

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2013

Thèse n°

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement
le 25 Juin 2013 à Poitiers
par Thibaut CASSOU-MOUNAT

Titre

Fixations colorectales focales en TEP-TDM : importance de la coloscopie et apport du SUVmax pour orienter sur la gravité anatomopathologique des lésions. A propos de 123 patients en Poitou-Charentes.

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur PERDRISOT Rémy

Membres : Monsieur le Professeur GOUJON Jean-Michel
Monsieur le Professeur BENSADOUN René-Jean

Directeur de thèse : Madame le Docteur BIANCHERI-MOUNICQ Ingrid



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Le Doyen,

Année universitaire 2012 - 2013

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, oncologie - radiothérapie
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
12. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
13. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
14. DORE Bertrand, urologie
15. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
16. EUGENE Michel, physiologie
17. FAURE Jean-Pierre, anatomie
18. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
19. FROMONT-HANKARD Gaëlle, anatomie et cytologie pathologiques
20. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
21. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
22. GILBERT Brigitte, génétique
23. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
24. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
25. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
26. GUILLET Gérard, dermatologie
27. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
28. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
29. HANKARD Régis, pédiatrie
30. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
31. HERPIN Daniel, cardiologie
32. HOUETO Jean-Luc, neurologie
33. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
34. IRANI Jacques, urologie
35. JABER Mohamed, cytologie et histologie
36. KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
37. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation
(détachement)
38. KITZIS Alain, biologie cellulaire
39. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
40. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
41. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
42. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
43. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
44. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique **(surnombre)**
45. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie **(surnombre)**
46. MARECHAUD Richard, médecine interne
47. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
48. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
49. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
50. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
51. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
52. NEAU Jean-Philippe, neurologie
53. ORIOT Denis, pédiatrie
54. PACCALIN Marc, gériatrie
55. PAQUEREAU Joël, physiologie
56. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
57. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
58. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
59. POURRAT Olivier, médecine interne
60. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
61. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
62. RICHER Jean-Pierre, anatomie
63. ROBERT René, réanimation
64. ROBLLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
65. ROBLLOT Pascal, médecine interne
66. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
67. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes
68. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
69. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
70. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
71. TOUCHARD Guy, néphrologie
72. TOURANI Jean-Marc, oncologie
73. WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
2. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
3. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
4. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
5. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
6. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
7. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
8. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
9. DIAZ Véronique, physiologie
10. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
11. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
12. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
13. HURET Jean-Loup, génétique
14. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
17. MIGEOT Virginie, santé publique
18. ROY Lydia, hématologie
19. SAPANET Michel, médecine légale
20. THILLE Arnaud, réanimation
21. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeur associé des disciplines médicales

SCEPI Michel, thérapeutique et médecine d'urgence

Maîtres de Conférences associés de Médecine générale

BINDER Philippe
BIRAULT François
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VALETTE Thierry

Professeur certifié d'Anglais

DEBAIL Didier

Maître de conférences des disciplines pharmaceutiques enseignant en médecine

MAGNET Sophie, bactériologie - virologie

Professeurs émérites

1. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales
2. DABAN Alain, oncologie radiothérapie
3. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie - virologie
4. GIL Roger, neurologie
5. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
7. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
8. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex émérite)
9. BURIN Pierre, histologie
10. CASTETS Monique, bactériologie - virologie - hygiène
11. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
12. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
13. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
14. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
15. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
16. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex émérite)
17. GOMBERT Jacques, biochimie
18. GRIGNON Bernadette, bactériologie
19. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
20. KAMINA Pierre, anatomie (ex émérite)
21. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
22. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
23. MARILLAUD Albert, physiologie
24. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
25. PATTE Dominique, médecine interne
26. PATTE Françoise, pneumologie
27. POINTREAU Philippe, biochimie
28. REISS Daniel, biochimie
29. RIDEAU Yves, anatomie
30. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
31. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
32. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex émérite)
33. VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements

A notre Président,

Monsieur le Professeur Rémy PERDRISOT

Professeur des universités de médecine nucléaire et biophysique

Praticien hospitalier

Chef de service

C'est un grand honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider ce jury de thèse.

Veillez trouver ici la marque de mon profond respect

A notre directeur de Thèse et Juge,

Madame le Docteur Ingrid BIANCHERI-MOUNICQ

Praticien hospitalier

Je te remercie d'avoir accepté de guider ce travail, de m'avoir aidé dans le choix du sujet et dans sa rédaction, malgré la distance qui nous sépare.

Merci de me faire l'honneur d'être dans mon jury de thèse

A nos Juges,

Monsieur Le Professeur René-Jean BENSADOUN

Professeur des universités d'oncologie radiothérapie

Praticien hospitalier

Chef de service

Je vous remercie de m'avoir accueilli à bras ouverts dans votre service, de m'avoir fait découvrir cette belle spécialité qu'est la radiothérapie.

Merci de me faire l'honneur d'être dans mon jury de thèse

Monsieur Le Professeur Jean-Michel GOUJON

Professeur des universités d'anatomie et cytologie pathologiques

Praticien hospitalier

Je vous remercie de me faire l'honneur d'être dans mon jury de thèse

A ma Femme,

*L'amour de ma vie, pour ta présence et ton soutien pendant cette année de rédaction de thèse, pendant mes moments de doutes comme de joies.
Merci d'avoir été aussi compréhensive. J'espère être, pour toi, aussi présent que tu l'es au quotidien pour moi.
Je t'aime*

A mes Parents,

*Sans qui rien n'aurait pu avoir lieu.
C'est grâce à vous que j'en suis arrivé là, votre gentillesse, votre présence et votre soutien lorsque j'en avais besoin en 6^{ème} année.
Vous êtes mes fondations et mes piliers.*

A ma grande Sœur,

Et oui, tu resteras toujours ma grande sœur adorée chez qui je trouve refuge à Paris si souvent. Et à mon futur beau frère Kévin.

A mes Amis,

Qui tiennent une place importante dans ma vie même si la distance qui nous sépare est parfois grande : Fabien, Vincent, Clément, Fabrice

A toute ma Famille,

Que je vois peu depuis le début de mes études, mais qui reste dans mon cœur.

Au service de médecine nucléaire de Claudius Régaud,

*Qui m'ont supporté pendant la rédaction de ma thèse et la préparation de mon mariage.
Frédéric C., Kathleen W., Slimane Z., Lawrence D., Delphine V., Séverine B. et tous ceux que je ne cite pas.
« Publish or perish »*

A tous ceux qui m'ont aidé,

De près ou de loin pour cette thèse : Mathilde D., Monia O., Pr Selves J., Michael T. et Dr Adam-Tariel.

Table des matières

Introduction	1
Première partie : rappels	2
I. Polypes et cancer colorectal	2
I.1. Epidémiologie du cancer colorectal et des lésions pré cancéreuses	2
I.1.1. Incidence du cancer colorectal	2
I.1.2. Incidence des lésions pré cancéreuses colorectales	3
I.1.3. Mortalité du cancer colorectal.....	4
I.1.4. Survie dans le cancer colorectal.....	5
I.2. Anatomie pathologique et carcinogénèse.....	8
I.2.1. Les Polypes.....	8
I.2.1.1 Polypes non épithéliaux	9
I.2.1.2 Polypes épithéliaux	9
I.2.1.3. Les Dysplasies.....	14
I.2.2. L'adénocarcinome colorectal.....	16
I.2.3. Carcinogénèse.....	17
I.2.3.1. Les différentes formes d'instabilités génomiques	18
I.2.3.2. Les formes héréditaires.....	19
I.2.3.2.1. Les cancers colorectaux héréditaires sans polypose :.....	19
I.2.3.2.2. Les cancers colorectaux héréditaires avec polypose adénomateuse :	21
I.2.3.2.3. Les cancers colorectaux héréditaires avec polypose non adénomateuse :	23
I.3. Le dépistage et la prise en charge du cancer colorectal	28
I.3.1. Le dépistage :	28
I.3.1.1. Modalité de dépistage	28
I.3.1.2. Test immunologiques.....	29
I.3.2. Indications coloscopiques et prise en charge des lésions pré cancéreuses et cancéreuses	30
I.3.2.1. Définition de la population à risque de cancer colorectal	30
I.3.2.2. Indication d'une coloscopie basse chez les patients à risque moyen de cancer colorectal.....	31
I.3.2.3. Indication et modalités de l'endoscopie digestive basse pour la surveillance des personnes à risque élevé et très élevé de cancer colorectal.....	31
I.3.2.4. Indication et modalités de l'endoscopie digestive basse pour la surveillance des sujets après exérèse d'un ou plusieurs polypes colorectaux.	32
I.3.2.5. Les grandes ligne du traitement du cancer colorectal	33
II. Tomographie par émission de positons.....	35
II.1. Bases de la physique nucléaire	35
II.1.1. Emetteurs de positons et désintégration β^+	35
II.1.2. Le 18 Fluoro-2-désoxy-D-glucose (^{18}F FDG)	37
II.1.2.1. Production du fluor 18 (^{18}F) :	37
II.1.2.2. Production du ^{18}F FDG :	38
II.1.2.3. Métabolisme du ^{18}F FDG et avidité des cellules tumorales	39
II.1.2.4. Répartition physiologique du ^{18}F FDG	41
II.2. Principe de fonctionnement d'un Tomographe à émission de positons	42
II.2.1. La détection en coïncidence :.....	42
II.2.2. La reconstruction et les méthodes de correction	44
II.2.2.1. La reconstruction	45
II.2.2.2. La correction d'atténuation	46
II.2.2.3. La correction des coïncidences fortuites.....	46
II.2.2.4. La correction du diffusé	47
II.2.2.5. La correction du mouvement et du volume partiel	47
II.3. Le SUV ou la quantification en TEP-TDM	48
II.3.1. Généralité sur le SUV (standard uptake value)	48
II.3.1.1. La formule	48
II.3.1.2. Approche compartimentale	49

II.3.2. L'apport de la quantification en TEP-TDM	49
II.3.3. Les limites du SUV	50
II.4. Notion de dosimétrie.....	52
Deuxième partie : Notre étude	54
I. Justifications et objectifs	55
II. Matériel et méthode	56
II .1. Le type de l'étude :	56
II.2. La sélection des patients et le recueil des données:	56
II.3. L'acquisition TEP-TDM	57
II.4. L'analyse statistique	58
III. Résultats.....	59
III.1. Résultats de la coloscopie et de l'Anatomopathologie.....	59
III.2. Résultats statistiques.....	65
IV. Discussion	72
IV.1. La méthode.....	72
IV.2. Les résultats.....	73
IV.2.1. La population	73
IV.2.2. Le SUV	76
IV.2.3. Existe-il une valeur de SUVmax « Cut Off » qui permettrait de différencier les adénocarcinomes et les adénomes de haut grade des autres lésions ?	80
IV.3. Les limites de notre étude.....	82
Conclusion.....	83
Bibliographie	84
Lexique.....	88
ANNEXES	89
Feuille de recueil des données	94
Images TEP-TDM.....	95
Résumé et mots clés.....	97
SERMENT.....	98

Introduction

Le cancer colorectal est le 3ème cancer le plus fréquent en France tout âge et sexe confondus. Son mode de survenue est bien connu, il se développe à partir de lésions précancéreuses le plus souvent adénomateuses et son dépistage permet d'agir précocement afin de limiter les risques de survenue de lésions cancéreuses métastatiques. Une vaste campagne de sensibilisation et de dépistage a été menée en mars 2012 en France.

C'est pourquoi il apparaissait important de faire le point sur une technique qui n'a pas pour vocation première de faire le dépistage des maladies pré cancéreuses mais qui est quotidiennement utilisée en pratique clinique en France et qui se développe actuellement et se développera de manière croissante dans les années à venir, c'est à dire la tomographie par émission de positon au ^{18}F FDG couplée au scanner (TEP-TDM au ^{18}F FDG). Les indications et le nombre d'examens TEP-TDM au ^{18}F FDG sont en augmentation continue ce qui implique qu'un grand nombre de patients en bénéficieront. Dans les cancers colorectaux, l'examen TEP-TDM est indiqué pour le bilan pré opératoire des récidives et l'élévation de l'ACE dans le suivi.

L'objectif de ce travail de thèse est de montrer qu'il existe une corrélation fiable entre les fixations colorectales visibles en TEP-TDM au ^{18}F FDG et les lésions cancéreuses et pré cancéreuses colorectales. On tentera d'aller plus loin en cherchant s'il existe une concordance entre le métabolisme des lésions estimé par le SUV (standard uptake value) et leur gravité anatomopathologique.

Ce travail de thèse se compose de deux parties, la première étant les rappels et la seconde l'étude rétrospective.

Les rappels comprendront premièrement les notions de base sur l'épidémiologie des cancers colorectaux et des polypes, leurs descriptions anatomopathologiques, la cancérogénèse, les moyens de dépistage et la prise en charge. Puis nous expliquerons les bases physiques de la tomographie par émission de positon au ^{18}F FDG, les corrections nécessaires à l'obtention des images et la quantification par le SUV avec ses avantages et ses inconvénients.

La deuxième partie portera sur notre étude rétrospective qui comprend 123 patients du CHU de Poitiers et du CH d'Angoulême qui ont tous eu un TEP et une coloscopie.

Première partie : rappels

I. Polypes et cancer colorectal

I.1. Epidémiologie du cancer colorectal et des lésions pré cancéreuses

I.1.1. Incidence du cancer colorectal

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent en France avec 40 500 nouveaux cas estimés pour 2011, derrière le cancer de la prostate (71 000 cas) et le cancer du sein (53 000 cas). [1] [2] *Cf tableau 1*

On estime à 21 500 le nombre de nouveaux cas de cancers colorectaux chez l'homme en 2011 et 19 000 nouveaux cas chez les femmes, soit respectivement 53% et 47%. L'incidence augmente après l'âge de 50 ans chez les hommes comme chez les femmes pour devenir supérieure chez les hommes après 60 ans. L'âge moyen de découverte est de 70ans mais 95 % des cas de cancers colorectaux surviennent après l'âge de 50 ans. [3]

Le taux d'incidence standardisé à la population mondiale du cancer colorectal était en augmentation entre 1980 et 2005, passant de 33,6 à 38,1/100 000 hommes et de 22 ,8 à 24,5/100 000 femmes.

Mais les projections estimées pour 2011 sont en faveur d'un ralentissement de cette croissance qui existait depuis 1980 et même d'une diminution chez l'homme avec un taux d'incidence des cancers colorectaux estimé à 36,8/100 000 homme et à 24,7/100 000 femme. [4] *Cf Figure 1 en Annexes*

Cette orientation, qui évoluerait vers une stabilité pour les femmes et une diminution de l'incidence pour les hommes est à confirmer en France alors qu'elle l'est déjà aux Etats-Unis.

Tableau 1 : Incidence estimée des cancers en France pour l'année 2011

Localisation cancéreuse	Hommes	Femmes	Total
Prostate	71 000		71 000
Sein		53 000	53 000
Colon-rectum	21 500	19 000	40 500
Poumon	27 500	12 000	39 500

Source : d'après les projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011 (InVS,INCa,Francim,Hospices civils de Lyon)

I.1.2. Incidence des lésions pré cancéreuses colorectales

On fait souvent un amalgame entre le terme de lésion pré cancéreuse et de polype colorectal.

« Polype » est un terme général qui désigne une tumeur de petite dimension faisant saillie dans la lumière du côlon ou du rectum sans préjuger de sa nature histologique. Le polype peut être sessile (comme un verre de montre), pédiculé (avec une tige et une tête) ou plan (relief peu ou pas perceptible en endoscopie standard), de nature bénigne ou maligne. Lorsqu'il existe de nombreux polypes (> 10), on parle de polypose.

Seuls les adénomes peuvent être considérés comme des lésions pré cancéreuses car ce sont les seules tumeurs bénignes du colon qui peuvent évoluer histologiquement vers l'adénocarcinome colorectal (bien que la question de la bénignité des polypes hyperplasique soit de plus en plus remise en cause et que la dernière classification OMS 2010 les classe dans les adénomes festonnés).

Le cancer invasif est précédé par une dysplasie. On décrit deux degrés de dysplasie, bas grade et haut grade. Tout adénome bénin est par définition en dysplasie de bas grade. La dysplasie de haut grade correspond au premier stade du cancer (cancer intra-épithélial)

La prévalence des adénomes est élevée, augmentant avec l'âge à partir de 30-40 ans pour atteindre 30 % des sujets de 65 ans. Le sex-ratio hommes/femmes des adénomes est de 2. [5]

On soulignera que plusieurs études retrouvent une discordance entre le rapport H/F en ce qui concerne les adénomes et les cancers colorectaux. Les femmes auraient moins de polypes que les hommes et leurs cancers colorectaux seraient moins souvent

développés à partir d'adénomes mais leurs adénomes se transformeraient plus rapidement en cancer. [6] [7] [8]

De multiples études coloscopiques ont été réalisées dans les années 2000 et une étude datant de 2009 réalisée à Montpellier par le Dr Paul BAURET [9] à compilé leurs données pour déterminer que la prévalence des adénomes « avancés¹ », toutes tailles confondues, serait de 4,8 à 9,7 % .

