

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE MEDECINE

Année 2010

N° 14

THESE

présentée pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en **CHIRURGIE GENERALE**

par

Claire PERY

née le 23/10/1980, à Reims

présentée et soutenue publiquement le 9 avril 2010

INTERET DE LA TEP-TDM AU ^{18}F -FDG DANS LE
DIAGNOSTIC DE DEGENERESCENCE DES TUMEURS
INTRACANALAIRES PAPILLAIRES ET MUCINEUSES
DU PANCREAS

Président : Monsieur le Professeur Paul-Antoine LEHUR

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Nicolas REGENET

SERMENT MEDICAL

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

L'objet de cette thèse est l'élaboration d'un PHRC (Protocole Hospitalier de Recherche Clinique) et la présentation des résultats de l'étude pilote.

Table des matières

PARTIE I	7
I. Introduction	8
1. Définitions et problématique	8
2. Diagnostic de TIPMP	9
3. Evaluation de la dégénérescence des TIPMP	9
4. Chirurgie et complications	10
5. TEP-TDM	12
6. Rationnel de l'étude	14
II. Patients et méthodes	15
1. Patients	15
a. Description de la population	15
b. Critères d'inclusion	15
c. Critères de non inclusion	15
2. Méthodes	16
a. Objectifs	16
b. Critères de jugement	16
c. Statistiques	17
d. Déroulement de l'étude	17
3. Méthodes d'imagerie	19
a. TDM pancréatique	19
b. Cholangiopancréato-IRM	19
c. Echo-endoscopie	20
d. TEP-TDM au ¹⁸ F -FDG	22
III. Résultats	32
1. Données épidémiologiques	32
2. Données cliniques	35
3. Données biologiques	37
4. Données d'imagerie	38
5. Chirurgie et résultats anatomo-pathologiques	43
a. Interventions chirurgicales	43
b. Résultats anatomopathologiques	44
6. TEP-TDM	47

7. Examen extemporané _____	51
8. Suites post-opératoires et décision post-chirurgicale _____	53
9. Suivi à long terme _____	54
IV. Discussion _____	56
1. Valeur des critères cliniques, biologiques et d'imagerie, prédictifs de malignité _____	56
a. Clinique _____	56
b. Biologie _____	57
c. Imagerie _____	57
2. Valeur de la TEP-TDM dans le diagnostic de malignité des TIPMP _____	60
a. Analyse de la population globale _____	60
b. Analyse en sous-groupes « avec/sans syndrome de masse » _____	63
3. Apport de la TEP-TDM dans l'orientation du geste chirurgical _____	66
4. Autres intérêts de la TEP-TDM _____	68
a. Bilan d'extension initial de la maladie _____	68
b. Suivi des TIPMP _____	69
c. Evaluation de la réponse à la radio-chimiothérapie _____	69
V. Conclusion _____	71
PARTIE II _____	73
I. Centres investigateurs _____	74
II. Patients et méthodes _____	74
1. Patients _____	74
a. Description de la population _____	74
b. Nombre de sujets prévus _____	74
c. Modalités de recrutement _____	75
d. Critères d'inclusion / de non-inclusion _____	75
2. Matériel _____	75
3. Méthodes _____	75
a. Objectifs et critères de jugement _____	75
b. Critères d'arrêt définitif ou temporaire de la participation d'une personne à la recherche _____	76
c. Critères d'arrêt définitif ou temporaire d'une partie ou de la totalité de l'étude _____	76
4. Statistiques _____	77
a. Calcul du nombre de sujets nécessaires _____	77
b. Degré de significativité statistique prévu _____	77
c. Variables prises en compte et test utilisé _____	77
5. Bénéfices / risques _____	78
a. Bénéfices _____	78
b. Risques _____	79
c. Balance bénéfices/risques _____	81

6.	Effets indésirables attendus	81
III.	Annexes	82
1.	<i>Annexe 1 : lettre d'information aux patients</i>	82
2.	<i>Annexe 2 : formulaire de recueil de consentement</i>	87
3.	<i>Annexe 3 : technique de la TEP-TDM</i>	89
4.	<i>Annexe 4 : fiche Vidal du Flucis®</i>	90
5.	<i>Annexe 5 : protocole d'analyse histologique de la pièce opératoire</i>	98
6.	<i>Annexe 6 : cahier d'observation</i>	99
	Bibliographie	116

PARTIE I

« Intérêt de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG dans le diagnostic de dégénérescence des tumeurs intracanales papillaires et mucineuses du pancréas »

Etude pilote

I. INTRODUCTION

1. DÉFINITIONS ET PROBLÉMATIQUE

La tumeur intracanaulaire papillaire et mucineuse du pancréas (TIPMP) est définie par une prolifération anormale de l'épithélium d'un canal pancréatique sécrétant du mucus. Cette entité a été définie en 1996 par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Les tumeurs du pancréas comptent parmi elles 5% de tumeurs kystiques [1], dont seulement 10 à 20% de tumeurs kystiques vraies, par opposition aux pseudo-kystes. Les TIPMP représentent 15% de ces tumeurs kystiques vraies [2,3], soit 0.075 à 0.15% de toute la pathologie tumorale pancréatique. Ce sont donc des tumeurs rares.

Le sex ratio est à prédominance masculine. L'âge moyen de survenue est de 65.5 ans [4].

Comme dans le cancer colorectal, les TIPMP présentent une séquence adénome-cancer [5]. Les lésions épithéliales semblent évoluer de l'hyperplasie épithéliale papillaire (ou adénome), vers la dysplasie légère, puis la dysplasie modérée (ou tumeur borderline), jusqu'à la dysplasie de haut grade (ou carcinome in situ), avant d'aboutir à l'adénocarcinome (carcinome infiltrant). Le risque de cancer est de 10% à 50% [6,7], modulé par le type d'atteinte des canaux pancréatiques (canal principal, canaux secondaires, atteinte combinée). Le risque est nettement supérieur lorsque le canal principal est atteint [8,9].

La problématique de ces tumeurs réside dans la difficulté à évaluer leur malignité, leur traitement étant chirurgical en cas de suspicion de dégénérescence. Dans les autres cas, on réalise une simple surveillance régulière.

Or, on ne dispose que d'éléments de présomption pour évaluer cette dégénérescence, aucun examen ne peut déterminer avec certitude le caractère cancéreux de ces tumeurs avant l'analyse histologique de la pièce chirurgicale.

L'enjeu est donc de trouver des moyens de « prédire » la malignité et d'évaluer le stade de la maladie, permettant de poser une indication chirurgicale. Une lésion invasive impliquera une chirurgie carcinologique [10] avec curage ganglionnaire alors qu'une lésion dysplasique autorise une chirurgie moins extensive et plus économe sur le parenchyme pancréatique.

Un autre « groupe » de TIPMP peut justifier une intervention chirurgicale, même en l'absence de suspicion de dégénérescence : les TIPMP symptomatiques. En effet, ces tumeurs, même bénignes, peuvent occasionner notamment des épisodes de pancréatite aiguë à répétition, justifiant alors une résection chirurgicale (discutée à partir de deux épisodes de pancréatite aiguë, au cas par cas, et selon la gravité des épisodes). Il est également important, dans ce cadre, de s'assurer de l'absence de malignité en pré-opératoire. Cela va permettre une chirurgie d'épargne pancréatique, limitant la lourde morbi-mortalité post-opératoire des pancréatectomies réglées (diabète, dénutrition, etc...).

2. DIAGNOSTIC DE TIPMP

On connaît mal l'histoire naturelle de cette maladie mais l'évolution semble être lente, puisque, lors du diagnostic, les premiers symptômes existent depuis 3 à 4 ans en moyenne [11].

La présentation clinique est variable [12] : pancréatite aiguë, douleur abdominale, ictère rétionnel, stéatorrhée, diabète, amaigrissement, exceptionnellement wirsungorragie, masse abdominale. La découverte est fortuite dans 37 % des cas [13].

Des examens d'imagerie sont requis, d'une part pour le diagnostic de TIPMP, bien que le diagnostic définitif repose sur l'anatomo-pathologie, mais aussi pour apprécier le risque dégénératif et ainsi poser ou non une indication opératoire.

On pourra réaliser un scanner pancréatique (ou TDM : tomodensitométrie), une échoendoscopie +/- cytoponction, une cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE), une cholangio-pancréatographie par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique).

Le scanner permet de suspecter le diagnostic de TIPMP dans 55% des cas, l'échoendoscopie dans 78% des cas, la cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique dans 92% des cas, mais la combinaison de ces trois examens permet de suspecter le diagnostic de TIPMP dans 100% des cas [2,14]. La sensibilité de l'IRM est de 80% [15].

3. EVALUATION DE LA DEGENERESCENCE DES TIPMP

Une fois le diagnostic de TIPMP établi, il faut chercher une éventuelle dégénérescence. Des critères cliniques et paracliniques prédictifs de malignité ont été établis.

Ainsi le diabète, l'ictère, la douleur et l'altération de l'état général s'avèrent être des éléments évocateurs de dégénérescence [16].

Certains marqueurs biologiques semblent intéressants dans l'évaluation de la dégénérescence, tels que l'ACE (antigène carcino-embryonnaire) et le Ca 72-4 (carbohydrate antigen) dosés dans les lésions kystiques par aspiration à l'aiguille fine lors d'une échoendoscopie. Ces marqueurs ont été étudiés par Maire et al. [17]. Ils auraient une valeur prédictive négative importante en pré-opératoire pour distinguer les TIPMP bénignes et malignes, mais ne sont pas encore dosés en pratique courante.

Les marqueurs sériques ne sont, en revanche, pas assez sensibles ni spécifiques, bien que le Ca 19-9 semble plus élevé dans les formes malignes de TIPMP (81 % des cas) que dans les formes bénignes (14 %) [18,19].

La biologie moléculaire pourrait apporter des éléments évocateurs de TIPMP maligne, notamment la recherche de la mutation de l'oncogène gène K-ras et de p53, et la mesure de l'activité de la télomérase sur le suc pancréatique ou le liquide intrakystique.

Il semblerait que la mutation de K-ras ne soit pas plus fréquente dans les carcinomes infiltrants que dans les carcinomes in situ [20]. Mais leur rendement n'est pas encore bien établi [4].

Ce sont donc essentiellement les examens d'imagerie qui vont faire retenir le risque élevé de malignité, et donc l'indication chirurgicale. Des critères ont ainsi été établis rétrospectivement sur des séries chirurgicales [21-23] :

- Nodules muraux ≥ 3 mm
- Canal de Wirsung ≥ 10 mm de diamètre
- Atteinte du canal de Wirsung isolée ou mixte
- Canaux secondaires ≥ 30 mm de diamètre, avec bourgeons endoluminaux

Le risque relatif de cancer en présence de ces critères d'imagerie est variable de 5.5 à 17.

Le pronostic des TIPMP dépend donc de leur caractère bénin ou malin. La survie à 5 ans après chirurgie des formes non invasives est de 80 à 100%. La survie actuarielle à 5 ans chute aux alentours de 30 % dans les formes de carcinome infiltrant, et rejoint celui de l'adénocarcinome canalaire « classique » en cas de métastases ganglionnaires [24].

4. CHIRURGIE ET COMPLICATIONS

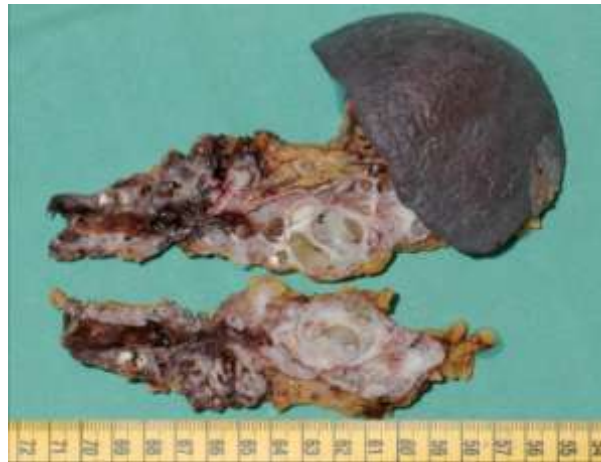
La chirurgie pancréatique est grevée d'une importante morbi-mortalité. Il faudra donc mettre en balance, dans la décision thérapeutique, les risques de dégénérescence imposant un traitement chirurgical plus ou moins lourd, avec le type de chirurgie choisi conditionnant les risques per- et post-opératoires pour le patient.

Le type de chirurgie pratiquée dépend de la localisation des lésions. Dans une série de l'hôpital Beaujon (Clichy, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), l'atteinte de la glande était diffuse dans 30 % des cas, isolée de la tête ou du crochet dans 29 %, isolée de la tête et du corps dans 18 %, localisée à la tête et à la queue du pancréas dans 10 %, isolée du corps et de la queue dans 3 % des cas [13].

Ainsi, selon l'étendue des lésions, on pratiquera une pancréatectomie caudale plus ou moins associée à une splénectomie (PC ou SPC, dont un exemple est présenté Figure 1), une pancréatectomie intermédiaire (PI, aussi appelée pancréatectomie médiane), une pancréatectomie céphalique avec ou sans conservation duodénale (DPC) ou une duodéno pancréatectomie totale (DPT). Dans la série de Beaujon, les interventions réalisées étaient des DPC dans 71 % des cas, en raison de la localisation plus fréquente des lésions au niveau de la tête. Des SPC ou PC ont été réalisées dans 18 % des cas, des PI dans 11 %, et des DPT dans 10 % des cas [25].

FIGURE 1

Pièce de
splénopancréatectomie
caudale pour TIPMP mixte
dégénérée



Pour toutes les pancréatectomies partielles, un examen extemporané (analyse histologique per-opératoire) de la tranche de pancréatectomie est réalisé afin de s'assurer de l'absence d'envahissement de cette tranche. Dans le cas contraire, un complément de pancréatectomie doit être réalisé.

Les pancréatectomies, dans leur ensemble, exposent à des risques post-opératoires de troubles de la vidange gastrique (20 % pour les DPC), de fistules pancréatiques (10 à 15 % pour les DPC) pouvant occasionner une péritonite ou une érosion artérielle aboutissant à un pseudo-anévrisme ou une hémorragie massive, et enfin à des risques d'hémorragie précoce ou encore d'ischémie, plus rares (1 % dans les DPC) [26].

Elles exposent également à des risques métaboliques de stéatorrhée, de malnutrition et de diabète. Ce risque de diabète apparaît à partir d'une résection emportant au moins 40 % de la glande, et varie selon le type de résection. Le risque de diabète insulino-dépendant devient important à partir de 80 % de glande pancréatique réséquée [27]. Le risque est bien sûr de 100 % si l'on réalise une pancréatectomie totale.

Enfin la splénectomie, parfois nécessairement associée à une pancréatectomie caudale, expose à des risques infectieux.

C'est donc une chirurgie à lourde morbi-mortalité.

Parallèlement, lorsqu'on décide d'une surveillance, en cas de TIPMP non symptomatique et supposée bénigne, donc sans indication chirurgicale, on réalise schématiquement une IRM à 1 an (à 6 mois dans certains cas).

5. TEP-TDM

La problématique est donc de trouver un moyen fiable pour évaluer la malignité de ces TIPMP, afin de décider du traitement opportun.

L'imagerie par TEP (Tomographie par Emission de Positons) au ^{18}F -FDG (Fluoro-Déoxy-Glucose) pourrait apporter des éléments supplémentaires dans cette évaluation.

Cet examen repose sur la détection des tissus tumoraux présentant une hyperconsommation du glucose. La fixation du dérivé du glucose (déoxy-glucose) radiomarké avec un émetteur de positons (fluor 18) (nom commercial Flucis®) est le reflet de cette hyperconsommation glucidique par les cellules néoplasiques. L'examen TEP peut être combiné à un scanner de repérage anatomique. Les images de fusion obtenues contribuent à augmenter les performances diagnostiques de la TEP. Les images TEP sont interprétées visuellement et semi-quantitativement en utilisant la SUV (standardized uptake value).

La TEP-TDM au ^{18}F -FDG a montré son intérêt dans les tumeurs du pancréas, principalement pour les tumeurs kystiques [28], dans lesquelles elle semble être plus sensible et plus spécifique que la scanographie pour le diagnostic des formes malignes, la combinaison de ces deux examens étant encore plus performante [29]. Pour les tumeurs solides, elle a une forte valeur d'orientation, notamment dans les pancréatites chroniques pour différencier les nodules inflammatoires des adénocarcinomes, mais ne saurait conditionner à elle seule l'indication opératoire en raison d'un nombre non négligeable de faux positifs et de faux négatifs (principalement dus à des épisodes de pancréatites aiguës à répétition et à des phénomènes inflammatoires...) [30-34].

Quelques études ont étudié, plus particulièrement, l'intérêt de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG dans le bilan des TIPMP. Elle apparaît plus sensible et plus spécifique que l'imagerie conventionnelle pour le diagnostic de malignité des TIPMP. Sa réalisation semble conduire à une modification de la prise en charge thérapeutique des patients dans 18% des cas [29,35-37].

Mais ces études sont peu nombreuses, monocentriques et sur des effectifs restreints. Il n'y a donc pas de consensus. Actuellement, la réalisation de cet examen reste à discuter au cas par cas.

Exemple de TEP-TDM pathologique (hyperfixation du traceur au niveau de la tête du pancréas, figure 2, au niveau de l'uncus pancréatique, figure 3).

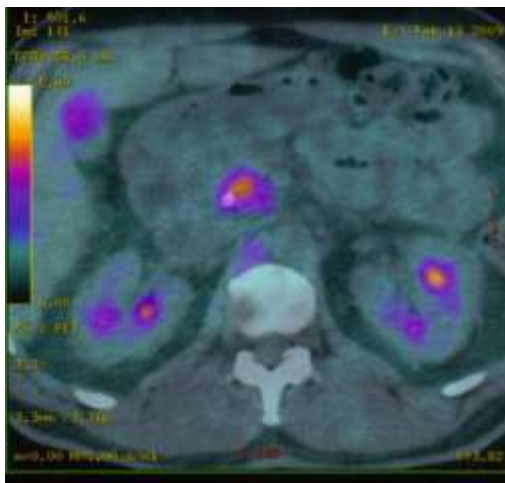


FIGURE 2

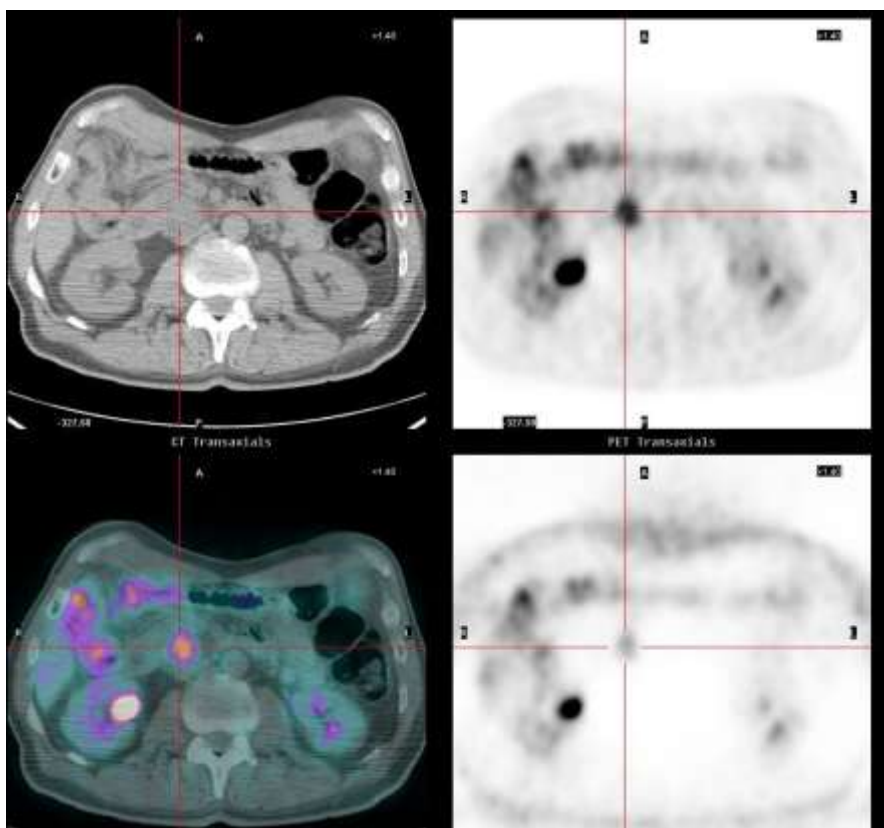


FIGURE 3

6. RATIONNEL DE L'ÉTUDE

La TIPMP est donc une tumeur qui peut dégénérer, son traitement est alors chirurgical. Parallèlement, ce traitement chirurgical peut s'avérer très lourd en terme de morbi-mortalité. Il s'agit donc de peser les indications chirurgicales en estimant au mieux la dégénérescence. Or, les moyens actuels d'évaluation de la dégénérescence sont peu performants. Actuellement, les patients porteurs d'une TIPMP sont opérés s'ils sont symptomatiques (douleur, pancréatite) ou si un risque élevé de malignité est avéré aux examens d'imagerie conventionnelle (selon les critères morphologiques sus-décrits : nodules muraux ≥ 3 mm, canal de Wirsung ≥ 10 mm de diamètre, atteinte du canal de Wirsung isolée ou mixte, canaux secondaires ≥ 30 mm de diamètre). Mais la sensibilité et la spécificité de ces examens est insuffisante. Ainsi, un certain nombre de patients asymptomatiques sont opérés alors que leur TIPMP n'est pas maligne, et qu'ils pourraient avoir une résection moins étendue ou une simple surveillance. Et des patients porteurs d'une TIPMP dégénérée sont peut-être opérés tardivement par défaut de diagnostic de malignité.

Un examen semble pertinent dans ce diagnostic de malignité : la TEP-TDM au ^{18}F -FDG. Par ailleurs, les recommandations pour la pratique clinique (RPC-SOR) parues en 2006 confirment que la TEP-TDM est « la méthode de référence pour l'évaluation pré-opératoire des cancers du pancréas » (niveau de preuve B), et que la « fixation pathologique du FDG incitera à une exérèse large et l'absence de fixation sera en faveur d'une tumeur bénigne qui pourra être traitée par une exérèse limitée ou être simplement surveillée » [38].

Le but de notre étude était d'estimer les performances diagnostiques de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG dans l'évaluation des TIPMP suspectes de dégénérescence en imagerie conventionnelle. Les résultats de la TEP-TDM et ceux de l'imagerie conventionnelle initiale ont été évalués à partir de l'analyse anatomo-pathologique définitive de la pièce d'exérèse. L'objectif était de voir si la fixation pathologique des TIPMP à la TEP-TDM était concordante avec le caractère malin à l'analyse anatomo-pathologique, et de déterminer dans quelle mesure cet examen pouvait être un outil diagnostique dans la décision thérapeutique et dans le choix de la chirurgie, le cas échéant.

Dans cette étude, les résultats de la TEP-TDM ne modifiaient pas la prise en charge thérapeutique des patients (l'indication opératoire restait retenue en fonction des critères établis d'imagerie conventionnelle sus-cités), sauf en cas de découverte de sites métastatiques méconnus à l'imagerie conventionnelle (TDM, IRM) et confirmés histologiquement chez un patient pour lequel une indication opératoire avait été posée.

II. PATIENTS ET MÉTHODES

1. PATIENTS

a. DESCRIPTION DE LA POPULATION

La population étudiée comportait des patients porteurs d'une TIPMP pour lesquels une indication opératoire avait été posée. Les patients non opérés n'ont pas été étudiés puisqu'il fallait disposer d'une analyse histologique complète, servant de référence.

b. CRITERES D'INCLUSION

- Tout patient atteint d'une TIPMP avec indication chirurgicale, et pour lequel on pouvait disposer d'une analyse anatomo-pathologique complète des lésions
- Age $\geq$ 18 ans
- Une contraception orale efficace pour toutes les femmes en âge de procréer était obligatoire, les examens d'imagerie irradiants étaient réalisés de préférence chez ces patientes en première partie du cycle. Un dosage des β -hcg plasmatiques était réalisé en cas de doute
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale

c. CRITÈRES DE NON INCLUSION

- Age $<$ 18 ans
- TIPMP sans indication opératoire
- Chirurgie pancréatique ou radiothérapie en zone pancréatique dans les 4 mois précédant la TEP-TDM
- Chimiothérapie dans les 2 mois qui précèdent la TEP-TDM
- Poussée de pancréatite aiguë dans les 2 mois précédant la TEP-TDM
- Femme enceinte, tout risque de grossesse (femme ne prenant pas de moyen de contraception efficace), femme allaitante refusant l'arrêt transitoire de l'allaitement
- Diabète non équilibré (vérifié par la glycémie et/ou l'HbA1c à l'inclusion) et/ou avec une glycémie à jeun $>$ 7 mmol/L avant la TEP-TDM malgré l'insulinothérapie
- Patients présentant des difficultés de suivi (motivation insuffisante, mutation imminente dans une ville où l'étude ne peut être menée...)
- Claustrophobes
- Patients récusés sur le plan anesthésique

2. METHODES

a. OBJECTIFS

OBJECTIF PRINCIPAL

L'objectif de cette étude était de déterminer la spécificité de la TEP au ^{18}F -FDG couplée au scanner (TEP-TDM) dans l'évaluation de la malignité (invasive et non invasive) des TIPMP, chez des patients atteints d'une TIPMP et candidats à une chirurgie, l'examen de référence étant l'analyse anatomo-pathologique de la pièce opératoire.

OBJECTIFS SECONDAIRES

Les objectifs secondaires étaient :

- Evaluer les indices diagnostiques (sensibilité, VPP et VPN) de la TEP-TDM
- Evaluer et comparer la spécificité de la TEP-TDM à la spécificité de l'imagerie conventionnelle
- Evaluer l'impact thérapeutique de la TEP dans la prise en charge thérapeutique
- Evaluer l'intérêt de la TEP-TDM pour la détection de métastases occultes non visualisées par l'imagerie conventionnelle
- Comparer le degré de fixation visuel ou semi-quantitatif (SUVmax) aux résultats anatomo-pathologiques définitifs de la pièce d'exérèse pour voir s'il existe une corrélation entre sa valeur et les différents stades anatomo-pathologiques de dégénérescence (dysplasie légère à modérée, dysplasie de haut grade, carcinome infiltrant)

b. CRITÈRES DE JUGEMENT

CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Le critère de jugement principal était la spécificité de la TEP au ^{18}F -FDG couplée au scanner (TEP-TDM)

Les TEP étaient interprétées visuellement par les médecins nucléaires, en comparant la fixation du site pathologique à celle du parenchyme de l'organe sain et à celle du foie, évitant ainsi les biais de mesure de la SUVmax (Standardized Uptake Value, explicitée page 35). En effet, la valeur de la SUVmax peut dépendre des équipements (variabilité inter-machines), et elle n'était pas toujours précisée dans les comptes-rendus.

L'examen était donc considéré comme positif s'il existait une fixation pathologique du traceur, définie comme toute fixation focale ou diffuse supérieure au bruit de fond de l'organe (glande pancréatique).

L'analyse anatomo-pathologique (examen de référence) était réalisée selon les techniques habituelles.

CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

- Sensibilité, VPP et précision diagnostique de la TEP-TDM
- Spécificité de la TEP-TDM et spécificité de l'imagerie conventionnelle. L'analyse des résultats d'examen d'imagerie conventionnelle répondait à différents items définissant le siège et la taille des lésions, le type d'atteinte, les éléments suspects de malignité (étaient répertoriés les dilatations du canal principal et des canaux secondaires et leurs localisations, les nodules muraux, les sténoses du canal principal, les calcifications, la présence d'adénopathies (avec pour chacun les tailles et localisations), l'envahissement vasculaire éventuel, l'infiltration de la graisse péri-pancréatique et la présence de métastases)
- Nombre de patients pour lesquels le choix du type de chirurgie, décidé à partir de l'imagerie conventionnelle, ne concordait pas avec le geste qui aurait été décidé d'après les résultats de la TEP-TDM
- Nombre de patients pour lesquels des métastases ont été détectées en TEP-TDM et confirmées par une imagerie conventionnelle ciblée
- Corrélation entre le degré de fixation à la TEP-TDM et le degré de dégénérescence à l'analyse anatomo-pathologique. Le grade histologique était précisé (dysplasie légère, modérée, sévère, carcinome invasif, adénopathies). Le site et la taille des tumeurs étaient identifiés

c. STATISTIQUES

Les tests statistiques utilisés pour les calculs étaient :

- le test non paramétrique de Mann-Whitney pour les comparaisons de moyennes entre les groupes (pour les résultats biologiques)
- le test de Fisher pour les liaisons entre des variables qualitatives (pour toutes les autres données)
- des courbes ROC ont été établies pour comparer la sensibilité et la spécificité des différents signes radiologiques de malignité, ainsi que pour comparer les indices diagnostiques de la TEP-TDM dans les sous-groupes

d. DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

Le déroulement de l'étude est expliqué sur le schéma (figure 4).

