

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2024

N° 163

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État

Mention : Médecine nucléaire

PAR

POTERSZMAN Nathan Ambroise

Né le 04 septembre 1996 à Strasbourg

---

Titre de la thèse :

Efficacité et toxicité du traitement par  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE sur les atteintes péritonéales et mésentériques rétractiles des tumeurs neuroendocrines bien différenciées de l'intestin grêle

---

Présidente de thèse : Professeur BRIGAND Cécile

Directeur de thèse : Professeur IMPERIALE Alessio



## FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition AVRIL 2024  
Année universitaire 2023-2024

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Première Vice Doyenne de la Faculté** Mme CHARLoux Anne
- **Doyens honoraires :** (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LUDS Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)

Directeur général : M. HENNI Samir

### A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

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

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

BAHRAM Sôlamak immunologie biologique  
DOLLFUS Hélène Génétique clinique

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

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
ADDEO Pietro	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
AKLADIOS Cherif	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
ANDRES Emmanuel	RP0 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	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine	NRP0	• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b>
ARNAUD Laurent	NRP0 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe	RP0 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 Sôlamak	NRP0 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)
BAUMERT Thomas	NRP0 CS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; <b>hépatologie</b> Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUX Rémy	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BERNA Fabrice	NRP0 CS	• 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	RP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie/HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal	RP0 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric	NRP0 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 <b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique</b> ; Brûlologie
BONNEMAIS Laurent	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURDIER Tristan	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMD - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie

NOM et Prénoms	CS <sup>5</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BOURGIN Patrice	NRPO CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile	NRPO NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine	NRPO CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-DHLMANN Sophie	NRPO NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent	NRPO NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme CEBULA Hélène	NRPO NCS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CHAKFE Nabli	NRPO CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe	NRPO NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne	NRPO NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne	NRPO NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre	NRPO CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe	NRPO CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier	NRPO NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Méd. d'urgence (opt. Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas	NRPO NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard	NRPO CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAUX Frédéric	RP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme	NRPO CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AIX / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian	RP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe	RP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale; option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène	NRPO CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu	NRPO NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha	NRPO NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille	NRPO CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira	NRPO CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François	NRPO NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel	NRPO NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu	NRPO NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option : Hématologie
FOUCHER Jack	NRPO NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
GALLIX Benoit	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin	RP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien	NRPO NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David	NRPO NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard	NRPO CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick	NRPO NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe	NRPO CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOCHOT Bernard	NRPO 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	NRPO 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

NOM et Prénoms	CS <sup>2</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANSMANN Yves	RP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies Infectieuses
Mme HELMS Julie	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve	RP0 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAUHAC Benoît	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM-HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (Biologique)
Mme JEANDIER Nathalie	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges	RP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORSANOW Anne-Sophie	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie I0)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel	RP0 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'Hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (Clinique)
Mme LALANNE Laurence	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; <b>Addictologie</b> (Option : Addictologie)
LANG Hervé	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent	RP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINDR Jean-Marie	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et Interventionnelle/HP	42.01 <b>Anatomie</b>
LESSINGER Jean-Marc	RP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe	RP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel	NRP0 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARTIN Thierry	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 <b>Pneumologie</b> ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale
MAUVEUX Laurent	NRP0 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

NOM et Prénoms	CS <sup>2</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe	NRPO CS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier	NRPO NCS	+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel	RP0 CS	+ Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain	NRPO NCS	+ Institut de Physiologie / Faculté de Médecine + Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas	NRPO 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	NRPO CS	+ Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent	NRPO CS	+ Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295/ Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier	NRPO NCS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MUTTER Didier	RP0 NCS	+ Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izid Jacques	NRPO CS	+ Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges	NRPO NCS	+ Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b> Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric	NRPO NCS	+ Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
DHANA Mickael	NRPO NCS	+ Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
DHLMANN Patrick	RP0 CS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne	NRPO NCS	+ Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine	NRPO CS	+ Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACOA Thierry	NRPO NCS	+ Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana	NRPO NCS	+ Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick	NRPO CS	+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry	CDP	+ ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier	NRPO NCS	+ ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien	NRPO CS	+ Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hautepierre	48.01 <b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain	NRPO NCS	+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / Hôpital de Hautepierre	44.04 Nutrition
PROUST François	NRPO CS	+ Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
RAUL Jean-Sébastien	NRPO 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	NRPO 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
RICCI Roméo	NRPO NCS	+ Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBCMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge	NRPO CS	+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît	NRPO NCS	+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie	NRPO NCS	+ Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme ROY Catherine	NRPO CS	+ Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt. clinique)
SANANES Nicolas	NRPO NCS	+ Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS <sup>o</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUER Arnaud	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian	RP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 urologie
Mme SCHATZ Claude	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis	NRP0 CS	• Pôle urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 <b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFIATY Lawrence	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILA Jean	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRHEID) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	53.04 Option : Médecine vasculaire
Mme TALON Isabelle	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme TRANCHANT Christine	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel	NRP0 NCS	• 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 / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VIDALHET Pierre	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine interne
WOLF Philippe	NRP0 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 WOLFF Valérie	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie

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

<sup>o</sup> : 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

RP0 : Pôle RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)

Dir : Directeur

#### A4 – PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

NOM et Prénoms	CS <sup>o</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRP0 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépatogastro-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.02 Gastro-Entérologie
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie

## B1 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS <sup>9</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme AYME-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
BAHOUGNE Thibault		• Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine interne
BECKER Guillaume		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
BENOTMANE Ilies		• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMD - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
Mme BIANCALANA Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
Mme BOICHARD Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOUSIGES Olivier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOYER Pierre		• Pôle de Biologie - Institut de Bactériologie / Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme BRU Valérie		• 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 BUND Caroline		• Pôle d'imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'imagerie - Service d'imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERALINE Jocelyn		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe		• Pôle d'imagerie - UFG237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël		• Pôle urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCF Ahmed Nassim		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DANION François		• Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMD - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
DEVYS Didier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey		• 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
FELTEN Renaud		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AXS / Hôpital de Hautepierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILISSETTI Denis	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
GANTNER Pierre		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GIANNINI Margherita		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GIES Vincent		• Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMD - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS <sup>20</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GUERIN Eric		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien		+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		+ Pôle d'imagerie - Service de Médecine Nucléaire et imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice		+ Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe		+ Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata		+ Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice		+ Institut d'Histologie / Faculté de Médecine + Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVALX Thomas		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LECOINTRE Lise		+ Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-obstétrique
LENORMAND Cédric		+ Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoît		+ Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe		+ Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent		+ Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MDUTOU Céline ép. GUNTHER	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		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina		+ Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie		+ 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)
PFUFF Alexander		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
POP Raoul		+ Pôle d'imagerie - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
PREVDST Gilles		+ Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana		+ Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIDU Marianne		+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme ROLLAND Delphine		+ Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme ROLLING Julie		+ Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
Mme RUPPERT Elisabeth		+ Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina		+ 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)
SAVIANO Antonio		+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie /HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie
Mme SCHEIDECKER Sophie		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique



NDM et Prénoms	CS <sup>®</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SCHRAMM Frédéric		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
VALLAT Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie- <b>Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
Mme VILLARD Odile		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie i / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

## B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian P0166	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
---------------------------	---	-----	---

## B3 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Mme CHABRAN Elena	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
M. DILLESEGER Jean-Philippe	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mr KESSEL Nils	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

## C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

### C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pr Ass. DUMAS Claire  
Pr Ass. GROB-BERTHOU Anne  
Pr Ass. GUILLOU Philippe  
Pr Ass. HILD Philippe  
Pr Ass. ROUGÈRE Fabien

### C2 - MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette  
Dr LORENZO Mathieu

### C3 - MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dre DELACOUR Chloé  
Dr GIACOMINI Antoine  
Dr HERZOG Florent  
Dr HOLLANDER David  
Dre SANSELME Anne-Elisabeth  
Dr SCHMITT Yannick

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

Mme la Dre DARIUS Sophie	- Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS) / Hôpital Civil
Mme Dre GOURIELX Bénédicte	- Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dre GUILBERT Anne-Sophie	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / HP
Dr LEFEBVRE Nicolas	- Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Dr LEPAGE Tristan	- USN1 #09317 - Unité Médicale de la Maison d'arrêt de Strasbourg
Mme la Dre LICHTBLAU Isabelle	- Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Laboratoire de Biologie de la Reproduction
Dr NISAND Gabriel	- Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr PIRRELLO Olivier	- Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	- Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	- Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'Assistance Médicale à la Procréation / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	- Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Dr WAECHTER Cédric	- Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Robertsau
Mme Dre WEISS Anne	- Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine intensive et Réanimation - SAMU

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
  - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
  - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
  - BELLOCCO Jean-Pierre (Service de Pathologie)
  - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
  - KDPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
  - MULLER André (Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur)
- o **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**
  - DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
  - DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
  - HERBRECHT Raoul (Hématologie)
  - STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)
- o **pour trois ans (1er septembre 2022 au 31 août 2025)**
  - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o **pour cinq ans (1er septembre 2023 au 31 août 2028)**
  - CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)
  - GRUCHER Daniel (Physique biologique)
  - HANNEDOUCHE Thierry (Néphrologie)
  - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
  - MOULIN Bruno (Néphrologie)
  - PINGET Michel (Endocrinologie)
  - ROGUE Patrick (Biochimie et Biologie moléculaire)
  - ROUL Gérard (Cardiologie)

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. SOLER Luc                      CNU-31                      IRCAD

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

Pr DETAPPE Alexandre	47-02
Pre LAMOUILLE-CHEVALIER Catherine	46-05
Pr LECOCCO Jéhan	49-05
Pr MASTELLI Antoine	49-03
Pr MATSUSHITA Kensuke	51-02
Pr REIS Jacques	49-01
Pre RONGIERES Catherine	54-03
Pre SEELIGER Barbara	52-02

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BARRETS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.05	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BECHMEUR François (Chirurgie Pédiatrique) / 01.09.23	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.01
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCKE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MANDEL Jean-Louis (Génétiq.) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BODHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARX Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARX Manuel (Génomique fonctionnelle et cancer-IGBMC) / 01.07.23
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au Travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MONTEL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	NISAND Israël (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.19
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	DUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHILLY Jameledine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	RASQUAI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	PATRS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 11.10.16	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	POTTIER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DOFFOL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUFOUR Patrick (Centre Paul Strauss) / 01.09.19	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa. Chir.) / 01.09.13	SALVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHLENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.18	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	STEB Annick (Anesthésiologie) / 01.04.19
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STERLE Jean-Luc (DRS) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétiq.) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.05	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.01
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.18
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VELLON Francis (Imagerie viscérale, ORL et mammaire) / 01.09.23
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	VETTER Denis (Méd. interne, Diabète et mal. métabolique) / 01.01.23
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.09.98	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREIGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

## Légende des adresses :

**FAC** : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.85.35.20 - Fax : 03.88.85.35.18 ou 03.88.85.34.87

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :**

- **NHC : Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 88 55 07 08
- **HC : Hôpital Civil** : 1, Place de l'hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.88
- **HP : Hôpital de Neuhélie** : Avenue Mollé - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 81, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Élieu** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.87.88

**ICANS** - Institut de Cancérologie Strasbourg : 17 rue Albert Calmette - 67200 Strasbourg - Tél. : 03 88 78 67 67

**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 - 67055 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

**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'Etre 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.

Admis 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.

Respectueux et reconnaissant 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 resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

## Remerciements

Au terme de cette thèse, je ressens le besoin de prendre un moment pour exprimer ma profonde reconnaissance à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à l'accomplissement de ce travail.

**A Madame le Professeur Cécile Brigand**, je vous adresse mes remerciements les plus profonds pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail et pour avoir accepté de présider ce jury de thèse. Le renom qui vous précède et votre bienveillance que je devine au travers des échanges que j'ai pu avoir avec vous rend votre participation d'autant plus précieuse à mes yeux.

**A Monsieur le Professeur Alessio Imperiale**, je tiens à vous exprimer ma gratitude la plus sincère pour avoir été mon directeur de thèse. Vous êtes pour moi un mentor, et je suis profondément reconnaissant pour tout ce que vous m'avez transmis, tant en connaissances et compétences qu'en passion pour l'imagerie métabolique et la radiothérapie interne vectorisée. Si j'éprouve aujourd'hui un tel engouement pour notre spécialité, c'est en grande partie grâce à vous et aux échanges enrichissants que nous avons partagés. Votre encadrement m'a encouragé à toujours me questionner d'avantages, et j'espère sincèrement avoir l'opportunité de collaborer à nouveau avec vous sur d'autres projets à l'avenir.

**A Monsieur le Professeur Pietro Addeo**, je vous remercie profondément pour votre participation à mon jury de thèse. J'ai eu le privilège de faire mes premiers pas dans le milieu hospitalier en tant qu'externe dans le service de chirurgie hépato-biliaire avec vous. Depuis, j'ai eu la chance de vous rencontrer à plusieurs reprises à l'occasions de cours à la faculté ou à l'hôpital, et à chacune de ces occasions, vos enseignements ont été pour moi d'une grande richesse.

**A Monsieur le Docteur Fabrice Hubelé**, je te remercie du fond du cœur d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Tu es sans doute l'une des personnes les plus chaleureuse avec qui j'ai pu travailler. Toujours de bonne humeur, bienveillant, et surtout curieux, travailler avec toi est un véritable plaisir, où l'utile se mêle à l'agréable. Même si peu de nos projets ont abouti jusqu'à présent, j'espère sincèrement que nous aurons encore beaucoup à l'avenir.

**A Monsieur le Docteur Philippe Baltzinger**, je vous exprime ma gratitude la plus sincère pour faire partie de mon jury de thèse. Les échanges que nous avons eus m'ont été particulièrement précieux, enrichis par le point de vue complémentaire de nos spécialités. Votre expertise dans le domaine des tumeurs neuroendocrines rend votre participation à mon jury de thèse particulièrement significative pour moi.

**A Monsieur le Professeur Namer**, je vous remercie sincèrement pour tout ce que vous avez pu faire pour moi tout au long de ma formation d'interne. Vous avez toujours été à mon écoute et avez fait en sorte que mon parcours soit au premier plan. C'est grâce à votre soutien et au cadre que vous avez établi que j'ai pu profiter d'une formation de si haute qualité.

Je souhaite particulièrement remercier les **Dr Somme, Ouvrard, Bund, Blondet, Bani, Bessac, Helali, Latgé, Aymard, Germaini, Kaseb, Schneegans, et Bourahla** qui ont tous participé à ma formation, vous m'avez tant appris sur notre belle discipline et si aujourd'hui je deviens docteur en médecine nucléaire, c'est grâce à vous.

Je suis également reconnaissant envers **l'ensemble des équipes médicales et paramédicales** de L'ICANS et du CHU avec qui j'ai pu travailler lors de mes différents stages, de médecine nucléaire

mais aussi d'oncologie et de radiologie. Travailler à vos côtés a été un privilège, et je vous remercie pour votre soutien constant et tout ce que vous m'avez apporté.

Merci à tous les **co-internes** que j'ai pu avoir durant mes différents stages et notamment à **Juliette, Maximilien, Joon, Nicolas et Guilhem**, aux cotés desquels j'ai autant appris que rit.

À mes **camarades de Saclay**, pour les trépidantes discussions ainsi que les bons repas partagés avec vous. J'ai hâte de vous retrouver lors de futurs congrès ou dans d'autres circonstances.

Je souhaite adresser un remerciement tout particulier à mes amis, **Ophélie, Éric, Clara, Claire, Mekki, Camille, Paul, Cyril, Clara, Mathieu, Judith, Mathilde, Samuel, Gabriel, Antoine, Aurélien, Renaud, Lilou, Nicolas, Adrien, Rémy, Clara, Thomas, William, Léa, Elo et tous ceux que je n'ai pas pu citer**. Vous avez été une source de soutien moral, intellectuel, et amical inestimable. Nos échanges, parfois légers, parfois sérieux, ont été des moments précieux qui ont rythmé et allégé le quotidien souvent intense de la rédaction de cette thèse. Je vous remercie pour votre patience, vos encouragements, et votre présence indéfectible.

Je n'oublie pas ma famille, à qui je dois tant. **Papa, Maman, Baptiste**, vous avez été un pilier de force et de motivation tout au long de ce parcours. Votre soutien et vos conseils m'ont permis de persévérer dans les moments les plus difficiles. Sans votre amour et votre encouragement, je n'en serai pas là aujourd'hui.

Enfin, je veux remercier toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à ce travail, même si leur nom ne figure pas ici. Chaque interaction, chaque conseil, et chaque moment partagé ont participé à l'élaboration de cette thèse.

Merci à vous tous.

## Table des matières

Index des figures : .....	18
Index des tableaux : .....	19
Glossaire .....	20
I. Introduction.....	21
a. Généralités sur les néoplasmes neuroendocrines .....	21
i. Epidémiologie des NNE .....	21
ii. Histologie.....	22
iii. Biologie.....	24
b. Les NNE, des pathologies hétérogènes .....	24
i. Classification anatomique .....	25
ii. Classification anatomopathologique.....	25
iii. Stadification des TNE de l'intestin grêle.....	26
c. Particularités cliniques des TNE de l'intestin grêle .....	27
i. Symptomatologie générale .....	27
ii. Les syndromes sécrétoires .....	28
iii. TNE, masse mésentérique et atteinte péritonéale .....	29
1. Carcinose péritonéale.....	29
2. Masses mésentériques.....	32
3. Carcinose et masse mésentériques : des situations à risque.....	34
d. Imagerie dans les TNE de l'intestin grêle .....	34
i. Imagerie morphologique.....	34
1. Tomodensitométrie.....	35
2. Imagerie par résonance magnétique .....	36
3. Autres examens morphologiques : échographie et endoscopie.....	36
4. Critères RECIST 1.1 .....	37
ii. Imagerie moléculaire.....	38
1. Analogues aux récepteurs à la somatostatine .....	38
a. Scintigraphie gamma camera : <sup>111</sup> In-pentétréotide .....	39
b. Tomographie par Emission de Positron : <sup>68</sup> Ga-DOTA-TOC .....	40
2. TEP-TDM à la <sup>18</sup> F-DOPA .....	42
3. TEP-TDM au <sup>18</sup> F-FDG.....	44
4. Quantification en médecine nucléaire : le SUV et le SUL.....	45
a. Critères PERCIST 1.0 .....	46
e. Traitement des TNE métastatiques de l'intestin grêle.....	47
i. Traitements hors médecine nucléaire.....	48
1. Analogues de la somatostatine .....	48
2. Autres traitements .....	50



a.	Surveillance .....	50
b.	Everolimus .....	50
c.	Embolisation hépatique intra-artérielle .....	51
d.	Place de la chirurgie .....	52
i.	Chirurgie de la lésion primitive.....	52
ii.	Chirurgie des lésions de carcinose .....	52
ii.	Radiothérapie Interne Vectorisée .....	54
1.	Principe de la theraostique en médecine nucléaire.....	54
2.	Histoire de la RIV dans les TNE.....	55
3.	<sup>177</sup> Lu-DOTA-TATE (Lutathera®) .....	55
4.	Lutathera® et carcinose.....	57
II.	Patients et méthodes .....	58
a.	Patients.....	58
b.	Protocole thérapeutique à l'ICANS.....	59
c.	Acquisition d'image .....	60
d.	Analyse d'image .....	60
e.	Critères de jugement.....	61
f.	Analyse statistique .....	61
III.	Résultats .....	62
a.	Patients.....	62
b.	Efficacité du traitement par <sup>177</sup> Lu-DOTA-TATE .....	63
c.	Complication : occlusion digestive et <sup>177</sup> Lu-DOTA-TATE .....	67
IV.	Discussion .....	71
a.	Efficacité du traitement.....	72
i.	Evolution métabolique des lésions .....	73
ii.	Méthodologie de l'évaluation volumique .....	75
iii.	Méthodologie de l'évaluation de l'intensité de fixation .....	78
b.	Risque occlusif lié au <sup>177</sup> Lu-DOTA-TATE .....	80
V.	Conclusion .....	84
VI.	References.....	85

## Index des figures :

Figure 1 : Exemple de carcinose péritonéal	30
Figure 2 : Peritoneal Carcinomatosis Index (PCI)	31
Figure 3 : Exemple de masse mésentérique rétractile	33
Figure 4 : Wash-in/wash-out d'une métastase hépatique d'une TNE	35
Figure 5 : Représentation schématique de deux médicaments radiopharmaceutique	39
Figure 6 : Comparatif $^{111}\text{In}$ -pentétréotide - $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE	41
Figure 7 : Comparatif $^{18}\text{F}$ -DOPA - $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC dans les TNE du midgut	43
Figure 8 : Prise en charge thérapeutique des TNE de l'intestin grêle	48
Figure 9 : Représentation graphique de l'évolution relative de différents paramètres en cours de traitement	66
Figure 10 : Taux de réponse objectifs des patients et des lésions	67
Figure 11 : Evaluation initiale et post-C2 de la patiente 1	68
Figure 12 : Evaluation initiale et post-C2 de la patiente 2	69
Figure 13 : Evaluation initiale et post-C2 de la patiente 4	71
Figure 14 : Limitation des méthodes de segmentations	77

## Index des tableaux :

Tableau 1 : grade histologique des NNE (OMS, 2022)	26
Tableau 2 : 8 <sup>e</sup> classification TNM des TNE de l'intestin grêle	27
Tableau 3 : Syndromes sécrétoires associés aux TNE GEP	29
Tableau 4 : Classification de Gilly	32
Tableau 5 : Critères RECIST 1.1	38
Tableau 6 : Score de Krenning	40
Tableau 7 : Critères PERCIST 1.0	47
Tableau 8 : Caractéristiques des patients	63
Tableau 9 : Variation relative de différents paramètres en cours de traitement	64

## Glossaire

CgA : Chromogranine A

C/MM : carcinose péritonéale ou masse mésentérique

ECOG-PS : statut de performance d'après la grille de l'*eastern cooperative oncology group*

GEP : Gastro-Entéro-Pancréatique

GPS : Gravity Peritoneal Score

IC95 : Intervalle de Confiance à 95%

ICANS : Institut de Cancérologie Strasbourg Europe

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MRP : Médicament RadioPharmaceutique

NNE : Néoplasies NeuroEndocrine

PCI : Peritoneal Carcinomatosis Index

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RIV : Radiothérapie Interne Vectorisée

SUL : Standard Uptake value corrected for Lean body mass

SUV : Standard Uptake Value

TEP : Tomographie par Emission de Positron

TDM : TomoDensitoMétrie

TNE : Tumeur NeuroEndocrine

## I. Introduction

### a. Généralités sur les néoplasmes neuroendocrines.

Les cellules neuroendocrines sont des cellules sans origine embryologique unique mais qui partagent des caractéristiques communes. Elles ont comme particularité d'intégrer des messages nerveux via des récepteurs aux neurotransmetteurs et posséder également un rôle endocrine via la production et la sécrétion d'hormones en réponse à ces signaux nerveux. Bien que peu nombreuses, elles ont un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie d'un individu et sont présentes de façons disséminées dans tout l'organisme (1).

