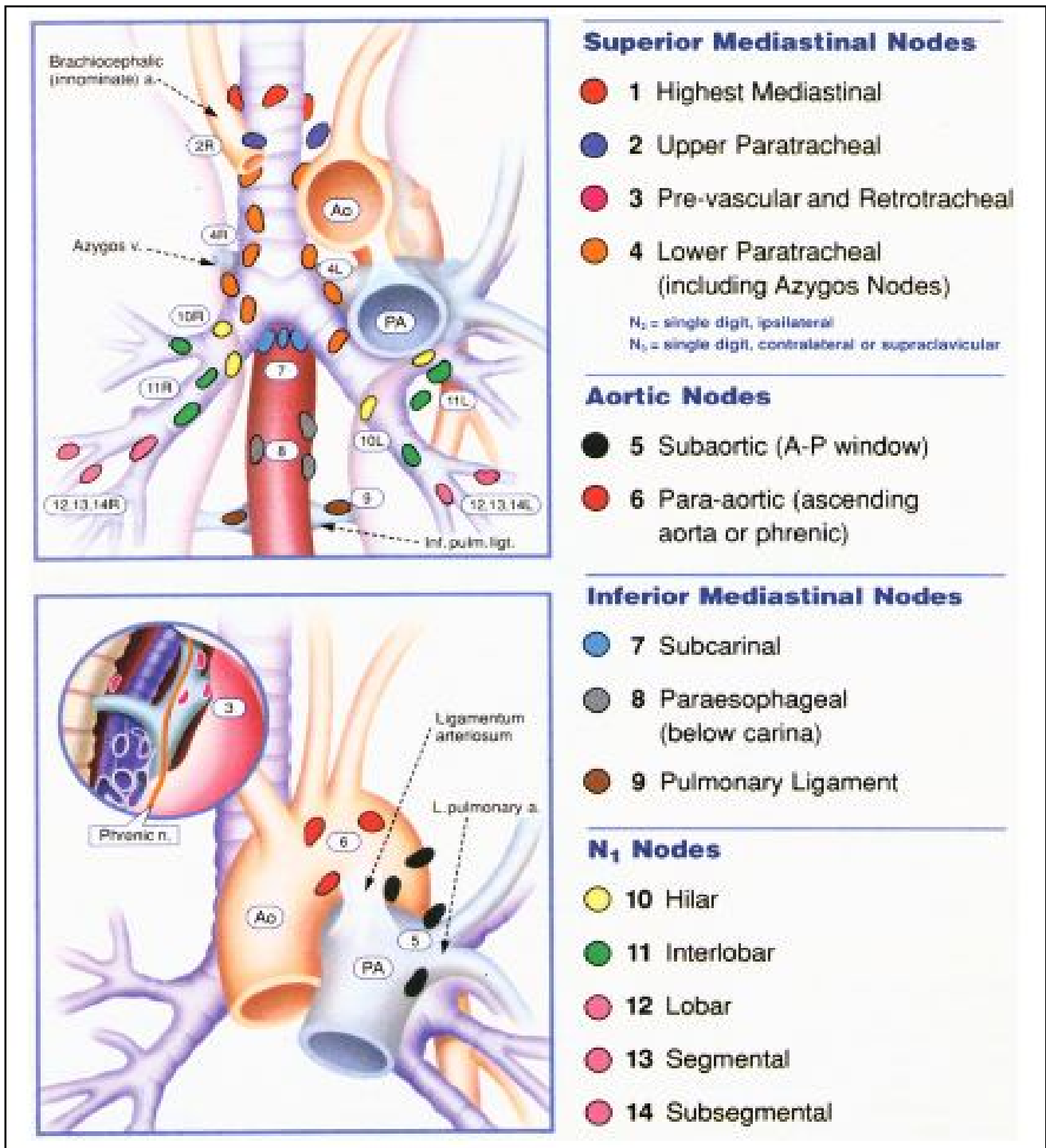


Figure 37 : Cartographie ganglionnaire médiastinale de l'ALSC.

Les ganglions lymphatiques médiastinaux sont ainsi répartis en neuf niveaux numérotés de haut en bas (65) :

-1 Cervicaux bas, sus-claviculaires, fourchette sternale (1): situés entre, en haut, la limite inférieure du cartilage cricoïde et, en bas, le bord supérieur des deux clavicules et du manubrium sternal, la ligne médiane de la trachée séparant les droits (1R) et gauches (1L).

-2.Para-trachéaux hauts (2): situés entre, en haut, l'apex pulmonaire et le bord supérieur du manubrium sternal et, en bas, pour les droits (2R), le bord inférieur du tronc veineux innominé gauche dans sa portion prétrachéale, et pour les gauches (2L), le bord supérieur de la crosse aortique, le bord latéral gauche de la trachée séparant les droits (2R) et les gauches (2L))

-3.Pré-vasculaires et rétro-trachéaux (3) : situés entre en haut, l'apex thoracique, en bas, le niveau de la carène. Le groupe pré-vasculaire (3a) groupe des ganglions rétro-trachéaux (3p) étant situé en arrière de la trachée.

-4.Para trachéaux bas (4): situés, à droite (4 R), entre, en haut, le bord inférieur du tronc innominé gauche dans sa portion prétrachéale, en bas, le bord inférieur de la trachée ; et à gauche (4L), entre, en haut, le bord supérieur de la crosse aortique, en bas, le bord supérieur de l'artère pulmonaire gauche, à droite, le bord latéral gauche de la trachée, à gauche, le ligament artériel.

-5.Sous-aortiques (fenêtre aortico-pulmonaire, 5) : situés à gauche du ligament artériel entre, en haut, la limite inférieure de la crosse aortique et, en bas, le bord supérieur de l'artère pulmonaire gauche.

-6. Para-aortiques (aorte ascendante ou nerf phrénique, 6) : situés en avant et à côté de la crosse aortique entre, en haut, une ligne tangentielle au bord supérieur de la crosse aortique.

-7. Sous-carinaire (7) : situés entre, en haut, la carène trachéale et en bas, à droite, la limite inférieure du tronc bronchique intermédiaire, à gauche, la limite supérieure de la bronche lobaire inférieure.

-8. Para-oesophagiens (8): situés le long de l'œsophage sous la carène entre, en haut, la limite inférieure du tronc bronchique intermédiaire à droite, la limite supérieure de la bronche lobaire inférieure à gauche et, en bas, le diaphragme.

-9. Ligament triangulaire (9): situés au sein du ligament triangulaire entre, en haut, la veine pulmonaire inférieure et, en bas, le diaphragme.

-10. Hilaires (10): immédiatement adjacents à la bronche souche et aux vaisseaux hilaires (artères et veines pulmonaires) entre, en haut, le bord inférieur de la crosse de la veine azygos à droite, le bord supérieur de l'artère pulmonaire à gauche, et, en bas, la région interlobaire.

-11. Interlobaires (11): entre les origines des bronches lobaires, à droite 11s) supérieure droite et tronc intermédiaire ; 11i) moyenne et inférieure droite.

-12. Lobaires (12): adjacents aux bronches lobaires.

-13. Segmentaires (13): adjacents aux bronches segmentaires.

-14. Sous-segmentaires (14): adjacents aux bronches sous-segmentaires.

Les principales modifications apportées concernent :

-les limites supérieure et inférieure de chaque station, qui reposent désormais sur des repères radiologiques ou endoscopiques. Le niveau 1 est

désormais individualisé et clairement séparé des ganglions intra-thoraciques (N2 vs N3)

-La division arbitraire entre la droite et la gauche, à partir de la ligne médiane de la trachée, a disparu, et désormais la frontière entre les adénopathies droites et gauches se situe sur le bord gauche de la trachée intra-thoracique.

-La modification la plus significative sur le plan pratique, concerne le regroupement des stations ganglionnaires en 7 « zones nodables », qui régionalisent le drainage lymphatique, en rationalisant aussi bien l'appréhension diagnostique, qu'elle soit radiologique, métabolique, endoscopique ou écho-endoscopique, que thérapeutique lors du curage ganglionnaire.

Ces zones sont dénommées « sus-claviculaires » (1), « médiastinale supérieure» (2R,2L,3a,3p,4R,4L), « aortico-pulmonaire »(5,6), « sous-carinaire » (7), « médiastinale inférieure » (8,9), « hilare » (10,11), et « périphérique» (12,13,14).

c- Le descripteur M

En cas d'atteinte pleurale, le pronostic est significativement moins bon que si la tumeur est T4M0 pour une autre raison, mais meilleur que lorsque la tumeur est M1 par métastases à distance sauf s'il s'agit de nodules pulmonaires contralatéraux, (34). Il a donc été décidé de considérer dorénavant l'atteinte pleurale comme M1 et de la regrouper en sous-stade M1a avec les M1 par atteinte péricardique et par nodules pulmonaires contralatéraux (l'envahissement pleural ou péricardique devant être confirmé par histologie).

d-Le regroupement par stade

Outre les propositions déjà faites, les analyses statistiques par stades suggèrent de reclasser les T2aN1 en stade IIA (au lieu de IIIB), les T2bN0 en stade IIA (au lieu de IB) et les T4N0 et T4N1 en stade IIIA (au lieu de IIIB). Notons que des analyses statistiques soutiennent ces choix, le nouveau système proposé par la conférence d'experts prédisant mieux le pronostic que celui de la sixième édition.

e- Nouvelle classification TNM proposée.

Elle est validée depuis 2009 et internationalement utilisée depuis 2010.

Tableau10:Nouvelle classification TNM proposée par l'IASLC .

T - Tumeur primitive

ITX : tumeur ne peut être évaluée ou est démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie.

T0 : pas d'évidence de tumeur primitive.

Tis : carcinome *in situ*.

T1 : tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronchique lobaire (c'est-à-dire pas la bronche souche).

T1a : tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension.

T1b : tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension.

T2 : tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes* :

- atteinte de la bouche de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène,
- invasion de la plèvre viscérale,
- présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre l'ensemble du poumon.

T2a : tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension.

T2b : tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension.

* les tumeurs avec ces caractéristiques sont classées T2a si leur dimension est de 5 cm ou moins.

T3 : tumeur de plus de 7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris la tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pleural ou pariétal ou le péricarde ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ; ou associée à une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe.

T4 : tumeur de tout taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, grands vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint.

N - Ganglions lymphatiques régionaux

NX : les ganglions ne peuvent pas être évalués.

N0 : pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale.

N1 : métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux, y compris par envahissement direct.

N2 : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carinaires.

N3 : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sous-claviculaires ipsilatéraux ou controlatéraux.

M - Métastase à distance

MX : les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées.

M0 : absence de métastase à distance.

M1 : métastase à distance.

M1a : nodule(s) tumoral distinct dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin.

M1b : métastase à distance.

Tableau 11 : Nouvelle classification par stade « regroupement par stades » détaillée et proposée par l'IASLC.

Cancer occulte	TX	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a, b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stade IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stade IIIB	T4	N2	M1
	Tout T	N3	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

V. APPORT DE LA TEP DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES.

Le diagnostic histologique doit être obtenu de la manière la moins invasive possible. Le bilan comprend systématiquement dans un premier temps une fibroscopie bronchique qui, si elle est négative impose d'autres investigations (ponction transpariétale, ponction ganglionnaire transbronchique, ponction de métastase, chirurgie diagnostique par médiastinoscopie ou médiastinotomie voire thoracoscopie).

La réalisation par la suite du bilan d'extension répond à un objectif principal qui est celui d'assurer la thérapeutique la plus adaptée à chaque patient. De l'exhaustivité de ce bilan va dépendre la justesse de la décision.

Nous allons rappeler, et dans chaque situation, le rôle et l'apport de la TEP dans l'appréciation du T, du N et du M tout en apportant des images TEP illustrées.

V-1 Appréciation TNM

V-1-1 Appréciation du T. (64, 65,66)

Elle peut se faire rarement par l'interprétation de la radiographie pulmonaire mais dans la très grande majorité des cas, c'est la tomодensitométrie thoracique qui appréciera au mieux le T. La définition d'un nodule est une opacité mesurant moins de 3 cm de diamètre (T1 dans la classification TNM). Lorsque cette opacité mesure plus de 3 cm, on parle alors de masse (classée T2 dans la classification). Le scanner permettra, en cas de trouble ventilatoire, de différencier dans une opacité la part liée à l'atélectasie et celle liée à la masse tumorale. De même, s'il existe un épanchement pleural associé, les trois

composantes représentées par la tumeur, atélectasie et épanchement pleural seront bien identifiées.

Par ailleurs, seule la tomodensitométrie permet de noter les rapports avec les structures médiastinales. Ainsi, l'envahissement d'éléments tels que les gros vaisseaux (veine cave supérieure, artère pulmonaire, aorte) est parfaitement estimé par la tomodensitométrie pour peu que l'examen ait pu être fait avec injection de produit de contraste.

En revanche, l'envahissement pariétal, sauf s'il s'accompagne à l'évidence d'une destruction costale en regard, est apprécié de manière bien plus fine, dans les cas litigieux, par l'IRM thoracique. Le syndrome de Pancoast-Tobias en constitue l'exemple typique puisque l'IRM montrera parfaitement l'envahissement des vaisseaux sous claviers et du plexus brachial notamment.

La bronchofibroscopie qui permet en général d'effectuer le diagnostic histologique d'une tumeur permettra, en fonction de la situation endobronchique de cette dernière, de préciser le T. Une tumeur située à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir sera classée T3.

Le rôle de la TEP pour le T va essentiellement être de contribuer au diagnostic devant une hyperfixation du FDG encore que de faux positifs peuvent s'observer dans les granulomatoses notamment. Il faut noter ici que, compte tenu de la résolution spatiale parfois insuffisante, même lorsqu'elle est couplée à la tomodensitométrie, cet examen ne peut en aucun cas remplacer la tomodensitométrie thoracique avec coupes passant par les surrénales (sans et avec injection de produit de contraste iodé) qui sera donc réalisé systématiquement dans le bilan d'extension. En outre, en présence

d'une pleurésie associée à la tumeur bronchique, la TEP permettra de fortement suspecter son caractère malin devant une hyperfixation pleurale avec une exactitude de 90% (66).

V-1-2 L'appréciation du N. (67,68)

Elle est primordiale puisqu'elle constitue l'élément clé de la décision thérapeutique pour les CBNPC non métastatiques. Si l'examen clinique permet parfois de classer une tumeur N3 par la palpation d'une adénopathie sus-claviculaire, c'est l'imagerie couplée parfois à des explorations invasives qui permettra la plupart du temps une évaluation précise.

Là encore, la tomодensitométrie se montre bien supérieure à la radiographie pulmonaire. La sensibilité et la spécificité sont toutefois loin d'être optimales et vont dépendre de la taille considérée comme pathologique. Actuellement, le seuil retenu comme pathologique est de 10 mm, valeur pour laquelle la sensibilité apparaît de 57% et la spécificité de 82% (67).

La TEP est nettement plus performante pour juger de l'envahissement médiastinal.

Dans une méta-analyse de 39 études, la sensibilité médiane était de 85% et la spécificité de 90% par rapport à la tomодensitométrie (68). Cependant, en présence de ganglions augmentés de volume, la TEP est plus sensible et moins spécifique. Ainsi, l'intérêt de la TEP est de mieux sélectionner les patients pour lesquels une exploration invasive du médiastin est indiquée. Cette exploration sera en fonction de l'accessibilité des ganglions réalisée par médiastinoscopie (aire 2R, 4R, 2L, 4L et la 7), écho-endoscopie bronchique

(aire 1, 2R, 2L, 4R, 4L, 7, 10, 11 et même parfois 12) ou écho-endoscopie oesophagienne (aire 3, 4L, 5, 7, 8 et 9).

Quoi qu'il en soit, il est très clair actuellement dans les recommandations internationales, notamment celles de l'INCA parues en 2011, qu'il convient de réaliser **un TEP dès lors que le cancer bronchique paraît potentiellement opérable et de biopsier par la suite un ganglion médiastinal qui fixerait sur cet examen avant de récuser un malade pour un acte chirurgical « Fig 38 ».**

A l'inverse, un patient présentant des signes cliniques évidents de métastase ne doit pas bénéficier, en dehors d'essais cliniques, d'une TEP qui ne changerait rien dans la décision thérapeutique.

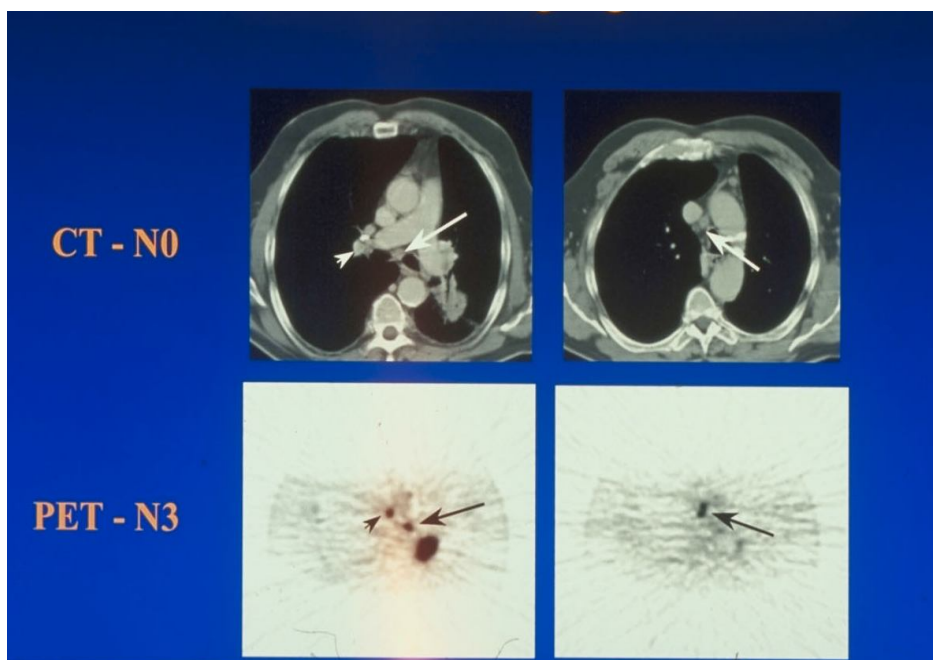


Figure38 : Examen TEP montrant l'hypermétabolisme des ganglions médiastinaux non visualisés au scanner, faisant passer le stade de N0 à N3.

V-1-3 L'Appréciation du M. (69)

Les sites métastatiques préférentiels du cancer bronchique sont le foie, l'os, le cerveau et les surrénales.

Les nodules surrénaliens ne sont pas rares lorsqu'on réalise une tomодensitométrie thoracique accompagnée systématiquement de coupes surrénaliennes. La probabilité qu'il s'agisse de nodules bénins est d'autant plus forte que le stade locorégional est précoce (69).

Cette constatation fait que devant toute image surrénalienne suspecte, des explorations complémentaires allant jusqu'à la biopsie sont nécessaires si c'est le seul argument pour récuser un patient du point de vue chirurgical. La scintigraphie au FDG est un bon examen pour différencier les lésions bénignes de lésions malignes, surtout si le nodule fait au moins 1 cm de diamètre.

La détection de métastases cérébrales fait appel à la tomодensitométrie en routine même si l'IRM est plus sensible. Selon la difficulté d'accès à cet examen, on le réservera à la confirmation d'une éventuelle métastase cérébrale découverte en tomодensitométrie et qui serait opérable.

Certaines métastases osseuses peuvent être mises en évidence sur la tomодensitométrie réalisée lors du bilan initial (localisations rachidiennes, costales, scapulaires ...). La TEP est aussi sensible que la scintigraphie osseuse et plus spécifique lorsqu'elle est réalisée. Dans le cas contraire (métastases découvertes sur le scanner thoracique avec coupes passant sur les surrénales), une scintigraphie ne sera réalisée qu'en cas de point d'appel clinique.

V-2 Application aux cancers bronchiques non à petites cellules.

V-2-1 Bilan d'un nodule ou d'une masse. (66, 70, 71 , 72, 73, 74,75 ,76)

Le nodule pulmonaire est défini comme une lésion grossièrement sphérique dont le diamètre est compris entre 4 et 30mm. Un certain nombre de critères cliniques, radiologiques, voire statistiques, pour éviter d'avoir recours à des gestes invasifs de contrôle histologique ont été envisagés. Mais leur performance reste insuffisante, car au terme de ces explorations, il s'avère que 30 à 40% des nodules opérés sont bénins (70).