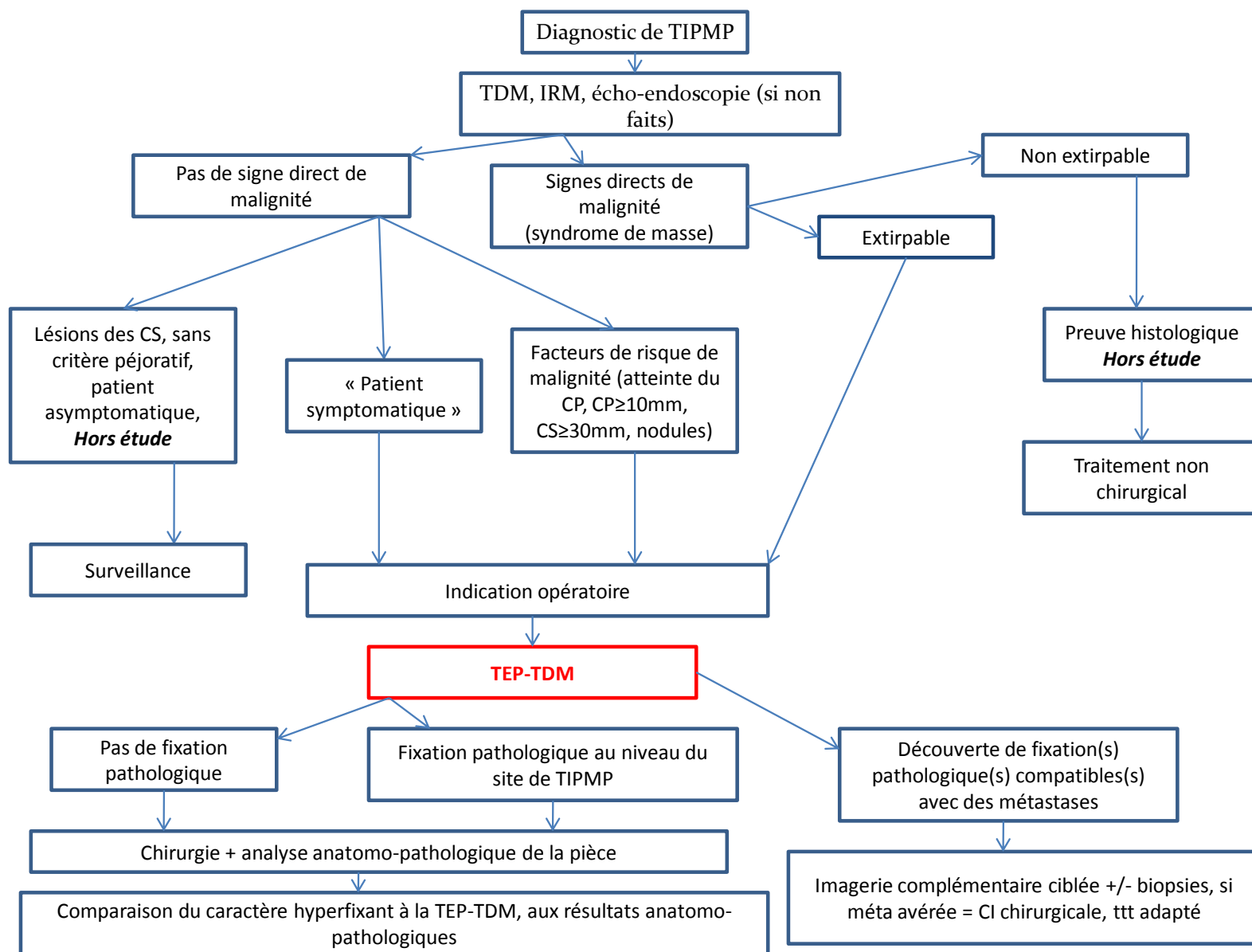


FIGURE 4

3. METHODES D'IMAGERIE

a. TDM PANCREATIQUE

Acquisition hélicoïdale :

- sans injection, des coupes diaphragmatiques au pôle inférieur des reins
- avec injection :
 - temps pancréatique entre 40 et 50s couvrant le pancréas
 - temps portal à 70s des coupes jusqu'à la symphyse pubienne

Injection d'un produit de contraste iodé à 350 mg/ml, 1,5 à 2 cc/kg, débit 3 à 4 ml/s par voie antécubitale

Paramètres techniques :

- collimation fonction des constructeurs
- tension : 120 kV ou moins (sujet maigre)
- charge : 100 à 300 mAs en fonction de la corpulence
- pas 0,7 à 1,3, reconstructions fines 1,25 à 2,5 pour reconstructions ultérieures si besoin
- dosimétrie estimée : 640 à 1150 mGy.cm

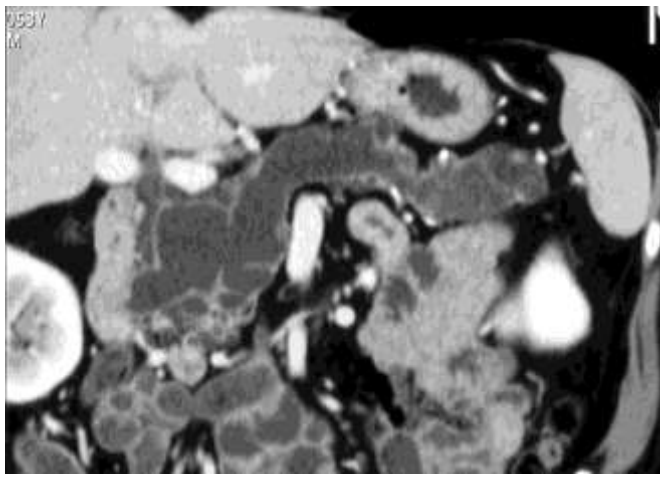


FIGURE 5

TDM pancréatique, reconstructions frontales montrant une TIPMP avec atteinte mixte (dilatation du canal principal et des canaux secondaires)

b. CHOLANGIOPANCREATO-IRM

IRM 1,5 T

Antenne de surface réseau phasé

- Exploration de type cholangio-pancréatographie pour étude canalaire :

Séquences de type HASTE et RARE obliques, radiales et axiales centrée sur le canal pancréatique

- Exploration pancréatique :

Séquence axiale en pondération T1 centrée sur le pancréas sans et avec saturation des graisses

Séquence axiale en pondération T2

Séquence axiale en pondération T1 avec saturation des graisses et injection de chélates de Gadolinium

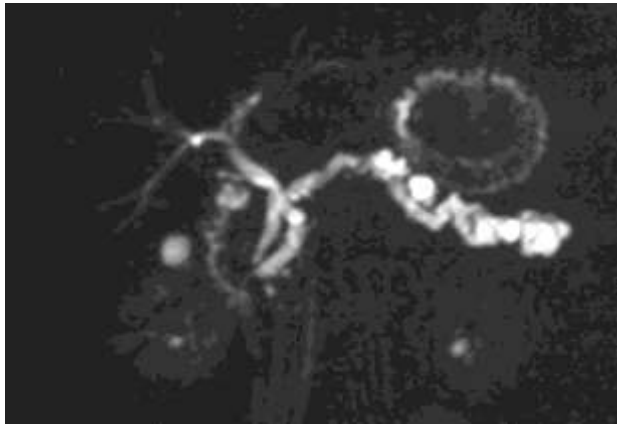


FIGURE 6

Cholangio-pancréato-IRM montrant une atteinte mixte avec dilatation du canal principal et des canaux secondaires

c. ECHO-ENDOSCOPIE

Les appareils d'écho-endoscopie utilisés au CHU de Nantes sont les écho-endoscopes PENTAX® radial (EG 3630 UR) et linéaire (EG 3830 UT).

- Appareil radial : réalise des coupes transversales sur 360°. Il est utilisé pour explorer la glande pancréatique, par voie trans-duodénale (tête) et par voie trans-gastrique (isthme, corps et queue). Il utilise des fréquences de 7,5 à 12 MHz et explore ainsi la paroi de l'organe où est située la sonde, et les 5 cm qui entourent l'organe. La visualisation est de meilleure qualité (et parfois seule possible) lors de l'utilisation d'un ballon gonflé d'eau autour de la sonde d'écho-endoscopie qui permet le passage des ultrasons.
- Appareil linéaire : réalise des coupes sagittales. C'est grâce à cet appareil qu'il est possible de repérer la sortie d'une aiguille par le canal opérateur, et de réaliser des ponctions à l'aiguille fine. Les aiguilles, de 19 à 22 G, sont de marque COOK®.

Les appareils sont désinfectés selon les recommandations de la Société Française d'Endoscopie Digestive et les aiguilles sont à usage unique.

Le Malade est informé et consentant. Il a eu une consultation anesthésique préalable. Il doit rester à jeun les 6 heures précédant le geste.

L'examen est réalisé sous anesthésie générale, sans intubation, en décubitus latéral gauche, et dure environ 30 minutes. Une antibiothérapie n'est envisagée qu'en cas de ponction d'une image liquidienne.

La gastroscopie réalisée antérieurement avant chaque examen n'est plus complètement nécessaire car l'appareil écho-endoscopique radial a une vision endoscopique, la descente et le positionnement de l'écho-endoscope se font sous contrôle strict de la vue. Des photographies et un enregistrement des lésions visualisées sont possibles.

L'exploration de la glande pancréatique débute par l'analyse de ses contours (recherche d'une atrophie notamment) puis de son parenchyme (lésion, calcification ...) et enfin analyse le canal de Wirsung.

Dans le cas précis des TIPMP, l'exploration comportera :

- Recherche des kystes : topographie, taille, communication avec le Wirsung, présence de matériel échogène en leur sein (mucus, végétations tissulaires intra kystiques)
- Exploration du Wirsung (mesure du diamètre, recherche épaissements/nodules muraux, présence de mucus) et des canaux secondaires en cas de dilatation.

On peut ainsi souvent affirmer une TIPMP, préciser sa forme (atteinte isolée du canal principal ou des canaux secondaires, atteinte mixte)

- Recherche de signes de dégénérescence tissulaire dans la glande ou au niveau des kystes. Des ponctions à l'aiguille fine avec l'écho-endoscope linéaire peuvent être réalisées par voie trans-gastrique ou trans-duodénale afin de rechercher du mucus, des anomalies cellulaires, et doser des marqueurs biologiques (amylase, ACE, CA 19-9) afin d'aider au diagnostic de certitude



FIGURE 7

Echo-endoscopie radiale explorant la tête du pancréas : lésion kystique contenant du matériel hyperéchogène évoquant la présence de mucus (flèche blanche) et présentant un liseré de sécurité avec la veine mésentérique supérieure (VMS). Un canal pancréatique secondaire communique avec la lésion kystique (têtes de flèches blanches).

Image du Pr Louis Buscail, Service de Gastro-entérologie et Nutrition, CHU Rangueil, Toulouse

d. TEP-TDM AU ^{18}F -FDG

PRINCIPES

La Tomographie par Emission de Positons (TEP, ou PET en anglais pour Positron Emission Tomography), examen de médecine nucléaire, est une technique d'imagerie fonctionnelle non invasive en plein essor qui reprend le principe général des explorations scintigraphiques : étudier la distribution in vivo d'un radiotraceur administré préalablement dans l'organisme. La TEP se distingue toutefois des scintigraphies classiques pour au moins deux raisons : la spécificité des radiotraceurs et la spécificité des détecteurs.

La TEP-TDM est le couplage de deux technologies d'imagerie : la tomodensitométrie (TDM) et la tomographie par émission de positons (TEP). Ce nouveau procédé permet la fusion d'images anatomiques obtenues grâce à un tomodensitomètre à rayons X avec des images fonctionnelles obtenues grâce au tomographe à émission de positons. L'intérêt est de pouvoir obtenir, en un seul examen et sur une durée relativement courte, des images tridimensionnelles très précises, améliorant ainsi nettement la détection et la localisation de pathologies diverses.

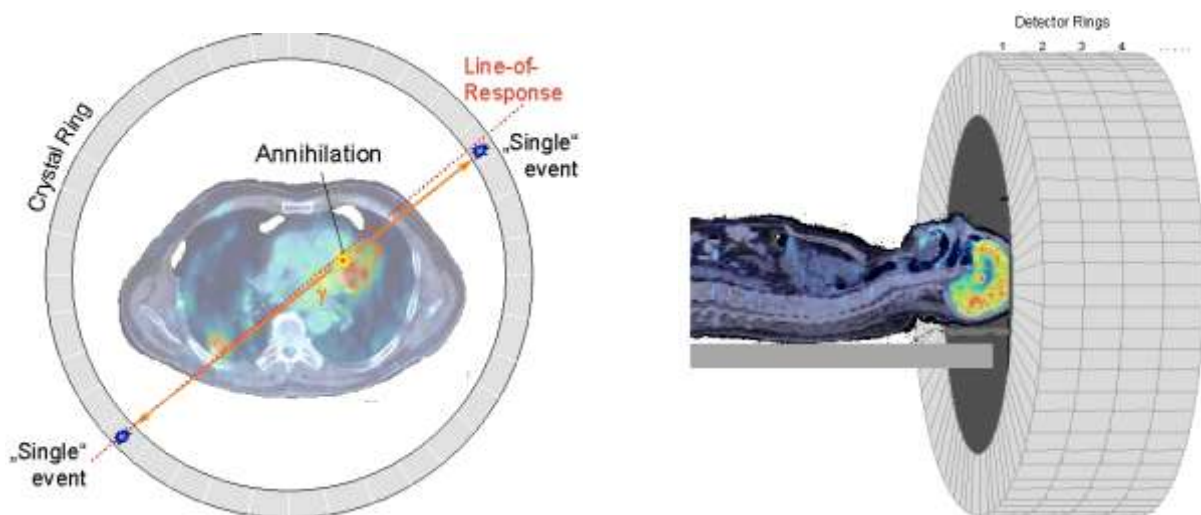


FIGURE 8A Schématisation de l'appareil à TEP-TDM



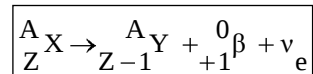
FIGURE 8B Photographies de l'appareil à TEP-TDM

L'EMISSION DE POSITONS

L'ANNIHILATION DE POSITONS

La réalisation d'un examen TEP nécessite l'administration d'un radiopharmaceutique émetteur de positons. Les atomes émetteurs de positons présentent une instabilité due à un excès de protons au sein de leur noyau.

Ils retournent à un état stable grâce à la transformation d'un proton en neutron par interaction faible. Cette transformation s'accompagne de la libération d'une particule β^+ , et d'un neutrino électronique ν_e . Cette réaction porte le nom de désintégration β^+ .



Le positon émis parcourt quelques millimètres dans l'organisme au cours duquel il perd la totalité de son énergie cinétique par collision avec les électrons du milieu. La collision du positon alors au repos avec un électron libre du milieu entraîne la disparition des deux particules et la création, par le principe de conservation de l'énergie, de deux photons γ de 511 keV émis dans la même direction mais en sens opposé : il s'agit de la réaction d'annihilation (figure 9).

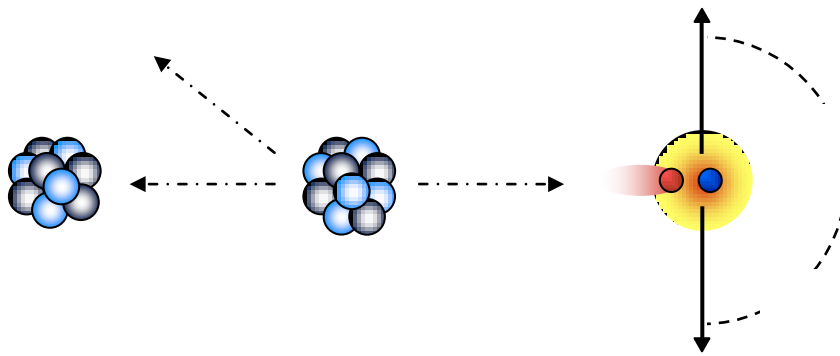


FIGURE 9 La désintégration β^+ et la réaction d'annihilation.

Le principe de la TEP consiste à détecter les deux photons γ de 511 keV afin de déterminer le lieu d'annihilation.

LES EMETTEURS DE POSITONS

Les principaux isotopes émetteurs de positons utilisés en TEP sont présentés dans le tableau 1.

Isotope radioactif	^{11}C	^{13}N	^{15}O	^{18}F	^{76}Br
Energie cinétique maximale des β^+ (keV)	0,98	1,19	1,72	0,63	3,98
Libre parcours moyen des β^+ dans l'eau (mm)	1,1	1,5	2,7	0,6	5
Période des isotopes (min)	20,4	10,0	2,1	109,8	972

TABLEAU 1 Les principaux isotopes émetteurs de positons utilisés en TEP.

Actuellement le radioélément le plus utilisé est le fluor 18. L'utilisation du ^{18}F -FDG est la plus courante en pratique clinique notamment en cancérologie mais aussi dans les domaines de la cardiologie et de la neurologie.

Le ^{18}F -fluorodéoxyglucose, plus communément appelé FDG, est constitué d'une molécule de glucose marquée au Fluor 18. Ses caractéristiques, une période physique de 110 minutes et un libre parcours moyen du β^+ de 0,6 mm, font de lui le radiopharmaceutique le plus utilisé en TEP.

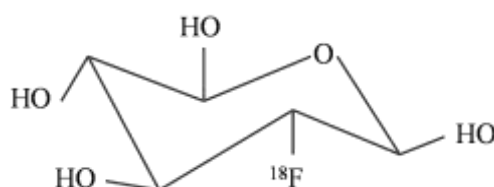


FIGURE 10 La molécule de FDG.

La synthèse du Fluor 18 est effectuée par bombardement de protons sur des atomes d'Oxygène 18 dans un cyclotron. Il est ensuite incorporé dans la molécule de glucose sur le carbone en position 2 pour donner le FDG.

Tout comme le glucose, le FDG est transporté dans la cellule par des transporteurs spécifiques. Une augmentation du transporteur GLUT-1 a été mise en évidence dans des cellules malignes par hyperexpression du gène codant pour ce transporteur (et accessoirement aussi pour le transporteur GLUT-3). Dans la cellule, le FDG est un substrat de la première enzyme de la glycolyse, l'hexokinase, qui le transforme en FDG-6 phosphate.

Il est connu depuis 1931 (travaux de Otto Warburg qui lui valurent le prix Nobel) qu'il existe une augmentation de la glycolyse aérobie dans les tumeurs. Cette phosphorylation rend le FDG-6P incapable de repasser la membrane et de diffuser dans le milieu extra-cellulaire. Le FDG-6P se retrouve donc en impasse métabolique et, ne subissant plus les autres étapes de la glycolyse, s'accumule dans la cellule (figures 11 et 12).

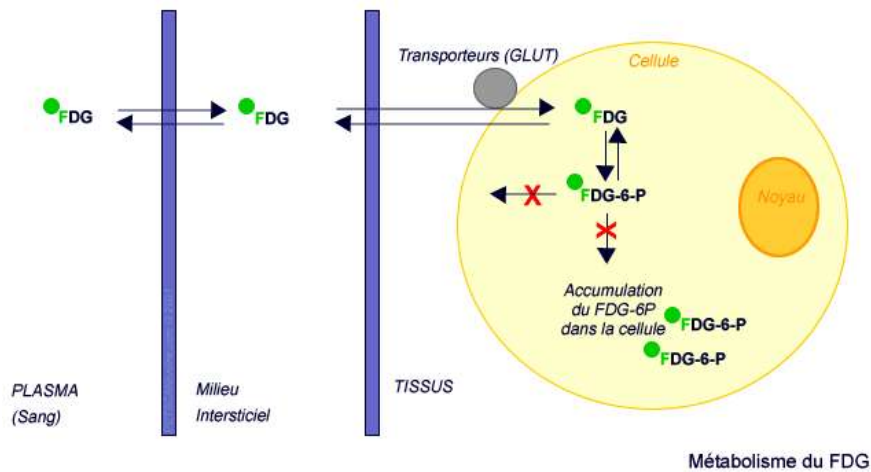


FIGURE 11

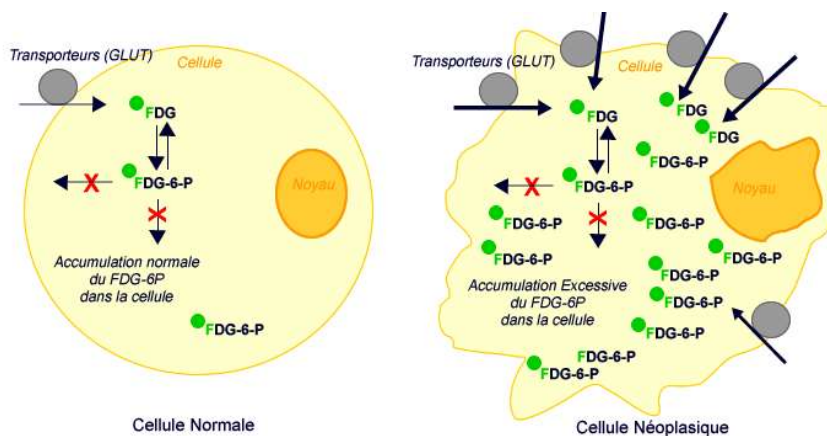


FIGURE 12

Cependant, même si le mécanisme du FDG est commun à l'ensemble des cellules tumorales, il n'est pas spécifique d'un type histologique donné et sa fixation plus ou moins importante dépend d'autres paramètres notamment de :

- de l'avidité de la tumeur pour le glucose et donc pour le FDG : les tumeurs agressives ou mal différenciées ainsi que celles à croissance rapide sont plus avides de glucose

- de la taille de la lésion : en dessous de 5-10 mm, certaines lésions peuvent ne pas être visualisées, compte tenu de la résolution de la caméra et du type d'isotope utilisé
- de la localisation de la lésion, la définition d'une hyperfixation étant toujours relative à la fixation normale de l'organe. Plus la différence de fixation entre le tissu sain et le tissu néoplasique est importante, plus la détection est évidente

De plus, le FDG n'est pas spécifique des cellules tumorales et il existe des sites de fixation dits physiologiques du traceur. En effet, d'autres cellules de l'organisme sont avides de glucose : c'est notamment le cas des cellules cérébrales, du myocarde dont le métabolisme est assuré par la dégradation des acides gras et du glucose, de l'arbre urinaire, le FDG étant seulement excrété, ou encore des muscles lisses et striés. Il existe donc une hyperfixation dite physiologique du cerveau, du cœur, et de l'arbre urinaire, et souvent plus modérée des anses digestives. Ces fixations peuvent expliquer les difficultés d'interprétation pour certaines tumeurs particulièrement cérébrales, rénales, vésicales....

D'autres sites de fixation dits physiologiques peuvent se voir de façon plus variable entre les individus notamment au niveau des graisses brunes, du thymus chez l'enfant et l'adulte jeune et de l'utérus ou des ovaires chez la femme en période de menstruations.

Les cellules inflammatoires sont également avides de glucose et sont donc susceptibles de générer des faux positifs : ainsi, il faut se méfier de fixations en regard de sites chirurgicaux ou de biopsies ou encore de l'existence de maladies systémiques inflammatoires...

LE PRINCIPE DE LA TEP

La détection en TEP est basée sur la détection simultanée des deux photons γ issus de chaque annihilation, appelée détection en coïncidence.

LA DETECTION DES PHOTONS γ DE 511 KEV

Chaque détecteur est composé d'un ou plusieurs cristaux scintillants (ou scintillateurs) couplés à un ou plusieurs photomultiplicateurs optimisés pour la détection des photons γ . Le rôle du détecteur est de convertir l'énergie des photons γ reçus en un courant électrique mesurable. Une caméra TEP comporte jusqu'à 10000 éléments de détection indépendants disposés de manière annulaire.

Pour remonter à la position du lieu d'annihilation, les deux photons γ émis doivent être détectés simultanément ou en coïncidence. Les photons étant émis à 180°, leur détection est assurée grâce à une série de couronnes de détecteurs constituant un anneau autour du patient, optimisant ainsi l'efficacité de détection.

L'électronique de traitement du signal, encore appelée circuit de coïncidence et placée en sortie des PM, accepte une coïncidence si et seulement si les deux photons γ arrivent dans un intervalle de temps déterminé et si leur énergie est voisine de 511 keV.

Pour cela, une fenêtre temporelle appelée fenêtre de coïncidence d'une amplitude de quelques nanosecondes, et une fenêtre en énergie centrée sur 511 keV sont préalablement définies.

La figure 13 présente le principe de détection en coïncidence.

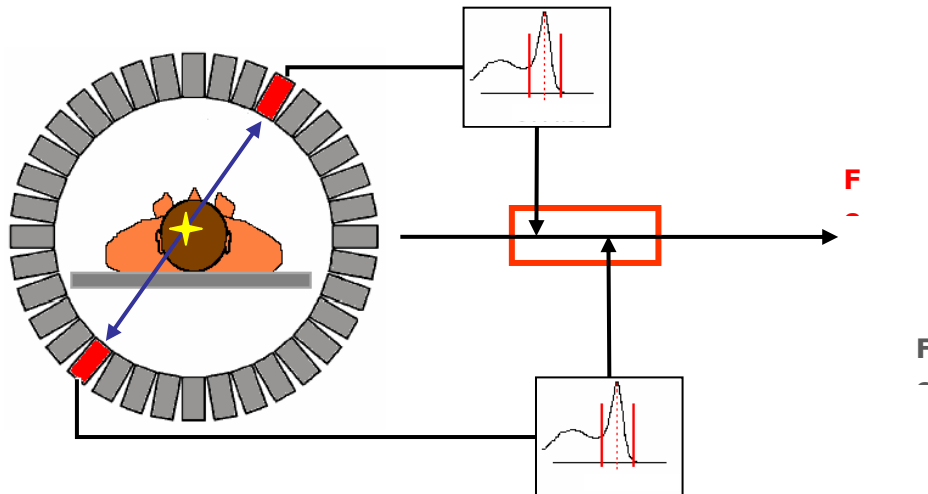


FIGURE 13

LA CORRECTION DE L'ATTENUATION

Les photons γ émis lors de la réaction d'annihilation subissent une absorption dans la matière selon la formule $N = N_0 e^{-\mu X}$ où N_0 est le nombre de photons incidents, N le nombre de photons après l'atténuation, μ le coefficient linéaire d'atténuation du milieu en cm^{-1} et X l'épaisseur du milieu atténuant en cm. Une partie du rayonnement émis ne sera donc pas détectée par le tomographe. Les images du TEP peuvent être « corrigées de l'atténuation » grâce aux images de transmission. Dans le cas des caméras hybrides TEP/TDM, les rayonnements X de la TDM permettent la réalisation d'une "carte des coefficients d'atténuation" du sujet.

Ainsi pour chaque coupe, et pour chaque point de cette coupe, l'ordinateur aura connaissance de l'atténuation qu'auront subie les photons (émis depuis ce point) lors de la réalisation des images d'émission.

La reconstruction tomographique est un procédé mathématique qui tente de calculer, à partir de millions de lignes de réponse, la distribution de la radioactivité injectée dans l'organisme du patient dans un plan de coupe donné. Les algorithmes de reconstruction tomographique les plus utilisés sont la rétroprojection filtrée (inversion de la fonction de Radon) et les méthodes itératives de type OSEM ou MLEM (optimisation du maximum de vraisemblance).