Les Néoplasies NeuroEndocrine (NNE) sont les pathologies tumorales issues de ces cellules. Elles sont rares et hétérogènes, tant dans leur expression clinique que dans leur prise en charge et leur pronostic. De la même manière que les cellules neuro-endocrines sont présentes dans tout l'organisme, les NNE peuvent se développer dans la quasi-totalité des organes.

### i. Epidémiologie des NNE

Selon l'étude épidémiologique de Dasari, et al. 2017 réalisée sur 64 947 patients traités aux Etats-Unis entre 1973 et 2012, la grande majorité (87%) des NNE se sont développées à partir de tissus dérivés de l'intestin primitif ou endoderme. Parmi ces localisations, les NNE de l'intestin grêle (principalement issues du midgut) sont les deuxièmes plus fréquentes avec 1.05 nouveaux cas par 100 000 personnes et par an en 2012 après les NNE bronchiques qui ont une incidence de 1.49/100 000 (2,3). Ces observations concordent avec les dernières données épidémiologiques européennes sur les NNE gastro-entéro-pancréatiques (GEP), l'intestin grêle étant le site primitif le plus fréquent avec une incidence normalisée selon l'âge de 1.45/100 000/an, devant les NNE du pancréas et du rectum (4).

Il est également intéressant de remarquer que bien que l'incidence de ces pathologies reste relativement faible (6.98 nouveaux cas par 100 000 par an, soit près de 100 fois moins que l'incidence globale des néoplasies), elle croit considérablement depuis un siècle. Cette croissance semble en partie en lien avec de meilleures connaissances de ces pathologies, avec une augmentation du nombre de découvertes fortuites et avec le développement de méthodes diagnostiques. Aussi, la plupart de ces patients présentent une survie prolongée. Toutes origines et tous stades confondus, la survie globale médiane est de 9,3 ans, elle est de 14 ans pour les NNE de l'intestin grêle et va jusque 30 ans pour les NNE de l'appendice. L'augmentation de l'incidence de ces pathologies combinée à leur relative indolence explique l'importante prévalence des NNE qui était de 0,048% en 2012 dans la population américaine. De cette façon, les NNE GEP sont les 2<sup>e</sup> pathologies oncologiques les plus fréquentes du tube digestif en terme de prévalence (2,3).

## ii. Histologie

Bien que pouvant être issus de différents tissus embryologiques, le neurectoderme ou l'endoderme, les cellules neuro-endocrines et les NNE partagent des caractéristiques histologiques et anatomopathologiques communes témoignant de leur rôle entre celui d'une cellule nerveuse et endocrine.

Morphologiquement, elles possèdent un noyau uniforme ainsi qu'un cytoplasme abondant et granulé la plupart du temps. Leur étude par microscopie électronique permet d'identifier des granules sécrétoires denses qui sont localisés sous leur membrane ainsi que des petites vésicules, similaires aux vésicules synaptiques des neurones (5). En routine clinique, l'identification de la nature neuroendocrine d'un néoplasme se fait via la mise en évidence de plusieurs marqueurs protéiques dont les principaux sont la chromogranine A et la synaptophysine.

La chromogranine A (CgA) est une des protéines principales de la famille des granines. Il s'agit de protéines solubles que l'on trouve dans les grains de sécrétion. Le rôle de ces protéines n'a pas été

clairement identifié mais il semblerait qu'elles servent en tant que pro-hormone. Elles seraient également impliquées dans la régulation des granules sécrétoires des cellules endocrines et neuroendocrines. Ces protéines réguleraient négativement le relargage des granules et induiraient le stockage de granules sécrétoires (6).

Le deuxième marqueur des NNE utilisé en routine clinique est la synaptophysine. Il s'agit d'une glycoprotéine transmembranaire présente dans la quasi-totalité des vésicules pré-synaptiques. Son marquage est utile pour l'identification des terminaisons synaptiques mais également des néoplasmes neuroendocrines (7). Dans de rares cas, la positivité seule de la synaptophysine dans un NNE est observée et témoigne alors d'un fort degré d'agressivité de la pathologie (8).

De nombreuses autres protéines sont significativement sur-exprimées dans les NNE. C'est par exemple le cas des récepteurs à la somatostatine de type 1, 2A, 2B et dans une moindre mesure 5, qui sont des récepteurs transmembranaires couplés à des protéines G (9), ou de certains transporteurs des acides aminés comme le LAT-1 dans les NNE de l'intestin grêle (10). Ces surexpressions sont prérequis aux différentes imageries métaboliques ainsi qu'à certains traitements des NNE.

Des marqueurs cellulaires non spécifiques présentent également une importance majeure lors du diagnostic d'une NNE. C'est par exemple le cas du Ki-67 qui est une protéine nucléaire associée à la prolifération cellulaire et qui reflète dans ces cas la vitesse de croissance d'une pathologie tumorale. C'est sur la quantification du nombre de cellules exprimant cette protéine que se base la classification histologique de nombreuses néoplasies (11).

Devant la difficulté qui peut exister à caractériser précisément ces néoplasmes rares, un réseau national de référence anatomo-pathologique de prise en charge des tumeurs endocrines, le TENpath, a été mis en place et propose une relecture des prélèvements des cas particulièrement rares ou compliqués (12).

### iii. Biologie

En plus de servir comme marqueur immunohistochimique, la CgA est également le biomarqueur tumoral le plus utilisé dans le suivi au long cours des NNE GEP en raison de sa co-sécrétion quasi-systématique. Bien qu'il ne soit pas totalement spécifique, sa concentration sérique aide ainsi à estimer l'évolution du volume tumorale d'un patient (13).

Certaines NNE, notamment gastro-entéro-pancréatique GEP, sont caractérisés par la sécrétion d'hormones ou de protéines. On parle alors de syndrome sécrétoire et de tumeur fonctionnelle. Parmi ces syndromes sécrétoires, le syndrome carcinoïde induit par la synthèse de sérotonine est le plus caractéristiques des NNE de l'intestin moyen. Sa mise en évidence et sa quantification ont un intérêt à la phase diagnostique mais également durant le suivi de ces pathologies. Le dosage de la sérotonine plasmatique semblerait donc pertinent mais en raison de forte variations interindividuelles, on lui préfère le dosage d'un de ses métabolites : le 5-hydroxy-indole-acetic-acid (5-HIAA). Le dosage des 5-HIAA se fait classiquement sur un recueil des urines de 24h (14).

La Neuron Specific Enolase (NSE) est une enzyme glycolytique qui existe sous forme de dimère dont certains, les  $\gamma$ -enolases, sont particulièrement sur-exprimés par les neurones, les cellules neuro-endocrines et les néoplasmes qui en dérivent. Le dosage sanguin de cette enzyme peut être utilisé comme biomarqueur et sa concentration plasmatique est d'autant plus élevée que la NNE est peu différencié. Ce dosage est particulièrement important pour le diagnostic, le pronostique et le suivi des cancers bronchopulmonaires à petites cellules (15).

### b. Les NNE, des pathologies hétérogènes

En raison de leur hétérogénéité tant sur leur origine, que sur leur différenciation, leur comportement et leur agressivité, des systèmes de classifications existent et sont utilisés pour caractériser les différentes NNE afin d'adapter au mieux leur prise en charge



### i. Classification anatomique

Il est communément admis de différencier les NNE issues de l'endoderme en trois groupes en fonction de leur localisation anatomique. Les NNE de l'endoderme peuvent ainsi dériver de (16) :

- L'intestin primitif antérieur, ou foregut, qui comporte le thymus, le larynx, les bronches, l'estomac, le duodénum jusqu'à l'ampoule de Vater et le pancréas.
- L'intestin primitif moyen, ou midgut, qui comporte le jéjunum, l'iléon, l'appendice et les 2/3 proximaux du côlon transverse.
- L'intestin primitif postérieur, ou hindgut, comportant le reste du côlon et le rectum.

Parmi les NNE issues de l'endoderme, on regroupe également tous ceux se développant à partir du tube digestif (œsophage, estomac, pancréas, intestin grêle et colon) des autres sous le terme de NNE Gastro-Entéro-Pancréatique (GEP) (17).

### ii. Classification anatomopathologique

Il a existé de nombreuses classifications anatomopathologiques des NNE avec différentes terminologies. La dernière en date et qui est actuellement utilisée est celle proposée par l'OMS en 2022. Elle change peu par rapport à celle de 2017 et prend principalement en compte l'index de prolifération basé sur le marquage Ki-67 ou l'indice mitotique ainsi que le degré de différenciation cellulaire pour catégoriser les différentes NNE (tableau 1) (11).

Les NNE bien différenciées sont définies comme des Tumeurs NeuroEndocrines (TNE) et sont ensuite divisées en 3 grades selon leur index de prolifération : grade 1 (G1) si le Ki-67 < 3%, grade 2 (G2) si le Ki-67 est compris entre 3 et 20% et grade 3 (G3) si le Ki-67 est > 20%. Les NNE peu différenciées sont quant à elles appelées Carcinome NeuroEndocrine (CNE) sont par définition de haut grade, leur Ki-67 est généralement élevé (18).

Tableau 1 : Grade histologique des NNE (OMS, 2022)

	Index de prolifération Ki-67	Indice mitotique	Différenciation
TNE G1	< 3%	< 2	Bien différencié
TNE G2	3% - 20%	2 - 20	Bien différencié
TNE G3	> 20%	> 20	Bien différencié
CNE	> 20%	> 20	Peu différencié

### iii. Stadification des TNE de l'intestin grêle

La classification des NNE de l'intestin grêle la plus récente est celle de 2017. Il s'agit de la 8<sup>e</sup> version qui présente peu de changement par rapport aux classifications précédentes de 2006 et 2007 (tableau 2) (19).

De la même manière que pour la plupart des cancers du tube digestif, la stadification de la lésion tumorale primitive (T) dépend de son degré d'invasion en profondeur des différentes couches du tube digestif. Le stade T augmente si la tumeur envahit la musculuse (T2), la sous-séreuse (T3) ou si elle envahit par contiguïté des organes adjacents (T4).

La stadification ganglionnaire (N) distingue deux niveaux d'atteintes en fonction du nombre de ganglions locaux-régionaux impliqués (plus ou moins de 12) et de la présence ou non d'une masse mésentérique.

L'atteinte métastatiques (M) concerne 23,8% des patients au diagnostic (20). Elle est sous-divisée en fonction du type de lésion secondaires : l'atteinte hépatique qui est la plus fréquente correspond au stade M1a. Elle est considérée comme moins avancée que les autres atteintes secondaires puisque le foie est souvent le premier site de dissémination métastatique en raison du drainage du tube digestif par la veine porte (4,21).

Tableau 2 : 8e classification TNM des TNE de l'intestin grêle

T - tumeur primitive		
Tx		La tumeur primitive n'est pas évaluable
T0		Pas de signe de tumeur primitive
T1		Envahissement de la lamina propria ou de la sous-muqueuse < 10mm
T2		Envahissement de la musculature ou > 10 mm
T3		Envahissement de la sous-séreuse
T4		Envahissement de la séreuse ou des organes adjacents
N - Nœuds lymphatiques		
Nx		Les ganglions régionaux ne sont pas évaluables
N0		Pas de signe d'atteinte ganglionnaire régionale
N1		< 12 métastases ganglionnaires régionales
N2		> 12 métastases ganglionnaires régionales ou masse mésentérique
M - Métastases		
Mx		L'atteinte métastatique n'est pas évaluable
M0		Pas de métastases
M1	a	Métastase hépatique
	b	Métastases extra-hépatique
	c	Métastase hépatique et extra-hépatique

### c. Particularités cliniques des TNE de l'intestin grêle

La symptomatologie liée aux TNE de l'intestin grêle est variable d'un patient à l'autre, en fonction du phénotype sécrétoire, du type d'atteinte secondaire ainsi que du volume tumoral.

#### i. Symptomatologie générale

Dans la mesure où les TNE de l'intestin grêle sont pour une part non négligeables indolentes, elles sont fréquemment découvertes de manière fortuite sur un bilan d'imagerie.

Lorsqu'ils sont tout de même présents, les symptômes liés à la tumeur primitive sont souvent peu spécifiques et évoluent de manière torpide sur plusieurs années. Il peut s'agir d'un inconfort digestif voire de douleurs abdominales, de troubles du transit ou d'hémorragies digestives responsables d'une anémie.

D'autres symptômes liés aux localisations secondaires de la pathologie peuvent être observés. On peut par exemple citer une pesanteur et une gêne de l'hypochondre droit en cas d'atteinte hépatique, auxquels peut s'associer une perturbation du bilan biologique hépatique.

Enfin, comme dans la plupart des pathologies oncologiques on peut observer des symptômes et des signes cliniques généraux tels que la perte de poids ou l'altération de l'état général (22).

## ii. Les syndromes sécrétoires

Les TNE peuvent être associées à des syndromes cliniques induits par une sécrétion trop importante d'hormones ou d'amines par la masse tumorale, ces tumeurs sont alors considérées comme étant « fonctionnelles ». Dans ces cas, le type de symptôme dépend des substances sécrétées qui sont variables, particulièrement dans les tumeurs duodéno pancréatiques (tableau 3) (23). Concernant les tumeurs de l'intestin grêle, le syndrome carcinoïde est le syndrome sécrétoire le plus fréquent, il est présent chez 32% des patients (24). Il est lié à la sécrétion de plusieurs substances vaso-actives dont la principale est la 5-hydroxytryptamine ou sérotonine. Il survient en général lorsque le volume tumoral est important, typiquement en cas d'envahissement hépatique responsable d'une perturbation de la fonction hépatique et notamment de l'action des mono-amine oxydases qui métabolisent physiologiquement ces substances. On retrouve alors habituellement des flushs cutanés, qui correspondent le plus souvent à des érythèmes diffus et fugaces d'apparition brutale du visage, du cou et du tronc, qui peuvent être déclenchés par des émotions fortes, l'exercice physique ou par la prise de certains aliments ou d'alcool. Ce syndrome sécrétoire se caractérise également par des diarrhées, des douleurs abdominales et des bronchospasmes (25). Le syndrome carcinoïde peut également être responsable du développement d'un « cœur carcinoïde ». La sérotonine a un effet stimulant sur la croissance des fibroblastes et sur la fibrogenèse ce qui entraîne au niveau cardiaque le développement de valvulopathies touchant avant tout le cœur droit (en raison d'une inactivation enzymatique au niveau de la circulation pulmonaire). Une autre complication du syndrome carcinoïde est la crise

carcinoïde. Il s'agit d'une situation aiguë et grave secondaire à un relargage d'amines vaso-actives et durant laquelle le patient peut être sujet à des troubles hémodynamiques ou à une arythmie en plus des symptômes plus classiques. Cette situation peut engager le pronostic vital et nécessiter une prise en charge réanimatrice ; elle survient notamment en cas de situations stressantes pour l'organisme (anesthésie, chirurgie, radiologie interventionnel) (26).

Tableau 3 : Syndromes sécrétoires associés aux TNE GEP

	Organe	Sécrétion	Symptômes
Sd carcinoïde	Intestin grêle	Sérotonine	Flush, diarrhées
Sd de Zollinger-Ellison	Pancréas	Gastrine	Ulcères, diarrhées, RGO
Sd de Werner-Morrison		VIP	Diarrhées, troubles métaboliques
Insulinome		Insuline	Hypoglycémies
Glucagonome		Glucagon	Erythème migratoire nécrolytique, hyperglycémies
Somatostatinome		Somatostatine	Diabète, lithiase vésiculaire, stéatorrhée

### iii. TNE, masse mésentérique et atteinte péritonéale

Les masses mésentériques sont des complications de l'atteinte ganglionnaire mésentérique des TNE, la dissémination péritonéale est quant à elle la troisième atteinte secondaire la plus fréquente chez les patients présentant une TNE de l'intestin grêle après les atteintes lymphatiques et hépatiques, elle concerne environ un patient sur cinq au cours de l'évolution de leur pathologie (27). Ces deux types de lésions peuvent être à l'origine de complications graves sous forme d'occlusion intestinale.

#### 1. Carcinose péritonéale

Le péritoine est une membrane séreuse qui recouvre la majorité des organes intra-abdominaux (péritoine viscéral) et qui se réfléchit sur les parois de l'abdomen (péritoine pariétal) créant ainsi une cavité virtuelle. La membrane péritonéale est recouverte de pores qui sont connectés au système lymphatique principalement représenté à ce niveau par les « tâches laiteuses de Ranvier », des

agrégats de cellules immunitaires répartis de façon hétérogène sur une grande partie du péritoine. La cavité péritonéale contient dans des conditions physiologiques quelques millilitres de fluide permettant entre autres de lubrifier et de protéger la surface des organes intra-péritonéaux en limitant leurs frottements mais aussi de faciliter le transport de cellules au sein de sa cavité. Le péritoine joue ainsi également un rôle de barrière immunitaire et de réparation tissulaire via la synthèse de facteurs de croissance (28).

La carcinose péritonéale correspond à l'envahissement tumoral de cette membrane (Figure 1), son développement peut se faire selon différents mécanismes de disséminations (28):

- Un mécanisme trans-mésothéliale qui correspond à un essaimage des cellules tumorales dans le péritoine (franchissement direct de la barrière mésothéliale à partir de la tumeur, spontanément ou de manière iatrogène, ou par effusion en raison d'une hyperpression intratumorale ou encore par voie hématogène), à la migration de ces cellules au sein de la cavité péritonéale, à leur adhésion à différentes localisations puis l'invasion et enfin à leur prolifération dans les espaces sous-péritonéaux qui peut être favorisée par différents facteurs de croissance.

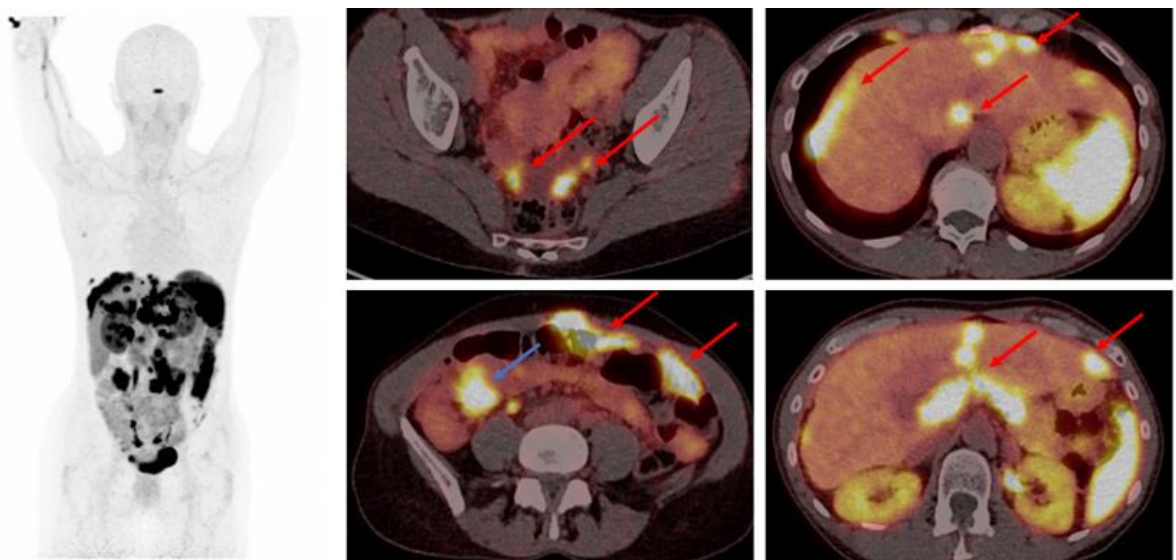


Figure 1 : Exemple de carcinose péritonéale. Vue MIP (maximum Intensity Projection) avec différentes coupes transverses d'une TEP TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC avec intense hyperfixation d'une TNE iléale (flèche bleue) et une carcinose péritonéale étendue du pelvis, du grand omentum et péri-hépatique (flèche rouge)

- Un mécanisme trans-lymphatique par lequel les cellules tumorales disséminées par voie lymphatique vont envahir le péritoine à partir des tâches laiteuses de Ranvier.

La carcinose péritonéale peut se présenter sous différentes formes : infiltrat tissulaire diffus, ascite maligne, micro ou macro-nodules. Son diagnostic par imagerie conventionnelle est d'autant plus tardif et difficile que l'atteinte est micro-nodulaire ou peu étendue dans la cavité abdominale. Ainsi, la carcinose est régulièrement mise en évidence par l'exploration chirurgicale qui reste le gold standard pour son diagnostic et sa caractérisation.

Il existe différents systèmes de classifications de la carcinose basés sur le nombre, la taille et la localisation des lésions à la chirurgie. On peut citer la classification PCI (Peritoneal Carcinomatosis Index) qui est complexe et détaillée et dont le score dépend de la taille des plus grosses lésions (score de 0 à 3) dans chacune des 12 régions intra-abdominales représentées dans la Figure 2. Une classification plus simple est celle de Gilly (Tableau 4), elle stratifie la carcinose entre 0 à 4 selon la localisation (localisée ou diffuse) et la taille des nodules (23,29). Enfin, l'ENETS a proposé un score de

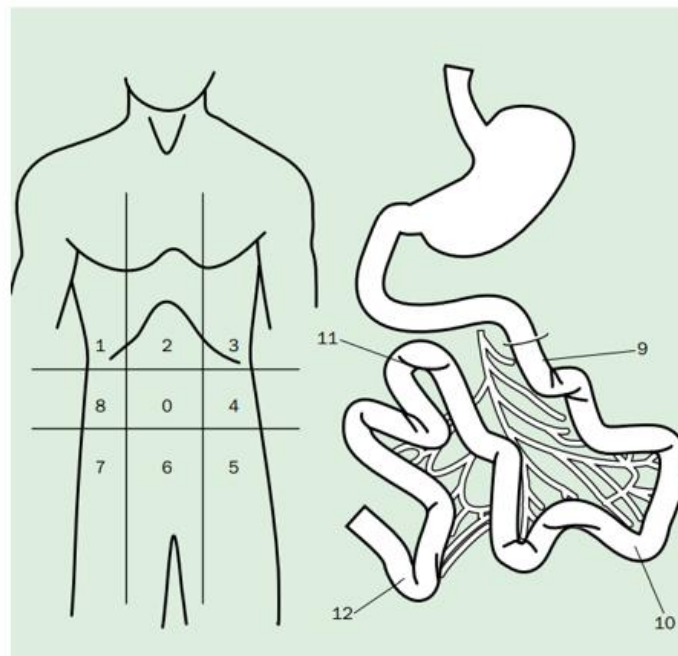


Figure 2 : Peritoneal Carcinomatosis Index (PCI). L'abdomen est divisé en 13 régions, les régions 0 - 8 correspondant aux quadrants selon Sugarbaker, les régions 9 – 12 à différents segments de l'intestin grêle, dans chaque zone la taille des nodules de carcinose est notée entre 0 à 3 (29)

gravité de la carcinose péritonéale (GPS) se basant sur le score de Gilly mais prenant en compte les spécificités des TNE en intégrant des données sur la dissémination lymphatique et hépatique (30).

