

ANNÉE : 2018

N° : 120

**THÈSE**  
**PRESENTÉE POUR LE DIPLÔME DE**  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**Diplôme d'État**  
**Mention Médecine Nucléaire**

**PAR**

Marie-Soline MONTAZ-ROSSET

Née le 04/10/1990 à Montréal (CANADA)

---

**ÉVALUATION DES PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES ET DE LA**  
**REPRODUCTIBILITÉ DES PARAMÈTRES MÉTABOLIQUES QUANTITATIFS DE**  
**LA TEP-TDM A LA <sup>18</sup>F-FDOPA DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS**  
**AVEC TUMEURS NEUROENDOCRINES PANCRÉATIQUES**

---

Président de thèse : Professeur Izzie Jacques NAMER

Directeur de thèse : Professeur Alessio IMPERIALE



1  
**FACULTÉ DE MÉDECINE**  
(U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. LE REST François

Edition MARS 2018  
Année universitaire 2017-2018

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)**

**Directeur général :**  
M. GAUTIER Christophe



**A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE**

MANDEL Jean-Louis Chaire "Généétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

**A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)**

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)  
DOLLFUS Héliène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

**A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)**

PO191

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
ANDRES Emmanuel P0002	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; <b>hépatologie</b> Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUUX Rémy P0008	NRP6 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : <b>Psychiatrie d'Adultes</b>
BERTSCHY Gilles P0013	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 <b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique</b> ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Hautepierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHAUVIN Michel P0040	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Illkirch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> : Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
Mme DANION-GRILLIAT Anne (1) (8) P0047	S/nb Cons	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC et Hôpital de l'Elsau	49.04 Pédopsychiatrie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/nb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02 Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Mathieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOICHOT Bernard P0066	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
GRUCKER Daniel (1) P0069	S/nb	• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes in vitro / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
HOCHBERGER Jürgen P0076 (Disponibilité 30.04.18)	NRP6 CU	• Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Unité de Gastro-Entérologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / Nouvel Hôpital Civil	52.01 Option : Gastro-entérologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KAHN Jean-Luc P0080	NRP6 CS NCS	• Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine • Pôle de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - Serv. de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / FAC - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HC	42.01 Anatomie (option clinique, chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHEMITT Jacques P0086	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KRETZ Jean Georges (1) (8) P0088	S/nb Cons	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
KUHN Pierre P0175	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 <b>Anatomie</b>
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
MASSARD Gilbert P0100	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hautepierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b> Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 <b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	<b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean P0146	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
Mme STEIB Annick P0148	RP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Hautepierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS  CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WATTIEZ Arnaud P0161 (Dispo 31.07.2019)	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie médicale / Opt Gynécologie-Obstétrique
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFRAM-GABEL (5) Renée P0165	S/nb	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / Faculté • Institut d'Anatomie Normale / Hôpital Civil	42.01	Anatomie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil  
 \* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier)    Cspi : Chef de service par intérim    CSp : Chef de service provisoire (un an)  
 CU : Chef d'unité fonctionnelle  
 Pô : Pôle    RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)  
 Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)    Dir : Directeur  
 (1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018    (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017  
 (3)    (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017  
 (5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019    (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017  
 (6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

#### A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatodigestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
----------------------	----	---	--------------------------

<b>MO112</b>	<b>B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)</b>		
--------------	---	--	--

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b>
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : <b>Maladies infectieuses</b>
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 <b>Physiologie</b>
Mme BARTH Heidi M0005 (Dispo → 31.12.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie - <u>Virologie</u> (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	<b>Bactériologie-virologie</b> Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo->15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : <b>Réanimation</b>
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PELACCIA Thierry M0051		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02 Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFUFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SAMAMA Brigitte M0062		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schilligheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

## B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

## B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

## B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

**C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**  
**C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)
Pr Ass. LEVEQUE Michel	P0168	Médecine générale (depuis le 01.09.2000 ; renouvelé jusqu'au 31.08.2018)

**C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE**

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

**C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

**D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES**  
**D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES**

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

**E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES**

Dr ASTRUC Dominique	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRP6 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRP6 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP6 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP6 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP6 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

---

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (*membre de l'Institut*)  
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2015 au 31 août 2018)*  
BERTHEL Marc (Gériatrie)  
BORSZTEJN Claude (Pédo-psychiatrie)  
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale)  
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation)
- o *pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)*  
BOUSQUET Pascal  
PINGET Michel
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*  
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)  
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)  
MULLER André (Thérapeutique)

---

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc                      CNU-31                      IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2018)

---

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr CALVEL Laurent	Soins palliatifs (2016-2017 / 2017-2018)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)
Dr SALVAT Eric	Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (2016-2017 / 2017-2018)

(\* 4 années au maximum)

---

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94  
 BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01  
 BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12  
 BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95  
 BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10  
 BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16  
 BIENTZ Michel (Hygiène) / 01.09.2004  
 BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017  
 BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95  
 BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03  
 BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99  
 BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10  
 BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02  
 BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99  
 BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86  
 CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15  
 CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15  
 CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95  
 CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12  
 CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16  
 COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00  
 CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98  
 CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11  
 DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17  
 DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17  
 DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87  
 DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13  
 EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10  
 FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02  
 FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016  
 FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009  
 GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13  
 GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04  
 GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97  
 GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03  
 GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14  
 HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06  
 HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04  
 IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009  
 IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98  
 JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17  
 JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11  
 JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011  
 JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04  
 KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06  
 KEMPF François (Radiologie) / 12.10.87  
 KEMPF Ivan (Chirurgie orthopédique) / 01.09.97  
 KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95  
 KIRN André (Virologie) / 01.09.99  
 KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98  
 KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07  
 KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08  
 KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07  
 KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98  
 LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98  
 LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011  
 LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95  
 LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10  
 LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16  
 MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03  
 MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13  
 MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16  
 MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14  
 MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94  
 MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16  
 MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99  
 MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07  
 MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13  
 MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10  
 MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93  
 MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011  
 MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009  
 OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13  
 PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15  
 PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15  
 Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011  
 REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98  
 RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02  
 ROEGEL Emile (Pneumologie) / 01.04.90  
 RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10  
 SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14  
 SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04  
 SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95  
 SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01  
 SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11  
 SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12  
 SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87  
 SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06  
 STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10  
 STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009  
 STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15  
 STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03  
 TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06  
 TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02  
 TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08  
 VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16  
 VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13  
 VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08  
 WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09  
 WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11  
 WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13  
 WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15  
 WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96  
 WITZ JEAN-Paul (Chirurgie thoracique) / 01.10.90

### Légende des adresses :

**FAC** : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

### HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Haute-pierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

**CMCO** - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

**C.C.O.M.** - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

**E.F.S.** : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

**Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Straus"** - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

**IURC** - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

## RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS  
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.*

*Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*

## REMERCIEMENTS

**A Monsieur le Professeur NAMER**, pour votre enseignement, votre accueil, et l'excellente formation dont j'ai pu bénéficier dans votre service, qui me sera profitable tout au long de ma carrière. Je vous remercie de me permettre de continuer de travailler aux côtés de cette équipe qui m'est chère. Aujourd'hui vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Soyez assuré, Monsieur le Professeur, de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

**A Monsieur le Professeur IMPERIALE**, pour ton soutien, ta disponibilité et ta sérénité qui m'ont permis d'aborder et de réaliser ce travail dans les meilleures conditions ; pour ton enseignement affûté, et pour ton espoir de nous voir meilleurs qui nous pousse chaque jour à chercher l'amélioration dans notre travail. Sois assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**A Monsieur le Professeur GOICHOT**, vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse et de juger mon travail. Soyez assuré, Monsieur le Professeur, de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

**A Monsieur le Docteur HUBELE**, pour ton enseignement toujours approfondi et illustré, pour ta disponibilité et ton soutien. Non seulement tu m'as transmis la curiosité et la passion de mon métier, et par-dessus tout, ta gentillesse sera toujours un exemple pour moi.

## REMERCIEMENTS

**A Monsieur le Docteur BLONDET**, pour ton humour, ta syntaxe et ta culture fascinante.

**A Madame le Docteur HEIMBURGER**, pour la précision que tu apportes à chacune de tes entreprises, ta douceur et ton calme apaisant.

**A Madame le Docteur BUND**, pour ton entrain, ton enseignement et ton humour.

**A Monsieur le Docteur MATUSZAK**, pour ta curiosité et tes recherches aiguës qui nous poussent à ne jamais traiter les choses de manière superficielle, au travail comme dans la vie.

**A Monsieur le Docteur VERDUN**, pour les connaissances que tu m'as transmises en cardiologie et pour l'intérêt que tu portes à nos spécialités, qui ont donné une dimension nouvelle à l'étude de la scintigraphie myocardique.

**A toute l'équipe du service de Médecine Nucléaire des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg**, merci pour votre soutien et votre formation. Je me réjouis de poursuivre mon travail à vos côtés.

**A toute l'équipe du service de Médecine Nucléaire du Centre Paul Strauss et notamment aux Docteurs HASSLER, SCHNEEGANS et BOURAHLA**, vous m'avez accueillie et formée pour mes débuts en médecine nucléaire, où j'ai pu découvrir et développer ma passion pour ce métier. Soyez assurés de toute ma reconnaissance.

**A mes cointernes Benjamin, François, Loïc, Jeanne, Mehdi, Valentin, Eric, Maxime, Olivier, Alban, Marie**, pour votre soutien.

## REMERCIEMENTS

À **Xavier**, mon conjoint dans la vie mais également mon compagnon d'études. Ces longues études que tu as su rendre plus passionnantes, plus amusantes, et qui sont finalement passées si vite. Merci pour ton soutien.

À **ma maman**, pour le soutien inconditionnel dont tu as fait preuve dans toutes mes entreprises, pour ta présence, ta disponibilité, ta générosité, ton amour.

À **mon papa**, pour ton éducation, les valeurs que tu m'as inculquées, pour ton amour, et pour ton soutien qui m'a permis de vivre pleinement ma passion.

À **ma sœur Sandrine**, pour ta disponibilité, ton amour, tes valeurs. Tu as toujours été présente lorsque j'en avais besoin. Je mesure la chance que j'ai eu de grandir à tes côtés.

À **ma sœur Jessica**, pour m'avoir encouragée à me lancer dans ces études de médecine, et pour m'avoir donné confiance en moi.

À **ma sœur Ninpha**, pour ton écoute et ta patience exemplaires.

À **mon frère Charles-Eric**, pour ton soutien.

À **mes amis** Vincent, Dili, Anne-Claire, Mathieu, Léa, Henri, Bastien, Pauline, Pierre, François, Sébastien, pour votre soutien et votre présence.

# SOMMAIRE

<b>I INTRODUCTION</b>	<b>22</b>
<b>I.1 Les tumeurs neuroendocrines</b>	<b>22</b>
<b>I.2 TEP-TDM à la <sup>18</sup>F-FDOPA</b>	<b>34</b>
<b>I.3 Analyse des images TEP</b>	<b>36</b>
<b>II OBJECTIFS DE L'ETUDE</b>	<b>47</b>
<b>III MATERIELS ET METHODES</b>	<b>48</b>
<b>III.1 Patients</b>	<b>48</b>
<b>III.2 Imageries pré-chirurgicales</b>	<b>48</b>
<b>III.3 Analyses statistiques</b>	<b>50</b>
<b>IV RÉSULTATS</b>	<b>52</b>
<b>IV.1 Patients et tumeurs</b>	<b>52</b>
<b>VI.2 Imagerie métabolique</b>	<b>54</b>
<b>IV.3 Paramètres métaboliques tomographiques</b>	<b>57</b>
<b>V DISCUSSION</b>	<b>61</b>
<b>Performances diagnostiques</b>	<b>61</b>
<b>Protocole d'acquisition des images TEP-TDM</b>	<b>63</b>
<b>Paramètres métaboliques tomographiques</b>	<b>64</b>
<b>Suivi</b>	<b>66</b>
<b>VI CONCLUSION</b>	<b>68</b>
<b>REFERENCES</b>	<b>69</b>

## INDEX DES FIGURES

**Figure 1.** Diagramme décisionnel des imageries selon le grade et l'origine des TNE.

**Figure 2.** Effet de la Carbidopa sur la fixation de la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA par le parenchyme pancréatique. A : patient non prémédiqué par Carbidopa. B : patient prémédiqué par Carbidopa.

**Figure 3.** Résumé des différents types de SUV mesurées à partir d'un foyer d'hyperfixation pathologique pancréatique.

**Figure 4.** Activité réelle dans le volume vs activité mesurée dans chaque voxel.

**Figure 5.** Fantôme de sphères chaudes avec inserts de tailles croissantes et concentration fixe de radiotracteur dans chaque insert (A). Imagerie TEP du fantôme (B).

**Figure 6.** Effet de la correction de l'atténuation des photons par TDM sur les images MIP (maximum intensity projection) d'une TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA. A : image non corrigée de l'atténuation. B : image corrigée de l'atténuation.

**Figure 7.** Effet de la correction d'atténuation sur un nodule pulmonaire.

**Figure 8.** Effet de la correction d'atténuation sur une image décalée (en rouge) et sur une image correctement recalée (en vert).

**Figure 9.** Imageries morphologiques et métaboliques préchirurgicales d'un patient avec TNPE de la queue du pancréas (patient n°13), avec lésion visible à l'IRM et aux temps précoce et standard de la TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, mais non visible sur l'Octréoscan® (flèches blanches).

**Figure 10.** Imageries morphologiques et métaboliques préchirurgicales d'un patient avec TNPE de la queue du pancréas (patient n°15), avec lésion visible uniquement à l'IRM et au temps précoce de la TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA. La lésion n'était pas détectée à l'Octréoscan® et au temps standard de la TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA (flèches blanches).

## INDEX DES TABLEAUX

**Tableau 1.** Classification OMS 2017 des TNE.

**Tableau 2.** Classification TNM des TNEP définie par l'UICC 2017.

**Tableau 3.** Caractéristiques des patients.

**Tableau 4.** Valeurs de l'observateur 1 et reproductibilité inter-observateur des paramètres métaboliques mesurés sur la tumeur, le foie, le pancréas sain.

**Tableau 5.** Valeurs moyennes des paramètres métaboliques tumoraux (SUVmax, SUVpic et SUVmean aux temps précoce et standard) selon l'extension tumorale (tumeur isolée vs atteinte ganglionnaire et/ou métastatique).

**Tableau 6.** Valeurs moyennes des SUVmax, SUVpic et VTM tumoraux au temps précoce selon le grade tumoral.

**Tableau 7.** Valeurs moyennes des SUVmax, SUVmean et VTM tumoraux au temps standard selon l'évolution post-opératoire (stabilité vs apparition d'une atteinte métastatique hépatique).

**Tableau 8.** Etudes portant sur le diagnostic des TNEP en TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA.

## ABREVIATION

**<sup>18</sup>F** : Fluor 18

**<sup>18</sup>F-FDOPA** : 6-fluoro-[<sup>18</sup>F]-L-dihydroxyphénilalanine

**CgA** : chromogranine A sérique

**DAAA** : décarboxylase des acides aminés aromatiques

**GEP** : gastro-entero-pancréatique

**HTP** : hydroxytryptophane

**ICC** : coefficient de corrélation intra-classe (intraclass correlation coefficient)

**IRM** : imagerie par résonance magnétique

**mTOR** : cible de la rapamycine chez les mammifères (mammalian target of rapamycin)

**NEM** : néoplasie endocrinienne multiple

**NF** : non fonctionnelle

**PDGFRs** : facteurs de croissance dérivés des plaquettes

**RC** : coefficient de recouvrement

**RCP** : réunion de concertation pluridisciplinaire

**RTKs** : récepteurs de la tyrosine kinase

**SRS** : scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine

**SR-TEP** : TEP aux récepteurs de la somatostatine

**TAP** : thoraco-abdomino-pelvien

**TDM** : tomodensitométrie

**TEP** : tomographie par émission de positons

**TNE** : tumeur neuroendocrine

**TNEP** : tumeur neuroendocrine pancréatique

**VEGFRs** : facteurs de croissance dérivés de l'endothélium vasculaire

**VOI** : volume d'intérêt (volume of interest)

# I INTRODUCTION

## I.1 Les tumeurs neuroendocrines

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont des tumeurs développées aux dépens d'une glande endocrine comme le pancréas, les surrénales, la thyroïde, ou de simples populations de cellules endocrines dispersées au sein d'un organe, comme le tube digestif. Les cellules des TNE présentent de nombreuses similarités avec les neurones et les cellules endocrines, non seulement morphologiques, mais aussi dans l'expression de leurs gènes, de leurs protéines et de leurs hormones (2).

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

L'incidence et la prévalence des TNE digestives ont largement augmenté au cours des dernières années, en partie grâce à l'amélioration des techniques de détection, mais aussi en lien avec le vieillissement de la population (3,4). La terminologie variable des TNE selon les pays complique cependant le chiffrage précis de cette épidémiologie.

Les TNE pancréatiques (TNEP) appartiennent à la famille des TNE gastro-entéro-pancréatique (TNE GEP). D'un point de vue embryologique, certaines cellules endocrines des TNEP ont une origine neuro-ectodermique, mais la plupart d'entre elles naissent des mêmes précurseurs que les autres cellules épithéliales du pancréas. Les TNEP représentent environ 10% des tumeurs malignes pancréatiques (5). Leur prévalence semble relativement élevée dans les séries autopsiques, jusque 3% (6). On pourra distinguer les tumeurs fonctionnelles,

qui sont associées à un syndrome tumoral ayant une expression clinique liée à une production de peptides ou d'amines, des tumeurs non fonctionnelles (TNEP NF).