L'intérêt des appareils TEP/TDM est de réaliser en un seul examen une acquisition anatomique, via un tomodensitomètre à rayons X et une acquisition fonctionnelle, via une caméra TEP. La fusion des images anatomiques et fonctionnelles permet une excellente localisation anatomique des foyers fixant le FDG. De nombreux travaux ont évalué l'apport diagnostique de ces équipements hybrides. Outre le gain de temps, ces systèmes permettent une amélioration du diagnostic et de la stadification de la maladie cancéreuse, par la connaissance anatomique des lésions détectées en TEP, comparée à l'analyse des images mesurées par des appareils d'imagerie distincts. L'exploitation des images fusionnées facilite également l'identification de la topographie des fixations non pathologiques, telles les fixations musculaires ou les séquelles inflammatoires secondaires à une radiothérapie.

Le contraste sur les images TEP/TDM entre les zones hyperfixantes en FDG et le reste de l'organisme suffit généralement à la détection des foyers pathologiques (interprétation qualitative : fixation du traceur au sein de la lésion supérieure à celle de l'organe sain).

Cependant devant la difficulté fréquente de distinguer une fixation bénigne d'une maligne, un indice de quantification est apparu : le Standardized Uptake Value ou SUV. Il correspond au taux de FDG (MBq/mL) rapporté à la dose injectée et au poids du patient (Kg) ou à sa surface en m².

$$SUV = \frac{\text{Concentration tissulaire (MBq / mL)}}{\text{Dose injectée (MBq) / Poids (g)}}$$

Il s'agit de l'index de quantification le plus couramment utilisé en pratique clinique qui permet également de suivre la réponse d'un traitement en observant l'évolution de la fixation au sein d'une tumeur.

LA TEP AU ^{18}F -FDG EN CANCEROLOGIE

L'Agence française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a accordé une autorisation de mise sur le marché (AMM) du ^{18}F -FDG en 1998, avec les indications diagnostiques suivantes :

- Diagnostic différentiel des masses pulmonaires,
- Bilan d'extension initiale des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, des cancers du poumon non à petites cellules, des cancers du rhinopharynx et des mélanomes.
- Suivi thérapeutique précoce et recherche de maladies résiduelles dans les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens.
- Récidive et métastases : cancers colorectaux : bilan d'opérabilité, cancer du poumon non à petites cellules

En 2002, l'AMM a été modifiée avec la publication de nouvelles « Standard Options Recommendations » (SOR) élargissant largement les indications de l'examen en cancérologie.

En 2006, l'AMM a été obtenu pour les cancers du pancréas, les SOR confirment que la TEP-TDM est « la méthode de référence pour l'évaluation pré-opératoire des cancers du pancréas » (niveau de preuve B).

DEROULEMENT

La TEP-TDM se déroule ainsi (les détails figurent en annexe) :

Les patients doivent être à jeun 6 heures avant l'examen. Une voie veineuse périphérique est mise en place au pli du coude pour pouvoir s'assurer d'une administration correcte du traceur.

La glycémie du patient est contrôlée avant l'injection du Flucis®, afin de contrôler la normoglycémie ($\leq 7 \text{ mMol/L}$). Le patient reste au repos strict entre l'injection et la réalisation de la TEP au ^{18}F -FDG, soit pendant une durée d'une heure.

L'activité du ^{18}F -FDG à injecter est adaptée en fonction du poids et de la sensibilité de la caméra TEP, et varie de 4 à 7 MBq/kg. L'administration du traceur s'effectue par une injection intraveineuse. On prend soin qu'aucune extravasation du produit ne survienne. L'existence de traceur en région péri vasculaire aurait pour conséquence un drainage lent par le système lymphatique et peut entraîner une visualisation artéfactuelle des ganglions axillaires (hors site analysé donc sans conséquence).

Bien que l'innocuité du Flucis® ait déjà été établie, tous les patients sont surveillés, sur le plan des réactions secondaires, au moins pendant 60 minutes après l'injection intraveineuse du traceur.

Le temps d'acquisition des images scintigraphiques par la caméra est défini dans chaque centre selon l'équipement. Ces images sont couplées à une scanographie de repérage anatomique. Les données de reconstruction sont sauvegardées. L'activité de Flucis® injectée, le poids, la taille du patient ainsi que la glycémie sont indiqués sur le compte rendu d'examen.

Ce dernier précise également, outre l'aspect visuel de la fixation (supérieure ou inférieure au foie), la SUV max de la lésion ainsi que la valeur du rapport de fixation = SUVmax de la lésion/ SUVmax du foie, afin de limiter les biais en rapport avec les différentes générations de machine et inter-centres.

Les images sont réalisées 1 heure après l'injection. Elles couvrent une région allant du cou à la racine des cuisses.

III. RESULTATS

1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Dix-huit patients, 10 hommes et huit femmes, âgés de 35 à 74 ans, d'un âge moyen de 57,1 ans, ont été étudiés. Leurs antécédents et le mode de découverte de leur TIPMP sont répertoriés dans le tableau 2. Tous ont eu un scanner pancréatique, une cholangiopancréato-IRM et une écho-endoscopie, ainsi qu'une TEP-TDM au ^{18}F -FDG en pré-opératoire. Ils ont été opérés au CHU de Nantes ou à l'Hôpital Beaujon (Clichy, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris). Les examens d'imagerie ont été réalisés dans les mêmes centres. Les TEP-TDM ont été faites au CHU de Nantes pour les patients opérés à Nantes, et à Sarcelles ou à l'hôpital Bichat pour les patients opérés à Beaujon.

Sexe, âge	Antécédents chirurgicaux	Antécédents médicaux	Mode de découverte
Homme, 54 ans	-	cancer de prostate (traité par curiethérapie)	fortuit (TDM dans le cadre du bilan du cancer de prostate)
Homme, 69 ans	appendicectomie, cure ectopie testiculaire	adénome prostate, rectorragies (coloscopie=diverticulose), DNID	douleur hypochondre gauche avec élévation lipasémie, non diagnostiquée pancréatite aiguë
Homme, 71 ans	PTH G	asthme, DNID, hypercholestérolémie, hyperuricémie, spondylodiscite T11-T12	échographie réalisée pour bilan de diarrhée : dilatation du Wirsung
Homme, 66 ans	DPC (1996) dans contexte de PCC, dysplasie de bas grade à l'examen anatomopathologique	diabète	décompensation d'un diabète connu
Homme, 49 ans	exérèse polypes coliques en dysplasie bas grade, appendicectomie, exérèse delipomes, cure de hernie inguinale	gastrite chronique, canal lombaire étroit, hernie discale	pancréatite aiguë à répétition
Homme, 56 ans	-	diabète insulino-dépendant Mody 3, HTA, hyperlipémie, tabac	diarrhée grasseuse (8-10 selles grasseuses/j) puis ictère (bilirubinémie totale 300µmol/L)
Femme, 48 ans	-	tabagisme, antécédents familiaux de cancer du pancréas	dépistage (antécédents familiaux multiples de cancer du pancréas)
Femme, 67 ans	lobectomie thyroïdienne dte (lésion bénigne), hystérectomie et ovariectomie (lésion bénigne)	HTA	pancréatite aiguë
Femme, 74 ans	hystérectomie et annexectomie, appendicectomie	ulcère gastro-duodénal, hypercholestérolémie, tendinite épaule Dte	TDM réalisé dans le cadre du bilan d'une douleur d'épaule avec syndrome inflammatoire
Homme, 68 ans	appendicectomie	DNID	altération de l'état général, déséquilibre diabète, douleur épigastrique
Homme, 43 ans	-	hépatite, hémochromatose, mononucléose	bilan d'un diabète découvert lors d'une visite à la médecine du travail

Femme, 72 ans	cholécystectomie	arythmie, HTA	fortuit (TDM fait dans le cadre d'un suivi vasculaire ?)
Femme, 69 ans	-	-	pancréatite aiguë
Homme, 35 ans	-	hypercholestérolémie	pancréatite aiguë
Femme, 49 ans	-	antécédents familiaux de cancer du pancréas	douleur abdominale
Homme, 34 ans	appendicectomie	bifidité urétérale	pancréatite aiguë
Femme, 54 ans	-	-	fortuit (échographie réalisée pour ?)
Femme, 51 ans	-	pancréatite chronique génétique	douleur épigastrique accrue

TABLEAU 2

2. DONNÉES CLINIQUES

Le délai moyen entre le début des symptômes et le diagnostic était de 46.75 mois, soit 3,89 ans.

Le mode de découverte de la TIPMP était :

- Fortuit dans 6 cas
- Pancréatite aiguë dans 5 cas
- Douleur abdominale dans 3 cas
- Découverte d'un diabète ou décompensation d'un diabète pré-existant dans 3 cas
- Stéatorrhée dans 1 cas
- Dépistage dans 1 cas

La symptomatologie est présentée dans le tableau 3 (elle n'est connue que pour 17 des 18 patients), montrant les pourcentages respectifs de patients présentant ces signes cliniques, dans le groupe « adénocarcinome » et dans le groupe « non adénocarcinome ».

La dénomination « PC » signifie « pas de comparaison statistique possible ».

	Douleur abdominale	Pancréatite aiguë	DNID	DID	Amaigrissement	Ictère	Stéatorrhée	Masse palpée	Wirsungorragie
Pourcentage de patients avec adénocarcinome ayant ce signe	75 %	0 %	25 %	50 %	75 %	75 %	50 %	0 %	0 %
Pourcentage de patients sans adénocarcinome ayant ce signe	77 %	38 %	23 %	0 %	15 %	0 %	0 %	0 %	0 %
p	1.00	0.261	1.00	0.044	0.053	0.006	0.044	PC	PC

TABLEAU 3 Pourcentages de patients présentant les signes cliniques dans le groupe « adénocarcinome » et dans le groupe « non adénocarcinome »

Le diabète insulino-dépendant (DID), l'amaigrissement, l'ictère et la stéatorrhée apparaissent statistiquement plus fréquents chez les patients atteints d'adénocarcinome, de manière significative.

Pour les autres signes cliniques, il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes.

Le tableau 4 compare la fréquence de ces signes cliniques dans le groupe « dysplasie de haut grade » (ou carcinome in situ) et dans le groupe « autres dysplasies » (c'est-à-dire dysplasie de bas grade et modérée).

	Douleur abdominale	Pancréatite aiguë	DNID	DID	Amaigrissement	Ictère	Stéatorrhée	Masse palpée	Wirsungorragie
Pourcentage de patients avec DHG ayant ce signe	75 %	25 %	75 %	0 %	25 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Pourcentage de patients avec DBG et DM ayant ce signe	78 %	44 %	0 %	0 %	11 %	0 %	0 %	0 %	0 %
p	1,00	1.00	0.014	PC	1.00	PC	PC	PC	PC

TABEAU 4 Pourcentages de patients présentant les signes cliniques dans le groupe « dysplasie de haut grade » (DHG) et dans le groupe « dysplasie de bas grade et modérée » (DBG et DM)

Seul le diabète non insulino-dépendant apparaît significativement plus fréquent chez les patients avec une dysplasie de haut grade (carcinome in situ) par rapport aux patients avec une dysplasie moins sévère.

3. DONNEES BIOLOGIQUES

Ces données sont présentées dans les tableaux 5 et 6. Ce sont des données pré-opératoires.

	Glycémie (mmol/L)	Lipasémie (nombre de fois la normale)	Ca 19-9 (nombre de fois la normale)	ACE (nombre de fois la normale)
Moyenne dans le groupe « adénocarcinome »	7.72	4.43	319	2.22
Moyenne dans le groupe «non adénocarcinome »	7.37	5.05	13.33	4.96
p	0.75	0.86	0.0323	0.47

TABEAU 5 Moyennes des résultats biologiques dans les groupes « adénocarcinome » et « non adénocarcinome »

Le Ca 19-9 est plus élevé chez les patients atteints d'un adénocarcinome, de manière statistiquement significative. Il n'y a pas de différence significative pour les autres données.

	Glycémie (mmol/L)	Lipasémie (nombre de fois la normale)	Ca 19-9 (nombre de fois la normale)	ACE (nombre de fois la normale)
Moyenne dans le groupe « dysplasie de haut grade »	7.8	2.80	15.5	6.75
Moyenne dans le groupe «dysplasie de bas grade et modérée »	7.04	7.29	9	1.4
p	0.32	0.24	0.47	0.22

TABEAU 6 Moyennes des résultats biologiques dans les groupes « dysplasie de haut grade» et « dysplasies de bas grade et modérée »

Il n'y a aucune différence significative entre les 2 groupes.

4. DONNEES D'IMAGERIE

Les 18 patients ont eu une TDM pancréatique, une cholangiopancréato-IRM et une écho-endoscopie pré-opératoires.

Parmi tous les patients :

- 8 patients avaient un syndrome de masse (signe direct de malignité), il s'agit d'une masse hétérogène multikystique, le pseudokyste n'est pas considéré comme syndrome de masse. Parmi eux :
 - 1 avait une atteinte isolée du canal principal
 - 2 avaient une atteinte isolée des canaux secondaires, aucun n'avait une dilatation ≥ 30 mm
 - 5 avaient une atteinte mixte du canal principal et des canaux secondaires

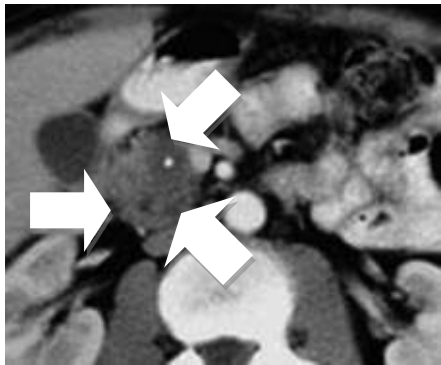


FIGURE 14

TDM pancréatique montrant un syndrome de masse

- 10 patients n'avaient pas de syndrome de masse.
Parmi eux, 8 avaient des facteurs de risque de malignité, dont :
 - 1 avait une atteinte isolée du canal principal
 - 1 avait une atteinte isolée des canaux secondaires avec une dilatation ≥ 30 mm
 - 6 avaient une atteinte mixte du canal principal et des canaux secondaires



FIGURE 15

TDM pancréatique montrant une dilatation du canal principal (canal de Wirsung)

Et 2 patientes n'avaient pas de facteur de risque de malignité mais une TIPMP des canaux secondaires avec une dilatation < 30 mm. Elles ont été opérées :

- en raison d'antécédents familiaux multiples de cancers pour l'une (cancer du pancréas chez son grand-père maternel, du rein chez son père, du sein chez une tante paternelle, cérébral chez une tante paternelle, etc...)
- l'autre était porteuse des 3 mutations génétiques de la pancréatite chronique héréditaire : SPINK1, PRSS1 et CFTR, dont on sait que la complication majeure est l'adénocarcinome pancréatique, principalement lié aux mutations sur le gène PRSS1.

Parmi tous les patients, concernant les autres signes de malignité :

- 1 avait des nodules muraux
- 3 avaient des adénopathies, péripancréatiques et du hile hépatique pour l'un, coeliaques pour le second, à la racine du mésentère pour le dernier, toutes infra-centimétriques
- 2 patients avaient une infiltration de la graisse péri-pancréatique
- 1 avait un envahissement du grand épiploon et du mésentère
- 1 avait une compression du confluent mésentérico-porte, sans envahissement
- Aucun n'avait de métastase à distance

Parmi tous les patients, concernant les signes ou séquelles de pancréatite :

- 5 avait des calcifications (elles peuvent signer des séquelles de pancréatite mais également entrer dans le cadre de signes indirects de malignité, comme précisé par Vullierme et al. [23])
- 2 avaient une sténose du canal de Wirsung
- 3 avaient une atrophie du parenchyme pancréatique corporéocaudal

Ces résultats sont détaillés dans le tableau 7 pour les signes de malignité, et le tableau 8 pour les signes de pancréatite.

Patients	Syndrome de masse	Dilatation canal principal		Dilatation canaux secondaires		Atteinte isolée du CP / des CS / mixte	Nodules muraux Oui/Non	Adénopathies	Infiltration de la graisse péri-pancréatique	Envahissement vasculaire	Envahissement des organes de voisinage	Métastases à distance
		Oui/Non	≥ 10 mm Oui/Non	Oui/Non	≥ 30 mm Oui/Non							
1	O	O	N	O	N	Mixte	N	N	N	N	N	N
2	O	O	N	O	N	Mixte	O	N	N	N	N	N
3	O	O	O	O	N	Mixte	N	N	N	N	N	N
4	O	O	N	N	N	CP	N	N	N	N	N	N
5	O	O	O	O	N	mixte	N	O	N	N	N	N
6	O	N	N	O	N	CS	N	N	N	N	N	N
7	O	N	N	O	N	CS	N	N	N	N	N	N
8	O	O	N	O	N	Mixte	N	N	N	N	N	N
9	N	O	O	N	N	CP	N	O	O	O (compression sans envahissement)	O (gd épiploon et mésentère)	N
10	N	O	O	O	N	mixte	N	O	N	N	N	N
11	N	O	O	O	O	Mixte	N	N	N	N	N	N
12	N	N	N	O	O	CS	N	N	N	N	N	N
13	N	O	O	O	N	Mixte	N	N	N	N	N	N
14	N	O	O	O	N	Mixte	N	N	N	N	N	N
15	N	O	N	O	N	Mixte	N	N	O	N	N	N
16	N	N	N	O	N	CS	N	N	N	N	N	N
17	N	O	N	O	N	Mixte	N	N	N	N	N	N
18	N	N	N	O	N	CS	N	N	N	N	N	N

TABLEAU 7 Signes radiologiques de malignité (O=oui, N=non)

Patients	Aspect de pancréatite	Sténose du canal de Wirsung	Atrophie du parenchyme pancréatique	Calcifications
1	N	N	N	N
2	O	O	O	O
3	N	N	N	O
4	N	N	O	N
5	N	N	N	N
6	N	N	N	O
7	N	N	N	N
8	N	N	N	N
9	N	O	N	O
10	N	N	N	N
11	N	N	N	N
12	N	N	N	N
13	N	N	O	N
14	N	N	N	O
15	N	N	N	N
16	N	N	N	N
17	N	N	N	N
18	O	N	N	O

TABLEAU 8 Signes radiologiques de pancréatite

Outre le syndrome de masse (signe direct de malignité), les 4 principaux signes radiologiques décrits dans la littérature comme facteur de risque de malignité sont [20-22] :

- Nodules muraux ≥ 3 mm
- Canal de Wirsung ≥ 10 mm de diamètre
- Atteinte du canal de Wirsung isolée ou mixte
- Canaux secondaires ≥ 30 mm de diamètre

Le tableau 9 montre la valeur diagnostique de chacun de ces signes, pris individuellement.

	Atteinte du CP isolée ou mixte	Dilatation du CP ≥ 10 mm	Dilatation des CS ≥ 30 mm	Nodules muraux
Sensibilité	75 %	75 %	0 %	0 %
Spécificité	28 %	71 %	71 %	93 %
VPP	23 %	43 %	0 %	0 %
VPN	80 %	91 %	71 %	76 %
p	1.00	0.24	0.52	1.00

TABLEAU 9 Sensibilité, spécificité, VPP et VPN des 4 principaux signes radiologiques pour le diagnostic d'adénocarcinome

Le critère qui semble le plus pertinent, pour le diagnostic d'adénocarcinome, est la dilatation du canal principal ≥ 10 mm. Néanmoins, chacun de ces signes cliniques est individuellement peu sensible et peu spécifique.

5. CHIRURGIE ET RESULTATS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

a. INTERVENTIONS CHIRURGICALES

Le diagramme suivant montre la répartition des différentes interventions réalisées. La DPC (duodénopancréatectomie céphalique) était l'intervention la plus fréquemment réalisée.

Légende :

- DPT = duodénopancréatectomie totale
- DPC = duodénopancréatectomie céphalique
- PC = pancréatectomie caudale
- SPC = splénopancréatectomie caudale
- PI = pancréatectomie intermédiaire

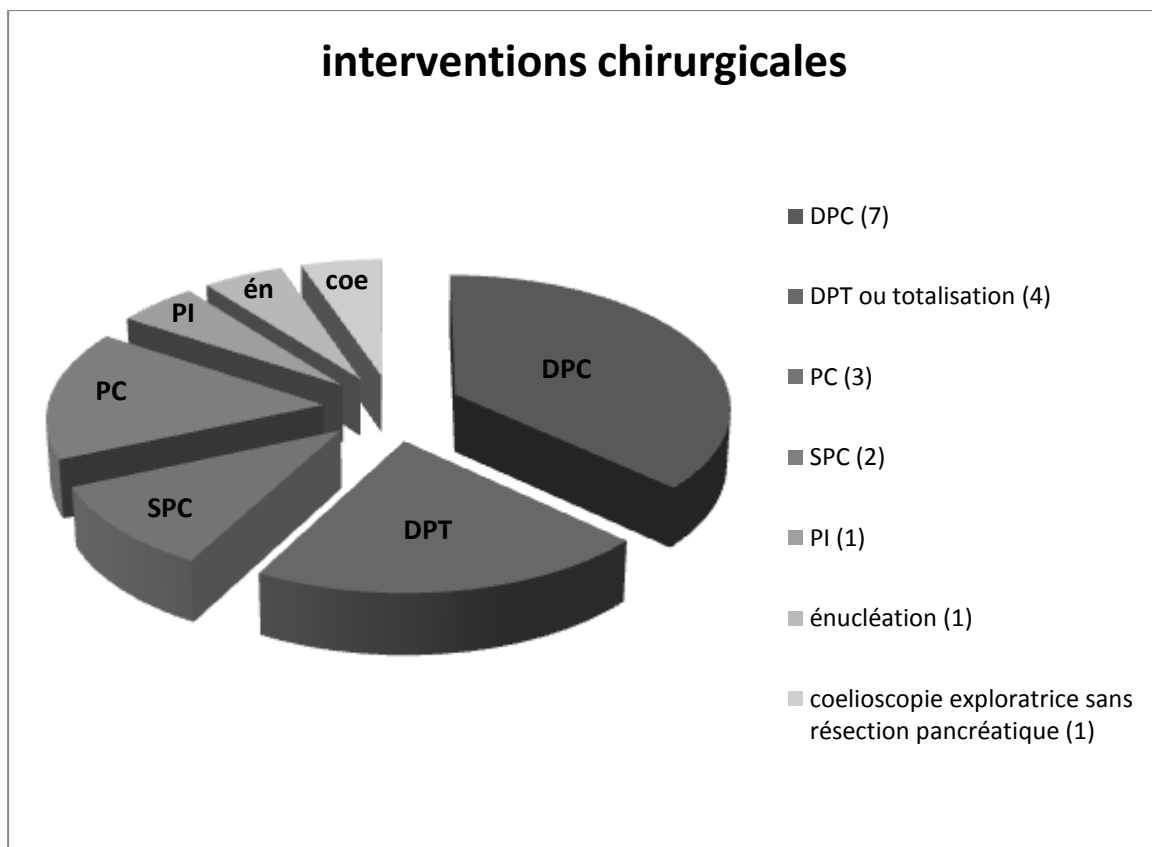


FIGURE 16 Répartition des interventions chirurgicales pratiquées

b. RESULTATS ANATOMOPATHOLOGIQUES

La TIPMP peut toucher les canaux secondaires, le canal principal, ou les deux. La figure 17 présente les différents types d'atteinte canalaire chez nos 18 patients. Une majorité de patients présentaient une atteinte mixte du canal principal et des canaux secondaires.

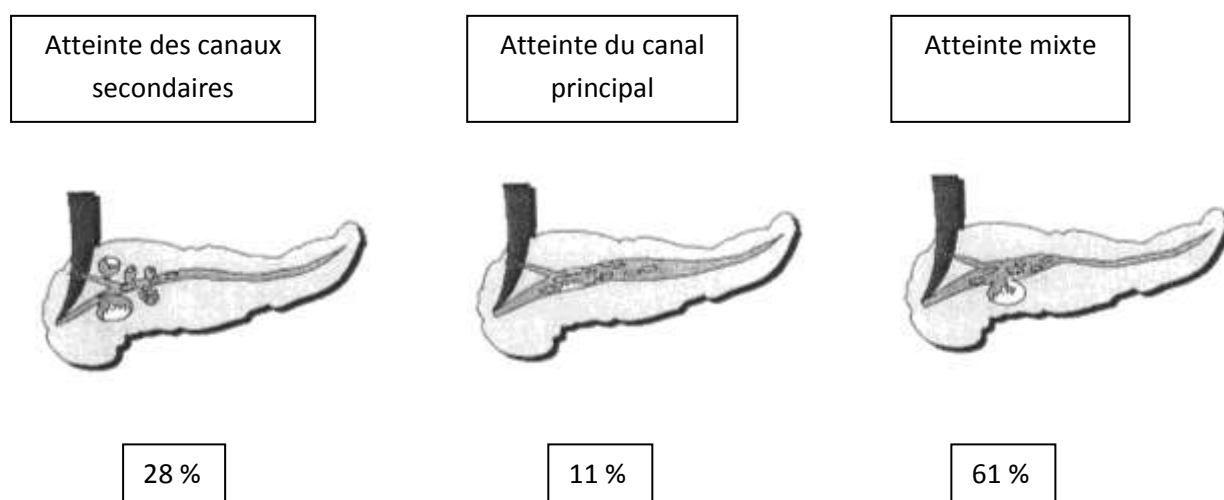
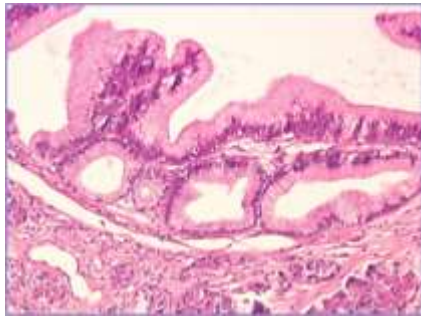


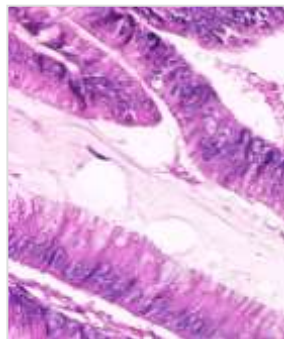
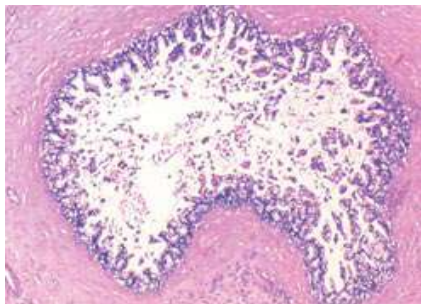
FIGURE 17 Répartition des atteintes canalaires

Il existe différents degrés histologiques de dégénérescence des TIPMP, de la dysplasie de bas grade au carcinome infiltrant, comme illustré figure 18.



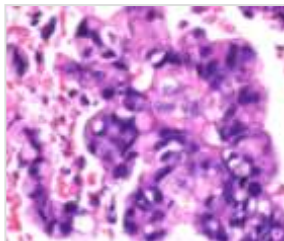
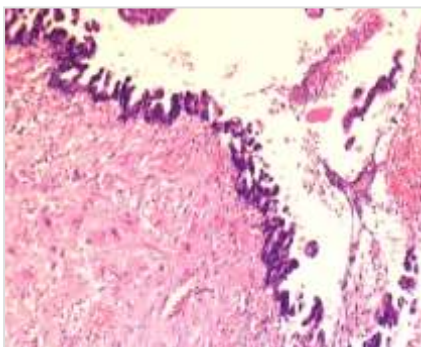
Dysplasie de bas grade

Hyperplasie atypique, micropapillaire, mucine abondante (coloration au bleu Alcian), anomalies cytologiques minimales.



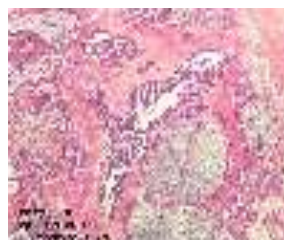
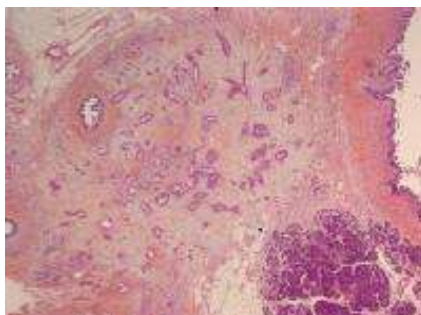
Dysplasie modérée

Volumineuses papilles, mucine abondante, atypies cytologiques plus marquées.