Environ la moitié des patients présentant une carcinose péritonéale sont asymptomatiques, les autres présentent des symptômes peu spécifiques pouvant également être liés à la tumeur primitive tels qu'un inconfort digestif ou des douleurs (30).

L'impact de l'atteinte péritonéale des TNE sur la survie des patients n'est pas encore pleinement élucidé, sa présence est associée à une dégradation de la survie globale des patients (27). Elle serait la cause de 40% des décès chez les patients pour qui une prise en charge spécifique n'a pas été réalisée (31). Dans la majorité des cancers du tube digestif, l'atteinte péritonéale est un facteur de mauvais pronostic par rapport aux autres métastases, suggéré également par certaines études (27,32). Cependant, dans son étude sur le suivi de 4114 patients suivis pour une TNE du midgut, Madani, et al. n'a pas pu observer d'effet négatif sur la survie plus important chez les patients présentant une carcinose péritonéale que chez ceux présentant d'autres atteintes métastatique (33).

Tableau 4 : Classification de Gilly

Stade	Description
0	Pas de pathologie macroscopique
1	Nodules de moins de 5 mm, localisés
2	Nodules de moins de 5 mm, diffus dans l'abdomen
3	Nodules de 5 - 20 mm, localisés ou diffus
4	Nodules de plus de 20 mm, localisés ou diffus

## 2. *Masses méésentériques*

Il peut également s'associer aux TNE de l'intestin grêle une atteinte secondaire sous forme de fibrose méésentérique aussi appelée méésentérite rétractile. Il s'agit d'une complication que l'on retrouve particulièrement chez des patients présentant un syndrome carcinoïde. Elle est la conséquence d'une fibrose desmoplastique en périphérie d'adénopathies méésentériques qui est induite par l'action locale



de substances sécrétées par les cellules tumorales. La sérotonine et d'autres substances telles que le TGF $\beta$  semblent jouer un rôle clé dans cette atteinte, elles vont stimuler la croissance et la fonction des fibroblastes qui vont synthétiser un tissu conjonctif fibreux et invasif, qui va adhérer aux structures adjacentes (25). Leur aspect typique à la TDM est celui d'une lésion tissulaire rétractile attirant les tissus adjacents (graisse abdominale, ganglions, tube digestif), présentant des spicules en rayons de roue et parfois des calcifications (Figure 3). Lorsque ces lésions dépassent 2 cm de petit axe, on les qualifie de « masse mésentérique » (34).



Figure 3 : Exemple de masse mésentérique rétractile. Coupe transverse d'une TDM après injection de produit de contraste au temps veineux, masse mésentérique spiculée et rétractile au duodénum et à une anse iléale (flèche rouge) avec bandes fibreuses radiales.

Dans le cadre d'une TNE, la visualisation d'une mésentérite rétractile à la TDM ou à l'IRM est quasi-pathognomonique de l'origine intestinale moyenne et peut ainsi servir à orienter la recherche d'un primitif.

Tout comme la carcinose péritonéale, la mésentérite rétractile peut être asymptomatique chez certains patients ou se traduire par une symptomatologie abdominale peu spécifique chez d'autres. Elle peut être responsable de phénomènes ischémiques locaux pouvant expliquer une gêne voire des

douleurs mais également une congestion intestinale par un phénomène d'hypertension portale perturbant la digestion et induisant une mauvaise absorption de nutriments. Cette congestion peut à son tour être responsable d'une ascite. En cas de contact avec les uretères, ces lésions désmoplastiques peuvent également provoquer une insuffisance rénale obstructives (25,32).

### 3. *Carcinose et masse mésentériques : des situations à risque*

Cliniquement, ces deux types de lésions peuvent s'exprimer par une symptomatologie aspécifique similaire. Mais en plus des symptômes cités précédemment, la carcinose tout comme les masses mésentériques peuvent être responsables de douleurs abdominales, de météorisme ou de nausées/vomissements en lien avec des événements occlusifs incomplets et résolutifs (syndrome de König) allant jusqu'à une occlusion complète, ne cédant pas spontanément. Ces deux atteintes secondaires sont considérées comme étant à haut voire très haut risque d'occlusion (35).

#### d. Imagerie dans les TNE de l'intestin grêle

L'imagerie médicale joue un rôle essentiel à chaque étape de la maladie du diagnostic jusqu'au suivi des TNE. Deux modalités principales d'imagerie ont des intérêts dans ce contexte : l'imagerie morphologique et l'imagerie métabolique.

##### i. Imagerie morphologique

Dans le cadre de la prise en charge d'une TNE, l'imagerie conventionnelle ou morphologique a une place centrale. Les modalités principales qui seront détaillées ici sont la tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique (12).

### 1. Tomodensitométrie

La TDM, notamment avec des acquisitions multiphasiques après injection de produit de contraste, est l'examen de base du bilan initial, du suivi et de la surveillance des patients présentant TNE. En effet, les TNE de l'intestin grêle sont particulièrement vascularisées. L'aspect typique des lésions primitives et de leurs localisations secondaires sera celle de lésions tissulaires avec prise de contraste au temps artériel (30 secondes post-injection) et un contraste moins marqué au temps portal (70–90 secondes post-injection). Un phénomène de wash-out des métastases hépatiques est classiquement décrit avec des lésions qui apparaissent iso- ou hypodense au temps veineux comparativement au parenchyme sain comme représenté Figure 4 (36).

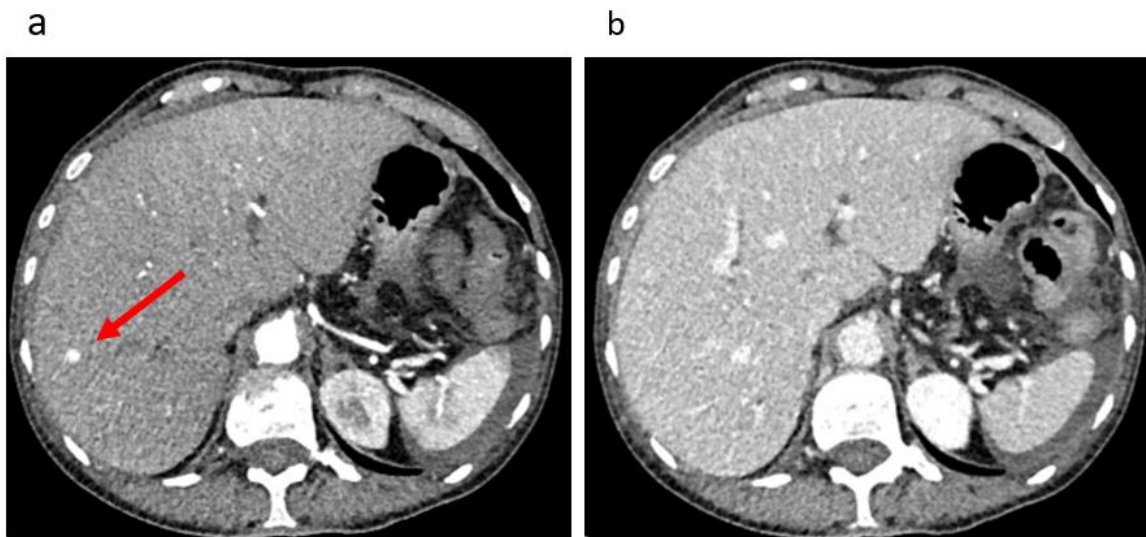


Figure 4 : Wash-in/wash-out d'une métastase hépatique d'une TNE. Coupe transverse d'une TDM après injection de produit de contraste, avec métastase d'une TNE se réhaussant fortement au temps artériel (flèche rouge, a) et indiscernable du reste du parenchyme au temps veineux (b)

Parmi les avantages de cet examen, on compte la rapidité d'acquisition et donc la possibilité d'explorer de grands volumes sans trop de contraintes. Selon les recommandations françaises actuelles, une acquisition abdominopelvienne est au minimum requise lors du bilan initial, elle peut être complétée d'une acquisition thoracique dans les situations métastatiques ou à risque de l'être (12).

La sensibilité et la spécificité de la TDM pour la détection des TNE est estimée respectivement à 91-93% et à 71-100%. Les performances diagnostique pour les lésions primitives sont de 77-85% et 71-

85% et sont améliorables par des techniques créant un contraste avec la lumière digestive (insufflation d'air ou de produit de contraste dans le tube digestif). La TDM est un examen peu sensible pour l'atteinte ganglionnaire (60–70%) mais qui présente une bonne spécificité (87-100%). Ces performances pour les métastases dépendent du type de lésions : elles sont satisfaisantes pour les métastases hépatiques (84% et 92%) mais le sont moins pour les métastases osseuses pour lesquelles elles ont une sensibilité de 61%, la spécificité restant élevée à 99% (37).

### *2. Imagerie par résonance magnétique*

L'imagerie par résonance magnétique ou IRM est une modalité d'examen non irradiante complémentaire à la TDM. Elle est généralement plus performante en ce qui concerne l'exploration du parenchyme hépatique, de l'os ou du cerveau, notamment grâce à l'utilisation de séquences telles que la diffusion, mais peu d'études se sont intéressées aux performances diagnostiques dans le cadre des TNE (37,38). Il est actuellement recommandé en France de compléter les bilans initiaux par une IRM hépatique avec injection de produit de contraste gadoliné, qui est plus sensible que la TDM injectée pour la détection de petites lésions. L'IRM présenterait également un intérêt dans l'exploration des métastases osseuses (12,39).

### *3. Autres examens morphologiques : échographie et endoscopie*

L'exploration du tube digestif est très limitée par le contenu en air du tube digestif responsable de phénomènes d'atténuation. L'échographie a cependant un rôle en cas de suspicion d'appendicite (qui peut parfois mener à la découverte d'une TNE de l'appendice) et dans l'exploration du parenchyme hépatique, qui peut mettre en évidence des métastases hépatiques (12).

En cas de syndrome carcinoïde important, d'une symptomatologie cardiaque ou de l'élévation de certains marqueurs cardiaques, la réalisation d'une échographie trans-thoracique dans un milieu

spécialisé est indiquée. Elle permet d'explorer la morphologie valvulaire et la fonction du cœur afin de permettre le diagnostic d'un cœur carcinoïde (26).

L'échographie hépatique avec injection de produit de contraste peut présenter un intérêt pour la caractérisation de lésions hépatiques équivoques à la TDM et à l'IRM (12).

Parmi les autres examens d'imagerie, la réalisation d'une coloscopie est recommandée systématiquement en cas de mise en évidence de TNE de l'intestin grêle, du colon ou du rectum afin d'aider à mettre en évidence des localisations synchrones multifocales.

#### 4. Critères RECIST 1.1

Afin d'évaluer objectivement la réponse d'une pathologie tumorale à un traitement à partir d'imagerie morphologiques, des critères standardisés ont été mis en place, il s'agit des critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solide Tumours) dans leur version 1.0 en 2008 et 1.1 en 2009 (40).

Pour utiliser ces critères sur une TDM, il est indispensable de déterminer sur un examen pré-thérapeutique des lésions dites « cibles ». Le radiologue en définit jusqu'à 5 avec au maximum les 2 par organe. Chaque lésion cible doit mesurer au moins 10 mm de grand axe à l'exception des adénopathies qui doivent mesurer au minimum 15 mm de petit axe. Les lésions choisies comme cibles sont généralement les plus volumineuses de chaque organe. Toutes les autres lésions sont considérées comme des lésions « non-cible » de même que les lésions qui ne sont pas mesurables telles que les épanchements ou les infiltrations de séreuses.

La charge tumorale initiale est estimée sur l'examen pré-thérapeutique par l'addition des grands diamètres des lésions cibles (ou des petits axes pour les adénopathies), elle servira de comparatif à chaque réévaluation.

Avec les critères RECIST 1.1, on différencie quatre types de réponse selon l'évolution de la somme des diamètres des lésions cibles (Tableau 5) : la réponse complète, la réponse partielle, la stabilité de la

maladie et la progression. Il est important de noter que pour parler de progression, la somme des diamètres cibles de la réévaluation en cours est comparée à la plus petite somme des diamètres mise en évidence au cours du suivi, qui n'est pas nécessairement celle pré-thérapeutique. La progression de lésions non-cibles ou l'apparition de nouvelles lésions sont suffisantes pour considérer que la pathologie progresse.

Tableau 5 : Critères RECIST 1.1

Réponse globale	Lésions cibles	Lésions non-cibles	Nouvelles lésions
Progression (1 critère)	Somme des diamètres > +20% (par rapport à la somme minimale)	Progression	Oui
Stabilité	Ni progression, ni réponse partielle	Pas de progression	Non
Réponse partielle	Somme des diamètres < -30% (par rapport à l'examen pré-thérapeutique)	Pas de progression	Non
Réponse complète	Disparition de toutes les lésions	Disparition	Non

## ii. Imagerie moléculaire

L'imagerie moléculaire est une modalité d'imagerie qui se base sur l'utilisation de radio-isotopes généralement couplés à des vecteurs, des molécules biologiquement actives qui ciblent un processus physiologique particulier, le tout formant un médicament radiopharmaceutique (MRP, Figure 5). Après son administration à un patient généralement par voie veineuse, le radiopharmaceutique s'accumule en regard de ces cibles et il sera localisé grâce à ses émissions radioactives par gamma camera ou caméra TEP (Tomographie par Emission de Positron) (41). Lorsqu'elle est disponible, une imagerie TEP sera de manière générale préférée à son équivalent scintigraphique conventionnelle en raison d'une meilleure statistique de comptage et d'une meilleure résolution spatiale (42).

### 1. Analogues aux récepteurs à la somatostatine

La somatostatine est une hormone peptidique inhibitrice de l'hormone de croissance ainsi que de plusieurs fonctions physiologiques du tube digestif (motilité intestinale, sécrétions endocrines). Elle existe sous deux formes actives de 14 et 28 acides aminés et se lie à des récepteurs transmembranaires

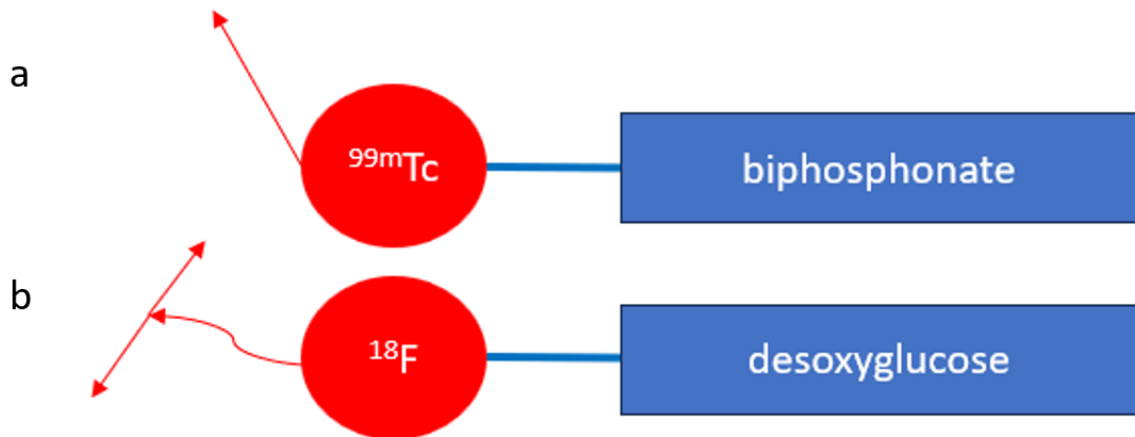


Figure 5 : Représentation schématique de deux médicaments radiopharmaceutiques. Les vecteurs (bleu) permettant la fixation des médicaments à leur cible et les marqueurs (rouge) permettant leur localisation, le  $^{99m}\text{Tc}$ -biphosphonate est un traceur utilisable avec une gamma-caméra (a) alors que le  $^{18}\text{F}$ -FDG est un traceur TEP (b)

qui existent sous 5 isoformes. Bien que ces récepteurs soient des protéines que l'on trouve sur de nombreux types cellulaires, les sous-types 1, 2 et 5 sont surexprimés dans les TNE et ceux du sous-type 2 semblent les plus spécifiques (9). Le développement d'analogues artificiels de cette hormone et leur couplage à des radio-isotopes a permis de développer des MRP relativement spécifiques de ces tumeurs.

#### a. Scintigraphie gamma camera : $^{111}\text{In}$ -pentétréotide

Le  $^{111}\text{In}$ -pentétréotide,  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octréotide ou Octreoscan® est commercialisé depuis 1994 et est le premier MRP ciblant les récepteurs de la somatostatine disponible sur le marché. Il s'agit d'une molécule d'octréotide, un peptide analogue de la somatostatine de 8 acides aminés se fixant principalement sur les récepteurs 2, 5 et 3, couplé à un isotope de l'indium, le  $^{111}\text{In}$  qui est principalement émetteur  $\gamma$ , via une molécule de DTPA.

Le  $^{111}\text{In}$ -pentétréotide présente plusieurs fixations physiologiques, notamment splénique, très intense, hépatique, moins marquée mais aussi thyroïdiennes, surrénaliennes et hypophysaires. L'élimination

se fait principalement par voie urinaire mais également par voie biliaire, responsable d'une activité digestive (43). A partir des fixations physiologiques de la rate et du foie, une échelle d'évaluation semi-quantitative a été développée: le score de Krenning (Tableau 6) (44)

En pratique, des acquisitions planaires et tomoscintigraphiques sont réalisées 4h et 24h après injection. L'acquisition à 4h a l'inconvénient de présenter des fixations physiologiques plus importantes. Celle à 24h présente un meilleur contraste lésion/bruit de fond mais son interprétation peut être limitée par l'élimination biliaire du traceur responsable d'une activité digestive, l'utilisation de laxatif est recommandée (45).

Tableau 6 : Score de Krenning

Score	Intensité de fixation
0	Pas de fixation
1	Très faible
2	Moins ou équivalent au foie
3	Plus que le foie
4	Plus que la rate

b. Tomographie par Emission de Positron :  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC

Bien que l'Octreoscan® ait été utilisé pendant longtemps, il a de nos jours complètement été remplacé par ses équivalent TEP. De nombreux analogues sont utilisés tels que le TATE, le TOC ou le NOC. Ils sont combinés à un radio-isotope émetteur  $\beta^+$  du gallium, le gallium 68, par l'intermédiaire d'une molécule de DOTA. En France, seul le  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC a une AMM depuis décembre 2016. Il s'agit d'un analogue sélectif des sous-types 2 et 5 des récepteurs à la somatostatine

Les traceurs TEP ciblant les récepteurs à la somatostatine présentent de nombreux avantages comparativement au  $^{111}\text{In}$ -pentétréotide. Leurs performances diagnostiques sont meilleures avec une sensibilité de 93% et une spécificité de 95% selon une méta-analyse réalisée sur environ 2000 patients (Figure 6), ces traceurs sont ainsi considérés par comme les nouveaux gold standard de l'imagerie des TNE bien différenciées (46–49). Ces bonnes performances ne permettent cependant pas d'exclure certains faux négatifs dont les principaux sont liés à des rates accessoires, des granulomatoses, des



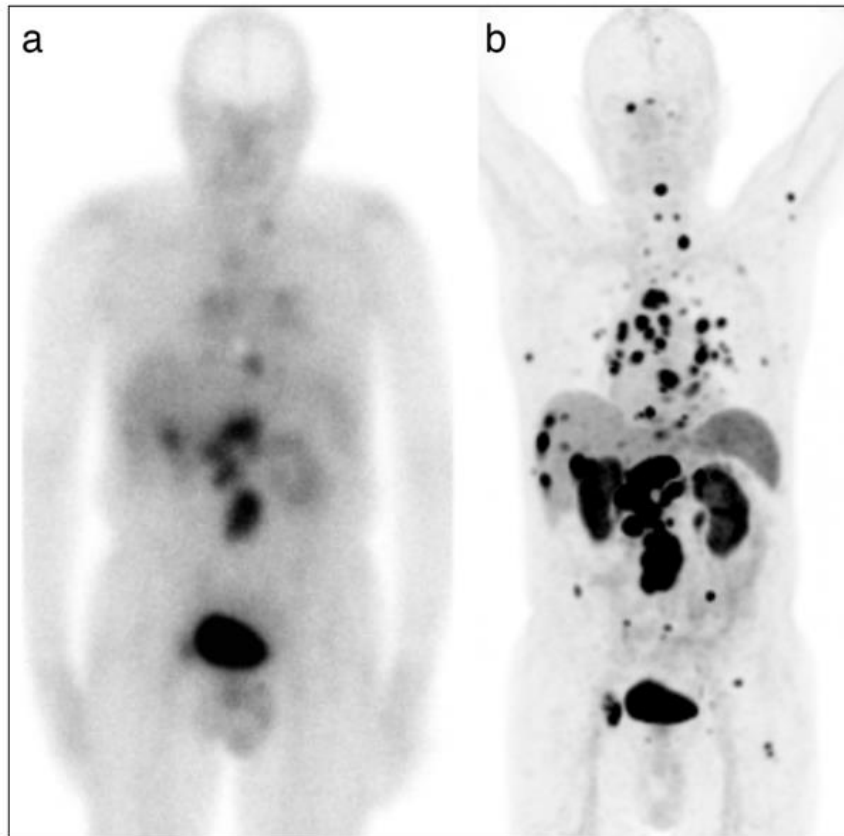


Figure 6 : Comparatif <sup>111</sup>In-pentétréotide - <sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE. Patient présentant une TNE caecale métastatique hépatique et ganglionnaire et osseux évalué une scintigraphie planaire au <sup>111</sup>In-pentétréotide (a) ainsi que par un TEP TDM <sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE qui met en évidence de multiples autres lésions avec un meilleur contraste (b) (49)

cystadénomes séreux du pancréas, des angiomes vertébraux ou encore à des méningiomes (12,50). Leur dosimétrie est elle aussi plus intéressante que l'Octreoscan® en raison de la demi-vie beaucoup plus courte du <sup>68</sup>Ga. Enfin d'un point de vue pratique, une seule acquisition est réalisée environ 1h après injection ce qui permet au patient de ne pas avoir à revenir, la durée de l'acquisition est également plus courte et l'utilisation de laxatif n'est pas nécessaire. Ses fixations physiologiques les plus importantes sont spléniques puis hépatiques mais on retrouve également une fixation des glandes surrénales, du pancréas et notamment de son uncus, de la thyroïde, des glandes salivaires et de l'hypophyse. L'élimination urinaire induit une importante activité rénale et urinaire lors de l'acquisition mais l'élimination biliaire étant plus lente, l'activité digestive est moins dérangeante que pour les scintigraphies à l'octreoscan® (46).