Deux publications ont permis de définir l'apport de la TEP-FDG dans cette indication :

Dans la méta-analyse de Gould de 2001, la sensibilité était de 96 ,8% pour une spécificité de 77,8% pour le diagnostic de malignité. La sensibilité était de 96 % et la spécificité de 88% pour un diagnostic de bénignité. L'exactitude diagnostique pour la caractérisation d'un nodule pulmonaire était de 94% (66). Dans une deuxième étude (revue de la littérature de 1993 à 2000 publiée par Gambhir et al.) la sensibilité était de 96 % pour une spécificité de 73% (valeur prédictive positive à 91%, valeur prédictive négative à 91%, exactitude diagnostique à 90%), (71). Ces deux études princeps, confirmées par la suite, ont assis la place de la TEP-FDG dans la caractérisation des nodules pulmonaires isolés de plus de 10mm.

Il existe toutefois des causes de faux négatifs. La taille des lésions en est une puisque la valeur de 10 mm bien qu'elle ne constitue pas un seuil absolu expose à un résultat faussement négatif. Inversement, un examen TEP-FDG

positif pour un nodule infra-centimétrique rend ce dernier particulièrement suspect.

L'histologie est considérée comme la deuxième source de résultats faussement négatifs avec les cas particuliers des tumeurs carcinoïdes primitives et des anciens carcinomes bronchiolo-alvéolaires (adénocarcinome minimal invasif selon la nouvelle classification) qui ne fixent pas ou peu le FDG.

Enfin, l'environnement de la lésion peut faire passer à tort un hypermétabolisme pour physiologique, c'est le cas notamment à proximité du tractus urinaire, ce qui revêt une importance particulière dans l'exploration des organes pelviens dont le col utérin.

Inversement, un hypermétabolisme peut être dû à des circonstances physiologiques comme sur les tractus urinaire et digestif, les vaisseaux, la graisse brune mais aussi au niveau des ovaires en période ovulatoire ou de l'endomètre en période menstruelle. En ce qui concerne le tractus urinaire, certains auteurs recommandent une diurèse forcée afin de minimiser les hypermétabolismes urétéraux (72) et une acquisition post-mictionnelle (73).

L'injection intraveineuse de produits de contraste constituerait une alternative afin de mieux délimiter les organes abdomino-pelviens sur le TDM fusionné mais il n'existe pas encore de consensus quant à leur utilisation en routine clinique (74).

Certaines pathologies bénignes sont sources de faux positifs puisqu'elles peuvent s'accompagner d'une fixation significative du FDG comme nous l'avons décrit précédemment.

Pour les petits nodules, peu métaboliques, ou au contraire, pour les nodules hypermétaboliques, certains auteurs ont proposé l'utilisation d'acquisition en deux temps, avec une acquisition tardive, centrée sur la lésion, réalisée deux ou trois heures après l'injection du traceur. Le rationnel qui sous-tend ces paramètres est basé sur l'augmentation de l'activité métabolique des lésions malignes dans le temps, contrairement aux lésions bénignes dont l'activité métabolique a tendance à stagner voire à décroître au cours du temps.

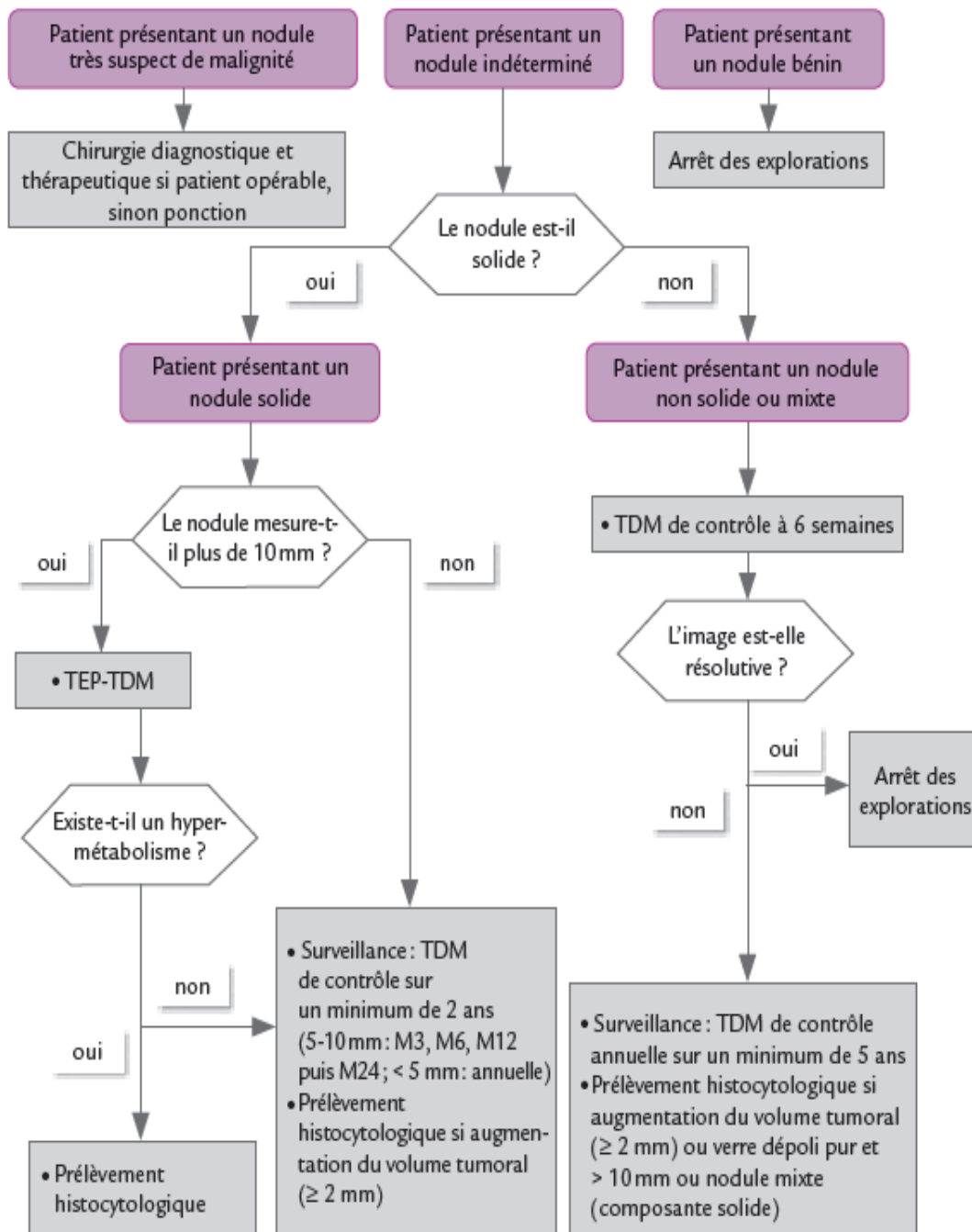
Ainsi, en 2007, Xiu et coll., dans une série de 46 nodules présentant un SUV max inférieur à 2,5 (75), ont rapporté que l'analyse visuelle une heure après l'injection présentait une moins bonne exactitude en comparaison à l'analyse au temps tardif, tandis que la progression du SUVmax de plus de 10% au temps tardif donnait la meilleure exactitude de diagnostic de malignité, avoisinant les 85%. Les autres axes de travaux que ce soit l'utilisation de nouveaux traceurs (F-fluorothymidine notamment) ou de la TEP-IRM devraient permettre d'augmenter la performance du TEP-TDM dans ce domaine.

Les critères cliniques et d'imagerie permettent d'orienter la démarche diagnostique en définissant 3 situations : (76)

- nodule bénin ;
- nodule très suspect de malignité ;
- nodule indéterminé.

Tableau 12 : Résumé des critères de bénignité et de malignité du nodule pulmonaire.

EXAMEN	CRITÈRES DE MALIGNITÉ	CRITÈRES DE BÉNIGNITÉ
Examen clinique	<ul style="list-style-type: none"> • Âge • Tabac, exposition à un agent cancérogène • Antécédent de cancer 	-
TDM en coupes fines	<ul style="list-style-type: none"> • Diamètre élevé • Contours irréguliers • Bronchogramme aérien ou bronche dilatée dans l'environnement du nodule • Cavitation avec paroi épaisse • Image persistante en verre dépoli de plus de 10 mm ou avec composante solide 	<ul style="list-style-type: none"> • Foyer de densité graisseuse (-40 à -80 UH, déviation standard comprise) • Calcifications diffuses, lamellaires ou centrales ou en «pop corn» • Aspect compatible avec un ganglion intrapulmonaire : nodule < 10 mm, distant de moins de 10 mm de la plèvre, au-dessous du niveau de la carène, forme angulaire
TEP-TDM	-	<ul style="list-style-type: none"> • Absence d'hypermétabolisme (si nodule solide) et diamètre ≥ 10 mm



Arbre décisionnel devant un nodule pulmonaire (76).

Cas TEP illustrés de nodule ou masse pulmonaire:

-Premier cas : Nodule fixant et non fixant

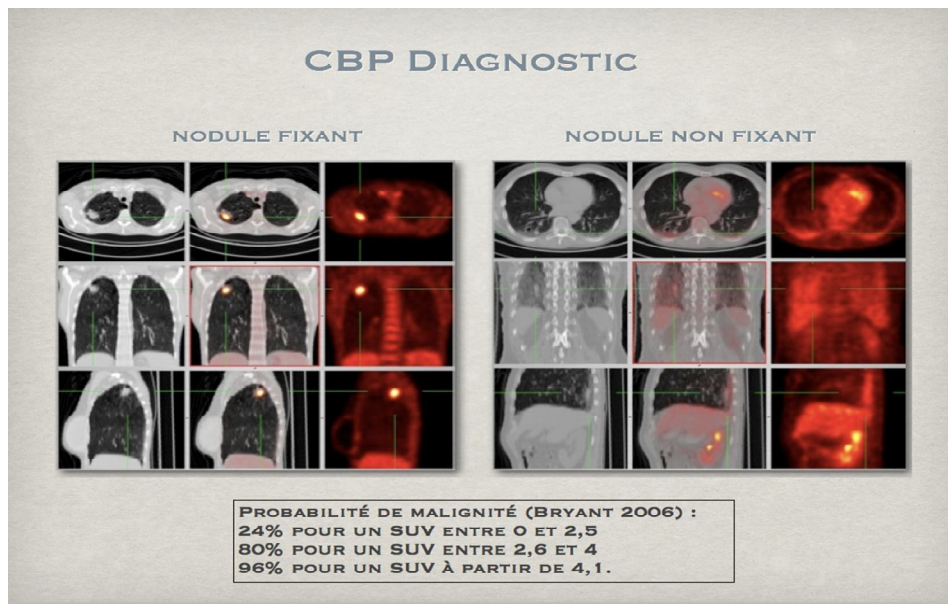


Figure 39 : Probabilité de malignité en fonction du SUV.

-Deuxième cas : Nodule pulmonaire « Sarcoidose »

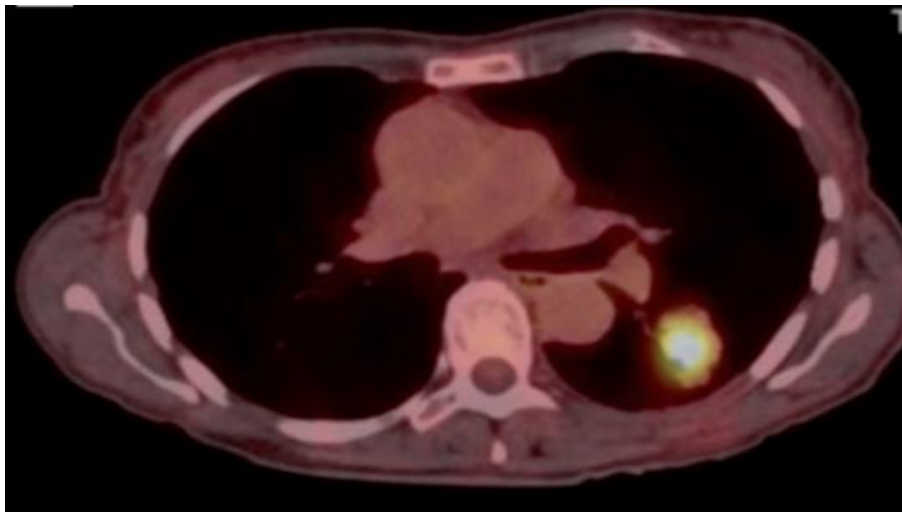


Figure 40 : Image PET-Scan de fusion en coupe axiale montrant un nodule solitaire du lobe inférieur gauche mesurant 14 cm de grand diamètre fixant intensément le 18 FDG en faveur de malignité, mais qui s'est avéré une sarcoidose.

V-2-2 Bilan d'extension d'un cancer broncho-pulmonaire avéré. (77,78)

Le bilan d'extension, comme dans toute néoplasie, guide la décision thérapeutique et le pronostic. La TEP-FDG représente ici une avancée majeure puisque la classification M est modifiée dans 11% des cas et la classification N dans 35% des cas soit une modification de la classification (N et/ou M) chez 34% des patients, (77).

La scintigraphie au 18F-FDG dans le bilan d'extension est utile pour le bilan d'extension ganglionnaire et métastatique sauf métastases cérébrales et a une forte valeur prédictive négative pour l'atteinte ganglionnaire.

La TEP permet aussi de dépister un second cancer dans 6% des cas, comme illustré dans les deux cas ci après (77,78):

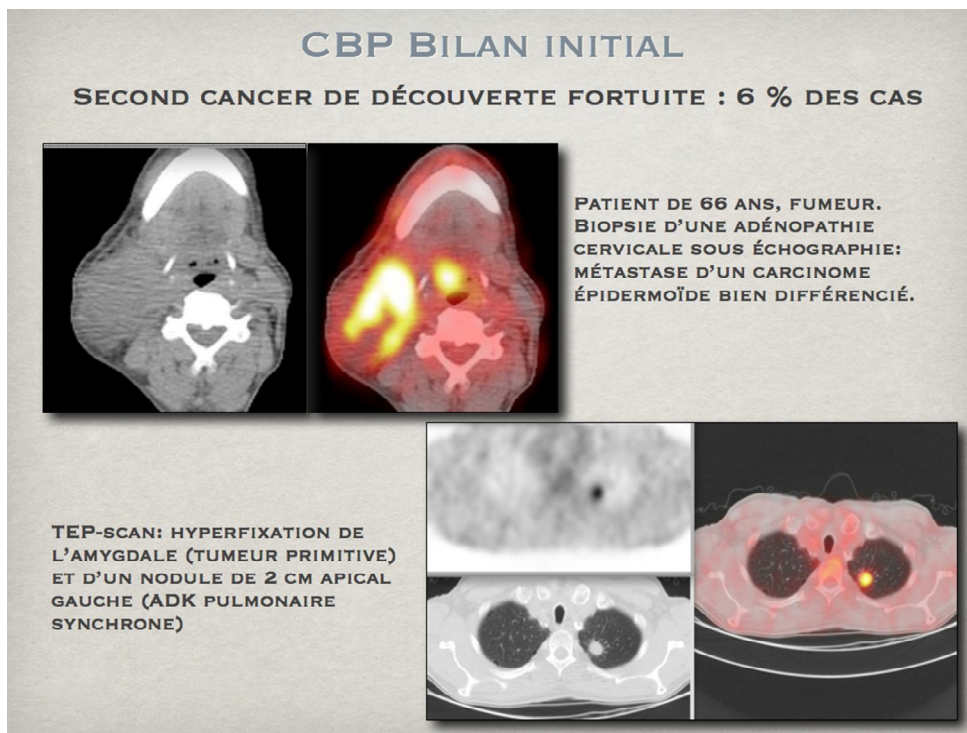
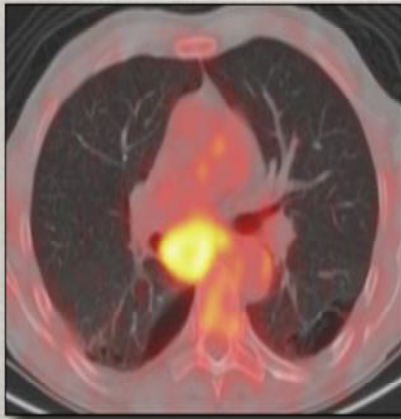


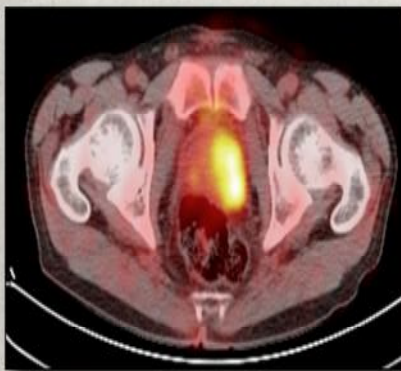
Figure 41 : Découverte fortuite d'un adénocarcinome pulmonaire synchrones.

CBP BILAN INITIAL

SECOND CANCER DE DÉCOUVERTE FORTUITE : 6 % DES CAS



PATIENT DE 56 ANS. ADK PULMONAIRE RÉVÉLÉ PAR UNE MÉTASTASE CÉRÉBELLEUSE. TEP: TUMEUR PULMONAIRE AVEC ADÉNOPATHIES MÉDIASTINALES ET ILIAQUES EXTERNES DROITES FIXATION PROSTATIQUE



BIOPSIES: ADK PROSTATIQUE AVEC MÉTASTASES GANGLIONNAIRES

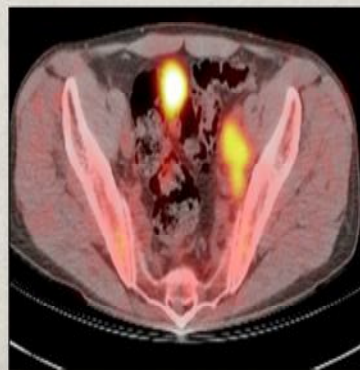
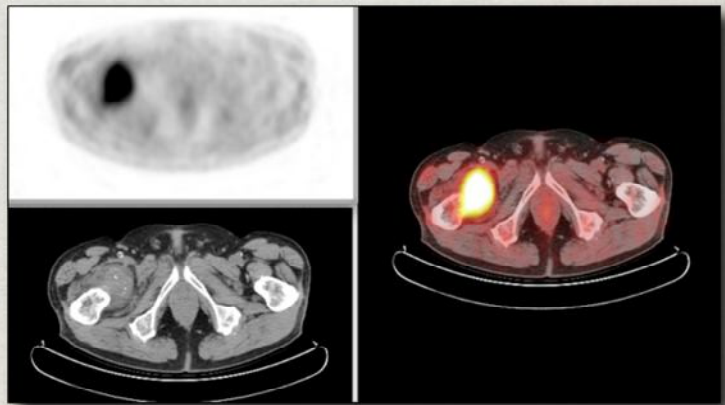


Figure 42 : Découverte fortuite d'un adénocarcinome prostatique synchrones à un ADK pulmonaire

CBP BILAN INITIAL



BILAN D'EXTENSION D'UN CBNPC (TDM : T3N1 .

TEP : FIXATION INTENSE DE LA RACINE DE CUISSE DROITE, SITUÉE HORS DU CHAMP D'EXPLORATION DU SCANNER.

BIOPSIE: MÉTASTASE D'ADK TTF1+.
LE PATIENT EST RECLASSÉ M1.

Figure 43 : Patient initialement T3N1 au scanner et reclassé M1 en PET.

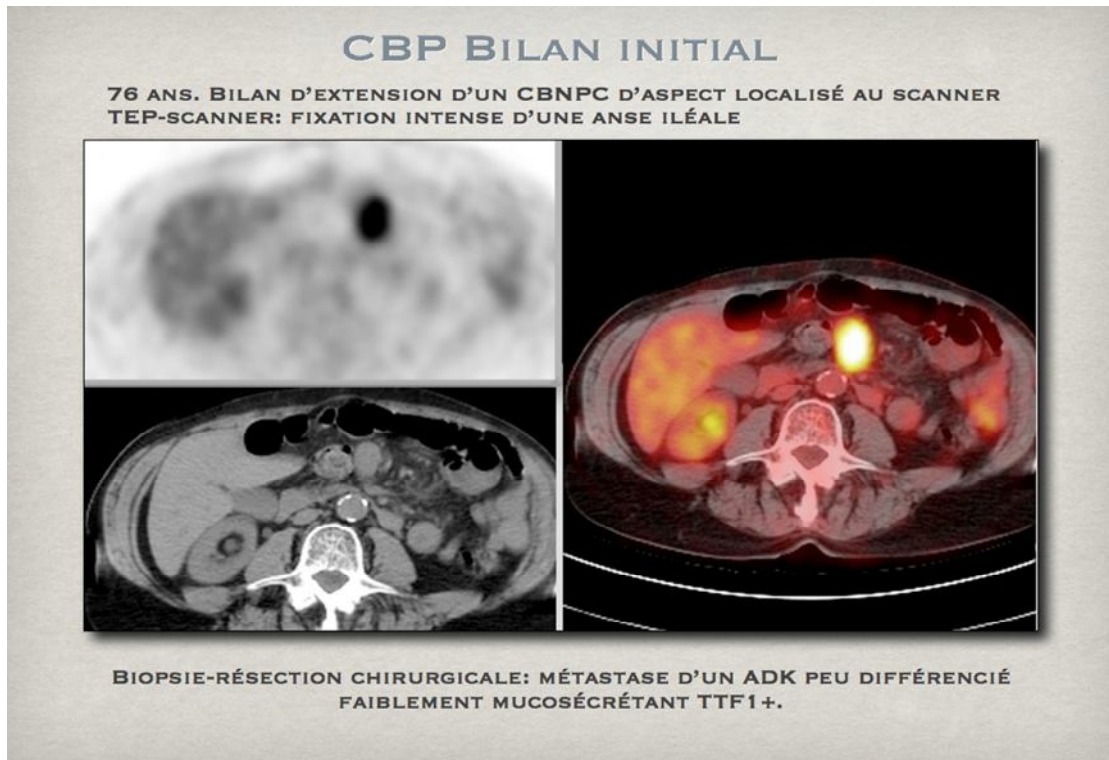


Figure 44 : CBNPC initialement localisé au scanner et reclassé métastatique «anse illéale » en PET.