Pour les adénomes avancés de moins de 10 mm, cette prévalence chute à 1,2-1,7 %. Elle chute encore plus avec les adénomes de moins de 6mm. Même si ces chiffres paraissent très bas, il faut signaler que ces adénomes de moins de 6 mm représentent 64 à 76 % de l'ensemble des adénomes détectés. [10] [11] [12]

De plus il faut prendre en compte les lésions de type « adénome plans » que l'on observe chez 12 à 31 % des patients explorés par une coloscopie, représentant 6,8 % à 48,5 % des lésions adénomateuses. [13] [14]

Dans la série d'adénomes plans résequés de Kudo (6307 patients), 80,7% avaient une taille inférieure ou égale à 5 mm et 10,3 % une taille comprise entre 6 et 10mm. [15]

On estime que 60 à 80% des cancers colorectaux se développent à partir d'adénome. Sur 1000 adénomes, 100 atteindront une taille de 1cm et 25 deviendront des cancers, la séquence adénome-cancer durant en moyenne une dizaine d'années. [9]

I.1.3. Mortalité du cancer colorectal

Le cancer colorectal est le deuxième cancer le plus meurtrier en France après le cancer du poumon. 17 500 décès lui sont imputables contre 29 100 pour le cancer du poumon pour l'année 2011.

Le cancer du sein est responsable quand à lui de 11500 décès.

Selon les estimations pour 2011, il y aurait 9200 décès dus au cancer colorectal chez les hommes soit 52,57% et 8300 chez les femmes soit 47,43%. [3] Cf tableau 2

Le taux de mortalité par cancer colorectal, standardisé à la population mondiale, à tendance à diminuer depuis 1980 chez l'homme et la femme. Cette baisse est constante et semble continuer. Elle serait principalement due à une amélioration des traitements chirurgicaux et à une prise en charge du cancer colorectal à un stade plus précoce.

Le taux de mortalité, entre 1984 et l'estimation de 2011 passerait de 18,6 à 13,8 pour 100 000 hommes soit une baisse de 25,8% et de 11 à 8,2 pour 100 000 femmes, soit une baisse de 25,5 % . [16] Cf figure 2 en Annexes

Tableau 2 : Mortalité estimé par cancer en France pour l'année 2011

Localisation cancéreuse	Hommes	Femmes	Total
Poumon	21 000	8100	29 100
Colon-rectum	9200	8300	17 500
Sein		11 500	11 500
Prostate	8700		8700

**D'après les projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011
(InVS,INCa,Francim,Hospices Civils de Lyon)**

I.1.4. Survie dans le cancer colorectal

Les données de la survie, en termes de survie relative, peuvent être obtenues à partir de cinq sources, qui sont nationales, européennes et internationales.

Au niveau national, les données de la survie française sont fournies par le réseau Francim et les hospices civils de Lyon. Leurs données s'appuient sur des patients diagnostiqués entre 1989 et 1997 et qui n'ont par conséquent pas bénéficié des traitements développés depuis les années 2000.

Dans cette étude, la survie relative à cinq ans standardisée pour l'âge est de 55 % chez l'homme et de 57 % chez la femme. La survie brute à cinq ans est de 43 % chez l'homme et de 46 % chez la femme. Tous âges confondus, le taux de mortalité en excès lié à la maladie est élevé pendant les six premiers mois suivant le diagnostic, puis diminue rapidement et reste faible à partir d'un an après le diagnostic. La survie relative diminue de façon rapide pendant les six premiers mois puis plus lentement après. La survie des femmes est un peu supérieure à celle des hommes deux ans après le diagnostic. La survie relative diminue progressivement et régulièrement avec l'âge jusqu'à 75 ans, puis chute brutalement après 75 ans. L'effet de l'âge est très important dans les trois premiers mois suivant le diagnostic puis plus faible ensuite.

Globalement la survie relative à cinq ans s'est légèrement améliorée au cours du temps, passant entre les périodes 1989-1991 et 1995-1997, de 53% à 55% chez la femme et de 55% à 57% chez l'homme. [17] [18]

Au niveau européen, les données s'appuient sur l'étude Eurocare 4 qui elle même dispose des données issues des différents pays européennes. Eurocare 4 donne des estimations de survie à 5 ans et 10 ans pour des patients diagnostiqués entre 1994 et 1999. Eurocare 5 est en cours et évaluera la survie de patients diagnostiqués jusqu'au 31 décembre 2007.

La survie relative du cancer colorectal en France (57,9%) est plus élevée que la survie moyenne européenne d'après les données de Eurocare 4, avec un taux européen de survie relative estimé à 54 %. La France se place parmi les pays qui ont le meilleur taux de survie relative en Europe avec les Pays-Bas, la Suisse, la Suède et l'Autriche. L'amélioration de la survie du cancer colorectal au cours du temps est essentiellement liée à une diminution de la mortalité opératoire, à des progrès dans la prise en charge du cancer colorectal et à une diminution du stade au moment du diagnostic. [19]

Au niveau international, il existe l'étude CONCORD qui portait sur 31 pays, chez des patients diagnostiqués entre 1990 et 1994. Les résultats sont parus en 2008 et on attend l'étude CONCORD 2 qui devrait se terminer en décembre 2014.

Dans cette étude, la France occupe la deuxième place pour la survie relative à 5 ans des femmes (61,5%) après Cuba et la cinquième place chez l'homme (55,6%). [20]

Une deuxième façon de procéder est d'estimer la survie par rapport au stade de la maladie.

Une source française, l'étude menée par l'Association PETRI (Prévention et Epidémiologie des Tumeurs en Région Ile-de-France), repose sur les seules données de l'Ile-de-France associant les résultats des registres du cancer et ceux de l'Assurance Maladie. Elle étudie la survie relative à 5 ans chez des patients diagnostiqués entre 1994 et 1999. Pour les stades I et II la survie relative à 5 ans est estimée respectivement à 87 et 82%. Elle chute relativement vite dès le stade III (66%) et est effondrée pour le stade IV (19%). [21]

Une deuxième source est américaine, tirée de SEER (Surveillance Epidemiology and Results Program) qui propose des taux de survie à 5ans pour des patients diagnostiqués entre 2002 et 2008 aux Etats Unis d'Amérique. Il classe les cancers colorectaux selon

trois niveaux d'évolutions, localisé, régional et à distance, ainsi qu'un stade non déterminé.

Dans cette dernière étude, toutes populations ethniques confondues et tous sexes confondus, la survie relative à 5ans est estimée à 89,9% pour les stades localisés, 69,6% pour les stades régionaux et 11,9% pour les stades distants, (33,9% pour les non classables). Cette étude fournit aussi les résultats en fonction du sexe et de l'ethnie. [22] (Cf tableau 3)

Tableau 3 : Résumé des survies relatives du cancer colorectal selon les études

Source	Cohorte	stade	Survie relative à 5ans
Francim	Entre 1989 et 1997	Femme	55%
		Homme	57%
Eurocare 4	Entre 1994 et 1999	France	57,9%
		Europe	54%
CONCORD	Entre 1990 et 1994	Femme	61,5%
		Homme	55,6%
PETRI	Entre 1990 et 1994	Stade 1	99%
		Stade 2	82%
		Stade 3	67%
		Stade 4	42%
		Indéterminé	ND*
		Tous stades	76%
SEER	Entre 2002 et 2008 (Patients américains)	Localisé	89,9%
		Régional	69,6%
		A distance	11,9%
		Non déterminé	33,9%
		Tous stades	64,3%

ND : non défini

I.2. Anatomie pathologique et carcinogénèse

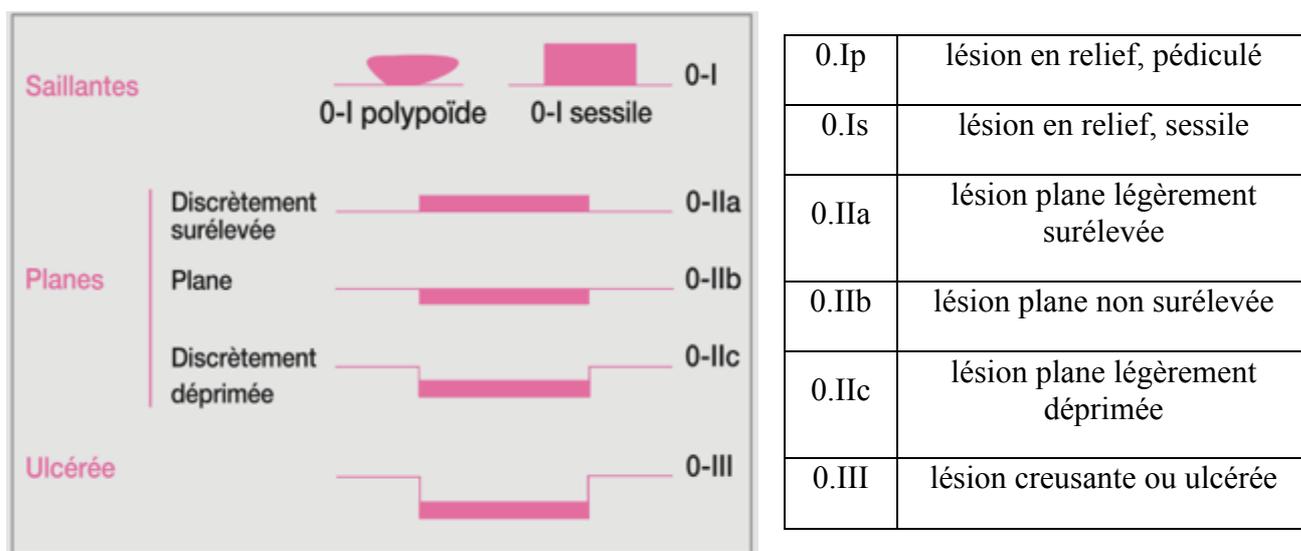
Dans cette partie nous détaillerons l'aspect anatomo-pathologique des « polypes » au sens large ainsi que celle de l'adénocarcinome. Nous aborderons également succinctement les mécanismes de la cancérogénèse colorectale.

I.2.1. Les Polypes

Comme énoncé précédemment (I.1.2.), le terme de polype est général et désigne une tumeur de petite dimension faisant saillie dans la lumière du côlon ou du rectum sans préjuger de sa nature histologique, raison pour laquelle il faut lui adjoindre un terme histologique pour en déterminer sa nature.

(Cf figure 1 : classification de Paris)

Figure 1 : Classification de Paris des lésions « superficielles » en coloscopie



Source : guide pratique de la coloscopie

Les polypes peuvent être classés en polypes épithéliaux et non épithéliaux. Les polypes épithéliaux se classent en polypes adénomateux et non adénomateux.

(Ce chapitre I.2 est essentiellement basé sur les 2 ouvrages qui apparaissent en ce moment la référence dans ce domaine c'est à dire le « WHO classification of tumours of the digestive system » de l'OMS version 2010 et le « Gastrointestinal pathology » de Cécilia M.Fenoglio-Preiser 3ème édition.)

I.2.1.1 Polypes non épithéliaux

De façon non exhaustive, on retrouve dans la classification OMS/WHO les tumeurs de type lipome, léiomyome, léiomyosarcome, GIST, angiosarcome, sarcome de Kaposi, mélanome malin et lymphomes malins.

I.2.1.2 Polypes épithéliaux

- Foyer de cryptes aberrantes

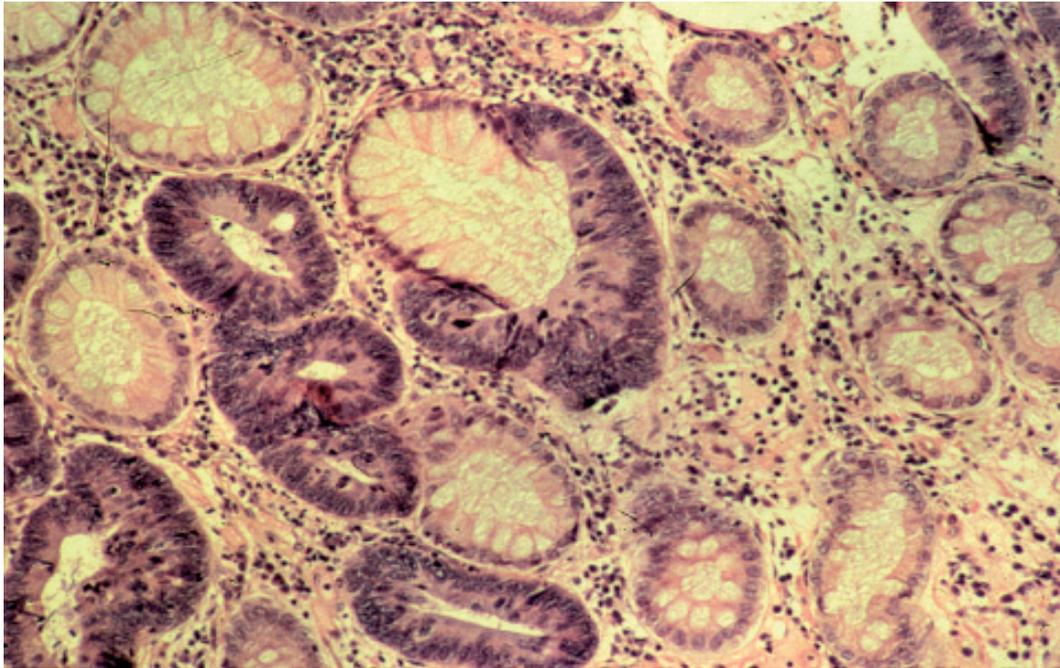
Les foyers de cryptes aberrantes ne sont pas de polypes ni même des lésions pré cancéreuses mais ils sont l'étape cruciale de transition entre la muqueuse saine et l'apparition d'un polype adénomateux.

La première étape du développement du cancer colorectal est l'apparition d'une hyperprolifération de l'épithélium colique. Au plan morphologique, la première anomalie décelable est le foyer de cryptes aberrantes. Il s'agit de cryptes au calibre élargi entourées d'un épithélium épaissi avec une mucosécrétion diminuée.

Ces foyers de cryptes aberrantes existent sous la forme d'une hyperplasie, c'est à dire une augmentation de la prolifération anormale des cellules normales dans un tissu, ou d'une dysplasie, caractérisée par des anomalies cellulaires, associées à des anomalies architecturales des glandes. Dans le côlon, la dysplasie est caractérisée par une stratification des noyaux, des mitoses ascensionnées et une raréfaction des cellules caliciformes. Ces lésions dysplasiques représentent à peu près 5% des foyers de cryptes aberrantes et sont l'équivalent de micro-adénome.

Les foyers de cryptes aberrantes ne sont pas visibles en routine en coloscopie. Leur détection nécessite l'utilisation de vidéo-endoscopes à optique grossissante et de colorants (chromoendoscopie au bleu de méthylène) [23].