La TEP TDM aux analogues de la somatostatine présente par ailleurs un intérêt pronostique, la fixation intense du MRP est associée à une meilleure survie globale. En effet, une intense surexpression des récepteurs de la somatostatine est associée à une pathologie bien différenciée qui est de meilleure pronostique qu'une pathologie peu différenciée, peu ou pas hyperfixante (51).

Il est actuellement recommandé de réaliser une TEP TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC chez tous les patients présentant une TNE métastatique ou à risque de l'être lors du bilan initial ou lors de suspicion de récurrence. Cet examen est également un prérequis indispensable à un traitement par Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV) (12). Enfin, bien qu'aucune étude n'ait démontré de bénéfice à la réalisation régulière d'une TEP TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC, son intérêt dans le suivi systématique des patients atteints de TNE présentant une atteinte initialement hyperfixante est suggéré par l'ENETS (52).

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

La DOPA est un acide aminé servant de précurseur à de nombreuses hormones, elle est captée par les TNE et stockée dans les granules sécrétoires. La  $^{18}\text{F}$ -DOPA en est un MRP analogue qui permet de réaliser une imagerie TEP via l'émission de positon du  $^{18}\text{F}$ . Les performances diagnostiques de ce radiotracer dépendent notamment de l'origine embryologique de la tumeur. Les TNE du midgut sont entre autres caractérisées par une surexpression de LAT-1, un transporteur transmembranaire des acides aminés qui permet la captation du radiotracer, et des enzymes nécessaires à son processus de décarboxylation permettant sa rétention au sein de la cellule tumorale (53). Les TEP TDM à la  $^{18}\text{F}$ -DOPA présenteraient de meilleurs taux de détection par lésion que celles au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC pour les TNE de l'intestin grêle, sans différence en terme du nombre d'organe atteint (Figure 7) (54,55).

En pratique, la  $^{18}\text{F}$ -DOPA est livrée prête à l'emploi, elle est injectée lentement à des patients à jeun (pour éviter toute compétition avec d'autres acides aminés) et éventuellement 1h après administration de carbidopa. Les acquisitions sont réalisées 1h après injection à l'exception de quelques indications, telles que les carcinomes médullaires de la thyroïde pour lesquelles des

acquisitions précoces permettent une meilleure spécificité de l'examen. La distribution physiologique de la  $^{18}\text{F}$ -DOPA se fait aux noyaux gris centraux, à la vésicule biliaire, au pancréas et aux voies urinaires.

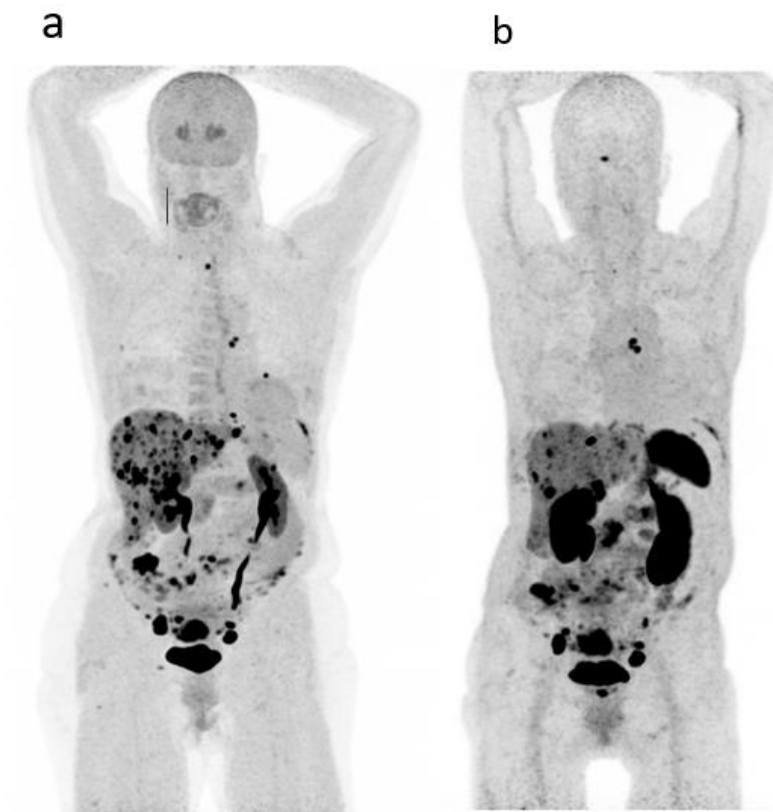


Figure 7 : Comparatif  $^{18}\text{F}$ -DOPA -  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC dans les TNE du midgut. Vue MIP d'une patiente suivie pour une TNE iléale d'emblée métastatique ganglionnaire, hépatique, péritonéal et osseux. La TEP TDM à la  $^{18}\text{F}$ -DOPA (a) met en évidence d'avantage de lésions et avec plus de contraste que la TEP TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC (b)

Une prémédication par Carbidopa, un inhibiteur de la DOPA-décarboxylase périphérique, est possible et permet d'améliorer la bio distribution du radiotracer en diminuant la fixation pancréatique (56).

Actuellement, la réalisation de TEP TDM à la  $^{18}\text{F}$ -DOPA est recommandée pour le bilan des TNE de l'intestin grêle notamment en cas de volonté d'être le plus exhaustif possible, comme lors d'un bilan pré ou post-chirurgical (57). De même que pour les TEP TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC, bien qu'aucun bénéfice sur la survie n'ait été démontré, cet examen présente également un intérêt dans le suivi de la maladie (12).

### 3. TEP-TDM au $^{18}\text{F}$ -FDG

Le  $^{18}\text{F}$ -FDG, pour fluorodésoxyglucose, est le MRP le plus utilisé en imagerie TEP. Il s'agit d'un analogue structurel du glucose qui lui est suffisamment proche pour pouvoir être internalisé par les cellules via ses transporteurs spécifiques GLUTs. Une fois à l'intérieur des cellules, le radiotracer est phosphorylé de manière irréversible en fluorodésoxyglucose-6-phosphate par l'hexokinase et entre alors en impasse métabolique. En effet, la prise en charge d'un substrat par la glucose-6-phosphate isomérase (qui permet la poursuite de la glycolyse en convertissant le D-glucose-6-phosphate en  $\beta$ -D-fructose-6-phosphate) nécessite le groupement -OH localisé sur le 2<sup>e</sup> carbone du glucose qui a été substitué par un  $^{18}\text{F}$  dans le cas du  $^{18}\text{F}$ -FDG. La glycolyse s'arrête alors à cette étape et le MRP s'accumule dans le cytoplasme des cellules, sans possibilité d'en sortir ou d'être métabolisé.

L'accumulation de  $^{18}\text{F}$ -FDG témoigne d'une importante consommation de glucose qui peut être physiologique (cerveau, cœur, foie, muscles en cours d'activité) ou pathologique de manière aspécifique. Il peut s'agir de processus inflammatoire ou infectieux quelconque, mais également de processus tumoraux, surtout s'ils sont agressifs. Dans ces cas, l'avidité pour le  $^{18}\text{F}$ -FDG s'explique par le besoin énergétique accru des cellules permettant de soutenir le nombre important de divisions cellulaires mais également la modification de leur profil métabolique connue sous le terme d'effet Warburg (surexpression de certains transporteurs GLUTs et stimulation de la glycolyse anaérobie) (58).

L'hypermétabolisme d'une lésion est généralement corrélé à une moins bonne différenciation tumorale et à une agressivité plus importante. Dans le cadre des TNE, l'hypermétabolisme d'une lésion tumorale est corrélé à un pronostic moins bon, indépendamment du grade tumoral et de la fixation des autres traceurs métaboliques (59).

La TEP-TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG est un examen clé des carcinomes neuroendocrines qui sont des pathologies agressives et peu différenciées exprimant en général peu de marqueurs spécifiques des cellules neuroendocrines et donc, chez qui les imageries métaboliques par analogues de la somatostatine ou par DOPA sont peu contributives (12,49).

En pratique, afin d'acquérir des images de qualité optimale, le patient doit être à jeun depuis 4 à 6h avant l'injection du MRP. Les patients diabétiques ne doivent pas avoir reçu de traitement à base d'insuline récemment et la glycémie doit être contrôlée. Après injection intraveineuse, le patient doit rester immobile et dans le calme jusqu'à l'acquisition des images qui a lieu environ 60 min après afin de ne pas perturber la distribution du radiotracer et éviter tout hypermétabolisme musculaire ou perturbation de la distribution cérébrale.

#### 4. Quantification en médecine nucléaire : le SUV et le SUL

La quantification en imagerie métabolique fait partie intégrante de l'interprétation d'un examen de médecine nucléaire, elle est principalement utilisée en imagerie TEP mais est également possible en scintigraphie conventionnelle. Elle permet entre autre la détermination de critères d'évaluations objectifs (60).

A partir d'une acquisition bien réalisée sur une caméra calibrée, il est possible de convertir l'« intensité » d'un voxel (une quantité de photons détectée par la caméra en un point de l'espace donné) en une activité volumique (la quantité de désintégration, proportionnelle aux nombres d'éléments radioactifs, qui ont lieu dans ce même volume). La *Standardized Uptake Value* ou *SUV* est la métrique la plus utilisée en médecine nucléaire, elle est obtenue par la standardisation de cette activité volumique par l'activité injectée et par la masse du patient. La *SUV* est une donnée adimensionnelle qui permet de caractériser hétérogénéité de distribution d'un radiotracer dans l'organisme. Si le MRP se répartissait de façon complètement homogène chez un patient, la *SUV* mesurée dans chaque voxel serait de 1. Dans les faits, certains organes et certains processus physiologiques ou pathologiques sont responsables d'une concentration du radiotraceurs alors que d'autres structures n'auront aucune affinité avec, il en résulte alors une modification du *SUV* qui augmentera ou diminuera respectivement (61).

Alors que l'on considère avec la *SUV* que le radiotracer se répartit de manière plutôt homogène dans le corps du patient, on peut également considérer que la distribution du  $^{18}\text{F}$ -FDG dépend plutôt de la masse maigre puisque le tissu adipeux ne consomme que très peu de sucre. On peut alors corriger cette *SUV* par la masse maigre d'un individu et utiliser une nouvelle métrique, la *SUL* pour *SUV normalised by lean body mass*. La *SUL* permet notamment de mieux caractériser des patients aux morphotypes extrêmes ou présentant une importante variation de poids en cours de suivi (62).

A partir de ces métriques, il existe différents moyens de décrire une tumeur. On peut par exemple définir la *SUV/Lmax* qui correspond au voxel le plus intensément hyperfixant au sein de la tumeur ou bien la *SUV/Lpeak* qui correspond à l'activité la plus importante au sein d'une sphère de  $1\text{cm}^3$  (63). Enfin, la *SUV/Lmean* est la mesure de la fixation moyenne du radiotracer au sein d'un volume prédéfini.

#### a. Critères PERCIST 1.0

En s'inspirant des critères RECIST, des critères permettant une évaluation objective de la réponse tumorale à un traitement à partir des informations métaboliques obtenues par TEP TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG, ont été élaborés en 2009, il s'agit des critères PERCIST 1.0 (pour PET Response Criteria In Solid Tumors) (60).

Plusieurs prérequis sont nécessaires afin de s'assurer une distribution similaire du  $^{18}\text{F}$ -FDG dans l'organisme d'un examen à l'autre. Le patient doit être à jeun depuis au moins 4 à 6h, la glycémie doit être inférieure à 2 g/dl et s'il est diabétique, il ne doit pas avoir reçu d'injection d'insuline récemment. L'activité injectée doit être comparable entre différents examens (+/- 20%) et les images acquises sur les mêmes caméras à +/- 15min des examens précédents. Enfin, le bruit de fond doit être comparable d'un examen à l'autre.

Par similitude avec les critères RECIST, la comparaison entre un examen pré-thérapeutique et une réévaluation se fait par le biais de la comparaison de lésions cibles. On considérera dans chaque

examen la lésion la plus intensément hypermétabolique, même si elle est différente d'un examen à l'autre. On préfère alors la mesure du *SULpeak* à celle de la *SUVmax* pour augmenter la reproductibilité d'une mesure (pour le *peak*) et dans la mesure ou la distribution du glucose dépend en grande partie de la masse maigre (pour le *SUL*). De même que pour les critères RECIST, quatre catégories de réponses existent : réponse métabolique complète, partielle, stabilité ou progression métabolique selon la variation de l'intensité de fixation (Tableau 7). Afin de conclure à une réponse métabolique complète, il n'est pas nécessaire que le métabolisme résiduel soit nul mais il ne doit plus être distinguable du bruit de fond environnant. Pour pouvoir conclure à une réponse métabolique partielle ou à une stabilité, les lésions non-cibles ne doivent pas non plus progresser et l'apparition d'une nouvelle lésion hypermétabolique d'allure tumorale signe systématiquement une progression métabolique.

Tableau 7 : Critères PERCIST 1.0

Réponse globale	Lésions cibles	Lésions non-cibles	Nouvelles lésions
Progression (1 critère)	Métabolisme de la lésion la plus hypermétabolique > +30% (par rapport à la <i>baseline</i> ) ou franche progression en taille	Progression > 30% en intensité ou en taille	Oui
Stabilité	Ni progression, ni réponse partielle	Pas de progression	Non
Réponse partielle	Métabolisme de la lésion la plus hypermétabolique < -30% (par rapport à la <i>baseline</i> )	Pas de progression	Non
Réponse complète	Disparition de l'hypermétabolisme	Disparition	Non

#### e. Traitement des TNE métastatiques de l'intestin grêle

En raison de l'évolution souvent indolente ou aspécifique des TNE de l'intestin grêle, le diagnostic est souvent posé au stade métastatique. Même à ce stade, la survie des patients peut être prolongée. Il est donc nécessaire de gérer les différents traitements existants pour contrôler au mieux la pathologie sur le long terme et surtout pour maintenir la qualité de vie des patients. Ce besoin associé à la rareté et l'hétérogénéité des TNE de l'intestin grêle justifie la présentation de chaque patient à une réunion

de concertations pluridisciplinaires (RCP) spécialisée dans la prise en charge des NNE, les RCP RENATEN.

L'arsenal thérapeutique des TNE de l'intestin grêle métastatique est moins large que celui des TNE du pancréas et les études démontrant leur efficacités sont peu nombreuses en raison de la difficulté de mettre en évidence un effet sur la survie des patients (peu de patients, survie naturelle prolongée), mais il existe tout de même plusieurs modalités thérapeutiques validées par des essais clinique de grande ampleur permettant l'établissement de recommandations sur la prise en charge de ces pathologies (Figure 8) (12).

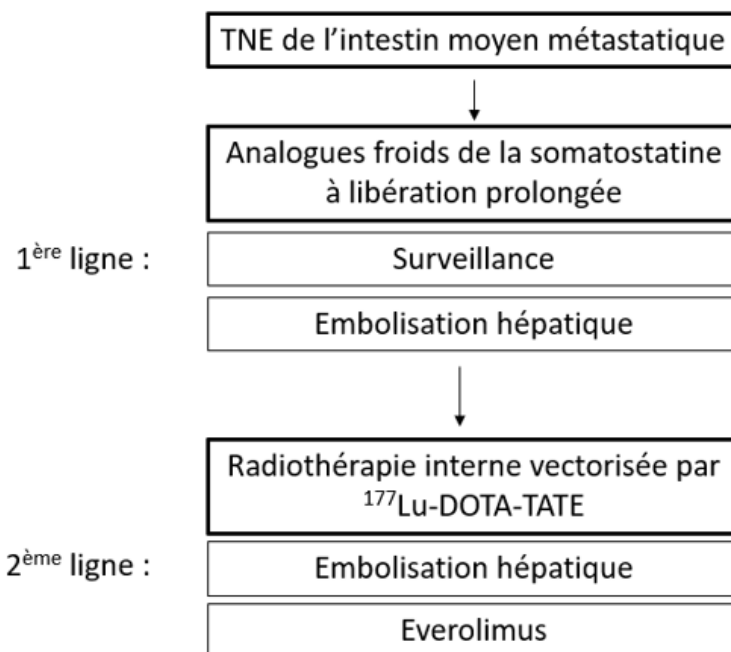


Figure 8 : Prise en charge thérapeutique des TNE de l'intestin grêle. Diagramme récapitulatif des deux premières lignes de prise en charge standard d'une TNE de l'intestin grêle au stade métastatique selon la dernière version du thesaurus national de cancérologie digestive (12)

i. Traitements hors médecine nucléaire

1. *Analogues de la somatostatine*

La somatostatine est un peptide endogène à faible durée de vie qui a naturellement un effet antisécrétoire sur les TNE de l'intestin grêle. Des analogues synthétiques aux durées de vies plus



longues et plus spécifiques des récepteurs de la somatostatine de type 2 ont été développés et utilisés à visée symptomatique chez les patients présentant un syndrome carcinoïde. L'efficacité antitumorale de ces traitements a été mise en évidence dans un second temps. Elle résulte de mécanismes complexes directs : inhibition de production de facteurs de croissances et d'hormones autocrines et paracrines ayant des effets pro-mitotiques, anti-apoptotiques et pro-invasifs, activation d'enzymes intracellulaires interagissant avec différentes voies de signalisations (PI3K/Akt, MAP-kinase) mais également par des mécanismes indirects en diminuant la production d'hormones de croissances et en perturbant la néo-angiogenèse.

L'étude PROMID de 2009 est le premier essai clinique de phase III ayant suggéré l'efficacité antitumorale de ces analogues. Dans cette étude, 85 patients atteints de TNE métastatique du midgut, fonctionnelle ou non, de grade 1 ou 2 ont été inclus. Ces patients ont été traités par injection intramusculaire mensuelle de 30 mg d'octreotide à libération prolongée ou par placebo jusqu'à progression. La médiane de survie sans progression des patients traités par octréotide était meilleure comparativement à celle des patients recevant le placebo avec 14,3 contre 6 mois (64). Le suivi de ces patients sur le long terme n'a cependant pas mis en évidence de différence significative en termes de survie globale (65).

L'étude CLARINET est un autre essai de phase III réalisée qui a ensuite confirmé l'intérêt des analogues de la somatostatine en 2014. Dans cette étude, 204 patients présentant une TNE non fonctionnelle, métastatique ou non résécable du pancréas ou de l'intestin avec un Ki67 <10% ont été traités soit par injection sous-cutanée de 120mg de lanreotide à libération prolongée, un autre analogue synthétique de la somatostatine, soit par un placebo tous les 28 jours pendant 96 semaines. Cette étude a également mis en évidence une amélioration significative de la survie sans progression des patients traités avec une médiane non-atteinte dans le groupe lanréotide et de 18 mois dans le groupe placebo (65% vs 33% d'évènement à 24 mois) (66).

En termes de toxicité, les différents analogues de la somatostatine partagent des effets indésirables communs dont les plus fréquents sont les troubles du transit principalement à type de diarrhées, des douleurs abdominales, des calculs biliaires, des hyperglycémies et des céphalées.

Actuellement en France, le traitement systémique recommandé en première ligne d'une TNE de l'intestin grêle métastatique repose sur l'administration d'analogues froids de la somatostatine (Figure 8), à savoir le lanréotide 120mg/28j ou l'octréotide 30mg/28j (12).

## 2. *Autres traitements*

### a. Surveillance

Devant la relative indolence de certaines TNE, il est possible d'opter pour une surveillance des patients. Comme pour les autres traitements, la décision d'une surveillance doit être discutée en RCP. Elle est notamment envisageable dans les cas où le patient est asymptomatique, s'il ne présente pas d'envahissement hépatique majeur, si la tumeur est de grade faible (1 ou 2 avec Ki-67 < 10%) et si la maladie est minime avec un risque évolutif considéré comme faible (12).

### b. Everolimus

La serine/thréonine kinase mTOR est une enzyme intracellulaire impliquée dans des voies de signalisations liées à la régulation du cycle cellulaire. Elle agit notamment en réponse à des facteurs de croissances et intègre des informations sur l'état nutritionnel des cellules. Sa suractivation est connue comme étant impliquée dans la physiopathologie des tumeurs neuroendocrines. L'évérolimus est un inhibiteur oral de cette protéine dont l'efficacité dans la prise en charge des TNE a initialement été suggéré dans les tumeurs d'origine pancréatiques et bronchiques, puis dans un second temps, avec notamment les essais RADIANT-2 en 2011 (67) et RADIANT-4 en 2015 (68), dans les TNE de l'intestin grêle. L'essai RADIANT-2 a mis en évidence un bénéfice sur la survie sans progression de l'ajout quotidien de 10mg d'évérolimus au traitement par octréotide à libération prolongée de ces patients

(survie sans progression : 16,4 contre 11,3 mois). L'essai RADIANT-4 a démontré l'intérêt d'un traitement par évérolimus seul contre placebo chez des patients suivis pour des TNE pulmonaires ou GEP (survie sans progression : 11,0 vs 3,9 mois).

On retrouve parmi les principaux effets indésirables de ce traitement, notamment en association avec l'octréotide, des stomatites, des symptômes digestifs tels que des nausées/vomissements, des diarrhées, des cytopénies ou encore des rashes cutanés. En France, il s'agit d'une option thérapeutique en 2<sup>nd</sup> ligne en cas d'échec des analogues de la somatostatine, notamment en cas de TNE non fonctionnelle (Figure 8).

#### c. Embolisation hépatique intra-artérielle

En cas d'atteinte hépatique prédominante sans possibilité de résection, l'embolisation intra-artérielle hépatique est une prise en charge possible en première et en seconde ligne. Cette procédure de radiologie interventionnelle consiste en la cathérisation sélective des branches de division de l'artère hépatique responsable de la vascularisation tumorale. Différents agents sont ensuite administrés localement par voie intra-artérielle. Il peut s'agir de matériel embolisant simple entraînant une ischémie tumorale, de particules emboliques associées à des molécules à but tumoricides (lipiodol, doxorubicine, cisplatine, on parle alors de chimioembolisation) ou de micro-sphères chargées de <sup>90</sup>Y, un radio-isotope à visée tumoricide (on parle alors de radio-embolisation).

Bien que des essais de grande envergure soient nécessaires pour pouvoir confirmer ces suggestions, il semblerait que la chimioembolisation ne soit pas plus efficace que l'embolisation simple pour les TNE de l'intestin grêle. La radio-embolisation hépatique, une technique plus récente, aurait une efficacité similaire avec cependant un meilleur profil de tolérance. Elle ne possède cependant pas l'AMM en France dans cette indication pour le moment.

Le bénéfice de ces techniques semble maximal en début de prise en charge de la pathologie et en cas d'un caractère hyper-artérialisé des lésions. Devant un envahissement hépatique majeur, elles

peuvent être réalisées en plusieurs fois en raison du haut risque de morbidité mais restent déconseillées si l'atteinte concerne plus des  $\frac{3}{4}$  du parenchyme. Elles présentent plusieurs contre-indications dont les principales sont l'anastomose ou l'endoprothèse biliaire, la dilatation des voies biliaires et la thrombose porte.