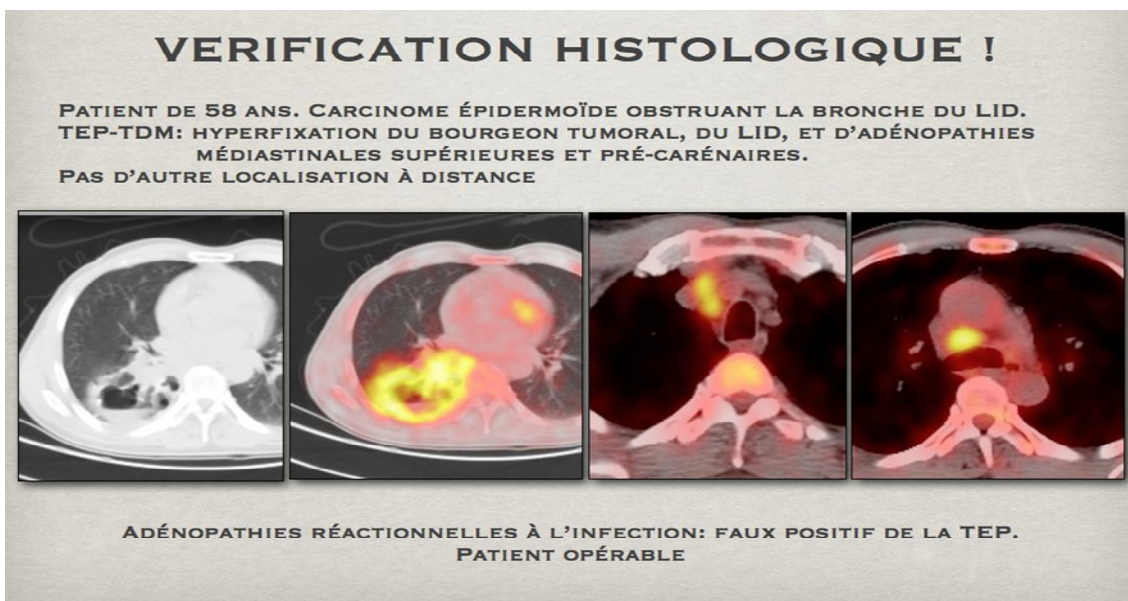


Figure 45 : Adénopathies réactionnelles à l'infection médiastinale et précarinaire fixant le FDG

V-2-2-1 Appréciation du T. (78)

Pour ce qui est de l'extension locale tumorale, il a clairement été démontré que pour le bilan T, la TEP-TDM était supérieure à la TEP seule, la tomodensitométrie seule et même la relecture rétrospective des deux examens, (78). Ceci s'explique par une meilleure appréciation de certains éléments comme l'atteinte pariétale, l'envahissement médiastinal et la délimitation avec une éventuelle atélectasie.

V-2-2-2 Appréciation du N. (68,79, 80,81, 82,83)

Dans le cas d'un CBNPC, les techniques habituellement utilisées n'identifient pas certaines localisations ganglionnaires, en raison d'un manque de sensibilité d'une part, et de leur manque de spécificité, d'autre part, car reposant essentiellement sur des critères de taille.

La tomodensitométrie est à la fois peu sensible et peu spécifique pour l'étude de la malignité des adénopathies médiastinales : à la valeur seuil de 10-15mm pour le plus petit diamètre, la sensibilité est de 57% pour une spécificité de seulement 8% (79). Dans ce contexte, l'intérêt et les limites de la TEP-FDG ont fait l'objet de nombreux travaux. Dans les études de Vansteenkiste et coll. datant de 1998 (80) et celle de Pieterman et coll. de 2000 (81), la sensibilité de la TEP dans le bilan d'extension ganglionnaire était comprise entre 91 et 93% pour une spécificité comprise entre 86 et 95% (valeur prédictive positive de 74 à 93%, valeur prédictive négative de 95%, exactitude diagnostique entre 87 et 94%).

Ces données, quelles que soient les études, sont constamment supérieures à celles de la tomodensitométrie.

Compte tenu de l'excellente valeur prédictive négative, l'absence de fixation du FDG témoigne d'un non-envahissement ganglionnaire, au risque de négliger les micro-envahissements, risque estimé à 7% en l'absence d'adénopathies sur la tomodensitométrie (68) mais à 21% pour les adénopathies de plus de 16 mm (82).

En cas de fixation caractérisant une adénopathie classée N2 ou N3, un contrôle histologique est souhaitable afin d'éliminer un faux positif d'origine inflammatoire, la technique choisie dépendant de la localisation des ganglions et de l'accessibilité aux différentes techniques (médiastinoscopie, écho-endoscopie bronchique ou oesophagienne). Il ne faut pas méconnaître qu'avec l'augmentation de la taille des adénopathies, la sensibilité de la TEP-FDG augmente mais sa spécificité baisse. Pour cela, il n'est pas recommandé de réaliser un contrôle histologique d'une adénomégalie ne fixant pas le 18 FDG sous réserve que la tumeur principale fixe, qu'elle soit périphérique et qu'il n'y ait pas d'adénopathie hilare fixante (83). Ces limites de l'examen pourront probablement à l'avenir être contournées par l'utilisation de nouveaux traceurs ou grâce aux appareillages hybrides TEP-IRM.

V-2-2-3 Appréciation du M. (84,85, 86, 87, 88,89)

En ce qui concerne l'extension métastatique à distance, la recherche de métastases est effectuée par un certain nombre d'examens spécifiques d'organe (tomodensitométrie, scintigraphie, IRM). L'extension métastatique existe dans 21% des cas : 50% en présence de signes cliniques et 3% en l'absence de signes cliniques.

Les sites métastatiques les plus fréquents étant l'os (7%), le foie (5%), les glandes surrénales (7%) et le cerveau (10%).

La fréquence et la diversité de cette diffusion métastatique de la maladie impose donc la réalisation de plusieurs examens qui peuvent être pour la plupart réunis en un seul : la TEP-TDM. D'un point de vue global, selon les séries, cet examen détecte 10 à 29% de lésions métastatiques méconnues par un bilan d'imagerie traditionnelle (84,85). L'analyse site par site (86) précise encore plus l'apport de cet examen dans certaines situations comme illustré ci après :

Cas TEP illustrés de métastases à distance :

-Métastase hépatique :(86)

-Premier cas :

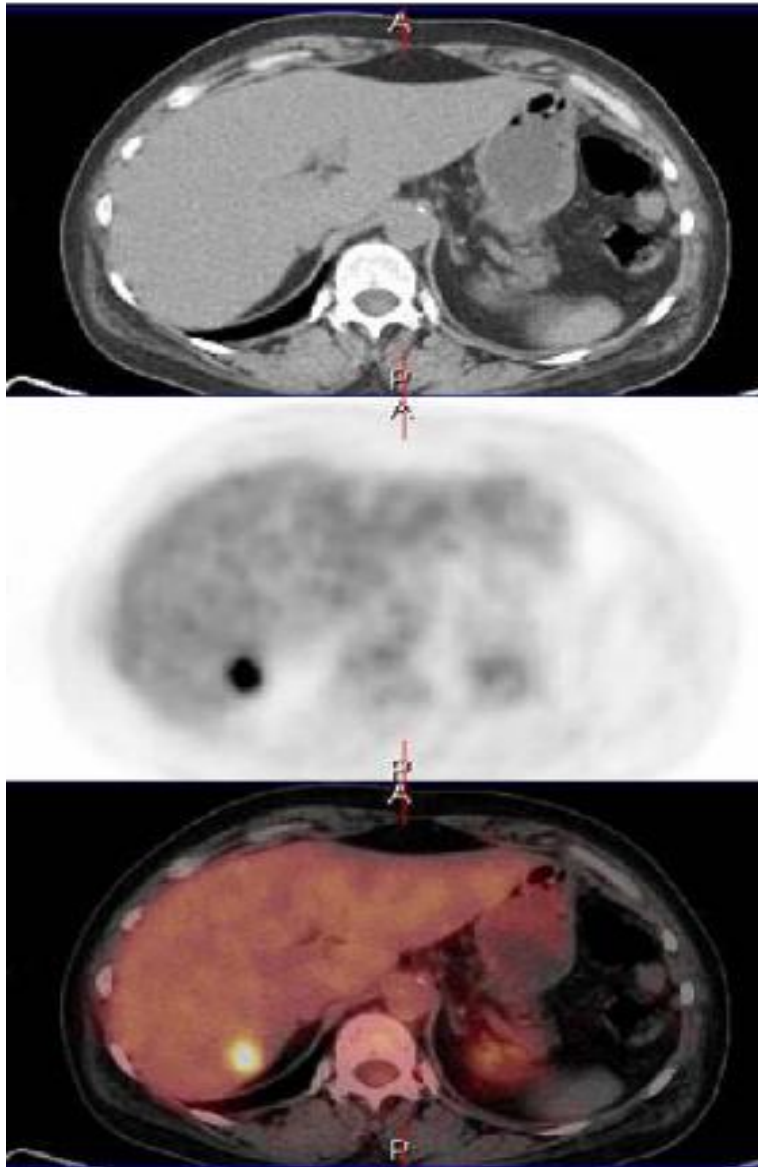


Figure 46 : Métastase hépatique non visualisée sur la TDM et franchement hypermétabolique en PET.

-**Deuxième cas**, illustrant le changement de décision thérapeutique :

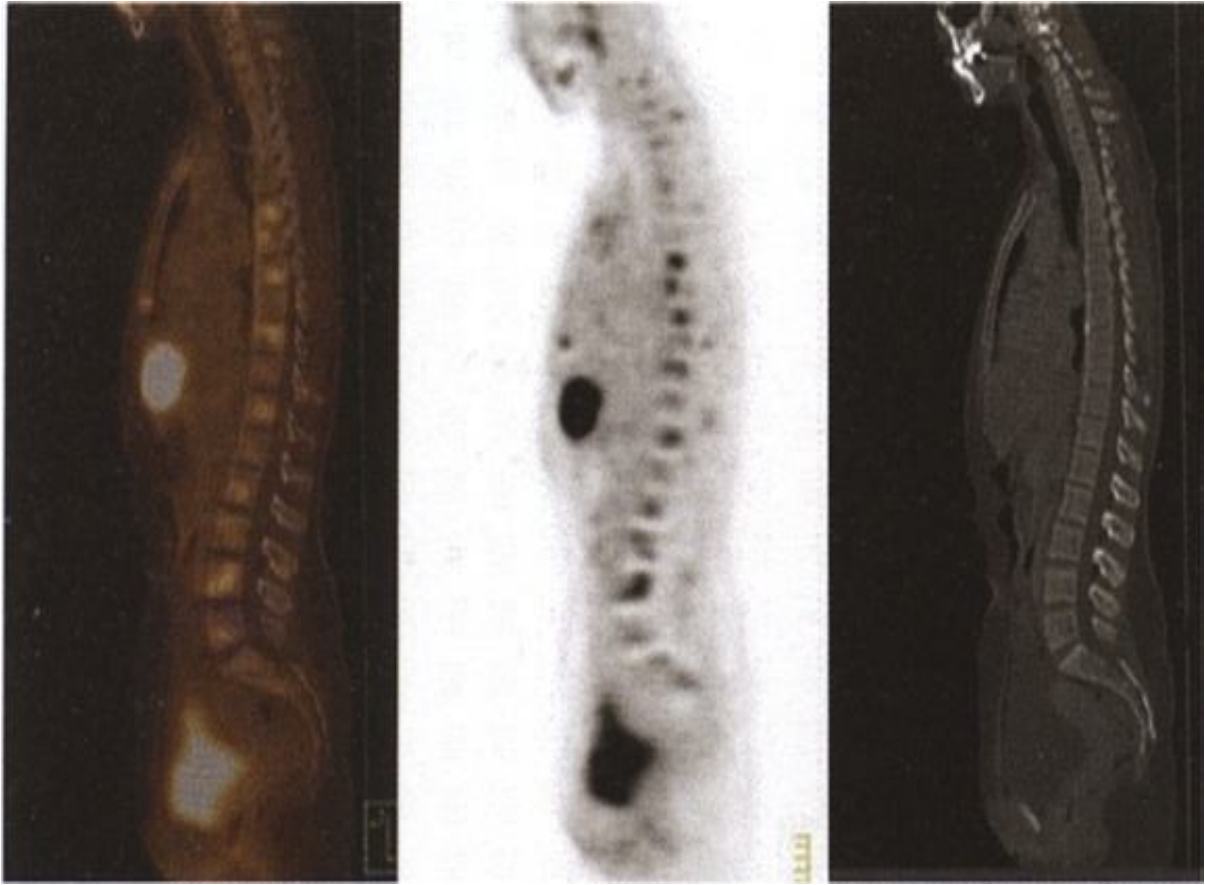


Figure 48 : L'examen TEP-CT montre une grosse **métastase hépatique** avec métastase sternale et de la colonne vertébrale ; la chirurgie est refusée et la chimiothérapie est prescrite.

-Métastase surrénalienne :(86,87)

La TEP-FDG rectifie les hypertrophies bénignes surrénaliennes, causes fréquentes de faux positifs en tomodensitométrie puisque sa valeur prédictive négative de la TEP-FDG est supérieure à 95% pour le diagnostic des métastases surrénaliennes (87).

Un tiers des nodules surrenaliens découverts dans le bilan initial sont des métastases.

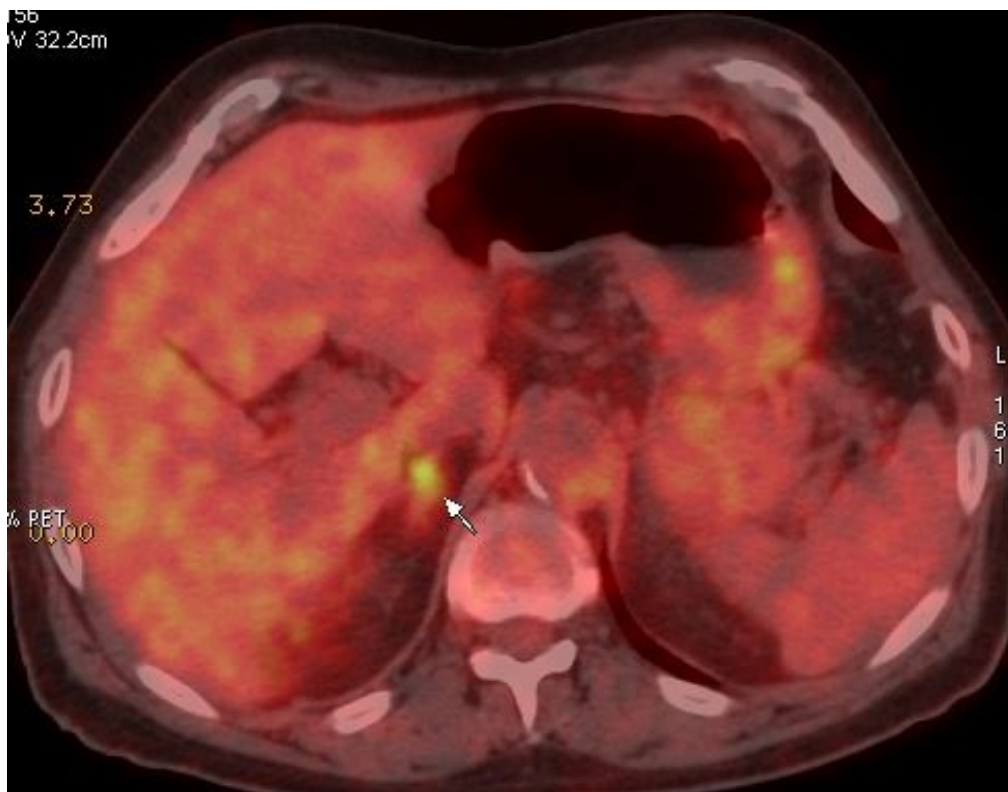


Figure 49 : L'examen TEP-CT montre une métastase fixant le FDG de la surrenale droite ;

-Métastases osseuses :(86 ,87)

Les métastases osseuses sont le plus souvent symptomatiques ou soupçonnées en cas d'élévation des phosphatases alcalines et l'examen indiqué reste la scintigraphie au technétium 99m ; cet examen est très sensible mais peu spécifique ; et peut être jugé inutile si un examen PET est envisagé.

En effet ; en ce qui concerne le squelette, la TEP-FDG présente une meilleure sensibilité (93 contre 74%) et une meilleure spécificité (93

contre 68%) que la scintigraphie aux diphosphonates marqués au technétium 99m (86). En effet, les diphosphonates technétiés ne révèlent que la réaction ostéoblastique au niveau cortical alors que le FDG permet d'identifier la lésion néoplasique elle-même, à la fois au niveau cortical et médullaire. La pratique d'une TEP-FDG dispense de la réalisation d'une scintigraphie osseuse en ne perdant pas de vue que l'on peut alors méconnaître des localisations distales.



Figure 50: métastases osseuses chez un patient de 54ans porteur d'un ADK pulmonaire

Dans la prise en charge de l'épanchement pleural, la TEP-FDG occupe une place intermédiaire entre l'imagerie classique et la thoracoscopie qui reste l'examen de référence.

Dans une série de 98 patients (88) présentant une pathologie pleurale sans étiologie précise après radiographie thoracique et thoracocentèse, Duysinx et coll. ont montré que la TEP-FDG a correctement identifié 31 des 35 pleurésies bénignes avec une absence d'hyperfixation du traceur. Quatre faux positifs furent retrouvés avec deux effusions para-pneumoniques, une pleurésie tuberculeuse et une pleurésie urémique. Parmi les 63 pleurésies malignes, seules deux n'ont pas montré de fixation du traceur au niveau pleural (une métastase d'un cancer de prostate et un lymphome de bas grade). Toutes les pleurésies métastatiques de néoplasie pulmonaire et tous les mésothéliomes présentaient une fixation intense du FDG au niveau pleural. La sensibilité de la TEP-FDG a été calculée à 97%, la spécificité à 88% (valeur prédictive positive et négative à 94%). Ces résultats, confirmés dans d'autres études permettent d'éliminer un envahissement pleural en cas de cytologie négative après plusieurs ponctions associé à une absence d'hyperfixation métabolique. A l'inverse, dans le cadre des pleurésies néoplasiques de primitif inconnu, la TEP-FDG aide à identifier le site primitif (principalement mammaire ou pulmonaire) dans 24 à 73% des cas (89).

En revanche, l'exploration du cerveau nécessite une imagerie spécifique en raison de la fixation physiologique intense du glucose dans cet organe.