## Diagnostic

Cliniquement, l'absence de symptomatologie fonctionnelle des TNEP NF entraîne un diagnostic souvent tardif. Les patients consultent pour des symptômes en lien avec une compression liée à la taille de la tumeur, comme des douleurs abdominales, une perte de poids, un ictère, une pancréatite, ou bien des symptômes liés aux métastases, traduisant un stade de la maladie déjà avancé (7).

Le bilan biologique initial recherche une expression des marqueurs neuroendocrines dans le sang :

- la chromogranine A (CgA), qui fait partie des constituants de la matrice des grains de sécrétion des cellules neuroendocrines. C'est le marqueur biologique le plus sensible des TNEP, avec une sensibilité globale allant de 60 à 100 % au stade métastatique, mais moins de 50 % au stade localisé. Elle permet également d'évaluer l'évolutivité de la masse tumorale au cours du traitement. Cependant, son dosage peut être faussé en cas de traitement par IPP (Inhibiteurs de la Pompe à Protons) qui provoque une hyperplasie des cellules entérochromaffines, en cas d'insuffisance rénale (faux positifs), de faible taille tumorale ou de traitement par analogues de la somatostatine (faux négatifs). On y associe systématiquement le dosage d'un second marqueur (3,7–11).

- la synaptophysine, une glycoprotéine de surface cellulaire que l'on retrouve dans les vésicules neuronales présynaptiques et dans les vésicules des cellules neuroendocrines normales et tumorales.

Le calcium et la parathormone doivent également être dosés, les TNEP pouvant être intégrées à une pathologie de type NEM1 (Néoplasie Endocrinienne Multiple). Une

évaluation biomoléculaire de la NEM1 sera réalisée chez les patients de moins de 50 ans, dans le cadre d'une histoire familiale évocatrice, ou en cas d'atteinte de deux organes (hypothalamus, surrénale, hypophyse, thymus/bronche, duodénum et pancréas) (2,12,13).

L'imagerie diagnostique des TNEP débute par une imagerie morphologique conventionnelle, qui permet la localisation de la tumeur primitive, et le bilan d'extension et d'opérabilité des lésions. Elle consiste en une TDM TAP injectée triphasique (sans injection, temps artériel et temps veineux) (14) puis une IRM avec séquences dynamiques tridimensionnelles avant et après injection de gadolinium, comprenant des séquences de diffusion. Sauf en cas de petits incidentalomes, les TNEP NF apparaissent généralement comme des masses de grande taille, avec une prise de contraste hétérogène en raison de remaniements nécrotiques et hémorragiques. A l'IRM, les lésions présentent souvent un signal hyper-intense en T2 et hyper- ou iso-intense lors de la phase artérielle dynamique (15). Les métastases hépatiques étant très fréquentes, on les recherche systématiquement avec une IRM hépatique comprenant des séquences de diffusion (1). En l'absence d'arguments biologiques et radiologiques suffisants, on effectue une biopsie par écho-endoscopie (16).

Un complément d'information par imagerie métabolique sera nécessaire pour une meilleure délimitation de l'extension tumorale qui permet une stadification initiale plus précise. De plus, l'imagerie métabolique peut dans certains cas identifier des tumeurs primitives occultes, mais également caractériser de manière non invasive le statut fonctionnel ou non de la tumeur. Elle offre également la possibilité d'un traitement théranostique.

Les résultats de l'anatomopathologie guideront le choix des modalités d'imagerie métabolique (figure 1). Si la tumeur se révèle bien différenciée, on réalise une scintigraphie ou une TEP aux récepteurs de la somatostatine (SRS ou SR-TEP), en priorité une TEP-TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptide, pour sa meilleure résolution spatiale, ou une scintigraphie à l' $^{111}\text{In}$ -DTPA-peptide (notamment l' $^{111}\text{In}$ -pentétreotide, l'Octreoscan<sup>®</sup>) si cette première option n'est

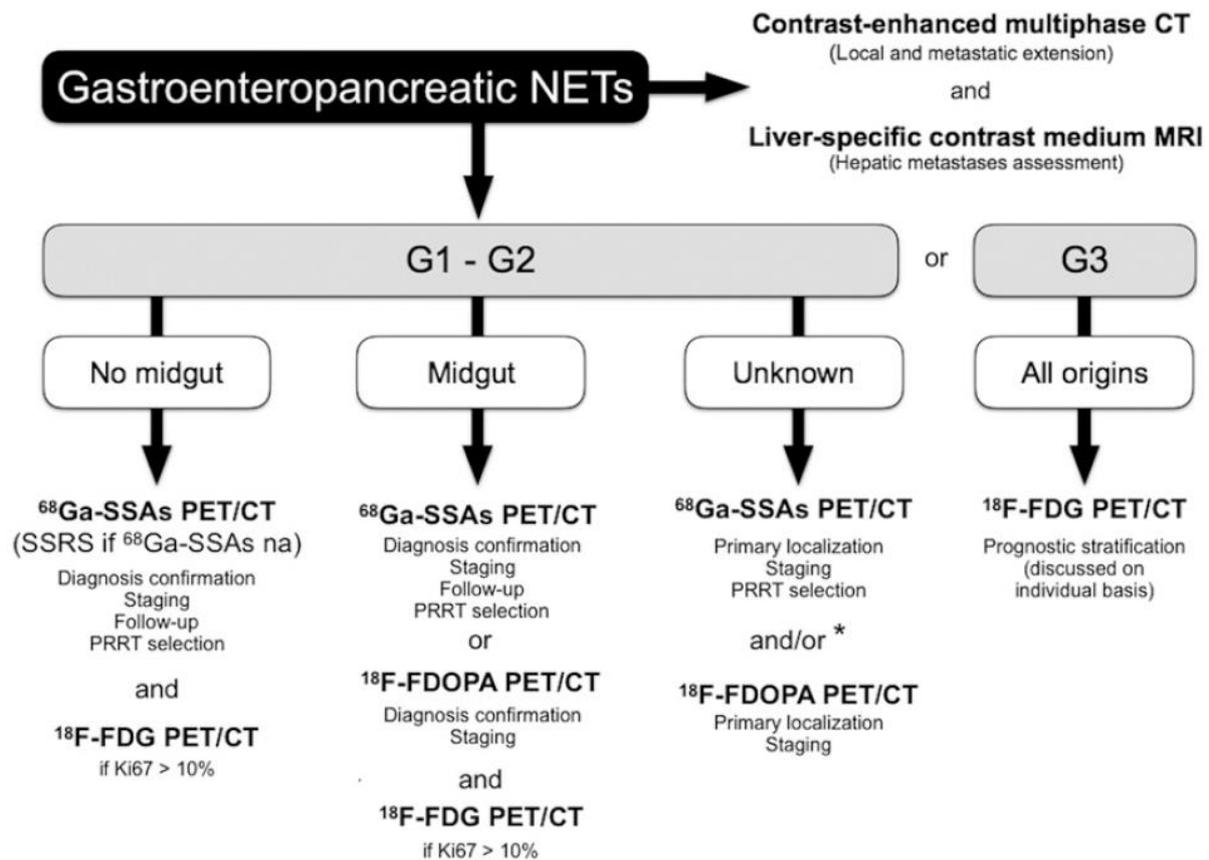
pas disponible (17). En effet, la plupart des TNE expriment des récepteurs de la somatostatine ; cette hormone présentant une demi-vie physiologique très courte (5 minutes), des analogues des récepteurs de la somatostatine ont été développées, en l'occurrence les sous-types 2 et 5 pour la scintigraphie à l'<sup>111</sup>In-DTPA-peptide, et sous-types 3 et 5 pour la TEP-TDM au <sup>68</sup>Ga-DOTA-peptide. La visualisation des tumeurs en SRS et SR-TEP dépend principalement de leur densité en récepteurs (sous-types 2, 3 et 5) et ne dépend pas du caractère sécrétant ou non de la tumeur. Leur sensibilité est plus faible dans les formes peu différenciées. Leur principal intérêt réside dans leur capacité à détecter les lésions qui peuvent être potentiellement traitées par analogues froids de la somatostatine. Les traitements par analogues marqués (radiothérapie métabolique) sont actuellement en cours d'évaluation (18). L'inconvénient de la SR-TEP au <sup>68</sup>Ga est sa fixation physiologique de l'uncus pancréatique, source de faux-positifs (19,20).

Si la SRS ou la SR-TEP est négative, ou si le Ki67 dépasse les 10%, on peut réaliser une TEP-TDM au <sup>18</sup>F-FDG en complément diagnostique. En cas de tumeur peu différenciée, la TEP-TDM au <sup>18</sup>F-FDG représente l'examen d'imagerie métabolique de premier choix (1,21–23) (figure 1).

Pour la recherche de métastases osseuses en cas de tumeurs non fixantes à la SRS ou à la SR-TEP, une scintigraphie osseuse et une IRM du rachis sont proposées selon les recommandations nationales actuelles (22).

On s'aperçoit donc qu'actuellement, l'utilisation de la TEP-TDM à la <sup>18</sup>F-FDOPA dans la stratégie diagnostique des patients avec TNEP est très limitée.

**Figure 1.** Diagramme décisionnel des imageries selon le grade et l'origine des TNE(1).



## Classification

### *Grades OMS*

La classification des TNEP est définie par l'OMS, et a été récemment actualisée en 2017 (tableau 1). Elle se fonde sur le grade histologique, défini en fonction de :

- l'index de prolifération, déterminé par le comptage du nombre de cellules dont le noyau est marqué par l'anticorps dirigé contre la protéine nucléolaire Ki67, exprimée pendant les phases G1, S, G2 et M du cycle cellulaire, témoignant d'une prolifération cellulaire ;
- l'index mitotique, à savoir le nombre de mitoses au sein de la prolifération tumorale, sur une coupe tissulaire examinée sur 10 champs à fort grossissement de 2 mm<sup>2</sup>.

A partir de ces données sont définies 5 catégories de tumeurs :

- Les tumeurs bien différenciées de grade 1 (G1) : < 2 mitoses sur 10 champs et/ou Ki67 < 3% ;
- Les tumeurs bien différenciées de grade 2 (G2) : 2-20 mitoses sur 10 champs et/ou Ki67 compris entre 3 et 20%,
- Les tumeurs bien différenciées de grade 3 (G3) : > 20 mitoses sur 10 champs et/ou Ki67 > 20%,
- Les carcinomes peu différenciés de grade 3 (G3) : > 20 mitoses sur 10 champs et/ou Ki67>20%.

Par rapport à la précédente classification :

- le G1 nécessitait un ki67 inférieur ou égal à 2%, et le grade 2 débutait à 3%. Cette séparation posait problème pour les tumeurs qui possédaient des ki67 compris entre 2 et 3%. Dans la nouvelle classification, le G1 regroupe les tumeurs avec un ki67 strictement inférieur à 3%.
- les TNE de grade 3 sont à présent divisées en deux groupes, puisqu'elles peuvent faire partie des carcinomes neuroendocrines, mais peuvent également appartenir aux TNE bien différenciées, selon leur degré de différenciation. Cette distinction entraîne une modification en terme de prise en charge thérapeutique (24).
- la dénomination « carcinomes adénoneuroendocrines mixtes » est nouvelle. Ces tumeurs comprennent un contingent exocrine et un endocrine, chacun étant représenté au moins à 30%.

**Tableau 1.** Classification OMS 2017 des TNE.

Classification OMS 2017		Ki-67	Index mitotique nombre de mitoses pour 10 champs
Tumeurs Neuro-Endocrines (TNE) bien différenciées	TNE G1	<3 %	<2/10 HPF
	TNE G2	3-20 %	2-20/10 HPF
	TNE G3	> 20 %	> 20/10 HPF
Carcinomes Neuro-Endocrines (CNE) peu différenciés G3		> 20 %	> 20/10 HPF
Carcinomes adénoneuroendocrines mixtes (MENEN)			

## Stade TNM

L'UICC (Union for International Cancer Control's) a également mis à jour le stade T du score TNM des TNEP (tableau 2). A présent, le stade T1 est limité aux tumeurs strictement inférieures à 2 cm. Les tumeurs de 2 à 4 cm sont classées T2, puis T3 au-delà de 4cm ou en cas d'envahissement du duodénum ou du canal biliaire. Si cet envahissement atteint la paroi des gros vaisseaux ou les autres organes adjacents, la tumeur sera classée T4 (22).

**Tableau 2.** Classification TNM des TNEP définie par l'UICC 2017.

<b>T. Tumeur endocrine primitive</b>	
<b>Tx</b>	Tumeur primitive non évaluable
<b>T0</b>	Pas de tumeur identifiable
<b>T1</b>	Tumeur limitée au pancréas* <2 cm
<b>T2</b>	Tumeur limitée au pancréas* de taille 2 à 4 cm
<b>T3</b>	Tumeur limitée au pancréas* de taille >4 cm ou envahissant le duodénum ou le canal biliaire
<b>T4</b>	Tumeur envahissant les organes adjacents (estomac, rate, côlon, surrénale) ou la paroi des gros vaisseaux (axecélique ou artère mésentérique supérieure)
Noter m si tumeurs multiples quel que soit T	
<b>N. Adénopathie(s) régionale(s)</b>	
<b>Nx</b>	Adénopathie(s) régionale(s) non évaluable(s)
<b>N0</b>	Pas d'adénopathie régionale métastatique
<b>N1</b>	Adénopathie(s) régionale(s) métastatique(s)
<b>M. Métastase(s)</b>	
<b>Mx</b>	Métastase(s) à distance non évaluable(s)
<b>M0</b>	Pas de métastase à distance
<b>M1</b>	Métastase(s) à distance
<b>M1a</b>	métastases hépatiques
<b>M1b</b>	métastase dans au moins un site extra-hépatique (poumon, ovaire, ganglion non régional, péritoine, os)
<b>M1c</b>	métastases hépatiques et osseuses

\* : limitée au pancréas : pas d'invasion des organes adjacents ni de la paroi des gros vaisseaux ; l'extension du tissu adipeux péripancréatique n'est plus un critère de la classification TNM.

## Pronostic

Les principaux facteurs pronostiques des TNEP sont :

- la taille de la tumeur ;
- l'invasion locale et la dissémination métastatique, notamment le nombre de métastases hépatiques (26) ;

- l'index mitotique, défini par le nombre de mitoses dans 10 champs à fort grossissement ;
- l'index de prolifération, défini par le comptage du nombre de cellules tumorales exprimant la protéine nucléaire Ki67 (26,27);
- l'évolution sur les 3 à 6 premiers mois.

La médiane de survie des TNEP est de 136 mois en cas de tumeur localisée, 77 mois en cas d'extension ganglionnaire régionale, 24 mois en cas d'extension métastatique (28). Quelle que soit la tumeur primitive, les carcinomes neuroendocrines se caractérisent par une survie inférieure à 1 an en l'absence de traitement et par un taux de survie à 5 ans de moins de 20 % lorsqu'ils sont traités. Le diagnostic précoce des carcinomes et tumeurs métastatiques est donc une urgence thérapeutique.

## Traitement

### a. G1–G2

Le grade de la tumeur détermine la prise en charge thérapeutique. Une simple surveillance peut être proposée en cas de tumeur dite « sporadique » (n'intégrant pas une NEM1), non fonctionnelle, de grade 1, de taille inférieure à 2cm, asymptomatique, et localisée (bilan d'extension négatif) (22,29). Si l'ensemble de ces critères n'est pas présent et que les lésions sont résécables, un traitement chirurgical doit systématiquement être proposé, même en cas de forme métastatique. Dans le cas de formes non résécables, la décision doit être prise dans le cadre d'une RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) et repose sur la taille des tumeurs, l'extension, la symptomatologie et l'évolutivité.

En cas de tumeur asymptomatique, de faible volume, et d'évolution lente voire stable, un traitement par analogues de la somatostatine peut être proposé, de même qu'une simple surveillance (clinique, biologique et par imagerie). Dans les autres cas, on propose un traitement par analogues de la somatostatine, une chimiothérapie, ou une thérapie ciblée. En

cas d'échec de ces premières lignes, d'autres chimiothérapies, thérapies ciblées, ou des essais thérapeutiques peuvent être proposés, de même qu'une embolisation ou une chimioembolisation hépatique (en cas de métastases hépatiques prédominantes), une destruction focale par radiofréquence ou cryothérapie, mais également une radiothérapie métabolique.

### **b. G3 : TNE et CNE**

Avant tout traitement, une double lecture de l'anatomopathologie doit être réalisée via le réseau « TENpath ». Suite à la RCP, en cas de TNE G3 (donc bien différenciée), on peut proposer différentes chimiothérapies (streptozotocine + 5FU, temozolomide + capécitabine, FOLFOX, ou GEMOX). Devant une CNE (donc peu différenciée), on propose une chimiothérapie par sels de platine associée à de l'étoposide.

### **c. Prise en charge chirurgicale**

Seul un traitement chirurgical de l'ensemble des lésions (dit « R0 ») pourra être curatif. L'attitude thérapeutique dépend du type de tumeur, de son volume, et de son extension (ganglionnaire, hépatique et extra-hépatique) (30–32).