#### d. Place de la chirurgie

##### i. Chirurgie de la lésion primitive

En cas de maladie oligométastatique, la chirurgie de la lésion primitive est envisageable en cas de prise en charge curative, associée à une prise en charge curative des autres lésions.

La chirurgie de la tumeur primitive ou de certaines lésions cibles est à considérer en cas de symptômes ou de complications locales.

Enfin, dans la plupart des cancers au stade métastatique sans projet curatif, la place de la chirurgie de la lésion primitive est généralement limitée devant l'absence générale de bénéfice sur le pronostic des patients. Ceci n'est cependant pas le cas pour les TNE de l'intestin grêle pour lesquelles la résection de la ou des lésions grêliques doit toujours être discutée (69). En effet, une étude décrite dans une revue de littérature de 2016 a montré une tendance à l'amélioration de la survie globale des patients après résection tumorale dans 8 articles incluant un total de 1698 patients. Ces données sont tout de même à prendre avec précautions devant leur nature rétrospective et devant l'absence de méta-analyse possible (70).

##### ii. Chirurgie des lésions de carcinose

En cas d'atteinte secondaire péritonéale, la prise en charge chirurgicale des lésions est à discuter chez les patients en bon état général et sans pathologie trop avancée par ailleurs. Elle peut s'intégrer dans un projet thérapeutique chez des patients présentant d'autres lésions secondaires éligibles à des

traitements focaux. Cette prise en charge chirurgicale a également un intérêt préventif des symptômes ou les complications loco-régionales qui sont associées à la carcinose péritonéale telles que les occlusions digestives ou l'hypertension portale.

En pratique, un traitement agressif par cytoréduction chirurgicale est possible. Il consiste en la résection de toutes les lésions macroscopiques et requiert parfois le sacrifice d'organes envahit tels que des segments du tube digestif ou les ovaires. Il peut s'associer à cette prise en charge macroscopique un traitement des lésions microscopiques par chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale. Une chimiothérapie (sels de platine, mitomycine C, 5-FU, doxorubicine) est diluée dans une solution de dialyse intrapéritonéales qui est administrée au patient à une température de 40 - 43°C. Cette administration locale de la chimiothérapie permet d'atteindre des concentrations intra-cellulaires plus importantes d'agent anti-tumoraux dont les effets sont potentialisés par l'hyperthermie tout en minimisant les effets secondaires systémiques. La chimiothérapie intrapéritonéale est d'autant plus efficace qu'elle est réalisée juste après la chirurgie, au prix d'une morbi-mortalité augmentée (31,71).

La cytoréduction chirurgicale d'une carcinose péritonéale présente les meilleurs bénéfices chez les patients présentant une TNE de bas grade chez qui une résection macroscopique complète est envisageable (PCI < 20, GPS A voire B). En post-opératoire, le facteur pronostic majeur devient alors la maladie péritonéale résiduelle, une meilleure survie est observée chez les patients sans lésion résiduelle ou avec des nodules < 2,5 mm, indépendamment de l'extension initiale. Les bénéfices de l'ajout d'une chimiothérapie intrapéritonéale ne sont quant à eux pas clairement élucidés. Il semblerait néanmoins que leur intérêt soit moindre comparativement aux autres cancers pour lesquelles elle est indiquée, possiblement en lien avec un nombre important de tumeurs de bas grade, dont les cellules se divisent donc peu et chez qui la chimiothérapie est naturellement peu efficace (27,31,71).

## ii. Radiothérapie Interne Vectorisée

Alors que certains MRP sont adaptés à la réalisation d'imagerie métabolique, d'autres sont développés dans un but thérapeutique, ils sont utilisés pour réaliser de la Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV). Le médicament administré ciblera de la même manière les cellules tumorales sauf que l'émission radioactive sera dans ce cas à but tumoricide. Pour cela, d'autres radio-isotopes sont utilisés : des isotopes qui émettent des particules chargées dont le parcours dans la matière sera faible et qui déposeront rapidement leur énergie telles que des particules  $\alpha$  (noyaux d'hélium) mais surtout des particules  $\beta$ - (électrons). L'irradiation tumoricide se fera à l'échelle millimétrique (voire micrométrique pour les particules  $\alpha$ ), la dose sera donc délivrée de façon locale à la tumeur et aux métastases tout en épargnant les organes à distance sur lesquels le MRP ne se fixe pas. On préférera également des isotopes à la demi-vie longue afin que la radiothérapie soit prolongée. Actuellement les isotopes les plus utilisés en thérapie sont l'Yttrium 90,  $^{90}\text{Y}$ , un émetteur  $\beta$ - quasi-exclusif avec une demi-vie de 2,7 jours et surtout le Lutetium 177,  $^{177}\text{Lu}$ , émetteur  $\beta$ - majoritaire mais également  $\gamma$  (permettant la réalisation de scintigraphies post-traitement) qui a une demi-vie de 6,7 jours.

### 1. Principe de la théragnostique en médecine nucléaire

Une citation du professeur Richard BAUM « See what you treat and treat what you see » illustre parfaitement le concept de théragnostique, un mot valise contractant les termes « thérapie » et « diagnostique ». Ce concept s'applique à des médicaments (ou une paire de médicaments) utilisés en médecine nucléaire qui possèdent cette double fonction diagnostique-thérapeutique. La réalisation d'imagerie avec un MRP adapté à une pathologie tumorale permet d'en faire le bilan d'extension mais également de s'assurer d'une affinité suffisante de ce traceur pour la pathologie chez ce patient précis et d'écarter les patients chez qui le traitement serait d'emblée inefficace. S'en suivra l'injection d'un MRP à visée thérapeutique avec un effet tumoricide.

## 2. Histoire de la RIV dans les TNE

Le premier MRP pouvant être considéré comme ayant un rôle théranostique (en dehors des TNE) est l'iode 131, <sup>131</sup>I. Il est d'abord utilisé depuis les années 1940-1950 dans un but diagnostique des hyperthyroïdies et de certains cancers de la thyroïde, puis à visée thérapeutique. En ce qui concerne les tumeurs neuroendocrines, les débuts de la théranostiques datent des années 80 pendant lesquelles l'octréotide a été développé. Devant son importante affinité pour les cellules des tumeurs neuroendocrines et par similitude avec l'utilisation de l'iode radioactive dans les pathologies thyroïdiennes avec lesquels il était familier, Eric Krenning, un endocrinologue, s'est intéressé au radiomarquage des peptides analogues de la somatostatine. C'est en 1987 que les premiers de ces peptides radiomarqués sont utilisés en diagnostic, ils sont alors marqués à l'<sup>123</sup>I. D'autres MRP avec des caractéristiques plus intéressantes sont ensuite développés. Parmi eux, le pentétréotide marqué à l'<sup>111</sup>In, l'OctreoScan®, deviendra à partir du début des années 90 un radiotraceur de référence des TNE. Son administration à forte dose permettra en 1992 le traitement d'un premier patient atteint de glucagonome.

Par la suite, de multiples autres MRP seront développés, d'autres peptides seront utilisés mais on modifiera surtout les radioisotopes utilisés en fonction de l'objectif du MRP. Afin d'optimiser la part diagnostic, des traceurs TEP seront privilégiés alors que pour les traitements d'autres radio-isotopes adaptés à un objectif tumoricide seront utilisés tel que l'<sup>90</sup>Y et le <sup>177</sup>Lu (72).

## 3. <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE (Lutathera®)

De nos jours, le <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE commercialisé sous le nom de Lutathera® est le seul MRP qui s'est imposé pour le traitement des TNE. Il s'agit d'un médicament ayant une affinité préférentielle pour les récepteurs de la somatostatine de type 2. Il est utilisé pour la première fois sur l'homme au début des années 2000, plusieurs essais de phase 1 et 2 ont ensuite suggérés une efficacité et un profil de sécurité satisfaisant. On peut citer parmi elles, l'essai publié en 2008 par Kwekkeboom, et al., dirigé par

Krenning. Dans cette étude, 310 patients suivis pour une TNE GEP dont la surexpression des récepteurs à la somatostatine a été confirmée par scintigraphie ont été traités toutes les 6 à 10 semaines par 3,7, 5,6 ou 7,4GBq jusqu'à une dose cumulée maximale de 29,6 GBq. Le traitement a été globalement bien toléré, une réponse morphologique a été observée chez 46% d'entre eux et semble être corrélée à un bénéfice sur la survie (73).

C'est en 2017 que le premier essai clinique de phase 3 validant l'utilisation du <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE a été publié. Il s'agit de l'étude prospective, ouverte, randomisée et contrôlée NETTER-1, menée par Strosberg, et al. Dans cette étude, 231 patients atteints de TNE de l'intestin moyen bien différenciées surexprimant les récepteurs à la somatostatine, localement avancée ou métastatique, progressant après une première ligne de traitement par octréotide ont été inclus. Les patients ont été assignés avec un ratio de 1:1 à un traitement par <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE (7,4 BGq/ 8 semaines, jusqu'à 4 cycles) et octréotide à libération prolongée (30mg/ 4 semaines) ou à un traitement par octréotide à libération prolongée forte dose (60mg/ 4 semaines) dans le bras contrôle. Le taux de réponse objectif à l'imagerie (RECIST 1.1) était supérieur en cas de traitement par RIV. La survie sans progression a également été significativement améliorée (seuil non-atteint contre 8,4 mois dans le groupe contrôle). Aucune différence en termes de survie globale n'a été retrouvée lors du suivi prolongé de la cohorte, probablement en lien avec la possibilité d'un cross-over en cas de progression. Le traitement par RIV a par ailleurs permis une amélioration de la qualité de vie des patients (21,74,75).

Principalement grâce à cet essai, le <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE a obtenu son AMM en 2017 dans le traitement des TNE de l'intestin moyen. En France, il est aujourd'hui utilisé en 2<sup>nd</sup> ligne thérapeutique dans les TNE de l'intestin moyen localement avancé ou métastatique, bien différenciés de grade 1 ou 2 et surexprimant suffisamment les récepteurs à la somatostatine (affirmé par la positivité d'une TEP TDM au <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC). Le protocole d'administration du MRP est le même que celui de NETTER-1, les patients pouvant être traités ou non par des analogues froids de la somatostatine de façon concomitante (12). En pratique, les administrations du médicament sont réalisées dans des chambres



radioprotégées dans lesquels les patients restent hospitalisés au moins 6h afin de s'assurer du recueil des premières urines (les plus radioactives) dans des cuves de décontamination.

D'un point de vue de la toxicité, le Lutathera® présente relativement peu d'effets indésirables (notamment graves) parmi lesquels on compte une asthénie les jours suivant les administrations, des troubles du transit, des douleurs abdominales, une perturbation du bilan hépatique, des cytopénies avec une majorité de thrombopénies ou une dégradation chronique de la fonction rénale. Cette néphrotoxicité est diminuée grâce à l'administration par voie I.V. d'acides aminés permettant une diminution de la réabsorption tubulaire du MRP et donc une diminution de la dose reçue aux reins. Des nausées et des vomissements sont également rapportés et semblent en lien avec les perfusions d'acides aminés.

#### 4. *Lutathera® et carcinose*

La carcinose péritonéale et les masses mésentériques sont des atteintes secondaires graves que l'on retrouve chez une part importante des patients et qui sont spontanément à risque de certaines complications, telles que les occlusions digestives (27). Les performances du traitement par Lutathera® ont beaucoup été étudiées à l'échelle des patients mais moins à celle des différents organes et notamment du péritoine et du mésentère. Il est cependant intéressant d'évaluer correctement les bénéfices potentiels et les risques induits par un traitement par RIV sur ces atteintes secondaires. En effet, certaines études semblent mettre en évidence le caractère relativement réfractaire de ces lésions sur le plan morphologique et métabolique (34,76). Ces observations pourraient être imputées à la nature même des lésions qui présentent une composante fibrotique desmoplastique et pas uniquement néoplasique, sur lesquels un traitement ciblant les cellules et une irradiation thérapeutique serait moins efficaces que sur d'autres lésions.

D'un point de vue de la sécurité du traitement, un risque accru de complication à type d'occlusion digestive est observé dans plusieurs études (35,76,77). La survenue de ces évènements pourrait être

en lien avec l'irradiation thérapeutique. Par analogie avec la radiothérapie externe, la RIV pourrait induire des phénomènes inflammatoires aigus en regard d'une masse mésentérique, des implants de carcinomes ou des lésions primitives gréliques qui pourraient décompenser des sub-occlusions chroniques voire engendrer de véritables occlusions digestives.

**Durant mon travail de thèse, je me suis donc intéressé à l'efficacité et aux complications du traitement par  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE sur les atteintes secondaires péritonéales et mésentériques rétractiles chez les patients traités à Strasbourg pour une TNE bien différenciées de l'intestin grêle.**

## II. Patients et méthodes

### a. Patients

Les patients suivis à l'Institut de Cancérologie Strasbourg Europe (ICANS) pour une tumeur neuroendocrine de l'intestin grêle et dont le traitement par RIV par  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE a débuté entre juillet 2020 et septembre 2023, ont été rétrospectivement inclus dans l'étude. Les patients retenus pour l'étude devaient présenter une TNE de grade 1 ou 2 métastatique avec une carcinose péritonéale et/ou une masse mésentérique (défini comme un ganglion mésentérique rétractile d'au moins 2cm de petit axe). La surexpression des récepteurs de la somatostatine de type 2 a été assurée à la TEP TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC par une fixation tumorale au moins égale à la fixation physiologique hépatique. Ont été exclus de l'étude les patients traités pour une TNE de primitif autre que l'intestin grêle, une TNE de grade 3 ou un CNE mais également les patients dont la carcinose péritonéale ou la masse mésentérique n'exprimait pas de récepteurs de la somatostatine de type 2, n'ayant pas bénéficié d'au moins une réévaluation par TEP TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC ou chez qui aucune cure de RIV n'a été réalisée.

Des données cliniques durant le traitement et l'histoire de la maladie des patients ont été recueillies. Les patients traités étaient divisés en deux groupes en fonction du risque de survenu d'occlusion intestinale : haut risque en cas de carcinose limitée ou très haut risque en cas de carcinose extensive (> 10 lésions) ou de masse mésentérique.

#### b. Protocole thérapeutique à l'ICANS

Une fois que la décision de traiter un patient par  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE est prise en RCP RENATEN, le patient est orienté vers le service de médecine nucléaire de l'ICANS pour la réalisation d'une TEP TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC pré-thérapeutique pour confirmer l'éligibilité du patient à la RIV. Une consultation pré-thérapeutique est alors réalisée en médecine nucléaire, lors de laquelle le principe, les modalités pratique du traitement, les potentiels effets indésirables les consignes spécifiques de radioprotectons sont données au patient ainsi qu'un plan personnalisé de traitement. Le précédent traitement est arrêté avant l'initiation de la RIV.

Le protocole de RIV consiste en l'administration de 7,4 GBq de  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE toutes les 8 semaines jusqu'à 4 fois. Une réévaluation par imagerie est réalisée après le 2<sup>e</sup> cycle et après la fin du traitement, elle comporte au moins une TEP TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC, parfois complété par une TDM ou une IRM.

L'administration du traitement a lieu dans une chambre radioprotégée dans laquelle le patient est hospitalisé pendant au moins une journée. Une administration de Lysakare<sup>®</sup> (un mélange de chlorhydrate de L-Arginine et de L-Lysine) est réalisée sur une voie veineuse périphérique en 4h. Trente minutes après le début de la perfusion d'acides aminés, l'administration du  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE est réalisée sur une autre voie veineuse périphérique, elle se fait à débit lent et contrôlé par une pompe mécanique sur environ 30min. En fin d'injection, un contrôle de la radioactivité résiduelle du flacon qui contenait le MRP et des tubulures est réalisé afin de s'assurer de l'administration de l'entièreté de la dose. En accord avec une réglementation imposée par l'agence de sûreté nucléaire, le patient reste

hospitalisé et les urines sont recueillies dans une cuve de décontamination pendant au moins 6h après le début de l'injection.

### c. Acquisition d'image

Les TEP TDM  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC pré-thérapeutique, post C2 et de fin de traitement sont réalisés sur une caméra Biograph vision 600. Des acquisitions TEP et TDM couplées du vertex jusqu'à la racine des cuisses ont lieu 60 min après injection d'environ 2 MBq/kg de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC. Les données TEP sont reconstruites itérativement en utilisant une méthode itérative OSEM avec l'aide des données de la TDM pour corriger de l'atténuation. Les images reconstruites (TDM, TEP corrigées de l'atténuation et une image fusion TEP/TDM) sont ensuite analysées sur une station d'imagerie dédiée avec le logiciel Syngo.via VB30B de Siemens.

### d. Analyse d'image

Sur l'examen pré-thérapeutique, 3 cibles sont définies parmi les lésions les plus hyperfixantes du foie et 3 parmi les lésions les plus fixantes de la carcinose péritonéale ou d'une masse mésentérique. Les  $SUV_{max}$  et le volume métabolique ou fonctionnel de ces cibles sont mesurés. Le volume d'une lésion est défini par la somme des voxel contenus dans une région d'intérêt définie par une méthode de segmentation, soit pour la carcinose ou masse mésentérique (C/MM) à un seuil de 42% de la  $SUV_{max}$  de la lésion ou pour les lésions hépatiques à un seuil de  $SUV_{mean} + 2 \times$  l'erreur standard de la mesure d'une région d'intérêt de  $3\text{cm}^3$  prise dans le parenchyme hépatique sain. La « charge tumorale » est défini pour le foie et la C/MM comme étant la somme du volume de leurs 3 lésions cibles. Ces mesures sont répétées avec les mêmes cibles sur les acquisitions post C2 et de fin de traitement. Les variations relatives de ces différents paramètres ( $X$  :  $SUV_{max}$ , volume, charge tumorale) sont calculées aux différents temps ( $t$  : post C2 ou en fin de traitement) comparativement à l'examen pré-thérapeutique

selon la formule :  $100 * (X_t - X_{\text{pré-thérapeutique}}) / X_{\text{pré-thérapeutique}}$ . La *SUVpeak* des lésions les plus intensément hyperfixantes (hépatique, C/MM et global du patient) est également recueillie à chaque examen afin de permettre une réévaluation selon des critères PERCIST 1.0. Un patient est considéré comme étant répondeur en cas de réponse partielle ou complète (au moins 30% de diminution du *SUVpeak* de la lésion la plus intense du foie, de la C/MM ou du patient, sans apparition de nouvelle lésion). Les patients (maladie stable ou progression) sont considérés comme étant non-répondeur.

#### e. Critères de jugement

Le critère de jugement principal de cette étude est la différence d'évolution relative de la charge tumorale hépatique et C/MM entre l'imagerie pré-thérapeutique et la fin de traitement. D'autres paramètres sont étudiés en critères de jugement secondaires tels que l'évolution relative de la charge tumorale hépatique et C/MM après 2 cures, la variation relative de la *SUVmax* ou du volume de toutes les lésions cibles après 2 cures et en fin de traitement, ainsi que les taux de réponse objective des lésions hépatiques, de C/MM et pour chaque patient selon des critères PERCIST 1.0. La survenue d'occlusions intestinales en cours de traitement (< 3 mois après un cycle) est également étudiée. Des analyses en sous-groupes selon le taux de réponse objective et en fonction des groupes à risques d'occlusion ont été réalisés.

#### f. Analyse statistique

Les tests statistiques sont réalisés en utilisant Jamovi, un logiciel open-source utilisant le langage R (78). Des tests de Student sont utilisés pour évaluer des données continues (seules ou avec comparatifs), lorsque ses conditions d'applicabilité ne sont pas réunies (échantillon de petite taille avec normalité de la distribution non assurée par un test de Shapiro-Wilk), un test non paramétrique de

Mann-Whitney est réalisé à la place. Les taux de réponses objectives des atteintes hépatiques et de C/MM sont comparés avec des tests exacts de Fisher devant la non applicabilité des tests du  $\chi^2$ .

### III. Résultats

#### a. Patients

Durant la période d'inclusion entre juillet 2020 et septembre 2023, 36 patients ont pu bénéficier d'un traitement par  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE pour une TNE bien différenciée de l'intestin grêle. Parmi eux, 20 patients présentaient une C/MM et ont été inclus dans l'analyse. Les patients ont tous préalablement reçu au moins une ligne de traitement systémique par analogue de la somatostatine. Douze de ces patients sont à haut risque d'occlusion alors que 8 sont à très haut risque (4 masses mésentériques et 6 carcinomes étendus). La majorité de ces patients (17/20) présentaient également une atteinte secondaire hépatique, 2 patients présentaient des métastases cardiaques et un des métastases musculaires et pulmonaires. Tous les patients ont reçu au moins 2 cycles de RIV et 15 d'entre eux ont pu bénéficier de l'intégralité du traitement (Tableau 8).

Tableau 8 : Caractéristiques des patients

	Caractéristiques
Sexe	20
Homme (%)	5 (25)
Femme (%)	15 (75)
Age (min-max)	63.4 (51-75)
Poids (min-max)	69.65 (39-109)
Grade tumoral	
1 (%)	5 (25)
2 (%)	14 (70)
Symptômes avant la RIV	
Flush (%)	3 (15)
Diarrhées (%)	7 (35)
Douleurs abdominales (%)	6 (30)
Atteinte secondaire	
Ganglions (%)	15 (75)
Foie (%)	17 (85)
Carcinose péritonéale (%)	18 (90)
Masse mésentérique (%)	3 (10)
Os (%)	11 (55)
Autres* (%)	5 (25)
Risque d'occlusion	
Haut risque (%)	12 (60)
Très haut risque (%)	8 (40)
Traitements précédents	
Chirurgie de lésions primitives (%)	14 (70)
Analogues froids de la somatostatine (%)	20 (100)
Everolimus (%)	2 (10)
Sunitinib (%)	1 (5)
Radiofréquence hépatique (%)	4 (20)
Chimio-embolisation hépatique (%)	2 (10)
Nombre total de cycles effectués	
2 (%)	1 (5)
3 (%)	4 (20)
4 (%)	15 (75)

\*Autre : 3 poumons, 2 cœurs, 1 muscle, 1 rate

#### b. Efficacité du traitement par <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE

Les résultats principaux de l'analyse de l'évolution des différents paramètres sont présentés dans le tableau 9. Après 4 cycles de traitement par Lutathera®, une réponse différente est observée entre les

Tableau 9 : Variation relative de différents paramètres en cours de traitement

	post C2				fin de traitement				
	C/MM		foie		C/MM		foie		
	moyenne (%)	IC (%)	moyenne (%)	IC (%)	moyenne (%)	IC (%)	moyenne (%)	IC (%)	
charge tumorale	5,0	[-4,69 ; 14,5]	-39,7	[-57,16 ; -22,2]	6,6	[-9,6 ; 22,9]	-41,9	[-67,7 ; -16,0]	0,002
volume lésion cible	5,92	[-5,19 ; 17,0]	-35,64	[-47,64 ; -23,6]	0,73	[-12,80 ; 14,2]	-42,28	[-59,0 ; -23,5]	< 0,001
SUVmax	-8,8	[-15,6 ; -2,11]	-26,5	[-37,9 ; -15,2]	-19,0	[-27,7 ; -10,4]	-35,8	[-49,0 ; -22,5]	0,048



charges tumorales, définie comme la somme des volumes des 3 lésions cibles d'un organe, de la C/MM et hépatique ( $p = 0,002$ , Figure 9.b). Alors que la charge tumorale, de la C/MM n'a en moyenne pas significativement évoluée (6,6% IC95 [-9,6 ; 22,9],  $p = 0,397$ ), la charge tumorale hépatique moyenne a quant à elle diminuée (-41.9% IC95 [-67.7 ; -16.0],  $p = 0,004$ ). Par ailleurs, cette différence est précocement décelable lors de la réévaluation à mi-traitement (5,0% [-4.69 ; 14,5] contre -39,7% IC95 [-57,16 ; -22,2],  $p < 0,001$ , Figure 9.a).