Cas TEP illustrés de bilan préopératoire :

-Premier cas :

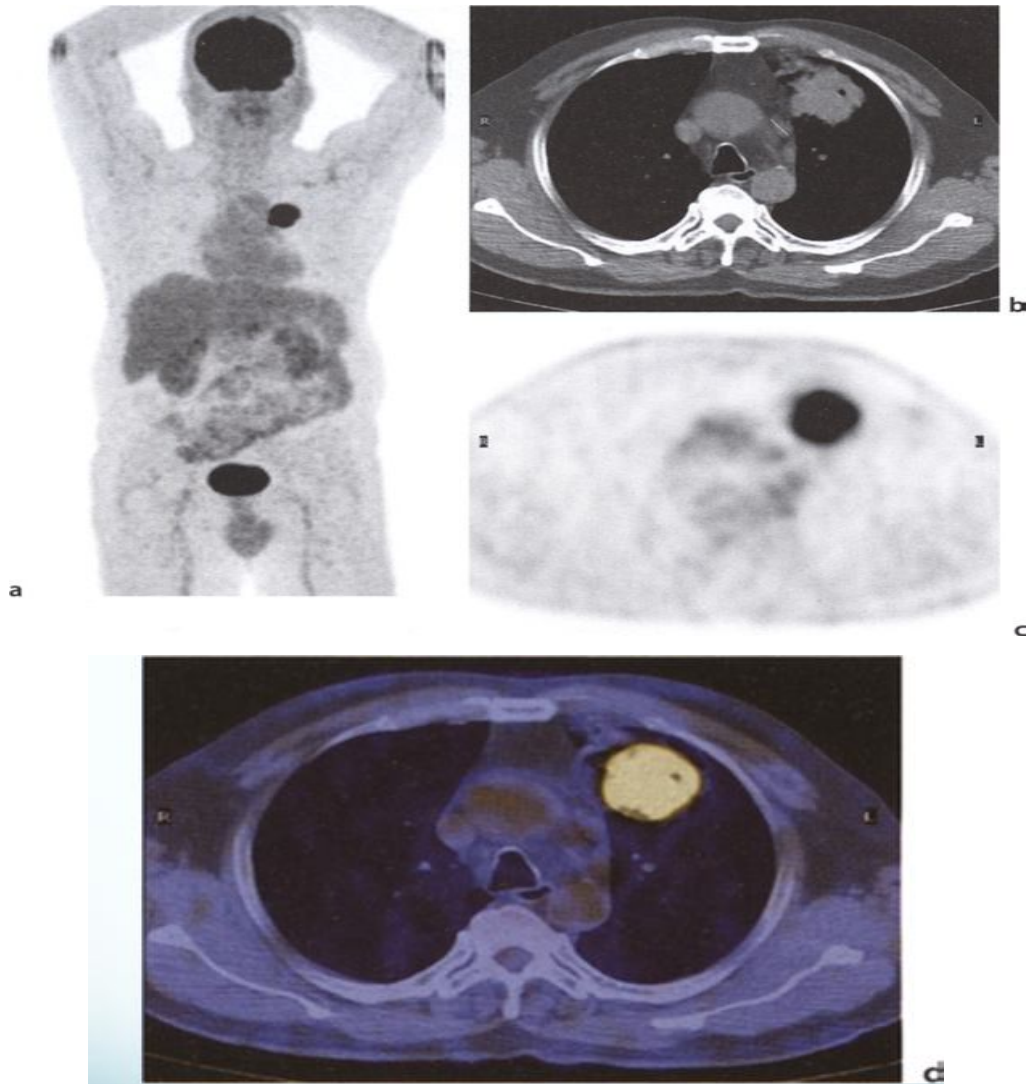


Figure 51: Homme de 55ans présentant un cancer pulmonaire lobaire supérieur gauche :

Image MIP « a » ;

Image du scanner « b » montrant de larges adénopathies médiastinales ;

Image « c » avec correction de l'atténuation ;

Image TEP-CT « d » montrant la tumeur primitive mais sans infiltration de la paroi avec absence de fixation médiastinale.

Patient classé M0 et **candidat à la chirurgie.**

-Deuxième cas :

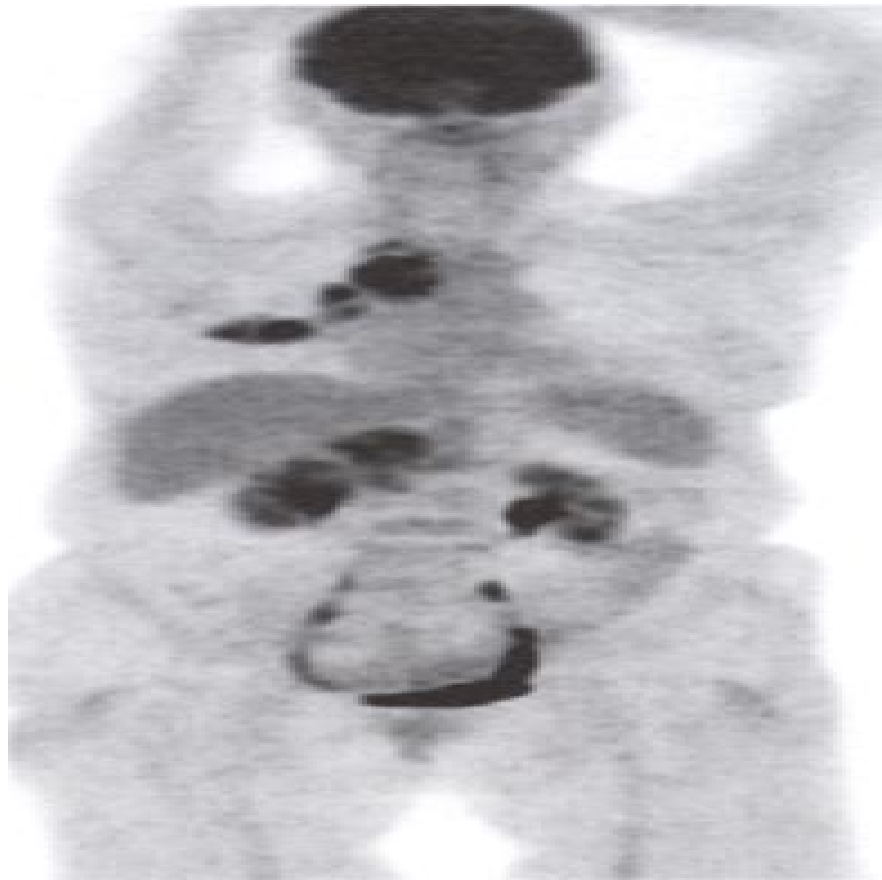


Figure 52: Homme de 82ans présentant un cancer pulmonaire du lobe moyen :

Image MIP « a » montre une hyperfixation ganglionnaire hilare droite et pré-carinaire ; ainsi qu'une hyperfixation duodénale dont la biopsie a révélé une atteinte métastatique.

Patient candidat à la chimiothérapie.

-Troisième cas :

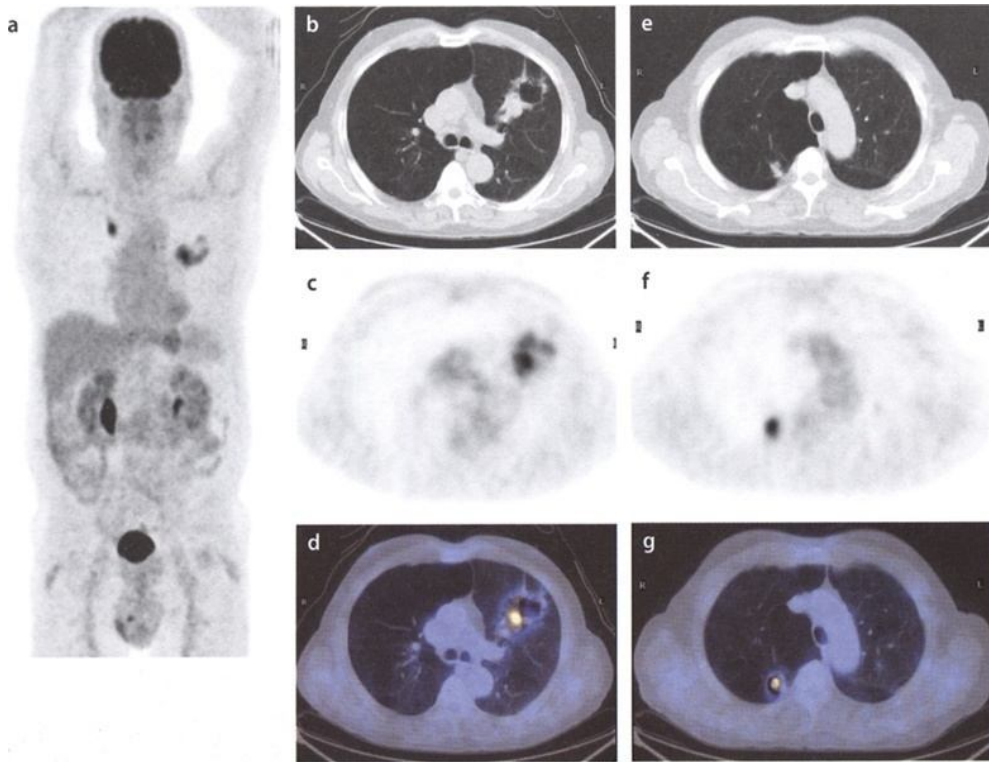


Figure 53: Homme de 66ans présentant une broncho pneumopathie obstructive avec un cancer pulmonaire lobaire supérieur gauche :

Image MIP « a » ;

Images du scanner « b et e » ;

Images « c et f »avec correction de l'atténuation ;

Images TEP-CT « d et g » montrant la tumeur primitive nécrosée dans le lobe supérieur gauche avec un autre foyer de fixation lobaire supérieur droit
Cette lésion a été identifiée comme un **second cancer pulmonaire ou une métastase du premier.**

L'étude histopathologique a montré deux cancers pulmonaires séparés.

L'absence de fixation médiastinale et de localisation extra thoracique, a autorisé une **lobectomie des deux lésions.**

-Quatrième cas :

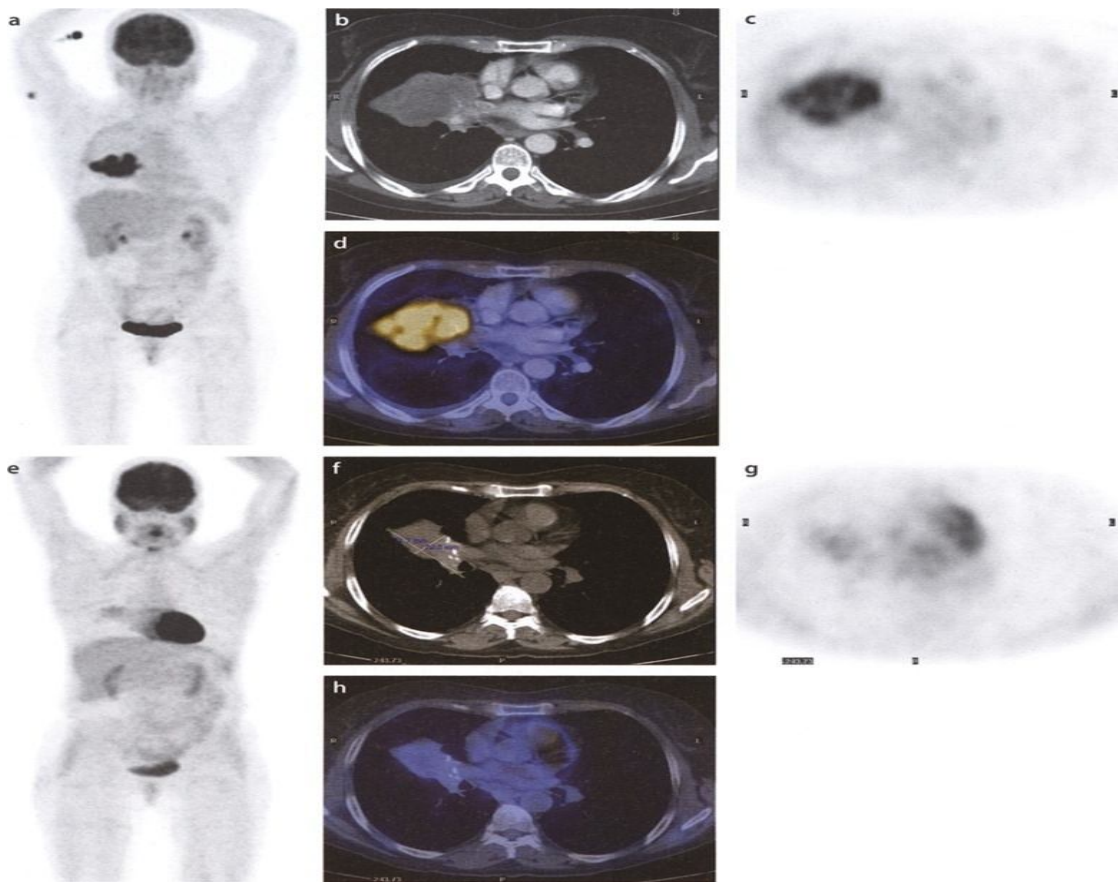


Figure 54:Femme de 58 ans présentant un cancer pulmonaire lobaire moyen :

Image MIP « a » ;

Image du scanner « b » ;

Images « c et g » scanner avec correction de l'atténuation ;

Images TEP-CT « a et d » montrant l'envahissement de l'artère pulmonaire.

Patiente candidate à la chimiothérapie.

Images TEP-CT « e,h » deux mois après la chimiothérapie ,montrant une diminution de la taille de la tumeur primitive et une excellente réponse thérapeutique à la chimiothérapie avec absence de fixation du FDG.

-Cinquième cas :



Figure 55 a: Image MIP de TEP-CT chez un patient présentant une tumeur pulmonaire du lobe inférieur droit avec atteinte ganglionnaire homo et controlatérale, avant traitement par radio-chimiothérapie : malade non opérable.

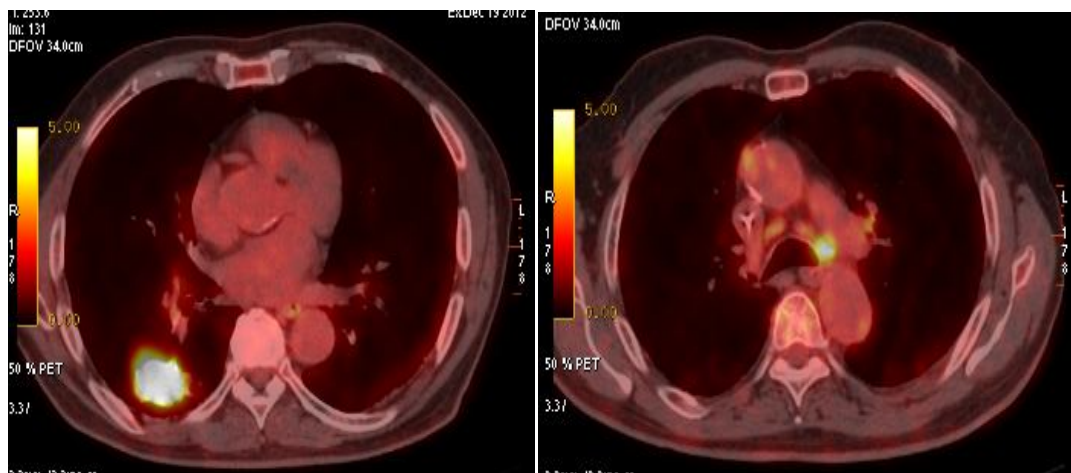


Figure 55 b: Images de fusion TEP-CT en coupes axiales chez le même patient suivi pour tumeur pulmonaire du lobe inférieur droit avant traitement par chimiothérapie montrant un hypermétabolisme pathologique intense intéressant les aires ganglionnaires médiastinales, dans ce cas les adénopathies de localisation pré-vasculaire, de la fenêtre aorto-pulmonaire et hilare homo et contolatérale.

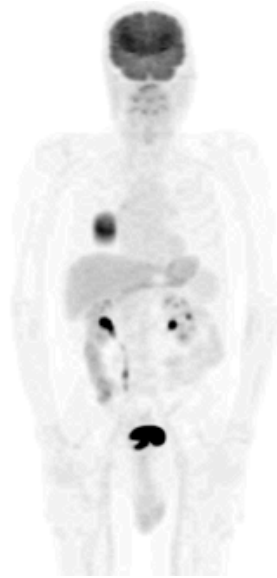


Figure 55c : Image MIP du corps entier chez le même patient après traitement par chimiothérapie montrant une stérilisation des différents foyers ganglionnaires médiastinaux : **patient devenu opérable.**

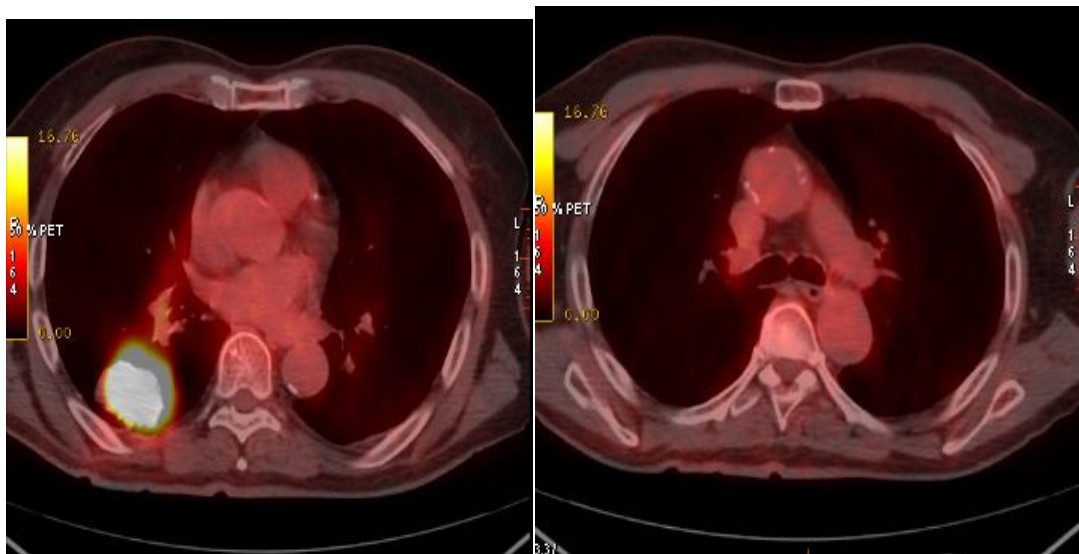


Figure 55d : Images de fusion TEP-CT en coupes axiales chez le même patient suivi pour tumeur pulmonaire du lobe inférieur droit après traitement par chimiothérapie montrant la disparition de l'hypermétabolisme pathologique des aires ganglionnaires médiastinales, dans ce cas les adénopathies de localisation pré-vasculaire, de la fenêtre aorto-pulmonaire et hilare homo et contolatérale.

-Sixième cas : Homme de 70 ans où la TEP a changé la stadification et la prise en charge thérapeutique

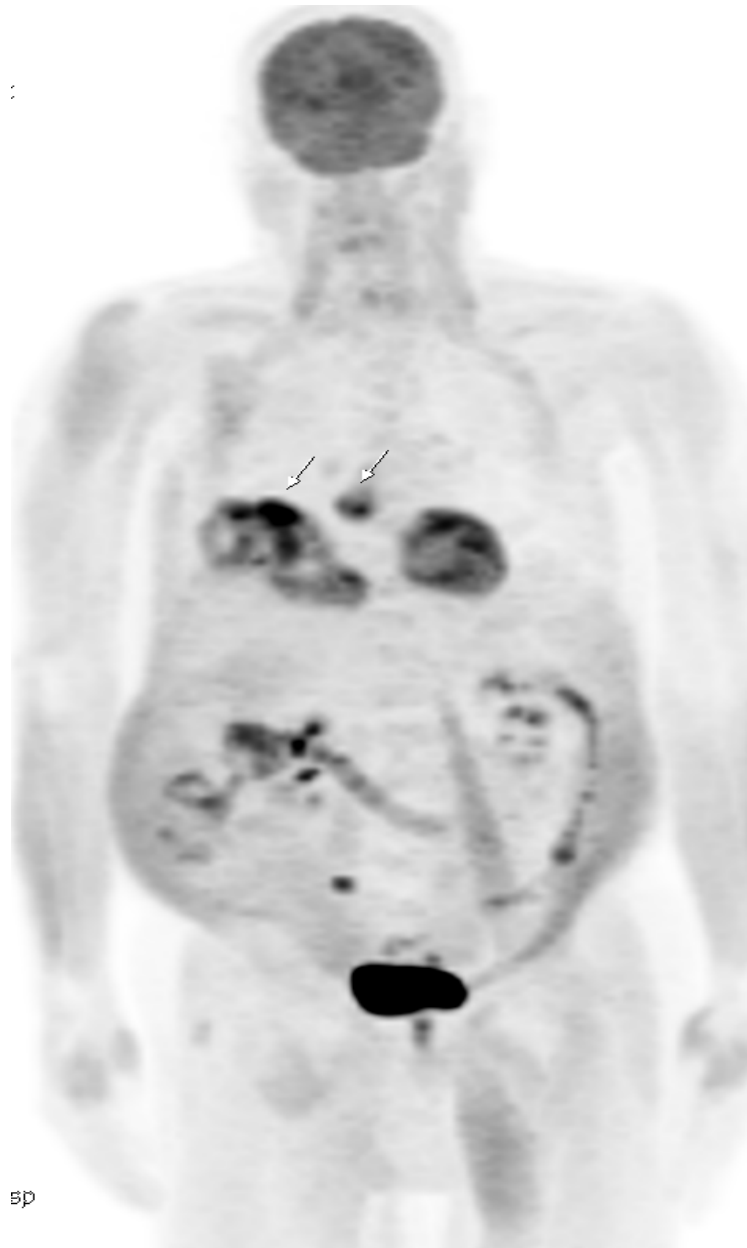


Figure 56 : Images MIP TEP montrant la tumeur pulmonaire primitive et l'adénopathie médiastinale

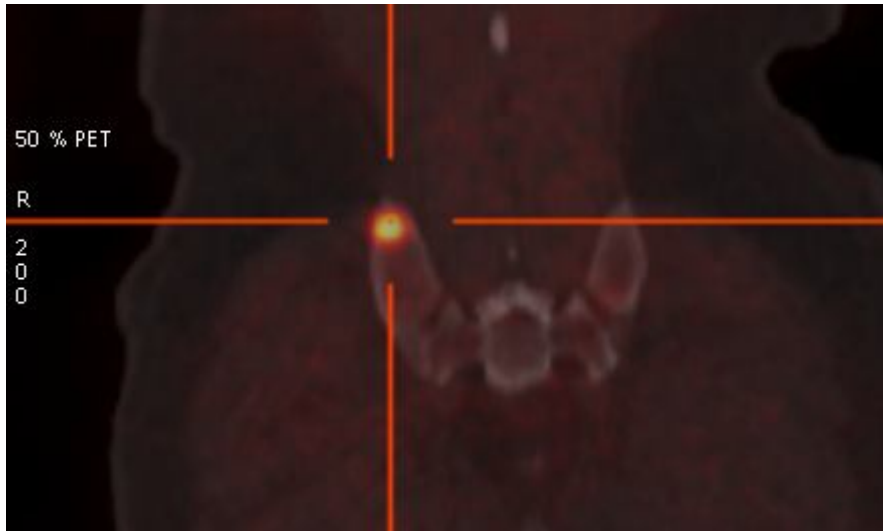


Figure 56 b:Image de fusion TEP-CT , du même patient avec fenêtre osseuse montrant un foyer hypermétabolique de la crête iliaque droite .