La prolifération cellulaire anormale tend à l'accumulation des cellules dans la muqueuse et aboutit à la formation d'un polype. [24]



A

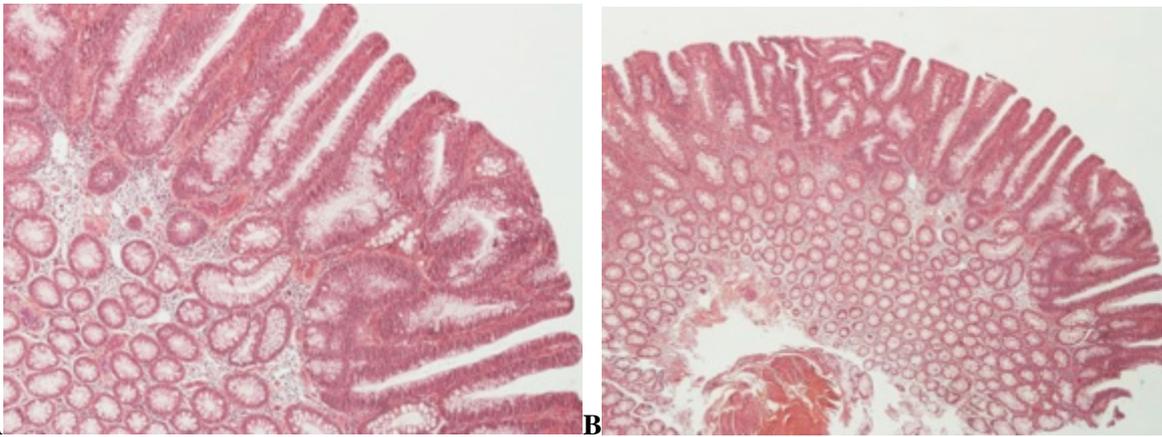
A : Foyers de cryptes aberrantes dysplasiques

(Iconographie issue de l'article « Histopathologie des adénomes et cancers colorectaux superficiels : que devrait connaître un endoscopiste à ce sujet ? » de Anne JOURET et al [25])

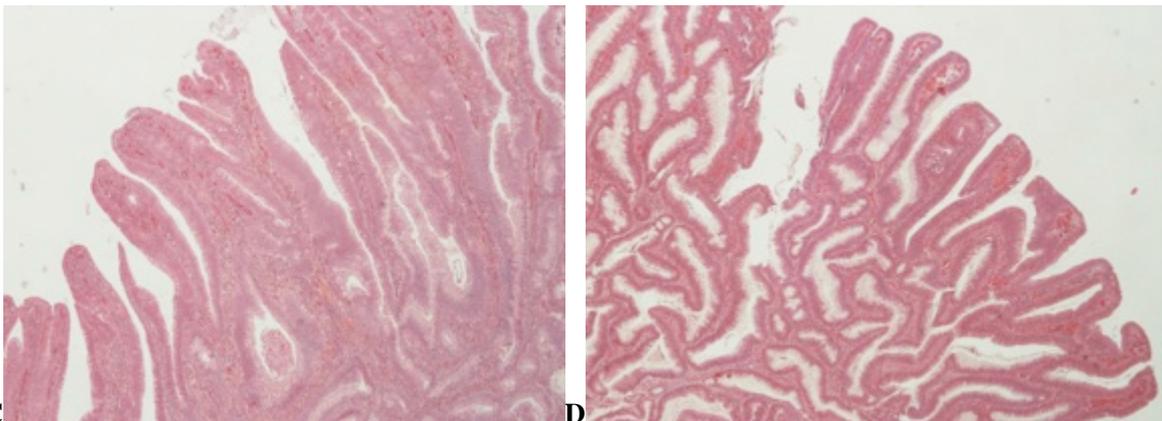
- Polypes adénomateux :

Ce sont des lésions pré cancéreuses, ce qui signifie d'après la définition de l'OMS, que ce sont des « lésions dans lesquelles la survenue d'un cancer est plus fréquent que le tissu normal correspondant ». La caractéristique commune aux trois types d'adénomes colorectaux est la présence de dysplasie. (*Cf chapitre I.2.3. Les dysplasies*)

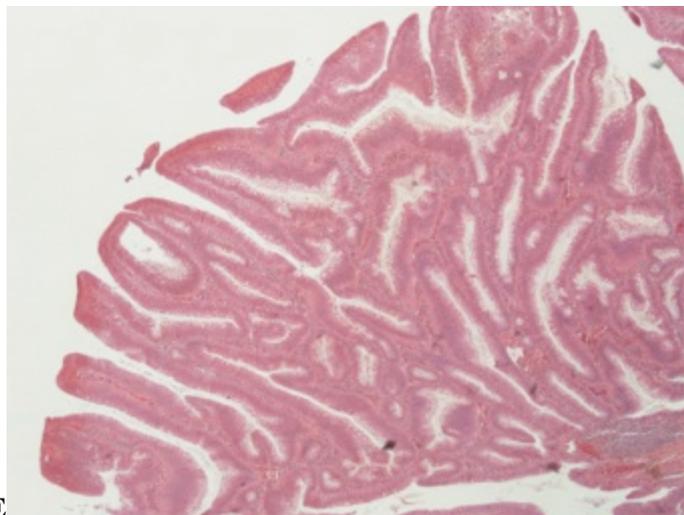
- L'adénome Tubuleux : comme son nom l'indique, son architecture est tubuleuse pour plus de 80% de ses glandes, avec des cryptes qui sont de morphologie conservée mais dont l'épithélium est dysplasique.
- L'adénome Villeux : son architecture doit contenir au moins 80% de composante villeuse.
- L'adénome Tubulo-villeux : comme son nom l'indique aussi il se compose de lésions à la fois tubuleuses et villeuses. Chaque composante doit être représentée à hauteur d'au moins 20%.
- L'adénome plan : nous avons décidé de le décrire dans ce chapitre pour faciliter la compréhension car c'est une lésion adénomateuse bien qu'elle ne satisfasse pas à proprement parler à la définition d'un « polype » vu qu'elle ne fait pas saillie dans la lumière du colon. Par définition son épaisseur ne doit pas excéder le double de la muqueuse saine. Histologiquement elle est une variante de l'adénome tubuleux.



A et B. Adénome Tubuleux en dysplasie de bas grade, architecture tubuleuse en périphérie



C et D. Adénome Villeux en dysplasie de bas grade, villosités en périphérie orientées vers l'extérieur.



E. Adénome Tubulo-villeux en dysplasie de bas grade, architecture mixte, tubuleuse et vilieuse.

(Images provenant du service d'anatomopathologie du CHU de Poitiers)

- Les polypes festonnés (ou dentelés ou serrated) :

Ils sont à la jonction entre la lésion adénomateuse et non adénomateuse.

La nouvelle classification histologique des lésions festonnées, OMS 2010, les distingue en trois sous types qui sont le polype hyperplasique, l'adénome/polype sessile festonné et l'adénome festonné traditionnel. [26]

- Le polype hyperplasique : cette dénomination prête à confusion car cette lésion n'est pas néoplasique et jamais dysplasique, mais elle est considérée comme la forme la plus bénigne des lésions festonnées. Au niveau morphologique, il en existe trois sous types qui présentent toutes un festonnement prédominant dans la partie supérieure de la lésion et l'absence de perturbation de l'architecture. Le sous type micro-vésiculaire présente une mutation BRAF qui constitue la lésion la plus précoce dans la voie festonnée de la cancérogénèse (précurseur des SSA/P). Les deux autres sous types sont ceux riches en cellules caliciformes et ceux pauvres en mucines.

- L'adénome/polype sessile festonné (SSA/P) : adénome et polype sont associés car il n'a pas été possible de trancher entre polype et adénome. Cette lésion n'est pas toujours synonyme de dysplasie et le terme de polype est trop vague. Morphologiquement l'aspect est festonné sur toute sa hauteur et l'architecture est perturbée avec des cryptes dilatées et horizontalisées en profondeur. Lorsqu'une dysplasie est présente, elle est le plus souvent similaire à celle des adénomes de type tubuleux, tubulo-villeux ou vilieux mais il peut aussi s'agir d'une dysplasie festonnée comme on retrouve dans les adénomes festonnés traditionnels. Ce sont ces derniers que l'on peut retrouver dans la littérature sous le terme de polypes mixtes [26]. C'est très probablement cette lésion qui précède les cancers de phénotype CIMP+ (*Cf paragraphe cancérogénèse*).

- L'adénome festonné traditionnel : il correspond à la lésion décrite en 1990 pour la première fois dans la publication de Longacre et Fénoglio-Preiser [27]. C'est une lésion pédiculée, faite de cellules aux noyaux clairs et au cytoplasme éosinophile. L'architecture est faite de cryptes ectopiques bourgeonnant à partir de la crypte principale. Sa transformation en adénocarcinome pourrait provenir d'une instabilité des microsatellites et sûrement d'une méthylation partielle de MLH1 (hypothèse avancée la plus sérieuse).

- Polypes non adénomateux

Parmi ceux-ci nous ne décrivons que les plus fréquents qui sont de type Hamartomateux et inflammatoires.

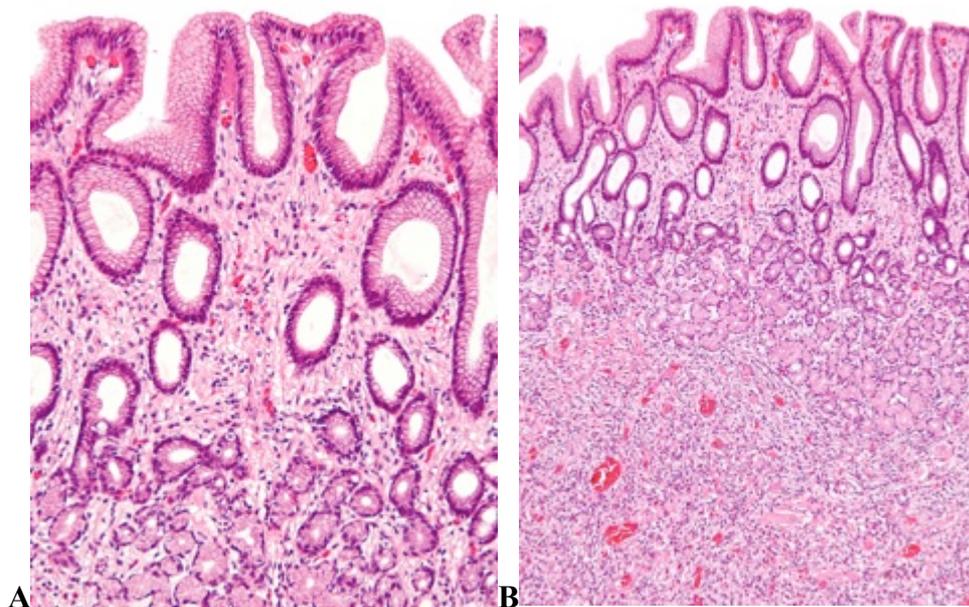
- Les polypes hamartomateux regroupent les polypes Juvénile, de Peutz-Jeghers, et de Cowden. Ils se définissent par la croissance excessive de cellules normalement présentes dans l'organe intéressé mais qui désorganisent sa structure normale.

- Le polype juvénile : il est constitué de glandes tortueuses au revêtement hyperplasique associées à un chorion inflammatoire.

- Le polype de Peutz-Jeghers : Ce polype sessile ou pédiculé a une architecture caractéristique en arbre (aussi dénommé « Christmas tree »), avec un revêtement mucipare de type hyperplasique et un chorion parfois occupé par des fibres musculaires lisses perpendiculaires à la lumière intestinale. Le revêtement peut être mixte, hyperplasique et adénomateux.

- Le polype du syndrome de Cowden : est constitué de glandes désorganisées au sein d'un chorion fibreux parfois parcouru de fibres musculaires lisses.

- Le « pseudo » polype inflammatoire : il est composé à proportion variable d'un épithélium réactif, de granulations inflammatoires et de tissu fibreux qui ont des critères morphologiques similaires aux polypes juvéniles. Ces polypes sont retrouvés dans les maladies inflammatoires chronique de l'intestin (Maladie de Crohn, RCH , diverticulose colique, colite ulcéreuse, schistosomia).



A et B Polypes fibroid inflammatoires (wikipedia)

I.2.1.3. Les Dysplasies

La dysplasie se définit par des anomalies cellulaires (augmentation du rapport nucléocytoplasmique, hyperchromatisme, noyaux anormaux de taille irrégulière, anomalie de polarité cellulaire, grand nombre de mitose) et architecturales (augmentation du nombre des glandes, disposition anarchique, fusion des glandes et formes complexes). Il s'agit d'une lésion limitée à l'épithélium, sans infiltration du chorion. [28] (*cf tableau 4 et figure 2*)

- La néoplasie intra-épithéliale de bas grade, ou dysplasie de bas grade, sont synonymes et correspondent aux dysplasies légère et modérée; les critères du diagnostic sont :
 - La persistance d'une mucosécrétion,
 - Des cellules cylindriques avec noyau ovalaire ne dépassant pas les 3/4 de la hauteur de l'épithélium,
 - Un pléomorphisme nucléaire peu marqué.

- Le néoplasie intra-épithéliale de haut grade, comprend des lésions allant de la dysplasie de haut grade à l'adénocarcinome in situ. Les critères du diagnostic sont :
 - La perte de la mucosécrétion,
 - Une stratification nucléaire à la partie haute de l'épithélium,
 - Un pléomorphisme nucléaire marqué.

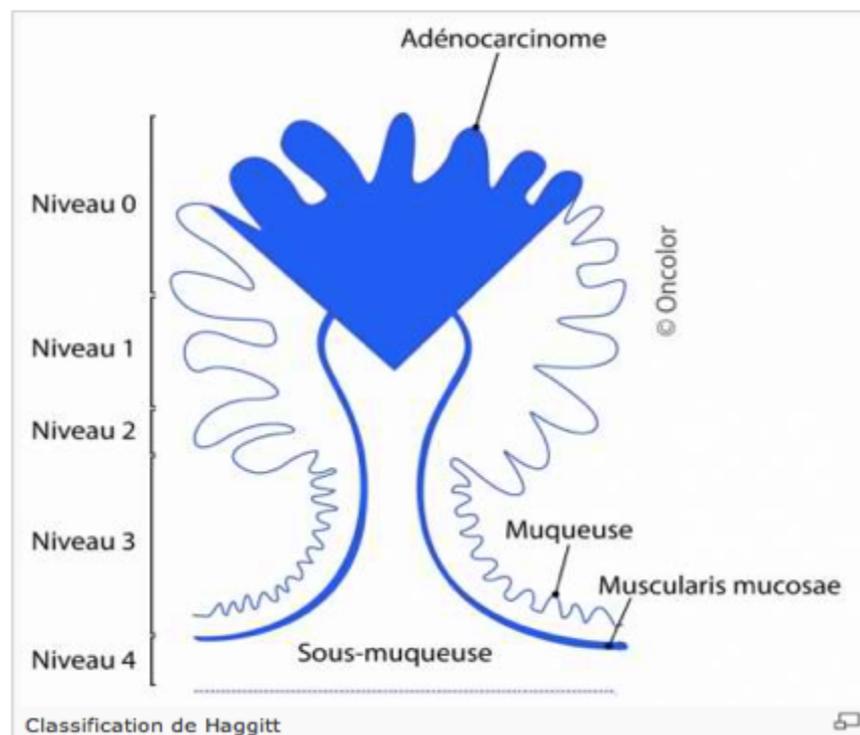
- L'adénocarcinome intra-muqueux équivaut à une néoplasie avec invasion de la lamina propria, avec ou sans invasion de la musculaire muqueuse mais sans atteinte de la sous-muqueuse. Ils sont classés avec les néoplasies de haut grade et donc assimilés à des adénocarcinomes in situ dans la classification OMS.

Tableau 4:
Classification de Vienne modifiée 2002
des néoplasies intra épithéliales et des cancers superficiels du tractus digestif

Catégorie	Description	OMS
Catégorie 1	Pas de néoplasie	
Catégorie 2	Indéfini pour néoplasie	
Catégorie 3	Néoplasie bas grade *	
Catégorie 4	Néoplasie haut grade **	
	4.1 dysplasie haut grade	I
	4.2 cancer in situ (non invasif)	I pTis
	4.3 suspect d'être invasif	I
	4.4 cancer intra muqueux	I
Catégorie 5	Cancer infiltrant la sous muqueuse	pT1

* : bas grade : persistance de mucosécrétion, atypies cellulaires peu marquées
** haut grade : perte de la mucosécrétion, pléomorphisme nucléaire marqué

Figure 2 : Classification de Haggitt Définition de la profondeur d'envahissement sous-muqueux pour les polypes pédiculés



- Niveau 0 : intramuqueux ou in situ (muqueux et tête - risque ganglionnaire 0 %)
 - Niveau I : superficiel 1/3 supérieur de l'axe (tête - risque ganglionnaire 0 %)
 - Niveau II : partie moyenne et inférieure du pédicule (collet - risque ganglionnaire 0 %)
 - Niveau III : partie inférieure du pédicule, sous le collet (pied - risque ganglionnaire 15 %)
 - Niveau IV : extension à la sous-muqueuse colique (paroi colique – risque ganglionnaire 27 %)
- (source : réseau oncolor)

I.2.2. L'adénocarcinome colorectal

L'adénocarcinome se définit histologiquement par l'invasion de la sous-muqueuse à travers la muscularis mucosae.

Il s'agit d'une prolifération infiltrante de tubes ou de glandes dont le revêtement apparaît cylindrique et basophile, avec pluri stratification, atypies cytonucléaires et mitoses, ressemblant aux glandes de Lieberkuhn constituant la muqueuse normale du colon.

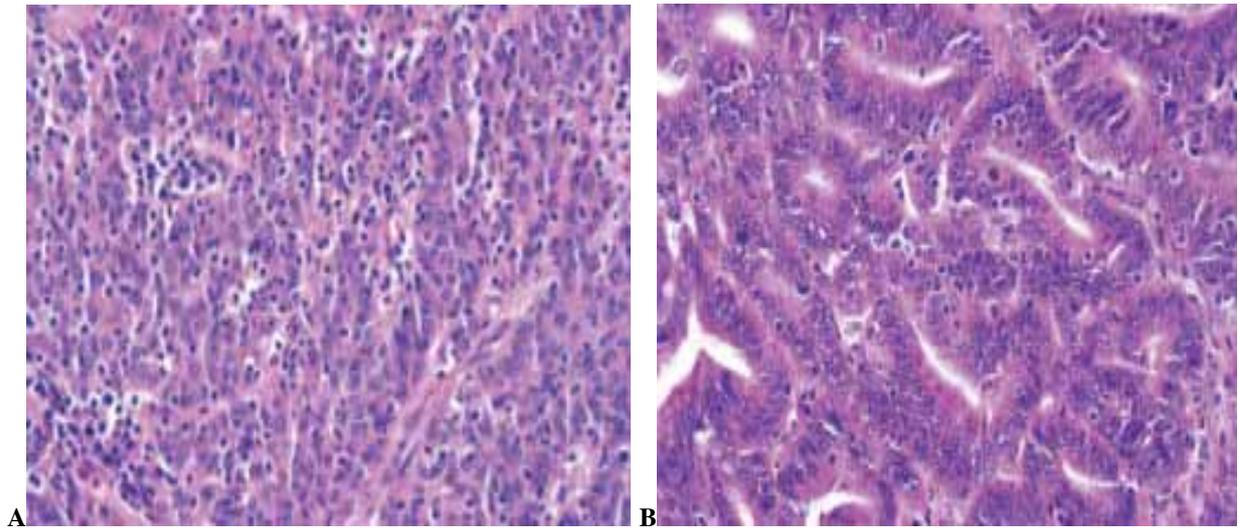
Selon la persistance d'une architecture glandulaire, le degré d'anaplasie cellulaire et l'importance de la mucosécrétion, on distingue des formes bien, moyennement ou peu différenciées.