Les tumeurs neuroendocrines sont extrêmement lymphophyles. Les adénopathies métastatiques peuvent être volumineuses, et disséminer à distance de la tumeur primitive. En se développant, elles peuvent fusionner jusqu'à devenir une masse avec le risque d'engainer les branches du tronc coeliaque, voire provoquer des thromboses vasculaires péri-tumorales par compression. Aussi, les curages ganglionnaires sont systématiques en cas de chirurgie ; ils doivent être étendus et surtout méticuleux. Le diagnostic précis de ces adénopathies métastatiques grâce à l'imagerie se révèle essentiel dans la prise en charge thérapeutique.

Les métastases hépatiques ne contre-indiquent pas l'exérèse de la tumeur primitive, même en cas d'atteinte plurifocale. Elle pourra être faite en deux temps en cas d'envahissement diffus, ou corrélée avec une radiofréquence. Cette dernière peut être réalisée en percutané ou en per-opératoire, pour détruire des métastases situées dans une partie du foie qui ne peut être réséquée (33–38).

#### d. Thérapies systémiques

##### *Analogues de la somatostatine*

La somatostatine et ses analogues l'octreotide et le lanreotide régulent négativement la neurotransmission, la sécrétion hormonale, et la prolifération cellulaire en se fixant aux récepteurs de la somatostatine couplés à la protéine G des cellules neuroendocrines pancréatiques(39). Ils diminuent la sécrétion hormonale des tumeurs carcinoïdes métastatiques et des TNEP fonctionnelles (40,41). Des essais cliniques contre placebo ont montré l'effet antiprolifératif des analogues de la somatostatine sur les TNEP-NF (42,43). Ce traitement peut être proposé en cas de métastases non ou peu progressives d'une tumeur avec un Ki67 <10%, un envahissement hépatique (indépendamment du volume), et en l'absence de métastases osseuses (42,44).

##### *Inhibiteur de kinase*

Des mutations de kinases sont en cause dans la genèse tumorale des TNEP-NF. Des récepteurs de la tyrosine kinase (RTKs) sont impliqués dans des anomalies de cascades de transduction du signal contribuant à la prolifération des TNEP, comme les facteurs de croissance dérivés des plaquettes (PDGFRs) et de l'endothélium vasculaire (VEGFRs), qui jouent un rôle dans l'angiogenèse tumorale et la prolifération cellulaire tumorale (39,43,45) .

Un traitement par sunitinib (SUTENT™) entraîne une inhibition des PDGFRs et VEGFRs, et permet une augmentation significative de la survie sans progression des TNEP NF métastatiques et/ou non réséquables (46).

Le mTOR (de l'anglais mammalian target of rapamycin, en français cible de la rapamycine chez les mammifères) est une sérine-thréonine kinase qui stimule la croissance cellulaire, la prolifération et l'angiogenèse. Une activation anormale de la voie de signalisation de mTOR via le facteur de croissance insuline-like entraîne une croissance non contrôlée des TNEP (47). L'everolimus (AFINITOR™) est un inhibiteur oral de mTOR, qui a montré son efficacité sur la survie sans progression chez des patients avec TNEP NF de grade intermédiaire, non réséquables et/ou métastatiques (48).

## *Chimiothérapie*

Les analogues de la somatostatine et les inhibiteurs de la kinase bénéficient d'une excellente tolérance et une bonne survie sans progression dans les TNEP, mais aucune propriété tumoricide ou de diminution de la masse tumorale n'a été prouvée. Les agents cytotoxiques, particulièrement les alkylants, ont montré une efficacité sur la diminution de la masse tumorale et sur la survie sans progression(39).

La streptozotocine a été la première chimiothérapie des TNEP. Il s'agit d'un agent alkylant qui a démontré son efficacité dans plusieurs études, en particulier lorsqu'elle est combinée avec des médicaments cytotoxiques d'une autre classe, comme la doxorubicine, une anthracycline(49). Des études prospectives plus récentes ont démontré l'efficacité dans les TNEP non opérables ou métastatiques d'un autre agent alkylant mieux toléré, le temozolomide, en association avec la capecitabine (43). Des résultats prometteurs ont également été retrouvés dans des études rétrospectives sur les analogues de la pyrimidine

comme l'oxaliplatine qui, associé au 5-FU, constituent le protocole FOLFOX, et à la gemcitabine, le protocole GEMOX (51,52).

### *Radiothérapie métabolique*

Un traitement par analogues de la somatostatine marqués par isotopes radioactifs, généralement émetteurs d'un rayonnement  $\beta^-$  ( $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ), est possible dans les TNE, notamment avec le  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-octréotate et l' $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TOC (18). La radiothérapie métabolique constitue potentiellement un outil supplémentaire par rapport à la chimiothérapie dans les formes disséminées et inopérables de TNEP. Ils peuvent notamment être directement injectés dans l'artère hépatique, ou dans la tumeur, permettant ainsi une meilleure distribution du radionucléide. La radiothérapie métabolique peut également avoir un rôle néoadjuvant afin de réduire le volume tumoral en vue d'une exérèse chirurgicale(39).

### Surveillance

Suite à une résection dite « R0 » d'une tumeur bien différenciée, on propose une surveillance dans les 3-6 mois post chirurgie, puis tous les 6-12 mois pendant 5 ans, tous les 12-24 mois pendant 10 ans, puis tous les 5 ans. Pour les carcinomes neuroendocrines, la surveillance est rapprochée avec une imagerie tous les 2 mois pendant 6 mois, puis tous les 3 mois pendant 1 an, puis tous les 6 mois.

Aucune attitude standardisée n'est définie pour les modalités de cette surveillance, qui peut se baser sur un dosage de la CgA ou d'un autre marqueur élevé en préopératoire, un Octreoscan<sup>®</sup>, ou le meilleur examen d'imagerie du bilan préopératoire (36).

## I.2 TEP-TDM à la $^{18}\text{F}$ -FDOPA

### a. Indications cliniques actuelles

La TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA est indiquée dans la détection des TNE de bas grades dérivées de l'intestin moyen, dans lesquelles elle fait preuve d'excellentes performances diagnostiques (53,54), notamment pour la détection de la tumeur primitive chez les patients avec syndrome carcinoïde, des niveaux sériques plus élevés de CgA et de sérotonine, une excrétion urinaire importante de 5-HIAA, et une SRS négative (55). Dans ces TNE de bas grades dérivées de l'intestin moyen, la TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA possède de meilleures performances diagnostiques que l'imagerie morphologique et la SRS pour la détection des localisations métastatiques au niveau ganglionnaire, osseux et hépatique (56).

En revanche, elle semble moins performante :

- que la SR-TEP pour les TNE de bas grades dérivées de l'intestin antérieur et postérieur ; peu d'études comparatives avec la SR-TEP au  $^{68}\text{Ga}$  ont été réalisées. Ce postulat est basé sur seulement 2 séries de patients avec effectifs réduits (11 et 21 patients) (57,58).
- que la TEP-TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG pour les TNE digestives peu différenciées.

Par ailleurs, elle est utilisée en oncologie :

- pour le diagnostic et la localisation des insulinomes de l'adulte et en cas d'hyperinsulinisme chez l'enfant,
- la localisation et la stadification des phéochromocytomes et paragangliomes (59),
- la détection de récidives de tumeurs cérébrales primitives, phéochromocytome et paragangliomes, et cancer médullaire de la thyroïde.

## b. La $^{18}\text{F}$ -FDOPA

Le Fluor 18 est utilisé en médecine nucléaire pour ses propriétés favorables à l'imagerie TEP. Il émet un rayonnement  $\beta^+$  largement majoritaire (97%). Les  $\beta^+$  s'annihilent avec des électrons et engendrent l'émission de deux photons de 511 keV dans des directions opposées à  $180^\circ$ , qui seront captés de manière simultanée par l'anneau de la TEP. De plus, sa période physique de 109 minutes est adaptée à l'utilisation en routine clinique (60).

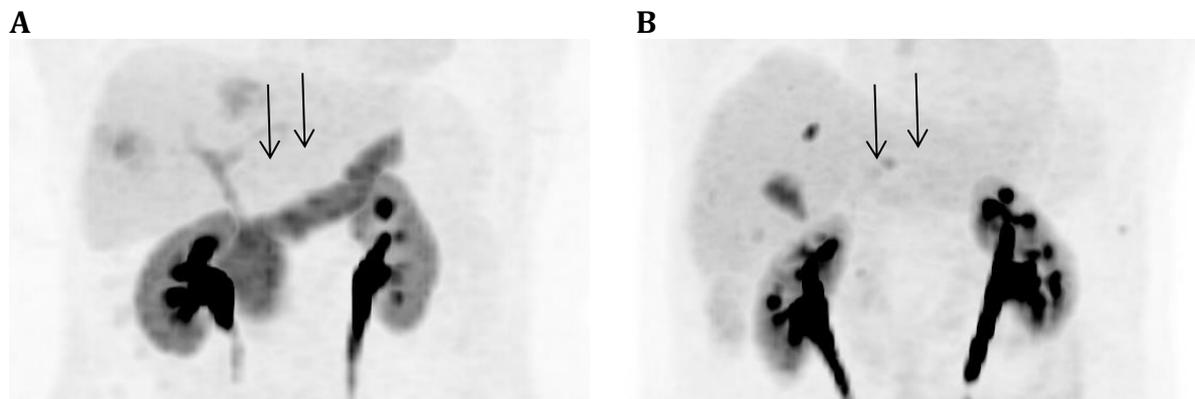
La FDOPA est un analogue de la dihydroxyphénylalanine (DOPA), un acide aminé aromatique. Elle est transportée dans les cellules neuroendocrines grâce à un large transporteur acide aminé neutre, le LAT1/4F2hc, où elle sera décarboxylée par la décarboxylase des acides aminés aromatiques (DAAA) et stockée dans les vésicules. Elle s'accumule physiologiquement dans les noyaux gris centraux, le cœur, le foie, le pancréas, les voies biliaires, les surrénales, et présente une excrétion rénale et biliodigestive. Elle s'accumule également dans certaines tumeurs neuroendocrines, en raison d'une augmentation de l'activité du transporteur LAT2 pour satisfaire l'augmentation de la voie de synthèse des catécholamines, et d'une augmentation de l'activité de la DAAA dans les cellules tumorales. La sensibilité d'une TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA sera donc influencée par la capacité de la tumeur :

- à absorber les précurseurs aminés, et donc par son expression de transporteurs LAT1/4F2hc (1),
- à décarboxyler les précurseurs aminés, et donc par l'activité de la DAAA (61)(62),
- à stocker ces précurseurs (1,63,64).

La principale limitation de l'utilisation de la TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA dans les tumeurs pancréatiques est la fixation physiologique du radiotracer par le parenchyme pancréatique sain, qui entraîne un mauvais rapport de fixation tumeur/pancréas sain, et perturbe l'interprétation de la TEP au niveau pancréatique. L'utilisation d'un inhibiteur de la

DAAA comme la Carbidopa diminue cette fixation physiologique et augmente le ratio de fixation tumeur/pancréas sain (59,65–70) (figure 2). La Carbidopa a prouvé son efficacité dans le diagnostic de tumeurs pancréatiques dans deux études récentes sur les TNEP NF et les insulinomes, ce qui permet de rediscuter le rôle de la TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA dans le bilan des TNEP (19,71). De plus, certains auteurs suggèrent qu'une acquisition plus précoce permettrait d'améliorer les performances diagnostiques de la TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA (71).

**Figure 2.** Effet de la Carbidopa sur la fixation de la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA par le parenchyme pancréatique. **A** : patient non prémédiqué par Carbidopa. **B** : patient prémédiqué par Carbidopa.



### I.3 Analyse des images TEP

#### a. Analyse visuelle

La première analyse à effectuer sur une image TEP est une analyse visuelle simple, sans mesure additionnelle. Elle permet de balayer plus rapidement l'ensemble de l'examen et de détecter les hyperfixations pathologiques ; en revanche, sa reproductibilité inter- et intra-observateur peut être limitée.

## b. Paramètres métaboliques (semi-)quantitatifs

En complément de l'analyse visuelle des images TEP, il existe des méthodes de quantification de l'intensité de fixation du radiotraceur.

La méthode de mesure la plus basique consiste en mesurer la fixation de la tumeur, et normaliser cette valeur par la fixation du parenchyme sain du même organe. Cela pose problème en cas d'envahissement diffus de l'organe cible. Le parenchyme hépatique est par conséquent souvent utilisé comme mesure de référence, en raison de sa fixation relativement comparable d'un examen à l'autre, et entre les différents patients. Son intensité de fixation est notamment utilisée comme référence pour l'évaluation de l'efficacité des traitements des lymphomes.

On peut également comparer la fixation dans l'organe atteint à la dose de radiotraceur injecté, en utilisant le pourcentage de la dose injectée par gramme. L'inconvénient apparaît chez les patients obèses où la distribution du volume du radiotraceur est plus large, et entraîne une diminution relative de la valeur de fixation du radiotraceur par unité de dose injectée dans les lésions cibles. Le mieux est d'utiliser une formule corrigée par le poids du patient.

La SUV, ou Standardized Uptake Value, prend en compte ce facteur poids, en plus de la dose injectée et du temps écoulé entre l'acquisition des images et l'injection du radiotraceur afin d'intégrer sa décroissance dans le calcul. La SUV est une méthode de mesure semi-quantitative qui permet de calculer l'intensité de fixation du radiotraceur dans une région d'intérêt tracée (VOI). Elle reflète la fraction de la dose injectée absorbée dans la VOI tracée, au temps T de l'acquisition. Sa formule est :

$$SUV = \frac{A}{P * D}$$

A : activité dans la VOI corrigée de la décroissance, en mCi/ml ou mBq/ml

D : dose injectée en mCi ou mBq

P : poids en grammes

L'unité de cette formule est le g/mL. En admettant que le tissu est proche de la densité de l'eau soit 1g/ml, on peut considérer que la SUV n'a pas d'unité. Si la dose est uniformément répartie dans le corps, la SUV sera de 1 dans n'importe quelle région sélectionnée. Si la SUV mesurée est de 5, cela signifie que la région d'intérêt tracée présente une fixation 5 fois supérieure à la fixation moyenne.

## SUVmax

La SUV s'avère utile pour le diagnostic de certaines pathologies, ou pour suivre l'évolution des lésions sur différentes TEP-TDM, réalisées au cours d'un traitement pour en évaluer son efficacité, ou lors d'un simple suivi. On utilise dans la majorité des cas la SUVmax, en prenant comme activité mesurée celle du voxel présentant l'activité maximale dans la VOI tracée (figure 3). Sur notre TEP, un voxel mesure 4\*4\*2mm. La formule pour le calcul de la SUVmax est :

$$SUVmax = \frac{Amax}{P * D}$$

Amax : activité maximale dans la VOI corrigée de la décroissance, en mCi/ml ou mBq/ml

D : dose injectée, en mCi ou mBq

P : poids en grammes

Elle permet entre autres de s'affranchir de l'influence des nécroses et des structures adjacentes à la lésion, en faisant attention de tracer la VOI à distance d'une structure adjacente qui présenterait une fixation d'intensité supérieure à la lésion visée (par exemple, la vessie).

## SUVmean

Pour la SUVmean, on retiendra la moyenne de l'activité mesurée dans la totalité de la VOI tracée (figure 3).

$$SUVmean = \frac{\text{Amoyenne dans la VOI}}{P * D}$$

Elle est utilisateur-dépendant. Dans cette mesure, une attention particulière doit être prise afin de ne pas intégrer dans la VOI des structures adjacentes à la région ciblée. La comparaison de la SUVmean entre les différentes TEPs lors du suivi peut s'avérer plus difficile en cas de nécrose, car cette dernière peut varier d'une TEP à l'autre et modifier la SUVmean sans que cela ne reflète une réelle modification du métabolisme dans la globalité de la lésion.