Après C2, la variation relative moyenne du volume fonctionnel des lésions cibles est différente ( $p < 0,001$ , Figure 9.c) entre les lésions de C/MM, dont le volume n'évolue pas significativement (5,9% IC95 [-5,2 ; 17,0] pour  $n = 55$ ), et les lésions hépatiques pour lesquelles il diminue (-35,6% IC95 [-47,6 ; -23,6] pour  $n = 48$ ). A la fin du traitement, cette différence d'évolution est toujours observée ( $p < 0,001$ , Figure 9.d) entre les lésions de C/MM (0,73% IC95 [-12,80 ; 14,2] pour  $n = 44$ ) et les lésions hépatiques (-42,28% IC95 [-59,0 ; -23,5] pour  $n = 36$ ).

A la réévaluation à mi-traitement, bien qu'en moyenne la  $SUV_{max}$  diminue quel que soit le type de lésion ( $p < 0,001$ , et  $< 0,001$ ), cette diminution est moins marquée pour les lésions de C/MM que pour les lésions hépatiques (-8,8 IC95 [-15,6 ; -2,11] contre -26,5 IC95 [-37,9 ; -15,2],  $p = 0,015$  Figure 9.e). De la même manière après la fin du traitement, une diminution de la  $SUV_{max}$  moyenne est observée sur toutes les lésions bien qu'elle soit à nouveau de moins grande amplitude concernant les lésions de C/MM par rapport aux lésions hépatiques (-19,0 IC95 [-27,7 ; -10,4] contre -35,8 IC95 [-49,0 ; -22,5],  $p = 0,048$  Figure 9.f).

Selon les critères PERCIST 1.0, 20% des patients ont présenté une réponse objective après 2 cycles de  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE et 25% après 4 cycles (Figure 10). La réponse objective n'était pas significativement différente en fonction des organes à mi-traitement bien que l'on décèle une tendance en faveur d'une meilleure réponse des lésions hépatiques (C/MM : 15% contre hépatique 33,3%,  $p = 0,136$ , Figure 10.c, e) ou en post-thérapeutique (12,5% contre 35,7%,  $p = 0,667$ , Figure d, f).

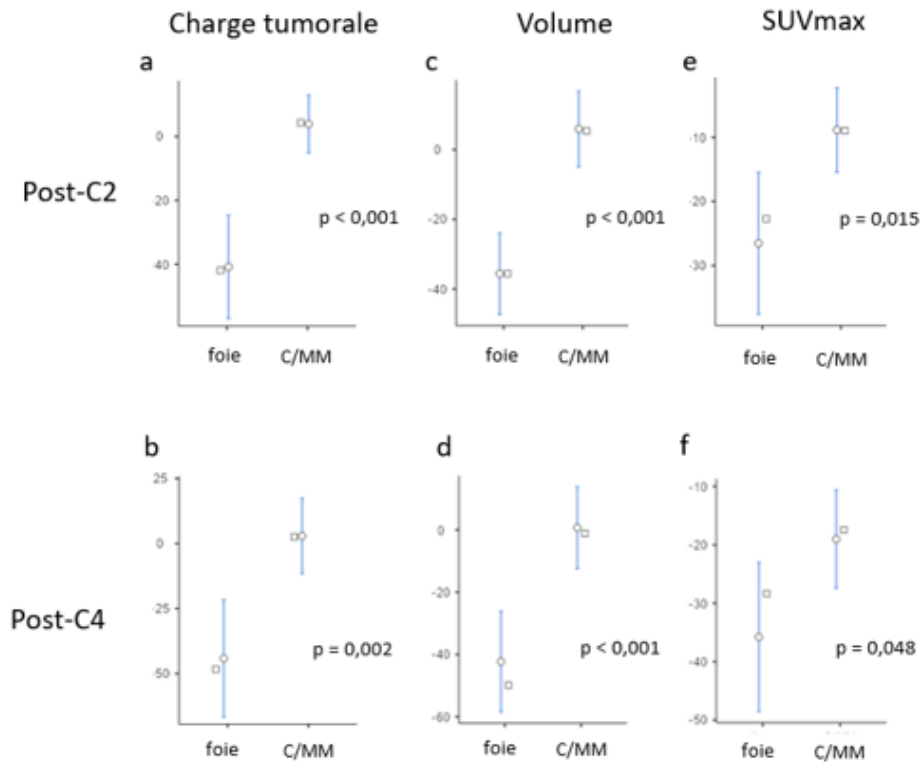


Figure 9 : Représentation graphique de l'évolution relative de différents paramètres en cours de traitement. Evolution relative de la charge tumorale (a, b), du volume métabolique des lésions (c, d), de la *SUVmax* (e, f) entre la TEP TDM au  $^{68}\text{Ga-DOTA-TOC}$  pré-thérapeutique et post-C2 (a, c, e) ou après la fin de traitement (b, d, f). Les graphiques représentent la moyenne (cercle) un intervalle de confiance à 95% (ligne bleu) et la médiane (carré) associé au résultat de leur tests statistiques respectifs.

Les analyses en sous-groupe des lésions de C/MM mettent en évidence, en fin de traitement, une diminution plus importante de la charge tumorale en cas de réponse selon les critères PERCIST 1.0 par rapport aux atteintes ne répondant pas au traitement (15,9% IC95[-0,5 ;31,3] contre -33,7% IC95[-54,3 ; -13,1],  $p = 0,015$ ). De la même manière, une diminution plus importante du volume individuelle des lésions de C/MM chez les patients répondeurs comparativement aux lésions ne répondant pas au traitement selon PERCIST (7,2% IC95[-8,4 ;22,7] contre -24,4% IC95[-48,4 ; -0,5],  $p = 0,049$ ). Aucune différence n'est mise en évidence sur les autres analyses en sous-groupes concernant l'évolution de la charge tumorale, du volume des lésions ou de la *SUVmax* des deux types de lésions en fonction du groupe à risque d'occlusion ou de la réponse objective selon les critères PERCIST 1.0.

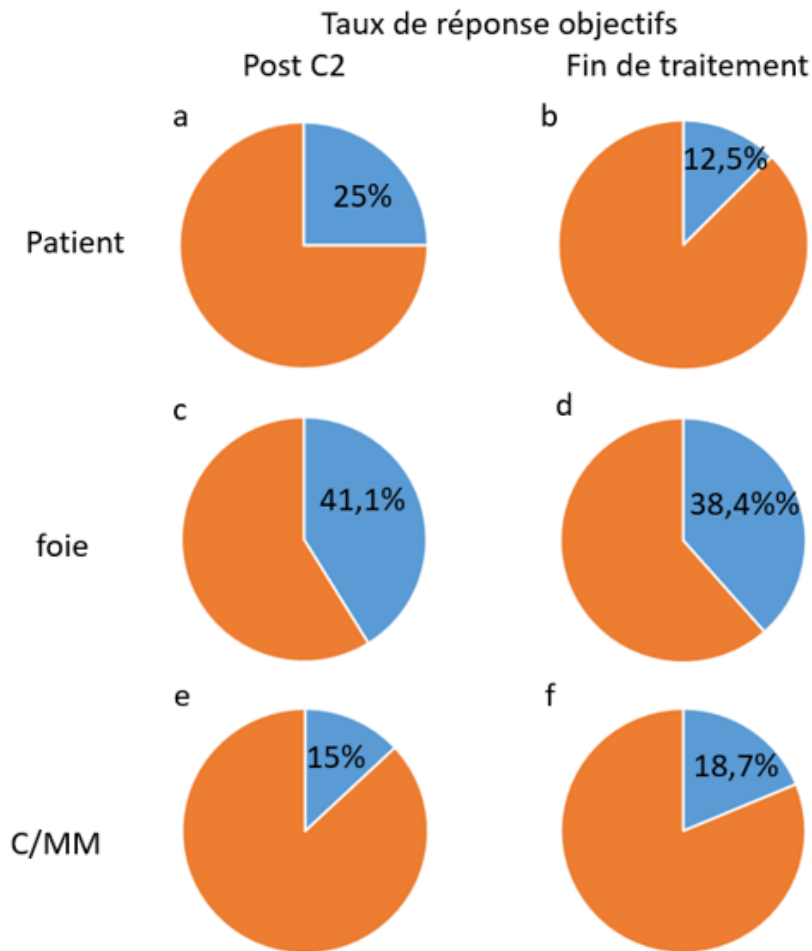


Figure 10 : Taux de réponse objectifs des patients et des lésions. Représentation du taux de réponse objectives selon les critères PERCIST 1.0 adapté aux au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC des patients (a, b), du foie (c, d), de la C/MM (e, f) après 2 cycles de traitement (a, c, e) ou en fin de traitement (b, d, f). Les répondeurs (partielle ou complète) sont représentés en bleu and les non-répondeurs en orange

c. Complication : occlusion digestive et  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE

Trois des 5 arrêts de traitement par  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE étaient directement liés à une occlusion intestinale, une de ces patientes était à haut risque et deux à très haut risque. Le 4<sup>e</sup> arrêt de traitement survient chez une patiente dont l'état général se dégrade secondairement à une progression de la pathologie. Le dernier patient chez qui les 4 cycles de Lutathera n'ont pas pu être dispensé présentait une altération de l'état général lié à une comorbidité indépendante de la TNE ou du traitement.

## PATIENTE 1

La première patiente avait une atteinte secondaire ganglionnaire, hépatique et péritonéale à très haut risque d'occlusion (Figure 11.a). Le diagnostic de la TNE a été posé initialement devant un syndrome sub-occlusif 9 mois avant le début du traitement par  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE, sans récurrence entre temps. Dans les suites de C2, la patiente présentant un syndrome occlusif, une prise en charge médicamenteuse par méthylprednisolone 50mg et par aspiration par sonde nasogastrique ont été mis en place. La décision de maintenir C3 est prise suite à une amélioration de la symptomatologie et d'une réponse métabolique encourageante au niveau hépatique, sans franche évolutivité de l'atteinte péritonéale à l'évaluation post-C2 (Figure 11.b). Un nouvel arrêt complet du transit survient la semaine suivant C3, se compliquant d'une pneumopathie d'inhalation le tout résolutif après 1 mois de traitement médicamenteux (corticothérapie, scopolamine, sonde nasogastrique). Un nouvel épisode occlusif survient 2 mois et demie après C3 associé à un contexte septique. Une indication opératoire en urgence est posée et la patiente bénéficie d'une iléocoléctomie droite. Les suites post-opératoires sont simples mais la décision de ne pas reprendre la RIV est prise. La corticothérapie au long cours est progressivement arrêtée 2ans après et un traitement par Lanréotide® LP majoré progressivement jusqu'à 120mg/semaine est mis en place. Aucun nouveau syndrome occlusif n'a été reporté depuis.

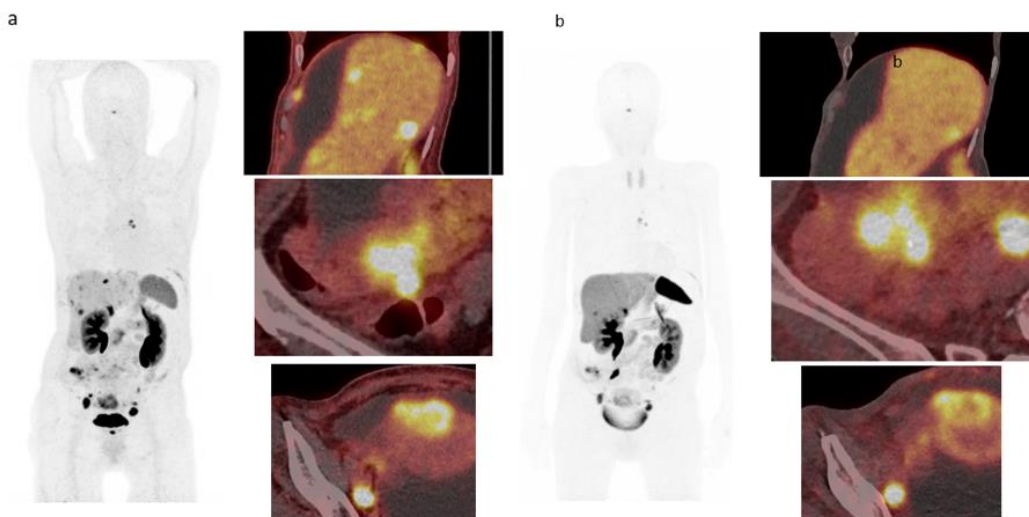


Figure 11 : Evaluation initiale et post-C2 de la patiente 1. TEP TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC pré-thérapeutique (a) et post-C2 (b) chez une patiente présentant une atteinte secondaire ganglionnaire, hépatique, péritonéale et osseuse avec régression quasi-complète de l'atteinte hépatique, sans évolutivité franche de l'atteinte péritonéale

## PATIENTE 2

La 2<sup>e</sup> patiente présentait une atteinte secondaire ganglionnaire, hépatique, péritonéale et osseuse, elle était à haut risque d'occlusion (Figure 12.a). Cliniquement, un syndrome de König, une altération de son état général et un amaigrissement (ECOG PS 1) précédaient l'initiation de la RIV. La semaine suivant l'administration de C1, une corticothérapie de courte durée (40mg de prednisolone, dégressif sur une semaine) ainsi qu'un traitement antisécrétoire par IPP ont été débutés à la suite d'une acutisation du syndrome sub-occlusif. De plus, une nutrition parentérale est introduite en raison de la perte de poids. Malgré la réalisation d'une corticothérapie préventive encadrant les prochaines administrations de Lutathera®, une occlusion complète survient 2 semaines après C2. Elle sera traitée par corticothérapie (40mg de prednisolone) qui sera poursuivi de manière continue. La franche amélioration des lésions à la TEP TDM au <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC à mi-traitement motive la poursuite de la RIV malgré ces complications (Figure 12.b). Malheureusement au décours de la 3<sup>e</sup> cure, un nouvel épisode d'occlusion complète survient. Finalement, la décision de s'orienter vers des soins de supports

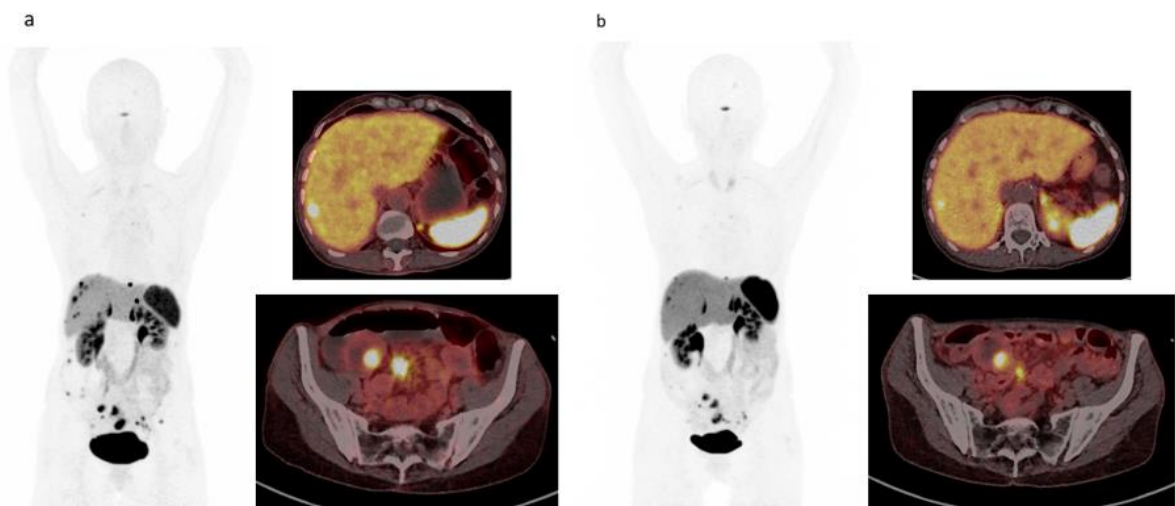


Figure 12 : Evaluation initiale et post-C2 de la patiente 2. TEP TDM au <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC pré-thérapeutique (a) et post-C2 (b) chez une patiente présentant une atteinte secondaire ganglionnaire, hépatique, péritonéale et osseuse avec tendance à la régression des différentes lésions

exclusifs est prise et une gastrostomie de décharge est mise en place par voie endoscopique. La patiente décèdera 6 mois après.

### PATIENTE 3

La 3<sup>e</sup> patiente n'a jamais présenté d'occlusion ou de sub-occlusion avant le début du traitement par <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE. En revanche, devant le contexte de douleurs abdominales chroniques et d'une importante charge péritonéale associée à une masse mésentérique (Figure 1), une indication à une corticothérapie de courte durée encadrant les administrations de RIV a été retenue mais sera refusé par la patiente. Les deux premiers cycles sont bien tolérés malgré la réapparition d'importantes diarrhées en lien avec un syndrome carcinoïde. L'imagerie post-C2 met en évidence une stabilité des différentes lésions hépatiques, mésentériques rétractiles et péritonéales. Un mois après l'administration de C3, la patiente présente un syndrome occlusif en amont de la masse mésentérique rétractile. Un traitement par aspiration à la sonde nasogastrique est entrepris permettant de contrôler partiellement les symptômes. Une prise en charge chirurgicale par iléocoléctomie droite et omentectomie est ensuite réalisée à distance. Dans les suites post-opératoire, l'état clinique de la patiente s'améliorera progressivement mais le 4<sup>e</sup> cycle de RIV ne sera pas dispensé.

### PATIENT 4

La 4<sup>e</sup> patiente présentait une atteinte secondaire ganglionnaire, hépatique et péritonéale au moment de l'initiation de la RIV (Figure 13.a). Une occlusion intestinale survient la semaine précédant C1 nécessitant une hospitalisation et un traitement par prednisolone 50mg dégressif sur une semaine. Une prophylaxie par corticothérapie sera ensuite réalisée les semaines suivant les cycles de RIV. Par ailleurs, l'état général de la patiente était altéré (ECOG PS 1) avec une perte de poids récente, une ascite et des épanchements pleuraux. L'état général de la patiente a continué de se dégrader en cours

de traitement et la réévaluation post-C2 mettra en évidence une progression de la pathologie péritonéale, hépatique et une apparition de lésions osseuses disséminées (Figure 13.b), le tout motivant l'arrêt du traitement et la mise en place de soins de supports exclusifs avec une hospitalisation à domicile.

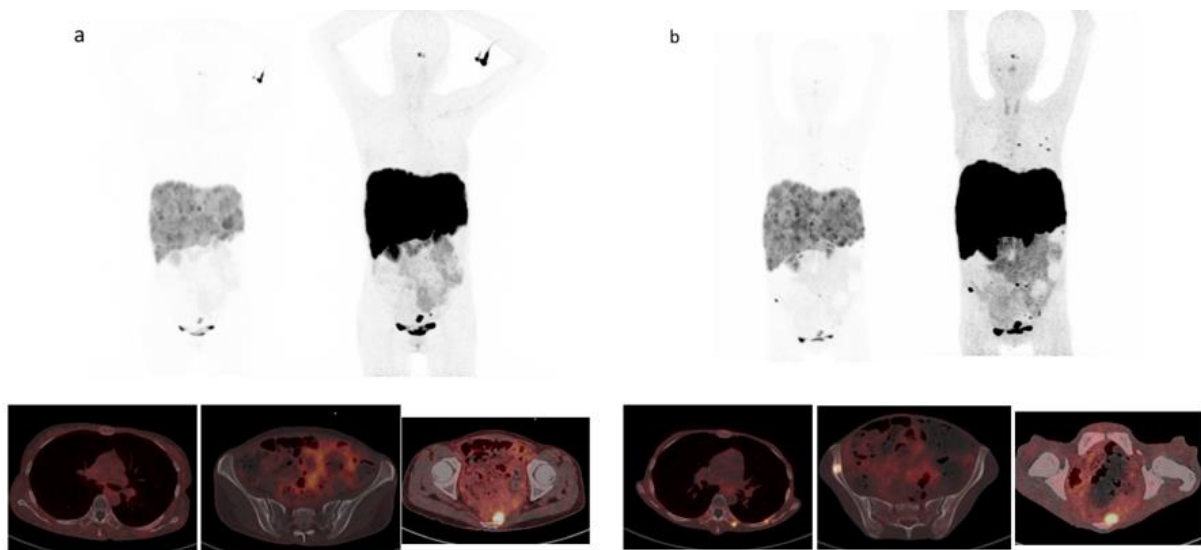


Figure 13 : Evaluation initiale et post-C2 de la patiente 4. TEP TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC pré-thérapeutique (a) et post-C2 (b) chez une patiente présentant un envahissement hépatique massif associé à une atteinte secondaire péritonéale, évoluant péjorativement après initiation de la RIV au niveau hépatique et péritonéal avec apparition de métastases osseuses

#### IV. Discussion

L'intérêt du  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE a déjà été démontré dans la littérature pour le traitement des patients avec une TNE métastatique après un échec d'un traitement par analogues froids de la somatostatine (21). Son efficacité en fonction des différentes localisations métastatiques n'a cependant que peu été étudié. Parmi les lésions secondaires fréquemment mises en évidence, on peut citer les atteintes

mésentériques rétractiles et la carcinose péritonéale qui sont deux types de lésions différentes sur le plan physiopathologique mais que l'on peut regrouper en raison de quelques similitudes : il s'agit de lésions pouvant se compliquer d'une occlusion intestinale et répondant généralement peu aux traitements (27,32,34,76). On a donc décidé de s'intéresser lors de ce travail à l'effet du  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE sur ces deux catégories d'atteintes secondaires dans le but d'aider à définir au mieux les patients chez qui ce traitement aurait potentiellement moins d'intérêt et pour qui des précautions supplémentaires en cours de traitement sembleraient nécessaire.