Le type le plus fréquent est l'adénocarcinome lieberkuhnien (90% des cas), mais de nombreux autres types histologiques existent comme l'adénocarcinome mucineux qui se définit par la présence de plus de 50% de mucine dans le stroma extra cellulaire, le carcinome à cellule en bague à chaton qui se définit par la présence de plus de 50% de ce type de cellule, le carcinome médullaire caractérisé par des cellules au nucléole proéminent au cytoplasme éosinophile et un infiltrat lymphoïde abondant, l'adénocarcinome festonné, l'adénocarcinome cribriforme caractérisé par de larges glandes cribriformes avec un centre parfois nécrotique, l'adénocarcinome micropapillaire, le carcinome adénosquameux, le carcinome indifférencié, etc...

Les adénocarcinomes conventionnels, de type lieberkühnien, se caractérisent également par leur degré de différenciation.

Selon la classification OMS de 2010 on décrit le grade 1 ou bien différencié, pour des carcinomes constitués à plus de 95% de glandes coliques, le grade 2 ou moyennement différencié pour des carcinomes constitués de 50 à 95% de glandes, le grade 3 ou peu différencié pour des carcinomes constitués de 5 à 50% de glandes et enfin le grade 4 ou indifférencié pour des carcinomes constitués de moins de 5% de glandes coliques.

(Cf classification TNM OMS 2010 en annexe)



A. Infiltrat lymphocytaire abondant dans un épithélium néoplasique d'un adénocarcinome peu différencié

B. Adénocarcinome moyennement différencié chez un patient présentant un syndrome de lynch.

(Iconographie provenant de l'ouvrage « Pathology & genetics tumours of the digestive system » de l'OMS version 2000)

I.2.3. Carcinogénèse

La plupart des cancers colorectaux sont des adénocarcinomes et se développent à partir d'un adénome. On estime que 5% des adénomes progressent vers un cancer. La durée de la séquence « adénome - carcinome » est en moyenne de 10 à 15 ans. [9] [29] La majorité des tumeurs colorectales sont des adénocarcinomes qui surviennent au cours d'une série de changements histopathologiques bien caractérisés. C'est la séquence « foyer de cryptes aberrantes – adénome » puis « adénome-adénocarcinome ».

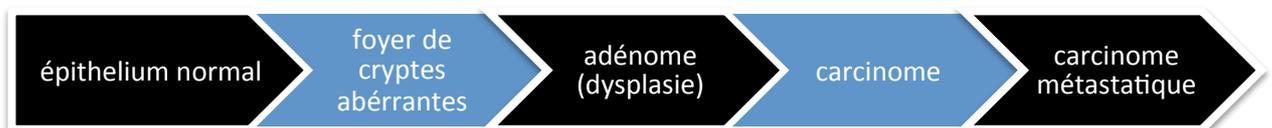


Figure 3: Séquence colon sain - adénome - adénocarcinome

Il est maintenant bien établi qu'au moins une quinzaine de gènes identifiés à travers les études des formes familiales et sporadiques, sont susceptibles d'être impliqués dans la carcinogenèse colique. Certains sont des oncogènes (KRAS, β -caténine), d'autres sont des gènes suppresseurs de tumeurs (APC, p53, DCC, SMAD4/DPC4, SMAD2/MA-DR, TGR β R2, IGF2R, BAX, hMLH1, hMSH2, hPMS1, hPMS2, hMSH6, PTEN/MMAC1).

Les altérations de ces gènes, oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs, sont sous-tendues par trois grands mécanismes : l'instabilité chromosomique, l'instabilité des microsatellites et les mécanismes épigénétiques (hyperméthylation des îlots CpG des promoteurs) .

I.2.3.1. Les différentes formes d'instabilités génomiques

À ce jour, trois principaux groupes de cancer colorectaux sont définis suivant le type d'instabilité qui leur est associé : [30] [31]

- les cancers LOH (loss of heterozygosity) qui correspondent à l'instabilité chromosomique.

Ils présentent une instabilité chromosomique conduisant à des pertes d'hétérozygotie. Le type LOH est caractérisé par une aneuploïdie des cellules, des pertes alléliques fréquentes, des mutations fréquentes des gènes APC (adenomatous polyposis coli), KRAS et P53.

- les cancers MSI (instabilité des microsatellites)

Ils présentent une instabilité génétique conduisant à une instabilité au niveau des microsatellites, séquences répétées en tandem. Le système de réparation des mésappariements des bases, appelé système MMR pour mismatch repair, reconnaît et répare les erreurs produites par l'ADN polymérase lors de la réplication de l'ADN.

Le système MMR est composé de trois protéines principales, MutS, MutL et MutH chez la bactérie mais chez les mammifères, il existe 5 homologues de MutS (de MSH2 à MSH6), 4 homologues de MutL (MLH1, MLH3, PMS1 et PMS2), MutH n'a pas d'homologue connu. Les équivalents de MutS et de MutL fonctionnent sous la forme d'hétérodimères.

Le phénotype MSI a d'abord été décrit dans les cancers colorectaux héréditaires sans polypose (syndrome de Lynch ou HNPCC), puis dans 10 à 15 % des cancers

sporadiques du colon, de l'estomac et de l'endomètre. [32]

- les cancers CIMP (hyperméthylation des îlots CpG des promoteurs),

Ce mécanisme est le dernier à avoir été décrit et s'intègre dans les deux groupes précédents.

La méthylation de l'ADN a lieu principalement au niveau des cytosines des dinucléotides CpG. Les régions riches en CpG sont appelées îlots CpG et sont souvent associées à des promoteurs (60 % des gènes en contiennent). Ils sont généralement non méthylés dans les cellules normales. Ce phénomène de méthylation jouerait un rôle important dans l'établissement du phénotype MSI sporadique, mais aussi héréditaire. [31]

I.2.3.2. Les formes héréditaires

On distingue plusieurs types de cancers colorectaux héréditaires : les cancers colorectaux héréditaires sans polypose, les polyposes adénomateuses et les polyposes non adénomateuses. [33]

I.2.3.2.1. Les cancers colorectaux héréditaires sans polypose :

- Le syndrome de Lynch ou HNPCC.

Le syndrome de Lynch également dénommé HNPCC est une prédisposition héréditaire au cancer colorectal très fréquente, environ 4% des cancers colorectaux. [33]

Il se définit par une anomalie autosomique dominante causée par un déficit d'un gène de la réparation de l'ADN (MMR). Le syndrome se caractérise par le développement d'adénocarcinome colorectal, endométrial et autres (*définition de l'OMS 2010*).

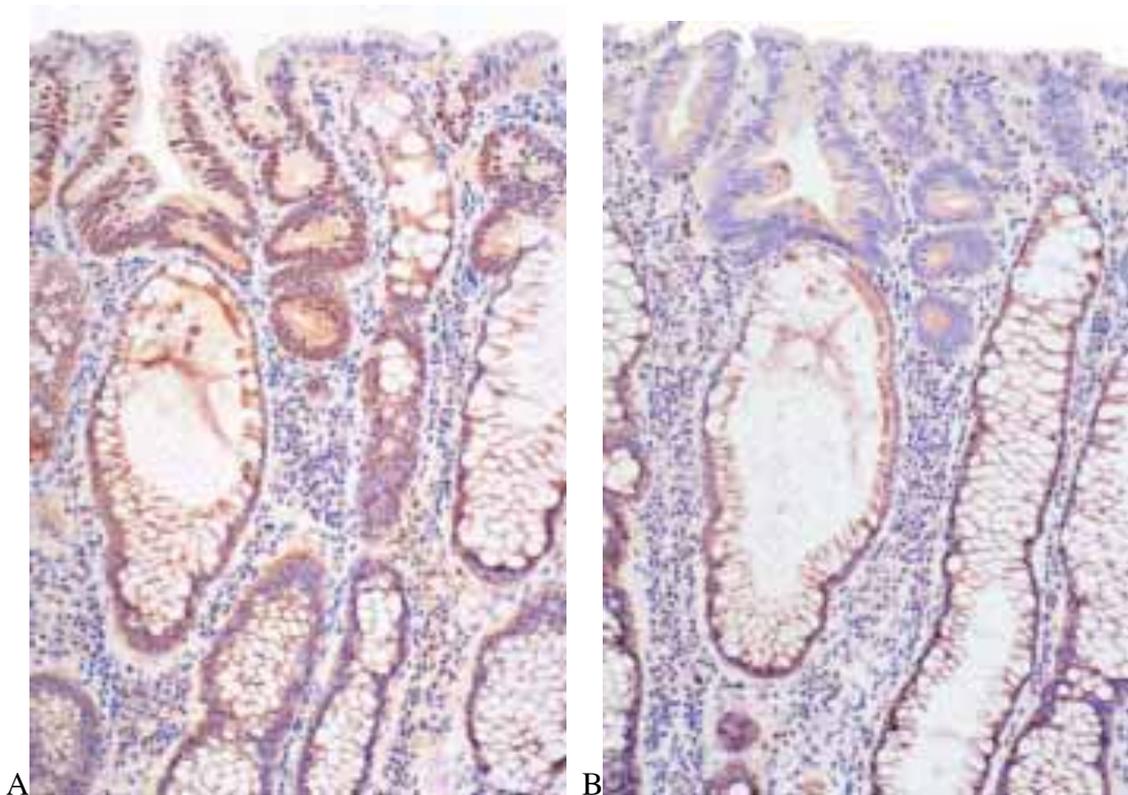
Les mutations constitutionnelles des gènes MSH2, MLH1, MSH6 prédisposent les malades à la survenue de cancer par inactivation somatique du second allèle dans la tumeur. Des mutations ponctuelles hétérozygotes sont trouvées en proportion égale (30 à 35 %) sur les deux gènes MSH2 et MLH1. [34] [30]

Les indications de recherche des mutations sont données par la classification d'Amsterdam I et II et par les critères revisités de Bethesda. (*Cf Tableau 5*)

Macroscopiquement les cancers colorectaux développés dans le syndrome de Lynch montrent une prédilection pour la partie proximale du colon (caecum, colon droit, angle

colique droit et colon transverse).

Histologiquement, aucun aspect n'est spécifique du syndrome de Lynch, mais les polypes retrouvés sont plus souvent villosus et siège d'une néoplasie intra-épithéliale de haut grade.



A. Adénome tubuleux chez un patient HNPCC avec coloration immuno-histochimique de MLH1 et **B.** MSH2. L'épithélium néoplasique montre une perte de l'expression de MSH2.



C. Immunohistochimie du gène MLH 1 chez un patient HNPCC. L'expression normale est vue à gauche dans l'épithélium non néoplasique. L'expression est absente à droite dans l'adénocarcinome

(Iconographie provenant de l'ouvrage « Pathology & genetics tumours of the digestive system » de l'OMS version 2000)

Tableau 5 : critères D'AMSTERDAM et BETHESDA

Critères d'Amsterdam I

<p>Au moins 3 malades apparentés doivent être atteints de cancers colorectaux histologiquement confirmés ; tous les critères suivants doivent être présents :</p>	<ul style="list-style-type: none"> - un malade doit être apparenté au premier degré avec les deux autres - au moins deux générations successives doivent être atteintes - un des cancers doit être diagnostiqué avant l'Age de 50 ans - le diagnostic de polypose adénomateuse familiale doit être impérativement exclu
--	---

Critères d'Amsterdam II

<p>Au moins 3 malades apparentés doivent être atteints de cancers associés au syndrome HNPCC histologiquement confirmés (côlon, rectum, endomètre, intestin grêle, uretère ou bassin) ; tous les critères suivants doivent être présents :</p>	<ul style="list-style-type: none"> - un malade doit être apparenté avec les deux autres - au moins deux générations successives doivent être atteintes - un des cancers doit être diagnostiqué avant l'âge de 50 ans -le diagnostic de polypose adénomateuse familiale doit être impérativement exclu dans le cas où un cancer colorectal est diagnostiqué
---	--

Critères de Bethesda modifiés

<p>Les tumeurs doivent être analysées pour leur statut MSI dans les cas suivants :</p>	<ul style="list-style-type: none"> - cancer colorectal diagnostiqué avant 50 ans - présence d'au moins 2 tumeurs du spectre large, synchrones ou métachrones, quel que soit l'âge - cancer colorectal d'histologie évocatrice d'un phénotype MSI diagnostiqué avant 60 ans - patient atteint de cancer colorectal ayant un apparenté au premier degré atteint d'une tumeur du spectre large, l'une des tumeurs ayant été diagnostiquée avant 50 ans - patient atteint de cancer colorectal ayant 2 apparentés ou plus au premier ou deuxième degré atteint d'une tumeur de spectre large, quel que soit l'âge.
---	---

I.2.3.2.2. Les cancers colorectaux héréditaires avec polypose adénomateuse :

- La polypose adénomateuse familiale (ou PAF)

C'est une maladie autosomique dominante caractérisée par la présence de centaines voire de milliers de polypes adénomateux dans le colon et le rectum.

Elle est liée à une mutation germinale du gène Adenomatous Polyposis Coli (*APC*) localisé sur le bras long du chromosome 5 et qui est identifiée dans 70 à 90 % des cas.

Elle évolue inévitablement vers des lésions d'adénocarcinome si on ne retire pas chirurgicalement l'intégralité du colon et du rectum mais représente moins d'1% des nouveaux cas de cancers colorectaux.

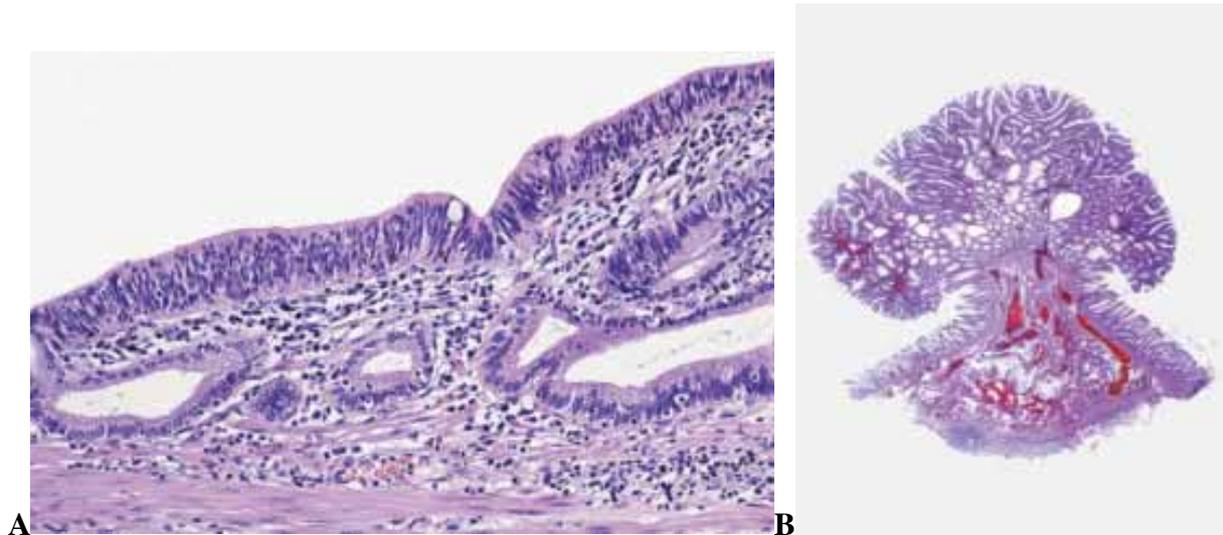
L'incidence de la PAF varie entre 1/7000 et 1/30000 nouveau-nés. Entre 30 à 50% des nouveaux cas de PAF sont « de novo ». [35]

Macroscopiquement les polypes dans la PAF sont généralement plus nombreux dans le

colon distal et souvent sessiles.

Histologiquement, ils correspondent à des adénomes le plus souvent tubuleux, identiques aux adénomes sporadiques.

Les variantes de ce syndrome sont le syndrome de Gardner qui associe à la polypose adénomateuse colorectale des kystes épidermoïdes, des ostéomes et des tumeurs desmoïdes et le syndrome de Turcot qui associe polypose et tumeurs cérébrales (médulloblastome).



A. Néoplasie (dysplasie) intra-épithéliale chez un patient porteur d'une PAF.

B Adénome tubulo-villeux chez un patient porteur d'une PAF.

(Iconographie provenant de l'ouvrage « Pathology & genetics tumours of the digestive system » de l'OMS version 2000)

- Les polyposes associées à MUTYH (ou MAP)

C'est une maladie autosomique récessive liée à une mutation germinale bi-allélique du gène MUTYH. Elle se caractérise par un nombre variable de polypes colorectaux, qui reste bien moins important que dans la PAF allant d'une dizaine à une centaine de polypes. Le risque de développer un adénocarcinome est élevé.