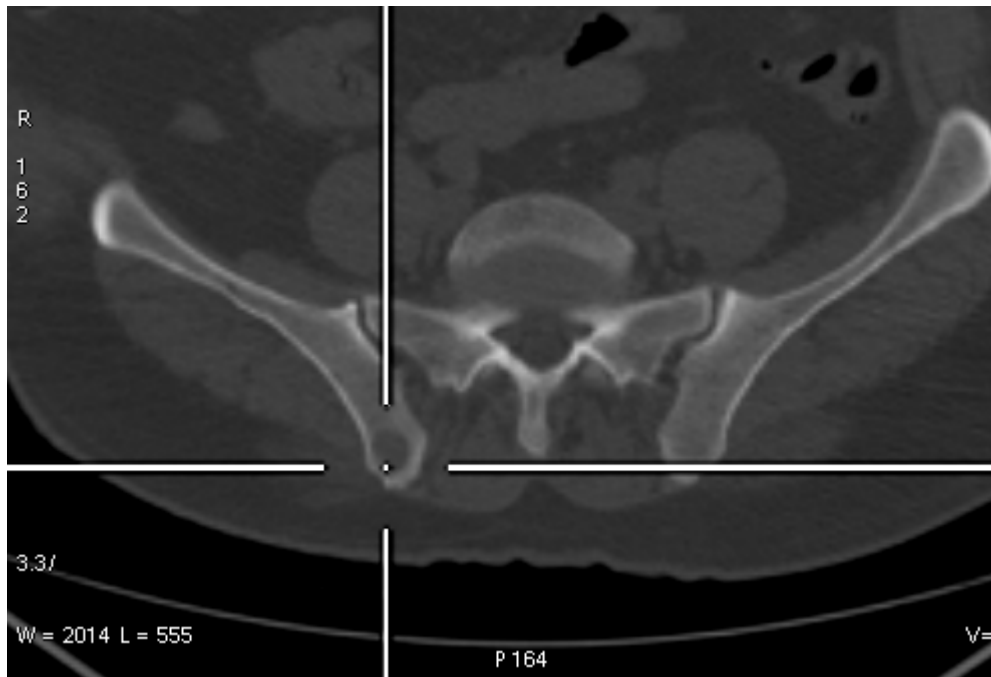


Figure 56 c:Image du scanner montrant un foyer de lyse en regard du foyer hypermétabolique de la crête iliaque

Patient candidat à la chimiothérapie

V-2-3 Influence de la TEP-FDG sur les champs de radiothérapie. (84, 90,91)

L'intérêt principal de la TEP-FDG dans l'optimisation des champs de radiothérapie réside d'une part dans la présence fréquente d'une zone d'atélectasie de poumon difficilement différenciable de la tumeur à laquelle elle est accolée en TDM seule et, d'autre part, à l'abandon progressif de l'irradiation prophylactique des chaînes ganglionnaires médiastinales au profit d'une irradiation sélective des chaînes envahies (bénéficiant de la supériorité de la TEP-FDG sur la tomодensitométrie).

Ces deux constatations, en réduisant les champs d'irradiation, permettraient théoriquement d'augmenter les doses délivrées et d'obtenir un meilleur contrôle tumoral(84).

La TEP-FDG modifie ainsi dans 49 à 62% des cas les champs de radiothérapie (90,91) et est désormais obligatoire avant toute radiothérapie à visée curative sous réserve que l'examen ait lieu en position de traitement sur le plan de radiothérapie.

Illustration TEP:

La planification TEP de la radiothérapie aide à déterminer le volume à irradier et réduit jusqu'à 20% l'irradiation des organes sensibles.

La TEP change le planning de la radiothérapie dans 30-40%.

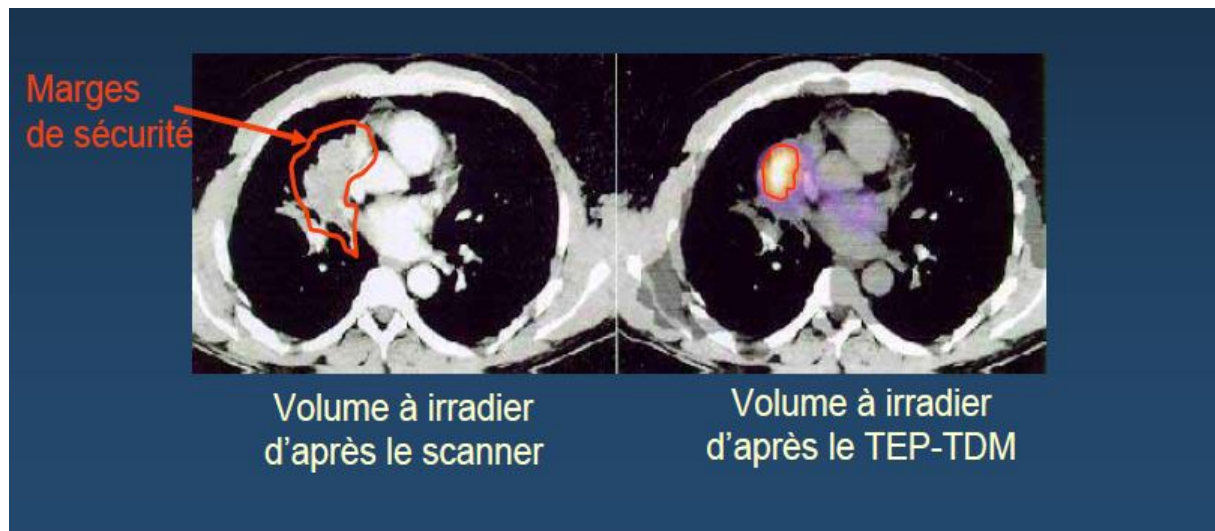


Figure 57: Images montrant les marges de sécurité à irradier d'après le scanner et d'après la TEP-TC.

V-2-4 Utilisation dans l'évaluation thérapeutique. (92,93)

V-2-4-1 Critères d'évaluation.

Dans un premier temps, ce sont les critères EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), parus en 1999, qui ont été utilisés. L'analyse y était visuelle, associée à une mesure quantitative du SUVmax sur les principales cibles tumorales.

Pour chaque lésion cible identifiée sur la TEP 1, la variation du SUVmax entre la TEP 1 et la TEP 2 était évaluée. La moyenne du Δ SUVmax de l'ensemble des cibles choisies résultait alors de l'ensemble de ces calculs.

Les patients étaient ainsi classés en quatre groupes, selon leur profil évolutif post-thérapeutique :

-réponse métabolique complète: normalisation de l'examen TEP avec disparition complète de la fixation du FDG dans la tumeur (indiscernable du tissu sain avoisinant),

-réponse métabolique partielle: diminution du SUVmax d'au moins 25 %,

-réponse métabolique stable: augmentation du SUVmax inférieure à 25 % et diminution inférieure à 25 % ; ou augmentation du plus grand diamètre de la cible métabolique inférieure à 20 %,

-progression métabolique: augmentation du SUVmax supérieure à 25 %, augmentation du plus grand diamètre de la cible métabolique supérieure à 20 % ou apparition de nouvelles cibles métaboliques.

Ce n'est qu'en 2009 que Wahl et son équipe ont élaboré, de nouveaux critères de réponse tumorale au traitement, les critères PERCIST (Positron Emission tomography Response Criteria In Solid Tumors), (92), résultant d'un rapprochement entre les critères EORTC, décrits précédemment, et les critères radiologiques RECIST, (93).

Illustrations TEP de changement de la stratégie thérapeutique :

-Patient de 50ans ayant un carcinome pulmonaire du culmen sans adénopathie médiastinale avec une hypertrophie de la surrenale gauche.

Décision thérapeutique chirurgicale avant TEP-FDG.

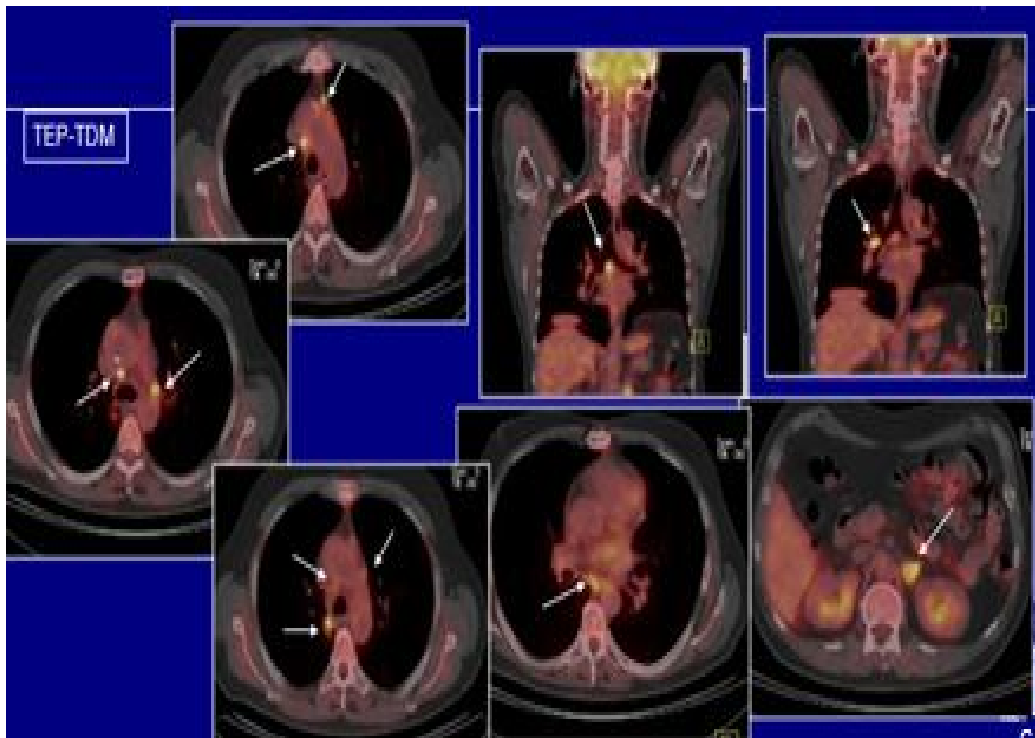


Figure 58: Images TEP montrant les adénopathies médiastinales et la métastase surrénalienne

Patient candidat à une chimiothérapie

Les points principaux en sont :

-pour renforcer la reproductibilité, il est rappelé l'importance du strict respect des conditions de préparation de l'examen, en particulier, visà vis des traitements antidiabétiques. Les patients doivent être à jeun depuis 4 à 6 heures, la glycémie doit être inférieure à 11,1 mmol/L (soit 2 g/L) et l'examen doit être réalisé entre 50 à 80 minutes après l'injection. Il ne doit pas y avoir de correction via la glycémie,

-Le SUV doit être calculé en fonction de la masse maigre permettant d'obtenir des données SUL (Standard Uptake Lean body mass),

-Le bruit de fond doit être mesuré dans le lobe hépatique droit et consiste en des mesures du SUL moyen (SUL moy) et de la déviation standard dans une sphère de 3 cm de diamètre. Normalement, la variation d'intensité du bruit de fond hépatique ne doit pas varier de plus de 0.3 entre deux examens,

-Le SUL peak correspond au SUL maximal dans une zone correspondant à un volume sphérique de 1 cm^3 , soit une sphère d'un diamètre de 1,2 cm, centré sur les lésions les plus intenses,

-La taille des lésions doit être idéalement supérieure à 2 cm pour plus de précision, afin de minimiser l'effet volume partiel,

-En cas de pathologie hépatique, on se réfère au bruit de fond médiastinal dans la région de l'aorte thoracique descendante, avec une formule de calcul de la ligne de base différente (2 fois le SUL moyen dans une ROI de 1 cm de diamètre),

-Le SUL est déterminé pour au maximum 5 lésions, dont 2 au plus par organe ; on obtient alors la somme SUL ou SULtotal, sur laquelle qui sert de base pour calculer les variations de SUL entre deux examens,

-Après traitement, ce sont les lésions avec le SUL peak le plus important qui sont évaluées ; pas nécessairement les lésions de référence.

Les patients sont également classés selon quatre groupes :

Réponse métabolique complète:

-Diminution de la fixation de toutes les lésions cibles de sorte qu'elle soit inférieure à la fixation hépatique moyenne et d'intensité équivalente au bruit de fond vasculaire,

-Absence d'apparition de nouvelle lésion hypermétabolique,

-Si progression selon RECIST : contrôle à distance souhaitable.

Réponse métabolique partielle:

-Diminution de plus de 30 % du SULpeak, avec diminution d'au moins 0.8 unités de SUL,

-Pas d'augmentation de la fixation de plus de 30 % dans les lésions cibles et non-cibles,

-Absence d'apparition de nouvelle lésion.

Maladie stable:

-Aucun des critères qualifiant pour la réponse métabolique complète ou partielle ainsi que pour la progression.

Maladie progressive:

- Augmentation du SULpeak de plus de 30 %, avec augmentation supérieure à 0,8 unités de SUL,
- Augmentation visible de l'étendue de la fixation,
- Apparition de nouvelles lésions hypermétaboliques.

V-2-4-2 Etudes cliniques. (94, 95, 96,97)

De Geus-Oei et coll. (94) ont réalisé une revue de la littérature concernant neuf études cliniques consacrées au sujet et publiées avant juillet 2006 , qu'il s'agisse de l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie ($n=2$), à la radiothérapie ($n=1$) ou à la combinaison des deux ($n=6$) dans les CBNPC localement avancés. Ils concluent qu'il existe un lien entre réduction importante du SUV et réponse au traitement et vont même plus loin en disant qu'une baisse d'activité métabolique constitue alors un meilleur facteur prédictif en termes de survie à long terme que l'analyse morphologique sur TDM seule. Une baisse du SUV de 20% ou plus après un cycle de chimiothérapie est associée à une plus longue survie sans progression et une meilleure médiane de survie globale. Les patients présentant en fin de traitement une réponse métabolique complète ont une meilleure survie globale que ceux qui présentent une réponse incomplète. Enfin, les patients classés répondeurs en TDM présentaient de manière significative une plus grande baisse de SUV que les non répondeurs.

L'examen pourrait avoir un rôle encore plus important dans l'évaluation des patients traités par thérapeutiques ciblées. Plusieurs études récentes rapportent l'intérêt de l'analyse TEP après traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase. Leur action est mise en évidence par une chute du SUV très précoce dès

le septième, voire dès le deuxième jour, à un temps où les modifications anatomiques ne sont pas encore apparues. Ainsi, dans une étude parue en 2011 (95) comprenant 34 patients de stade IV, la survenue d'une réponse métabolique partielle sur une TEP-FDG réalisée sept jours après l'initiation du traitement était prédictive non seulement d'une plus longue survie sans progression ($p=0,02$) mais aussi d'une meilleure survie globale ($p=0,04$).

Toutefois, quelle que soit la thérapeutique utilisée, il n'existe pas de parallélisme absolu entre l'évolution du SUV et l'évaluation anatomopathologique, la sensibilité n'étant pas parfaite. De nombreuses études ont présenté une évaluation quantitative de la réponse au traitement des CBNPC par TEP-TDM, à différentes étapes du traitement, en étudiant des critères d'évaluation différents. Conformément à la revue de la littérature de De Geus-Oei et coll., il apparaît qu'il existe une plus-value en terme d'information apportée par un examen TEP par rapport à une TDM dans l'évaluation de la réponse au traitement. Ces résultats sont confirmés par trois études monocentriques utilisant exclusivement la TEP-TDM (96,97) qui ont montré une amélioration significative de la sensibilité par rapport à la TEP seule (moyenne : 71%) sans perte de spécificité (moyenne : 90%).

La question posée alors est celle de la spécificité de l'examen dans ce contexte puisque parmi les multiples phénomènes plus ou moins complexes intervenant dans la réponse aux traitements antinéoplasiques, se pose le problème de la fixation résiduelle du FDG sur les cellules macrophagiques détergeant des cellules néoplasiques, et responsables de foyers d'hyperfixation en TEP-FDG, en raison de leur activité énergétique. Ces foyers sont ainsi interprétés comme des faux positifs de l'examen, sous-estimant ainsi

l'importance de la réponse au traitement. Ainsi, parmi les traceurs fluorés suivant d'autres voies métaboliques, le FluoroL-thymidine (FLT) s'accumulant peu dans les foyers inflammatoires, pourrait permettre de suivre de façon plus spécifique la réponse thérapeutique en tant que marqueur de la prolifération cellulaire.

D'une façon globale, l'ensemble des études publiées montre une relation significative entre la variation du SUV et la réponse thérapeutique. Une décroissance du SUV serait associée à une réponse favorable, plus la décroissance serait rapide plus la réponse serait importante mais il faut souligner que cette pratique n'est pas encore recommandée en pratique courante.