#### a. Efficacité du traitement

L'efficacité antitumorale d'un traitement peut s'évaluer de différentes manières en imagerie. Pour les TNE, même si l'imagerie morphologique avec les critères RECIST 1.1 reste le gold standard, différentes recommandations de sociétés savantes française et européenne tendent à intégrer l'imagerie nucléaire dans le suivi des patients (12,52). Celle-ci présente en effet plusieurs avantages, elle est globalement plus performante que l'imagerie conventionnelle concernant les métastases (37), et de manière générale, elle permet de mettre en évidence une réponse thérapeutique plus précocement que la TDM ou l'IRM. Par ailleurs, les critères RECIST 1.1 sont difficilement applicables sur les lésions de carcinoses qui sont généralement des lésions non-cibles en raison de leur nature infiltrative et de leur forme souvent trop irrégulière. Enfin, dans le cas particulier des patients traités par RIV et de la theraostique, la réévaluation par imagerie nucléaire est d'autant plus pertinente que sa positivité initiale conditionnait l'initiation du traitement et que les récepteurs de la somatostatine de type 2 sont à la fois les cibles du  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC diagnostique et du  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE thérapeutique. Cette modalité d'imagerie a donc été choisi pour étudier l'efficacité du traitement.

En imagerie nucléaire, plusieurs métriques sont utilisées pour rendre compte de l'évolution d'une pathologie en cours de traitement. Le volume métabolique ou fonctionnel est une donnée pour le moment encore peu étudiée mais qui gagne en intérêt ces dernières années. Il serait par exemple un



facteur pronostic de la survie des patients avec une tumeur TNE (79). Les mesures caractérisant l'intensité de fixation d'un MRP (tel que la *SUVmax*) restent les données plus utilisées en routine clinique, toute pathologie et tout radiotraceurs confondus. Les critères de réévaluation objectifs les plus utilisés, les critères PERCIST 1.0, se basent d'ailleurs sur la variation de l'intensité de fixation.

i. Evolution métabolique des lésions

L'analyse rétrospective de la cohorte de 20 patients traités à Strasbourg par RIV pour une TNE de l'intestin grêle avec une atteinte secondaire de C/MM est en faveur d'une efficacité limitée du <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE sur ces atteintes. Aucune évolution significative du volume fonctionnel des lésions de carcinose ou des masses mésentériques, tant sur les lésions individuelles que sur la charge tumorale, défini par l'addition des volumes des 3 lésions les plus importantes, n'est mise en évidence en cours ou à la fin du traitement. Cette stabilité du volume suite à la RIV contraste avec une efficacité du traitement sur le volume de l'atteinte hépatique, ici utilisée comme référence puisqu'il s'agit de lésions typiques retrouvées dans ces pathologies (21) et qu'elle est présente chez 17 des 20 patients de notre cohorte.

L'analyse de l'évolution de l'intensité de fixation modère tout de même les observations précédentes. La *SUVmax* des lésions hépatiques diminue également de manière plus importante que celle des lésions de C/MM mais une diminution significative de ces dernières est néanmoins observée. Ainsi, les lésions de C/MM semblent tout de même répondre au traitement bien que cette réponse reste modérée et moins importante que la réponse des lésions hépatiques.

L'évaluation des types de lésions selon les critères PERCIST 1.0 se basant sur l'évolution de la *SUVpeak* ne met cependant pas en évidence de différence de taux de réponse objectif des lésions en fonction du type d'atteinte bien qu'une tendance se dégage, également en faveur d'une meilleure réponse des lésions hépatique que des lésions de C/MM. Cette absence de significativité pourrait s'expliquer par la petite taille de la cohorte qui ne contient que 20 patients à la réévaluation intermédiaire et 16 à la

réévaluation de fin de traitement, dont 3 patients sans atteinte hépatique. L'augmentation observée des *p-value* entre les tests statistiques intermédiaires et post-thérapeutiques serait en partie liée à ces pertes de patients.

Concernant l'évolution des volumes et des intensités de fixation présentés précédemment, il est intéressant de noter que les résultats observés en fin de traitement (diminution, absence de diminution, diminution plus ou moins marquée) sont déjà mis en évidence à la réévaluation post-C2. Alors qu'elle est encore peu réalisée en routine clinique en France, en raison d'un manque d'information sur la cinétique de l'action du traitement, ces résultats soulignent l'intérêt d'une réévaluation intermédiaire afin de prédire précocement la réponse thérapeutique des différentes atteintes.

Le faible nombre de patients a un impact d'autant plus grand sur les analyses en sous-groupes, ce qui pourrait expliquer la négativité de la plupart de ces analyses. Seules les évolutions de la charge tumorale et du volume des lésions cibles de C/MM varient en fonction de leur réponse selon PERCIST. La significativité isolée de ces résultats pourrait nous amener à douter de leur validité (d'autant que la *p-value* de l'évolution volumique différentielle est de 0,05), cependant, leur cohérence avec le reste de nos observations est tout de même intéressante : les lésions répondant selon les critères PERCIST évoluent également plus favorablement sur le plan volumique que les lésions n'y répondant pas. Ceci participe à lier la modalité d'évaluation par intensité de fixation, de référence, à celle par volume, plus récente et au centre de cette étude.

Ces résultats suggèrent dans leur globalité une efficacité limitée du traitement par <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE sur l'atteinte péritonéale et mésentérique rétractile. Ceci pourrait s'expliquer par la nature même des lésions qui ne sont généralement pas exclusivement constituées de cellules néoplasiques mais dans lesquelles le microenvironnement est une composante clé. Celui-ci présente notamment une part de fibrose desmoplasique sur laquelle l'irradiation induite par le traitement n'aurait pas d'effet. Ces

conclusions concordent avec l'étude rétrospective sur la prise en charge des lésions péritonéales de Merola, et al. menée sur 135 patients. Cette étude met en évidence une efficacité limitée de la RIV sur ces types de lésions avec un contrôle limité de la pathologie selon les critères RECIST avec environ 40% de progression et une moins bonne survie sans progression comparativement aux autres traitements (76). L'étude de Al Mansour, et al. présente des résultats similaires sur les masses mésentériques avec une absence de réponse tant sur le plan morphologique que métabolique au traitement par  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE (34).

## ii. Méthodologie de l'évaluation volumique

La définition du volume métabolique n'est pas aussi consensuelle que peut l'être celui d'un volume à la TDM ou à l'IRM. En médecine nucléaire, il co-existe en effet de multiples méthodes de segmentation (seuil fixe, adaptatif, par hystérésis, par gradient, par soustraction du bruit de fond) dont les performances varient selon différents paramètres tels que le type de lésion et leur environnement. La méthode la plus courante repose sur une segmentation par seuillage relatif de l'intensité maximale de fixation d'une lésion. Elle consiste en l'inclusion dans le volume métabolique de tous les voxels dont l'intensité de fixation dépasse un certain pourcentage de la *SUVmax*. En ce qui concerne les TNE et l'imagerie aux récepteurs de la somatostatine, l'étude de Reddy, et al. a démontré qu'une segmentation à 42% de la *SUVmax* d'une lésion permettait la meilleure corrélation possible entre le volume tumoral fonctionnel et un volume morphologique utilisé comme référence (80). Cependant, cette méthode apporte une évolution volumique incohérente de certaines lésions hépatiques. En cas de réponse thérapeutique de certaines lésions, le rapport signal/bruit de fond hépatique (qui est important en raison de la fixation physiologique du MRP) diminuait jusqu'à inclure du parenchyme sain dans le volume mesuré (*SUVmean* hépatique > 42% *SUVmax* de la lésion). Dans ces cas, alors que visuellement la réponse métabolique était franche, le volume mesuré augmentait en cours de traitement. Puisque la fixation physiologique du parenchyme sain hépatique est relativement

homogène, une méthode de segmentation basée sur la soustraction du bruit de fond a alors été utilisée (Figure 14.a, b). Les résultats obtenus avec cette méthode étaient plus cohérents avec l'interprétation visuelle des examens ainsi qu'avec les autres modalités d'imageries lorsqu'elles étaient disponibles (IRM, TDM). Cette méthode ne pouvait en revanche pas être appliquée aux lésions péritonéales : la détermination d'un bruit de fond péritonéal pertinent était difficilement possible en raison d'une hétérogénéité de la distribution du MRP dans la cavité abdominale (absence de fixation de la lumière digestive, hypofixation du tissu adipeux, fixation physiologiquement hétérogène du tube digestif) à laquelle pouvait s'ajouter un mouvement des différentes structures (et la création de nouveaux rapports entre elles) (Figure 14.c). L'utilisation du seuil hépatique n'était pas non plus appropriée en raison des variations possibles du bruit de fond hépatique d'un examen à l'autre alors responsable d'une variation artificielle du volume péritonéal qui semblait inchangé. De plus en raison d'une fixation parfois discrète à modérée de certaines atteintes, l'utilisation du seuil hépatique excluait parfois complètement les lésions péritonéales.

D'autre part, lors du congrès européen de médecine nucléaire de 2023, Dr Artem Chaban a dévoilé les résultats préliminaires d'une étude visant à déterminer une méthode de segmentation optimale pour évaluer les TNE par TEP/TDM aux récepteurs à la somatostatine en cours de traitement (81). Il en résulte qu'une segmentation multimodale serait plus adaptée qu'une méthode unique pour toutes les lésions. Une telle méthode de segmentation est déjà validée concernant la réévaluation des cancers de la prostate traités par RIV (pour lequel il existe également une prise en charge théranostique par un vecteur spécifique pouvant aussi être couplé au  $^{68}\text{Ga}$  ou au  $^{177}\text{Lu}$ ) (82). Cette segmentation est basée sur un seuillage absolu ( $SUV_{max} > 3$ ) pour les lésions osseuses et un seuillage dépendant du bruit de fond hépatique ( $SUV_{mean}$ ) pour les lésions viscérale (83).

Finalement, en intégrant les observations préliminaires sur les examens des patients de notre cohorte et les données issues de la littérature, une méthode hybride de segmentation a été choisi pour définir au mieux les volumes fonctionnels. Un seuil relatif à 42% de la  $SUV_{max}$  des lésions a été utilisé pour

les lésions de C/MM et une segmentation basée sur l'exclusion du bruit de fond a été utilisé pour les lésions hépatiques.

En raison de limitation technique, la détermination du volume de l'ensemble d'une atteinte (hépatique ou de C/MM) n'était pas réalisable. Une alternative par l'utilisation de lésions cibles a été choisie par similarité avec les différents critères RECIST ou PERCIST. Afin de représenter au mieux l'évolution de la pathologie dans sa globalité et devant l'évolution parfois discordantes de plusieurs lésions chez un

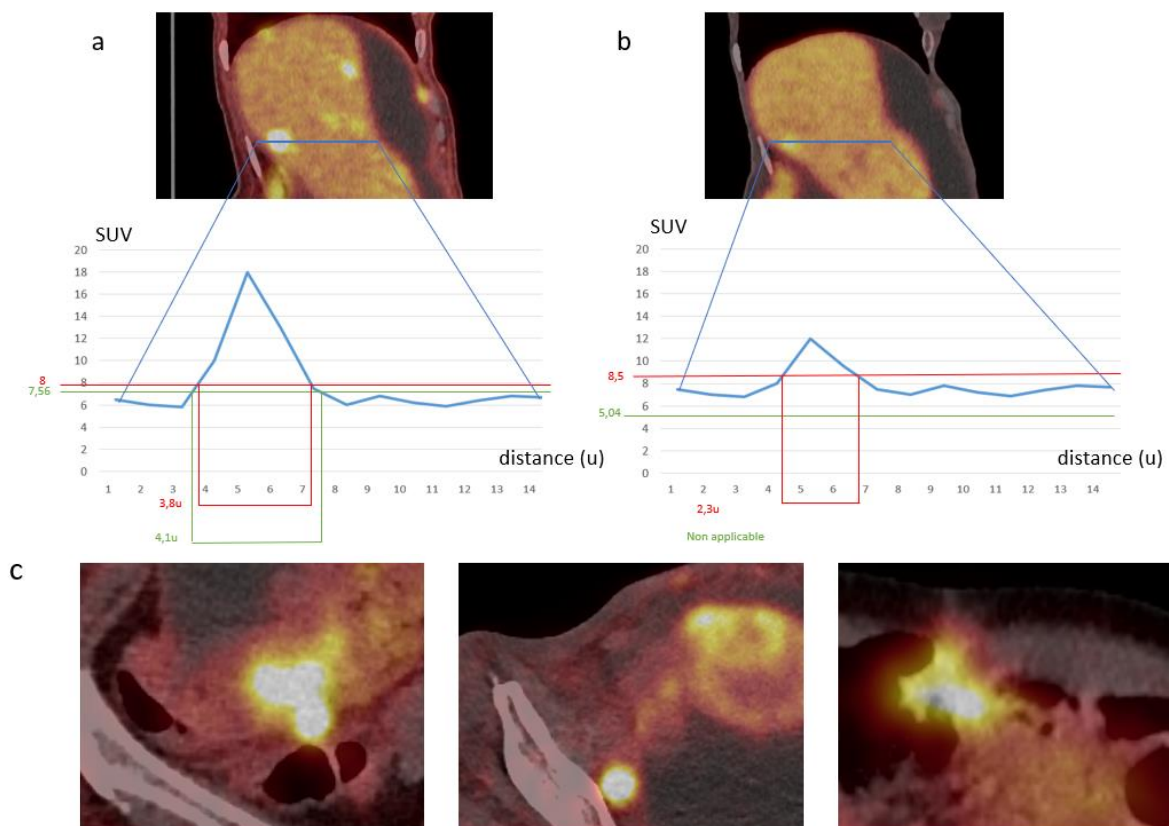


Figure 14 : Limitation des méthodes de segmentations. Illustration des difficultés de détermination d'une technique de segmentation idéale ; coupe sagittale centrée sur le foie d'une TEP TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC pré-thérapeutique (a) et post-C2 (b) avec des diagrammes représentant des valeurs fictives d'intensité de fixation (SUV) en fonction d'une unité de distance arbitraire (u) le long d'un axe passant par une lésion cible (ligne bleue). La méthode basée sur un seuil à 42% de la SUVmax (vert) inclus après réponse thérapeutique l'intégralité de la fixation physiologique du parenchyme en raison de la diminution de la fixation maximale de la lésion et n'est donc pas applicable. La méthode basée sur l'exclusion du bruit de fond hépatique (rouge) rend compte de la diminution en taille de la lésion. Trois coupes axiales de TEP TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC centrées sur des lésions de carcinose péritonéale rendant compte de l'hétérogénéité du bruit de fond abdominal et de l'impossibilité de sa détermination précise (c).

même patient, il a été décidé de prendre en compte jusque 3 lésions cibles par organe d'intérêt. De plus, dans la mesure où le volume est une variable extensive, les volumes des lésions cibles pouvaient être additionnés afin d'obtenir ce qui a été défini comme la « charge tumorale ». Cette dernière donnée pondère l'évolution des lésions en fonction de leur importance chez chaque patient ce qui permet de se rapprocher d'une mesure de l'ensemble de l'atteinte d'un organe qui aurait été l'idéal.

L'utilisation d'une méthode de segmentation hybride couplée à l'utilisation de lésions cibles rend bien entendu impossible la comparaison directe du volume des deux atteintes différentes. Cependant, la bonne calibration des caméras TEP, le respect de l'application des protocoles de préparation et d'acquisition des images et l'utilisation de la même méthode de segmentation d'un examen à l'autre permet à une lésion cible (ou à la charge tumorale) d'être son propre contrôle au cours du temps. Une évolution relative du volume peut ensuite être calculée permettant dans un second temps la comparaison de l'évolution des atteintes de C/MM et hépatiques après 2 cycles ou en fin de traitement.

Bien que les résultats obtenus avec cette méthodologie se basant sur l'étude de plusieurs lésions cibles au cours du temps semblent représentatifs de l'efficacité globale du traitement par <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE sur l'atteinte de C/MM, le développement de nouveaux outils informatique capables de réaliser une segmentation de l'intégralité de l'atteinte de C/MM permettrait une étude plus fine de l'évolution de la charge tumorale fonctionnelle.

### iii. Méthodologie de l'évaluation de l'intensité de fixation

Plusieurs métriques sont utilisées en médecine nucléaire afin de quantifier la fixation d'un MRP. La standardisation d'une fixation au poids du patient, la *SUV*, s'est imposée historiquement et est à la base des premiers critères de réévaluation objectifs, les critères EORTC (84). Actuellement, il s'agit toujours de la métrique la plus utilisée en TEP bien que d'autres aient été développés depuis. On peut aujourd'hui standardiser l'intensité d'une fixation à la masse maigre du patient afin d'obtenir la *SUL*.

Cette unité a initialement été développée pour la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG pour laquelle elle permet une mesure plus juste du métabolisme glucidique. Il s'agit par ailleurs de la donnée utilisée dans l'établissement des critères PERCIST 1.0 (62). Le bénéfice de la SUL n'est cependant pas d'emblée transposable aux TEP avec d'autres radiotraceurs qui présentent une distribution physiologique différente. Bien que son intérêt soit suggérer pour les TEP au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE par certains auteurs (85), devant le faible nombre d'études de ce type et surtout en raison de la prédominance de l'utilisation de la *SUV* tant dans la littérature que dans la pratique clinique pour les TEP aux récepteurs de la somatostatine, il a ici été décidé de baser l'évaluation de l'intensité de fixation sur la *SUV*.

Plusieurs paramètres peuvent être obtenus par la mesure de la *SUV* afin de caractériser une lésion tumorale. Parmi ceux-ci, nous nous sommes principalement intéressés à la *SUVmax*. Bien qu'elle soit plus sensible aux fluctuations statistiques des mesures que la *SUVpeak* (63), on a décidé de baser nos analyses d'intensité de fixation dessus dans la mesure où elle reste la donnée quantitative la plus utilisée de nos jours en médecine nucléaire. De plus, elle est facilement mesurable puisqu'elle correspond à la *SUV* maximale au sein de la plus petite unité de volume mesurable en TEP, le voxel et elle caractérise la zone la plus active de la tumeur.

La *SUV* totale d'une lésion aurait également présenté un intérêt mais n'a pas été étudié lors de ce travail de thèse en raison d'une redondance partielle avec le volume fonctionnel et du fait qu'il serait alors soumis aux mêmes difficultés de segmentation (dans la mesure où il peut se définir par la  $\text{Volume} * \text{SUVmean}$  de la tumeur).

L'utilisation de critères précis est nécessaire afin de classer les patients et les atteintes en deux catégories : répondeurs ou non-répondeurs au traitement. De multiples critères existent à cette fin en imagerie TEP même si la plupart manquent de validation sur de grandes cohortes, en particulier dans le cas de l'imagerie aux récepteurs à la somatostatine. Les deux plus intéressants sont basés sur l'évolution de l'intensité de fixation et sont les critères proposés par l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, les critères EORTC, et les critères PERCIST 1.0. Les critères EORTC

sont les critères qui ont permis la démocratisation de la *SUV* par rapport à d'autres métriques dans la réévaluation des patients traités par chimiothérapie pour un cancer, ils ont été présentés pour la première fois en 1999 et n'ont pas évolués depuis (84). Pour ce projet, on a préféré utiliser les critères PERCIST 1.0 qui s'en sont inspirés et qui sont de nos jours largement répandus, y compris dans la réévaluation de TNE (86). Il est important de noter que ces critères ont été développés pour le suivi des patients par TEP TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG sans qu'ils ne soient validés pour d'autres radiotraceurs. Ici, des adaptations au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC ont donc été réalisées : comme discuté précédemment, la *SUVpeak* a été préférée à la *SULpeak* et certains critères qui permettaient d'assurer une distribution comparable du  $^{18}\text{F}$ -FDG entre deux examens (mais sans pertinence pour celle du  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC) n'ont pas été appliqués : jeûne, contrôle de la glycémie avant injection, absence d'injection récente d'insuline. Les seuils différenciant les catégories de réponse (réponse complète, partielle, stabilité et progression) ont été conservés.

#### b. Risque occlusif lié au $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE

Les lésions mésentériques rétractiles et de carcinose péritonéale sont deux types de lésions qui ont été regroupés en raison de leur risque commun de complication sous forme d'occlusion intestinale. Le 2<sup>nd</sup> objectif de ce travail de thèse était d'étudier la survenue de ces complications en cours de traitement par  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE.

Bien qu'il s'agisse de deux types de lésions distinctes, l'atteinte mésentérique rétractile correspondant à une dissémination ganglionnaire fibrose desmoplastique entraînant une rétraction des structures adjacentes et la carcinose correspondant à une infiltration métastatique du péritoine, une association statistique entre ces deux atteintes a été mise en évidence par Das, et al. Dans cette publication, les patients ayant une masse mésentérique sont plus à risque de développer une carcinose péritonéale, suggérant un lien physiopathologique entre elles (32,87).



Cliniquement, une carcinose tout comme une masse mésentérique peut s'exprimer par une symptomatologie et des complications spécifiques à l'une ou à l'autre mais également par une symptomatologie abdominale aspécifique. Ces deux types de lésions peuvent également être responsables de douleurs abdominales, de météorisme ou de nausées/vomissements en lien avec des évènements occlusifs incomplets et résolutifs (syndrome de König) allant jusqu'à une occlusion complète, ne cédant pas spontanément.

Conformément à l'étude de Strosberg, et al., les patients ont été classés en deux groupes en fonction de leur risque de développement d'une occlusion intestinale. Les patients étaient soit à très haut risque s'ils présentaient une masse mésentérique, définie comme une lésion secondaire ganglionnaire d'au moins 2cm de petit axe et présentant un aspect rétractile au parenchyme adjacent (attraction des structures, bandes linéaires radiales à la lésion) (33) ou s'ils présentaient une carcinose péritonéale étendue avec plus de 10 lésions caractérisables à la TEP TDM au <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC. Les patients étaient à haut risque en cas de carcinose péritonéale plus limitée (35).

Dans notre cohorte, 8 patients étaient considérés à très haut risque de complications (4 masses mésentériques et 6 carcinoses étendues) et les 12 autres étaient à haut risque. Le traitement a été arrêté en raison de la survenue d'une occlusion intestinale potentiellement iatrogène chez 2 patients à très haut risque et 1 à haut risque (soit 25% des patients à très haut risque et 15% des patients au moins à haut risque). Par ailleurs, aucune occlusion n'est survenue en cours de traitement sur cette période parmi les 16 autres patients traités à l'ICANS pour une TNE de l'intestin grêle sans carcinose péritonéale ou masse mésentérique non inclus dans l'étude.