Elle n'est reconnue que depuis 2002, son mécanisme implique un des gènes du système de réparation par excision de bases (il est impliqué dans la prévention des lésions oxydatives de l'ADN).

Sa prévalence est inconnue mais la fréquence des mutations hétérozygotes de MUTYH dans la population caucasienne serait approximativement de 2%. L'incidence des mutations bi-alléliques est de 1/10 000 en Europe et Amérique du nord.

Macroscopiquement et histologiquement il s'agit d'adénomes classiques mais on note également de nombreux polypes hyperplasiques distaux.

Initialement rapportée comme marqueur diagnostique de cette maladie, l'expression de MUTYH en immunohistochimie s'avère non reproductible et n'est pas à ce jour applicable au diagnostic. [36]

I.2.3.2.3. Les cancers colorectaux héréditaires avec polypose non adénomateuse :

- La polypose juvénile :

Il s'agit d'un syndrome autosomique dominant caractérisé par de multiples polypes juvéniles (5 à 200) avec une prédominance colorectale mais également gastrique et intestinale.

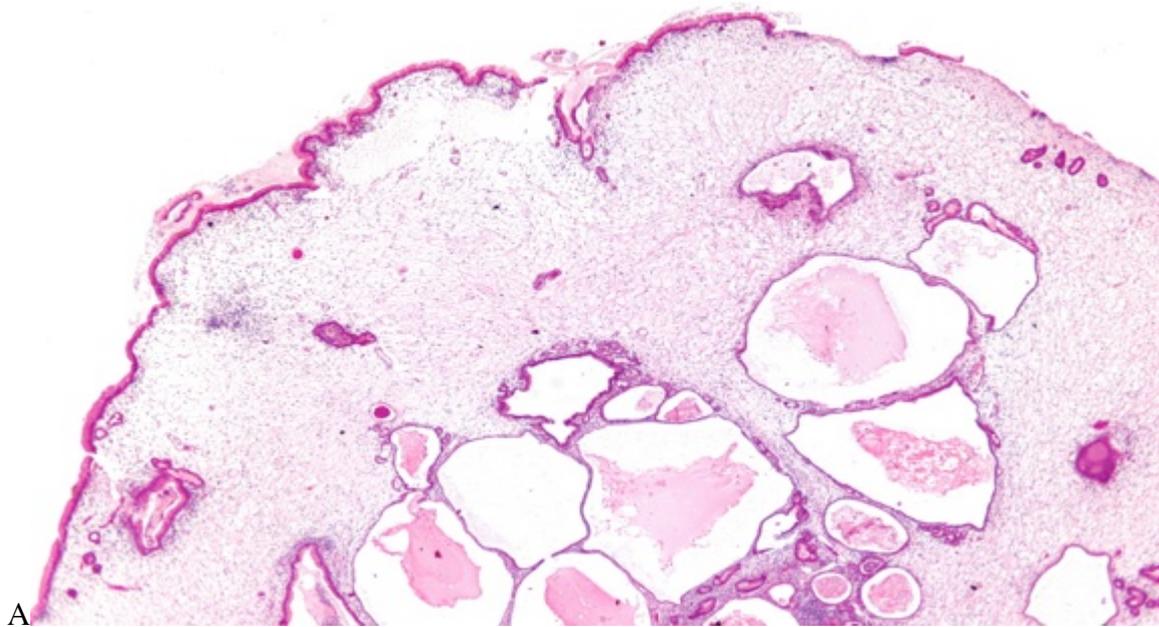
L'incidence est de 0,6 à 1 cas pour 100 000 habitant en Europe et Amérique du nord. Le diagnostic est souvent fait avant l'âge de 20 ans.

Macroscopiquement les petits polypes juvéniles ressemblent à des polypes hyperplasiques.

Histologiquement, l'aspect est généralement comparable à celui des polypes juvéniles sporadiques ou atypiques (multilobulation, dysplasie, moins de stroma et d'ulcérations superficielles que dans les polypes sporadiques.).

Le risque de cancer est d'environ 30 à 40 % pour le colon et de 10 à 15 % pour le tube digestif haut. [33]

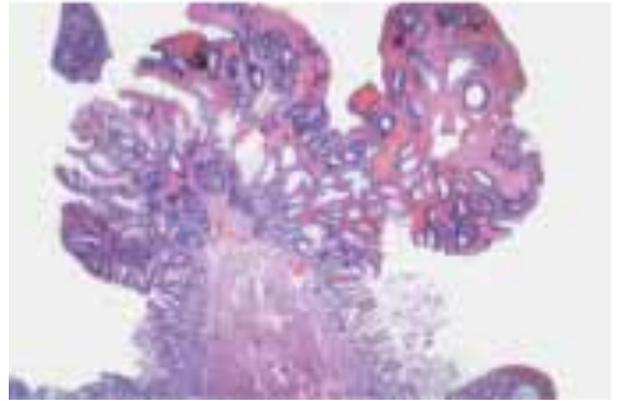
Les gènes principaux de susceptibilité de cette maladie sont essentiellement SMAD4 et BMPR1A mais une mutation germinale n'est pas toujours retrouvée. Il a été décrit une perte d'expression de SMAD4 en immunohistochimie uniquement dans les polypes des syndromes héréditaires. [37]



A



B

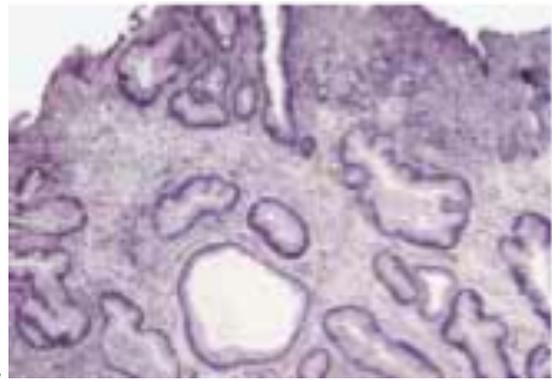


C

A, B, C Polypes juvéniles. L'architecture bizarre peut être ronde ou uniforme dans les polypes juvéniles sporadiques.



D



E

D, E. néoplasie intra-épithéliale d'un polype juvénile.

(Iconographie provenant de l'ouvrage « Pathology & genetics tumours of the digestive system » de l'OMS version 2000 pour B,C,D,E et de wikipedia pour A)

- Le syndrome de Peutz-Jeghers

Le syndrome de Peutz-Jeghers est un syndrome autosomique dominant associant une pigmentation cutéano-muqueuse et une polypose hamartomateuse avec atteinte préférentielle de l'intestin grêle. A cela s'associe un risque non négligeable de cancers extra digestifs de types ovarien, utérin, du col, des testicules, du pancréas et des poumons.

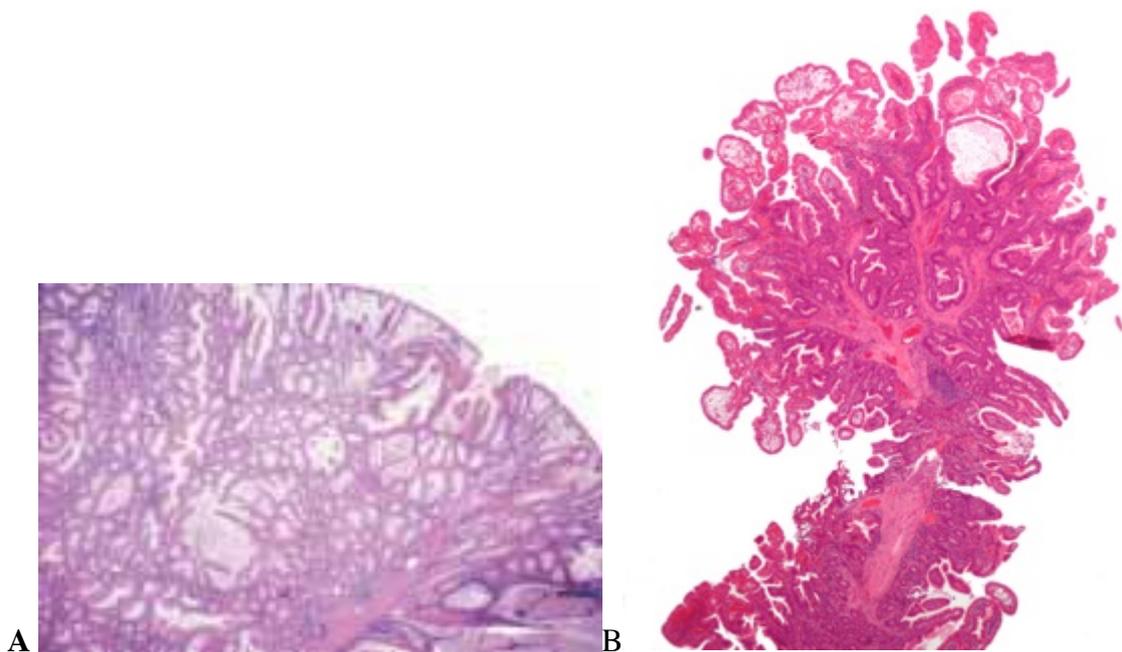
La prévalence est estimée de 1/50 000 à 1/200 000 naissances.

Le risque d'évolution vers un carcinome est faible.

Macroscopiquement Les polypes sont souvent volumineux, et peuvent être responsables d'invagination. La musculaire muqueuse est ramifiée et sépare des lobules de muqueuse hyperplasique, avec des glandes allongées, hypersécrétantes et parfois kystiques.

Une mutation germinale du gène LKB1 (STK11) est observée dans environ 50 % des cas.

Le diagnostic de polype de Peutz-Jeghers est un diagnostic purement anatomopathologique, avec un aspect morphologique identique entre polype sporadique et syndrome de Peutz-Jeghers. [33]



A, B Polypes coliques de Peutz-Jeghers.

(Iconographie provenant de l'ouvrage « Pathology & genetics tumours of the digestive system » de l'OMS version 2000 pour A et de wikipedia pour B)

- Le syndrome de Cowden

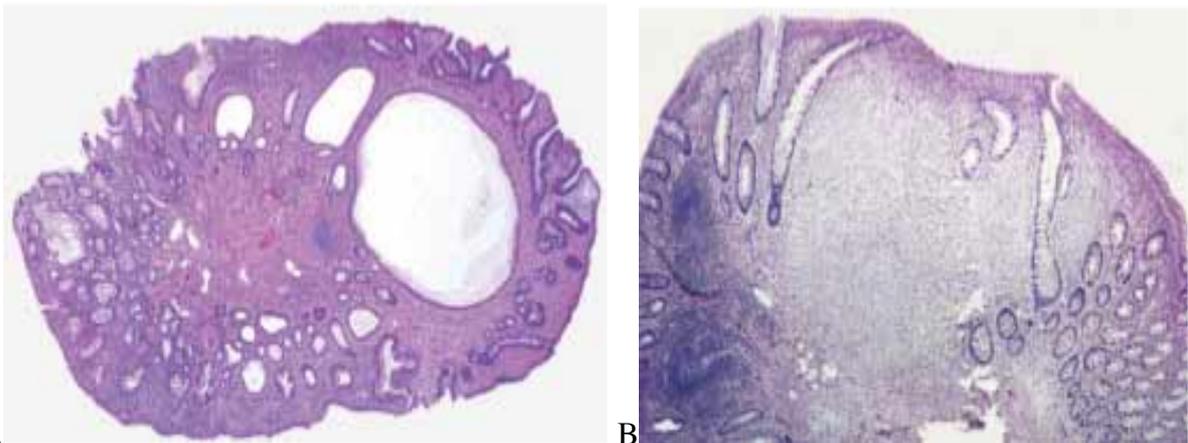
Le syndrome de Cowden est une maladie de transmission autosomique dominante, secondaire à une mutation germinale du gène PTEN.

Elle se caractérise par une association de tumeurs bénignes intestinales et extra-intestinales et de cancers du type carcinome épithélial de la thyroïde et des poumons.

Une seule étude a estimée sa prévalence à 1 sur 1 million de personne. [38]

Macroscopiquement les polypes du tube digestif sont difficiles à typer et d'aspect variable, souvent de petite taille, nodulaire, souvent hamartomateux (polype juvénile ou inflammatoire), et parfois adénomateux.

Histologiquement ils se résument parfois seulement à une prolifération anormale de fibroblastes ou myofibroblastes dans le chorion.



A, B. Polypes colique dans le syndrome de Cowden. Distorsion glandulaire et prolifération fibreuse dans la lamina propria.

(Iconographie provenant de l'ouvrage « Pathology & genetics tumours of the digestive system » de l'OMS version 2000)

- Le syndrome de polypose hyperplasique ou « serrated polyposis »

Ce syndrome est un groupe hétérogène de lésions qui se caractérisent morphologiquement par une architecture festonnée.

Macroscopiquement ce sont des adénomes festonnés typiquement plans mais aussi des polypes mixtes (hyperplasique et adénomateux). Ils incluent le polype hyperplasique, l'adénome/polype sessile festonné et l'adénome festonné traditionnel (déjà décrit dans le chapitre « I.2.2.3. Les polypes festonnés »).

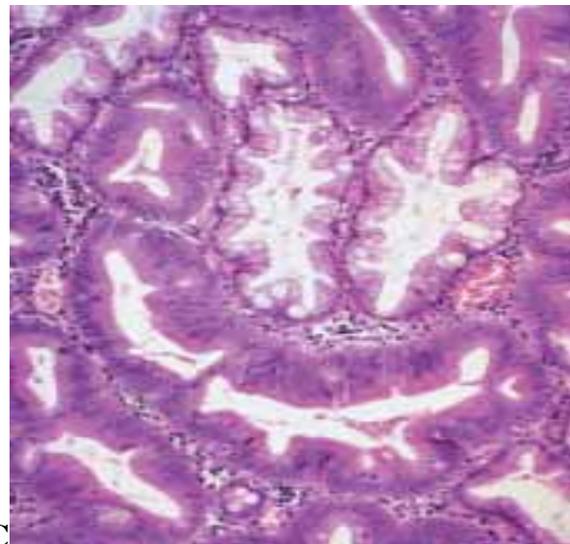
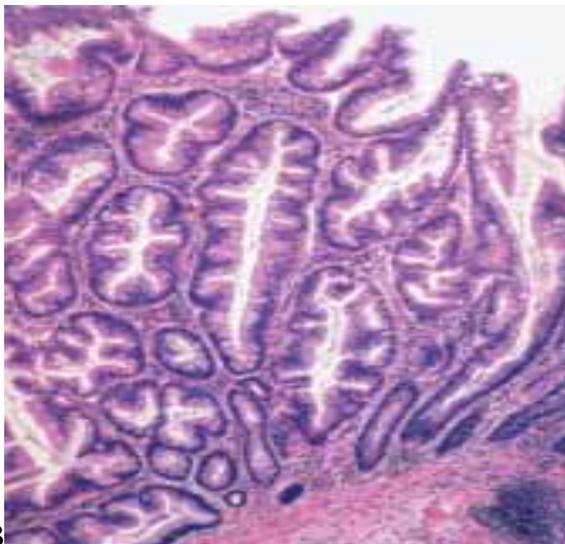
Le gène de prédisposition des formes familiales n'a pas encore été trouvé.

D'un point de vue moléculaire, ces polypes présentent souvent un phénotype de

méthylation (CIMP+) extensif atteignant plusieurs gènes (MLH1, MGMT, P16) et une mutation du gène BRAF. L'existence d'une instabilité des microsatellites secondaire à la méthylation du promoteur du gène MLH1 ne doit donc pas faire évoquer à tort un syndrome de Lynch qui est le principal diagnostic différentiel.



A. Immunohistochimie du gène MLH1 dans un polype mixte hyperplasique /adénome dans un contexte de polypose hyperplasique. Expression normale à droite et diminuée au niveau des glandes en néoplasie intra-épithéliale à gauche.



B Adénome festonné chez un patient atteint de polypose hyperplasique et **C** polype mixte hyperplasique/ adénome chez un patient atteint de polypose hyperplasique.

(Iconographie provenant de l'ouvrage « Pathology & genetics tumours of the digestive system » de l'OMS version 2000)

I.3. Le dépistage et la prise en charge du cancer colorectal

I.3.1. Le dépistage :

Le bénéfice du diagnostic précoce s'avère particulièrement important pour le cancer colorectal. En effet, lorsque ce cancer est détecté à un stade précoce (localisé) le taux de survie à 5 ans après le diagnostic dépasse alors 89,9 % [22]

I.3.1.1. Modalité de dépistage

Depuis la fin de l'année 2009, l'ensemble des régions françaises font partie du plan de dépistage des lésions colorectales. Initialement les essais avaient été faits sur 23 départements français pilotes de 2002 à 2007.

Ce dépistage est basé sur la détection du sang dans les selles chez des patients qui sont par définition asymptomatiques. La population cible concerne les patients à risque moyen, c'est à dire les hommes et les femmes âgés de 50 à 74 sans symptôme apparent ni histoire familiale ou personnelle d'adénome ou de cancer colorectal.