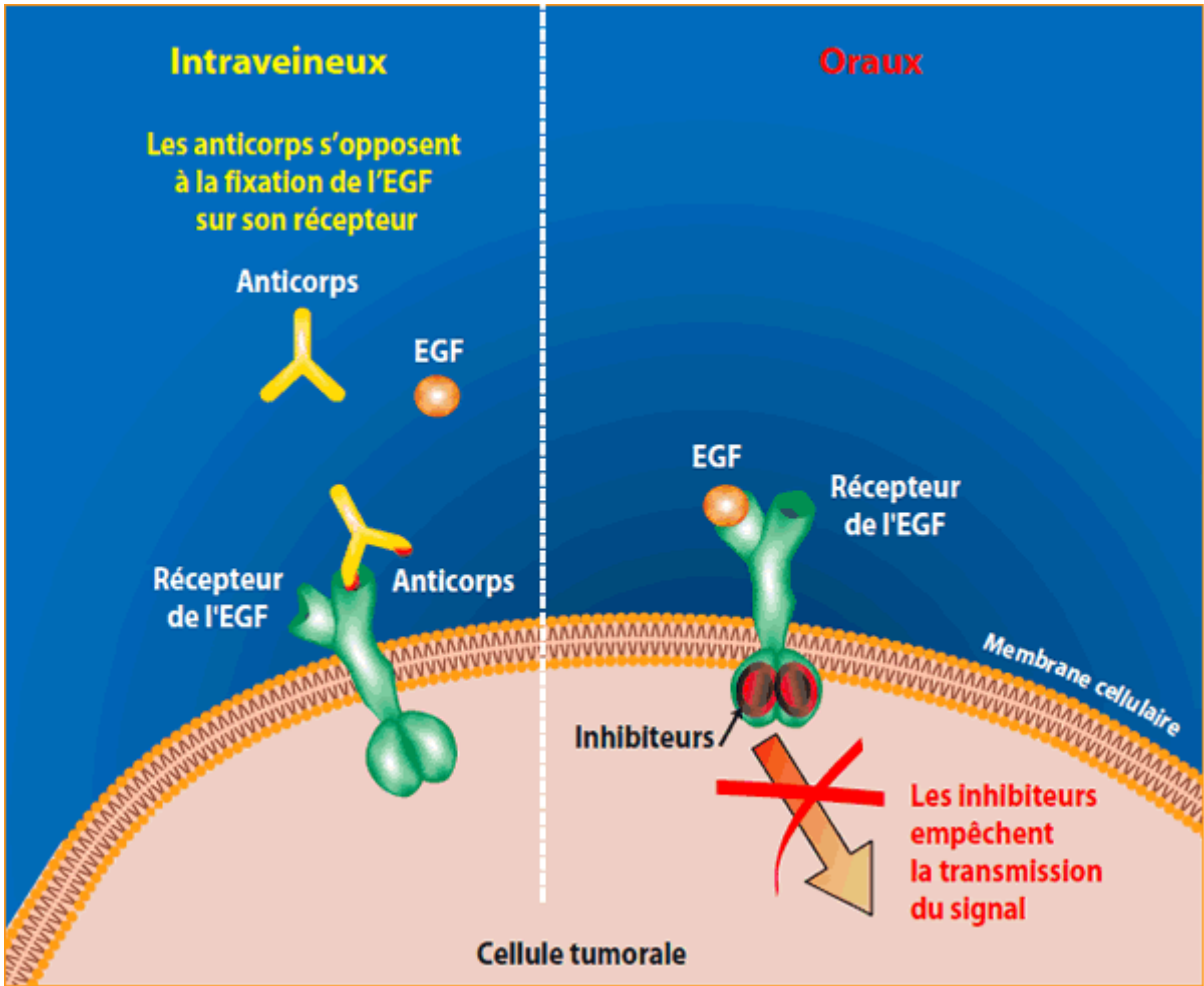


Figure 59: Mode d'action des thérapies ciblées

Cas TEP illustrés d'évaluation thérapeutique:

-Premier cas :

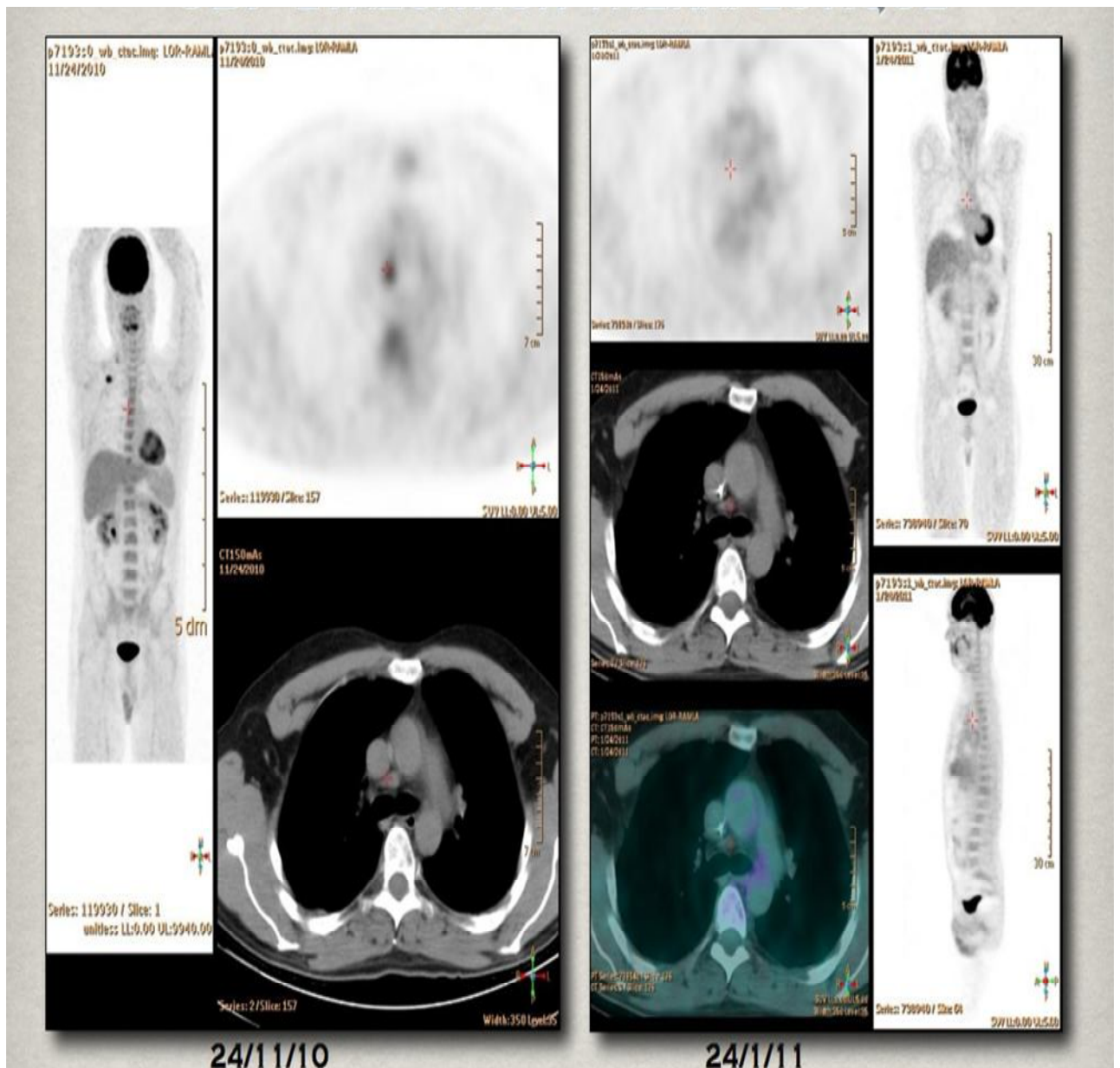


Figure 60: Images TEP avant et en cours de traitements montrant la régression des foyers hypermétaboliques.

-Deuxième cas : Aggravation sous traitement

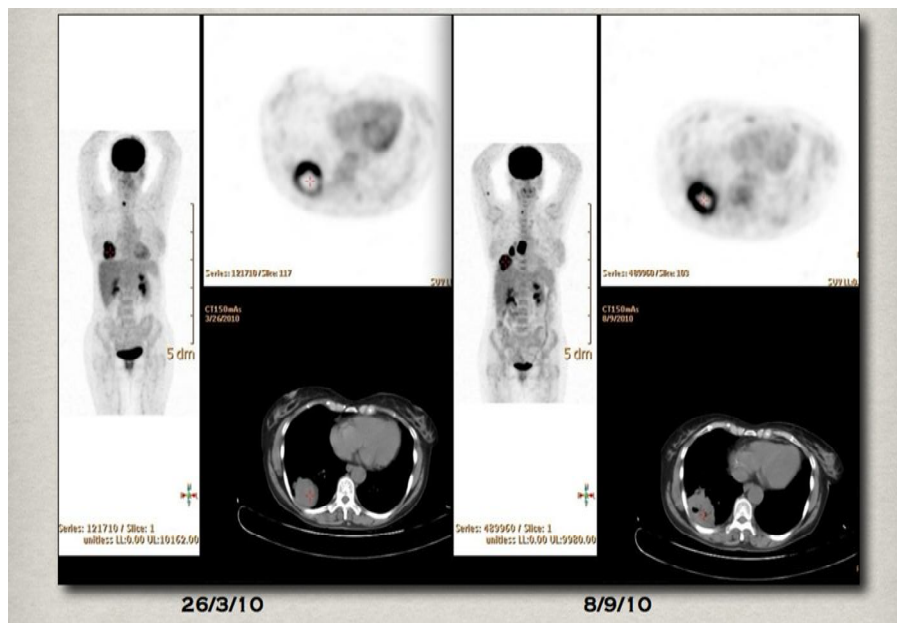


Figure 61: Images TEP avant et en cours de traitements montrant la progression des foyers hypermétaboliques.

-Troisième cas : Carcinome pulmonaire traité initialement par lobectomie supérieure gauche.

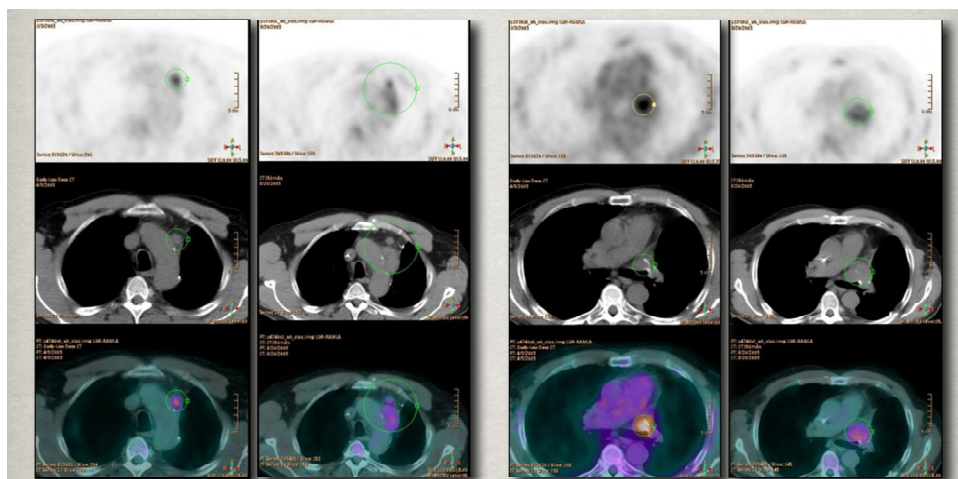


Figure 62: Images TEP-CT montrant une augmentation de la taille des adénopathies sans augmentation du métabolisme.

V-2-5 Détection de la maladie résiduelle et/ou de la récurrence. (98,99 ,100)

Après un traitement initial à visée curative, un certain nombre de patients est considéré en rémission complète. La détection d'une récurrence précoce et fiable est capitale pour l'instauration de traitement de rattrapage en vue de prolonger la survie globale, une surveillance uniquement clinique retardant le diagnostic. L'imagerie non métabolique est souvent prise en défaut dans cette indication car elle ne peut par exemple pas différencier masse résiduelle ou récidivante active d'une masse inactive de nécrose, de fibrose en rapport avec les remaniements postopératoires ou secondaires à la radiothérapie. Tirant parti de l'activité métabolique des cellules effectivement présentes au sein du tissu étudié, la TEP-FDG a la capacité de détecter la récurrence après chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie de manière plus précoce et plus fiable que la TDM avec une sensibilité rapportée entre 98 et 100% et une spécificité entre 62 et 92% (98,99). L'étude d'Inoue et coll. (98) portant sur 39 lésions chez 38 patients étudiés par TEP-FDG après traitement d'un CBNPC, retrouvait une sensibilité de 100% et une spécificité de 62% dans ce contexte. Pour ce qui est de la prise en charge thérapeutique de la récurrence, la TEP-FDG change les modalités thérapeutiques dans

63% des cas dans la série de Hicks et coll. (99).

Dans une étude prospective de 62 patients (100) opérés, publiée par Hellwig et coll., la sensibilité était de 93%, pour une spécificité de 89% et une exactitude diagnostique de 92% pour la détection de la récurrence avec la possibilité de sélectionner les candidats à une nouvelle intervention chirurgicale. Ces résultats paraissent significatifs. Cependant, là encore, il est important

de se rappeler que les phénomènes inflammatoires survenant dans les suites d'une chirurgie ou d'une radiothérapie doivent être pris en compte dans l'interprétation des résultats.

V-2-6 Impact clinique et économique. (78, 101, 102, 103, 104,105)

Une des principales études dans ce domaine portant sur 50 patients explorés en TEP-TDM remonte à 2003. L'équipe de Lardinois et al. (78) notait que la TEP-TDM fournissait des informations complémentaires par rapport à la TEP seule ou la TDM seule dans 41% des cas.

Par ailleurs, la stratégie thérapeutique est modifiée chez 40 à 50% des patients selon les études (101). Le travail de Subedi et coll. (102) résume assez bien l'impact de la TEP-TDM dans la prise en charge des CBNPC. Dans leur série rétrospective de 161 patients, la TEP permettait de rectifier le diagnostic pour des lésions initialement présumées malignes dans 10% des cas et révélait des métastases méconnues dans 16 % des cas. Elle changeait la décision thérapeutique dans 41% des cas grâce à une nette amélioration du bilan d'extension ganglionnaire et métastatique, évitant ainsi un certain nombre de thoracotomies inutiles.

D'un point de vue médico-économique, l'examen TEP-FDG est un examen onéreux. Son impact sur la prise en charge thérapeutique impose de le prendre en compte dans le coût de la prise en charge globale du malade, du diagnostic initial à la fin de la prise en charge thérapeutique et non en tant qu'examen d'imagerie unitaire. De nombreuses études de coût-efficacité ont comparé les stratégies sans ou avec TEP il y a quelques années et plus

récemment sans ou avec TEP-TDM (103,104) pour la prise en charge des CBNPC dans différents pays. Dans toutes ces études, l'emploi de la TEP-TDM était économiquement rentable indépendamment du système de santé étudié en raison de sa capacité à éviter des gestes invasifs ou des chirurgies devenus inutiles, (105).

V-2-7 Apport pronostique. (102, 103, 104,105124)

A la suite de l'utilisation de la TEP-FDG pour le diagnostic et le bilan d'extension des CBNPC, les informations qu'elle fournit ont été envisagées sous l'angle du pronostic de la maladie. Tout d'abord, l'amélioration de la connaissance du bilan d'extension permise par la TEP-FDG par rapport à la TDM présente en soi une valeur pronostique importante. Par ailleurs, l'intrication entre les différentes informations fournies par le FDG telles

l'activité métabolique, l'activité proliférative ou la viabilité tumorale permet d'expliquer ses performances concernant la valeur pronostique mais également ses limites puisque l'on mesure l'activité métabolique de très nombreuses cellules constituant de la tumeur (cellules malignes, inflammatoires et de soutien).

De très nombreuses études se sont intéressées à l'impact pronostique de la TEP-FDG dans les CBNPC, mais il existe une forte hétérogénéité entre elles concernant les critères de jugement utilisés (survie globale, survie sans récurrence, survie sans progression, survie

médiane, taux de survie à deux ou trois ans, présence de métastases et réponse au traitement ...). Le principal critère étudié est le SUVmax même si d'autres critères ont été étudiés.

Les résultats concernant la survie sont aussi parfois discordants. Dans la méta-analyse de Berghmans et coll. (106) portant sur 1474 patients, la valeur pronostique d'un examen TEP préthérapeutique sur la survie des patients atteints de CBNPC a été étudiée. Les auteurs rapportent un bénéfice en terme de survie en cas de SUV bas et ce, quels que soient les modèles statistiques utilisées. Ces données ont par la suite été confirmées en 2010, dans une méta-analyse du même groupe (107). On constate au travers de ce travail que d'une part les valeurs seuils de SUVmax diffèrent selon les études, et que d'autre part, un certain nombre d'étude incluent des CBNPC de tous stades ce qui n'est probablement pas idéal.

On dénombre 10 études concernant uniquement les CBNPC de stade précoce (108,115). Elles ont toutes été publiées à partir de 2002 et concernent 66 (113) à 363 patients (112). Seule l'étude de Hanin et coll. publiée en 2008 (150) s'avère négative pour les stades II, bien qu'elle soit positive en survie globale pour les stades I. Dans la plupart de ces articles, il est retrouvé une association significative entre SUVmax et survie globale (108, 109, 111, 112, 113, 114, 115) et trois d'entre elles retrouvent un lien entre l'augmentation de la fixation tumorale et la survie sans récurrence (110, 120,121). La plupart de ces travaux donnent leur résultat sous forme de seuil de SUVmax. L'originalité du travail de Agarwal et al. (112) vient de l'expression des résultats puisqu'ils concluent que chaque doublement de SUVmax déterminé sur TEP-TDM préopératoire est associé, pour ce qui est de la survie globale, à une augmentation du hazard ratio de 1,28. Enfin, nous notons que parmi ces études, deux équipes (108, 109) définissent un seuil différent pour les adénocarcinomes et les autres néoplasies bronchiques ce qui semble logique étant donné qu'il

existe clairement des différences de fixation de FDG en fonction des sous-groupes histologiques de CBNPC (122). Ces travaux concernent la fixation tumorale ; dans une autre étude publiée concernant des patients IIIA N2 traités par chirurgie première (123), le SUV pré thérapeutique déterminé au niveau ganglionnaire (N2) était considéré comme un facteur indépendant sur la survie globale mais le SUV tumorale n'était pas significativement corrélé à une meilleure survie globale.

D'autres outils que le SUVmax ont été utilisés pour apprécier la valeur pronostique sur la survie globale. La valeur pronostique du SUV50% médian et du SUV 70% médian préthérapeutique sur la survie (valeurs médianes du SUV calculées dans une zone délimitée par un contour d'isodensité de 50 et 70%) a été évaluée dans une étude parue en 2007. Dans ce travail portant sur 66 patients de tous stades il existait une valeur pronostique significative pour les deux critères d'évaluation.

De même, De Jong et al. (113) dans leur étude portant sur les cancers broncho-pulmonaires de stade précoce notaient un lien significatif entre l'augmentation du SUV50% médian, du SUV 70% médian et survie globale sans pouvoir définir de seuil. Le volume tumoral métabolique (VTM) ainsi que le volume tumoral brut (VTB) déterminés à partir d'un examen TEP préthérapeutique se sont avérés être eux aussi des facteurs pronostiques indépendants statistiquement significatifs (analyses multivariées, modèles de Cox) sur la survie sans progression et sur la survie globale concernant (respectivement $p = 0,0014$ et $p = 0,001$), (116). A notre connaissance, aucune étude n'a comparé SUV max, SUV mean et VTM mais le SUV max est

incontestablement le facteur le plus étudié et considéré comme le plus instructif dans ce contexte.

En ce qui concerne le temps jusqu'à progression, Lee et al. (117) ont mis en exergue un bénéfice en cas de SUVmax préthérapeutique inférieur à 7,5 que ce soit en présence ou en l'absence de réponse à la chimiothérapie. Inversement, l'apport pronostique potentiel d'un examen TEP-TDM préthérapeutique via le SUVmax a été évalué par une étude incluant 208 patients de tous stades sur le risque de récurrence et de décès (118) mais aucun apport

pronostique significatif n'a été rapporté sur ces deux critères de jugement chez ces 208 patients.

Enfin, dans deux études (116, 117) il existe une augmentation significative de la probabilité de survenue de métastases avec l'augmentation du SUVmax préthérapeutique chez 107 (119) et 139 patients (124) .



Annexes

Annexe 1 : Classification OMS des tumeurs broncho-pulmonaires (2011).

Tumeurs épithéliales malignes :

- Carcinome épidermoïde
- Papillaire
 - à cellules claires
 - à petites cellules
- basaloïde
- carcinome à petites cellules
- carcinome à petites cellules combiné
- adénocarcinome à invasion minimale
- adénocarcinome invasif :
 - Prédominance lipidique (ancien CBA non mucineux)
 - Prédominance acineuse
 - Prédominance papillaire
 - Prédominance micropapillaire
 - Prédominance solide
- adénocarcinome mucineux à prédominance lépidique (ancien CBA mucineux)
- adénocarcinome colloïde
- adénocarcinome entérique
- adénocarcinome foetal (bas et haut grade)
- cystadénocarcinome mucineux
- adénocarcinome à cellules indépendantes
- adénocarcinome à cellules claires
- carcinome à grandes cellules

- carcinome neuroendocrine à grandes cellules
- carcinome neuroendocrine à grandes cellules combiné
- carcinome basaloïde
- carcinome de type lympho-épithélial
- carcinome à cellules claires
- carcinome à grandes cellules avec phénotype rhabdoïde
- carcinome adénoquameux
- carcinome sarcomatoïde
- carcinome pléomorphe
- carcinome à cellules fusiformes
- carcinome à cellules géantes
- carcinosarcome
- blastome pulmonaire
- tumeur carcinoïde
- carcinoïde typique
- carcinoïde atypique
- carcinome de type carcinome des glandes salivaires
- carcinome mucoépidermoïde
- carcinome adénoïde kystique
- carcinome épithélial-myoépithélial

Lésions pré-invasives :

- carcinome épidermoïde in situ
- hyperplasie adénomateuse atypique
- hyperplasie diffuse idiopathique des cellules neuroendocrines

Tumeurs épithéliales bénignes :

- papillomes
- papillome malpighien
- exophytique
- inversé
- papillome glandulaire
- papillome mixte malpighien et glandulaire
- adénomes
- adénome alvéolaire
- adénome papillaire
- adénome de type glande salivaire adénome des glandes muqueuses
- adénome pléomorphe
- autres
- cystadénome mucineux

Tumeurs méenchymateuses :

- hémangioendothéliome épithélioïde
- angiosarcome
- blastome pleuropulmonaire
- chondrome
- tumeur myofibroblastique péribronchique congénitale
- lymphangiomatose diffuse pulmonaire
- tumeur myofibroblastique inflammatoire
- lymphangioléiomyomatose
- sarcome synovial
- monophasique

- biphasique
- sarcome de l'artère pulmonaire
- sarcome de la veine pulmonaire

Tumeurs lymphoprolifératives :

- lymphome B de la zone marginale de type malt
- lymphome B diffus à grandes cellules
- granulomatose lymphomatoïde
- histiocytose langerhansienne

Tumeurs rares :

- hamartome
- hémangiome sclérosant
- tumeur à cellules claires
- tumeurs germinales
- tératome mature
- tératome immature
- autres tumeurs germinales
- thymome intra-pulmonaire
- mélanome

Tumeurs métastatiques

Annexe 2: Recommandations de 2011 de l'Institut National du Cancer pour le bilan d'extension des cancers bronchiques non à petites cellules.