## SUVpic

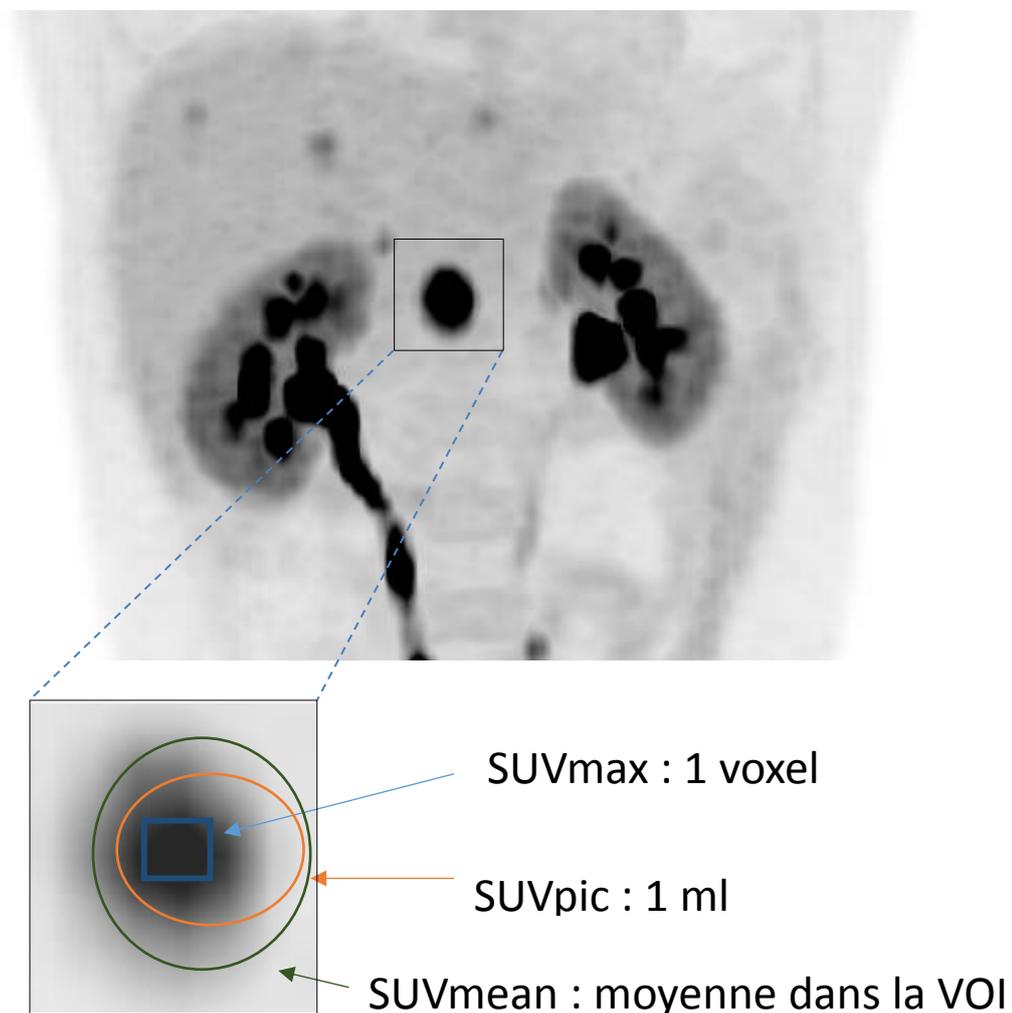
Il s'agit de la SUV dans un nombre de voxels fixe contenu dans un volume de 1ml (figure 3). Elle ne dépend pas de l'utilisateur. En cas de lésion hétérogène, il faudra se déplacer pour obtenir la zone que l'on considèrera comparable entre chaque examen.

## Volume Tumoral Métabolique (VTM)

Le volume tumoral métabolique reflète la composante métaboliquement active du volume tumoral global. En conséquence, les tumeurs avec composante nécrotique importante auront un VTM inférieur aux tumeurs non nécrotiques. Plusieurs méthodes de segmentation du VTM existent à ce jour. Il peut être déterminé à partir d'un pourcentage de la SUVmax : on ne retiendra dans la région d'intérêt que les pixels qui présentent une fixation supérieure au

pourcentage prédéterminé de la SUVmax. Il n'y a pas de consensus sur l'algorithme de segmentation semi-automatique optimum pour définir le VTM en TEP (72). Le plus utilisé actuellement en médecine nucléaire et en radiothérapie est un seuillage de 40% de la SUVmax ; c'est celui que nous avons retenu pour notre étude.

**Figure 3.** Résumé des différents types de SUV mesurées à partir d'un foyer d'hyperfixation pathologique pancréatique.



## c. Facteurs influençant la SUV

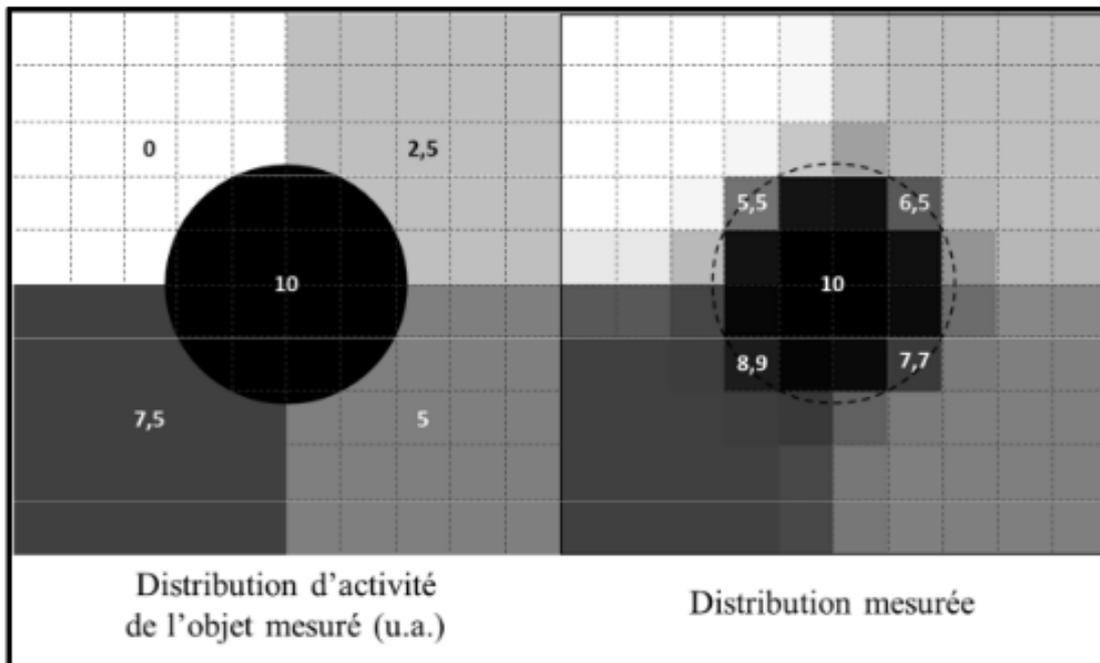
### *Temps de la mesure*

Les cellules accumulent le radiotracer tant qu'il est présent dans le sang. Aussi la fixation de radiotracer dans les tissus augmente pour atteindre un plateau, puis diminue avec le « wash out » du radiotracer dans les cellules et la décroissance de la radioactivité. Pour cette raison, il est nécessaire d'effectuer les mesures de SUV à un temps comparable entre chaque examen. Il faut donc standardiser le temps de passage post-injection pour réduire la variabilité inter-étude de la SUV. Pour la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, le temps est standardisé à 30 minutes post-injection. En effet la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA atteint un plateau d'équilibre entre la 15<sup>e</sup> et la 30<sup>e</sup> minutes post-injection (73).

### *Effet de volume partiel (EVP)*

La résolution spatiale imparfaite de la TEP entraîne une sous-estimation de la fixation des petites lésions. En effet, lorsqu'un objet hyperfixant est entouré d'une zone d'activité moindre, il partagera le signal de sa périphérie avec les voxels qui lui sont voisins : l'activité mesurée dans l'objet, en particulier au niveau de ses contours, sera plus faible que l'activité réelle. Plus l'objet sera petit, plus cet effet sera ressenti dans les mesures de sa fixation. On appelle ce phénomène effet de volume partiel (EVP) (74,75) (figure 4).

**Figure 4.** Activité réelle dans le volume vs activité mesurée dans chaque voxel (72).



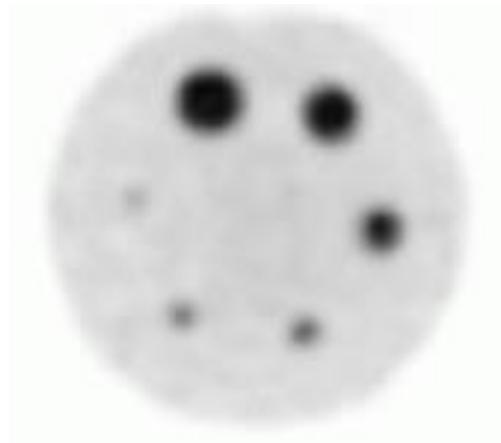
Pour y pallier, on calcule le coefficient de recouvrement (RC) grâce à des fantômes de sphères chaudes qui contiennent une concentration connue et fixe de radiotracteur dans des inserts de tailles croissantes (figure 5).

**Figure 5.** Fantôme de Jaszczak de sphères chaudes avec inserts de tailles croissantes et concentration fixe de radiotracteur dans chaque insert (A). Imagerie TEP du fantôme (B).

**A**



**B**



Sur la figure 5B, on remarque que les inserts de plus petits diamètres semblent moins fixants sur l'imagerie TEP, alors que la concentration de radiotracer est la même que dans les inserts de plus grands diamètres.

Pour calculer le RC, on mesure la concentration sur l'imagerie TEP de chaque insert. Il se définit par la formule :

$$RC = \frac{\textit{concentration mesurée sur la TEP}}{\textit{concentration réelle}}$$

Il dépend du diamètre de l'objet, de la région d'intérêt tracée, de la résolution spatiale intrinsèque des détecteurs. L'EVP peut donc être approximativement corrigé grâce à la mesure du coefficient de recouvrement du système ; la SUV mesurée pourra être corrigée selon la formule :

$$SUV_{\textit{corrigée}} = \frac{SUV_{\textit{lésion}} - SUV_{\textit{bruit de fond}}}{RC} + SUV_{\textit{bruit de fond}}$$

S'il n'y a pas d'EVP, le coefficient de recouvrement sera égal à 1, la SUV bruit de fond s'annulera dans la formule, et la SUV corrigée sera identique à la SUV mesurée.

Pour minimiser l'EVP dans nos mesures, on peut prendre la plus petite région définie par le voxel avec le maximum de fixation : la SUV<sub>max</sub>, qui s'avère plus robuste que la SUV<sub>mean</sub>, même si elle reste perturbée si la lésion est très petite.

### *Extravasation du radiotracer*

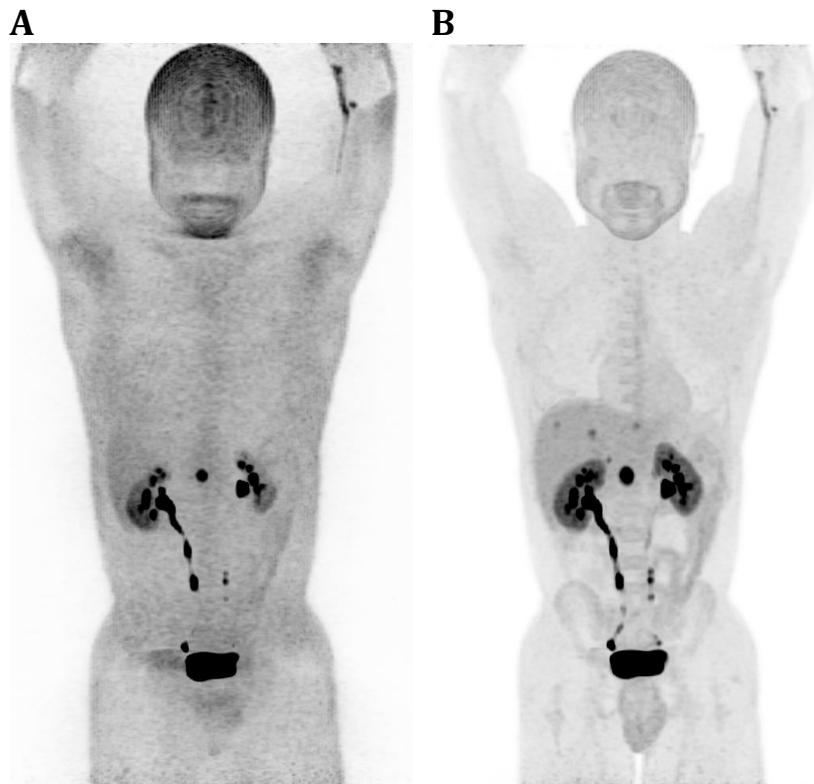
Lors de l'injection du radiotracer peut survenir une extravasation, qui entrainera la perte d'une partie de la radioactivité exploitable pour l'examen TEP. La SUV sera alors sous-estimée. On pourra dans ces cas utiliser la fixation tumeur/bruit de fond ou tumeur/organe sain.

## *Paramètres de reconstruction et correction d'atténuation*

La mesure de la concentration dans le tissu obtenue sur l'image TEP nécessite une image correctement corrigée de l'atténuation et de la diffusion des photons. En effet, l'ensemble des photons émis par le patient n'atteindra pas les détecteurs, une partie sera diffusée et une autre atténuée par les tissus rencontrés, d'autant plus que leur densité est élevée. L'image obtenue sans correction de ces phénomènes montrera un aspect faussement hypofixant du centre du patient, et de toutes les structures hyperdenses (os etc), tandis que la peau semblera hyperfixante (figure 6A).

Pour pallier ces phénomènes, une correction basée sur l'imagerie scannographique sera réalisée, grâce à l'obtention d'une carte des coefficients «  $\mu$  », c'est-à-dire une carte de densité des tissus que les photons doivent traverser pour atteindre la caméra. L'algorithme de reconstruction pourra ainsi estimer la quantité de photons atténués, et multiplier le nombre des photons qui ont atteint les détecteurs selon la densité des tissus traversés.

**Figure 6.** Effet de la correction par TDM de l'atténuation des photons sur les images MIP (maximum intensity projection) d'une TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA. **A** : image non corrigée de l'atténuation. **B** : image corrigée de l'atténuation.

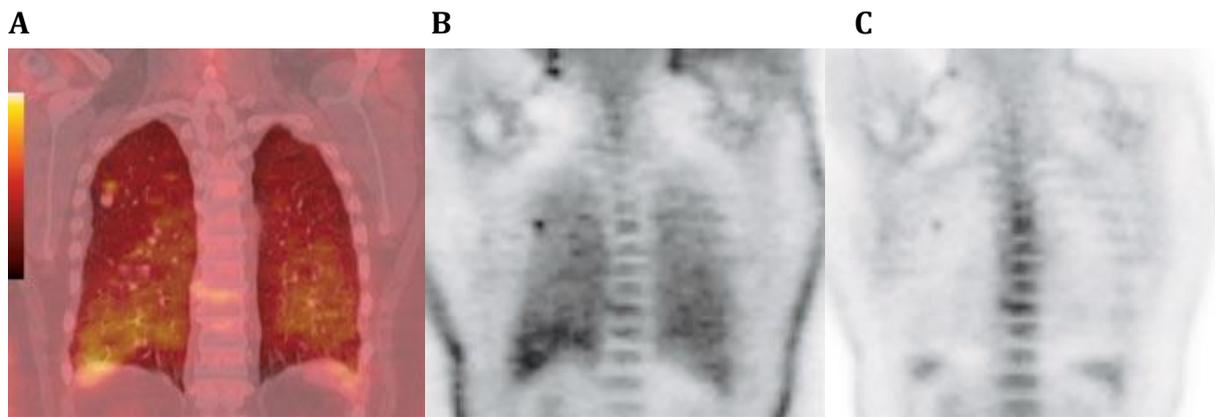


La correction d'atténuation peut également être source d'erreur. En effet, en cas de mouvement du patient, par exemple la respiration, les photons sont captés à un endroit qui ne correspond pas à la zone définie au moment de la TDM. Si la densité scannographique en regard d'une hyperfixation varie, par exemple, poumon sain et nodule hyperdense, l'algorithme de reconstruction se trompera lors de la correction en se basant sur une densité inférieure pour corriger l'atténuation des photons (figure 7). Cette fixation et par conséquent, la SUV, sera mésestimée et peut ainsi varier jusqu'à 30%.

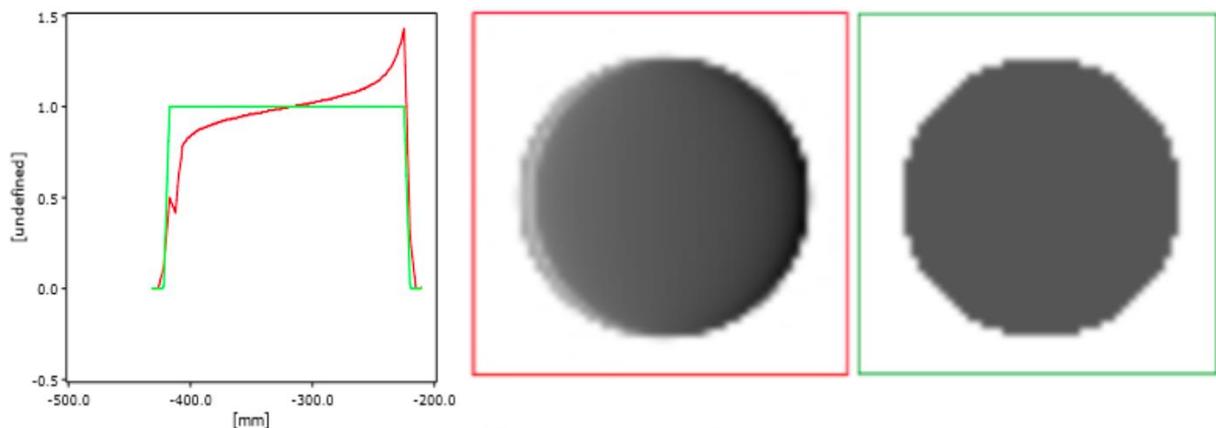
Un exemple est présenté figure 7 : on identifie un foyer « hyperfixant », qui se projette sur le scanner couplé au niveau du poumon sain, alors qu'il devrait se situer au niveau du nodule pulmonaire hyperdense, et ce à cause des mouvements de respiration du patient (figure 7A). Par conséquent, la correction de la fixation pour ce nodule sera basée sur le coefficient

d'atténuation du poumon sain (et non le coefficient du nodule hyperdense). Le parenchyme pulmonaire étant physiologiquement peu atténuant, un foyer situé dans le poumon sain sera très atténué au cours de la correction d'atténuation (figure 7C). De manière plus schématique, une correction basée sur une image décalée engendrera une erreur dans la restitution de la fixation (figure 8). Pour y pallier, on pourra effectuer une TEP synchronisée aux mouvements (respiratoires, cardiaques...). Le foyer hyperfixant suivra le mouvement et ne pourra plus se retrouver en regard d'une zone de densité à corriger sur la TDM qui ne lui correspond pas.