Dysplasie de haut grade (carcinome in situ)

Anomalies cytologiques importantes et désorganisation architecturale, avec papilles sans axe conjonctif, aspect cribriforme. Atteinte strictement canalaire (membrane basale respectée).



Carcinome infiltrant (adénocarcinome)

Dépassement de la membrane basale, envahissement du tissu pancréatique péri-canaux.

FIGURE 18

Degrés histologiques de dégénérescence des TIPMP

Le diagramme (figure 19) montre la répartition d'atteinte des canaux selon le degré histologique de dégénérescence. L'atteinte du canal principal était plus fréquente en cas de carcinome in situ et infiltrant qu'en cas de dysplasie modérée ou de bas grade.

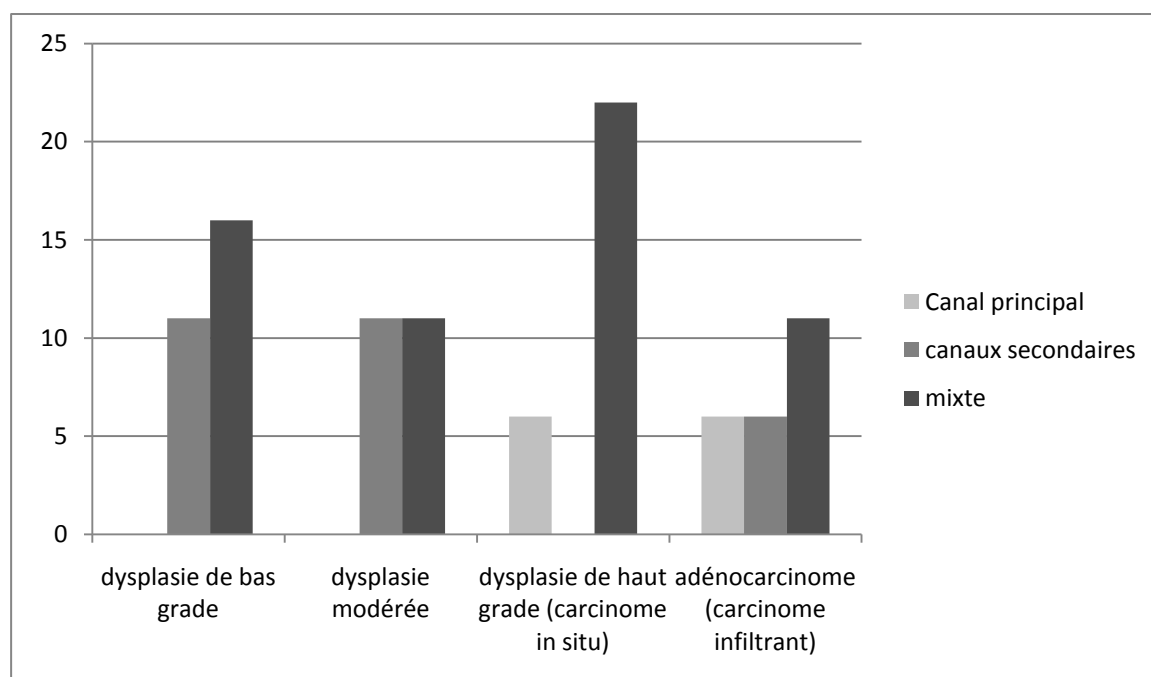


FIGURE 19 Répartition de l'atteinte des canaux selon le degré histologique de dégénérescence

Concernant nos deux sous-groupes « avec » et « sans syndrome de masse », la répartition des différents types histologiques était homogène dans les deux groupes, comme l'attestent les diagrammes (figure 20).

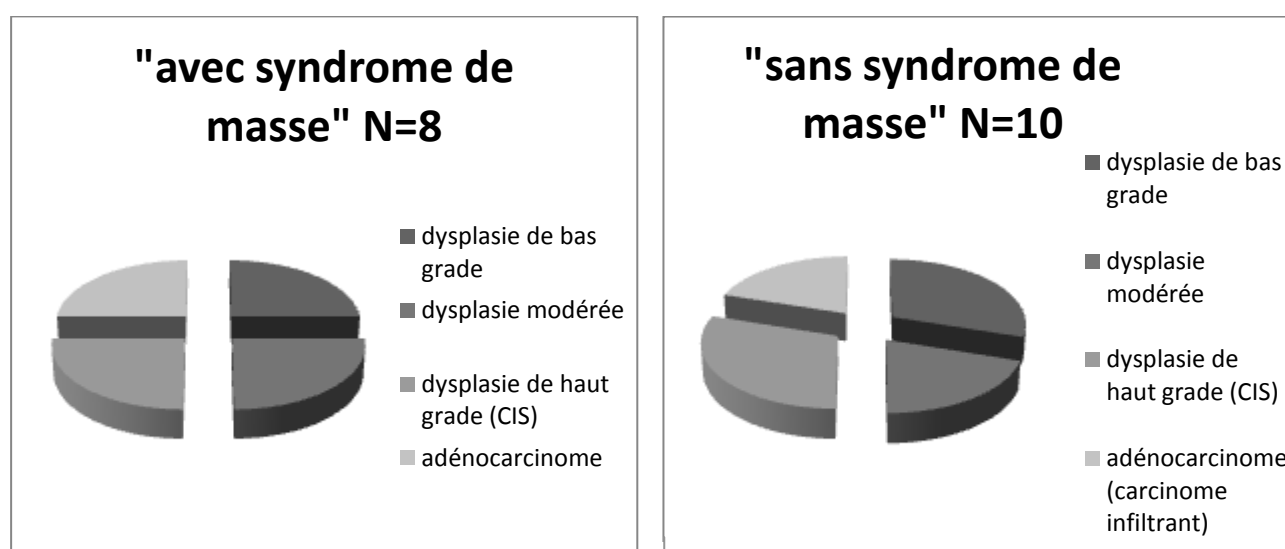


FIGURE 20 Répartition des types anatomo-pathologiques dans les sous-groupes « avec » et « sans syndrome de masse »

6. TEP-TDM

Les tableaux 10 et 11 présentent les résultats de la TEP-TDM, le geste chirurgical réalisé, les résultats de l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire, le type d'atteinte et la concordance entre TEP-TDM et anatomopathologie. Les 8 premiers patients (tableau 10) sont ceux qui avaient un syndrome de masse en imagerie conventionnelle, les 10 derniers (tableau 11) sont ceux qui n'en avaient pas.

N'est pris en compte, pour les résultats de la TEP-TDM, que le caractère hyperfixant ou non de la lésion pancréatique (analyse qualitative). La SUV (standardized uptake value) est une valeur qui peut subir une certaine variabilité inter-machines, or les examens ont été réalisés au CHU de Nantes, à Sarcelles et à l'Hôpital Bichat. De plus, elle n'est pas donnée dans tous les comptes-rendus de médecine nucléaire, par souci d'éviter les biais d'interprétation. Elle n'était pas disponible pour ces 18 patients étudiés.

Le caractère hyperfixant était défini comme toute fixation focale ou diffuse supérieure au bruit de fond de l'organe (parenchyme pancréatique).

Légende

Pour le geste chirurgical réalisé,

- Les abréviations des interventions ont été préalablement exposées
- VBP = voie biliaire principale

Pour le type d'atteinte,

- CP = canal principal
- CS = canal secondaire
- mixte = atteinte du canal principal et des canaux secondaires

Pour la corrélation entre TEP-TDM et anatomopathologie,

- VP = vrai positif (hyperfixation en TEP-TDM, adénocarcinome (carcinome infiltrant) sur la pièce opératoire)
- VN = vrai négatif (pas d'hyperfixation en TEP-TDM, pas d'adénocarcinome sur la pièce opératoire)
- FP = faux positif (hyperfixation en TEP-TDM mais pas d'adénocarcinome sur la pièce opératoire)
- FN = faux négatif (pas d'hyperfixation en TEP-TDM alors qu'il s'agit d'un adénocarcinome sur la pièce opératoire)

Patients	Syndrome de masse en imagerie	TEP-TDM (hyperfixation)	Geste chirurgical	Type d'atteinte canalaire histologique	Anatomopathologie	Corrélation
1	Oui	Non	DPC	Mixte	Dysplasie modérée	VN
2	Oui	Non	PI puis PC dans même temps, conservation splénique	Mixte	Dysplasie de haut grade	VN
3	Oui	Non	DPC	CS	Adénocarcinome moyennement différencié pT2N1	FN
4	Oui	Oui	Totalisation d'une DPC faite en 1996	CP	Dysplasie de haut grade	FP
5	Oui	Oui	DPC	Mixte	Dysplasie de bas grade	FP
6	Oui	Oui	DPT + résection veineuse latérale tronc spléno-mésaraïque	Mixte	Adénocarcinome peu différencié pT3N1	VP
7	Oui	Non	PI	CS	Dysplasie légère à modérée, 1 foyer de Pan-IN1	VN
8	Oui	Non	PC conservation splénique	Mixte	Dysplasie légère, foyers de Pan-IN 1, 2 et 3	VN

TABLEAU 10 Résultats de la TEP-TDM et résultats histologiques de la pièce opératoire dans le groupe « avec syndrome de masse »

Patients	Syndrome de masse en imagerie	TEP-TDM (hyperfixation)	Geste chirurgical	Type d'atteinte canalaire histologique	Anatomopathologie	Corrélation
9	Non	Oui	Coelioscopie exploratrice : carcinose, cathétérisme rétrograde pour endoprothèse biliaire lors même anesthésie	CP	Adénocarcinome moyennement différencié	VP
10	Non	Oui	DPC + résection latérale veine porte	Mixte	Adénocarcinome pT3N1(6/27)R1 (veine porte)	VP
11	Non	Non	DPC	Mixte	Dysplasie de haut grade	VN
12	Non	Non	Tentative énucléation, DPC (proximité VBP)	CS	Dysplasie modérée	VN
13	Non	Non	DPC	Mixte	Dysplasie de bas grade	VN
14	Non	Non	PC, conservation splénique	Mixte	Dysplasie modérée à haut grade avec foyers de Pan-IN1	VN
15	Non	Non	SPC + énucléation lésion crochet	Mixte	Dysplasie modérée Dysplasie légère des CS sur pièce d'énucléation	VN
16	Non	Non	SPC	CS	Dysplasie de bas grade	VN
17	Non	Non	Totalisation (PC en 1996, pancréatectomie corporéo-isthmique en 2001)	Mixte	Dysplasie de haut grade	VN
18	Non	Non	Totalisation (PC en octobre 2008) bien qu'absence d'élément franc suspect de dégénérescence à l'imagerie car 3 mutations pré-disposantes : PINK1, PRSS1 et CFTR	CS	Pan-IN 1 et 2	VN

Pour la population globale (les 18 patients), la TEP-TDM apparaît plus spécifique que l'imagerie conventionnelle pour le diagnostic d'adénocarcinome, comme indiqué dans le tableau 12 ($p=0,04$). Les sensibilités sont comparables. La colonne « imagerie conventionnelle » comporte un intervalle de résultats puisqu'y sont notés les données pour chacun des 3 examens d'imagerie conventionnelle (TDM, IRM et écho-endoscopie).

	TEP-TDM	Imagerie conventionnelle
Sensibilité	75 %	50-75 %
Spécificité	85 %	61-77 %
VPP	60 %	28-50 %
VPN	92 %	77-88 %

TABLEAU 12 Sensibilité, spécificité, VPP et VPN de l'imagerie conventionnelle et de la TEP-TDM pour le diagnostic d'adénocarcinome ($p=0,04$)

L'analyse en sous-groupes des résultats de la TEP-TDM pour les patients qui avaient un syndrome de masse pancréatique à l'imagerie (8 premiers patients) et pour ceux qui n'en avaient pas (10 derniers patients) montre les résultats suivants :

	Syndrome de masse	Pas de syndrome de masse
Sensibilité	50 %	100 %
Spécificité	66 %	100 %
VPP	33 %	100 %
VPN	80 %	100 %

TABLEAU 13 Sensibilité, spécificité, VPP et VPN de la TEP-TDM pour le diagnostic d'adénocarcinome dans les groupes « avec » et « sans syndrome de masse à l'imagerie » ($p<0,05$)

La TEP-TDM a des indices diagnostiques nettement supérieurs, pour le diagnostic d'adénocarcinome, dans le groupe « sans syndrome de masse » que dans le groupe « avec syndrome de masse » ($p<0,05$).

7. EXAMEN EXTEMPORANE

L'examen extemporané (analyse histologique per-opératoire) de la tranche de section pancréatique est recommandé, pour toute pancréatectomie partielle, en contexte de malignité. Dans les TIPMP, cet examen est limité par le possible caractère discontinu des lésions.

L'organigramme (figure 21) présente les résultats des examens extemporanés des patients.

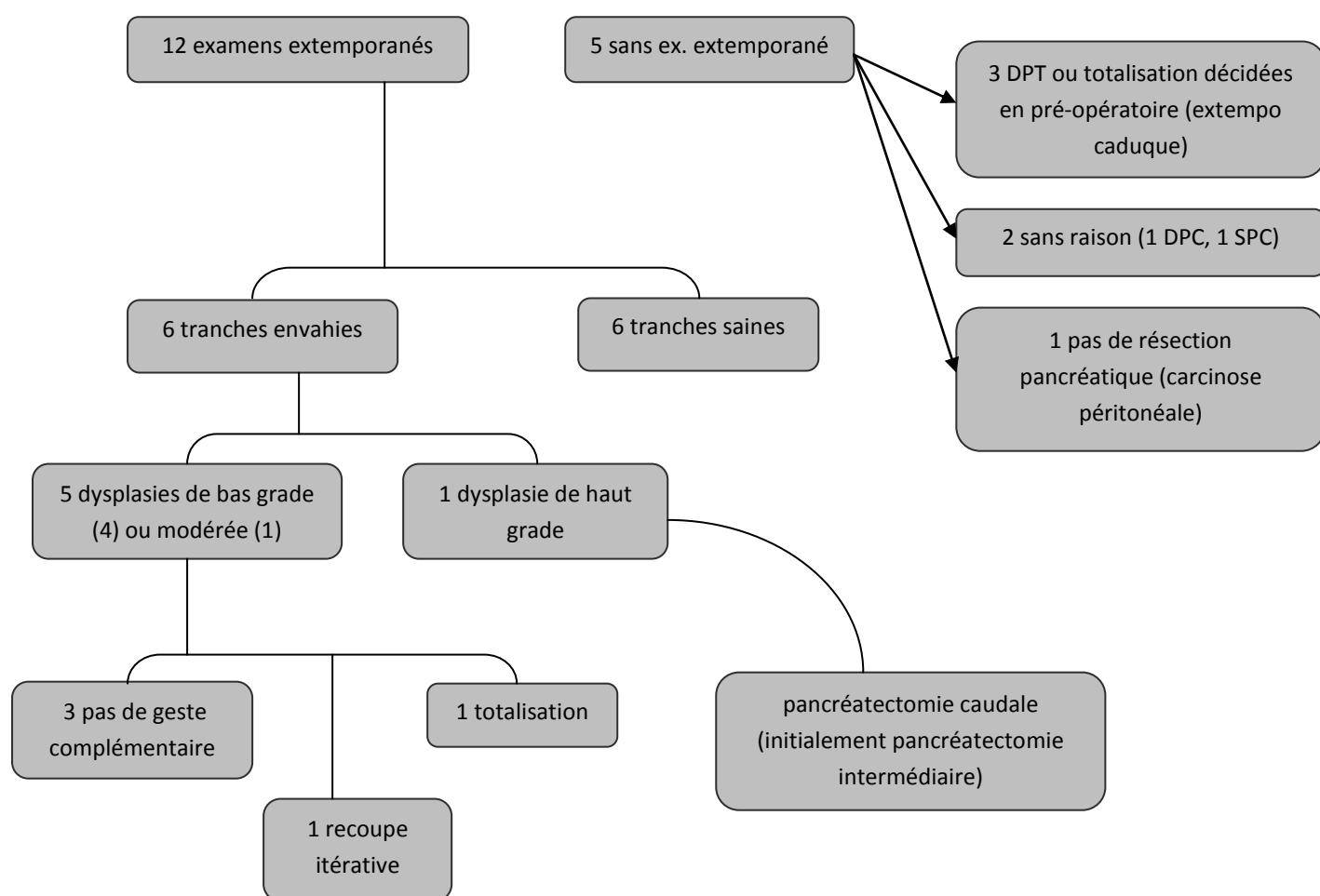


FIGURE 21 Résultats de l'examen extemporané de la tranche de section pancréatique

Parmi les 18 patients, 2 n'ont pas eu d'examen extemporané de la tranche de section pancréatique sans explication. L'un a été opéré d'une DPC, l'autre d'une SPC.

Trois autres n'en ont pas eu parce qu'ils ont été opérés d'une DPT ou d'une totalisation, ce geste avait été décidé en pré-opératoire, l'examen devenait alors caduque.

Enfin, 1 patiente n'a pas eu d'examen extemporané de la tranche de section pancréatique puisqu'elle n'a pas eu de résection pancréatique. Elle a eu une coelioscopie première pour suspicion de carcinose péritonéale, qui a été confirmée par un examen extemporané de ces nodules.

Les 12 autres patients ont eu cet examen. La tranche de section pancréatique était saine dans 6 cas, ne modifiant pas le geste initialement prévu.

La tranche de section était le siège de lésions de TIPMP en dysplasie dans 6 cas, modifiant considérablement le geste initialement prévu dans 2 cas :

- une PC pour lésions en dysplasie de haut grade sur 2 recoupes gauches successives alors qu'une pancréatectomie intermédiaire était initialement prévue
- une DPT pour atteinte mixte du canal principal et des canaux secondaires en dysplasie de bas grade sur la tranche de section, le geste initialement réalisé était une DPC

et ne donnant lieu qu'à une recoupe dans les 4 autres cas :

- recoupes sur une pancréatectomie intermédiaire dans un cas, sur une DPC dans un autre cas, sur une SPC dans un troisième cas, toutes les 3 pour atteinte isolée des canaux secondaires en dysplasie de bas grade sur la tranche de section pancréatique envoyée en examen extemporané. L'analyse de la recoupe a conclu aux mêmes résultats pour les 3 (à savoir atteinte isolée des canaux secondaires en dysplasie de bas grade), et le chirurgien a décidé de ne pas réaliser de résection complémentaire
- recoupes sur une SPC dans le dernier cas, pour atteinte isolée des canaux secondaires sans atteinte du canal principal, avec des lésions en dysplasie modérée. L'analyse de la recoupe a conclu à une atteinte des canaux secondaires, en dysplasie de haut grade cette fois. Ceci a conduit le chirurgien à effectuer une seconde recoupe qui retrouvait l'atteinte isolée d'un canal secondaire en dysplasie de bas grade

8. SUITES POST-OPERATOIRES ET DECISION POST-CHIRURGICALE

Le tableau 14 répertorie les suites et complications éventuelles selon les types d'intervention réalisées.

	<u>DPC</u> (7)	<u>DPT ou</u> <u>totalisation</u> (4)	<u>PC / SPC</u> (5)	<u>PI</u> (1)	<u>Enucléation</u> (1)
<u>Suites immédiates</u>					
Suites simples	2				
Choc hémorragique			1 PC (échec embolisation = splénectomie) 1 SPC (reprise J5, moignon artère splénique)		
Fistule pancréatique	1 (sandostatine)			1 (sphinctérotomie)	
Collection intraabdominale	1		1		
Gastroparésie résistante à l'érythromycine	1				
Pneumopathie		1			
Compression nerveuse liée à l'installation	1 (nerf péronier)				
<u>Complications à moyen et long terme</u>					
Pesanteur épigastrique	1		1		
Stéatorrhée	1	4	1		
Diabète devenu insulinorequérant	1	4			
Angiocholites liées à l'anastomose bilio-digestive	2				
Occlusion sur bride	1 (à 15 mois)				

TABLEAU 14 Suites post-opératoires et complications

Les abréviations sont : DPC (duodénopancréatectomie céphalique), DPT (duodénopancréatectomie totale), PC (pancréatectomie caudale), SPC (splénopancréatectomie caudale) et PI (pancréatectomie intermédiaire).

Une patiente est décédée à 2 mois post-opératoires, après 2 cures de Gemzar®, il s'agit de la patiente qui avait une carcinose péritonéale. Elle présentait alors une importante altération de l'état général, une ascite, une somnolence, des oedèmes. Il a été décidé de lui apporter des soins de confort. Ce décès n'est pas imputable à la chirurgie, qui avait consisté en une coelioscopie exploratrice. Il est en rapport avec l'évolution de la maladie.

La mortalité est donc de 0 %, la morbidité de 72 %.

Les dossiers de tous les patients ont été rediscutés en post-opératoire. Les 4 patients, dont l'analyse histologique définitive de la pièce opératoire a conclu à un adénocarcinome, ont eu une chimiothérapie adjuvante par Gemzar®. Pour tous les autres, il a été décidé d'une surveillance.

9. SUIVI A LONG TERME

Le suivi de ces patients a été fait par surveillance clinico-biologique régulière, et surtout par des examens d'imagerie (TDM pancréatique et/ou cholangio-pancréato-IRM et/ou échographie). Des lésions de TIPMP non suspectes étaient, en effet, souvent laissées en place. Ces patients nécessitaient donc une surveillance rapprochée.

Une patiente est décédée à 2 mois post-opératoires.

Pour les 4 patients opérés d'une DPT ou totalisation, aucune récurrence pancréatique n'a, bien sûr, été constatée, et aucune récurrence loco-régionale non plus pour le seul des 4 qui avait un adénocarcinome, mais le recul n'est que de 4 mois.

Pour 6 patients, l'examen (TDM pour 2 patients, IRM pour 4 patients) était normal dans un délai post-opératoire moyen de 18,1 mois.

Pour 4 patients, il existait des lésions de TIPMP évolutives sur le pancréas restant (majoration des dilatations), ne nécessitant pas de geste pour 3, mais ayant conduit à une totalisation de splénopancréatectomie caudale, 28 mois plus tard, pour 1 patient. Il avait une augmentation de la dilatation des canaux secondaires et du canal principal avec présence de bourgeons endoluminaux, élément hautement suspect de dégénérescence.

Un patient a présenté une récurrence métastatique découverte sur le TDM à 6 mois post-opératoires, sous forme de métastases hépatiques et d'adénopathies mésentériques, conduisant à initier une deuxième ligne de chimiothérapie par LV5FU2platine. Ce patient avait eu initialement une DPC avec résection latérale de la veine porte pour une TIPMP dégénérée en adénocarcinome.

La résection avait été classée, histologiquement, pT3N1R1 (envahissement de la graisse péripancréatique et du duodénum, adénopathies péripancréatiques pathologiques, résidus tumoraux microscopiques au niveau de la veine).

Nous ne disposons pas encore du premier examen de surveillance pour 2 patients.

Seuls 3 patients ont eu une autre TEP-TDM en post-opératoire, à distance de l'intervention pour être interprétable. Cet examen a été réalisé :

- devant un nodule surrénalien suspect à 24 mois post-opératoires pour un patient
- avant totalisation à 28 mois d'une SPC pour le patient qui présentait une dilatation avec des bourgeons endoluminaux
- à 14 mois post-opératoires pour le dernier, devant des dilatations évolutives douteuses

Aucune des 3 TEP-TDM ne montrait d'hyperfixation pathologique. Les résultats anatomo-pathologiques du patient ayant eu une totalisation concluaient à une TIPMP en dysplasie de bas grade avec, très focalement, des foyers de dysplasie modérée.

IV. DISCUSSION

L'objectif de cette discussion est d'analyser les critères prédictifs de malignité parmi les signes cliniques, biologiques et d'imagerie afin d'évaluer leur pertinence au regard des données de la littérature, et d'estimer l'apport de la TEP-TDM dans ce cadre.

1. VALEUR DES CRITERES CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET D'IMAGERIE, PREDICTIFS DE MALIGNITE

a. CLINIQUE

La découverte des TIPMP est souvent fortuite. Elle l'était pour 33 % de nos patients (36 % dans la littérature [11]).

Lorsqu'on recherche les symptômes a posteriori, on constate qu'ils existaient en moyenne depuis 3,89 ans lors du diagnostic (3-4 ans dans la littérature), ce qui représente un retard diagnostic certain. Ceci peut s'expliquer par le fait que le signe clinique le plus fréquemment retrouvé, parmi nos patients, était la douleur abdominale. Or, ce symptôme est parfois banalisé, n'engageant pas d'emblée à un bilan exhaustif.

Parmi les signes classiquement décrits comme prédictifs de malignité [16], seuls le diabète insulino-dépendant, l'amaigrissement et l'ictère apparaissaient significativement plus fréquents chez les patients atteints d'adénocarcinome dans notre série. La douleur abdominale, elle, n'était pas plus fréquente, probablement parce que c'est un symptôme très fréquent, souvent difficile à préciser et d'étiologies multiples et variées. La stéatorrhée était également significativement plus souvent retrouvée chez les patients atteints d'adénocarcinome. Enfin, la présence d'une masse palpée ou d'une hirsutogénésie sont probablement plus spécifiques mais rares et donc moins sensibles, aucun de nos patients n'en présentait.

Pour le diagnostic de dysplasie de haut grade (carcinome in situ), seul le diabète non insulino-dépendant ressortait comme étant significativement plus fréquent.

Ces signes sont insuffisants pour porter le diagnostic d'adénocarcinome. Mais, on retiendra que certains d'entre eux doivent alarmer sur un risque de dégénérescence chez un patient atteint d'une TIPMP connue.

b. BIOLOGIE

La glycémie était dosée parce que la TIPMP peut altérer le métabolisme du glucose par modification de la sécrétion hormonale pancréatique. Elle n'était pas plus élevée chez les patients atteints d'adénocarcinome.

La lipase, enzyme pancréatique, n'était pas non plus différente dans les 2 groupes. La valeur donnée était pré-opératoire, en dehors des épisodes de pancréatite aigue.

Le seul élément biologique significativement plus fréquemment augmenté en cas d'adénocarcinome, et en cas de dysplasie de haut grade, était le Ca 19-9 (Carbohydrate Antigen 19-9). C'est un marqueur assez spécifique des tumeurs du tractus gastro-intestinal, et en particulier des carcinomes pancréatiques. Cependant, il est décrit, dans la littérature, comme n'étant ni sensible ni spécifique pour le diagnostic de TIPMP d'une part, ou pour distinguer les TIPMP en dysplasie de celles dégénérées en adénocarcinome, d'autre part [19]. Il peut, par ailleurs, être augmenté en cas d'ictère, or les patients qui avaient un adénocarcinome avaient plus fréquemment un ictère.

L'ACE (antigène carcinoembryonnaire), quant à lui, est un marqueur peu spécifique, c'est une protéine oncofoetale synthétisée essentiellement chez le fœtus pendant les deux premiers mois de la gestation. Chez l'adulte, on le retrouve à la surface des cellules de l'intestin grêle, du côlon, du rectum, du pancréas, du poumon et du sein. Sa valeur diagnostique est donc très faible mais il est utilisé pour le suivi thérapeutique des cancers colorectaux, de l'estomac et du pancréas. Il n'était, ici, pas plus élevé dans le groupe « adénocarcinome ».

La biologie est également insuffisamment discriminante pour diagnostiquer formellement un adénocarcinome.

c. IMAGERIE

On a observé des signes de pancréatites chez 44 % des patients en imagerie. L'obstruction des canaux pancréatiques, par le mucus sécrété par la TIPMP, est responsable de réactions inflammatoires et de modifications de l'architecture du parenchyme pancréatique et du canal de Wirsung. Ces signes ne reflètent pas une dégénérescence, mais ce sont des phénomènes qui ont peut-être un rôle dans la carcinogenèse.

Concernant les signes radiologiques prédictifs de malignité, leur sensibilité pour le diagnostic d'adénocarcinome était de 50-75 % (TDM, IRM, écho-endoscopie), leur spécificité était de 61-77 %. Dans la littérature, elles sont de 58 % et 82 %, respectivement [22, 23, 39].

Ces indices diagnostiques sont donc faibles.

Mais la problématique est plus complexe. Deux situations se distinguent.