Il est difficile d'imputer le développement d'une occlusion intestinale au traitement par <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE dans la mesure où il s'agit également d'une complication pouvant survenir spontanément dans l'histoire naturelle d'une TNE avec C/MM. Plusieurs arguments internes à l'étude sont cependant en faveur d'une relation de cause à effet dans la survenue de cette complication. Tout d'abord, d'un point de vue physiopathologique et tout comme la radiothérapie externe, les radiations issues de la RIV

induiraient une inflammation. Il est en effet connu que la radiothérapie externe a des effets pro-inflammatoires via différents mécanismes (dégâts à l'ADN, production d'espèces réactives de l'oxygène et induction de mort cellulaire entre autres). Ce phénomène volontaire participe à l'effet anti-tumoral du traitement mais est aussi source d'effets indésirables. Dans le cadre de la RIV, cette inflammation serait localisée aux sites fixant intensément le MRP, à savoir les atteintes tumorales, en raison du faible parcours des particules  $\beta$ -émises. Cette inflammation pourrait entraîner une pseudoprogression parfois observée en cours de RIV. Il semblerait également cela puisse par ailleurs exacerber des processus fibrotique desmoplastique (35). Le tout participerait à décompenser une situation spontanément précaire. Deux des 3 patients ayant présentés une occlusion en cours de traitement présentaient au préalable une symptomatologie sub-occlusive chronique de moindre importance avant la RIV et le contrôle, certes partiel et temporaire, de ces complications par un traitement par corticothérapie supporte également cette théorie. Le 2<sup>e</sup> argument en faveur d'un rôle de la RIV dans ces complications est la chronologie des événements. Les complications liées à la radiothérapie sur le tube digestif ne surviennent pas systématiquement dès l'initiation du traitement mais parfois plusieurs semaines après. Un délai de 3 mois après l'administration d'une cure a ici été choisi par similitude avec l'étude de Strosberg, et al. et en raison d'une cinétique plus lente du traitement (faible débit de dose de la RIV comparativement à un débit de dose élevé en cas de radiothérapie externe) (35).

Parmi les 3 patientes ayant développées une occlusion, l'une a présenté une disparition de sa symptomatologie après résection de la section du tube digestif comportant la lésion primitive, sans geste volontaire sur l'atteinte carcinomateuse. Il est important de noter que cette observation ne va pas à l'encontre de notre théorie dans la mesure où la tumeur primitive représente aussi une lésion à risque d'occlusion. Une inflammation / majoration d'une fibrose pourrait également décompenser ce type d'atteinte. Cette observation met par ailleurs en avant l'intérêt évoqué dans la littérature d'un traitement chirurgical radical des lésions primitives iléales des TNE, même en cas d'atteinte secondaire métastatique sans projet curatif (70).

Enfin, une étude exhaustive de la littérature met en évidence une absence de données validées sur le sujet, seulement 3 articles traitent de l'implication du <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE dans la survenue d'une occlusion intestinale. L'étude rétrospective de Merola, et al. menée sur les différentes prise en charge de la carcinose péritonéale rapporte l'apparition de 7 occlusions intestinales en cours de traitement parmi 32 patients traités par RIV (22% des patients à haut risque). Une étude rétrospective complémentaire menée par Strosberg, et al. sur la cohorte NETTER-1, révèle que 5 patients parmi les 81 à haut risque ont présentés une occlusion intestinale en cours de traitement (6% des patients à risque), tous étaient à très haut risque (78). En commentaire à cet article, Wee, et al relève quant à lui la survenue de 4 occlusions intestinales parmi les 80 patients traités par Lutathera® dans son institut, dans les 2 semaines suivant un cycle de RIV (5% de tous les patients traités) (77). Ainsi, la prévalence de 15% d'occlusion parmi les patients au moins à haut risque (ou 8% des patients traités) observé dans notre cohorte est du même ordre de grandeur que celles observées dans la littérature. La plus faible prévalence observée de la cohorte NETTER-1 pourrait être lié au recrutement plus sélectif des patients avant inclusion dans un essai clinique prospectif que dans des conditions de vie réelle.

Bien qu'il n'existe aucune preuve de son efficacité dans ce contexte, un traitement préventif par corticothérapie chez les patients à haut risque a été suggéré par Strosberg, et al et Merola, et al. devant la composante inflammatoire suspecté de favoriser cette complication. L'intérêt et les modalités d'un tel traitement restent à préciser lors d'essais clinique prospectifs dédiés. A Strasbourg, un traitement préventif par prednisolone 50mg de J0 à J2 et 25mg de J3 à J5 est maintenant considéré de manière systématique chez ces patients à chaque cycle.

Le recours à une prise en charge chirurgical complémentaire et combinée à la RIV telle que l'ablation d'une masse mésentérique ou une chirurgie de *debulking* péritonéal pourrait également présenter un intérêt. Le recours à d'autres alternatives thérapeutiques tel qu'un traitement systémique par évérolimus pourrait être une autre solution chez les patients à haut voire très haut risque de complication (76,77).

## V. Conclusion

L'étude rétrospective de la cohorte Strasbourgeoise des patients présentant une TNE avec une atteinte secondaire mésentérique rétractile ou unecarcinose péritonéale qui ont été traités par  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE a mis en évidence une efficacité limitée du traitement sur ces lésions. En moyenne, une absence d'évolution de leur volume métabolique est observée, ceci contraste avec un bénéfice du traitement sur le volume des lésions hépatiques. Des résultats moins défavorables sont retrouvés concernant l'évolution de l'intensité de fixation de ces lésions. En effet, bien qu'elle diminue moins que celle des lésions hépatiques, la *SUVmax* des lésions de carcinose péritonéale et des masses mésentériques diminue tout de même significativement en cours de traitement. Ces différences sont par ailleurs précocement décelées après seulement 2 cycles, mettant en avant l'intérêt d'une réévaluation précoce. Enfin, aucune différence n'a été mise en évidence en termes de taux de réponse objective selon les critères PERCIST 1.0 entre ces deux types de lésions, possiblement en lien avec un trop faible effectif et soulignant l'intérêt d'études supplémentaires sur de plus grands groupes de patients.

Ces résultats, associées à la survenue non négligeable d'occlusions digestives semblant favorisées par le traitement, mettent en évidence la nécessité de prendre en compte le type de lésions que présentent les patients avant initiation d'un traitement par  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE s'il est indiqué afin d'optimiser leur prise en charge et de prendre des précautions adéquates.

Vu et approuvé  
Strasbourg, le 22/07/2024  
Doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutique et  
Sciences de la Santé  
Professeur Jean SIBILIA



VU  
Strasbourg, le 22/07/2024  
Le président du jury de thèse  
Professeur Brigand

Professeur Cécile BRIGAND  
Praticien Hospitalier  
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG  
Hôpital de Hautepierre  
Service de Chirurgie Générale et Digestive  
67098 STRASBOURG Cedex  
Tél. 03 88 12 72 26 - Fax 03 88 12 72 38  
Email cecile.brigand@chru-strasbourg.fr  
N° ADELI 67 10 8885 4 - N° RPPS 1000245987 4

## VI. References

1. Leotlela PD, Jauch A, Holtgreve-Grez H, Thakker RV. Genetics of neuroendocrine and carcinoid tumours. *Endocr Relat Cancer*. déc 2003;10(4):437-50.
2. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2008;26(18):3063-72.
3. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 1 oct 2017;3(10):1335-42.
4. **Hallet J**, Law CHL, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer*. 15 févr 2015;121(4):589-97.
5. Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch Int J Pathol*. 1995;425(6):547-60.
6. Helman LJ, Ahn TG, Levine MA, Allison A, Cohen PS, Cooper MJ, et al. Molecular cloning and primary structure of human chromogranin A (secretory protein I) cDNA. *J Biol Chem*. août 1988;263(23):11559-63.
7. Wiedenmann B, Franke WW, Kuhn C, Moll R, Gould VE. Synaptophysin: a marker protein for neuroendocrine cells and neoplasms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. mai 1986;83(10):3500-4.
8. Pape UF, Berndt U, Müller-Nordhorn J, Böhmig M, Roll S, Koch M, et al. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. déc 2008;15(4):1083-97.
9. Diakoutou E, Kaltsas G, Tzivras M, Kanakis G, Papalioudi E, Kontogeorgos G. Somatostatin and dopamine receptor profile of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: an immunohistochemical study. *Endocr Pathol*. mars 2011;22(1):24-30.
10. Sampedro-Núñez M, Bouthelie A, Serrano-Somavilla A, Martínez-Hernández R, Adrados M, Martín-Pérez E, et al. LAT-1 and GLUT-1 Carrier Expression and Its Prognostic Value in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Cancers*. 13 oct 2020;12(10):2968.
11. Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, La Rosa S, Brosens LAA, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol*. mars 2022;33(1):115-54.
12. TNCD | SNFGE [Internet]. 2024 [cité 3 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/tncd>
13. Lawrence B, Gustafsson BI, Kidd M, Pavel M, Svejda B, Modlin IM. The clinical relevance of chromogranin A as a biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. mars 2011;40(1):111-34, viii.
14. O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):194-202.
15. Isgro MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol*. 2015;867:125-43.
16. Wilson DJ, Bordoni B. Embryology, Bowel. 2024.

17. White BE, Rous B, Chandrakumaran K, Wong K, Bouvier C, Van Hemelrijck M, et al. Incidence and survival of neuroendocrine neoplasia in England 1995–2018: A retrospective, population-based study. *Lancet Reg Health - Eur.* 23 sept 2022;23:100510.
18. Couvelard A, Cazes A, Cros J. Updates in histopathological classification and tissue biomarkers of digestive neuroendocrine neoplasms: What the clinician should know. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* sept 2023;37(5):101795.
19. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th editio 2016
20. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer.* déc 2010;17(4):909-18.
21. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 12 janv 2017;376(2):125-35.
22. Sagar VM, Cooper SC, Johnson J, Shetty S, Shah T. Gastrointestinal manifestations of neuroendocrine tumours: their investigation and management. *Postgrad Med J.* août 2017;93(1102):494-7.
23. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology.* 2012;95(2):98-119.
24. Halperin DM, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol.* avr 2017;18(4):525-34.
25. Rubin de Celis Ferrari AC, Glasberg J, Riechelmann RP. Carcinoid syndrome: update on the pathophysiology and treatment. *Clin Sao Paulo Braz.* 20 août 2018;73(suppl 1):e490s.
26. Jin C, Sharma AN, Thevakumar B, Majid M, Al Chalaby S, Takahashi N, et al. Carcinoid Heart Disease: Pathophysiology, Pathology, Clinical Manifestations, and Management. *Cardiology.* 2021;146(1):65-73.
27. Norlén O, Edfeldt K, Akerstrom G, Westin G, Hellman P, Bjorklund P, et al. Peritoneal carcinomatosis from small intestinal neuroendocrine tumors: Clinical course and genetic profiling. *Surgery.* déc 2014;156(6):1512-21; discussion 1521-1522.
28. Vitellius C, Roquin G, Laly M, Venara A, Caroli-Bosc FX. Physiopathology and natural history of peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancers. *Hépatogastro Oncol Dig.* 1 déc 2018;25(10):1036-44.
29. Glehen O, Mohamed F, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *Lancet Oncol.* avr 2004;5(4):219-28.
30. Kianmanesh R, Ruzniewski P, Rindi G, Kwekkeboom D, Pape UF, Kulke M, et al. ENETS consensus guidelines for the management of peritoneal carcinomatosis from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2010;91(4):333-40.
31. de Mestier L, Lardièrre-Deguelte S, Brixi H, O'Toole D, Ruzniewski P, Cadiot G, et al. Updating the surgical management of peritoneal carcinomatosis in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2015;101(2):105-11.

32. Daskalakis K, Karakatsanis A, Stålberg P, Norlén O, Hellman P. Clinical signs of fibrosis in small intestinal neuroendocrine tumours. *Br J Surg.* 1 janv 2017;104(1):69-75.
33. Madani A, Thomassen I, van Gestel YRBM, van der Bilt JDW, Haak HR, de Hingh IHJT, et al. Peritoneal Metastases from Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Incidence, Risk Factors and Prognosis. *Ann Surg Oncol.* août 2017;24(8):2199-205.
34. Al Mansour L, De Mestier L, Haissaguerre M, Afchain P, Hadoux J, Lecomte T, et al. Outcome on Mesenteric Mass Response of Small-Intestinal Neuroendocrine Tumors Treated by <sup>177</sup>Lu-DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy: The MesenLuth Study, a National Study from the French Group of Endocrine Tumors and Endocan-RENATEN Network. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 1 févr 2024;65(2):258-63.
35. Strosberg JR, Al-Toubah T, Pellè E, Smith J, Haider M, Hutchinson T, et al. Risk of Bowel Obstruction in Patients with Mesenteric or Peritoneal Disease Receiving Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J Nucl Med.* 1 janv 2021;62(1):69-72.
36. Ronot M, Cuccioli F, Dioguardi Burgio M, Vullierme MP, Hentic O, Ruszniewski P, et al. Neuroendocrine liver metastases: Vascular patterns on triple-phase MDCT are indicative of primary tumour location. *Eur J Radiol.* avr 2017;89:156-62.
37. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):212-44.
38. d'Assignies G, Fina P, Bruno O, Vullierme MP, Tubach F, Paradis V, et al. High sensitivity of diffusion-weighted MR imaging for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors: comparison with T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology.* août 2013;268(2):390-9.
39. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, Caillet H, Laplanche A, Boige V, et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 janv 2005;23(1):70-8.
40. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 2009;45(2):228-47.
41. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. chapter 5 - Radionuclide and Radiopharmaceutical Production. In: Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME, éditeurs. *Physics in Nuclear Medicine (Fourth Edition)* [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2012 [cité 5 juill 2024]. p. 43-61. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416051985000058>
42. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. chapter 18 - Positron Emission Tomography. In: Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME, éditeurs. *Physics in Nuclear Medicine (Fourth Edition)* [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2012 [cité 5 juill 2024]. p. 307-43. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416051985000186>
43. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Scheidhauer K, Lewington V, Lebtahi R, Grossman A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: somatostatin receptor imaging with (111)In-pentetreotide. *Neuroendocrinology.* 2009;90(2):184-9.
44. Krenning EP, Valkema R, Kooij PP, Breeman WA, Bakker WH, deHerder WW, et al. Scintigraphy and radionuclide therapy with [indium-111-labelled-diethyl triamine penta-acetic acid-D-Phe1]-octreotide. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* oct 1999;31 Suppl 2:S219-223.

45. 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.
46. Hofman MS, Lau WFE, Hicks RJ. Somatostatin Receptor Imaging with <sup>68</sup>Ga DOTATATE PET/CT: Clinical Utility, Normal Patterns, Pearls, and Pitfalls in Interpretation. *RadioGraphics*. mars 2015;35(2):500-16.
47. Geijer H, Breimer LH. Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours: update on systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. oct 2013;40(11):1770-80.
48. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr<sup>3</sup>-Octreotide PET in Neuroendocrine Tumors: Comparison with Somatostatin Receptor Scintigraphy and CT. *J Nucl Med*. 1 avr 2007;48(4):508-18.
49. Deroose CM, Hindié E, Kebebew E, Goichot B, Pacak K, Taïeb D, et al. Molecular Imaging of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Current Status and Future Directions. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. déc 2016;57(12):1949-56.
50. Imperiale A, Meuter L, Pacak K, Taïeb D. Variants and Pitfalls of PET/CT in Neuroendocrine Tumors. *Semin Nucl Med*. sept 2021;51(5):519-28.
51. Lee DY, Kim YI. Prognostic Value of Maximum Standardized Uptake Value in <sup>68</sup>Ga-Somatostatin Receptor Positron Emission Tomography for Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Nucl Med*. oct 2019;44(10):777-83.
52. Knigge U, Capdevila J, Bartsch DK, Baudin E, Falkerby J, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow-Up and Documentation. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):310-9.
53. Imperiale A, Rust E, Gabriel S, Detour J, Goichot B, Duclos B, et al. <sup>18</sup>F-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.
54. Ouvrard E, Chevalier E, Addeo P, Sahakian N, Detour J, Goichot B, et al. Intraindividual comparison of <sup>18</sup>F-FDOPA and <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT detection rate for metastatic assessment in patients with ileal neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;94(1):66-73.
55. Imperiale A, Meuter L, Pacak K, Taïeb D. Imaging of Small Intestine Neuroendocrine Neoplasms: Is SSTR PET the Holy Grail? *J Nucl Med*. oct 2021;62(10):1347-8.
56. Timmers HJLM, Hadi M, Carrasquillo JA, Chen CC, Martiniova L, Whatley M, et al. The Effects of Carbidopa on Uptake of <sup>6</sup>-<sup>18</sup>F-Fluoro-L-DOPA in PET of Pheochromocytoma and Extraadrenal Abdominal Paraganglioma. *J Nucl Med*. 1 oct 2007;48(10):1599-606.
57. Ouvrard E, Mestier LD, Boursier C, Lachachi B, Sahakian N, Chevalier E, et al. <sup>18</sup>F-DOPA PET/CT at the Forefront of Initial or Presurgical Evaluation of Small-Intestine Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. déc 2022;63(12):1865-70.
58. Upadhyay M, Samal J, Kandpal M, Singh OV, Vivekanandan P. The Warburg effect: insights from the past decade. *Pharmacol Ther*. mars 2013;137(3):318-30.
59. Bahri H, Laurence L, Edeline J, Leghzali H, Devillers A, Raoul JL, et al. High prognostic value of <sup>18</sup>F-FDG PET for metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a long-term evaluation. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. nov 2014;55(11):1786-90.



60. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* mai 2009;50 Suppl 1(Suppl 1):122S-50S.
61. Keyes JW. SUV: standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* oct 1995;36(10):1836-9.
62. Sarikaya I, Albatineh AN, Sarikaya A. Revisiting Weight-Normalized SUV and Lean-Body-Mass-Normalized SUV in PET Studies. *J Nucl Med Technol.* juin 2020;48(2):163-7.
63. Akamatsu G, Ikari Y, Nishida H, Nishio T, Ohnishi A, Maebatake A, et al. Influence of Statistical Fluctuation on Reproducibility and Accuracy of SUVmax and SUVpeak: A Phantom Study. *J Nucl Med Technol.* 1 sept 2015;43(3):222-6.
64. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, 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.
65. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, Aminossadati B, Ronicke E, Gress TM, 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 (PROMID): Results of Long-Term Survival. *Neuroendocrinology.* 2017;104(1):26-32.
66. 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.
67. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hörsch D, Winkler RE, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Lond Engl.* 10 déc 2011;378(9808):2005-12.
68. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet.* 5 mars 2016;387(10022):968-77.
69. Niederle B, Pape UF, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Knigge U, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):125-38.
70. Guo J, Zhang Q, Bi X, Zhou J, Li Z, Huang Z, et al. Systematic review of resecting primary tumor in MNETs patients with unresectable liver metastases. *Oncotarget.* 24 déc 2016;8(10):17396-405.
71. Fallows M, Samant A, Wilson H, Mirnezami R. A Systematic Review of Surgical Management Strategies in the Treatment of Peritoneal Carcinomatosis of Neuroendocrine Origin. *Curr Oncol.* juill 2023;30(7):6316-29.
72. Levine R, Krenning EP. Clinical History of the Theranostic Radionuclide Approach to Neuroendocrine Tumors and Other Types of Cancer: Historical Review Based on an Interview of Eric P. Krenning by Rachel Levine. *J Nucl Med.* 1 sept 2017;58(Supplement 2):3S-9S.
73. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, et al. Treatment With the Radiolabeled Somatostatin Analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]Octreotate: Toxicity, Efficacy, and Survival. *J Clin Oncol.* mai 2008;26(13):2124-30.
74. Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, Ruszniewski PB, Bodei L, Hendifar A, et al. 177Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut

- neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* déc 2021;22(12):1752-63.
75. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, Kulke M, Bushnell D, Caplin M, et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With <sup>177</sup>Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. *J Clin Oncol.* sept 2018;36(25):2578-84.
76. Merola E, Prasad V, Pascher A, Pape UF, Arsenic R, Denecke T, et al. Peritoneal Carcinomatosis in Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Clinical Impact and Effectiveness of the Available Therapeutic Options. *Neuroendocrinology.* 2020;110(6):517-24.
77. Wee CE, Dundar A, Eiring RA, Badawy M, Hobday TJ, Kendi AT, et al. Bowel Obstruction as a Complication of Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 1 sept 2021;62(9):1320.
78. jamovi - open statistical software for the desktop and cloud [Internet]. [cité 4 août 2024]. Disponible sur: <https://www.jamovi.org/>
79. Thuillier P, Liberini V, Grimaldi S, Rampado O, Gallio E, Santi BD, et al. Prognostic Value of Whole-Body PET Volumetric Parameters Extracted from <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT in Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med.* 1 juill 2022;63(7):1014-20.
80. Reddy RP, Ross Schmidlein C, Giancipoli RG, Mauguen A, LaFontaine D, Schoder H, et al. The Quest for an Accurate Functional Tumor Volume with <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* juill 2022;63(7):1027-32.
81. Chaban A, Brosh-Lentz J, Song Y, Dinkel V, Bodei L, Weber W. Optimized segmentation of neuroendocrine tumor lesions on somatostatin receptor PET/CT imaging for therapy response assessment. *EANM'23 Abstract Book Congress Sep 9-13, 2023. Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50(Suppl 1):1-898.
82. Gafita A, Djaileb L, Rauscher I, Fendler WP, Hadaschik B, Rowe SP, et al. Response Evaluation Criteria in PSMA PET/CT (RECIP 1.0) in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Radiology.* 11 juill 2023;308(1):e222148.
83. Gafita A, Bieth M, Krönke M, Tetteh G, Navarro F, Wang H, et al. qPSMA: Semiautomatic Software for Whole-Body Tumor Burden Assessment in Prostate Cancer Using <sup>68</sup>Ga-PSMA11 PET/CT. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* sept 2019;60(9):1277-83.
84. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [<sup>18</sup>F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. *Eur J Cancer.* 1 déc 1999;35(13):1773-82.
85. Ragab A, Wu J, Ding X, Clark A, Mischen B, Chauhan A, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT: The Optimum Standardized Uptake Value (SUV) Internal Reference. *Acad Radiol.* janv 2022;29(1):95-106.
86. Jiang Y, Liu Q, Wang G, Sui H, Wang R, Wang J, et al. Safety and efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTA-EB-TATE in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Theranostics.* 6 sept 2022;12(15):6437-45.
87. Das S, Shi C, Koyama T, Huang Y, Gonzalez R, Idrees K, et al. Peritoneal Carcinomatosis in Well-Differentiated Small-Intestinal Neuroendocrine Tumors with Mesenteric Tumor Deposits. *J Med Surg Pathol.* 2019;4(1):1-10.
88. McKelvey KJ, Hudson AL, Back M, Eade T, Diakos CI. Radiation, inflammation and the immune response in cancer. *Mamm Genome.* 2018;29(11):843-65.

# DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine  
maïeutique et sciences de la santé  
Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : POTERSZAN Prénom : Nathan

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 ».

Signature originale :

à Strasbourg, le 28/07/2024

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