**Figure 7.** Effet de la correction d'atténuation sur un nodule pulmonaire. **A** : imagerie couplée TEP-TDM avec fixation pulmonaire décalée par rapport au nodule. **B** : image TEP non corrigée de l'atténuation, nodule hyperfixant. **C** : image TEP corrigée de l'atténuation, le même nodule apparaît peu fixant.



**Figure 8.** Effet de la correction d'atténuation sur une image décalée (en rouge) et sur une image correctement recalée (en vert).



## II OBJECTIFS DE L'ETUDE

Les objectifs de notre étude étaient :

1 - L'évaluation des performances diagnostiques de la TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA avec prémédication par Carbidopa dans le diagnostic des TNEP NF, avec acquisitions précoces et standards.

2- L'évaluation de la reproductibilité inter-observateur des paramètres métaboliques, la recherche de corrélations entre ces paramètres et les caractéristiques anatomopathologiques de la tumeur, et la recherche de différences significatives au niveau de ces paramètres selon le grade tumoral, l'extension ganglionnaire et métastatique, et l'évolution post-opératoire.

## III MATERIELS ET METHODES

### III.1 Patients

Parmi l'ensemble des patients avec diagnostic histologique de TNEP NF qui ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale tumorale à l'hôpital de Hautepierre du CHU de Strasbourg entre septembre 2013 et mars 2018, nous avons inclus tous ceux qui avaient réalisé, au cours de leur bilan pré-chirurgical :

- une TDM abdominale,
- une scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine de type Octreoscan<sup>®</sup>,
- une TEP-TDM à la <sup>18</sup>F-FDOPA.

Un total de 22 patients a été inclus rétrospectivement. Tous ont donné leur consentement éclairé pour l'utilisation des données personnelles anonymes à partir de leur dossier médical, à des fins épidémiologiques et scientifiques.

### III.2 Imageries pré-chirurgicales

#### a. Tomodensitométrie

Les TDM abdominales, réalisées à l'hôpital de Strasbourg ou importées sur le PACS, ont été relues par une radiologue, qui a rapporté la visualisation de la tumeur, ses dimensions, ainsi que les atteintes ganglionnaires et métastatiques (nombre et localisation).

#### b. Scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine

Des images planaires antérieures et postérieures du corps entier ont été réalisées (matrice 256x1024 ; vitesse d'acquisition de 8 à 10 cm/minutes), ainsi qu'une scintigraphie en modalité tomographique abdominopelvienne couplée à une TDM. La SRS était réalisée 4h et

24h après injection intraveineuse de 4 à 7 mCi de  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide. 64 projections de 45 secondes ont été acquises. Les images ont ensuite été reconstruites à partir des projections en utilisant un algorithme commun de reconstruction itérative. Les acquisitions tomodensitométriques (110kV, 80 mA, 2,5mm d'épaisseur de coupe) étaient réalisées pour la correction d'atténuation et la localisation des anomalies scintigraphiques. Les images tomoscintigraphiques fusionnées à la TDM ont été analysées par un médecin nucléaire sénior, qui a rapporté la visualisation de la tumeur, des atteintes ganglionnaires et métastatiques.

### c. TEP TDM à la $^{18}\text{F}$ -FDOPA

La  $^{18}\text{F}$ -FDOPA a été utilisée dans le cadre de son AMM. Les TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA ont été réalisées sur des machines hybrides couplées à une TDM Biograph mCT TOF (temps de vol) de la marque Siemens. Les patients étaient à jeun au moins 4 heures avant l'injection du radiotracer. 4MBq/kg de  $^{18}\text{F}$ -FDOPA ont été injectés en intraveineux (IV). Une prémédication orale par 200 mg de Carbidopa était administrée au patient 1h30 avant l'injection du radiotracer. Deux acquisitions ont été réalisées après l'injection :

- un champ dynamique précoce de 20 minutes centré sur la partie supérieure de l'abdomen, réalisé 5 minutes après injection du radiotracer.

- une acquisition statique corps entier (vertex-racine des cuisses) 20 à 30 minutes après l'injection du radiotracer. Cette seconde acquisition est considérée comme l'acquisition « standard » dans la pratique courante.

Si nécessaire, une acquisition supplémentaire était réalisée pour étayer le diagnostic. L'analyse de la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA a été faite par 2 médecins nucléaires, une interne et un médecin sénior. Elle consistait en l'analyse, aux temps précoce et standard :

- qualitative de la TEP, à savoir la visualisation de la tumeur pancréatique, d'une atteinte ganglionnaire et métastatique,

- quantitative, à savoir la mesure des paramètres métaboliques :
  - SUVmax, SUVmean, SUVpic et VTM de la tumeur,
  - SUVmax et SUVmean du parenchyme pancréatique sain,
  - SUVmax et SUVmean hépatique.

### III.3 Analyses statistiques

#### a. Reproductibilité des mesures

Le coefficient de corrélation intra-classe ICC a été calculé pour chaque paramètre métabolique mesuré par les deux médecins nucléaires, afin d'évaluer la reproductibilité inter-observateur de ces mesures. L'ICC était considéré excellent si il était compris entre 0.75 et 1, bon entre 0.6 et 0.74, acceptable entre 0.4 et 0.59, pauvre en dessous de 0.4 (76).

#### b. Comparaisons inter- et intra-groupes

Un t-test a été réalisé à la recherche de différence significative au niveau des paramètres métaboliques mesurés selon le grade de la tumeur, l'extension ganglionnaire, l'extension métastatique, et l'apparition d'une atteinte métastatique post-opératoire. La significativité était définie par un  $p < 0.05$ .

Des courbes ROC concernant les valeurs des paramètres métaboliques ont été réalisées, à la recherche de seuils entre les différents groupes étudiés : grade tumoral (G1 vs G2), extension ganglionnaire et/ou métastatique vs tumeur isolée, évolution métastatique post-opératoire vs absence d'évolutivité.

Un t-test a également été utilisé afin d'évaluer d'éventuelles différences des paramètres métaboliques mesurés au temps précoce et au temps standard.

Un test du  $\chi^2$  a été effectué à la recherche de différence significative entre les sensibilités diagnostiques des imageries métaboliques (Octreoscan<sup>®</sup> et TEP-TDM à la <sup>18</sup>F-FDOPA).

### c. Corrélations

Afin de déterminer si un lien existe entre les paramètres métaboliques et le taux de CgA, le TNM, le grade, le Ki67 et la taille de la tumeur, un test de régression linéaire a été effectué ; à partir du coefficient de Pearson, un  $R^2$  a été extrait. Il démontrait une bonne corrélation s'il était compris entre 0,5 et 1, avec un  $p < 0,05$ .

## IV RÉSULTATS

### IV.1 Patients et tumeurs

Les caractéristiques des patients sont détaillées dans le tableau 3. Vingt-deux patients répondaient aux critères de notre sélection, parmi lesquels 12 hommes et 10 femmes. Leur âge variait entre 33 et 79 ans. La découverte de la tumeur a été fortuite chez 9 patients asymptomatiques et après consultations pour symptômes divers chez les 13 autres patients (7 pour douleurs abdominales, 1 pour diarrhées, 3 pour altération de l'état général, 1 pour décompensation diabétique, 1 pour pancréatite aiguë). Les taux de CgA variaient entre 33 et 1200 $\mu$ g/l (N<102 $\mu$ g/l) ; ils étaient élevés chez 9 patients. Deux des patients avec un taux supérieur à la normal prenaient un traitement par IPP.

L'imagerie initiale ayant permis de révéler la tumeur a été l'échographie chez 4 patients, la TDM chez 14 patients, et l'IRM chez 4 patients. Les tumeurs mesuraient entre 7 et 80mm (moyenne : 27mm, médiane : 23mm). Elles se situaient au niveau de la tête (N=2), de l'isthme (N=3), du corps (N=6), de l'uncus (N=2), ou de la queue du pancréas (N=9). Sur les 4 patients ayant bénéficié d'une échoendoscopie, seule une a rapporté suffisamment de matériels pour poser le diagnostic histologique de TNEP.

Parmi les 5 patients avec atteinte ganglionnaire histologiquement prouvée, 2 avaient été visualisés à l'imagerie conventionnelle (sensibilité 40%, spécificité 88 %, analyse par patient). Les 2 patients présentant des métastases hépatiques lors de la chirurgie avaient été détectés par l'imagerie conventionnelle. Toutefois, deux patients avaient été étiquetés avec atteinte ganglionnaire et deux autres avec métastases hépatiques en imagerie conventionnelle, sans que cela n'ait été mis en évidence à la chirurgie et à l'anatomopathologie.

**Tableau 3.** Caractéristiques des patients.

N°	âge	S	symptômes	CgA	IC				SRS			FDOPA			anatomopathologie					recul	évol M+		
					Init	Loc	T	A	M	T	A	M	EE	P/S	A	M	taille	G	Ki67			T	N
1	70	M	0	99,8	TDM	Tête	-	-	-	-	non	+/+	-	-	10	1	2	1	0	0	10	-	
2	51	M	0	33,8	TDM	Isthme	-	-	+	-	-	oui	+/+	-	-	18	2	3	3	0	0	37	-
3	67	M	DA	65	TDM	Queue	-	-	+	-	-	non	+/+	-	-	43	1	1-2	3	0	0	42	-
4	59	F	DA	524	TDM	Corps	-	-	+	-	-	non	+/+	-	-	55	2	15	3	0	0	38	+
5	79	F	0	287*	IRM	Tête	+	+	+	-	-	oui	+/+	+	-	35	1	2	2	1	0	3	-
6	62	F	0	172	TDM	Uncus	-	-	+	-	-	non	+/+	-	-	20	1	1	1	0	0	37	-
7	50	M	AEG	1120*	TDM	Queue	-	-	+	-	-	non	+/+	+	-	80	2	5	3	0	0	44	-
8	65	M	DA	510	écho	Corps	-	-	+	-	-	oui	+/+	+	-	22	1	2	2	1	0	36	-
9	55	F	DA	80	TDM	Corps	-	-	-	-	-	non	+/+	-	-	20	1	<1	1	0	0	39	-
10	56	M	DA	349	écho	Isthme	-	-	-	-	-	non	-/-	-	-	15	1	2	3	0	0	22	-
11	60	F	0	74,9	IRM	Queue	-	-	+	-	-	non	+/-	-	-	12	1	1	1	0	0	38	-
12	35	F	AEG	1200	écho	Queue	-	+	+	-	+	non	+/+	+	+	60	2	15	3	1	1	36	-
13	47	F	Ddiab	52,8	TDM	Queue	na	+	-	-	-	non	+/+	-	-	17	1	1-2	1	0	0	20	-
14	70	H	0	230	TDM	Queue	-	-	+	-	-	non	+/+	-	-	25	1	2	2	0	0	26	-
15	46	F	0	48,8	écho	Queue	-	-	-	-	-	non	+/-	-	-	10	1	<1	1	0	0	0	-
16	69	F	diarrhées	na	TDM	Queue	-	-	+	-	-	non	+/-	-	-	15	1	1	1	0	0	18	-
17	63	H	0	60	TDM	Corps	-	-	+	-	-	non	+/+	-	-	20	1	1	1	0	0	24	-
18	33	H	DA	75	IRM	Isthme	-	-	-	-	-	oui	+/+	-	+	25	2	4	3	1	1	13	-
19	69	H	AEG	na	TDM	Corps	+	-	+	-	-	non	+/+	-	-	50	2	1-5	3	1	0	8	-
20	63	H	DA	864	TDM	Uncus	+	-	+	-	-	non	+/+	-	-	45	2	10	3	0	0	6	+
21	61	H	PA	63	IRM	Queue	+	-	-	-	-	non	+/+	-	-	20	2	7	1	0	0	6	-
22	67	F	0	92,6	TDM	Corps	-	-	+	-	-	non	+/+	-	-	55	1	1	1	0	0	4	-

\* patients sous IPP

S : sexe, DA : douleurs abdominales, PA : pancréatite aiguë, AEG : altération de l'état général, Ddiab : décompensation diabétique, Init : imagerie ayant initialement localisé la tumeur, T : tumeur, Loc : localisation, na : résultat non communiqué, A : adénopathie, M : métastase hépatique, EE : échoendoscopie, FDOPA : TEP-TDM à la <sup>18</sup>F-FDOPA, P/S : visualisation de la tumeur aux temps précoce (P) et standard (S), N : présence d'une atteinte ganglionnaire, M : présence d'une atteinte métastatique, évol M+ : apparition d'une évolution métastatique en post-opératoire. La taille de la tumeur est donnée en mm, le ki67 en %, et le recul en mois.

Les différents types de chirurgie réalisés consistaient en une pancréatectomie médiane (N=3), une spléno pancréatectomie gauche (N=8), une duodéno pancréatectomie céphalique (N=2), une pancréatectomie gauche (N=8), avec curage ganglionnaire ceoliomésentérique, splénique, lomboaortique, et une énucléation de la lésion (N=1). Une atteinte ganglionnaire a été suspectée lors de la chirurgie chez 4 patients ; 3 sur ces 4 se sont révélées positives à l'histologie.

L'anatomopathologie de la pièce d'exérèse tumorale a classé l'ensemble des tumeurs comme bien différenciées, avec 14 Grade 1 et 8 Grade 2. Les ki67 variaient entre 1% et 15% (moyenne 2,5%) ; 10 tumeurs ont été classées T1, 3 tumeurs T2, et 9 T3. Toutes présentaient une expression de CgA et de synaptophysine. L'anatomopathologie a mis en évidence une

extension ganglionnaire chez 5 patients. Sur les 9 biopsies hépatiques réalisées pour suspicion chirurgicale de métastases hépatiques, deux se sont révélées positives. Deux autres biopsies révélaient des angiomes et une hyperplasie nodulaire focale. Enfin, 5 mettaient en évidence du parenchyme hépatique sain.

La durée moyenne de suivi post-opératoire était de 23 mois (min : 3 mois, max : 44 mois, médiane : 23 mois). Un patient était perdu de vue.

Deux patients initialement non métastatiques ont développé des métastases hépatiques à 3 et 5 mois de la chirurgie. Aucun décès n'est survenu en date des dernières nouvelles.

## VI.2 Imagerie métabolique

La TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA a permis de visualiser la tumeur primitive pancréatique chez 21/22 patients au temps précoce (sensibilité 95%), et 18/22 au temps standard (sensibilité 82%); en comparaison, l'Octreoscan<sup>®</sup> retrouvait la tumeur primitive chez 14/22 patients (sensibilité 64%) (figure 9 et 10). Seule la sensibilité diagnostique de l'acquisition précoce de la TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA était significativement supérieure à celle de l'Octreoscan<sup>®</sup> au test du  $\chi^2$  ( $p=0.02$ ).

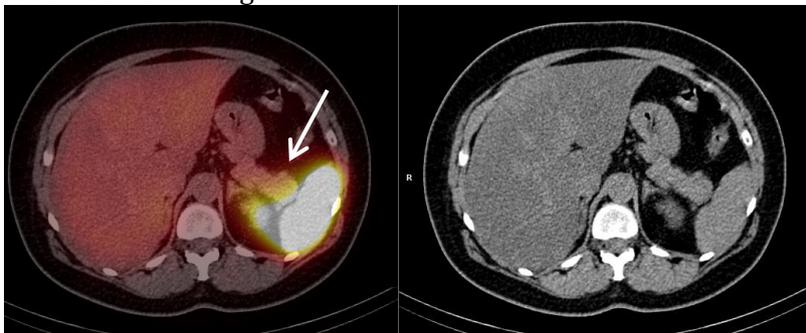
Parmi les 5 patients avec atteinte ganglionnaire histologiquement prouvée, 3 avaient été visualisés à la TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA (sensibilité 60%, spécificité 94%). L'Octreoscan<sup>®</sup> n'a détecté aucun patient avec atteinte ganglionnaire. Les 2 patients présentant des métastases hépatiques lors de la chirurgie avaient été détectés par la TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA.

**Figure 9.** Imageries morphologiques et métaboliques préchirurgicales d'un patient avec TNEP de la queue du pancréas (patient n°13), avec lésion visible à l'IRM et aux temps précoce et standard de la TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, mais non visible sur l'Octréoscan® (flèches blanches).

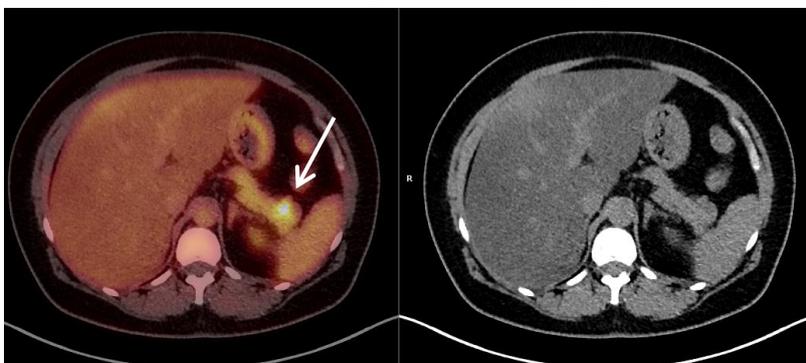
**A :** IRM positive, séquences T1, T2, T2 FS.