BILAN DIAGNOSTIQUE :

Toute suspicion de cancer du poumon nécessite un bilan diagnostique dans les meilleurs délais.

➤ **IMAGERIE :**

- Radiographie de thorax (face et profil)
- TDM thoracique avec injection si radiographie suspecte (en cas de forte suspicion : coupes abdominales)
- Une imagerie normale n'élimine pas le diagnostic. En cas de forte suspicion: bronchoscopie souple indiquée

➤ **CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC**

Le diagnostic est confirmé par l'examen anatomopathologique. Une analyse histologique (biopsie) doit être préférée à un examen cytologique lorsqu'elle est réalisable.

Techniques de prélèvement :

- Bronchoscopie souple en cas de tumeur centrale
- Ponction transpariétale à discuter en cas de tumeur périphérique non accessible à la bronchoscopie
- Plus rarement, le recours à d'autres voies d'abord peut être nécessaire

Idéalement et pour tout carcinome non à petites cellules non épidermoïde, en cas de patient présentant une tumeur localement avancée ou métastatique, du matériel tumoral (biopsie, cytobloc) doit être envoyé à la plateforme de génétique moléculaire dont relève le centre :

- pour recherche de mutation du gène EGFR1, en cas de traitement prévu par un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR (en référence aux indications réglementairement prévues pour les produits concernés).

- pour analyses complémentaires des biomarqueurs émergents, effectuées dans le cadre du programme INCa 20112 (recherche de mutations KRAS, BRAF, HER2, PI3KCA, translocation EML4-ALK)

MARQUEURS TUMORAUX : Les marqueurs tumoraux sériques ne doivent pas être dosés pour le diagnostic de cancer du poumon.

BILAN D'EXTENSION :

Le bilan d'extension doit dater de moins de 6 semaines avant l'initiation du traitement.

TUMEUR ACCESSIBLE À UN TRAITEMENT LOCORÉGIONAL

Évaluation du statut tumoral (T) :

- TDM thoracique avec injection
- Bronchoscopie souple avec biopsies des éperons adjacents
- IRM thoracique si tumeur de l'apex
- Échographie cardiaque endo-oesophagienne si doute sur une atteinte atriale

Évaluation du statut ganglionnaire (N) :

- TEP-TDM
- Exploration médiastinale avec biopsie en cas d'hypermétabolisme ganglionnaire médiastinal ou encore en cas de tumeur centrale, de doute sur un envahissement hilair ou de ganglions > 16 mm à la tomographie et de faible fixation de la tumeur :

Examen de référence : médiastinoscopie cervicale

Alternative : technique mini-invasive (ponction-biopsie transbronchique)

avec ou sans échoguidage, transoesophagienne échoguidée ou transthoracique). La médiastinoscopie est alors indiquée si examen non contributif

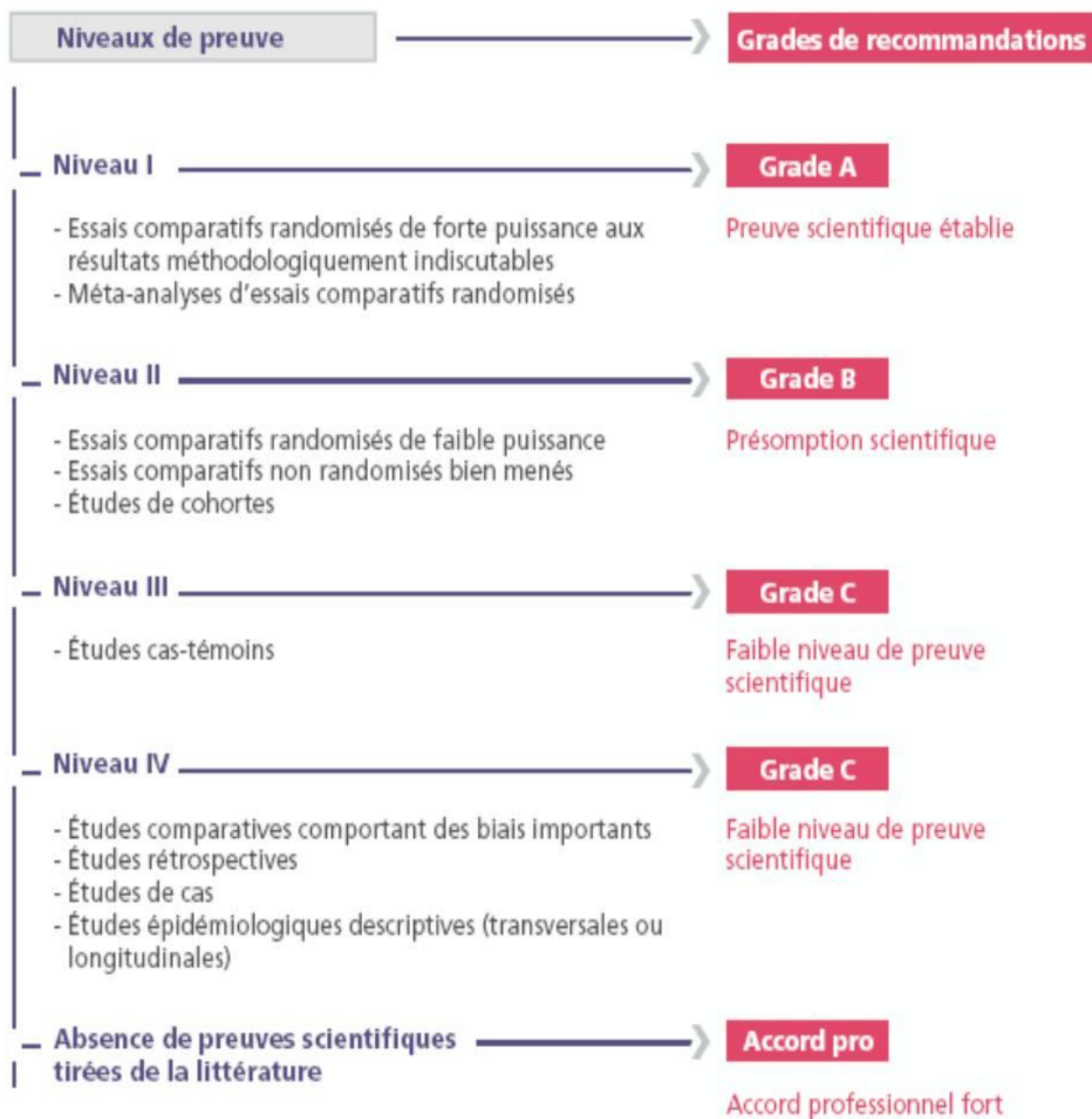
Évaluation du statut métastatique (M) :

- Imagerie cérébrale systématique (TDM avec injection ou I
- TEP-TDM
- Confirmation anatomopathologique de toute métastase susceptible de modifier le traitement

**TUMEUR NON ACCESSIBLE À UN TRAITEMENT
LOCORÉGIONAL**

- TEP-TDM non indiquée
- Imagerie cérébrale à discuter
- Si signes d'appel : examens complémentaires réalisés selon l'incidence thérapeutique attendue

Annexe 3 : Niveau de grade des recommandations





La tomographie par émission de positons au FDG est un outil d'imagerie clinique in vivo utilisé pour détecter et quantifier des perturbations du fonctionnement cellulaire. Le 18F-FDG est le premier radiopharmaceutique produit au Maroc, son apport est considérable en cancérologie ; nous avons choisi le cancer broncho-pulmonaire en espérant une amélioration de la prise en charge de cette pathologie lourde et diagnostiquée le plus souvent à un stade tardif.

Le cancer pulmonaire représente la première indication de TEP-FDG dans les pays industrialisés et représente en France 27% des indications de cet examen.

L'apport de la TEP s'est imposé dans le nodule pulmonaire solitaire, dans le bilan d'extension du CBP avéré aussi bien dans l'appréciation du T mais surtout du N et du M.

La réalisation du bilan d'extension répond à un objectif principal qui est celui d'assurer la thérapeutique la plus adaptée à chaque patient. De l'exhaustivité de ce bilan va dépendre la justesse de la décision. L'examen TEP est économiquement rentable puisqu'il permet d'éviter des gestes invasifs et des chirurgies inutiles.

L'extension métastatique existe dans 21% avec 50% en présence de signes cliniques et 3% en absence de signes cliniques.

L'apport de la TEP s'est imposé par ailleurs dans l'évaluation thérapeutique et dans la planification de la radiothérapie, son apport dans le pronostic n'est pas encore universellement établi.



Resumé

Titre : Caméra à positrons au 18 F-FDG ; premier radiopharmaceutique produit au Maroc ; et son apport dans le cancer broncho-pulmonaire

Auteur : AOUAD RITA

Mots clés : Tomographie par émission de positons (TEP) ; Le 18 F-FDG; SUV; Cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules ;

La tomographie par émission de positons (TEP) est une modalité d'imagerie médicale qui mesure la distribution tridimensionnelle d'une molécule marquée par un émetteur de positons. La rencontre positon électron s'accompagne de l'émission de deux photons gamma. Ceux-ci seront recueillis par un ensemble de détecteurs répartis en couronne autour du patient, permettant de suivre le devenir de cette molécule dans le corps et déduire des informations sur une multitude de fonctions physiologiques ou physiopathologiques.

Dans notre travail, le traceur étudié est le fluorodesoxyglucose marqué au fluor 18, premier radiopharmaceutique produit au Maroc ; utilisé surtout en oncologie, mais aussi en médecine interne, en cardiologie et en neurologie.

La TEP au 18 F-FDG en oncologie, peut donner des informations plus précoces sur l'évolution de la tumeur puisque des processus biologiques caractéristiques de l'évolution tumorale précèdent les altérations anatomiques consécutives à cette évolution.

En cancérologie broncho-pulmonaire ; les indications les plus fréquentes et les plus recommandées dans la démarche diagnostique ; et les plus rapportées dans la littérature concernent le nodule pulmonaire unique, le bilan d'extension du cancer broncho-pulmonaire ; le bilan pré thérapeutique ; la planification de la radiothérapie et l'efficacité thérapeutique.

Le Maroc est le troisième pays africain et le premier pays du Maghreb qui bénéficie de cette infrastructure et disposant de six caméras à positrons (quatre à Rabat et deux à Casablanca) et de deux cyclotrons privés de production du 18F-FDG. Le Maroc dispose de compétences de haut niveau en médecine nucléaire dont des experts reconnus par l'Agence Internationale à l'Energie Atomique.

Summary

Title: Positron Emission Tomography using 18F-FDG; first radio-pharmaceutical produced in Morocco; Application in lung cancer.

Author: AOUAD RITA

Keywords: Positron Emission Tomography (PET), the 18 F-FDG; SUV; Lung cancer

Positron emission tomography (PET) is a medical imaging modality that measures the three-dimensional distribution of a molecule characterized by a positron emitter. The acquisition is performed by a set of detectors arranged around the patient. With this coupling positron-emitting tracer, one can follow the evolution of this molecule in the patient's body and deduce information on a variety of physiological functions.

In our work, we have studied tracer is fluorodeoxyglucose labeled with fluorine-18, 18 F-FDG, used mainly in oncology, but also in cardiology and neurology.

PET with 18 F-FDG can provide information about the earliest evolution of the tumor as biological processes characteristic of tumor progression before anatomical changes resulting from this evolution.

In lung carcinoma; The most frequent and recommended indications concerns the solitary lung nodule; the staging and restaging of lung carcinoma ;the plan of radiotherapy and the efficiency of therapy.

Morocco is the third country in Africa and the first in Maghreb using this technology since 2009; with six positron emission tomographies (4 in Rabat and 2 in Casablanca) and two private cyclotrons producing 18F-FDG. Morocco has competencies with high level in nuclear medicine with experts recognized by the International Atomic Energy Agency.

ملخص

العنوان: التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني بالفلوريديزوكسيجلوكوز: تطبيق فيعلم أورام سرطان الرئة.

من طرف: غيثة عواد.

الكلمات الأساسية: التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني, الفلوريديزوكسيجلوكوز, أورام سرطان الرئة.

التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني وطريقة من طرق التصوير الطبي الذي يقيس توزيع ثلاثي الأبعاد لجزيئة تتميز بباعث بوزيترون.

يتم تنفيذ عملية الاستحواذ من قبل مجموعة من أجهزة الكشف عن ترتيب حول المريض بفضل اقتران كشف وبعث البوزيترون، يمكن للمرء متابعة تطور هذا الجزيئة فيجسم المريض واستخلاص معلومات عن مجموعة متنوعة من الوظائف الفسيولوجية.

في عملنا الكشف الذي درسناه هو الفلوريديزوكسيجلوكوز الذي، يستعمل في علم الأورام و أيضا في علم أمراض القلب والشرابين وأمراض الأعصاب ويمكن للتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني عبر الفلوريديزوكسيجلوكوز ان يقدم معلومات في وقت سابق عن تطور الورم لأن هناك عمليات بيولوجية مميزة لتطور الورم تسبق التغييرات التشريحية الناتجة عن هذا التطور.

وفي علم أورام الرئة هذا التصوير يساعد بدرجة كبيرة في الورم الأحادي للرئة كما أثبتت فعاليته في الحصيلة الامتدادية لسرطان الرئة دون الخلايا الصغيرة وكذا في توجيه الحصيلة ما قبل العلاج وفعاليته في مداواة بالأشعة ومدى تقويم فعالية العلاج.

ويعتبر المغرب ثالث دولة إفريقية وأول دولة في المغرب العربي تمتلك تقنيات التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني بما فيها ستة آلات (4 في الرباط و 2 في الدار البيضاء) وكذا مولدان للفلوريديزوكسيجلوكوز. ويعتمد المغرب على كفاءات عالية في الطب النووي من بينهم خبراء معترف بهم في الوكالة الدولية للطاقة الذرية.



Bibliographie

- [1]. **Bombardieri E. et al. FDG-PET : Procedure guidelines for tumour imaging. European Association of Nuclear Medicine 2012.**
- [2]. **Bourguet P. et al.**
Standard, Options et Recommandations : Utilisation de la tomographie par émission de positons au [18F]-FDG en cancérologie. Bulletin du cancer, 2003 : 90, février 2003. Summary in Brit J Cancer, 89 (Suppl 1) : S84-S91, 2003.
- [3]. **Reske SV, Kotzerke J.**
FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German interdisciplinary consensus conference, "Onko-PET III". Eur J Nucl Med 2001 ; 28 : 1707-1723.
- [4]. **Reske SV, Kotzerke J.**
FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German interdisciplinary consensus conference, "Onko-PET III". Eur J Nucl Med 2001 ; 28 : 1707-1723.
- [5]. **Touzery C., Aubert B., Caselles O., Gardin I., Guilhem M.T., Laffont S., Lisbona A.**
Dosimétrie des explorations diagnostiques en médecine nucléaire Rapport SFPM N°19-2001 SFPM, Médecine Nucléaire 2002 ; 26 : 347-3891 .
- [6]. **Keyes JW Jr.**
SUV: standard uptake or silly useless value? J Nucl Med. 1995 Oct;36(10):1836-9.
- [7]. **Huang Sc.**
Anatomy of SUV. Standardized uptake value. Nucl Med Biol. 2000 Oct;27(7):643-6.

- [8]. **ICRP Publication 53.**
Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Ann ICPR 1998; 18: 47-83
- [9]. **-Lerut T, Flamen P, Ectors N, Van Cutsem E, Peeters M, Hiele M, et al.**
Histopathologic validation of lymph node staging with FDG-PET scan in cancer of the esophagus and gastroesophageal junction: A prospective study based on primary surgery with extensive lymphadenectomy.
Ann Surg 2000;232:743–52.
- [10]. **Choi JY, Jang HJ, Shim YM, Kim K, Lee KS, Lee KH, et al.**
18F-FDG PET in patients with esophageal squamous cell carcinoma undergoing curative surgery: prognostic implications.
J Nucl Med 2004;45:1843–50.
- [11]. **Skehan SJ, Brown AL, Thompson M, Young JE, Coates G, Nahmias C.**
Imaging features of primary and recurrent esophageal cancer at FDG-PET. Radiographics 2000; 20:713–23.
- [12]. **Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME.**
A tabulated summary of the FDG PET literature. J Nucl Med. 2001 May;42(5 Suppl):1S-93S.
- [13]. **Bourguet P;**
Groupe de Travail SOR. [2002 Standards, Options and Recommendations for the use of [18F]-FDG (PET-FDG) in cancerology] Bull Cancer. 2003 Feb;90 Spec No:S1-109.

- [14]. **Schelbert HR, Hoh CK, Royal HD, Brown M, Dahlbom MN, Dehdashti F, Wahl RL.**
Procedure guideline for tumor imaging using fluorine-18-FDG. Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med. 1998 Jul;39(7):1302-5.
- [15]. **Langen KJ, Braun U, Rota Kops E, Herzog H, Kuwert T, Nebeling B, Feinendegen LE.**
The influence of plasma glucose levels on fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in bronchial carcinomas. J Nucl Med. 1993 Mar;34(3):355-9.
- [16]. **Lindholm P, Minn H, Leskinen-Kallio S, Bergman J, Ruotsalainen U, Joensuu H.**
Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer: a PET study. J Nucl Med. 1993 Jan;34(1):1-6.
- [17]. **Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL.**
Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. Radiographics. 1999 Jan-Feb;19(1):61-77.
- [18]. **Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Buscombe J, Chatal JF, Maffioli L, Moncayo R, Mortelmans L, Reske SN.**
FDG-PET: procedure guidelines for tumour imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 Dec;30(12):BP115-24.
- [19]. **Schelbert HR, Hoh CK, Royal HD, Brown M, Dahlbom MN, Dehdashti F, Wahl RL.**
Procedure guideline for tumor imaging using fluorine-18-FDG. Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med. 1998 Jul;39(7):1302-5.

- [20]. **Vesselle HJ, Miraldi FD.**
FDG PET of the retroperitoneum: normal anatomy, variants, pathologic conditions, and strategies to avoid diagnostic pitfalls. Radiographics. 1998 Jul-Aug;18(4):805-23; discussion 823-4.
- [21]. **Cook GJ, Wegner EA, Fogelman I.**
Pitfalls and artifacts in FDG PET and PET/CT oncologic imaging.
- [22]. **Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD.**
Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. J Cereb Blood Flow Metab. 1983 Mar; 3(1):1-7.
- [23]. **Patlak CS, Blasberg RG.**
Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. Generalizations. J Cereb Blood Flow Metab. 1985 Dec; 5(4):584-90.
- [24]. **Cohade C, Wahl RL.**
Applications of positron emission tomography/ computed tomography image fusion in clinical positron emission tomography-clinical use, interpretation methods, diagnostic improvements. Semin Nucl Med. 2003 Jul; 33(3):228-37.
- [25]. **Leisure GP, Vesselle HJ, Faulhaber PF, O'Donnell JK, Adler LP, Miraldi F.**
Technical improvements in fluorine-18-FDG PET imaging of the abdomen and pelvis. J Nucl Med Technol. 1997 Jun;25(2):115-9.

- [26]. **Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD.**
Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1983 Mar;3(1):1-7.
- [27]. **Patlak CS, Blasberg RG.**
Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. Generalizations. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1985 Dec;5(4):584-90.
- [28]. **Zhuang H, Pourdehnad M, Lambright ES, Yamamoto AJ, Lanuti M, Li P, Mozley PD, Rossman MD, Albelda SM, Alavi A.**
Dual time point 18F-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes. *Nucl Med.* 2001 Sep;42(9):1412-7.
- [29]. **Heiss, W.-D. (2009).**
The potential of pet/mr for brain imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 36 :105–112.
- [30]. **Juweid, M. and Cheson, B. (2006).**
Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *New Engl J Med*, 354(5) :496–507.
- [31]. **Gupta N, Gill H, Graeber G, Bishop H, Hurst J, Stephens T.**
Dynamic positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose imaging in differentiation of benign from malignant lung/mediastinal lesions. *Chest.* 1998 Oct;114(4):1105-11.

- [32]. **Lodge MA, Lucas JD, Marsden PK, Cronin BF, O'Doherty MJ, Smith MA.**
A PET study of 18FDG uptake in soft tissue masses. *Eur J Nucl Med.* 1999 Jan;26(1):22-30.
- [33]. **Goerres GW, Burger C, Schwitter MR, Heidelberg TN, Seifert B, von Schulthess GK.**
PET/CT of the abdo-men: optimizing the patient breathing pattern. *Eur Radiol.* 2003 Apr;13(4):734-9.
- [34]. **Hany TF, Gharehpapagh E, Kamel EM, Buck A, Himms-Hagen J, von Schulthess GK.**
Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002 Oct;29(10):1393-8.
- [35]. **Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL.**
Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics.* 1999 Jan-Feb;19(1):61-77.
- [36]. **Sandherr M, von Schilling C, Link T, Stock K, von Bubnoff N, Peschel C, Avril N.**
Pitfalls in imaging Hodgkin's disease with computed tomography and positron emission tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose. *Ann Oncol.* 2001 May;12(5):719-22.