Cette tranche d'âge est particulièrement ciblée car près de 95 % des cas de cancers colorectaux surviennent après l'âge de 50 ans. [3]

En pratique le test de recherche de sang occulte dans les selles est réalisé au Gaïac puis, en cas de positivité du test, il est complété par la réalisation d'une coloscopie.

Le test est à réaliser chez soi sur trois selles consécutives, il consiste à prélever, sur chaque selle, deux petits fragments à déposer sur une plaquette. La plaquette est ensuite envoyée au centre de lecture.

Les résultats de l'analyse sont transmis par le centre de lecture à la personne, à son médecin, ainsi qu'à la structure départementale en charge de l'organisation des dépistages, en vue de l'évaluation du programme.

En cas de test négatif, ce qui est le cas dans 97 à 98% des cas, le patient renouvellera l'opération deux ans plus tard sauf s'il présente des symptômes coliques pouvant faire suspecter un cancer et qui entraîneraient des examens complémentaires plus précoces.

Dans le cas où le test est positif, la personne est invitée à consulter son médecin traitant pour qu'il lui prescrive une coloscopie. Si la coloscopie est contre-indiquée, des techniques type video-capsule ou coloscopie virtuelle sont utilisées.

Dans ce cas le patient n'est plus éligible au programme de dépistage organisé et rentre

alors dans un cycle de surveillance individualisée.

I.3.1.2. Test immunologiques

Le test immunologique repose sur la détection de la présence d'hémoglobine humaine dans les selles grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux, spécifique de la partie globine de l'hémoglobine humaine. [39]

Les trois principaux tests immunologiques à lecture automatisée actuellement disponibles sont Magstream[®], OC Sensor[®] et FOB Gold[®].

Ces tests immunologiques permettraient de détecter 2 à 2,5 fois plus de cancers et 3 à 4 fois plus d'adénomes avancés que le test Hemoccult II[®] mais pour un nombre de coloscopies 2 à 4 fois plus important. A taux de positivité égal et donc pour le même nombre de coloscopies réalisées, les tests immunologiques permettent de détecter 1,2 à 1,3 fois plus de cancers et 1,5 à 2 fois plus d'adénomes avancés que le test Hemoccult II[®].

C'est pourquoi le seuil de positivité est un paramètre très important à définir. Si ce seuil est choisi bas, le nombre de cancers et de lésions pré cancéreuses seront plus fréquemment détectées à la coloscopie mais le nombre de patients qui auront une coloscopie pour rien augmentera aussi. Si le seuil est plus haut la sensibilité du test sera moins bonne mais sa spécificité meilleure et donc moins de patients sains auront une coloscopie.

De même, le choix entre un seul ou deux prélèvements dépend du seuil de positivité choisi. En adaptant le seuil aux modalités d'utilisation, un prélèvement unique pourrait suffire à atteindre la performance de deux prélèvements, à la condition de choisir un seuil de positivité inférieur.

L'évaluation indirecte, en population générale, des trois tests ne retrouve pas de différence significative entre eux.

L'INCa conclut que «Les tests immunologiques ont prouvé leur supériorité clinique comparativement au test Hemoccult II[®]. Parmi les tests disponibles, le choix d'un test immunologique donné dépend de considérations cliniques, techniques et financières »

L'INCa s'oriente vers un prélèvement unique avec un seuil de détection adapté ce qui simplifierait les manipulations pour le patient et coûterait moins cher.

L'apparition de ces tests immunologiques sera progressive et devrait débiter dans le courant de l'année 2013 afin de remplacer le test Hemoccult II[®].

I.3.2. Indications coloscopiques et prise en charge des lésions pré cancéreuses et cancéreuses

I.3.2.1. Définition de la population à risque de cancer colorectal

La population est classée en risque moyen, risque élevé et risque très élevé de cancer colorectal. [40]

- Le risque moyen correspond au risque moyen de la population dans son ensemble et comprend les patients de plus de 50 ans sans symptôme apparent ni histoire familiale ou personnelle d'adénome ou de cancer colorectal.

- Le risque élevé comprend :

- les patients ayant des antécédents personnels d'adénome ou de cancer colorectal.
- Les patients ayant un parent au 1er degré de moins de 60 ans ou plusieurs parents au 1er degré, atteints d'un cancer colorectal ou d'un adénome avancé (taille ≥ 1 cm, contingent villositaire (> 25 % de l'adénome), ou la présence de lésion de dysplasie de haut grade ou de carcinome in situ (catégorie 4.1 ou 4.2 de la classification de Vienne)).
- Les patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), rectocolite ulcéro-hémorragique (RCH) et maladie de Crohn, en cas de pancolite d'évolution prolongée.
- Et enfin les patients atteints d'acromégalie.

- Le risque très élevé correspond aux patients appartenant à une famille atteinte de cancers à transmission héréditaire : la polypose adénomateuse familiale (PAF), les cancers héréditaires sans polypose (Syndrome de Lynch ou HNPCC), et autres polyposes avec risque de cancer colorectal (juvénile, Peutz-Jeghers, Cowden...).

I.3.2.2. Indication d'une coloscopie basse chez les patients à risque moyen de cancer colorectal

- Une coloscopie totale est recommandée d'emblée en cas de survenue de symptômes digestifs isolés de type diarrhée, douleurs abdominales ou constipation chez les patients de plus de 50ans et après traitement symptomatique inefficace chez les moins de 50ans.
- En présence de rectorragies chroniques ou aiguës abondantes une coloscopie totale est recommandée : en cas de rectorragie chronique (itérative, rouge foncé, quel que soit l'âge du patient), en cas de rectorragie chronique isolée rouge vif, après 50 ans et en cas de rectorragie aiguë abondante, dès que l'état clinique du patient le permet .
- Une coloscopie totale est recommandée en cas d'endocardite à *Streptococcus bovis* ou du groupe D.
- Les biopsies coliques et iléales sont indiquées lorsque l'aspect macroscopique est normal en cas de diarrhées chroniques pour rechercher une infection opportuniste chez les sujets immunodéprimés, une colite microscopique chez les sujets non immunodéprimés ou à la recherche de MICI.

I.3.2.3. Indication et modalités de l'endoscopie digestive basse pour la surveillance des personnes à risque élevé et très élevé de cancer colorectal.

- Dans la surveillance des maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn et RCH), il est recommandé dans les cas de pancolite évoluant depuis plus de 10 ans, et en cas de colite gauche après 15 ans d'évolution de faire une coloscopie totale avec biopsies (tous les 10 cm, au minimum 30 prélèvements), au rythme d'une coloscopie totale tous les 2-3 ans.
- Une coloscopie de détection est recommandée en cas d'antécédent familial au 1er degré d'adénome ou d'adénocarcinome survenu avant 60 ans. Il est recommandé de débiter la surveillance à l'âge de 45 ans ou 5 ans avant l'âge du diagnostic de l'adénome ou de l'adénocarcinome chez le cas index. Après 3 coloscopies normales espacées chacune de 5 ans, la surveillance peut être espacée
- Pour les membres d'une famille d'un sujet atteint de PAF, qui sont eux même porteurs de la mutation, ou pour lesquels il n'a pas été possible d'affirmer qu'ils n'en avaient pas hérité, la surveillance s'effectue par rectosigmoïdoscopie souple, à partir de l'âge de 10-12 ans, sur un rythme annuel. En cas de colectomie avec anastomose iléo-

rectale il est recommandé de maintenir une surveillance du rectum restant, par rectosigmoïdoscopie souple également sur un rythme annuel.

- Dans le cas du Syndrome Lynch ou HNPCC, les membres d'une famille porteurs de la mutation ou pour lesquels il n'a pas été possible d'affirmer qu'ils n'en avaient pas hérité, doivent avoir une coloscopie totale à partir de 20-25 ans et tous les 2 ans.

- Dans le cas de la polypose juvénile, les membres de la famille d'un sujet atteint doivent avoir une coloscopie totale dès l'âge de 10-15 ans, ou plus tôt en cas de symptômes. La surveillance ultérieure sera d'une coloscopie tous les 3 ans. Le rythme de la surveillance par coloscopie est identique chez le sujet atteint par la polypose juvénile.

- En cas de syndrome de Peutz-Jeghers dans la famille et en l'absence de symptômes, la surveillance par coloscopie totale est recommandée à partir de 18 ans, tous les 2-3 ans. Le rythme de la surveillance par coloscopie sera identique chez le sujet atteint par un syndrome de Peutz-Jeghers.

I.3.2.4. Indication et modalités de l'endoscopie digestive basse pour la surveillance des sujets après exérèse d'un ou plusieurs polypes colorectaux.

Après exérèse d'un ou plusieurs polypes colorectaux, les patients sont considérés comme à risque élevé de cancer colorectal.

- S'il s'agissait d'un cancer colorectal, et que la coloscopie avant l'intervention n'a pas été complète alors une coloscopie de contrôle est recommandée dans les 6 mois puis à 2-3 ans, puis à 5 ans.

Par contre si la coloscopie avant l'intervention a été complète, une coloscopie de contrôle est recommandée à 2-3 ans, puis à 5 ans.

Après 3 coloscopies normales, le rythme de surveillance peut être espacé.

- S'il s'agissait d'un polype hyperplasique, une coloscopie de contrôle à 5 ans est indiquée si le polype mesurait plus d'1cm, ou si leur nombre était supérieur à 5 ou si la localisation était sur le colon proximal dans un contexte d'antécédent familial de polypose hyperplasique. Il est préconisé d'effectuer un contrôle à 10 ans si le premier est normal.

- S'il s'agissait d'un adénome, un contrôle endoscopique est indiqué à 3 mois dans le cas où la résection aurait été partielle quelque soit la nature de l'adénome.

Dans les cas où la résection est complète, le contrôle endoscopique est préconisé à

3 ans pour les adénomes avancés, les adénomes plus nombreux que 3, pour les patients avec un antécédent familial de cancer colorectal, et pour les adénomes « transformés » de catégorie 4.3, 4.4 et 5 de la classification de Vienne modifiée.

Si une colectomie complémentaire n'est pas réalisée pour un adénome de catégorie 5 de Vienne (pT1 OMS) alors une coloscopie à 3 mois puis à 3 ans est recommandée.

Le contrôle endoscopique est préconisé à 5 ans dans tous les autres cas et la surveillance des adénomes plans et des adénomes festonnés ne diffère pas de celle des adénomes en dysplasie de bas grade ou des adénomes avancés.

Une étude américaine datant de 1993 portant sur 1418 patients a montré qu'une coloscopie avec polypectomie effectuée tous les 3 ans était aussi efficace qu'une surveillance annuelle chez des patients aux antécédents de polypes colorectaux. [41] [42]

I.3.2.5. Les grandes ligne du traitement du cancer colorectal [43]

La stratégie de prise en charge d'un adénocarcinome colorectal sera définie en accord avec le patient lors d'une réunion de comité pluridisciplinaire (RCP). Les différents éléments de la prise en charge du patient seront consignés dans le programme personnalisé de soin (PPS).

Les options thérapeutiques seront définies en fonction du stade de la maladie et de la localisation. *(Tiré du guide ALD HAS 2012)*

- Localisation colique et du 1/3 supérieur du rectum :

Le traitement de référence est la colectomie par chirurgie ouverte ou par laparoscopie.

Pour les stades I (T1-T2 N0 M0), la chirurgie seule est recommandée, en dehors des cas où le traitement endoscopique a été jugé suffisant après avis d'une RCP.

Pour les stades II (T3-T4 N0 M0) et en l'absence de facteurs de risque de récurrence, le traitement est uniquement chirurgical. En présence de facteurs de risque, le traitement reste la chirurgie mais le rapport bénéfice-risque d'une chimiothérapie adjuvante (gain de 3 % de survie à 5 ans) sera discuté en RCP et avec le patient.

Pour les stades III (tous T N1-N2 M0) traitement par chirurgie et chimiothérapie adjuvante dans un délai de 8 semaines et durant 6 mois après la chirurgie.

Pour les stades IV (stade métastatique), la prise en charge de ces patients est discutée au cas par cas en RCP qui prendra en compte le caractère symptomatique ou non de la tumeur primitive ainsi que le caractère résécable ou non résécable des métastases. En l'absence de contre-indication, la plupart des patients se voient proposer une chimiothérapie, la chirurgie est rediscutée en cas de réponse.

- Localisation aux 2/3 inférieurs du rectum :

Pour les stades 0 (Tis), seule la chirurgie est recommandée en dehors des cas où le traitement endoscopique a été jugé suffisant après avis d'une RCP.

Pour les stades I (T1-2 N0 M0), le traitement chirurgical est la référence. Le traitement local incluant la résection par voie trans-anales ou la radiothérapie exclusive, ne peut être envisagé que dans le cadre d'un essai thérapeutique.

Pour les stades II et III (T3, N0, M0 et T1 à T3N+ résécables), le traitement est la radiothérapie ou idéalement une radio-chimiothérapie suivie d'une chirurgie (résection antérieure du rectum avec exérèse totale du méso rectum).

Pour les stade II et III (tumeurs T4, M0 dont la résection R0 est incertaine), le traitement premier est la Radio-chimiothérapie préopératoire puis réévaluation par imagerie pour discussion en RCP du type d'exérèse à envisager. La chimiothérapie adjuvante est discutée en RCP.

Pour les stade IV (stade métastatique), la prise en charge est identique aux cancers coliques, c'est à dire un traitement discuté au cas par cas en RCP. Son choix prendra en compte le caractère symptomatique ou non de la tumeur primitive ainsi que le caractère résécable ou non résécable des métastases. La grande majorité de ces patients recevront une chimiothérapie.

II. Tomographie par émission de positons

La réalisation d'un examen TEP résulte d'un ensemble d'opérations, depuis la production de l'isotope, la synthèse de la molécule qui est dans notre cas le ^{18}F Fluoro-2-désoxy-D-glucose (^{18}FDG), l'injection du traceur radioactif, la détection des rayonnements, la reconstruction tomographique, et enfin l'ensemble de corrections appliquées afin d'obtenir une image représentative de la distribution du traceur au sein du patient.

II.1. Bases de la physique nucléaire

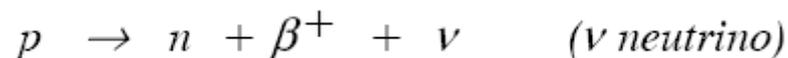
II.1.1. Emetteurs de positons et désintégration β^+

Ce sont les fondements même de cet examen, comme tous les examens de médecine nucléaire, la tomographie nécessite au préalable une injection d'un traceur radioactif, traceur qui doit avoir la particularité de se désintégrer en émettant un β^+ . [44]

Ce traceur est constitué d'un vecteur et d'un isotope radioactif. Dans notre cas le traceur est du ^{18}FDG , le vecteur est le FDG et l'isotope du Fluor 18.

La désintégration β^+ survient pour des isotopes caractérisés par un excès de charge positive dans leurs noyaux. Ils se désintègrent vers un état stable, par une transformation d'un proton en un neutron qui conduit à l'émission d'un neutrino et d'un positon.

Figure 4 : La désintégration β^+

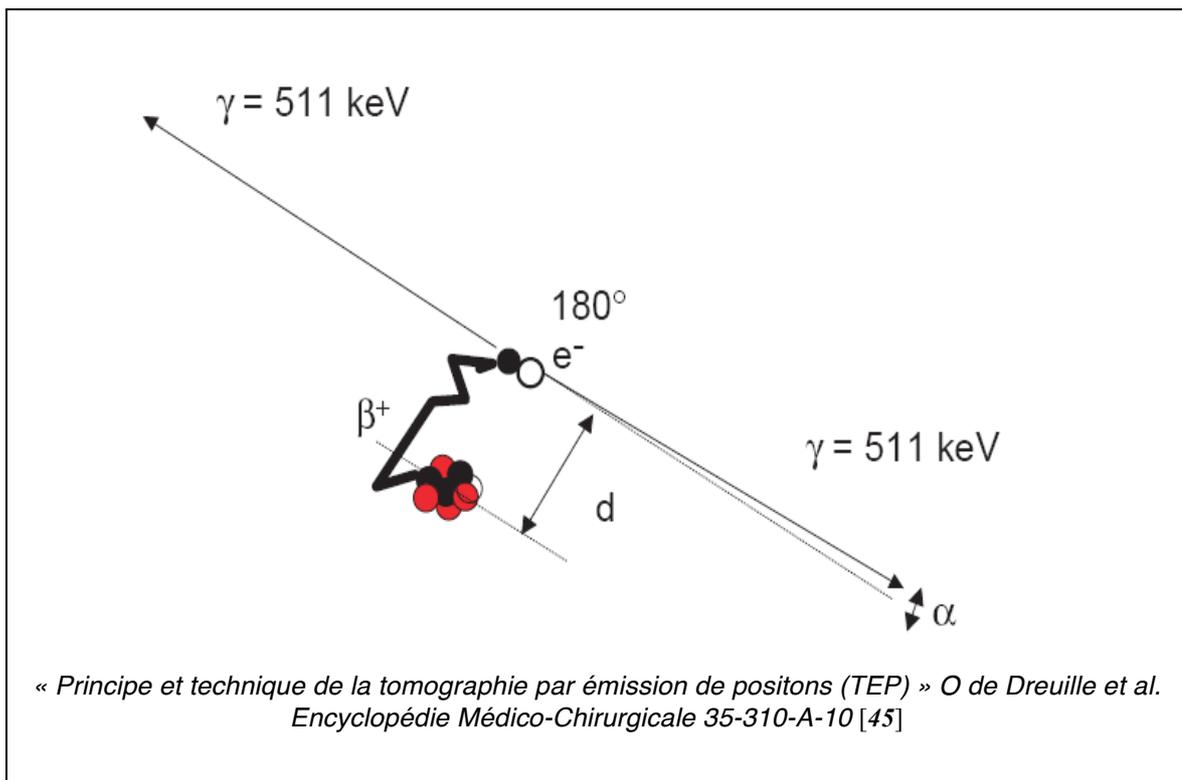


Chapitre 1 physique nucléaire de A. de Chateau-Thierry
Institut national des sciences et techniques nucléaires, Saclay (France) [44]

Le positon est de masse égale à celle d'un électron mais de charge opposée. Une fois émis, le positon parcourt quelques millimètres dans les tissus le temps de perdre toute son énergie cinétique.