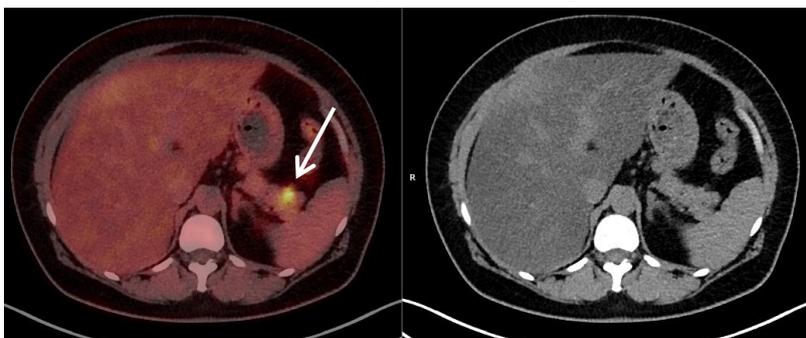
**B :** Octréoscan® négatif.



**C :** TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, positive au temps précoce.

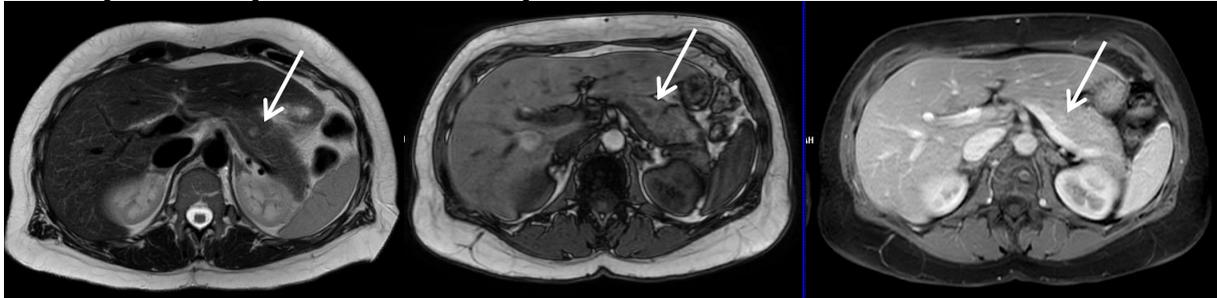


**D :** TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, positive au temps standard.

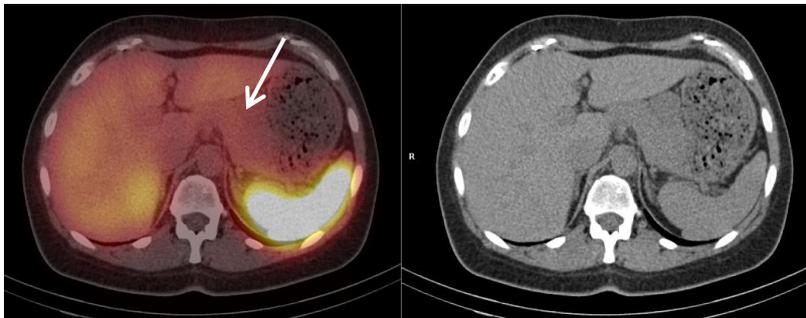


**Figure 10.** Imageries morphologiques et métaboliques préchirurgicales d'un patient avec TNEP de la queue du pancréas (patient n°15), avec lésion visible uniquement à l'IRM et au temps précoce de la TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA. La lésion n'était pas détectée à l'Octréoscan® et au temps standard de la TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA (flèches blanches).

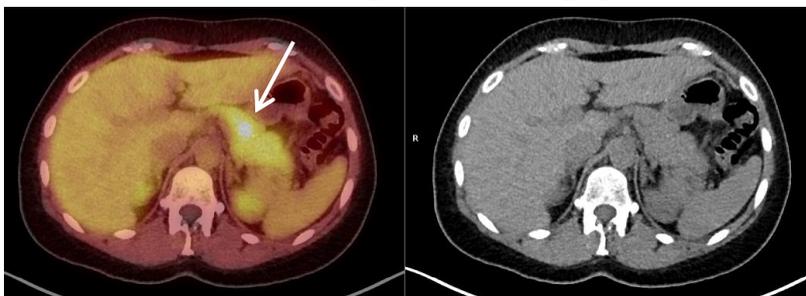
**A :** IRM positive, séquences T2, DIXON et portal.



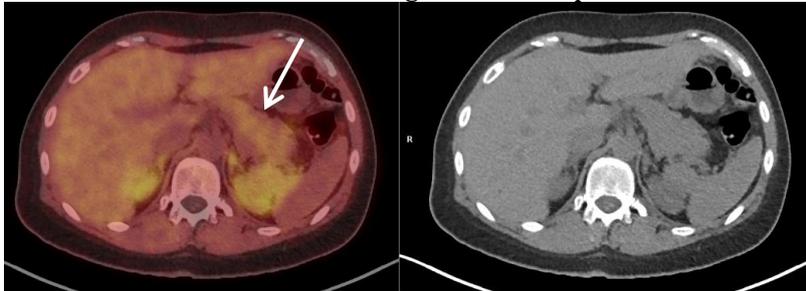
**B :** Octréoscan® négatif.



**C :** TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, positive au temps précoce.



**D :** TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, négative au temps standard.



## IV.3 Paramètres métaboliques tomographiques

### a. Reproductibilité des mesures

Les SUVmax, SUVpic, SUVmean et VTM de la tumeur s'avèrent très reproductibles entre les observateurs, au temps précoce (ICC respectifs 0.99, 0.99, 0.98 et 0.99) et au temps standard de l'examen (ICC 1.0, 1.0, 1.0 et 0.98).

Au niveau hépatique, les SUVmax sont plus reproductibles au temps précoce qu'au temps standard (ICC 0.97 et 0.87) ; les SUVmean hépatiques restent reproductibles quel que soit le temps (ICC 0.94 et 0.98).

Les SUVmax et SUVmean du parenchyme pancréatique sain apparaissent comme étant les moins reproductibles (ICC 0.78 et 0.57 au temps précoce, 0.77 et 0.84 au temps standard).

**Tableau 4.** Valeurs de l'observateur 1 et reproductibilité inter-observateur des paramètres métaboliques mesurés sur la tumeur, le foie, le pancréas sain.

paramètres métaboliques	Moyenne P/S	Médiane P/S	Min P/S	Max P/S	ET P/S	Repro P/S
Tumeur						
SUVmax	12,7/12,8	11,0/8,3	2,9/1,9	27,0/40,0	7,0/10,3	0,99/1,00
SUVpic	10,0/9,2	8,6/6,4	2,7/1,5	22,5/26,2	5,3/7,3	0,99/1,00
SUVmean	7,8/7,6	7,0/5,0	1,8/1,2	17,0/22,3	3,9/5,9	0,98/1,00
VTM	9,9/7,3	4,2/3,5	2,0/1,1	46,4/24,0	11,2/7,6	0,99/0,98
Foie						
SUVmax	4,4/3,5	4,5/3,6	2,4/2,5	5,8/4,2	0,8/0,5	0,97/0,87
SUVmean	4,1/2,8	4,1/2,9	2,8/2,0	5,0/3,4	0,6/0,4	0,94/0,98
Pancréas sain						
SUVmax	4,4/2,7	4,2/2,6	2,8/2,0	6,3/4,2	1,0/0,5	0,78/0,77
SUVmean	3,5/1,9	3,5/1,9	2,1/1,3	5,8/3,2	0,9/0,4	0,57/0,84

P : temps précoce, S : temps standard, ET : Ecart-Type, Repro : Reproductibilité.

## b. Comparaison inter- et intra-groupes

### *SUV*

Les valeurs de SUVmax, SUVpic et SUVmean de la tumeur étaient significativement supérieures chez les patients avec atteinte ganglionnaire et/ou métastatique, au temps précoce comme au temps standard. L'utilisation des courbes ROC sur les valeurs quantitatives tumorales a permis de séparer les patients avec tumeurs isolées des patients avec atteinte ganglionnaire et/ou métastatiques, avec un seuil de SUVmax de 13,7 au temps précoce (sensibilité 100%, spécificité 76,5%,  $p < 0,05$ ) et 12,2 au temps standard (sensibilité 100%, spécificité 82,4%,  $p < 0,05$ ). Pour la SUVpic et la SUVmean, ce seuil était de 10,6 et 8,9 respectivement au temps précoce (sensibilité 100%, spécificité 76,5%,  $p < 0,05$ ), 8,2 et 7,1 respectivement au temps standard (sensibilité 100%, spécificité 82,4%,  $p < 0,05$ ) (tableau 5).

**Tableau 5.** Valeurs moyennes des paramètres métaboliques tumoraux (SUVmax, SUVpic et SUVmean aux temps précoce et standard) selon l'extension tumorale (tumeur isolée vs atteinte ganglionnaire et/ou métastatique) et valeurs des seuils permettant de séparer les deux groupes.

	<b>N0</b>	<b>N-M +</b>	<b>p</b>	<b>seuil</b>	<b>sensibilité en %</b>	<b>spécificité en %</b>
SUVmax P/S	10,3/9,4	20,8/24,3	0,002/0,002	13,7/12,2	100/100	76,5/82,4
SUVpic P/S	8/6,6	16,5/18,1	0,003/0,005	10,6/8,2	100/100	76,5/82,4
SUVmean P/S	6,5/5,6	12,4/14,3	0,003/0,003	8,9/7,1	100/100	76,5/82,4

P : temps précoce, S : temps standard, N0 : tumeur isolée, N-M+ : atteinte ganglionnaire et/ou métastatique.

Egalement, la SUVmax et la SUVpic de la tumeur au temps précoce étaient significativement supérieures lorsque le grade de la tumeur était  $>1$ , avec un seuil de 9,3 et 8,6, mais une faible spécificité (sensibilité 87,5%, spécificité 64 et 71%,  $p < 0,05$ ) (tableau 6).

**Tableau 6.** Valeurs moyennes des SUVmax, SUVpic et VTM tumoraux au temps précoce selon le grade tumoral et valeurs des seuils permettant de séparer les deux groupes.

	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>p</b>	<b>seuil</b>	<b>sensibilité en %</b>	<b>spécificité en %</b>
SUVmax	11,2	15,9	0,04	9,3	87,5	64,3
SUVpic	8,8	12,5	0,04	8,6	87,5	71,4
VTM	5,7	17	0,04	5,4	75	76,9

Au temps standard, la SUVmax et la SUVmean étaient significativement inférieures en cas d'évolution métastatique post-opératoire, avec un seuil de 9,6 et 5,4 mais une faible spécificité (sensibilité 100%, spécificité 50%,  $p < 0.05$ ).

**Tableau 7.** Valeurs moyennes des SUVmax, SUVmean et VTM tumoraux au temps standard selon l'évolution post-opératoire (stabilité vs apparition d'une atteinte métastatique hépatique) et valeurs des seuils permettant de séparer les deux groupes.

	<b>stabilité</b>	<b>évolution M+</b>	<b>p</b>	<b>seuil</b>	<b>sensibilité en %</b>	<b>spécificité en %</b>
SUVmax	13,2	8,3	0,04	9,6	100	50
SUVmean	7,8	5	0,03	5,4	100	50
VTM	5,7	22	0,01	15,6	100	89,5

évolution M+ : apparition d'une évolution métastatique en post-opératoire.

## *VTM*

Le VTM mesuré au temps précoce était significativement supérieur devant un grade tumoral  $>1$ , avec un seuil entre le G1 et le G2 défini à 5,4 (sensibilité 75%, spécificité 76%,  $p < 0,05$ ) (tableau 6). Aucun patient de notre population n'avait de tumeur G3 ou de carcinome neuroendocrine.

Le VTM du temps standard était significativement supérieur en cas d'évolution métastatique post-opératoire, avec un seuil de 15,6 (sensibilité 100%, spécificité 89%,  $p < 0.05$ ) (tableau 7).

## *Cinétique d'évolution des mesures*

Malgré la décroissance de la SUVmax entre le temps précoce et le temps standard, aucune différence significative entre les mesures des deux temps n'a été mise en évidence. Pour la SUVpic et la SUVmean, on note une sensible stabilité des mesures (en moyenne, croissance dans le temps de 1,08% et 1,04% respectivement, p=NS).

### **c. Corrélations**

Peu de corrélation ont été mises en évidence entre les paramètres métaboliques et le taux de CgA, le TNM, le ki67 et la taille de la tumeur. Le VTM du temps précoce apparaît corrélé au taux de CgA, avec un  $R^2 = 0.52$  ( $p=0.0005$ ). Le VTM était également corrélé à la taille de la tumeur :  $R^2=0,7$  au temps précoce et 0,45 au temps standard.

## V DISCUSSION

### Performances diagnostiques

Nous avons pu démontrer les bonnes performances de la TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA dans le diagnostic initial des TNEP NF (sensibilité 95%). Ces performances étaient nettement supérieures à celles de l'Octreoscan<sup>®</sup> (64%). De même, la TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA a détecté les deux patients avec atteintes métastatiques hépatiques.

Peu d'études existent dans la littérature concernant l'évaluation des TNEP NF par TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA. En effet, la plupart des études concernent les TNE GEP, peu sont spécifiquement orientées vers les TNEP, encore moins vers les TNEP NF. Seules les études de Helali, Koopmans, Ambrosini et Haug portaient spécifiquement sur les TNEP (57,77,78).

Il s'avère que nos résultats sont en bonne concordance avec ces quelques études (tableau 8). En effet, sur les 16 patients avec diagnostic histologique de TNEP NF dans l'étude de Helali et al, 14 avaient été détectés par la TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA avec prémédication par Carbidopa (sensibilité 87,5%) et 5 par la SRS (sensibilité 31%) (19). Dans l'étude de Koopmans qui portait sur 23 patients avec TNEP, la TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA avec prémédication par Carbidopa avait une sensibilité de 89% pour le diagnostic de TNEP, et la SRS 78% (78,79). Sur les 5 patients avec TNEP de l'étude de Haug et al, la TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA et la SR-TEP au  $^{68}\text{Ga}$  étaient positives chez 3/5 patients (sensibilité 60%) (57). Dans l'étude d'Ambrosini et al, sur les 8 patients avec TNEP, 5 étaient détectés par TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA (sensibilité 62,5%), vs 8 pour la SR-TEP au  $^{68}\text{Ga}$  (80). Dans ces trois dernières études, il n'était pas précisé si les tumeurs étaient fonctionnelles ou non. Les études de Haug et Ambrosini possédaient les moins bonnes sensibilités diagnostiques (60 et 62,5%) ; il s'avère que dans ces deux études, il n'était pas administré de prémédication par Carbidopa. Une étude plus ancienne de Montravers démontrait une supériorité de la SRS par rapport à la

TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA dans le diagnostic de TNE bien différenciées chez 33 patients, mais l'origine des TNE n'était pas explicitée (sensibilité 75% vs 25%) (53). Cette étude, de plus réalisée sans prémédication par Carbidopa, est difficilement comparable à la nôtre. Dans l'étude de Putzer chez 15 patients avec TNE, 7 étaient détectés par la TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA et par la SR-TEP au  $^{68}\text{Ga}$ . Cette étude possédait 4 TNEP, mais il n'était pas précisé la positivité des imageries selon l'origine des tumeurs (81).

**Tableau 8.** Etudes portant sur le diagnostic des TNEP en TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA.

auteur	date	Nombre patients		sensibilité diagnostique (%)	Carbidopa
		TNEP	total		
Koopmans	2008	23	47	89	oui
Ambrosini	2008	8	13	62,5	non
Haug	2009	5	25	60	non
Helali	2016	16	22	87,5	oui
Thèse Montaz-Rosset	2018	22	22	95	oui

Concernant le patient faux négatif de la TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA dans notre étude, aucune caractéristique singulière concernant sa tumeur et son expression n'a été mise en évidence pour expliquer cette négativité. Son taux de CgA était au-dessus de la norme, et au-dessus de la moyenne de notre population ; la taille de sa tumeur (30mm de grand diamètre à l'anatomopathologie) se situait dans la parfaite moyenne de notre population (30,5mm), et ne présentait pas de composante kystique ; son ki67 de 2% était un peu inférieur à la moyenne, mais situé à la parfaite médiane de notre population (min=1, max=15, moyenne=3,8). En revanche concernant les 4 patients faux négatif au temps standard de la TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA et les 7 à l'Octreoscan<sup>®</sup>, la taille de leur tumeur était en moyenne inférieure à la moyenne de notre population (respectivement 13 et 15,6mm pour une moyenne de 30,5mm dans notre population).

Concernant l'extension ganglionnaire, la sensibilité de la TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA était de 60%. L'un des patients avec atteinte ganglionnaire n'avait été détecté par aucune imagerie (ni en TDM ni en TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA), et n'avait pas non plus été suspecté lors la chirurgie. Les adénopathies de ce patient se situaient le long de sa tumeur, et étaient difficilement individualisables en dehors d'une fine analyse anatomopathologique. Les conséquences cliniques de cette négativité à l'imagerie et à la chirurgie étaient limitées, les adénopathies ayant été retirées avec l'exérèse de la pièce tumorale.

Dans l'étude de Becherer et al, la TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA possédait de très bonnes performances diagnostiques pour la détection des lésions osseuses (sensibilité 100%, spécificité 91%) secondaires à des TNEs (tout genre confondu), nettement supérieure à celles de la TDM (sensibilité 60%) (82). Cette étude portait sur des TNEs tout genre confondu (pancréas, poumon, estomac, iléum, rectum...).