- [37]. **Van Westreenen HL, Heeren PA, Jager PL, van Dullemen HM, Groen H, Plukker JT.**
Pitfalls of positive findings in staging esophageal cancer with F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Surg Oncol.* 2003 Nov;10(9):1100-5.
- [38]. **Hsu CH, Lee CM, Wang FC, Lin YH.**
F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pulmonary cryptococcoma. *Clin Nucl Med.* 2003 Sep;28(9):791-3.
- [39]. **Osman MM, Cohade C, Nakamoto Y, Marshall LT, Leal JP, Wahl RL.**
Clinically significant inaccurate localization of lesions with PET/CT: frequency in 300 patients. *J Nucl Med.* 2003 Feb;44(2):240-3.
- [40]. **Chander S, Ergun EL, Chugani HT, Chugani DC, Juhasz C, Shields AF, Weaver DW.**
High 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose accumulation in a case of retro-peritoneal fibrosis following resection of carcinoid tumor. *Mol Imaging Biol.* 2002 Oct;4(5):363-8.
- [41]. **Ronald B, Workman J, R Edward Colman**
PET-CT Essentials for clinical practice **2012.**
- [42]. **Richard L Wahl,**
Principles and Practice of PET and PET-CT, Second Edition **2010.**
Patrick J, Peller Val, J lowe ; Lung cancer P248- 259.
- [43]. **InVS, Nouvelles données concernant l'épidémiologie des cancers (2011).**

- [44]. **Baulieu J, Mundler O.** Activité des services de médecine nucléaire face aux grands enjeux de santé publique en France, *Médecine Nucléaire*. 32 (2008) 620-622.
- [45]. **H. El Ouazzani , I. Menchafou , L. Achachi , M. El Ftouh , M.T. El Fassy Fihry :**Retard diagnostique du cancer bronchique primitif. Étude réalisée dans le service de pneumologie du CHU Ibn Sina de Rabat (Maroc). *Revue de Pneumologie clinique* (2010) **66**, 335—341
- [46]. **Registre du cancer du Grand Casablanca.**
- [47]. **Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jougla E, Benhamou E, Delafosse P, Guizard AV, Molinié F :** Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Santé Publique* **2008** ; 56:159-75.
- [48]. **Boffeta P, Autier Ph, Bonniol M, Boyle P, Hill C, Aurengo A, Masse R, de Thé G, Valleron AJ, Monier R, Tubiana M :** An estimate of cancers attributable to occupational exposures in France. *J Occ Environ Med* **2010** ;52 : 399-406 .
- [49]. **Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES) 2004.**
Enquête sur la prévalence du tabagisme en France en décembre 2003.
- [50]. **Dubois G, Cornuz J :**
Prevention of air pollution by indoor tobacco smoke in France. *Rev Med Suisse* 2006 ; 28 : 16 -78.
- [51]. **Guérin S, Hill C :**
Epidémiologie et prévention des cancers. IGR Octobre 2010.

- [52]. **Bjartveit K, Tverdal A** : Healthy consequences of smoking. *Tob Control* 2005 ; 22-23 : 315-20.
- [53]. **Stayner L, Bena J, Sasco AJ, Smith R, Steenland K, Kreuzer M, Straif K** :
Lung cancer risk and workplace exposure to environmental tobacco smoke. *AmJPublicHealth* 2007 ; 9 : 545-51.
- [54]. **Taylor D, Hasselblad V, Henley J, Thun M, Sloan F** : Benefits of smoking cessation for longevity. *Am J Public Health* 2002 ; 92 : 990-6 .
- [55]. **Knoke J, Burns D, Tnun M** :
The change in excess risk of lung cancer attributable to smoking following cessation : an examination of different analytic approaches using CPS6I data. *Cancer Causes Control* 2008 ; 19 : 207-19.
- [56]. **Office français de prévention du tabagisme, Association Française de Chirurgie,**
Société Savante d'Anesthésie et de Réanimation : Tabagisme péri-opératoire.
Conférence d'experts. 23 septembre 2005.
- [57]. **Pukkala E, Martinsen JI, Lynge E, Gunnarsdotir HK, Sparén P, Tryggvadottir L, Weiderpass E, Kjaerheim K** :
Occupation and cancer – follow-up of 15 millions people in five nordic countries. *Acta Oncol* 2009 ; 48 : 646 -790.
- [58]. **L. Thiberville, C.** Paris, Épidémiologie et facteurs de risque des cancers bronchiques primitifs, *EMC 7 Pneumologie 1* (2004) 7-18.

- [59]. **M.S. Tockman, N.R. Anthonisen, E.C. Wright, M.G. Donithan,**
Airways obstruction and the risk for lung cancer, *Ann. Intern. Med.* 106
(1987) 512-518.
- [60]. **B. Milleron,** Le dépistage du cancer broncho-pulmonaire, *Revue De
Pneumologie Clinique.* 60 (2004) 11-15.
- [61]. **The National Screening Trial Research Team.** Reduced lung-cancer
mortality with Low dose computed tomography screening. *N Engl J Med*
2011; 365: 395-409.
- [62]. **Travis WD, Brambilla E, Muller H, Hirschowitz B, Harris CC :** World
Health
Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of
Tumours of the
Lung, Pleura, Thymus and Heart. *IARC Press :* Lyon 2004.
- [63]. **Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR,
Yatabe Y et al. :** International association for the study of lung
cancer/american thoracic
society/european respiratory society/international multidisciplinary
classification
of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011 ; 6 (2) : 244-685.
- [64]. **Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD,
Tsuboi M, Vallières E, Goldstraw P :**
The IASLC Lung Cancer Staging Project : proposals for the revision of
the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM
classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007 ; 2 : 593-602.

- [65]. **Rush VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P** : members of IASLC staging committee ; The IASLC lung cancer staging project : a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009 ; 4 : 568-77.
- [66]. **Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzack CE, Owens DK** : Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions : a meta-analysis. *JAMA* 2001 ; 285 :914-24.
- [67]. **Toloza EM, Harpole L, Mc Crory DC** ; Non invasive staging of non-small cell lung cancer : a review of the current evidence. *Chest* 2003 ; 123 : 137S-146 S.
- [68]. **Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Owens DK** : Test performance of positron emission tomography and computerized tomography for mediastinal staging in patients with non-small cell lung cancer : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003 ; 139 : 879-92.
- [69]. **Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, Mc Crory D, Toloza E, Detterbeck F** : Non invasive staging of non-small cell lung cancer : ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007 ; 132 : 178S-201S.

- [70]. **Tredaniel J.** : Le cancer du poumon. Paris : Masson ; 2004. ISBN : 26294r-r0143569.
- [71]. **Gambhir SS, Czemin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME.** : A tabulated summary of the FDG PET litterature. *J Nucl Med* 2001 ; 42(Suppl. 5):1S-93S.
- [72]. **Kamel E.M, Jichlinski P, Prior J.O, Meuwly J, Delaloye J, Vaucher L et al.** : Forced diuresis improves the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET in abdominopelvic malignancies. *J.Nucl. Med.* 2006 ; 47 : 1803-1807.
- [73]. **Sun S.S, Chen T.C, Yen R.F, Shen Y.Y, Changlai S.P, Kao A :**
Value of whole body 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of recurrent cervical cancer. *Anticancer Res.* 2001 ; 21 : 2957-296 1.
- [74]. **Brechtel K, Klein M, Vogel M, Mueller M, Aschoff P, Beyer T et al. :**
Optimized Contrast-enhanced CT protocols for diagnostic wholebody 18F-FDG PET/CT:
technical aspects of single phase versus multiphase CT imaging. *J Nucl Med* 2006 ; 47 : 470-476 .
- [75]. **Xiu Y, Bhutani C, Dhurairaj T, Yu JQ, Dadparvar S, Reddy S et al.:**
Dual-time point FDG PET imaging in the evaluation of pulmonary nodules with minimally increased metabolic activity. *Clin Nucl Med* 2007 ; 32 :101-5.
- [76]. **Cancer du poumon, bilan initial,**
Collection Recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'INCa
Boulogne- Billancourt ,Juin 2011.

- [77]. **Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL** : Metastases from non-small cell lung cancer : mediastinal staging in the 1990s, metaanalytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999 ; 213 :530-6 .
- [78]. **Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel E.M, Koro S, Seifert B et al.** : Staging of Non-small cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 2500-7.
- [79]. **Tolosa E.M, Harpole L, Mc Crory DC** : Non invasive staging of non-small cell lung cancer : A review of the current evidence. *Chest* 2003 ; 123 :13S-46 S.
- [80]. **Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Bogaert J, Maes A** : Lymph Node staging in non-small cell lung cancer with FDGPET scan : a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 :2142-9.
- [81]. **Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koeter GH** : Preoperative staging of non-small cell lung cancer with positron emission tomography. *N Engl J Med* 2000 ; 343 :254-61.
- [82]. **De Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, Paul MA, Hoekstra OS** : The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement : a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006 ; 29 :26-9.

- [83]. **Verhagen AF, Bootsma GP, Tian6Heijnen VC, Van der Wilt GJ, Cox AL** : FDG-PET in staging lung cancer : how does it change the algorithm? *Lung cancer* 2004 ; 127 : 1087-92.
- [84]. **Mac Manus MP, Hicks RJ, Ball DL, Kalff V, Matthews JP, Salminen F** : F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography staging in radical radiotherapy candidates with non-small cell lung carcinoma : powerful correlation with survival and high impact on treatment. *Cancer* 2001 ; 92 : 886-95.
- [85]. **Dizendorf EV, Baumert BG, Von Schulthess GK, Lutolf UM, Steinert HC** : Impact of whole body 18F-FDG PET on staging and managing patients for radiation therapy. *J Nucl Med* 2003 ; 44 : 2469.
- [86]. **Gontier E, Vaylet F, Bornardel G, Mantzarides M, Salles Y, Guigay J, et al.** La TEP-FDG et les métastases distales des cancers bronchiques. *Rev Pneumol Clin* 2005 ; 61 : 248-57.
- [87]. **Metser U, Miller E, Lerman H, Lievshitz G, Avital S, Even-Sapir E.** 18F-FDG PET in evaluation of adrenal masses. *J Nucl Med* 2006 ; 47 : 32-7.
- [88]. (88) **Duysinx B, Nguyen D, Louis R, Cataldo D, Belhocine T, Bartsch P et al.** : Evaluation of pleural disease with 18Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography imaging. *Chest* 2004 ; 125 : 489-93.

- [89]. **Duysinx B, Corhay JL, Larock MP, Withofs N, Bury T, Hutsinx R et al.**
The contribution of positron emission tomography in pleural disease. *Rev Mal Respir* 2008 ; 25 : 129-38.
- [90]. **Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Lerouge D, Grahek D, Foulquier JN, Petegnief Y et al. :**
Impact of computed tomography and 18F-deoxyglucose coincidence detection emission tomography image fusion for optimization of conformal radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 63 :1432-41.
- [91]. **Vanuystel LJ, Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, De Wever W et al. :**
The impact of (18)Ffluoro-Dglucose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2000 ; 55 : 317-24.
- [92]. **Wahl R.L, Jacene H, Kasamon Y, Lodge M.A :**
From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors. *JNuclMed* 2009 ; 55 : 122S-150.
- [93]. **Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz L, Sargent D, Ford R, et al. :**
New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. 2009 ; 45 : 228-247.

- [94]. **De Geus-Oei LF, van der Heijden HF, Corstens FH, Oyen WJ.**
 Predictive and prognostic value of FDG-PET in non-small cell lung cancer : a systematic review. *Cancer* 2007 ; 110 : 16 54-64.
- [95]. **Zander T, Scheffler M, Nogova L, Kobe C, Engel-Riedel W, Hellmich M, Papachristou I, Toepelt K, Draube A, Heukamp L, Buettner R, Ko YD, Ullrich RT, Smit E, Boellaard R, Lammertsma AA, Hallek M, Jacobs AH, Schlesinger A, Schulte K, Querings S, Stoelben E, Neumaier B, Thomas RK, Dietlein M, Wolf J. :**
 Early Prediction of Nonprogression in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Erlotinib By Using [18F]Fluorodeoxyglucose and [18F]Fluorothymidine Positron Emission Tomography. *J Clin Oncol* **2011**; 29 : 1701-1708.
- [96]. **Cerfolio RJ Bryant AS, Ojiha B :** Restaging patients with N2 (stage IIIA) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy : a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006 ; 131 : 1229-35.

- [97]. **Pottgen C, Levegrun S, Theegarten D, Marnitz S, Grehl S, Pink R et al.** : Value of 18Ffluoro-2deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in non-small cell lung cancer for prediction of pathologic response and times to relapse after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 2006 ; 12 :97-106 .
- [98]. **Inoue T, Kim EE, Komaki R, Wong FC, Bassa P, Wong WH et al.** : Detecting recurrent or residual lung cancer with FDG-PET. *J Nucl Med* 1995 ; 36 :788-93.
- [99]. **Hicks RJ, Kalff V, MacManus MP, Ware RE, Mc Kenzie AF, Matthews JP et al.** : The utility of (18) F-FDG PET for suspected recurrent non-small cell lung cancer after potentially curative therapy : impact on management and prognostic stratification. *J Nucl Med* 2001 ; 42 : 16 05-13.
- [100]. **Hellwig D, Groschel A, Graeter TP, Hellwig AP, Nestlé U, Scharfers HJ et al.** : Diagnostic performance and prognostic impact of FDG-PET in suspected recurrence of surgically treated nons-mall cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006 ; 33 : 13-21.

- [101]. **MacMANus M, Hicks RJ** : The use of positron emission tomography (PET) in the staging/evaluation, treatment, and follow-up of patients with lung cancer : a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ; 72 : 1298-306 .
- [102]. **Subedi N, Scarbrook A, Darby M, Korde K, Mc Shane P, Muers MF**: The clinical impact of integrated FDG PET-CT on management decisions in patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2008.
- [103]. **Sloka JS, Hollett PD, Mathews M** : Cost-effectiveness of positron emission tomography for non-small cell lung carcinoma in Canada. *Med Sci Monit* 2004 ; 10 :73-80.
- [104]. **Nguyen VH, Peloquin S, Lacasse Y** : Cost-effectiveness of positron emission tomography for the management of potentially operable non-small cell lung cancer in Quebec. *Can Respir J* 2005 ; 12 : 19-25.
- [105]. **Spiro SG, Buscombe J, Cook G, Eisen T, Gleeson F, O'Brien M et al.** : Ensuring the right Pet scan for the right patient. *Lung Cancer* 2008 ; 59(1) : 48-56 .
- [106]. **Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, Hossein-Foucher C, Buvat I, Castaigne C et al.** : Primary tumor standardized uptake value (SUVmax) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer : A systematic review and meta-analysis by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol* 2008 ; 3 : 6-12.

[107]. Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, Garcia C, Hossein-Foucher C, Lafitte JJ, Mascaux C, Meert AP, Roelandts M, Scherpereel A, et al. :

Primary tumor standardized uptake value measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer:

update of a systematic review and meta-analysis by the European Lung Cancer

Working Party for the International Association for the Study of Lung Cancer

Staging Project. *J Thorac Oncol* 2010 ; 5(5) : 6 1269.

[108]. Kim YS, Kim SJ, Kim YK, Kim IJ, Kim YD, Lee MK :

Prediction of survival and cancer recurrence using F-18 FDH PET/CT in patients with surgically resected early stage (stage I and II) non-small cell lung cancer. *Neoplasma* 2011 ; 58(3) : 245-250.

[109]. Casali C, Cucca M, Rossi G, Barbieri F, Iacuzio L, Bagni B, Uliano M : The variation of prognostic significance of Maximum Standardized Uptake Value of 18F-fluoro- deoxy-glucose positron emission tomography in different histological subtypes and pathological stages of surgically resected Non6Small Cell Lung Carcinoma.

Lung Cancer 2010 ; 6 9(2) : 187-93

- [110]. **Um SW, Kim H, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, Kwon OJ, Choi JY, Han J, Lee KS, Kim J :**
Prognostic value of 18F-FDG uptake on positron emission tomography in patients with pathologic stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009 Nov; 4(11):1331-6 .
- [111]. **Hanin FX, Lonneux M, Cornet J, Noirhomme P, Coulon C, Distexhe J, Poncelet AJ :**
Prognostic value of FDG uptake in early stage non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2008 ; 33(5) :819-23.
- [112]. **Agarwal M, Brahmanday G, Bajaj SK, Ravikrishnan KP, Wong CY :** Revisiting the prognostic value of preoperative (18)F-fluoro-2-deoxyglucose((18)F-FDG) positron emission tomography (PET) in early-stage (I & II) non-small cell lung cancers (NSCLC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010 ; 37 : 6 91-8.
- [113]. **Shiono S et al. :**
Positron emission tomography for predicting recurrence in stage I lung adenocarcinoma : standardized uptake value corrected by mean liver standardized uptake value. *Eur J Cardiothorac Surg* **2011**
- [114]. **Higashi K, Ueda Y, Arisaka Y, Sakuma T et al. :**
18F-FDG uptake as a biologic prognostic factor for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2002 ; 43 :39-45.

- [115]. **Ohtsuka T, Nomori H, Watanabe Ken6ichi et al. :**
Prognostic significiance of 18F-FDG uptake on positron emission tomography in patients with pathologic stage I lung adenocarcinoma. *Cancer* 2006 ; 107 (10) : 2468-73.
- [116]. **Lee P, Weerasuriya DK, Lavori PW, et al. :**
Metabolic tumor burden predicts for disease progression and death in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 6 9 : 328-33.
- [117]. **Lee KH, Lee SH, Kim DW, Kang WJ, Chung JK, Im SA et al. :**
High fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography in patients with advanced non-small cell lung cancer on platinum-based combination chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2006 ; 12 : 4232-6 .
- [118]. **Vesselle H, Freeman JD, Wiens L, Stern J, Nguyen HQ, Hawes SE et al. :**
Fluorodeoxyglucose uptake of primary non-small cell lung cancer at positron emission tomography : new contrary data on prognostic role. *Clin Cancer Res* 2007 ; 13 : 3255-6 3.
- [119]. **Li M, Liu N, Hu M, Shi F, Yuan S, Zhang P et al. :**
Relationship between primary tumor fluorodeoxyglucose uptake and nodal or distant metastases at presentation in T1 stage non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009 ; 6 3 : 383-6 .

- [120]. **Goodgame B, Pillot GA, Yang Z, Shriki J, Meyers BF, Zoole J, Gao F, Dedhshti F, Patterson A** : Prognostic value of preoperative positron emission tomography in resected stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008 ; 3 : 130-4.
- [121]. **De Jong WK, Van Der Heijden HF, Pruijm J, Dalesio O, Oyen WJ, Groen Hj** :
 Prognostic value of different metabolic measurements with fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in resectable non-small cell lung cancer: a two-center study. *J Thorac-Oncol* 2007, 2(11) :1007-12.
- [122]. **Vesselle H, Salskov A, Turcotte E, Wiens L, Schmidt Rodney, Jordan D, Valliere E** :
 Relation between non-small cell lung cancer FDG uptake at TEP, tumor histology, and Ki67 proliferation index. *J Thorac Oncol* 2008 ; 3 : 971-978.
- [123]. **Na II, Cheon GJ, Choe DH, Byun BH, Kang HJ, Koh JS et al.** :
 Clinical significance of (18)F-FDG uptake by N2 lymph nodes in patients with resected stage IIIA N2 non-small cell lung cancer : a retrospective study. *Lung Cancer* 2008 ; 60 : 69-74.
- [124]. **Sachs S, Bilfinger TV, Komaroff E, Franceschi D** :
 Increased standardized uptake value in the primary lesion predicts nodal distant metastases at presentation in lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2005; 6 : 310-3.

Serment d'Hippocrate

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

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني
بالفلوري ديزوكسي جلوكوز:
تطبيق في علم أورام سرطان الرئة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

الآنسة: غيثة عواد

المزادة في: 08 أبريل 1989 بسلا

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: تصوير مقطعي بالإصدار البوزيتروني - الفلوري ديزوكسي جلوكوز -
SUV - أورام سرطان الرئة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عمر الشقيري

أستاذ في علم الأنسجة والأجنة

مشرفة

السيدة: نزهة بن الرايس عواد

أستاذة في البيوفيزياء والطب النووي

السيد: عبد الله عشير

أستاذ مبرز في الجراحة الصدرية

أعضاء

السيد: عماد غفير

أستاذ مبرز في البيوفيزياء والطب النووي