Quand le positon est arrêté, il interagit avec un électron du milieu, ce qui conduit à une réaction d'annihilation au cours de laquelle la masse des deux particules se transforme en deux photons gamma de 511 keV, émis en coïncidence dans des directions opposées, quasiment à 180° [45]. Ce sont ces photons que les cameras détectent.

Figure 5 : Annihilation du β^+ en 2 photons de 511 keV



Les isotopes émetteurs de β^+ sont au nombre de 5. Quatre d'entre eux sont utilisés mais seulement le ^{18}F (fluor 18) est utilisé en routine clinique grâce à sa demi vie (sa période) qui est de 110 min ou plus précisément de 109,8 min et qui permet donc son transport. Les autres sont utilisés en recherche clinique.

De plus, le bon rendement de marquage et la facilité à le substituer à un groupement hydroxyle (OH) assurent au ^{18}F une utilisation privilégiée.

Les autres isotopes sont l'oxygène 15 (^{15}O), l'azote 13 (^{13}N) et le carbone 11 (^{11}C). Ils sont utilisés uniquement en recherche car leurs courtes périodes respectives de 2, 10 et 20 min les oblige à être utilisés sur le site de production et donc de posséder un cyclotron.

Le cinquième isotope est le Brome 76 (^{76}Br), il est caractérisé par une période de 16 heures, mais également par une énergie d'émission des positons élevée ($E_{\beta^+ \text{max}}=3,98\text{MeV}$). La combinaison de ces deux phénomènes entraînerait une majoration des doses reçues par le patient si on l'utilisait.

Tableau 6 : Principales caractéristiques des émetteurs β^+

Isotopes	^{11}C	^{13}N	^{15}O	^{18}F	^{76}Br
Énergie cinétique maximale des β^+ (MeV)	0,98	1,19	1,72	0,63	3,98
Énergie cinétique la plus probable des β^+ (MeV)	0,39	0,49	0,73	0,25	1,2
Libre parcours maximal dans l'eau (mm)	3,9	5	7,9	2,3	20
Libre parcours moyen dans l'eau (mm)	1,1	1,5	2,7	0,6	5
Période des radioéléments (min)	20,4	10,0	2,1	109,8	972

II.1.2. Le 18 Fluoro-2-désoxy-D-glucose (^{18}FDG)

II.1.2.1. Production du fluor 18 (^{18}F) :

La production du ^{18}F se fait grâce à un cyclotron. Plusieurs réaction nucléaires permettent d'obtenir du ^{18}F , mais la plus fréquente reste $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$.

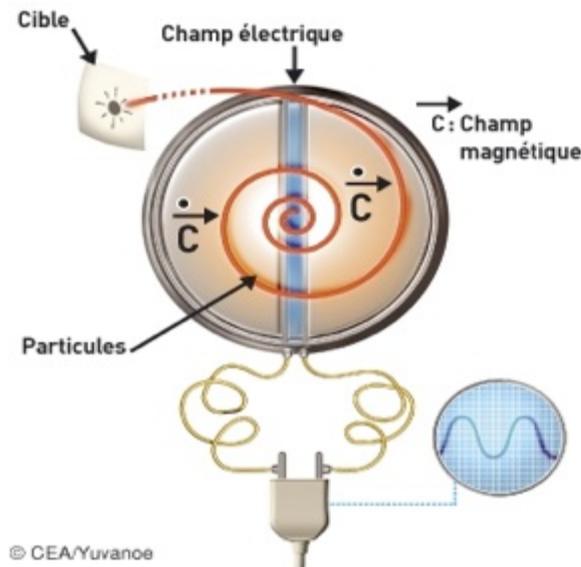
Le cyclotron utilise l'action combinée d'un champ magnétique et d'un champ électrique pour accélérer en spirale une particule, généralement un proton, et la projeter à grande vitesse sur une cible. Dans notre cas la cible est constituée d'eau enrichie en oxygène 18, isotope stable mais rare, qui va être bombardée par un proton. [46]

Puis le ^{18}F est séparé de H_2^{18}O par passage à travers un échangeur anionique en utilisant du carbonate d'ammonium comme éluant.

Le ^{18}F est ainsi obtenu avec une forte activité spécifique (*Cf lexique*). Une irradiation d'une heure avec 20 μA de protons de 16 MeV permet, selon le volume de la cible

d'eau enrichie, une production d'au moins 1 Ci de ^{18}F . [47]

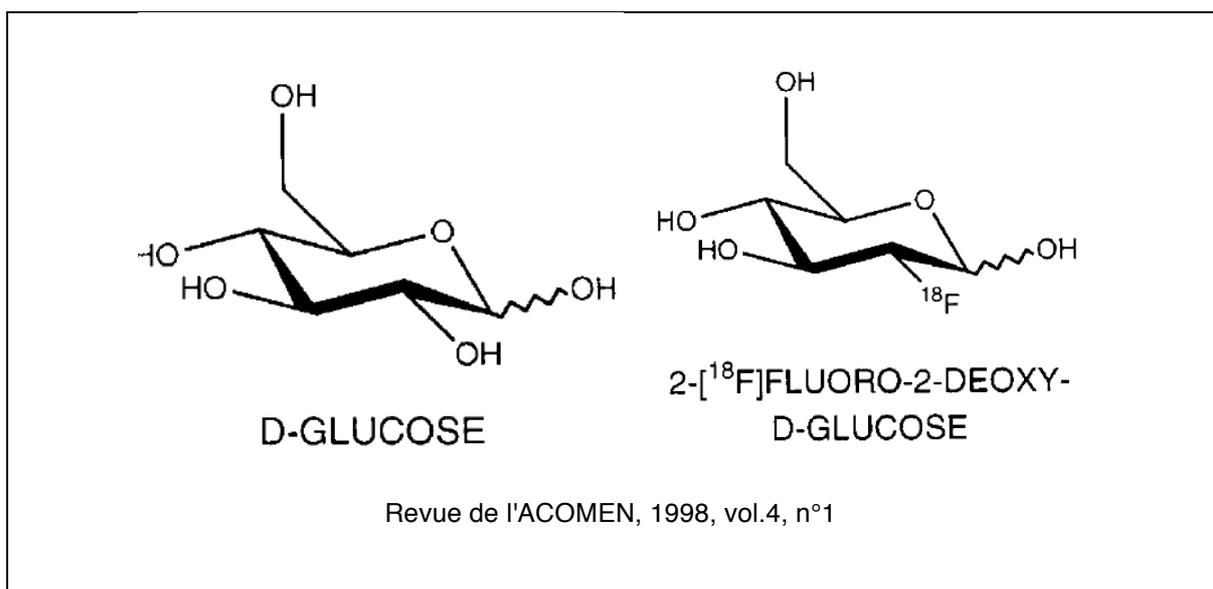
Figure 6 : Principe du cyclotron



II.1.2.2. Production du ^{18}F FDG :

La production du ^{18}F FDG consiste à mettre sur la position 2 de la molécule de D-Glucose l'atome de fluor radioactif qui est activé par un catalyseur et va prendre la place d'un groupe triflate. Lors de la synthèse, les groupes hydroxyles des autres positions seront masqués et protégés par un groupe acétyle pour ne pas rentrer en compétition. [46] [47]

Figure 7 : Molécule de ^{18}F FDG



La méthode classique est appelé synthèse nucléophile (*Cflexique*) et a été développée

par l'équipe de Hamacher en 1987. Depuis, de petites modifications ont été apportées mais le principe reste toujours le même.

La demande accrue et la nécessité de radioprotection, ont amené à une automatisation de la production du ^{18}F FDG, et ce d'autant plus que la synthèse du ^{18}F FDG a pu être bien codifiée.

Après production, il existe de nombreux contrôles qualité visant à vérifier les puretés chimique, radiochimique, radio nucléidique et la qualité pharmaceutique. Par contre les contrôles de stérilité ne sont obtenus qu'après utilisation du produit, du fait de sa période de 110 min.

L'usage médical nécessite des énergies et des intensités plus faibles que pour la physique nucléaire, ce qui a permis de limiter la taille des cyclotrons médicaux. Pour la production du ^{18}F un faisceau de 50 - 70 μA de protons de 10 à 16 MeV est suffisant et peut s'obtenir avec un rayon d'accélération de 30 cm, dans un champ magnétique modéré. [47]

II.1.2.3. Métabolisme du ^{18}F FDG et avidité des cellules tumorales

Le FDG est un analogue du 2-déoxy-glucose qui pénètre à l'intérieur de la cellule par diffusion facilitée grâce à un transporteur trans-membranaire appelé GLUT tout comme le glucose.

Une fois à l'intérieur de la cellule, contrairement au glucose, il est phosphorylé en position 6 par une hexokinase pour devenir du 18-fluoro-2-DG-6-phosphate (*Cf schéma*). Celui-ci, reste stocké dans la cellule car il n'est ni métabolisé ni déphosphorylé. Ceci permet de repérer les cellules qui en stockent le plus et notamment les cellules tumorales. Les cellules cancéreuses ont comme principale caractéristique une hyperconsommation de glucose par glycolyse, au détriment de la voie oxydative. [48] [49]

En effet elles surexpriment les transporteurs GLUT 1 et 4 et augmentent leurs capacités de transport membranaire de glucose, mais en plus elles augmentent aussi l'activité des principales enzymes qui contrôlent la glycolyse. [50]

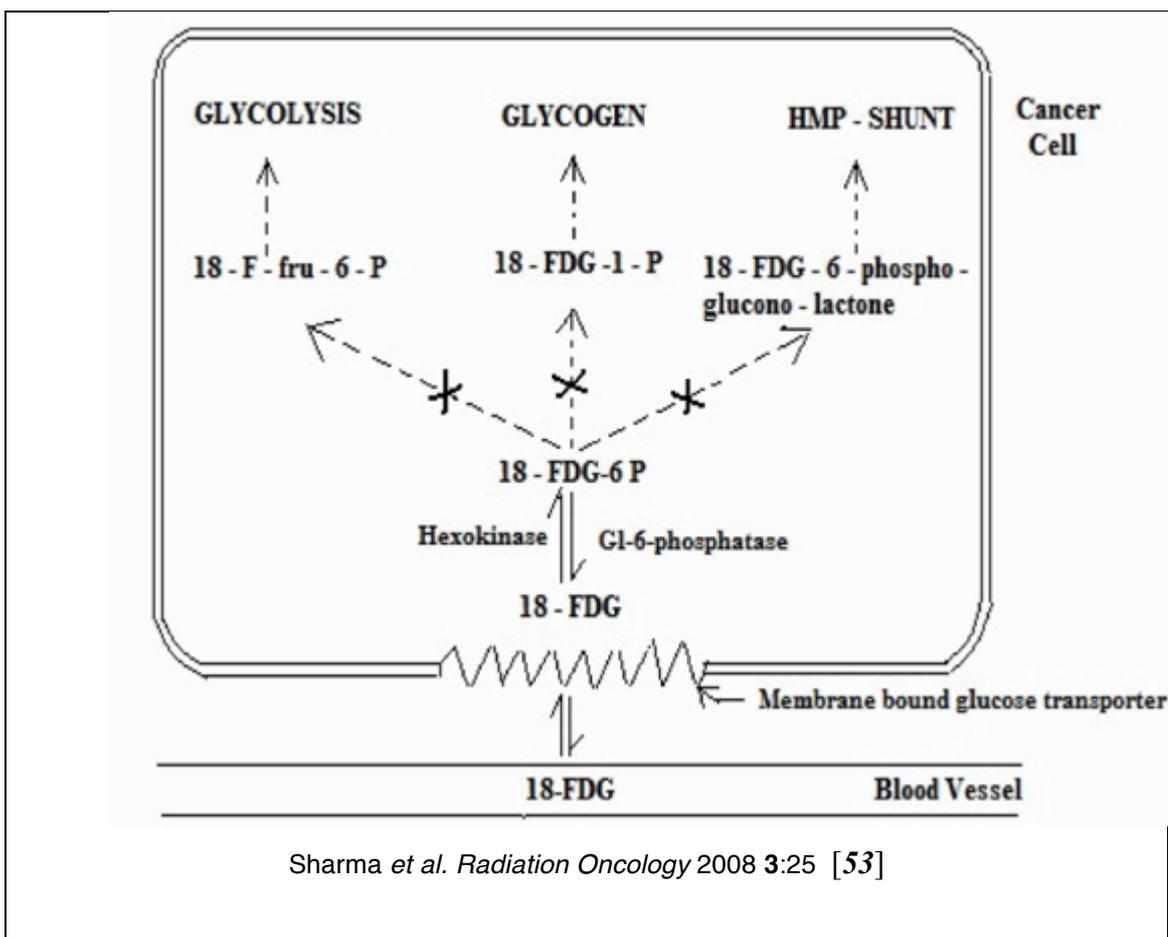
Cette augmentation de la consommation locale de glucose dans un tissu néoplasique est d'autant plus marquée que les cellules tumorales se multiplient plus rapidement que les cellules normales. Cependant elle est variable selon le type histologique de la tumeur et son degré de différenciation, ce qui explique les variations

d'intensité de fixation que l'on peut retrouver entre deux tumeurs de même taille mais de type différent.

En plus du nombre de transporteurs, rentre en jeu le degré d'hypoxie qui impacte sur le nombre de vaisseaux sanguins, l'importance de la réaction inflammatoire péri-tumorale qui est responsable d'une augmentation de la vascularisation locale et la glycémie qui régule le nombre de transporteurs exprimés par les cellules. [51]

Cependant il existe quelques différences entre le FDG et le glucose. Le FDG ne présente pas exactement le même métabolisme que le glucose, la preuve en est son excrétion urinaire. Le FDG serait parfois transporté de façon plus facile que le glucose à travers la membrane cellulaire mais il serait moins facilement phosphorylé que le glucose une fois dans la cellule. [52]

Figure 8 : Métabolisme du FDG dans la cellule



II.1.2.4. Répartition physiologique du ¹⁸FDG

Comme énoncé dans le paragraphe précédent, le FDG est stocké par les cellules de manière physiologique. La quantité de FDG stocké dépendra de plusieurs paramètres dont le nombre de transporteurs. Ceux-ci reflètent indirectement l'activité de la cellule, car plus la cellule a besoin de « sucre » pour obtenir de l'énergie plus son nombre de récepteurs membranaires augmentera.

Certains organes sont donc plus fixants car leur métabolisme nécessite de consommer plus de « glucose », comme par exemple le cœur, le foie, la rate et le cerveau.

A coté de cela les fixations musculaires sont expliquées par des artéfacts de sollicitation des muscles (mouvements pendant la phase de diffusion du FDG dans l'organisme, ou activité musculaire intense récente).