Soit il existe des signes directs de malignité tels qu'une masse pancréatique hétérogène (cas des 8 premiers patients), voire des adénopathies supra-centimétriques, un envahissement du tronc porte ou des vaisseaux mésentériques, etc... Dans ce cas, on a des arguments forts pour suspecter la malignité invasive et la décision thérapeutique est plus aisée. Une étude a d'ailleurs montré que 81 % des TIPMP, avec un syndrome de masse en TDM, étaient des carcinomes infiltrants [40]. Dans notre série, un quart seulement des patients avec syndrome de masse avaient un carcinome infiltrant, mais l'effectif était faible.

Soit il n'existe pas ces signes directs, et c'est alors sur un faisceau d'arguments et de signes indirects que l'on va présumer d'une éventuelle dégénérescence. La sémiologie radiologique des TIPMP étant très riche et d'interprétation complexe, il est difficile, pour le clinicien, de décider de la conduite à tenir face à ces éléments radiologiques. Certains signes en particulier sont, néanmoins, décrits dans la littérature comme facteurs de risque de malignité [21-23]:

- Nodules muraux ≥ 3 mm
- Canal de Wirsung ≥ 10 mm de diamètre
- Atteinte du canal de Wirsung isolée ou mixte
- Canaux secondaires ≥ 30 mm de diamètre

Chaque signe, pris séparément, n'est ni sensible ni spécifique pour le diagnostic d'adénocarcinome comme vu dans les résultats, tableau 9. Ainsi, en pratique, un signe isolé ne pose pas l'indication opératoire à lui seul. Notamment, une dilatation isolée des canaux secondaires, même supérieure à 30 mm, sans autre élément, est insuffisante pour décider d'une chirurgie. On sait donc que ces signes sont prédictifs de malignité mais la décision thérapeutique reste mal codifiée : à partir de combien de signes radiologiques présents doit-on opérer les patients ? Certains sont-ils plus importants que d'autres ? La décision chirurgicale est actuellement discutée au cas par cas.

Dans la littérature, le seuil de positivité des examens d'imagerie, en fonction de ces signes, varie d'une étude à une autre. Il est parfois difficile de savoir clairement sur quels éléments un examen d'imagerie a été considéré comme positif.

Nous avons donc cherché à savoir, pour nos patients, à partir de combien de signes associés ils avaient effectivement un adénocarcinome, afin de voir s'il était possible d'établir un seuil, et de codifier les indications chirurgicales.

La figure 22 présente, sous forme de courbes ROC, les performances diagnostiques des examens d'imagerie conventionnels selon qu'on établit le seuil de positivité de l'examen à 1, 2, 3 ou 4 signes présents.

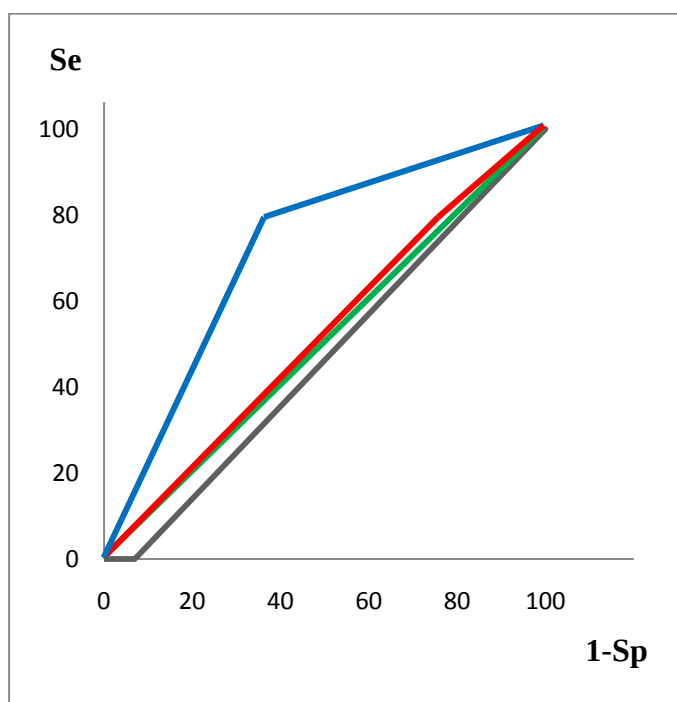


FIGURE 22

Courbes ROC : corrélation entre le nombre de signes radiologiques et le diagnostic d'adénocarcinome ($p = 0.86$)

- 1 signe radiologique présent
- 2 signes radiologiques présents
- 3 signes radiologiques présents
- 4 signes radiologiques présents

Le meilleur rapport sensibilité-spécificité correspond au seuil de 2 signes radiologiques présents (aire sous la courbe la plus importante). Ainsi, lorsqu'au moins deux des signes sus-cités seraient présents, il faudrait suspecter la malignité. En établissant ce cut-off, la sensibilité des examens d'imagerie reste insuffisante : 75 %, et la spécificité est de 64 %, faisant encourir un risque important d'opérer les patients à tort.

En l'absence de signes directs de malignité, l'imagerie apporte donc des éléments de présomption, mais ils sont multiples et mal codifiés. Ces examens restent indispensables puisqu'ils apportent d'autres informations capitales dans la prise en charge, notamment les rapports vasculaires de la tumeur pour la TDM, l'étendue des lésions de TIPMP sur le pancréas pour l'IRM, l'existence d'adénopathies pour l'écho-endoscopie. Mais il serait intéressant de disposer d'un examen concluant par une réponse plus facile à interpréter, et offrant une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité pour le diagnostic d'adénocarcinome. La TEP-TDM pourrait remplir ce cahier des charges. Nous avons donc évalué sa fiabilité.

2. VALEUR DE LA TEP-TDM DANS LE DIAGNOSTIC DE MALIGNITE DES TIPMP

a. ANALYSE DE LA POPULATION GLOBALE

Pour la population globale (les 18 patients), la TEP-TDM était aussi sensible (75 %) mais plus spécifique (85 % vs 61-77 %) que l'imagerie conventionnelle pour le diagnostic de d'adénocarcinome.

On peut, évidemment, opposer à ces résultats, le faible effectif de patients, cette pathologie étant peu fréquente. Mais des tendances peuvent se dégager.

Il existe également, dans notre étude, un biais de recrutement puisque nous n'avons étudié que les patients opérés. Cependant, si ce biais était levé en incluant également les patients non opérés, un autre biais apparaîtrait. On ne disposerait plus d'une analyse histologique complète. Il faudrait alors spéculer sur le résultat anatomopathologique en supposant que, si le patient n'évolue pas à plusieurs mois, c'est qu'il n'avait probablement pas d'adénocarcinome. Resterait alors des questions sur son stade de dysplasie si toutefois sa TIPMP était en dysplasie. Or, cette question est importante puisqu'une dysplasie légère n'a pas le même pronostic qu'une dysplasie de haut grade (ou carcinome in situ).

Dans la littérature, les performances de la TEP-TDM varient selon les équipes. Le tableau 15 montre les résultats des principales études. Le chiffre en gras montre l'effectif de patients atteints de TIPMP (certaines études ne comportaient pas exclusivement des TIPMP) pour lesquels une analyse histologique était disponible (il est difficile d'interpréter les résultats de la TEP-TDM lorsqu'on n'a pas d'analyse anatomopathologique de référence pour conclure).

	N	N (TIPMP / TIPMP avec preuve anapath.)	Sensibilité	Spécificité
<i>Sperti 2005</i>	50	17/ 12	94,4 %	94,7 %
<i>Mansour 2006</i>	68	-/ 5	57 %	85 %
<i>Sperti 2007</i>	64	64/ 47	92 %	95 %
<i>Baiocchi 2008</i>	28	7/ 3	100 %	100 %
<i>Péry 2010</i>	18	18/ 18	75 %	85 %

TABLEAU 15 Sensibilité et spécificité de la TEP-TDM pour le diagnostic de malignité des TIPMP

Pour Mansour et al. [36], cet examen n'est pas indispensable dans le bilan pré-opératoire des TIPMP en raison d'une sensibilité faible (57 %). La spécificité pour le diagnostic de malignité était de 85 %. Cette étude comportait des patients avec des lésions kystiques diverses, comprenant des TIPMP, mais aussi des cystadénomes séreux, des cystadénomes mucineux, des pseusokystes, etc... On ne disposait d'une analyse anatomopathologique que pour 21 patients sur les 68, dont seulement 5 TIPMP. Les autres patients n'avaient pas été opérés. Ils étaient surveillés (suivi moyen 24 mois). Ils n'avaient probablement pas d'adénocarcinome vu le délai de survie. Mais on ne peut, pour ces patients, statuer sur leur éventuel degré de dysplasie, si toutefois ils avaient une TIPMP en dysplasie. Les auteurs expliquent la discordance de leurs résultats avec ceux d'autres études, par le fait qu'ils avaient moins de patients avec des lésions malignes (10 %), et par le manque de preuves histologiques.

Dans l'étude de Baiocchi sur 28 patients [41], La TEP-TDM a correctement identifié toutes les tumeurs bénignes et malignes (aucun faux positif, aucun faux négatif). Parmi eux, trois patients ne montraient pas d'hyperfixation mais présentaient des signes de malignité en IRM. Ils ont été opérés (sauf pour une, qui a été récusée sur le plan anesthésique). L'analyse anatomo-pathologique a conclu à des lésions bénignes. La patiente non opérée était toujours en vie à 26 mois de suivi. Trois faux positifs ont donc été relevés en IRM. La TEP-TDM offrait, dans cette étude, une sensibilité de 100 % et une spécificité de 100 %. Mais cette série ne comportait que 7 TIPMP, et une analyse histologique n'était disponible que pour 3 d'entre eux.

En 2005, Sperti et al. ont rapporté leurs résultats sur une série de 50 patients dont 33 suspects de tumeur kystique du pancréas, et 17 suspects de TIPMP. La TEP-TDM montrait 16 fixations pathologiques sur 17 patients porteurs de tumeurs malignes, alors que seuls 11/17 montraient des signes de malignité en imagerie conventionnelle (TDM, IRM) [29]. Parmi les 33 patients porteurs de tumeurs bénignes, 2 ont présenté des fixations pathologiques au TEP-TDM (faux positifs), mais 4 étaient également étiquetés malins selon l'imagerie conventionnelle. Les résultats étaient concordants entre la TEP au 18-FDG et l'anatomo-pathologie pour 76% de la série. La sensibilité et la spécificité de la TEP-TDM, pour le diagnostic de cancer, étaient respectivement de 94.4% et de 94.7%. La SUVmax de la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG des patients atteints de TIPMP malignes était supérieure à 2.5.

Pour ces trois premières études, les résultats de la TEP-TDM concernaient tous les patients, soit diverses tumeurs kystiques, pas uniquement des TIPMP.

En 2007, Sperti publiait une série exclusivement de TIPMP comportant 64 patients, dans laquelle tous les patients bénéficiaient d'une TDM pancréatique, d'une cholangiopancréato-IRM et d'une TEP-TDM [39]. Les diagnostics s'appuyaient sur des preuves histologiques pour 47 patients (intervention chirurgicale pour 44 patients, biopsie percutanée pour 2 patients, brosse pour 1 patient).

Vingt-quatre patients, sur vingt-six atteints d'une TIPMP maligne, avaient une fixation pathologique, incluant 4 carcinomes in situ et 21 carcinomes infiltrants, alors que seuls 15 patients sur ces 26 montraient des signes de malignité en TDM ou IRM. Aucune fixation en TEP-TDM n'a été observée chez les patients porteurs de tumeur bénigne, de même que chez 7/8 patients porteurs d'une tumeur borderline (dysplasie modérée). L'imagerie conventionnelle a faussement étiqueté comme étant malignes 4/30 tumeurs bénignes et 3/8 tumeurs borderline.

Dans cette série, les sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative de la TEP-TDM pour la détection de tumeur maligne étaient de 92%, 95%, 96% et 91%, respectivement, elles étaient de 58%, 81%, 79% et 61%, respectivement, pour l'imagerie conventionnelle (TDM et/ou IRM). Pour les adénomes (formes bénignes), la TEP-TDM arrivait à 100% de bon diagnostic (absence de fixation pathologique) vs 92% pour l'imagerie conventionnelle. La TEP-TDM avait donc une supériorité importante en terme de détection des formes malignes de TIPMP.

Selon ces études, la TEP-TDM au ^{18}F -FDG est performante pour le diagnostic d'adénocarcinome. Dans notre série, elle montre des résultats supérieurs à ceux de l'imagerie conventionnelle, mais reste insuffisamment sensible (75 %). Ce serait donc un outil diagnostique, qui ne pourrait être utilisé seul, mais qui aiderait à la décision thérapeutique dans les cas difficiles.

Néanmoins, on a pu constater une différence de résultats entre les deux groupes « sans » et « avec syndrome de masse ». Nous avons vu que la sémilogie radiologique et l'interprétation étaient plus simples dans le groupe « syndrome de masse », la masse révélant un adénocarcinome dans 81 % des cas. Ce n'est donc pas dans ce groupe que la TEP-TDM est la plus utile.

Les signes radiologiques sont, en revanche, plus complexes à analyser dans le groupe « sans syndrome de masse ». Devant une lésion douteuse mais sans signe direct de malignité, doit-on opter pour une surveillance, au risque d'une évolution de la tumeur, ou opérer les patients dans le doute, leur faisant subir la lourde morbi-mortalité de la chirurgie pancréatique alors qu'elle n'est peut-être pas nécessaire ? La TEP-TDM permet-elle alors de « trancher » ?

b. ANALYSE EN SOUS-GROUPES « AVEC/SANS SYNDROME DE MASSE »

La répartition des différents types anatomo-pathologiques était homogène dans les 2 sous-groupes.

Les performances de la TEP-TDM dans le groupe « avec syndrome de masse » sont mauvaises (Se 50 %, Sp 66 %, VPP 33 %, VPN 80 %).

Mais c'est dans l'autre groupe qu'un examen performant est le plus utile en raison des difficultés à interpréter l'imagerie conventionnelle.

Et dans cet autre groupe « sans syndrome de masse », deux patients avaient un adénocarcinome et une hyperfixation à la TEP-TDM. Les 8 autres avaient une dysplasie et pas d'hyperfixation à la TEP-TDM. La sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN de la TEP-TDM étaient, respectivement, de 100 %, 100 %, 100 %, et 100 %, pour le diagnostic d'adénocarcinome.

Les courbes ROC ci-dessous illustrent ces résultats, avec une courbe optimale en l'absence de masse.

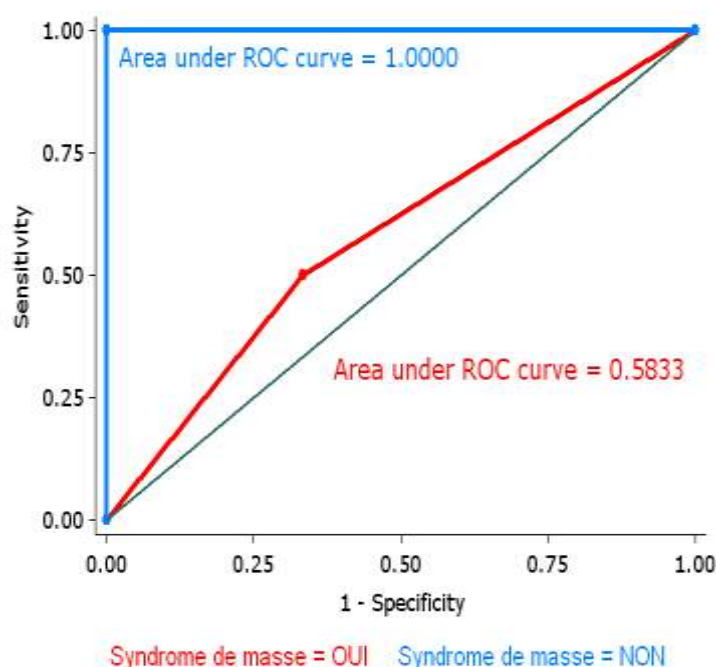


FIGURE 23

Courbes ROC présentant la sensibilité et la spécificité de la TEP-TDM dans les groupes « avec syndrome de masse » et « sans syndrome de masse »

Analysons plus finement les signes radiologiques des deux patients atteints d'adénocarcinome dans ce groupe « sans syndrome de masse » afin de voir ce que la TEP-TDM a apporté en plus.

	Patient 9	Patient 10
Signes radiologiques de malignité	- Dilatation CP ≥ 10 mm - Atteinte isolée du CP - Adénopathies infracentimétriques coeliaques - Infiltration de la graisse péri-pancréatique, du grand épiploon, de la racine du mésentère - Compression du confluent mésentérico-porte sans envahissement	- Dilatation CP ≥ 10 mm - Atteinte mixte du CP et des CS - Adénopathies infracentimétriques à la racine du mésentère

On retrouve, chez les 2 patients, la dilatation du canal principal ≥ 10 mm, qui semble un critère intéressant, mais insuffisant, comme vu dans les résultats (page 48).

La patiente 9 montrait des signes scanographiques très suspects de malignité infiltrante. La compression du confluent mésentérico-porte interpelle, mais il n'y avait pas d'envahissement veineux.

L'infiltration du grand épiploon et du mésentère peuvent être suspects de carcinose péritonéale. Néanmoins, le patient 15 avait également une infiltration de la graisse en TDM, or sa TIPMP était en dysplasie de bas grade et non un adénocarcinome.

Si l'on ne voit pas de nodule de carcinose proprement dit, une infiltration de la graisse peut s'avérer difficile à évaluer, d'autant que ces patients font plus de pancréatite aiguë pouvant être responsable d'une infiltration de la graisse péri-pancréatique.

La TEP-TDM de cette patiente (patiente 9) montrait une hyperfixation franche de la lésion pancréatique. Ceci amène à interpréter l'infiltration du grand épiploon et du mésentère comme une carcinose. Cependant, la TEP-TDM ne montrait pas d'hyperfixation de cette carcinose. Cette notion est connue de la littérature : la sensibilité de la TEP-TDM pour la détection de la carcinose péritonéale n'est que de 25 à 43 %, principalement en raison de la petite taille de ces lésions de carcinose [42, 43]. Mais la TDM reste également peu performante (sensibilité 57 %), et le diagnostic de carcinose repose souvent sur une procédure invasive (coelioscopie exploratrice).

Cette patiente a donc eu une coelioscopie exploratrice, confirmant la carcinose péritonéale par un examen extemporané. Elle n'a pas eu de résection pancréatique mais un cathétérisme rétrograde lors de la même anesthésie générale, permettant la mise en place d'une prothèse endobiliaire.

Pour le patient 10, on retrouvait des éléments douteux, sans pouvoir établir formellement la malignité. En effet, si la dilatation du canal principal ≥ 10 mm et l'atteinte mixte (canal principal et canaux secondaires) en imagerie conventionnelle sont des éléments suspects, nous avons vu qu'ils n'étaient pas sensibles ni spécifiques pour le diagnostic d'adénocarcinome. Quatre patients de notre série avaient ainsi une dilatation du CP ≥ 10 mm, et 9 avaient une atteinte mixte, tous sans adénocarcinome.

Pour les deux patients (9 et 10), les adénopathies étaient infra-centimétriques donc non significatives. Le patient 5 avait également des adénopathies péripancréatiques de 6 mm alors que sa TIPMP n'était pas un adénocarcinome mais une dysplasie de bas grade. Néanmoins, la présence d'adénopathies, notamment, à la racine du mésentère sur l'imagerie pré-opératoire retiendra l'attention du chirurgien. Avant une résection pancréatique pour cancer, une exploration complète de la cavité abdominale, et particulièrement de la racine du mésentère est réalisée, à la recherche d'un envahissement contre-indiquant la résection pancréatique.

Ainsi, pour ces deux patients, la TEP-TDM a permis d'objectiver une tumeur maligne infiltrante. On aurait pu, pour le patient 10, opter pour une surveillance rapprochée, et courir le risque d'avoir une tumeur évoluée et inextirpable. Il présentait effectivement des éléments suspects, mais plusieurs autres patients avaient les mêmes signes, sans adénocarcinome. En per-opératoire, pour ce patient, on a constaté une zone d'adhérence à la veine porte, qui a été réséquée, classé R1 (reliquat tumoral microscopique avec marges tumorales < 1 mm, sur la veine) à l'analyse histologique définitive. Et sa tumeur était agressive comme en témoigne son évolution. Il a développé des métastases hépatiques à 6 mois post-opératoires, malgré la chimiothérapie adjuvante par Gemzar®. Une deuxième ligne par LV5FU2platine a été instaurée.

Pour les 8 autres patients « sans syndrome de masse », la TEP-TDM a correctement diagnostiqué l'absence de carcinome infiltrant.

La TEP-TDM apparaît donc très intéressante dans le bilan de ces TIPMP, particulièrement en l'absence de syndrome de masse à l'imagerie. Elle permettrait le diagnostic d'adénocarcinome (carcinome infiltrant).

En revanche, elle ne semble pas détecter les dysplasies de haut grade (ou carcinomes in situ). Ce résultat pouvait être attendu compte-tenu de la faible activité métabolique de ces tumeurs. Ce point n'est pas confirmé par les études de Sperti ou de Baiocchi, dans lesquelles les TIPMP en dysplasie de haut grade montraient une hyperfixation en TEP-TDM.

Enfin, nous ne disposons pas, dans nos résultats, de la SUVmax. Mais il sera intéressant, par la suite, de pouvoir la comparer aux résultats anatomo-pathologiques pour voir s'ils sont corrélés.

3. APPORT DE LA TEP-TDM DANS L'ORIENTATION DU GESTE CHIURGICAL

L'enjeu, outre la décision opératoire, est d'orienter le geste chirurgical. Nous avons vu précédemment la lourde morbi-mortalité de la chirurgie pancréatique.

Les lésions de TIPMP sont fréquemment étendues et discontinues sur le parenchyme pancréatique. Une façon de régler le risque de dégénérescence est d'opter pour une duodéno pancréatectomie totale. Mais les conséquences ne sont pas négligeables. On induit une insuffisance pancréatique exocrine et endocrine totale et définitive. Cette option n'est pas adaptée à toutes les situations.

Dans les autres situations, si l'on prouve que la TEP-TDM peut détecter les carcinomes infiltrants, serait-il envisageable, devant une TIPMP suspecte de dégénérescence, d'opter pour un geste moins invasif que la pancréatectomie réglée en cas de non hyperfixation? Un profil de patient permet de donner des éléments de réponse.

Dans le groupe de patients « sans syndrome de masse », la TEP-TDM semble fiable pour le diagnostic de carcinome infiltrant. Parmi eux, trois patients (patients 12, 16 et 18) avaient une TIPMP avec atteinte isolée d'un canal secondaire, sans hyperfixation à la TEP-TDM. En l'absence d'hyperfixation du traceur, on peut conclure que leur TIPMP était, tout au plus, en dysplasie de haut grade ou carcinome in situ, donc a priori sans risque d'envahissement ganglionnaire. Ceci autorise, par conséquent, une résection pancréatique sans curage ganglionnaire. Et leur TIPMP était aux dépens d'un canal secondaire, sans atteinte du canal principal.

Pour ce type de patient, une énucléation pancréatique de la lésion est envisageable. Ce geste permet une épargne de parenchyme pancréatique par rapport à une pancréatectomie réglée, limitant les complications post-opératoires à long terme liées à l'insuffisance pancréatique endocrine et exocrine. Mais ce geste est-il, en pratique, réalisable pour cette indication ?

Une étude récente de l'équipe de Beaujon montrait que pour des TIPMP non invasives, l'énucléation (pour une atteinte isolée des canaux secondaires) ou la pancréatectomie médiane (lorsque le canal principal est atteint) étaient faisables, au prix d'une morbidité post-opératoire supérieure (notamment en terme de fistule qui s'élevait à près de 45 %, mais d'évolution favorable). Mais le bénéfice était important avec des séquelles fonctionnelles moindres (moins d'insuffisance pancréatique puisque moins de parenchyme réséqué), et pas plus de récurrence à moyen terme. Le suivi était de 24 mois [3 ; 121]. Il manque encore le recul à long terme [44].

Ainsi, face à une TIPMP suspecte en imagerie conventionnelle, l'absence d'hyperfixation en TEP-TDM pourrait autoriser une énucléation pour une atteinte isolée d'un canal secondaire, ou une pancréatectomie médiane en cas d'atteinte du canal principal, l'hyperfixation encouragerait au contraire à une pancréatectomie réglée carcinologique (avec curage ganglionnaire).

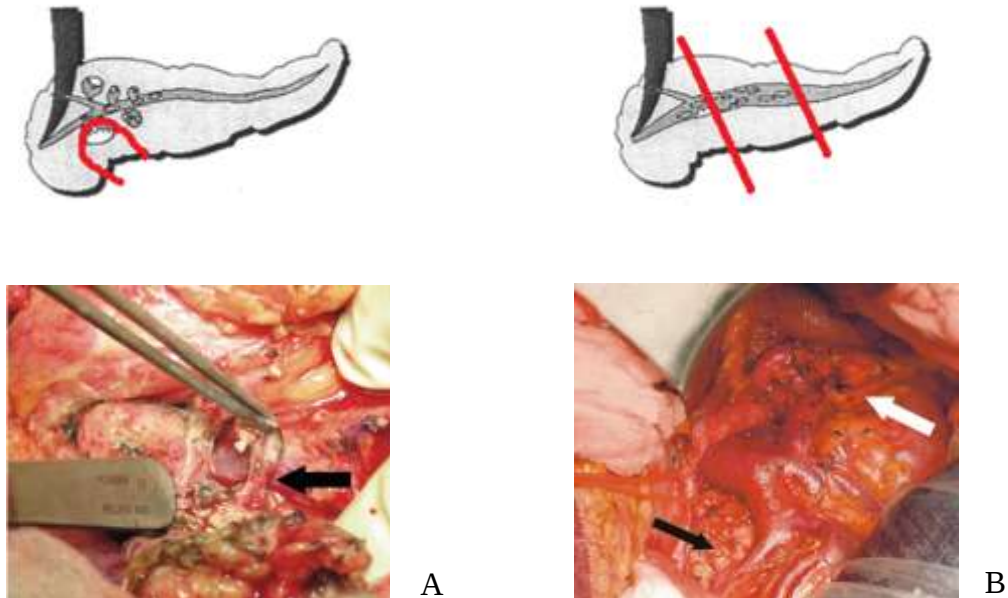


FIGURE 24 Enucléation d'un canal secondaire dilaté (A). Pancréatectomie médiane (B)

Cet examen ne dispensera, évidemment, pas de l'examen extemporané puisque cet analyse change parfois la conduite thérapeutique per-opératoire, comme montré dans nos résultats et dans la littérature.

Cet examen extemporané a néanmoins, lui aussi, des limites. Une première limite, applicable à tous les examens extemporanés quelque soit l'organe concerné, est la rapidité de l'examen puisqu'on en attend une réponse dans un délai court, donc sa fiabilité est toujours sous réserve du résultat histologique définitif, qui nécessite plusieurs jours.

Il existe deux autres limites dans le cadre précis des TIPMP.

Premièrement, les lésions de TIPMP peuvent être discontinues sur le parenchyme pancréatique et donc échapper à cet examen extemporané. Ainsi, l'analyse histologique per-opératoire de la tranche de section pancréatique peut diagnostiquer un parenchyme sain, alors que d'autres lésions existent ailleurs.

Deuxièmement, si le pathologiste répond « dysplasie de bas grade » sur la tranche de section, on peut se demander si une résection complémentaire est vraiment indispensable, au prix de sacrifices parenchymateux supplémentaires, ou si l'on peut opter pour une surveillance de ces lésions laissées en place.

4. AUTRES INTERETS DE LA TEP-TDM

a. BILAN D'EXTENSION INITIAL DE LA MALADIE

En cas d'adénocarcinome, un bilan d'extension complet est indispensable avant la chirurgie puisque des métastases hépatiques ou pulmonaires, par exemple, pourraient contre-indiquer la résection. Il deviendrait totalement inutile de faire subir au patient les conséquences d'une chirurgie pancréatique. Il n'en tirerait aucun bénéfice, ni en survie, ni en qualité de vie. Le traitement adapté serait plutôt une chimiothérapie.

La TEP-TDM est un outil très pertinent pour ce bilan d'extension. C'était, historiquement, une des vocations premières de cet examen corps entier, initialement pour le bilan d'extension des cancers colo-rectaux.