D'autres traceurs sont à l'étude, comme le  $^{11}\text{C}$ -5-HTP (HydroxyTryptophane). Dans une étude de Koopmans et al, il présentait une sensibilité de 100% pour la détection des TNEP chez 23 patients. Dans l'étude d'Ahlströhm, les TEP à la  $^{11}\text{C}$ -5-HTP et à la  $^{11}\text{C}$ -L-DOPA présentaient une sensibilité diagnostique faible mais équivalente chez 6 patients avec TNEP NF (50%) (83). Ce traceur ne peut encore être utilisé en routine clinique, de par sa synthèse difficile (79). De plus, une étude pré-clinique chez des souris retrouve une intensité de fixation inférieure du  $^{11}\text{C}$ -5-HTP par rapport à celle de la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA dans les TNEP (84).

## Protocole d'acquisition des images TEP-TDM

Dans notre étude les acquisitions précoces avaient de meilleures performances diagnostiques pour l'identification de la tumeur que les acquisitions standards (sensibilité 95% vs 82%), sans pour autant que cette supériorité ne soit significative. Par ailleurs, les mesures des paramètres métaboliques ne présentaient pas de différence significative entre le

temps précoce et le temps standard. Une étude d'Imperiale et al en 2014 qui portait sur 11 patients avec insulinome retrouvait également une meilleure sensibilité pour le diagnostic de la tumeur au temps précoce de la TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA (71). En effet, 8 insulinomes étaient détectés au temps précoce, contre 5 au temps standard.

Les acquisitions précoces réalisées dans notre centre comportaient un seul champ centré sur le pancréas, aussi les performances diagnostiques concernant l'extension ganglionnaire à distance et métastatique n'étaient pas évaluables au temps précoce. Il serait potentiellement intéressant de réaliser une acquisition corps entier précoce (vertex-racine des cuisses) afin de comparer les performances diagnostiques des deux temps pour l'extension ganglionnaire à distance et métastatique, et s'assurer de l'intérêt des acquisitions considérées pour l'instant comme standard.

## Paramètres métaboliques tomographiques

Les paramètres métaboliques de la tumeur et du foie étaient très reproductibles, au temps précoce comme au temps standard, avec des ICC tous supérieurs à 0,87. En revanche les mesures effectuées sur le pancréas sain étaient peu reproductibles. Une explication pourrait être la relative hétérogénéité morphologique et de fixation de ce parenchyme. Pour pallier cela, une standardisation de la prise de mesure sur le pancréas sain devrait être mise en place, notamment à distance de l'élimination biliaire. Pour le moment, l'utilisation du parenchyme hépatique pour la normalisation des SUV tumorales semble plus adaptée d'un point de vue clinique que le parenchyme pancréatique sain.

Nous avons mis en évidence des valeurs de SUV tumorales (max, pic et mean) significativement supérieures chez les patients avec atteinte ganglionnaire et/ou métastatique, avec des seuils de SUV permettant de séparer les deux groupes de patients (tumeur isolée vs atteinte ganglionnaire et/ou métastatique). Ces seuils pourraient s'avérer utiles en cas de doute

sur la fixation d'une formation ganglionnaire ou d'un organe potentiellement atteint, en ajoutant un argument pour la probabilité supérieure d'une atteinte secondaire, ou au contraire, inférieure si les seuils de fixation de la tumeur se situent au-dessous des seuils suspects.

Le VTM et la SUVmax de la tumeur présentaient des valeurs significativement supérieures chez les patients avec un grade tumoral >1, tandis qu'en cas d'évolution métastatique post-opératoire, le VTM était significativement supérieur mais la SUVmax significativement inférieure, de manière sensible et spécifique. Le VTM apparaissait de plus corrélé à la taille de la tumeur. Ces paramètres métaboliques se présentent comme des marqueurs pronostiques d'agressivité, et pourraient être utilisés pour rapprocher le suivi post-opératoire de ces patients à risque, afin de détecter au plus tôt les évolutions péjoratives. De manière similaire, l'étude de Satho et al réalisée sur 62 patients avec TNEP évaluées par TEP-TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG avaient également mis en évidence des VTM supérieurs chez les patients avec un grade tumoral plus élevé, et concluaient que les paramètres volumétriques peuvent être utiles pour détecter des TNEP de grade élevé avec un potentiel malin supérieur (85). L'étude de Garin et al chez 38 patients avec TNE métastatiques (dont 9 TNEP) retrouvait des valeurs de SUV supérieures sur les TEP-TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG en cas de progression précoce de la maladie (dans les 6 mois), avec un seuil fixé à 4,5 (86) ; cette différenciation n'était pas retrouvée dans l'étude de Sharma et al chez 37 patients avec TNE dont 10 TNEP (87). Il est connu que les tumeurs moins différenciées sont de plus mauvais pronostic, or ces tumeurs fixent moins la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, et plus le  $^{18}\text{F}$ -FDG (86–88). La fixation moindre en  $^{18}\text{F}$ -FDOPA et supérieure en  $^{18}\text{F}$ -FDG prédit parfois la progression précoce dans les études citées, mais pourraient également prédire la différenciation. Notre étude ne comportant pas de tumeur peu différenciée, nous ne pouvons conclure sur ce point. Par ailleurs concernant la SR-TEP au  $^{68}\text{Ga}$ , il n'était pas retrouvé de différence significative des valeurs de SUVmax tumorales selon le grade tumoral dans l'étude de Campana chez 47 patients avec TNE dont 23 TNEP

(89) ou selon la progression de la maladie dans l'étude de Sharma et al chez 37 patients avec TNE dont 10 avec TNEP (87) ; cette modalité semble donc moins intéressante en terme de pronostic pour les TNEP.

## Suivi

Deux patients ont développé des métastases hépatiques en post-opératoire à 3 et 5 mois de la chirurgie. Ces métastases n'étaient pas présentes lors de la chirurgie, ni sur les imageries pré-chirurgicales (TEP-TDM à la <sup>18</sup>F-FDOPA et imagerie conventionnelle). Il faut noter que le nombre de métastases hépatiques visualisé au cours de la chirurgie est souvent plus élevé que le bilan initial ne le prévoyait. En effet dans l'étude d'Elias et al chez 47 patients ayant bénéficié d'une hépatectomie pour métastases de TNE bien différenciées, lorsque la SRS montrait une métastase hépatique, la TDM en trouvait 2, le chirurgien 2,5 au cours de la chirurgie, et l'histologie 3. Une chirurgie programmée pour être complète (R0) ne l'était que dans 57% des cas, mais permettait tout de même de réséquer au moins 95% de la maladie métastatique (33). Même si la chirurgie paraît complète, la moitié des métastases hépatiques est indétectable en préopératoire. Des micrométastases peuvent persister dans le foie restant, et sont à l'origine de 70% de rechute à 10 ans de l'hépatectomie (34).

On peut également noter que ces 2 patients évolutifs possédaient des facteurs considérés comme de mauvais pronostic, à savoir un ki67 particulièrement élevé par rapport à notre population de patients (10% et 15% pour une moyenne de 2,5% dans notre population), qui classait leur tumeur en Grade 2, et la taille de leur tumeur : 45 mm et 55 mm de grand axe, pour une moyenne de 27 mm et une médiane de 23 mm dans notre population, les classant en T3 de la dernière classification TNM. Aucun ne présentait d'atteinte ganglionnaire.

Actuellement le suivi post-opératoire recommandé par les référentiels se base entre autre sur un dosage de CgA entre 3 et 6 mois après la chirurgie (7,10,22). Selon une étude de

Tseng et al, le taux de CgA est fiable pour le suivi seulement s'il était élevé en pré-opératoire, ce qui était le cas chez nos deux patients (524 et 864ng/ml) (90). Pourtant, seul l'un présentait un taux de CgA augmenté lors de la découverte des métastases hépatiques en post-opératoire (1320ng/ml contre 524 en pré-opératoire). Certaines études démontrent l'absence d'intérêt d'un suivi par CgA (11). Aussi, chez ce profil de patients avec des facteurs de mauvais pronostic, il serait intéressant de rapprocher le suivi post-opératoire, en discutant notamment d'un suivi précoce par imagerie morphologique mais également métabolique.

## VI CONCLUSION

La TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA avec prémédication par Carbidopa présente une sensibilité élevée dans la prise en charge diagnostique pré-chirurgicale des patients avec TNEP non fonctionnelle, pour la détection de la tumeur primitive et pour le bilan d'extension loco-régionale et à distance. En l'absence de disponibilité de la TEP-TDM aux récepteurs de la somatostatine, la TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA est une alternative diagnostique valide. De plus, les paramètres métaboliques testés lors de notre étude, comme les SUV et le VTM tumoraux, pourront bien se prêter à une utilisation clinique en routine pour l'évaluation de l'efficacité du traitement (analogues non marqués de la somatostatine, thérapie ciblée, etc.) lors du suivi longitudinal des patients avec TNEP.

Une étude comparant les critères morphologiques standards (RECIST) et les paramètres métaboliques mesurés lors de la TEP-TDM sera menée par la suite, afin d'optimiser le suivi des patients avec TNEP inopérables et présentant une maladie métastatique évolutive.

VU  
Strasbourg, le 13 juillet 2018  
Le président du Jury de Thèse  
Professeur Izzie Jacques NAMER

VU et approuvé  
Strasbourg, le 13 juillet 2018  
Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg  
Professeur Jean SIBILIA



## REFERENCES

1. Deroose CM, Hindie E, Kebebew E, Goichot B, Pacak K, Taieb D, et al. Molecular Imaging of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Current Status and Future Directions. *J Nucl Med.* 1 déc 2016;57(12):1949- 56.
2. Montuenga LM, Guembe L, Burrell MA, Bodegas ME, Calvo A, Sola JJ, et al. The diffuse endocrine system: from embryogenesis to carcinogenesis. *Prog Histochem Cytochem.* 2003;38(2):155- 272.
3. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* janv 2008;9(1):61 - 72.
4. Fraenkel M, Kim MK, Faggiano A, Valk GD. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* déc 2012;26(6):691 - 703.
5. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The Epidemiology of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* mars 2011;40(1):1- 18.
6. Kimura W, Kuroda A, Morioka Y. Clinical pathology of endocrine tumors of the pancreas. Analysis of autopsy cases. *Dig Dis Sci.* juill 1991;36(7):933- 42.
7. Baudin E, Ducreux M. Tumeurs endocrines thoraciques et digestives.
8. Stridsberg M, Eriksson B, Fellström B, Kristiansson G, Tiensuu Janson E. Measurements of chromogranin B can serve as a complement to chromogranin A. *Regul Pept.* mars 2007;139(1- 3):80- 3.
9. Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M, Ropers J, Comoy E, Sabourin JC, et al. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. *Br J Cancer.* oct 1998;78(8):1102- 7.
10. Nehar D, Lombard-Bohas C, Olivieri S, Claustrat B, Chayvialle J-A, Penes M-C, et al. Interest of Chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* mai 2004;60(5):644- 52.

11. Vezzosi D, Walter T, Laplanche A, Raoul JL, Dromain C, Ruszniewski P, et al. Chromogranin A measurement in metastatic well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: screening for false positives and a prospective follow-up study. *Int J Biol Markers*. juin 2011;26(2):94- 101.
12. Langer P, Wild A, Hall A, Celik I, Rothmund M, Bartsch DK. Prevalence of multiple endocrine neoplasia type 1 in young patients with apparently sporadic primary hyperparathyroidism or pancreaticoduodenal endocrine tumours. *Br J Surg*. déc 2003;90(12):1599- 603.
13. Thomas-Marques L, Murat A, Delemer B, Penfornis A, Cardot-Bauters C, Baudin E, et al. Prospective Endoscopic Ultrasonographic Evaluation of the Frequency of Nonfunctioning Pancreaticoduodenal Endocrine Tumors in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Am J Gastroenterol*. févr 2006;101(2):266- 73.
14. Rodallec M, Vilgrain V, Couvelard A, Rufat P, O'Toole D, Barrau V, et al. Endocrine Pancreatic Tumours and Helical CT: Contrast Enhancement Is Correlated with Microvascular Density, Histoprostic Factors and Survival. *Pancreatol*. avr 2006;6(1- 2):77- 85.
15. Dromain C, Déandréis D, Scoazec J-Y, Goere D, Ducreux M, Baudin E, et al. Imaging of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Diagn Interv Imaging*. déc 2016;97(12):1241- 57.
16. Kamata K, Kitano M, Omoto S, Kadosaka K, Miyata T, Minaga K, et al. New endoscopic ultrasonography techniques for pancreaticobiliary diseases. *Ultrason Seoul Korea*. juill 2016;35(3):169- 79.
17. Bombardieri E, Ambrosini V, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Del Vecchio S, et al. <sup>111</sup>In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juill 2010;37(7):1441- 8.
18. Ruszniewski P, Courbon F, Lebtahi R, Giammarile F, Lombard-Bohas C, Ansquer C, et al. <sup>177</sup>Lu-Dotatate améliore significativement la survie sans progression des patients atteints de tumeurs neuroendocrines métastatiques progressives de l'intestin moyen : résultats de l'essai de phase III NETTER-1. *Ann Endocrinol*. sept 2016;77(4):257- 8.

19. Helali M, Addeo P, Heimburger C, Detour J, Goichot B, Bachellier P, et al. Carbidopa-assisted 18F-fluorodihydroxyphenylalanine PET/CT for the localization and staging of non-functioning neuroendocrine pancreatic tumors. *Ann Nucl Med.* nov 2016;30(9):659- 68.
20. Al-Ibraheem A, Bundschuh RA, Notni J, Buck A, Winter A, Wester H-J, et al. Focal uptake of 68Ga-DOTATOC in the pancreas: pathological or physiological correlate in patients with neuroendocrine tumours? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* nov 2011;38(11):2005- 13.
21. Ito T, Jensen RT. Molecular imaging in neuroendocrine tumors: recent advances, controversies, unresolved issues, and roles in management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* nov 2016;1.
22. Cadiot G, Baudin E, Coriat R, Couvelard A, de Mestier, L, Dromain C, Gaujoux S, Gincul R, Lepage C, Lombard-Bohas C, Poncet G, Roquin, G, Ruzniewski P, Smith D, Walter T. Tumeurs neuro-endocrines. 12 oct 2017;
23. Balogova S, Talbot J-N, Nataf V, Michaud L, Huchet V, Kerrou K, et al. 18F-Fluorodihydroxyphenylalanine vs other radiopharmaceuticals for imaging neuroendocrine tumours according to their type. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* juin 2013;40(6):943- 66.
24. Coriat R, Walter T, Terris B, Couvelard A, Ruzniewski P. Gastroenteropancreatic Well-Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors: Review and Position Statement. *The Oncologist.* oct 2016;21(10):1191- 9.
25. Rindi G. The ENETS guidelines: the new TNM classification system. *Tumori.* oct 2010;96(5):806- 9.
26. Panzuto F, Merola E, Rinzivillo M, Partelli S, Campana D, Iannicelli E, et al. Advanced Digestive Neuroendocrine Tumors: Metastatic Pattern Is an Independent Factor Affecting Clinical Outcome. *Pancreas.* mars 2014;43(2):212- 8.
27. Panzuto F, Boninsegna L, Fazio N, Campana D, Pia Brizzi M, Capurso G, et al. Metastatic and Locally Advanced Pancreatic Endocrine Carcinomas: Analysis of Factors Associated With Disease Progression. *J Clin Oncol.* 10 juin 2011;29(17):2372- 7.

28. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One Hundred Years After « Carcinoid »: Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. *J Clin Oncol*. 20 juin 2008;26(18):3063- 72.
29. Gaujoux S, Partelli S, Maire F, D'Onofrio M, Larroque B, Tamburrino D, et al. Observational Study of Natural History of Small Sporadic Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. déc 2013;98(12):4784- 9.
30. Hill JS, McPhee JT, McDade TP, Zhou Z, Sullivan ME, Whalen GF, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: The impact of surgical resection on survival. *Cancer*. 15 févr 2009;115(4):741- 51.
31. Fendrich V, Langer P, Celik I, Bartsch DK, Zielke A, Ramaswamy A, et al. An Aggressive Surgical Approach Leads to Long-term Survival in Patients With Pancreatic Endocrine Tumors: *Ann Surg*. déc 2006;244(6):845- 53.
32. Gomez-Rivera F, Stewart AE, Arnoletti JP, Vickers S, Bland KI, Heslin MJ. Surgical treatment of pancreatic endocrine neoplasms. *Am J Surg*. avr 2007;193(4):460- 5.
33. Elias D, Lasser P, Ducreux M, Duvillard P, Ouellet J-F, Dromain C, et al. Liver resection (and associated extrahepatic resections) for metastatic well-differentiated endocrine tumors: a 15-year single center prospective study. *Surgery*. avr 2003;133(4):375- 82.
34. Elias D, Lefevre JH, Duvillard P, Goéré D, Dromain C, Dumont F, et al. Hepatic Metastases From Neuroendocrine Tumors With a « Thin Slice » Pathological Examination: They are Many More Than You Think .... *Ann Surg*. févr 2010;251(2):307- 10.
35. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, Saltz L, Jarnagin W, Fong Y, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg*. avr 2000;190(4):432- 45.
36. Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, Rilling WS, Quebbeman EJ, Wilson SD, et al. Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressive management improve survival? *Ann Surg*. mai 2005;241(5):776-783; discussion 783-785.

37. Harring TR, Nguyen NTN, Goss JA, O'Mahony CA. Treatment of Liver Metastases in Patients with Neuroendocrine Tumors: A Comprehensive Review. *Int J Hepatol.* 2011;2011:1- 11.
38. Yuan C, Wang J, Xiu D, Tao M, Ma Z, Jiang B, et al. Meta-analysis of Liver Resection Versus Nonsurgical Treatments for Pancreatic Neuroendocrine Tumors with Liver Metastases. *Ann Surg Oncol.* janv 2016;23(1):244- 9.
39. Helali M. TEP/TDM à la 18F-FDOPA avec prémédication par Carbidopa dans le diagnostic et le bilan d'extension des tumeurs neuroendocrines pancréatiques non fonctionnelles. Strasbourg; 2016.
40. Chan JA, Blaszkowsky L, Stuart K, Zhu AX, Allen J, Wadlow R, et al. A prospective, phase 1/2 study of everolimus and temozolomide in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumor: Everolimus, Temozolomide in Pancreatic NET. *Cancer.* 1 sept 2013;119(17):3212- 8.
41. Oberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 1 oct 2012;23(suppl 7):vii124-vii130.
42. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 17 juill 2014;371(3):224- 33.
43. Rinke A, Müller H-H, Schade-Brittinger C, Klose K-J, Barth P, Wied M, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group. *J Clin Oncol.* oct 2009;27(28):4656- 63.
44. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. Tumeurs neuroendocrines digestives. 2017.

45. Fjällskog M-L, Hessman O, Eriksson B, Tiensuu Janson E. Upregulated expression of PDGF receptor beta in endocrine pancreatic tumors and metastases compared to normal endocrine pancreas. *Acta Oncol.* janv 2007;46(6):741 - 6.
46. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 10 févr 2011;364(6):501- 13.
47. von Wichert G, Jehle PM, Hoeflich A, Koschnick S, Dralle H, Wolf E, et al. Insulin-like growth factor-I is an autocrine regulator of chromogranin A secretion and growth in human neuroendocrine tumor cells. *Cancer Res.* 15 août 2000;60(16):4573 - 81.
48. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 10 févr 2011;364(6):514- 23.
49. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin–Doxorubicin, Streptozocin–Fluorouracil, or Chlorozotocin in the Treatment of Advanced Islet-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 20 févr 1992;326(8):519- 23.
50. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen D-T, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer.* 15 janv 2011;117(2):268 - 75.
51. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, et al. Fluorouracil, Doxorubicin, and Streptozocin in the Treatment of Patients With Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Endocrine Carcinomas. *J Clin Oncol.* déc 2004;22(23):4762 - 71.
52. Dussol A-S, Joly M-O, Vercherat C, Forestier J, Hervieu V, Scoazec J-Y, et al. Gemcitabine and oxaliplatin or alkylating agents for neuroendocrine tumors: Comparison of efficacy and search for predictive factors guiding treatment choice: GEMOX or Alkylating Agents for NETs? *Cancer.* 1 oct 2015;121(19):3428 - 34.
53. Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Ruzniewski P, de Beco V, Aide N, et al. Can fluorodihydroxyphenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumors? *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* sept 2006;47(9):1455- 62.

54. Montravers F, Kerrou K, Nataf V, Huchet V, Lotz J-P, Ruszniewski P, et al. Impact of Fluorodihydroxyphenylalanine-(18F) Positron Emission Tomography on Management of Adult Patients with Documented or Occult Digestive Endocrine Tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2009;94(4):1295- 301.
55. Imperiale A, Rust E, Gabriel S, Detour J, Goichot B, Duclos B, et al. 18F-fluorodihydroxyphenylalanine PET/CT in patients with neuroendocrine tumors of unknown origin: relation to tumor origin and differentiation. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* mars 2014;55(3):367- 72.
56. Koopmans KP, de Vries EG, Kema IP, Elsinga PH, Neels OC, Sluiter WJ, et al. Staging of carcinoid tumours with 18F-DOPA PET: a prospective, diagnostic accuracy study. *Lancet Oncol.* sept 2006;7(9):728- 34.
57. Haug A, Auernhammer CJ, Wängler B, Tiling R, Schmidt G, Göke B, et al. Intraindividual comparison of 68Ga-DOTA-TATE and 18F-DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* mai 2009;36(5):765- 70.
58. Ambrosini V, Tomassetti P, Castellucci P, Campana D, Montini G, Rubello D, et al. Comparison between 68Ga-DOTA-NOC and 18F-DOPA PET for the detection of gastro-entero-pancreatic and lung neuro-endocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* août 2008;35(8):1431- 8.
59. Koopmans KP, Neels ON, Kema IP, Elsinga PH, Links TP, de Vries EGE, et al. Molecular imaging in neuroendocrine tumors: Molecular uptake mechanisms and clinical results. *Crit Rev Oncol Hematol.* sept 2009;71(3):199- 213.
60. Santhanam P, Taïeb D. Role of <sup>18</sup>F-FDOPA PET/CT imaging in endocrinology. *Clin Endocrinol (Oxf).* déc 2014;81(6):789- 98.
61. Baylin SB, Abeloff MD, Goodwin G, Carney DN, Gazdar AF. Activities of L-dopa decarboxylase and diamine oxidase (histaminase) in human lung cancers and decarboxylase as a marker for small (oat) cell cancer in cell culture. *Cancer Res.* juin 1980;40(6):1990- 4.

62. Bergström M, Eriksson B, Oberg K, Sundin A, Ahlström H, Lindner KJ, et al. In vivo demonstration of enzyme activity in endocrine pancreatic tumors: decarboxylation of carbon-11-DOPA to carbon-11-dopamine. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. janv 1996;37(1):32- 7.
63. Pattison DA, Hicks RJ. Molecular imaging in the investigation of hypoglycaemic syndromes and their management. *Endocr Relat Cancer*. juin 2017;24(6):R203- 21.
64. Addeo P, Poncet G, Goichot B, Leclerc L, Brigand C, Mutter D, et al. The Added Diagnostic Value of 18F-Fluorodihydroxyphenylalanine PET/CT in the Preoperative Work-Up of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 12 déc 2017 [cité 21 janv 2018]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11605-017-3645-1>
65. Örlfors H, Sundin A, Lu L, Öberg K, Långström B, Eriksson B, et al. Carbidopa pretreatment improves image interpretation and visualisation of carcinoid tumours with 11C-5-hydroxytryptophan positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. janv 2006;33(1):60- 5.
66. Hoffman JM, Melega WP, Hawk TC, Grafton SC, Luxen A, Mahoney DK, et al. The effects of carbidopa administration on 6-[18F]fluoro-L-dopa kinetics in positron emission tomography. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. août 1992;33(8):1472- 7.
67. Melega WP, Hoffman JM, Luxen A, Nissenson CH, Phelps ME, Barrio JR. The effects of carbidopa on the metabolism of 6-[18F]fluoro-L-dopa in rats, monkeys and humans. *Life Sci*. 1990;47(2):149- 57.
68. Brown WD, Oakes TR, DeJesus OT, Taylor MD, Roberts AD, Nickles RJ, et al. Fluorine-18-fluoro-L-DOPA dosimetry with carbidopa pretreatment. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. nov 1998;39(11):1884- 91.
69. Kauhanen S, Seppänen M, Nuutila P. Premedication With Carbidopa Masks Positive Finding of Insulinoma and  $\beta$ -Cell Hyperplasia in [ <sup>18</sup> F]-Dihydroxy-Phenyl-Alanine Positron Emission Tomography. *J Clin Oncol*. 10 nov 2008;26(32):5307- 8.

70. Detour J, Pierre A, Boisson F, Kreutter G, Lavaux T, Namer IJ, et al. Effect of Carbidopa on <sup>18</sup>F-FDOPA Uptake in Insulinoma: From Cell Culture to Small-Animal PET Imaging. *J Nucl Med.* janv 2017;58(1):36- 41.
71. Imperiale A, Sebag F, Vix M, Castinetti F, Kessler L, Moreau F, et al. 18F-FDOPA PET/CT imaging of insulinoma revisited. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* mars 2015;42(3):409- 18.
72. MAISONOBE J-A. Caractérisations des tumeurs et de leur évolution en TEP/TDM au 18F-FDG pour le suivi thérapeutique. 2012.
73. Deep P, Gjedde A, Cumming P. On the accuracy of an [18F]FDOPA compartmental model: evidence for vesicular storage of [18F]fluorodopamine in vivo. *J Neurosci Methods.* 3 oct 1997;76(2):157- 65.
74. Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* juin 2007;48(6):932- 45.
75. LE POGAM A. Correction des effets de volume partiel en tomographie d'émission. Tours;
76. Cicchetti DV. Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. *Psychol Assess.* 1994;6(4):284- 90.
77. Helali M, Addeo P, Heimbürger C, Detour J, Goichot B, Bachellier P, et al. Carbidopa-assisted 18F-fluorodihydroxyphenylalanine PET/CT for the localization and staging of non-functioning neuroendocrine pancreatic tumors. *Ann Nucl Med.* nov 2016;30(9):659- 68.
78. Koopmans KP, Neels OC, Kema IP, Elsinga PH, Sluiter WJ, Vanghillewe K, et al. Improved Staging of Patients With Carcinoid and Islet Cell Tumors With <sup>18</sup>F-Dihydroxy-Phenyl-Alanine and <sup>11</sup>C-5-Hydroxy-Tryptophan Positron Emission Tomography. *J Clin Oncol.* 20 mars 2008;26(9):1489- 95.
79. Koopmans KP, Glaudemans AWJM. Other PET Tracers for Neuroendocrine Tumors. *PET Clin.* janv 2014;9(1):57- 62.

80. Ambrosini V, Tomassetti P, Castellucci P, Campana D, Montini G, Rubello D, et al. Comparison between  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC and  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET for the detection of gastro-entero-pancreatic and lung neuro-endocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. août 2008;35(8):1431- 8.
81. Putzer D, Gabriel M, Kendler D, Henninger B, Knoflach M, Kroiss A, et al. Comparison of ( $^{68}\text{Ga}$ )-DOTA-Tyr(3)-octreotide and ( $^{18}\text{F}$ )-fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in neuroendocrine tumor patients. *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Of*. févr 2010;54(1):68- 75.
82. Becherer A, Szabó M, Karanikas G, Wunderbaldinger P, Angelberger P, Raderer M, et al. Imaging of advanced neuroendocrine tumors with ( $^{18}\text{F}$ )-FDOPA PET. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. juill 2004;45(7):1161- 7.
83. Ahlström H, Eriksson B, Bergström M, Bjurling P, Långström B, Oberg K. Pancreatic neuroendocrine tumors: diagnosis with PET. *Radiology*. mai 1995;195(2):333- 7.
84. Neels OC, Koopmans KP, Jager PL, Vercauteren L, van Waarde A, Doorduyn J, et al. Manipulation of [ $^{11}\text{C}$ ]-5-Hydroxytryptophan and 6- [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoro-3,4-Dihydroxy-L-Phenylalanine Accumulation in Neuroendocrine Tumor Cells. *Cancer Res*. 1 sept 2008;68(17):7183- 90.
85. Satoh K, Sadowski SM, Dieckmann W, Quezado M, Nilubol N, Kebebew E, et al.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT Volumetric Parameters are Associated with Tumor Grade and Metastasis in Pancreatic Neuroendocrine Tumors in von Hippel–Lindau Disease. *Ann Surg Oncol*. déc 2016;23(S5):714- 21.
86. Garin E, Le Jeune F, Devillers A, Cuggia M, de Lajarte-Thirouard A-S, Bouriel C, et al. Predictive Value of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET and Somatostatin Receptor Scintigraphy in Patients with Metastatic Endocrine Tumors. *J Nucl Med*. 1 juin 2009;50(6):858- 64.
87. Sharma P, Naswa N, Kc SS, Alvarado LA, Dwivedi AK, Yadav Y, et al. Comparison of the prognostic values of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC PET/CT and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in patients with well-differentiated neuroendocrine tumor. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. déc 2014;41(12):2194- 202.

88. Binderup T, Knigge U, Loft A, Federspiel B, Kjaer A. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Predicts Survival of Patients with Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res.* 1 févr 2010;16(3):978- 85.
89. Campana D, Ambrosini V, Pezzilli R, Fanti S, Labate AMM, Santini D, et al. Standardized Uptake Values of 68Ga-DOTANOC PET: A Promising Prognostic Tool in Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med.* 1 mars 2010;51(3):353- 9.
90. Tseng C, Cheng T, Chen T, Tien Y, Chen C, Lin J, et al. Low accuracy of chromogranin A for diagnosing early- stage pancreatic neuroendocrine tumors. *Oncol Lett [Internet].* 12 avr 2018 [cité 6 août 2018]; Disponible sur: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2018.8472>

Université

de Strasbourg



Faculté  
de médecine

DECLARATION SUR L'HONNEUR

**Document avec signature originale devant être joint :**

- à votre mémoire de D.E.S.

- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : MONTAZ-ROSSET

Prénom : Marie-Soline

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main** : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

**Signature originale :**

A Strasbourg, le 23.08.18

**Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.**

## **ÉVALUATION DES PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES ET DE LA REPRODUCTIBILITÉ DES PARAMÈTRES MÉTABOLIQUES QUANTITATIFS DE LA TEP-TDM A LA <sup>18</sup>F-FDOPA DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS AVEC TUMEURS NEUROENDOCRINES PANCRÉATIQUES**

### **RESUMÉ**

**Introduction :** Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEP) sont des tumeurs rares dont la prévalence a nettement augmenté ces dernières années. Lorsque les TNEP sont non fonctionnelles (NF), leur diagnostic est souvent tardif car les symptômes n'apparaissent qu'au stade de tumeur compressive ou de métastases. Les méthodes d'imagerie métabolique comme la scintigraphie ou la TEP-TDM aux récepteurs de la somatostatine jouent un rôle clef dans le diagnostic et le suivi thérapeutique de ces patients. En revanche, les données concernant la TEP-TDM à la <sup>18</sup>F-FDOPA dans les TNEP NF sont limitées et sa réalisation reste optionnelle selon les dernières recommandations. Pour cette raison, nous avons souhaité évaluer les performances diagnostiques de la TEP-TDM à la <sup>18</sup>F-FDOPA avec prémédication par Carbidopa et acquisitions précoces dans le diagnostic initial des TNEP, ainsi que la reproductibilité des paramètres métaboliques de la tumeur.

**Méthode :** Les performances diagnostiques (détection de la tumeur primitive et bilan d'extension locorégionale et à distance) de la TEP-TDM à la <sup>18</sup>F-FDOPA, réalisée dans le cadre du bilan pré-chirurgical de 22 patients avec TNEP NF, ont été analysées de manière rétrospective par deux médecins nucléaires, et comparées à celles de l'imagerie conventionnelle et à la scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine. Les paramètres métaboliques concernant la fixation tumorale de la <sup>18</sup>F-FDOPA (SUVmax, SUVpic, SUVmean et Volume Tumoral Métabolique ou VTM) ont été mesurés et leur reproductibilité inter-observateur a été évaluée. La recherche de corrélations entre ces paramètres et les caractéristiques anatomopathologiques de la tumeur, et la recherche de différences significatives au niveau de ces paramètres selon le grade tumoral, l'extension ganglionnaire et métastatique, et l'évolution post-opératoire ont été réalisées.

**Résultats :** Pour la détection de la tumeur primitive, la TEP-TDM à la <sup>18</sup>F-FDOPA présente une sensibilité de 95% au temps précoce et 82% au temps standard. Parmi les 5 patients avec atteinte ganglionnaire histologiquement prouvée, 2 ont été identifiés à l'imagerie conventionnelle (sensibilité : 40%, spécificité : 88%) et 3 à la TEP-TDM à la <sup>18</sup>F-FDOPA (sensibilité : 60%, spécificité : 94%). La TDM et la TEP-TDM ont permis d'identifier les deux patients avec une maladie métastatique hépatique. Les paramètres métaboliques de la tumeur se sont révélés très reproductibles (ICC tous supérieurs à 0,87). Des différences significatives concernant les paramètres métaboliques ont été mises en évidence selon le grade tumoral, l'extension tumorale, et l'évolution métastatique post-opératoire. Des corrélations entre le VTM, le taux de Chromogranine A et la taille de la tumeur ont été retrouvées ( $R^2=0,52$  et  $0,7$  respectivement).

**Conclusion :** La TEP-TDM à la <sup>18</sup>F-FDOPA avec prémédication par Carbidopa présente une sensibilité élevée dans la prise en charge diagnostique pré-chirurgicale des patients avec TNEP, pour la détection de la tumeur primitive et pour le bilan d'extension loco-régionale et à distance. En l'absence de disponibilité de la TEP-TDM aux récepteurs de la somatostatine, la TEP-TDM à la <sup>18</sup>F-FDOPA est une alternative diagnostique valide. De plus, les paramètres métaboliques testés lors de notre étude, comme les SUV et le VTM tumoraux, pourront bien se prêter à une utilisation clinique en routine pour l'évaluation de l'efficacité du traitement (analogues non marqués de la somatostatine, thérapie ciblée, etc.) lors du suivi longitudinal des patients avec TNEP.

**Rubrique de classement :** Médecine Nucléaire

**Mots Clés :** tumeurs neuroendocrines, pancréas, TEP-TDM, <sup>18</sup>F-FDOPA, paramètres métaboliques

**Président :** Pr Izzie Jacques NAMER

**Assesseurs :** Pr Alessio IMPERIALE

Pr Bernard GOICHOT

Dr Fabrice HUBELE

**Adresse de l'auteur :** Marie-Soline MONTAZ-ROSSET

21, boulevard de la Victoire  
67000 STRASBOURG