Parmi nos 18 patients, aucun n'avait de métastases hépatique ou pulmonaire, une patiente avait une carcinose péritonéale, que la TEP-TDM n'avait pas détecté.

Quelles sont les données de la littérature concernant l'intérêt de la TEP-TDM dans le bilan d'extension des TIPMP malignes ?

Heinrich et al. [45] ont montré, dans une étude, que la TEP-TDM avait permis la détection de métastases (hépatiques, pariétales, pulmonaires, ganglionnaires rétropéritonéales et cervicales) chez 13 patients atteints d'adénocarcinome pancréatique sur 43, non vues à la TDM pour 5 d'entre eux.

Trois lésions hépatiques étaient, en revanche, passées inaperçues : une métastase unique qui avait été diagnostiquée avec la TDM spiralée et deux autres qui n'avaient été observées que lors d'une coelioscopie, de taille inférieure à 5 mm. Aucun faux positif n'avait été relevé. Cet examen avait donc une sensibilité supérieure à la TDM pour la détection de métastases à distance (81 % vs 56 %), et n'engendrait pas de diagnostic erroné (spécificité 100 %).

Les études de Bang et al. [46], Nishiyama et al. [47] et Diedrichs et al. [42], sur des séries plus importantes, ont confirmé ces données (sensibilité de la TEP-TDM de 70 à 80 %, spécificité de 90 à 95 %).

Comme nous l'avons vu précédemment, pour la détection des métastases péritonéales, la sensibilité est plus faible que pour les métastases hépatiques : 25 % à 43 % selon les études [42,43]. La TDM est également peu performante (57 %) ; les lésions qui passent inaperçues sont infra-centimétriques. Il existe donc une limite de taille, en deçà elles ne peuvent être détectées que par une procédure invasive.

La TEP-TDM semble donc intéressante dans le bilan d'extension des adénocarcinomes, puisqu'elle engendre une modification de prise en charge dans 16 % des cas, par la découverte de métastases occultes [45,46].

Cependant, selon le Thésaurus de la Société nationale française de Cancérologie Digestive [48], elle doit pour l'instant être validée dans le cadre de protocoles puisque insuffisamment sensible pour les petites métastases et la carcinose péritonéale.

b. SUIVI DES TIPMP

Lorsque les patients ont été opérés, et que des lésions de TIPMP non suspectes ont été laissées en place, il convient de les surveiller. La TEP-TDM reste pertinente après une première chirurgie. L'examen doit être réalisé à distance de l'intervention, en raison d'un risque de faux positif lié à l'inflammation post-opératoire.

Parmi nos patients, 3 ont eu une TEP-TDM, respectivement à 14, 24 et 28 mois du geste chirurgical. Elle était négative pour les 3 (absence d'hyperfixation).

L'un a été réopéré devant des signes radiologiques suspects de dégénérescence (bourgeons endoluminaux). Il a eu une totalisation de pancréatectomie. L'analyse histologique a conclu à une TIPMP en dysplasie de bas grade, focalement modérée, sans foyer de carcinome. La TEP-TDM aurait pu lui épargner ce geste, et les séquelles engendrées, notamment le diabète insulino-prive définitif.

Un autre a eu cette TEP-TDM devant un nodule surrénalien suspect. Nous ne disposons pas d'analyse anatomopathologique de ce nodule mais le patient n'a pas présenté d'évolution de sa maladie à un an de recul.

La dernière avait subi une splénopancréatectomie caudale initiale, laissant en place des lésions de TIPMP non suspectes sur le pancréas restant. Ces lésions résiduelles sont devenues douteuses. Il s'agissait de lésions isolées des canaux secondaires sans dilatation ≥ 30 mm, mais dont la taille augmentait régulièrement. C'est cette patiente qui avait de multiples antécédents familiaux de cancer. Elle n'a pas été réopérée. Elle est toujours en vie à 14 mois de recul.

Ainsi, pour ces 3 patients, la TEP-TDM semble avoir correctement identifié des lésions bénignes. Elle serait donc utile dans le suivi de ces patients, pour lesquels on est confronté au même problème qu'avant la chirurgie : comment interpréter les lésions vues radiologiquement.

c. EVALUATION DE LA REPONSE A LA RADIO-CHIMIOTHERAPIE

Une des autres perspectives d'avenir de la TEP-TDM est l'évaluation de la réponse aux traitements, lorsque la chirurgie n'est pas possible.

L'étude de Bang [46] a montré que cet examen était plus performant que la TDM pour évaluer la réponse à la radio-chimiothérapie de patients atteints de cancers du pancréas. En TEP-TDM, la réponse complète était définie comme une disparition de la fixation du traceur par la tumeur.

La réponse partielle correspondait à une diminution ≥ 50 % de la fixation du traceur. En TDM, la réponse complète correspondait à une disparition des sites tumoraux, la réponse partielle à une réduction ≥ 50 % de la taille additionnelle des lésions mesurables.

Les deux examens étaient faits à 1 mois de la fin de la radiochimiothérapie. La TDM n'a diagnostiqué aucun répondeur. La TEP-TDM en a diagnostiqué 5.

Les patients détectés comme bons répondeurs en TEP-TDM (réponse complète ou partielle) avaient une survie sans progression significativement supérieure (399 jours vs 233 jours, $p < 0,05$).

La TEP-TDM a d'ailleurs obtenu l'AMM pour l'évaluation de la réponse aux traitements dans les cancers du pancréas.

V. CONCLUSION

La TIPMP est une maladie complexe. La difficulté est d'en faire le diagnostic (il existe plusieurs diagnostics différentiels dont le cystadénome ou cystadénocarcinome mucineux principalement), d'établir l'étendue des lésions (elles peuvent être diffuses et discontinues dans le parenchyme pancréatique), et enfin de déterminer une éventuelle dégénérescence et son degré.

Nous avons vu l'importance de l'imagerie (TDM pancréatique, cholangio-pancréato-IRM et écho-endoscopie) pour résoudre ces problèmes posés, mais également les limites de ces examens, notamment pour évaluer la malignité.

Il semble que la TEP-TDM au ^{18}F -FDG apporte des informations importantes dans ce cadre, permettant le diagnostic de carcinome invasif avec une meilleure sensibilité et spécificité, notamment en l'absence de syndrome de masse.

Ainsi, pour un patient atteint de TIPMP suspecte de dégénérescence, la TEP-TDM engagerait à réaliser une résection pancréatique moins étendue en cas de non hyperfixation, concluant que l'on est, tout au plus, face à une dysplasie de haut grade (ou carcinome in situ). Dans ce cas, il n'y a pas de risque théorique d'envahissement ganglionnaire puisque la membrane basale est respectée et donc pas d'indication à un geste large avec curage. Une énucléation pour une TIPMP des canaux secondaires ou une pancréatectomie médiane pour une TIPMP du canal principal seraient indiquées. L'épargne du parenchyme pancréatique est capitale lorsqu'on sait la lourde morbi-mortalité de cette chirurgie, et les coûts qu'elle engendre.

Au contraire, en cas d'hyperfixation, une pancréatectomie réglée avec curage ganglionnaire serait nécessaire puisqu'il s'agirait probablement d'un carcinome invasif.

Pour des patients atteints de TIPMP sans signe évocateur de malignité en imagerie conventionnelle, la supériorité de la TEP-TDM permettrait de rattraper les faux négatifs de l'imagerie, ne laissant pas évoluer un adénocarcinome méconnu jusqu'à la non résécabilité (ce qui peut être relativement rapide).

Enfin, les patients peuvent avoir d'autres lésions de TIPMP sur le parenchyme pancréatique restant après chirurgie, les lésions discontinues étant assez fréquentes ; il conviendra alors de les surveiller. La TEP-TDM permettrait, lors de ces suivis, de dépister les dégénérescences invasives.

Sa capacité à détecter les carcinomes invasifs est également très importante pour le pronostic des patients. Celui-ci peut être assez sombre puisqu'il rejoint, à stade égal, celui des « classiques » adénocarcinomes pancréatiques.

La TEP-TDM n'a donc pas pour but de remplacer les examens d'imagerie conventionnels puisque chacun apporte d'autres éléments indispensables. Le scanner apporte des renseignements sur les rapports de la tumeur avec les vaisseaux, et des notions anatomiques primordiales en pré-opératoire. La cholangiopancréato-IRM permet de visualiser l'étendue de la maladie sur le pancréas. L'écho-endoscopie est performante pour le statut ganglionnaire et permet de faire des prélèvements.

La TEP-TDM a une autre vocation : le diagnostic de malignité invasive, l'aide à la décision du geste chirurgical, le bilan d'extension de la maladie dans le même temps (recherche de métastases), le suivi des lésions en post-opératoire et l'information pronostique.

Ce travail a été présenté au Club Français du Pancréas, au Congrès de la Société Française de Chirurgie Digestive, et aux Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive. Il s'agissait d'une étude pilote, réalisée dans le cadre d'un PHRC (Protocole Hospitalier de Recherche Clinique) que nous avons élaboré. Ce protocole a été pré-sélectionné par l'Institut National du Cancer. La seconde partie présente ce protocole.

PARTIE II

« Intérêt de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG dans le diagnostic de dégénérescence des tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas »,

Protocole Hospitalier de Recherche Clinique

I. CENTRES INVESTIGATEURS

Dix centres participent à ce PHRC :

- Promoteur : CHU de Nantes
- Investigateur principal : Dr Regenet, CHU de Nantes
- Investigateurs :
 - Pr Sauvanet, Hôpital Beaujon, Clichy, AP-HP
 - Pr Mariette, CHU de Lille
 - Pr Pessaix, CHU de Strasbourg
 - Pr Adham, CHU de Lyon
 - Pr Sa Cunha, CHU de Bordeaux
 - Pr Berdah et Pr Moutadrier, CHU de Marseille
 - Pr Delperot, Institu Paoli-Calmette, Marseille
 - Pr Regimbeau, CHU d'Amiens
 - Pr Meunier, CHU de Rennes

II. PATIENTS ET METHODES

1. PATIENTS

a. DESCRIPTION DE LA POPULATION

La population étudiée comportera tous les patients porteurs d'une TIPMP pour lesquels une indication opératoire aura été portée selon les données actuelles.

Seuls les patients opérés seront inclus afin de disposer d'une analyse histologique complète, qui servira d'examen de référence pour évaluer la TEP-TDM au ^{18}F -FDG.

Les personnes pourront participer à d'autres recherches simultanément, tant que celles-ci n'impliquent pas de modifier les résultats de la TEP-TDM (modification du métabolisme du glucose essentiellement). Si la personne a un métabolisme glucidique modifié, la période d'exclusion correspond à la durée nécessaire pour revenir à un métabolisme considéré normal, ne modifiant pas l'interprétation de la TEP-TDM. La mise en œuvre de l'étude ne concernera jamais de situations d'urgence.

b. NOMBRE DE SUJETS PREVUS

Au total, il est prévu d'inclure 154 patients (justification de ce nombre dans le paragraphe Statistiques)

Durée des inclusions : 3 ans (durée estimée nécessaire à l'inclusion, évaluée selon l'activité moyenne annuelle des centres investigateurs).

Le temps de participation des patients sera de 3 mois : délai nécessaire entre l'indication opératoire, la réalisation de la TEP-TDM et la résection chirurgicale permettant de faire le diagnostic anatomopathologique de la pièce.

L'étude sera conclue après la dernière inclusion puisqu'il s'agit d'analyser les performances diagnostiques de la tomographie par émission de positons au 18-fluoro-2-déoxy glucose couplée au scanner pour la détection de TIPMP dégénérées en pré opératoire en comparant les résultats de cet examen avec les données histologiques de la chirurgie.

Les patients seront par la suite suivis selon les modalités habituelles de surveillance d'une TIPMP.

c. MODALITÉS DE RECRUTEMENT

Les patients seront recrutés lors de la consultation de chirurgie (les patients y étant adressés pour leur TIPMP).

d. CRITÈRES D'INCLUSION / DE NON-INCLUSION

Ce sont les mêmes que ceux exposés en première partie. Les patients participant à ce protocole auront préalablement donné leur consentement éclairé écrit, après qu'une information claire et appropriée leur aura été donnée sur leur pathologie, les modalités et finalités de l'étude.

2. MATERIEL

La TDM pancréatique, la cholangiopancréato-IRM, l'écho-endoscopie, la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG et l'analyse histologique de la pièce opératoire seront réalisées selon les techniques décrites en première partie.

3. METHODES

a. OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT

L'objectif principal et les objectifs secondaires, ainsi que les critères de jugement seront ceux cités en première partie.

Le déroulement de l'étude est schématisé page 22.

**b. CRITERES D'ARRET DEFINITIF OU TEMPORAIRE DE
LA PARTICIPATION D'UNE PERSONNE A LA RECHERCHE**

Un patient sera sorti de l'étude dans les cas suivants :

- Décès du patient
- Retrait de consentement en cours d'étude
- Grossesse déclarée après inclusion (malgré l'obligation formelle initiale de contraception de toute femme en âge de procréer)
- Diabète non contrôlé modifiant l'interprétation de la TEP-TDM, glycémie avant TEP-TDM impossible à équilibrée malgré l'utilisation d'insuline
- Patient qui ne se présente pas à son rendez-vous de TEP-TDM (données manquantes)
- Patient perdu de vue avant d'obtenir les données nécessaires
- Pathologie intercurrente en cours d'étude nécessitant une radiothérapie en zone pancréatique dans les 4 mois avant la TEP-TDM, ou une chimiothérapie dans les 2 mois avant la TEP-TDM (engendrant une impossibilité d'interprétation de l'examen)

Si un risque ou une toxicité méconnus liés au produit (traceur ^{18}F -FDG) sont décelés, le patient peut être sorti de l'étude.

Les sorties d'étude ne peuvent être effectives qu'après confirmation par l'investigateur et le promoteur. Elles sont toujours définitives.

Si un patient est sorti de l'étude, il bénéficie de la même prise en charge que pour toute TIPMP.

L'équipe en charge du patient et de l'étude s'efforcera, dans la mesure du possible, de retrouver un patient perdu de vue afin de lui assurer une prise en charge optimale pour cette pathologie non anodine.

**c. CRITERES D'ARRET DEFINITIF OU TEMPORAIRE
D'UNE PARTIE OU DE LA TOTALITE DE L'ETUDE**

L'étude prend fin dès que la TEP-TDM du 154^{ème} patient a été interprétée et que les résultats anatomo-pathologiques du dernier patient opéré ont été définis.

Les 154 patients continuent à recevoir les soins et le suivi habituels pour leur pathologie après l'étude.

L'étude peut être stoppée prématurément sur décision du promoteur, du CPP (Comité de protection des Personnes) ou de l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) si un risque ou une toxicité méconnus pour le patient sont découverts, si des vices de procédure sont décelés.

4. STATISTIQUES

a. CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES

La question posée sur le critère de jugement principal est basée sur la précision de l'estimation de la spécificité de la TEP-TDM. D'après la littérature (étude de Sperti, 2007), la spécificité de la TEP-TDM est supposée être de 94.7% (95% sera retenu pour les calculs). La prévalence de la malignité des TIPMP est supposée être de 50% (prévalence dans les types de TIPMP les plus à risque). Si on souhaite une précision de la spécificité de 5% avec un intervalle de confiance à 95%, 146 patients devront être inclus dans l'étude.

On suppose que 5% des patients pourront être sortis d'étude (abandons,...), il est alors nécessaire d'inclure 154 patients pour garantir une précision de la spécificité de 5%.

b. DEGRE DE SIGNIFICATIVITE STATISTIQUE PREVU

Le seuil de significativité est fixé à $p < 0.05$.

c. VARIABLES PRISES EN COMPTE ET TEST UTILISE

Les variables prises en compte lors de l'analyse statistique seront :

- les indicateurs diagnostiques de la TEP-TDM (spécificité, sensibilité, VPN, VPP et précision diagnostique)
- les indicateurs diagnostiques de l'imagerie conventionnelle (spécificité, sensibilité, VPN, VPP et précision diagnostique)
- le nombre de patients pour lesquels le geste chirurgical réalisé n'est pas concordant avec celui qui aurait été décidé selon la TEP-TDM
- le nombre de patients avec métastases
- corrélation entre le degré de fixation à la TEP-TDM (SUVmax) et le degré de dégénérescence à l'analyse histologique de la pièce

Des analyses descriptives seront réalisées pour l'ensemble des variables recueillies et des estimations ponctuelles et par intervalles de confiance à 95% seront effectuées pour les variables qualitatives et quantitatives. En cas de non normalité des distributions, les médianes et intervalles interquartiles des variables correspondantes seront fournis.

Les indicateurs diagnostiques seront estimés avec leur intervalle de confiance à 95%. La comparaison des spécificités de la TEP-TDM et de l'imagerie conventionnelle sera évaluée à partir du test de McNemar (test du Khi2 apparié).

5. BÉNÉFICES / RISQUES

a. BÉNÉFICES

BÉNÉFICE INDIVIDUEL

Si la TEP-TDM découvre des métastases non vues aux examens d'imagerie (TDM, IRM), la prise en charge sera modifiée : l'intervention chirurgicale sera remise en cause et un traitement adapté sera entrepris (chimiothérapie notamment), puisqu'une résection pancréatique en situation métastatique n'apporte pas de bénéfice au patient en terme de survie, ni en qualité de vie. Le diagnostic de ces éventuelles métastases sera confirmé au préalable soit par des biopsies, soit par des examens d'imagerie ciblés.

La TEP-TDM peut donc apporter un bénéfice individuel pour le diagnostic de la maladie, et permettre un traitement plus adapté.

De plus, si l'on parvient à prouver l'efficacité de la TEP au ^{18}F -FDG dans l'évaluation du caractère dégénéré des TIPMP, le patient pourra être suivi en post-opératoire par cet examen afin de dépister d'autres éventuels foyers pancréatiques tumoraux malins.

Dans la mesure où le patient serait intégré dans le protocole, l'accès aux examens pré-opératoires requis serait facilité.

L'inclusion dans cette étude ne fait encourir aucun risque au patient, et n'aggraverait pas son état ou le stade de sa maladie.

BENEFICE COLLECTIF

Le bénéfice collectif consiste en une diminution de la morbi-mortalité et en une meilleure connaissance scientifique et médicale de cette pathologie.

Actuellement, on opère les patients atteints de TIPMP sur des critères de présomption de dégénérescence précédemment décrits. Ces critères n'ont pas une très bonne sensibilité ni spécificité. Par conséquent, un certain nombre de patients opérés ont, en réalité, des tumeurs qui pourraient justifier une simple surveillance ou une résection moins étendue.

Si la TEP au ^{18}F -FDG fait ses preuves dans la détection du caractère invasif des TIPMP, on pourra traiter les patients atteints de TIPMP non hyperfixantes en TEP-TDM par une résection moins étendue sans curage, limitant les lourdes conséquences morbides de la chirurgie pancréatique à court et à long terme (gastroparésie, splénectomie de nécessité, diabète, malabsorption, altération de l'état général, altération de l'image corporelle avec des cicatrices abdominales étendues...).

Le bénéfice collectif est également économique : la diminution de la morbidité raccourcit les hospitalisations et diminue donc les coûts engendrés par les lourdes chirurgies pancréatiques (réanimation, chambre seule...).

Dans cette étude, la TEP-TDM ne modifiera pas la prise en charge des patients, elle servira d'élément décisionnel dans l'indication opératoire a posteriori si l'on confirme nos hypothèses. Une exception est faite en cas de découverte par la TEP-TDM de métastases non vues à l'imagerie conventionnelle. Si ces métastases sont confirmées par de nouveaux examens d'imagerie ciblée et/ou des biopsies, alors le patient sera contre-indiqué pour la chirurgie, et, dans ces cas précis, la TEP-TDM modifiera la prise en charge des patients.

b. RISQUES

L'unique risque pour le patient est une irradiation supplémentaire certaine, à savoir 10 milliSieverts pour la TEP-TDM et 20 milliSieverts pour le scanner 4 barrettes qui est systématiquement couplé.

Il faut comparer ces doses à l'irradiation naturelle :

- dose annuelle due aux irradiations internes = 0.25mSv/an
- rayons cosmiques = 0.3mSv/an
- rayonnement direct (hors Radon) du aux éléments radioactifs présents dans le sol = 0.4mSv/an
- irradiation due au Radon = 1mSv/an

Au total, l'exposition moyenne en France est voisine de 2mSv/an, mais l'on peut atteindre des valeurs nettement supérieures localement (5 à 10 fois plus).

Ainsi, l'irradiation liée à la TEP n'est pas majeure en comparaison de l'irradiation naturelle 30 mSv *versus* 20 mSv).

L'injection de Flucis® (= ^{18}F -FDG, le traceur utilisé pour l'examen) comporte un risque théorique, comme pour toute injection intra-veineuse, de diffusion, d'hématome ou d'allergie au produit.

Cependant, aucun effet secondaire du Flucis® n'est décrit à ce jour (cf fiche Vidal® du produit en annexe). De plus, sa demi-vie est de 2 heures, il est donc rapidement éliminé dans l'organisme.

RISQUES INDIVIDUELS

RISQUES ET CONTRAINTES PHYSIQUES

Les risques sont donc uniquement de nature radioactive, ils sont temporaires et probablement anodins.

La TEP-TDM est un examen indolore, sa contrainte consiste en un examen complémentaire supplémentaire, qui dure au maximum 2 heures entre l'injection du traceur et la prise d'images, mais qui nécessitera un déplacement supplémentaire pour le patient. Ce déplacement sera pris en charge.

RISQUES ET CONTRAINTES PSYCHOLOGIQUES

Cet examen, qui aura été préalablement expliqué précisément au patient dans son déroulement et son objectif, peut être une source d'angoisse, puisque le patient peut en attendre un diagnostique de malignité ou non. Or, on ne pourra pas certifier, avant les résultats anatomo-pathologiques définitifs, le caractère malin ou non de leur TIPMP.

Ce risque est relatif puisque les patients qui ne bénéficient pas de la TEP-TDM ont cette crainte dans tous les cas avant l'annonce du résultat anatomo-pathologique.

Par ailleurs, il existe un faible risque de découverte à la TEP-TDM de métastases occultes, pouvant également générer une angoisse puisque le patient sera préalablement informé de ce risque.

Mais cela entre aussi dans les bénéfices, puisque cette découverte pourra engager un traitement plus adapté. En outre, un bilan d'extension est, dans tous les cas, réalisé en contexte de suspicion de malignité, même hors protocole.

RISQUES SOCIO-ECONOMIQUES

Il n'y a aucune conséquence socio-économique supplémentaire à faire la TEP-TDM pour le patient par rapport à sa pathologie déjà présente (pas de modification de son statut social, sur son emploi, pas de conséquence sur une assurance..).

Le surcoût de la TEP-TDM sera pris en charge.

CONTRAINTES LIEES A LA RECHERCHE

La contrainte liée à la recherche est un examen complémentaire supplémentaire (la TEP-TDM), peu invasif (simple ponction veineuse pour l'injection du traceur radioactif), qui ne nécessite pas d'hospitalisation (réalisé en ambulatoire), pas de questionnaire à remplir, pas de consultation supplémentaire, simplement une consultation chirurgicale initiale prolongée afin d'expliquer au patient les modalités de l'étude et de lui proposer d'y participer.

Il n'y a pas d'effets secondaires tardifs à la réalisation de la TEP-TDM.

Le risque de résultats erronés sera évalué par les résultats définitifs de l'étude, les conséquences en seront nulles puisque dans le cadre de cette étude, tous les patients pour lesquels une indication opératoire est posée seront opérés initialement indépendamment des résultats de la TEP-TDM (comme pour les patients qui seraient hors étude), sauf en cas de découverte de métastases occultes prouvées. Mais, dans ces cas, le changement de stratégie thérapeutique ne reposera pas uniquement sur la TEP-TDM, elle devra être confortée par une imagerie complémentaire +/- des biopsies.

Les patients seront suivis de manière régulière cliniquement et par des examens biologiques et d'imagerie, conformément aux recommandations des sociétés savantes. Ainsi, il n'y a pas de risque de laisser une tumeur maligne en place qui n'aurait pas été détectée par la TEP-TDM.

Aucune dérive commerciale n'est possible dans la mesure où cet examen n'est pas accessible en dehors de centres spécialisés soumis à des réglementations strictes.

c. BALANCE BÉNÉFICES/RISQUES

L'irradiation supplémentaire (principal risque) est donc négligeable face à l'irradiation naturelle et d'autant plus face au bénéfice attendu.

6. EFFETS INDÉSIRABLES ATTENDUS

Il n'existe pas d'effet indésirable lié au produit (Flucis®), ni à la réalisation des examens complémentaires, ni à la pathologie en dehors de l'irradiation supplémentaire sus-décrite. Seules sont attendues les réactions locales au point d'injection du traceur.

Les effets indésirables graves attendus pour la chirurgie correspondent à ceux de l'anesthésie générale et de la chirurgie du pancréas. Ils ne sont pas liés au protocole. Si ceux-ci doivent figurer dans les CRFs (fichiers électroniques de recueil de données), seuls les décès ou séquelles liés à ces effets indésirables seront transmis au promoteur.

Le risque lié à la pathologie est celui de l'évolution tumorale.

III. ANNEXES

1. ANNEXE 1 : LETTRE D'INFORMATION AUX PATIENTS

Titre de l'étude : «Intérêt de la tomographie par émission de positons au ^{18}F -fluoro-déoxy-glucose couplée au scanner (TEP-TDM au ^{18}F -FDG) dans le diagnostic de dégénérescence des tumeurs intra-canaliaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) »

Centre : CHU de Nantes

Investigateur principal

Dr N. REGENET

CHU de Nantes

1 place Alexis Ricordeau

44093 NANTES CEDEX 1

02.40.08.30.25

02.40.08.30.36

nicolas.regenet@chu-nantes.fr

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Vous êtes invité(e) à participer à une étude de recherche clinique concernant votre tumeur (TIPMP, Tumeur Intra-canalaire papillaire et Mucineuse du Pancréas). La TIPMP est une lésion bénigne, qui peut se canceriser dans certains cas et nécessiter une intervention chirurgicale.

Une nouvelle technique d'imagerie, le PET-scan ou TEP-TDM (tomographie par émission de positons), paraît intéressante pour définir l'existence de zones de malignité (cellules cancéreuses) au sein du pancréas.

Elle consiste à réaliser des images scintigraphiques après avoir injecté, par voie intraveineuse, un dérivé du sucre marqué avec une substance très faiblement radioactive, le fluor 18 (ce traceur s'appelle Flucis®).

Le sucre s'accumule habituellement de façon plus importante dans les cellules tumorales que dans les cellules saines. Le fluor 18 peut être détecté par un appareil particulier (caméra TEP) couplé à un scanner, ce qui permet d'obtenir des images analysables.

Paraphe Investigateur

Paraphe patient

Le but de l'étude est d'étudier l'apport de ce nouvel examen dans le bilan des TIPMP afin de détecter le caractère malin ou non de ces tumeurs.

Principes de l'étude

Afin d'étudier les performances diagnostiques de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG pour l'évaluation de la malignité des TIPMP, nous vous proposons de vous faire passer cet examen avant l'intervention programmée, lors de laquelle votre chirurgien pratiquera l'exérèse de votre TIPMP, en plus des autres examens d'imagerie que vous avez déjà eus.

La pièce opératoire sera analysée pour comparer les résultats histologiques (étude au microscope) à ceux de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG.

Vous participeriez donc à l'étude pendant 3 mois : réalisation de la TEP-TDM le premier mois, intervention chirurgicale le second mois, puis résultats de l'analyse histologique, qui vous seront communiqués dans les 2 à 3 semaines après la chirurgie, au cours d'une consultation ou à l'hôpital si vous êtes toujours hospitalisé (c'est le délai nécessaire à l'analyse).

Nous prévoyons d'inclure 154 patients. L'étude sera réalisée dans 10 centres spécialisés. La durée totale de l'étude sera de 3 ans et 3 mois.

Déroulement de l'examen TEP-TDM 18-FDG

Pour que l'examen puisse être réalisé, il est nécessaire que vous soyez à jeun depuis au moins 6 heures. Si vous êtes diabétique, ne prenez pas votre traitement le matin de l'examen.

L'examen consiste en la réalisation d'images scintigraphiques une heure après vous avoir injecté par la veine, le dérivé du sucre marqué (Flucis®). La glycémie (taux sanguin de sucre) présente dans votre sang sera dosée avant l'injection et éventuellement corrigée par une injection d'insuline si elle était trop élevée, car il existe une compétition entre le sucre présent naturellement dans l'organisme et le sucre marqué injecté pouvant perturber les images.

Après l'injection du sucre marqué, il est nécessaire d'attendre une heure avant de réaliser les images, délai nécessaire pour que le sucre ait le temps d'aller se fixer sur les cellules tumorales, en respectant un repos strict (pour réduire au maximum la consommation du sucre par les muscles).

La réalisation des images dure environ une demi-heure, pendant laquelle il faudra rester parfaitement immobile.

Cet examen est indolore et n'a jamais entraîné de complication chez les personnes qui en ont bénéficié.

Paraphe Investigateur

Paraphe patient

En pratique, quelles sont les conséquences pour vous de la participation à cette étude ?

- Votre participation à l'étude sera de 3 mois au total à compter de la consultation chirurgicale.
- Votre participation n'entraîne qu'un seul examen complémentaire supplémentaire qui est indolore et sans complication
- L'intervention prévue réalisée par votre chirurgien, la prise en charge et le suivi de votre maladie ne seront pas modifiés, quels que soient les résultats de cet examen, ainsi la durée opératoire et la durée d'hospitalisation resteront les mêmes. Il existe cependant une exception, la TEP-TDM est un examen utilisé dans certains cancers pour rechercher des métastases. Aussi, si malheureusement des métastases étaient suspectées sur les résultats de cet examen, nous pratiquerions d'autres examens pour nous en assurer, et la prise en charge de votre maladie en serait modifiée. Cette situation reste exceptionnelle.
- Si vous êtes une femme en âge de procréer, un test sanguin de grossesse (dosage des B-hcg plasmatiques) peut être effectué avec votre accord, en cas de doute sur une éventuelle grossesse. Dans tous les cas, une contraception efficace est obligatoire, et l'examen sera programmé plutôt en première partie de votre cycle menstruel. Ces recommandations et obligations sont les mêmes que pour l'examen scanographique que vous avez déjà passé dans le cadre de votre maladie.
- Vous êtes bien sûr libre de retirer votre consentement à tout moment, ce qui n'aura aucune conséquence sur votre prise en charge et votre suivi.
- Si vous acceptez de participer à cette étude, il ne vous sera pas possible de participer à une autre étude dans laquelle vous seriez soumis à des variations de votre glycémie (exemple : étude évaluant des molécules anti-diabétiques, etc...) dans les 2 mois avant la réalisation de la TEP-TDM, puisque cet examen est basé sur le métabolisme du glucose (sucre), il risquerait donc d'être faussé.

Bénéfices

Cet examen ne présente pas de risque, il n'a pas d'effet secondaire décrit.

Cependant, il présente pour vous la contrainte d'un examen complémentaire supplémentaire. Le transport sera pris en charge.

Si nous parvenons à prouver qu'il différencie précisément les cancers des tumeurs bénignes en pré-opératoire dans le cadre des TIPMP, alors il sera possible à l'avenir de limiter les chirurgies du pancréas dans cette indication, soit en opérant moins les patients, soit en pouvant réaliser une chirurgie moins étendue, ce qui présente un intérêt majeur en terme de morbi-mortalité.

Paraphe Investigateur

Paraphe patient

Confidentialité

Les informations obtenues dans cette étude seront éventuellement utilisées pour des publications scientifiques, mais votre identité ne sera révélée en aucun cas.

Le fichier informatique utilisé pour réaliser la présente recherche a fait l'objet d'une demande d'autorisation à la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés), en application des articles 53 et suivants de la loi « informatique et libertés ».

Les données médicales vous concernant, ne seront transmises qu'au promoteur, et, le cas échéant aux autorités sanitaires habilitées, dans des conditions garantissant leur confidentialité. Vous pouvez exercer vos droits d'accès et de rectification auprès de l'investigateur.

Votre participation est entièrement volontaire. Vous êtes parfaitement libre d'accepter ou de refuser cet examen. Votre décision ne modifiera en rien la qualité des soins qui vous seront prodigués. Vous pouvez à tout moment sortir de l'étude sans que cela nuise à la qualité des soins médicaux. Cela ne déchargera en rien l'investigateur et le promoteur de leurs responsabilités.

De même, toute connaissance médicale ou information nouvelle qui pourrait survenir au cours de la recherche et de nature à remettre en question votre participation vous sera communiquée.

Les éventuelles informations obtenues par cet examen seront communiquées aux médecins qui vous suivent.

Si, à tout moment, vous avez des questions, vous pouvez les poser au médecin qui vous suit ou au médecin responsable de l'étude (son nom est mentionné en en-tête). Si vous le demandez, des informations sur le déroulement de l'étude pourront être données à vos proches ou à vos représentants légaux.

Protection des Personnes :

Le CHU de Nantes, promoteur de cette étude, a pris toutes les dispositions prévues par la loi pour la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale (loi de santé publique du 09 août 2004) et a souscrit une assurance pour cette étude auprès de la SHAM.

Paraphe Investigateur

Paraphe patient

Les modalités de ce protocole ont été soumises à autorisation de 2 instances lesquelles ont pour mission de vérifier la pertinence scientifique de l'essai, les conditions requises pour votre protection et le respect de vos droits :

1) l'autorité compétente (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé-AFSSAPS) a autorisé cet essai le

2) le Comité de Protection des Personnes (CPP) siégeant à a donné son avis favorable le

Les données recueillies au cours de l'étude seront conservées dans un fichier informatique respectant la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. Les données médicales vous concernant ne seront transmises qu'au promoteur, et le cas échéant aux autorités sanitaires habilitées, dans des conditions garantissant leur confidentialité.

Vous pouvez exercer vos droits d'accès à ces données et de rectification par l'intermédiaire du médecin de votre choix dans le respect des dispositions de l'article L.1111-7 du code de la santé publique.

Si vous le souhaitez, vous pourrez être informé des résultats finaux du protocole de recherche auquel vous aurez participé en vous adressant au médecin qui vous aura suivi tout au long de cette étude.

Paraphe Investigateur

Paraphe patient

2. ANNEXE 2 : FORMULAIRE DE RECUEIL DE CONSENTEMENT

Titre de l'étude : «Intérêt de la tomographie par émission de positons au ^{18}F -fluoro-déoxy-glucose couplée au scanner (TEP-TDM au ^{18}F -FDG) dans le diagnostic de dégénérescence des tumeurs intra-canaliaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP)»

Je, soussigné(e),

Nom :Prénom :

Adresse :

consens à participer à l'étude citée ci-dessus dont le promoteur est le CHU de Nantes.

Le Docteur m'a proposé de participer à cette recherche sus-citée, et il m'a clairement présenté le protocole, m'indiquant que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche.

Afin d'éclairer ma décision, il m'a remis et expliqué une lettre d'information précisant clairement les implications d'un tel protocole, à savoir : le but de la recherche, sa méthodologie, sa durée, les bénéfices attendus, ses éventuelles contraintes, les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme.

J'ai pu poser toutes les questions nécessaires afin d'avoir une compréhension réelle de l'information transmise. J'ai obtenu des réponses claires et adaptées, afin que je puisse me faire mon propre jugement.

Toutes les données et informations me concernant resteront strictement confidentielles et mon anonymat sera préservé. Seul le médecin investigateur y aura accès ainsi qu'un représentant du promoteur et éventuellement un représentant des autorités de santé. Mon médecin traitant sera également informé des résultats du suivi si je ne m'y oppose pas.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de ces recherches scientifiques puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par l'investigateur.

Je peux exercer mon droit d'accès et de rectification des données me concernant prévu par la loi "Informatique et Libertés" à tout moment auprès du médecin conduisant l'étude ou par l'intermédiaire du médecin de mon choix.

Mon consentement ne décharge par les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

J'ai connaissance du fait que je peux retirer mon consentement à tout moment du déroulement du protocole et donc cesser ma participation, sans encourir aucune responsabilité et sans que cela puisse porter préjudice à la qualité de mes soins. J'en informerai alors le Dr

Je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires au médecin investigateur.

Ayant disposé d'un temps de réflexion suffisant avant de pendre ma décision, et compte tenu de l'ensemble de ces éléments, j'accepte librement et volontairement de participer à l'étude concernant la recherche sur les « *Evaluation de la tomographie par émission de positons au ^{18}F -fluoro-déoxy-glucose couplée au scanner (TEP-TDM au ^{18}F -FDG) dans le diagnostic de dégénérescence des tumeurs intra-canaliaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP)* » dans les conditions établies par la loi, et telles que précisées dans la lettre d'information qui m'a été remise.

Fait en double exemplaire

Date :
Docteur
En charge du patient
Signature :

Date :
Patient :
Nom :
Prénom :
Signature :

3. ANNEXE 3 : TECHNIQUE DE LA TEP-TDM

- **Radio-pharmaceutique**

Toutes les doses de Flucis® (= ^{18}F -FDG) nécessaires à la réalisation de l'étude seront commandées selon les procédures habituelles de chaque centre.

- **Préparation du patient**

Les patients doivent être à jeun 6 heures avant l'examen.

Une voie veineuse périphérique sera mise en place au pli du coude pour pouvoir s'assurer d'une administration correcte du traceur.

La glycémie du patient sera contrôlée avant l'injection du Flucis®, afin de contrôler la normoglycémie ($\leq 7 \text{ mMol/L}$).

Le patient restera au repos strict entre l'injection et la réalisation de la TEP au ^{18}F -FDG, soit pendant une durée d'une heure.

L'activité du ^{18}F -FDG à injecter est adaptée en fonction du poids et de la sensibilité de la caméra TEP, et variera de 4 à 7 MBq/kg.

L'administration du traceur s'effectue par une injection intraveineuse. On prendra soin qu'aucune extravasation du produit ne survienne. L'existence de traceur en région péri vasculaire aurait pour conséquence un drainage lent par le système lymphatique et peut entraîner une visualisation artéfactuelle des ganglions axillaires (hors site analysé donc sans conséquence).

- **Surveillance des réactions secondaires**

Bien que l'innocuité du Flucis® ait déjà été établie, tous les patients seront surveillés, par l'investigateur, sur le plan des réactions secondaires, au moins pendant 60 minutes après l'injection intraveineuse du traceur.

- **Protocole d'imagerie**

Le temps d'acquisition des images scintigraphiques par la caméra sera défini dans chaque centre selon l'équipement. Ces images seront couplées à une scanographie de repérage anatomique. Les données de reconstruction seront sauvegardées. L'activité de Flucis® injectée, le poids, la taille du patient ainsi que la glycémie seront indiqués sur le compte rendu d'examen. Ce dernier précisera également, outre l'aspect visuel de la fixation (supérieure ou inférieure au foie), la SUV max de la lésion ainsi que la valeur du rapport de fixation = SUVmax de la lésion/ SUVmax du foie.

- **Technique d'imagerie**

Les images seront réalisées 1 heure après l'injection. Elles couvriront une région allant du cou à la racine des cuisses.

4. ANNEXE 4 : FICHE VIDAL DU FLUCIS®

FLUCIS 250MBq/ml S inj

FORME

COMPOSITION

INDICATIONS

POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION

CONTRE-INDICATIONS

MISES EN GARDE et PRECAUTIONS D'EMPLOI

IAM : INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

CONDUITE ET UTILISATION DE MACHINES

EFFETS INDESIRABLES

PHARMACODYNAMIE

PRESENTATIONS

FORME

solution injectable

COMPOSITION

	par 1 ml
fluorodéoxyglucose 18F L'activité par flacon varie de 200 MBq à 500 MBq.	250 M Bq

Excipients : sodium chlorure, eau ppi.

INDICATIONS

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Le fluorodéoxyglucose (18F-FDG) est destiné à la tomographie par émission de positons.

Oncologie :

En oncologie, FLUCIS® est indiqué comme examen d'imagerie diagnostique permettant une approche fonctionnelle des pathologies, organes ou tissus dans lesquels une augmentation de la consommation de glucose est recherchée. Les indications suivantes ont été plus particulièrement documentées :

Diagnostic :

- Caractérisation d'un nodule pulmonaire isolé
- Recherche d'un cancer d'origine inconnue, révélé par exemple par une adénopathie cervicale ou par des métastases hépatiques ou osseuses
- Caractérisation d'une masse pancréatique

Stadification :

- Cancers des voies aérodigestives supérieures, y compris pour orienter les prélèvements biopsiques
- Cancer primitif du poumon
- Cancer du sein localement avancé
- Cancer de l'oesophage
- Cancer du pancréas
- Cancer colorectal, plus particulièrement pour la stadification des récidives
- Lymphome malin
- Mélanome, Breslow >1,5 mm ou présence de métastases ganglionnaires lors du diagnostic initial

Suivi de la réponse thérapeutique :

- Lymphome malin
- Cancers des voies aérodigestives supérieures

Détection en cas de suspicion de récidive :

- Gliome de grade de malignité élevé (III ou IV)
- Cancers des voies aérodigestives supérieures
- Cancer de la thyroïde (non médullaire) : patients présentant une élévation du taux de thyroglobuline sérique et dont la scintigraphie du corps entier à l'iode radioactif est normale
- Cancer primitif du poumon.
- Cancer du sein
- Cancer du pancréas
- Cancer colorectal
- Cancer de l'ovaire
- Lymphome malin
- Mélanome

Cardiologie :

En cardiologie, lorsque la scintigraphie de perfusion myocardique révèle une zone hypoperfusée, FLUCIS® permet d'évaluer la viabilité du tissu myocardique concerné en mettant en évidence la consommation de glucose.

Évaluation de la viabilité myocardique chez les patients ayant une altération sévère de la fonction ventriculaire gauche et chez lesquels une revascularisation est envisagée, lorsque les modalités d'imagerie conventionnelles ne permettent pas d'obtenir les informations requises.

Neurologie :

En neurologie, mise en évidence de l'hypométabolisme du glucose entre les crises épileptiques.

Localisation des foyers épileptogènes dans l'évaluation préopératoire de l'épilepsie temporale partielle.

POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION

L'activité recommandée chez l'adulte de 70 kg est de 100 à 400 MBq, administrée par injection intraveineuse directe. Cette activité doit être adaptée selon la masse corporelle du patient et le type de caméra utilisé.

Il existe peu de données cliniques concernant la tolérance et l'efficacité diagnostique de ce produit chez le patient de moins de 18 ans. Par conséquent, son utilisation en oncologie pédiatrique doit être soigneusement justifiée.

Chez l'enfant et l'adolescent, l'activité à administrer doit être calculée à partir de l'activité recommandée chez l'adulte en fonction de la masse corporelle et en tenant compte d'un facteur multiplicatif reporté dans le tableau ci-dessous :

3 kg = 0.10	22 kg = 0.50	42 kg = 0.78
4 kg = 0.14	24 kg = 0.53	44 kg = 0.80
6 kg = 0.19	26 kg = 0.56	46 kg = 0.82
8 kg = 0.23	28 kg = 0.58	48 kg = 0.85
10 kg = 0.27	30 kg = 0.62	50 kg = 0.88
12 kg = 0.32	32 kg = 0.65	52-54 kg = 0.90
14 kg = 0.36	34 kg = 0.68	56-58 kg = 0.92
16 kg = 0.40	36 kg = 0.71	60-62 kg = 0.96
18 kg = 0.44	38 kg = 0.73	64-66 kg = 0.98
20 kg = 0.46	40 kg = 0.76	68 kg = 0.99

Administration de FLUCIS® et tomographie par émission de positons :

L'activité en FDG doit être mesurée à l'aide d'un activimètre juste avant l'injection.

L'injection doit être strictement intraveineuse pour éviter l'irradiation consécutive à une extravasation locale, ainsi que les artefacts d'imagerie.

L'acquisition des images débute habituellement 45 à 60 minutes après l'injection de fluorodéoxyglucose (^{18}F -FDG).

S'il subsiste une activité suffisante pour permettre des statistiques de comptage adéquates, une tomographie par émission de positons au fluorodéoxyglucose (^{18}F) peut également être réalisée jusqu'à deux ou trois heures après administration, ce qui permet de réduire le bruit de fond.

Si nécessaire, l'examen peut être répété dans un bref délai.

Mode d'administration

Pour l'utilisation en cardiologie :

La captation du glucose par le myocarde étant insulino-dépendante, il est recommandé d'administrer une dose de charge de 50 g de glucose environ 1 heure avant l'injection de FLUCIS® pour l'évaluation de la viabilité myocardique. Une autre option, en particulier chez les patients diabétiques, consiste à ajuster la glycémie par une perfusion combinée d'insuline et de glucose si nécessaire.

Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

FLUCIS® est destiné à un usage unique.

Avant utilisation, le conditionnement doit être vérifié et l'activité mesurée à l'aide d'un activimètre.

Le médicament peut être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %).

Le prélèvement doit être effectué de manière aseptique. Le flacon ne doit pas être ouvert. Après désinfection du bouchon, la solution doit être prélevée aseptiquement à travers le bouchon à l'aide d'une seringue munie d'une protection appropriée et d'une aiguille stérile à usage unique.

Un contrôle visuel de la solution doit être effectué avant l'injection et seules les solutions limpides et dépourvues de particules visibles pourront être utilisées.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les urines, les vomissements, les expectorations. Par conséquent, il faut prendre des mesures de protection contre les radiations conformément aux réglementations nationales.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

CONTRE-INDICATIONS

Absolue(s) :

- Hypersensibilité à l'un des composants

MISES EN GARDE et PRECAUTIONS D'EMPLOI

- Evaluation individuelle du bénéfice attendu
Chez tous les patients, l'exposition aux radiations doit être justifiée par le bénéfice attendu. L'activité administrée doit correspondre à la plus faible dose de radiations possible compatible avec le résultat escompté.
- Insuffisance rénale
Chez le patient insuffisant rénal, l'indication doit être évaluée avec une attention toute particulière car il existe un risque d'exposition accrue aux radiations.
- Enfant de moins de 15 ans
Chez l'enfant, une attention particulière doit être portée à la dose efficace par MBq qui est plus élevée que chez l'adulte (voir Dosimétrie).
- Assurer une hydratation correcte avant le traitement
L'administration de FLUCIS® doit être réalisée chez des patients correctement hydratés et à jeun depuis au moins 4 heures pour obtenir une concentration maximale de l'activité, car l'incorporation de glucose dans les cellules est limitée ("cinétique de saturation"). La quantité de liquide ne doit pas être limitée (mais les boissons contenant du glucose sont à éviter). Pour obtenir des images de qualité optimale et pour réduire l'exposition aux radiations de la vessie, il convient d'inciter le patient à boire suffisamment et de lui demander de vider sa vessie avant et après la tomographie par émission de positons.
- Ne pas pratiquer d'exercice physique après le traitement jusqu'à réalisation de l'examen
Afin d'éviter une hyperfixation du traceur au niveau musculaire, il est recommandé d'éviter toute activité physique importante avant l'examen et de rester au repos strict, entre l'injection et l'examen et lors de l'acquisition des images (patient allongé confortablement, sans lire ni parler).
Le métabolisme cérébral du glucose dépend de l'activité cérébrale. Par conséquent, les examens neurologiques doivent être précédés d'une période de relaxation dans une pièce sombre et calme.
- Surveillance de la glycémie avant la mise en route du traitement
Une mesure de la glycémie doit être effectuée préalablement à l'administration, une hyperglycémie pouvant réduire la sensibilité de l'examen, en particulier lorsque la glycémie dépasse 8 mmol/L.
- Diabète non équilibré
La tomographie au fluorodéoxyglucose (18F) doit être évitée chez le sujet présentant un diabète non équilibré.
La captation du glucose par le myocarde étant insulino-dépendante, il est recommandé d'administrer une dose de charge de 50 g de glucose environ 1 heure avant l'injection de FLUCIS® pour l'évaluation de la viabilité myocardique.
Une autre option, en particulier chez les patients diabétiques, consiste à ajuster la glycémie par une perfusion combinée d'insuline et de glucose si nécessaire.
- Intervention chirurgicale / Interprétation des images de tomographie par émission de positons au FDG

Les pathologies infectieuses et/ou inflammatoires, de même que les processus de régénération consécutifs à une intervention chirurgicale, peuvent engendrer une fixation significative de FDG et entraîner des résultats faux positifs.

- Antécédent de radiothérapie
Interprétation des images de tomographie par émission de positons au FDG
Des résultats faux positifs ou faux négatifs lors de la tomographie par émission de positons au FDG sont possibles au cours des deux à quatre premiers mois qui suivent une radiothérapie. Pendant cette période, l'indication clinique d'une tomographie par émission de positons au FDG doit être suffisamment justifiée.
- Chimiothérapie / Interprétation des images de tomographie par émission de positons au FDG
Afin d'éviter des résultats faux négatifs, un délai d'au moins quatre à six semaines après le dernier traitement par chimiothérapie est recommandé. Pendant cette période, l'indication clinique d'une tomographie par émission de positons au FDG doit être suffisamment justifiée. Dans l'éventualité d'une cure de chimiothérapie avec des cycles de moins de quatre semaines, la tomographie par émission de positons au FDG doit avoir lieu juste avant le début d'un cycle.
- Lymphome
Dans les cas de lymphome de bas grade, seule la valeur prédictive positive doit être prise en compte en raison de la sensibilité limitée de la tomographie par émission de positons au FDG.
- Cancer de l'oesophage
Dans les cas de cancer de l'oesophage, seule la valeur prédictive positive doit être prise en compte en raison de la sensibilité limitée de la tomographie par émission de positons au FDG.
- Risque présumé de cancer de l'ovaire
Dans les cas de suspicion de récurrence de cancer de l'ovaire, seule la valeur prédictive positive doit être prise en compte en raison de la sensibilité limitée de la tomographie par émission de positons au FDG.
- Métastase cérébrale
Le fluorodésoxyglucose (^{18}F -FDG) est inefficace pour la détection des métastases cérébrales.
- Tenir compte de la sensibilité de la technique utilisée
La sensibilité de l'examen réalisé par tomographie d'émission par détection en coïncidence (TEDC) est inférieure à celle de l'examen réalisé à l'aide d'une machine dédiée à la tomographie par émission de positons (TEP dédiée) notamment pour les lésions d'un diamètre inférieur à 1 cm.
Il est recommandé de procéder à l'interprétation des images obtenues par TEP au fluorodésoxyglucose (^{18}F -FDG) en les comparant à des images obtenues par des modalités d'imagerie tomographique anatomique (par exemple tomodensitométrie (TDM), échographie, IRM). La fusion des images fonctionnelles obtenues par TEP au fluorodésoxyglucose (^{18}F -FDG) avec des images morphologiques (par exemple obtenues par l'association TEP-TDM) peut permettre une amélioration de la sensibilité et la spécificité et est recommandée lors de l'imagerie de tumeurs du pancréas, de tumeurs des voies aérodigestives supérieures, de lymphomes, de mélanomes, de cancers du poumon et de récurrences de cancer colorectal ou de cancer de l'ovaire.

L'utilisation d'un produit de contraste pour un examen hybride TEP-TDM, peut induire des artefacts sur les images obtenues par TEP.

- Le patient doit éviter tout contact avec les jeunes enfants 12 h après l'injection
- Médicament à risque radioactif soumis à réglementation

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans des services agréés. Leur réception, leur stockage, leur utilisation, leur transfert et leur élimination sont soumis aux réglementations et aux autorisations appropriées des autorités compétentes.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique.

FLUCIS doit être stocké et manipulé derrière un écran adéquat afin de protéger le plus efficacement possible les patients et le personnel hospitalier. En particulier, il est recommandé de se protéger des effets des rayonnements bêta+ et des photons d'annihilation en utilisant une protection appropriée lors du prélèvement dans le flacon et lors de l'injection.

IAM : INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Voir banque Interactions Médicamenteuses

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse :

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de ce produit pendant la grossesse.

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer un produit radiopharmaceutique à une femme en âge de procréer, toute éventualité de grossesse doit être écartée. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. Dans le doute, il est important que l'exposition aux radiations soit réduite au minimum pour obtenir les informations cliniques souhaitées. D'autres techniques n'impliquant pas l'emploi de radiations ionisantes peuvent être envisagées si elles n'altèrent pas la qualité diagnostique.

Les examens utilisant des radionucléides chez la femme enceinte entraînent également l'irradiation du fœtus. La dose absorbée par l'utérus résultant de l'administration d'une activité de 400 MBq de FLUCIS® est de 8,4 mGy. A cette dose, un effet létal ou une induction de malformations, un retard de croissance ou des troubles fonctionnels ne sont pas attendus ; toutefois, le risque d'induction de cancer et de déficiences héréditaires peut se trouver accru. FLUCIS® ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf si cela s'avère indispensable ou si les avantages pour la mère sont largement supérieurs aux risques encourus par le fœtus.

Allaitement :

Le fluorodésoxyglucose (18F) est excrété dans le lait maternel. Avant d'administrer du fluorodésoxyglucose (18F) à une femme en période d'allaitement, il faut envisager si on peut repousser raisonnablement l'examen jusqu'à la fin de l'allaitement.

Lorsque l'administration en cours d'allaitement est indispensable, le lait peut être tiré avant l'injection et conservé pour être utilisé ultérieurement. L'allaitement doit être suspendu pendant au moins 12 heures et le lait produit pendant cette période doit être éliminé. De plus, pour des raisons de radioprotection, il est conseillé d'éviter tout contact étroit entre la mère et les jeunes enfants pendant les 12 heures suivant l'injection.

CONDUITE ET UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

PHARMACODYNAMIE

- **Classement ATC :**
V09IX04 / 18F-FLUDEOXYGLUCOSE
- **Classement Vidal :**
Appareil cardio-vasculaire \ Produits radiopharmaceutiques
Détection d'une tumeur \ Produits radiopharmaceutiques
Système nerveux central \ Produits radiopharmaceutiques

PRESENTATIONS

Liste I

- **CIP : 5612251** (FLUCIS 250MBq/ml S inj : Fl/15ml).
Disponibilité : hôpitaux
Agréé aux collectivités

CIS bio international

5. ANNEXE 5 : PROTOCOLE D'ANALYSE HISTOLOGIQUE DE LA PIECE OPERATOIRE

Un compte-rendu anatomo-pathologique (macroscopie et microscopie) sera joint à un schéma permettant une représentation schématique des lésions, simple d'analyse (siège, taille, degré de dysplasie), dans le but d'uniformiser la description entre les centres.

- dessiner l'aspect macroscopique des lésions
- les localiser dans le pancréas
- donner les tailles des principales lésions
- indiquer le grade de dysplasie identifié, et, le cas échéant, les zones d'adénocarcinome infiltrant :

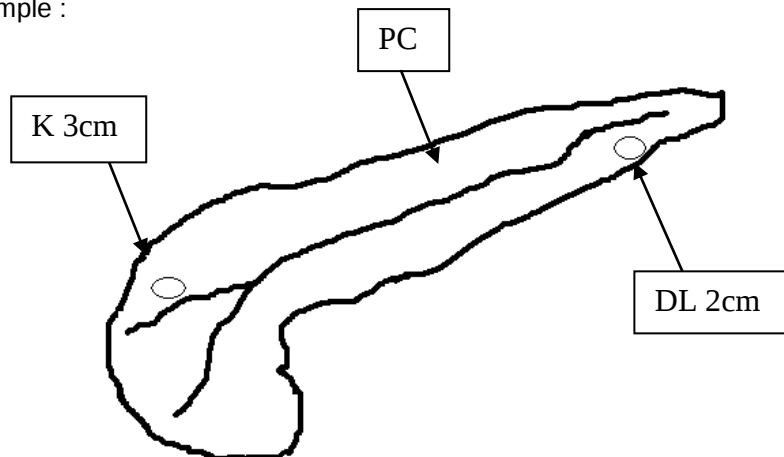
DL = dysplasie légère à modérée
DH = dysplasie de haut grade (CIS)
K = carcinome infiltrant

- indiquer les lésions de pancréatite chronique (PC)
- cocher les items :

Atteinte du canal principal ☐ oui ☐ non

Atteinte des canaux secondaires ☐ oui ☐ non

Exemple :



6. ANNEXE 6 : CAHIER D'OBSERVATION

Investigateur Principal :

Dr Nicolas Regenet

Service de chirurgie digestive et endocrine, Hôtel-Dieu

CHU de Nantes - Place Alexis Ricordeau

44093 Nantes Cedex 01

Tel: 02-40-08-30-25

Fax: 02-40-08-30-36

E-mail : nicolas.regenet@chu-nantes.fr

Promoteur

CHU de Nantes

Cellule de promotion à la recherche clinique

Maison de la Recherche en santé

5, allée de l'île Gloriette

44093 Nantes cedex 01 (FRANCE)

Tél : 02 53 48 28 35

Fax : 02 53 48 28 36

Etude « Intérêt de la TEP-TDM dans les TIPMP »

Ref. BRD

Intérêt de la tomographie par émission de positons au ^{18}F -fluoro-déoxy-glucose couplée au scanner (TEP-TDM au ^{18}F -FDG) dans le diagnostic de dégénérescence des tumeurs intra-canaliaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP)

Initiales patient : |_ | - |_ |

Nom Prénom

Numéro d'inclusion du patient :

Date de naissance : /_/_/ /_/_/ /_/_/ /_/_/

Age : |_ |_ |

Sexe

Date du diagnostic de TIPMP : /_/_/ /_/_/ /_/_/ /_/_/

VISITE D'INCLUSION

Date de la visite: /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_

CRITÈRES D'INCLUSION

Patient affilié à la sécurité sociale ☐ oui ☐ non

Age > 18 ans ☐ oui ☐ non

Tout patient atteint d'une TIPMP avec indication chirurgicale, ou pour lequel on pourra disposer d'une analyse anatomo-pathologique des lésions ☐ oui ☐ non

Consentement éclairé signé ☐ oui ☐ non

Date de signature : /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_

Cocher une case 'non' signifie que le patient ne peut pas être inclus

CRITERES DE NON-INCLUSION

Age < 18 ans ☐ oui ☐ non

TIPMP sans indication opératoire ou non résécable ☐ oui ☐ non

Chirurgie pancréatique ou radiothérapie en zone pancréatique dans les 4 mois précédant la TEP ☐ oui ☐ non

Chimiothérapie dans les 2 mois qui précèdent la TEP ☐ oui ☐ non

Poussée de pancréatite aiguë dans les 2 mois précédant la TEP-TDM ☐ oui ☐ non

Femme enceinte, femme ne prenant pas de moyen de contraception efficace, ou femme allaitante refusant l'arrêt transitoire de l'allaitement ☐ oui ☐ non

Diabète non équilibré (vérifié par la glycémie et l'HbA1c à l'inclusion) et / ou glycémie à jeun > 7 mmol/L

☐ oui ☐ non

Patients présentant des difficultés de suivi
(motivation insuffisante, mutation imminente dans une ville où l'étude ne peut être menée...)

☐ oui ☐ non

Patient incapable de donner son consentement écrit.

☐ oui ☐ non

Claustrophobes

☐ oui ☐ non

Patients récusés sur le plan anesthésique

☐ oui ☐ non

Cocher une case 'oui' signifie que le patient ne peut pas être inclus

Symptomatologie initiale

Date de l'examen clinique (dans le mois précédant l'inclusion) : / / / / / / / / / /

	Pancréatite aiguë	Si oui, date ? Score de Balthazar	Douleur abdominale	Ictère	Stéatorrhée
Oui					
Non					

	Diabète	Si oui, traitement	Masse palpée	Amaigrissement	Si oui, % du poids total ?	Wirsungorragie
Oui						
Non						

Délai entre premiers symptômes et date diagnostic (mois) = |_|_|

Résultats biologiques initiaux

Date

- Glycémie à jeun (mmol/L) =
- HbA1c (%) =
- Lipasémie (en nombre de fois la normale supérieure, avec deux chiffres après la virgule) =
- Amylasémie (en nombre de fois la normale supérieure, avec deux chiffres après la virgule) =
- Ca 19-9 (U/mL) =
 - Seuil Ca 19-9 (U/mL) =
- ACE (µg/L) =
 - Seuil ACE (µg/L) =

Imagerie

		TDM pancréatique	Cholangio-pancréato-IRM	Echo-endoscopie
		Date : / / / / / / / / / /	Date : / / / / / / / / / /	Date : / / / / / / / / / /
Syndrome de masse	Siège			
	Taille			
Dilatation canal principal $\geq 30\text{mm}$	Siège			
	Taille			
Dilatation canal secondaire $\geq 10\text{mm}$	Siège			
	Taille			
Nodules muraux	Siège			
	Taille			
Sténose Wirsung	Siège			
	Taille			
Calcifications	Siège			
	taille			

Envahissement vasculaire O / N				
Adénopathie O / N				
Infiltration de la graisse péri-pancréatique O / N				
Métastase	siège			
	taille			

NOTE : le siège est à noter en tête (T), isthme (I), corps (C), queue (Q) / la taille est donnée en millimètres (mm)

Les cases sont numérotées de 1 à 6 pour différents sites éventuels de TIPMP au sein de la glande pancréatique

TEP-TDM

DATE : /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/

PATIENT : POIDS =

TAILLE =

GLYCEMIE =

	1	2	3	4	5	6
Site de la fixation pathologique (organe, localisation)						
Fixation supérieure au bruit de fond de l'organe et inférieure à celle du foie (S) Fixation identique à celle du foie (I) Fixation supérieure à celle du foie (F)						
SUVmax						

SUVmax de la lésion/SUVmax du foie						
Concordance avec l'imagerie conventionnelle (O/N)						

NOTE :

- pour le pancréas, la localisation est à noter en : en tête (T), isthme (I), corps (C), queue (Q)
- pour le foie, la localisation est à noter en chiffre romain (segments hépatiques)
- pour une éventuelle carcinose péritonéale, la localisation est à noter en quadrant (HCD = hypochondre droit, E = épigastre, HCG = hypochondre gauche, FD = flanc droit, O = péri-ombilical, FG = flanc gauche, FID = fosse iliaque droite, H = hypogastre, FIG = fosse iliaque gauche)

Date : / / / / / / / /

Type de résection :

Menu déroulant : DPC (duodénopancréatectomie céphalique, SPC = splénopancréatectomie caudale, PC = pancréatectomie caudale, PI = pancréatectomie intermédiaire, DPT = duodénopancréatectomie totale, autre = à préciser)

Constatations per-opératoires : *texte libre*

Résultats de l'examen extemporané : atteinte de la tranche ☐ O ☐ N

Si oui, quel geste complémentaire : préciser quelle recoupe

RESULTATS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

- dessiner l'aspect macroscopique des lésions
- les localiser dans le pancréas
- donner les tailles des principales lésions
- indiquer le grade de dysplasie identifié, et, le cas échéant, les zones d'adénocarcinome infiltrant :

DL = dysplasie légère à modérée

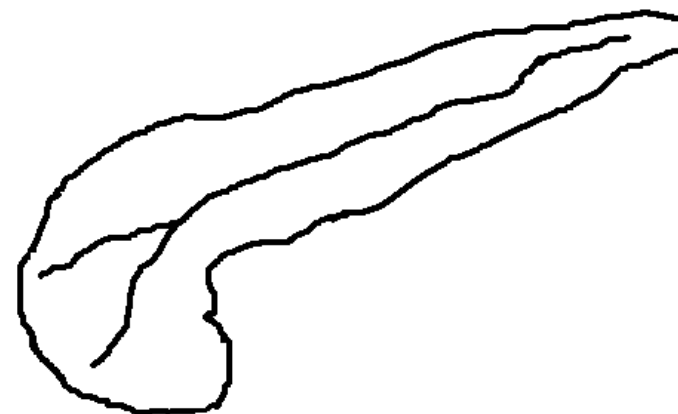
DH = dysplasie de haut grade (CIS)

K = carcinome infiltrant

- indiquer les lésions de pancréatite chronique (PC)
- cocher les items :

Atteinte du canal principal ☐ oui ☐ non

Atteinte des canaux secondaires ☐ oui ☐ non



COMPLICATIONS (EVENEMENTS INDESIRABLES)

Evènement indésirable	Date de début	Date de fin	Grade	Attendu ?	Traitement (s) suspecté (s) (nom commercial)	Evènement Indésirable Grave ?
				Oui		Oui
	/_/_/_/	/_/_/_/				
	/_/_/_/	/_/_/_/				
	/_/_/_/_/_/	/_/_/_/_/_/		Non		Non
					Aucun	

FICHE DE FIN D'ETUDE

Date de dernier jour de participation à l'étude : / /

(Date de dernière nouvelle : date de dernière visite, date de perdu de vue, date de décès, ...)

Cette date correspond t-elle à la date finale théorique de fin d'étude : ☐ Oui ☐ Non

⇒ **Si NON** : Cocher la dernière visite du patient

Visite de sélection (V1)

Visite à 1 mois (V2)

Visite à 2 mois (V2)

Visite finale à 3 mois (V3)

⇒ **Si NON** : Cochez la ou les cases appropriées

		<i>Précisions :</i>
Retrait du consentement	☐	
Perdu de vue	☐	
Décès	☐	
Survenue d'un EIG	☐	
Critère d'inclusion non respecté, obligeant la sortie d'étude prématurée car mise en danger du patient	☐	
Autre	☐	

Inclusion à tort

Le patient a-t-il été inclus à tort (non respect des critères d'inclusion/exclusion) : ☐ Oui ☐ Non

Si OUI :

Critères	Non respect	Précisions	Décision prise pour le patient
Age > 18 ans			
Femmes en âge de procréer utilisant une contraception efficace.			
Tout patient atteint d'une TIPMP avec indication chirurgicale, ou pour lequel on pourra disposer d'une analyse anatomo-pathologique des lésions (histologie de la pièce opératoire)			
Patient ayant donné son consentement éclairé écrit après avoir reçu une information claire et appropriée sur son état, les soins qui lui sont proposés, et les modalités, risques et finalité de l'étude			
Patient affilié à un régime de sécurité sociale.			

Déviations au protocole (hors critères d'inclusion et hors problèmes de randomisation)

Déviations au protocole	Gravité	Décision pour le patient
	Majeure ☐ Mineure ☐ Ne sait pas ☐	
	Majeure ☐ Mineure ☐ Ne sait pas ☐	
	Majeure ☐ Mineure ☐ Ne sait pas ☐	
	Majeure ☐ Mineure ☐ Ne sait pas ☐	
	Majeure ☐ Mineure ☐ Ne sait pas ☐	

Commentaires de l'investigateur

Je soussigné, Dr,

Investigateur principal, certifie exactes les données recueillies dans ce cahier d'observation et les corrections faites conformément aux données du dossier médical.

Date : l _ l _ l l _ l _ l l _ l _ l _ l

Signature :

RAPPORT D'EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE survenu au cours d'une recherche autre que celles portant sur des médicaments et des produits ou appareils soumis à homologation

Cellule de Promotion à la
Recherche Clinique
CHU de Nantes
5, allée de l'île Gloriette
44093 Nantes cedex 1
Tel : 02 53 48 28 35
Fax : 02 53 48 28 36

Intitulé du Protocole :

BRD n° :	N° centre :	Investigateur principal :	Numéro unique d'inclusion du sujet :	Initiales du sujet : __ / __
N° enregistrement :			Bras de traitement (si applicable) :	Sexe : ☐ Homme ☐ Femme
				Date de naissance : __ / __ / __
				Poids : __ __ __ __ Kg __ __ __ __ gr Taille : __ __ __ __ cm

Type de rapport : ☐ Rapport initial ☐ Rapport de suivi N°

Nom du rapporteur : Numéro de téléphone du rapporteur :

Evènement indésirable grave : (description, diagnostic ou symptômes)(1)

Date de survenue (jj/mm/aaaa) :

Intensité de l'évènement : ☐ légère ☐ modérée ☐ sévère

Evolution de l'évènement :

☐ résolu : date (jj/mm/aaaa) : ☐ décès (à compléter ci-dessous)
☐ en cours ☐ Inconnu

Gravité de l'évènement : (l'évènement a-t-il conduit à :)

☐ Décès Date du Décès (jj/mm/aaaa) : autopsie : Oui ☐ Non ☐

Cause décès (2) :

☐ Mise en jeu du pronostic vital

☐ Hospitalisation Du au préciser (3)

☐ Séquelles ou invalidité : préciser

☐ Anomalie congénitale

☐ Autres : préciser

Lien de causalité et mesures prises : Selon vous l'évènement est lié :

☐ au protocole de l'essai Préciser l'acte/ produit/ technique suspecté :
☐ si oui ☐ l'évènement est attendu (4) ☐ l'évènement est inattendu

Action(s) Prise(s) :

- ☐ Aucune
- ☐ Nécessitant une thérapie
- ☐ Interruption d'acte ou de traitement
- ☐ Changement de posologie
- ☐ Autre

L'évènement s'est-il arrêté après l'arrêt du traitement/ technique/ acte suspect ?

☐ oui ☐ non ☐ non applicable

L'évènement a-t-il réapparu après réintroduction ou renouvellement du traitement/
technique/ acte suspect ? ☐ oui ☐ non ☐ non applicable

☐ à un traitement(s) concomitant(s)

Action(s) Prise(s) :

- ☐ Aucune
- ☐ Nécessitant une thérapie
- ☐ Interruption du traitement
- ☐ Changement de posologie
- ☐ Autre

L'évènement s'est-il arrêté après l'arrêt du traitement ? ☐ oui ☐ non ☐ non applicable

L'évènement a-t-il réapparu après réintroduction ou renouvellement du traitement ?

☐ oui ☐ non ☐ non applicable

☐ à la progression de la maladie

☐ à une maladie(s) concomitante(s) : préciser

☐ autre(s) : préciser

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Rickaert F, Cremer M, Devière J et al.. Intraductal mucin-hypersecreting neoplasms of the pancreas. A clinicopathologic study of eight patients. *Gastroenterology*, 1991,101(2):512-19
- [2] Bournet B, Buscail L, Escourrou J. intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas. *Encyclopédie medico-chirurgicale Hépatologie*, 2006,7-106-A-18
- [3] Maire F, Couvelard A, Hammel P, et al.. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas : the preoperative value of cytologic and histo-pathologic diagnosis. *Gastrointest Endosc*, 2003,58(5):701-6
- [4] Barbe L, Ponsot P, Vilgrain V et al., Tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses pancréatiques. Aspect cliniques et morphologiques chez 30 malades. *Gastroentérol Clin Biol*, 1997,21:278-86
- [5] Hruban RH, Adsay NV, Abores-Saavedra J et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia : a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol*, 2001,25(5):579-86
- [6] Kimura W, Sashira N, Yoshikawa T et al. Duct-ectatic type of mucin producing tumor of the pancreas-new concept of pancreatic neoplasia. *Hepatogastroenterology*, 1996,43(59):692-709
- [7] Salvia R, Fernandez-Del Castillo C, Bassi C, Thayer SP, Falconi M, Mantovani W, Perderzoli P, Warshaw AL. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg* 2004 May;239(5):678-85
- [8] Terris B, Ponsot P, Paye F et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas confined to secondary ducts show less aggressive pathologic features as compared with those involving the main pancreatic duct. *Am J Surg Pathol*, 2000,24(10):1372-77
- [9] Partensky C, Berger F. Les tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas. In : Leborgne J., Le Calan L., Partensky C. Les tumeurs kystiques du pancréas. *Vélizy-Villacoublay : Arnette*, 1997:90-107
- [10] A Couvelard, A Sauvanet, R Kianmanesh, P Hammel, N Colnot, P Levy, P Ruszniewski, P Bedossa, J Belghiti. Frozen sectioning of the pancreatic cut surface during resection of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas is useful and reliable. *Ann Surg*. 2005 Dec;242(6):774-8

- [11] Cellier C, Cuillerier E, Palazzo L, et al. Intraductal Papillary and Mucinous tumors of the pancreas : accuracy of preoperative computed tomography, endoscopic retrograde pancreatography and endoscopic ultrasonography and longterm outcome in a large surgical series. *Gastrointest Endosc*, 1998, 47(1):42-49
- [12] Péry C, Avallone S, Regenet N, Coron E, Le Borgne J. Intraductal Papillary Mucinous Tumor of the Pancreas in 2 twin brothers diagnosed as having the Carney Complex. *Pancreas* 2009 Mar ;38(2):237-9
- [13] Lévy P, Ruszniewski P, Sauvanet A. Traité de pancréatologie clinique. Tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas. *Editions Flammarion*. P249-81
- [14] Barbe L., Ponsot P., Vilgrain V., et al. Tumeurs intracanalaires mucineuses du pancréas : aspects cliniques et morphologiques chez 30 malades. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:278-286
- [15] Quentin V, Rioux-Leclercq N, Pagenault M, Olivié D, Campion JP, Gosselin M, Meunier B, Bretagne JF. Accuracy of preoperative imaging methods in a retrospective series of 14 patients with operated intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005 Feb;29(2):150-5
- [16] Jang JY, Kim SW, Ahn YJ, Yoon YS, Choi MG, Lee KU, et al. Multicenter analysis of clinicopathologic features of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas : is it possible to predict the malignancy before surgery ? *Ann Surg Oncol* 2005;12(2):124-32
- [17] Maire F, Voitot H, Aubert A, et al. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: performance of pancreatic fluid analysis for positive diagnosis and the prediction of malignancy. *Am J Gastroenterol*. 2008 Nov;103(11):2871-7
- [18] Kitagawa Y, Unger TA, Taylor S et al. Mucus is a predictor of better prognosis and survival in patients with intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *J Gastrointest Surg*, 2003,7(1):12-18
- [19] Burnet B, Buscail L, Escourrou J. Tumeur intracanalair papillaire et mucineuse du pancréas. *Encyclopédie médico-chirurgicale – hépatologie*, 2006
- [20] Z'graggen K, Rivera JA, Compton CC and al.. Prevalence of activating K-ras mutations in the evolutionary stages of neoplasia in intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Ann Surg* 1997 Oct;226(4):491-8
- [21] Rodriguez JR, Salvia R, Crippa S, Warshaw AL, Bassi C, Falconi M, Thayer SP, Lauwers GY, Capelli P, Mino-Kenudson M, Razo O, Mcgrath D, Pederzoli P, Fernandez-Del Castillo C. Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: observations in 145 patients who underwent resection. *Gastroenterology*, 2007 Jul;133(1):72-9
- [22] Taouli B, Vilgrain V, Vullierme MP, Terris B, Denys A, Sauvanet A, Hammel P, Menu Y. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas : helical CT with histopathologic correlation. *Radiology* 2000 Dec; 217(3):757-64

- [23] MP Vullierme, M Giraud, P Hammel, A Couvelard, A Sauvanet, J Belghiti, P Ruszniewski, V Vilgrain. Aspect radiologique des tumeurs intracanales pancréatiques mucineuses et papillaires. *J Radiol* 2005;86:781-96
- [24] F Paye, A Sauvanet, Ph Ponsot, J Belghiti. Tumeurs intracanales papillaires et mucineuses du pancréas, diagnostic, traitement et pronostic. *Annales de chirurgie*, 1999, 53, n°7
- [25] Couvelard A, Terris B, Hammel P. Acinar cystic transformation of the pancreas (or acinar cell cystadenoma), a rare and recently described entity. *Ann Pathol*, 2002,22(5):397-400
- [26] A Sauvanet. Complications chirurgicales des pancréatectomies. *J Chir* Avril 2008 Vol 145 n° 2 p 103-114
- [27] Maugendre D, Yaouanq J, Guilhem I. Etiologie et physiopathologie des diabètes secondaires. *Encyclopédie médico-chirurgicale, Endocrinologie*. 1995
- [28] Péry C, Meurette G, Ansquer C, Frampas E, Regenet N. Intérêt et limites de la Tomographie par Emission de Positons au 18-FDG couplée au scanner dans la prise en charge des patients atteints de tumeurs du pancréas. *Gastroenterol Clin Biol. IN PRESS*
- [29] Sperti C, Pasquali C, Chierichetti F, Liessi G, Ferlin G, Pedrazzoli S.. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in differentiating malignant from benign pancreatic cysts : a prospective study. *J Gastrointest Surg* 2005;9(1):22-8
- [30] Ca Van Kouwen M, Jansen JB, Van Goor H, et al. FDG-PET is able to detect pancreatic carcinoma in chronic pancreatitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005,32(4):399-404
- [31] Rose DM, Delbeke D, Beauchamp RD, Chapmann WC, Sandler MP, Sharp KW, and al. 18fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the management of patients with suspected pancreatic cancer. *Ann Surg* 1999;229(5):729-38
- [32] Goh BK, Tan YM, Chung YF. Utility of fusion CT-PET in the diagnosis of small pancreatic carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005;11(24):3800-2
- [33] Friess H, Langhans J, Ebert M, Beger HG, Stollfuss J, Reske SN, Buchler MW. Diagnosis of pancreatic cancer by 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *Gut* 1995;36(5):771-7
- [34] Sperti C, Pasquali C, Chierichetti F, Ferronato A, Decet G, Pedrazzoli S. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission predicting survival of patients with pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2003 Dec ;7(8):953-9
- [35] Yoshioka M, Sato T, Furuya T, Shibata S, Andoh H, Asanuma Y, et al.. Positron emission tomography with 2-deoxy-2-fluoro-d-glucose for diagnosis of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas with parenchymal invasion. *J Gastroenterol* 2003;38(12):1189-93

- [36] Mansour JC, Schwartz L, Pandit-Taskar N, D'Angelica M, Fong Y, Larson SM, et al.. The utility of F-18-fluorodeoxyglucose whole body PET imaging for determining malignancy in cystic lesions of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2006;10(10):1354-60
- [37] Sperti C, Pasquali C, Chierichetti F, Liessi G, Ferlin G, Pedrazzoli S.. Value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with cystic tumors of the pancreas. *Ann Surg* 2001;234(5):675-80
- [38] Bourguet P, Planchamp F, Monteil J et al. Recommandations pour la pratique clinique : utilisation de la TEP-FDG dans les cancers de l'œsophage, de l'estomac, du côlon et du rectum, du canal anal, de l'intestin grêle, du pancréas et des voies biliaires, du foie et les tumeurs endocrines (système digestif) *Bull Cancer Vol. 94, n°2, février 2007*
- [39] Sperti C, Bissoli s, Pasquali C, Frison L, Liessi G, Chierchetti F, Pedrazzoli S. 18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography diagnosis of malignant Intraductal Papillary Mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg* 2007;246(6):932–39
- [40] Giraud M, Vullierme MP, Hammel P et al. Résécabilité des tumeurs intracanales papillaires et mucineuses du pancréas dégénérées : corrélation tomodensitométrique, chirurgicale et anatomopathologique à propos de 60 patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; 28(hors série I)-A206:197
- [41] Baiocchi GL, Portolani N, Bertagna F, et al. Possible additional value of 18FDG-PET in managing pancreas intraductal papillary mucinous neoplasms: Preliminary results. *J Exp Clin Cancer Res.* 2008 Jun 10;27:10
- [42] Diederichs CG, Staib L, Vogel J, Glasbrenner B, Glatting G, Brambs HJ, et al. Values and limitations of 18F-fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography with preoperative evaluation of patients with pancreatic masses. *Pancreas* 2000;20(2):109-16
- [43] Wakabayashi H, Nishiyama Y, Otani T, Sano T, Yachida S, Okano K, et al. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in surgery for pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2008;14(1):64-9
- [44] Blanc B, Sauvanet A, Couvelard A, Pessaux P, Dokmak S, Vullierme MP, Lévy P, Ruszniewski P, Belghiti J. Résections limitées du pancréas pour tumeur intracanales papillaire et mucineuse non invasive. *J Chir.* 2008 décVol 145, N°6;568-578
- [45] Heinrich S, Goerres GW, Schafer M, Sagmeister M, Bauerfeind P, Pestalozzi BC, et al. Positron emission tomography/computed tomography influences on the 3 management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness. *Ann Surg* 2005;242(2):235-43
- [46] Bang S, Chung HW, Park SW, Chung JB, Yun M, Lee JD, et al. The clinical usefulness of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis, staging, and response evaluation after concurrent chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(10):923-9

- [47] Nishiyama Y, Yamamoto Y, Yokoe K, Monden T, Sasakawa Y, Tsutsui K, et al. Contribution of whole body FDG-PET to the detection of distant metastasis in pancreatic cancer. *Ann Nucl Med* 2005;19(6):491-7
- [48] Thésaurus national de cancérologie digestive. *Société nationale française de Gastroentérologie* 2008; www.snfge.asso.fr

Intérêt de la Tomographie par Emission de Positons au ^{18}F -FDG dans le diagnostic de dégénérescence des TIPMP (Tumeurs Intracanalaires Papillaires et Mucineuses du Pancréas)

RESUME

Introduction :

Les TIPMP (Tumeurs Intracanalaires Papillaires et Mucineuses du Pancréas) sont des tumeurs à potentiel dégénératif. Le diagnostic de malignité, conditionnant le traitement et le pronostic, est parfois difficile à faire par l'imagerie conventionnelle (TDM pancréatique, cholangiopancréato-IRM, échoendoscopie).

Objectif :

L'objectif principal de cette étude était d'étudier la spécificité de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG (Fluoro-Déoxy-Glucose) dans le diagnostic de dégénérescence des TIPMP. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les autres indices diagnostiques (sensibilité, VPP et VPN) de la TEP-TDM, de comparer la spécificité de la TEP-TDM à celle de l'imagerie conventionnelle, d'évaluer l'impact thérapeutique de la TEP-TDM dans la prise en charge thérapeutique des patients, son intérêt pour la détection de métastases, enfin de voir si la SUVmax était corrélée au degré de dysplasie.

Méthodes :

18 patients ont été étudiés, 10 hommes et 8 femmes, d'un âge moyen de 57 ans [35;74], atteints d'une TIPMP pour laquelle une indication opératoire avait été posée. Un scanner, une IRM, une échoendoscopie et une TEP-TDM au ^{18}F -FDG avaient été réalisés en pré-opératoire. Tous les patients ont été opérés et une corrélation histologique a été faite. 8 patients avaient des signes directs de malignité en imagerie conventionnelle (syndrome de masse, groupe 1). 10 patients n'en avaient pas, mais avaient, pour 8 d'entre eux, des facteurs de risque de malignité (CP>10mm, CS>30mm, atteinte mixte, nodules muraux, groupe 2).

Résultats :

Pour la population globale (18 patients), la TEP-TDM était aussi sensible (75 % vs 50-75 %) et plus spécifique (85 % vs 61-77 %) que l'imagerie conventionnelle pour le diagnostic d'adénocarcinome. L'analyse en sous-groupes montrait, dans le groupe 1, des Se, Sp, VPP et VPN de la TEP-TDM de 50%, 66%, 33%, 80%, respectivement. Dans le groupe 2, elles étaient respectivement de 100 %, 100 %, 100 % et 100 %.

Conclusion :

En présence d'un syndrome de masse à l'imagerie, il a été montré que 81 % des TIPMP étaient des tumeurs invasives. Dans le cas contraire, la sémiologie radiologique est complexe et difficile à interpréter ; le diagnostic de malignité est plus problématique, et la décision thérapeutique moins aisée. La TEP-TDM semble pouvoir établir le diagnostic d'adénocarcinome avec une excellente sensibilité et spécificité dans ce cas. L'imagerie conventionnelle reste indispensable puisqu'elle apporte des informations complémentaires, sur l'étendue des lésions au sein du parenchyme pancréatique, les rapports vasculaires de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire... Néanmoins la TEP-TDM s'avère être un outil diagnostique important pour la décision chirurgicale. Elle permet de poser l'indication opératoire au bon moment, rattrapant les faux négatifs de l'imagerie conventionnelle, et guide l'étendue de la résection. En l'absence d'hyperfixation, une énucléation en cas de TIPMP des canaux secondaires, ou une pancréatectomie médiane en cas d'atteinte du canal principal, sont envisageables, sans curage ganglionnaire. Cela permet une épargne du parenchyme pancréatique sain, limitant ainsi les complications post-opératoires, et améliorant la survie de ces patients, puisque la chirurgie pancréatique reste actuellement grevée d'une lourde morbidité (30%) et mortalité (2-5%).

Cette étude est poursuivie dans le cadre d'un Protocole Hospitalier d'étude et de Recherche.

MOTS CLES : Pancréas, Tumeur Intracanaire Papillaire et Mucineuse du Pancréas, Tomographie par émission de Positons au ^{18}F -Fluorodéoxyglucose