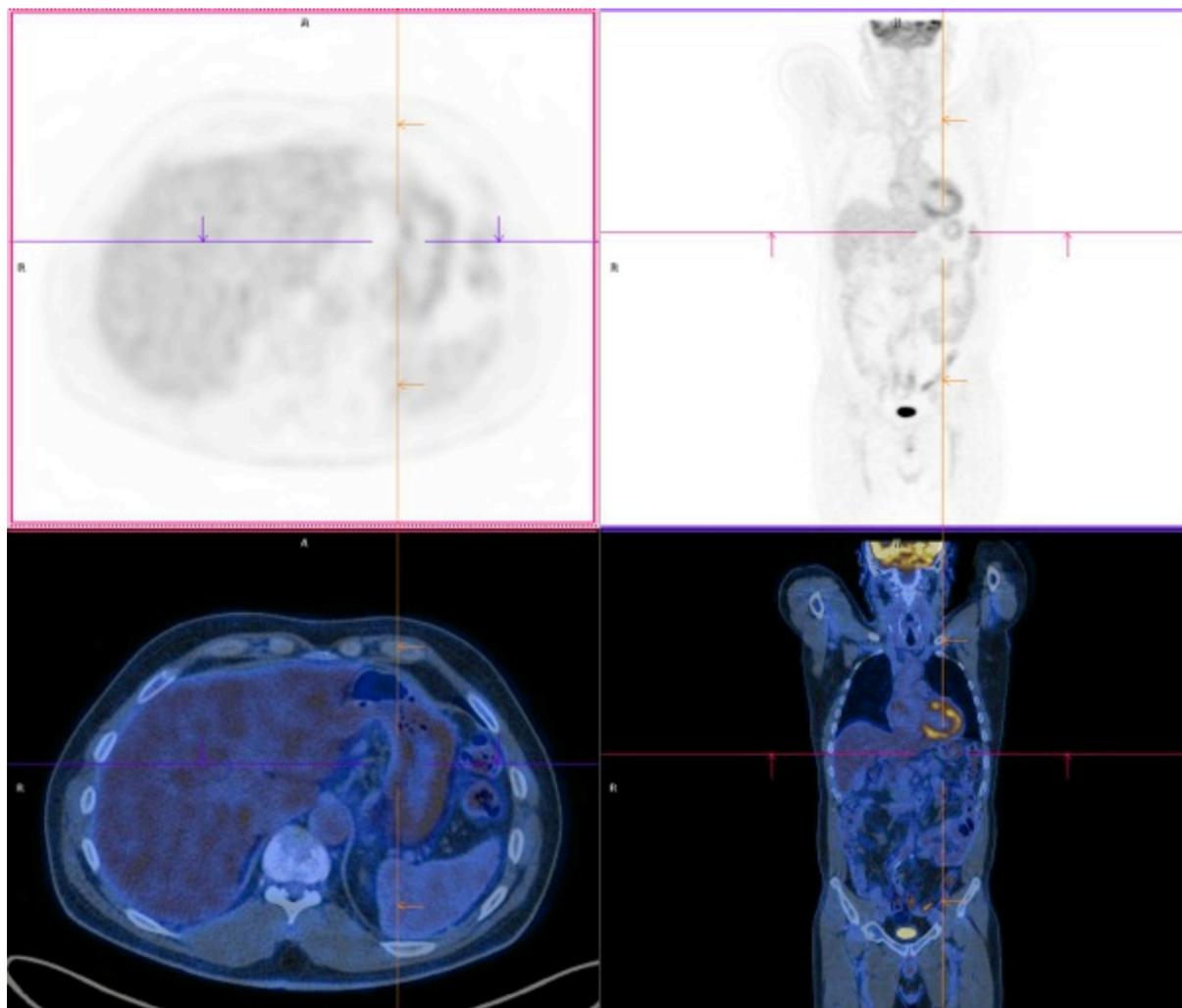
Chez les enfants et les adultes jeunes, mais aussi de temps en temps chez l'adulte plus âgé, une fixation peut être observée au niveau de la graisse brune. Sa répartition est souvent typique, de part et d'autre de la colonne vertébrale, dans le médiastin, dans les aires cervicales, et sus claviculaires, le plus souvent bilatérale et symétrique.

Les anses digestives et le colon peuvent être plus ou moins fixants selon le taux de glycémie du patient, le délai entre le dernier repas et l'examen, et la prise de Metformine[®], raisons pour lesquelles les patients doivent être à jeun depuis plus de 6h selon les recommandations européennes. En pratique, en France, le jeûne respecté est de minimum 4h.

Lorsqu'un patient est diabétique de type II et qu'il est traité par Metformine[®], la prise de Metformine[®] est responsable d'une surexpression du transporteur GLUT4 au niveau des cellules coliques et va entraîner une image de fixation intense et diffuse du cadre colique voire des anses grêles, ce qui limite l'interprétation en augmentant le risque de faux positifs et négatifs. [54] [55] [56]

Enfin, les reins et les voies urinaires fixent de façon importante et précoce le FDG pour la raison simple que le FDG circulant, n'est pas totalement réabsorbé par le tubule rénal contrairement au glucose. [57]

Figure 9 : Répartition physiologique du FDG



Images provenant du service de médecine nucléaire du CHU de Poitiers

II.2. Principe de fonctionnement d'un Tomographe à émission de positons

Le principe de base de la tomographie à émission de position est la détection des photons de 511Kev émis en coïncidences lors de l'annihilation d'un β^+ avec un électron du milieu chargé négativement.

II.2.1. La détection en coïncidence :

Le tomographe se constitue d'une couronne de détecteurs qui sont eux même constitués d'un cristal scintillant et de photomultiplicateurs. Le cristal scintille pour chaque photon dont l'énergie vaut 511 keV. [58]

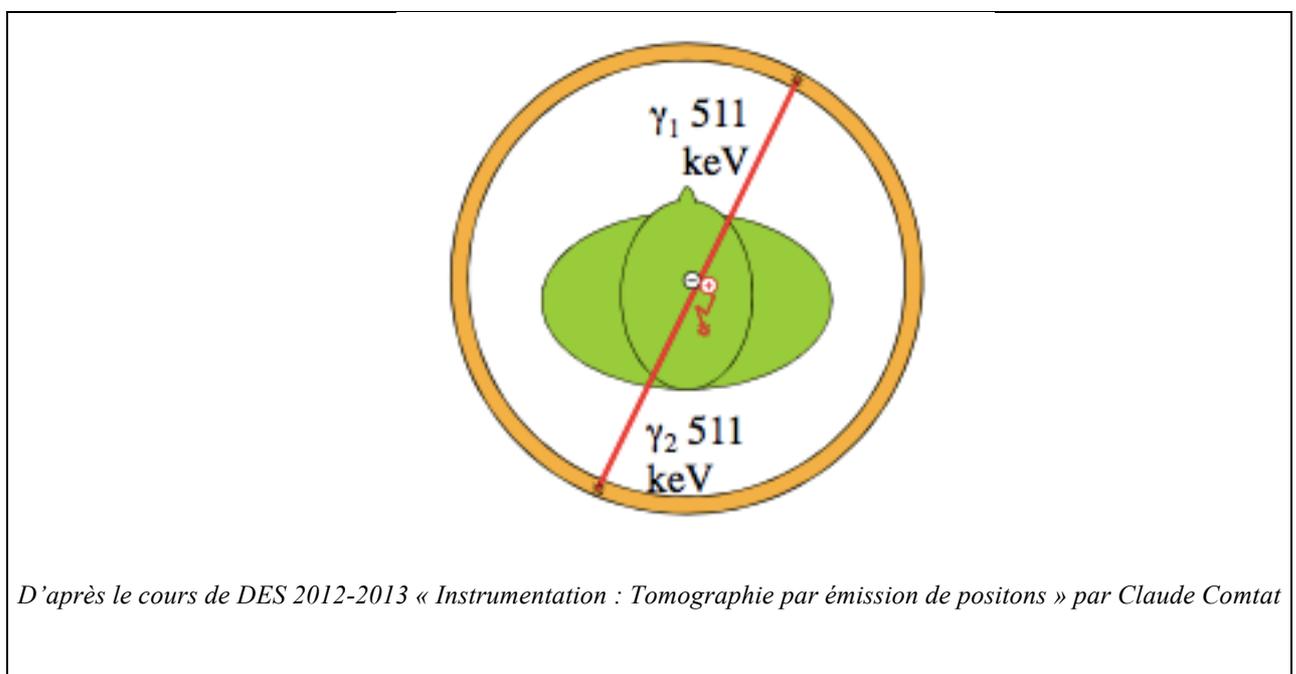
Il faut que la lumière émise soit intense durant une courte durée afin de raccourcir la

fenêtre temporelle et limiter le temps où le détecteur est « aveugle » aux photons qui arrivent, on appelle cela le temps mort.

C'est la nature du cristal détecteur qui module ces paramètres. Le cristal le plus anciennement utilisé est le BGO (germanate de bismuth), les autres sont LSO (orthosilicate de lutétium), GSO (orthosilicate de gadolinium), YSO (oxyorthosilicate d'yttrium) couplé dans des proportions variables au LSO (orthosilicate de lutétium) pour donner du LYSO. Les TEP-TDM Philips® utilisent le GSO et le LYSO. [45]

(Cf figure 3 en annexes « les caractéristiques des différents cristaux »)

Figure 10 : Détection en coïncidence de 2 photons de 511 KeV



La scintillation est ensuite amplifiée et transformée en impulsion électrique par un ou plusieurs photomultiplicateurs. L'analyse électronique de cette impulsion permet de connaître l'énergie déposée par le photon.

Il existe un circuit de coïncidences qui permet de détecter la projection du lieu d'annihilation, c'est-à-dire que deux détecteurs indépendants placés de façon diamétralement opposée sur la couronne reçoivent simultanément un photon de 511 KeV issu de la même annihilation. Cela implique la mise en jeu d'une fenêtre temporelle et d'une fenêtre en énergie pour être sûr que les photons possèdent la même énergie de 511KeV, arrivent en même temps et proviennent bien de la même annihilation. (Cf figure 10 et paragraphe II.2.2.3)

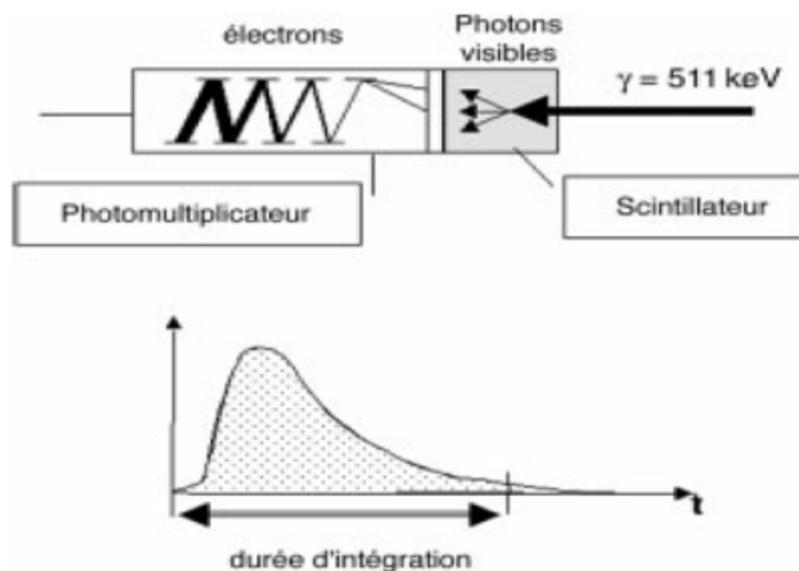
Ce système permet de détecter les « vraies » coïncidences mais malheureusement, le

Le système est imparfait et enregistre de nombreux événements parasites qui génèrent du bruit de fond.

A partir de ce postulat, la technologie temps de vol a été développée mais nécessite des cristaux avec une résolution temporelle très courte de type Lyso. Pour localiser avec une précision de 4 mm, le détecteur doit avoir une résolution temporelle d'environ 27×10^{-12} s. Pour les systèmes actuels, la meilleure résolution temporelle varie de 300 à 600×10^{-12} s, soit une précision de localisation spatiale de 4,5 à 9 cm (ce qui est peu précis).

Ensuite les données finales sont positionnées dans une matrice qui constitue alors le sinogramme (ensemble des projections d'une coupe). [45]

Figure 11 : Chaîne de détection du signal



*« Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP) » O de Dreuille et al.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale 35-310-A-10*

II.2.2. La reconstruction et les méthodes de correction

Les photons détectés d'une coupe forment une projection de cette coupe, et sont alors organisés en sinogrammes. Chaque ligne de cette matrice correspond à la projection monodimensionnelle de la coupe pour un angle particulier.

Une étape de reconstruction tomographique est nécessaire pour déterminer l'objet à partir de ses projections puis s'en suit toute une série de corrections.

II.2.2.1. La reconstruction

Elle peut être faite en 2D ou en 3D, mais maintenant elle est quasi exclusivement faite en 3D. Ceci pour au moins deux raisons qui sont, une rapidité d'acquisition accrue avec un temps de balayage d'environ 2min30 par pas en 3D contre 4min30 en 2D et une dose injectée moins importante, de l'ordre de 3 à 4 Mbq/Kg en 3D contre 5 Mbq/Kg pour du 2D. Maintenant sur certains nouveaux appareils TEP-TDM, le temps d'acquisition par pas varie entre 1min30 et 2min30.

La grosse différence qui existe entre les deux types de reconstruction est la présence de septas dans la reconstruction 2D alors qu'il n'y en a pas dans la 3D.

En mode de reconstruction 2D, seul les lignes de réponses ayant une incidence perpendiculaire au plan du détecteur sont détectées. [45]

- En 2D la technique de reconstruction la plus ancienne est la rétroprojection filtrée qui filtre chaque profil de projection (ligne du sinogramme) au moyen d'un filtre rampe, souvent combiné à un filtre passe-bas pour éviter l'amplification du bruit.

Une deuxième technique applicable est plus récente, il s'agit de reconstruction itérative, utilisant le principe de modélisation d'une matrice système que l'on applique de façon répétée à notre estimation de notre objet jusqu'à obtenir le résultat le plus proche de la réalité. C'est le principe de maximisation d'une fonction de vraisemblance.

Cette technique nécessite de grosses ressources informatiques et les calculs sont souvent longs. [59].

- En 3D l'absence de septa implique que le signal d'une coupe soit réparti sur plusieurs sinogrammes adjacents. Il faut donc que la reconstruction soit capable de former l'image d'un plan de coupe à partir de l'ensemble des informations réparties dans différents sinogrammes.

Les méthodes implantées sur les machines peuvent être soit des reconstructions 3D totales, soit une reconstruction appelé « Rebinning » qui nous ramène à la configuration de reconstruction 2D. Le « rebinning » consiste en un réarrangement des données, afin d'obtenir un sinogramme droit à partir de sinogrammes obliques. Une fois ces données réarrangées, la reconstruction se fait selon un mode 2D. La reconstruction directe 3D s'appuyer soit sur la rétroprojection filtrée, mais appliqué au 3D (qui nécessite des jeux de coupes complètes) soit sur des méthodes discrètes itératives estimant un projecteur 3D (reconstruction 3D RAMLA utilisé par les TEP-TDM Philips de notre étude). [60]

II.2.2.2. La correction d'atténuation

Cette correction est indispensable, elle est réalisée grâce au scanner. Actuellement tous les appareils TEP sont couplés à un scanner. On les appelle TEP-TDM.

Une proportion importante des photons de 511 KeV est atténuée par les tissus du patient. L'atténuation varie en fonction de la composition, de l'épaisseur des tissus traversés et de l'énergie des photons. Les images obtenues sans correction de l'atténuation sous estiment les fixations profondes. Les images apparaissent hyperfixantes en périphérie et hypofixantes au centre du corps.

On utilise alors la carte des μ du scanner qui correspond aux densités Hounsfield des différents organes. Connaissant cette carte d'atténuation, on peut calculer le facteur correctif à appliquer à chaque ligne de réponse.

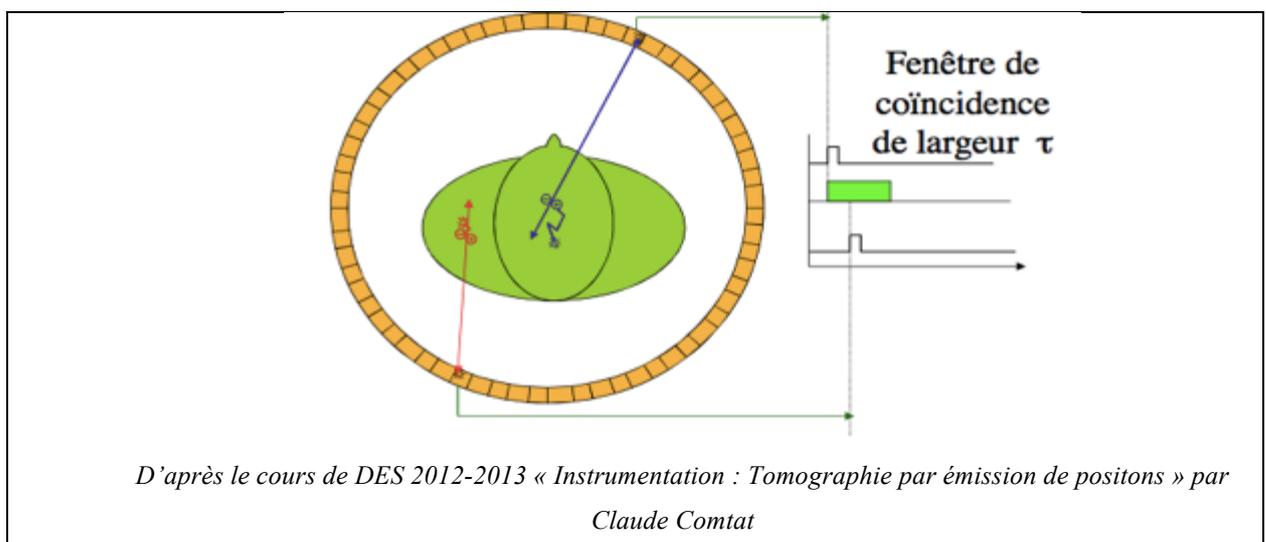
II.2.2.3. La correction des coïncidences fortuites

Deux photons peuvent être détectés simultanément au cours de la même fenêtre temporelle alors qu'ils proviennent de deux annihilations différentes.

L'information sur le lieu de l'annihilation est donc erronée. Ce phénomène augmente comme le carré de l'activité injectée et est plus important en mode 3D (il peut aller jusqu'à 50% des coïncidences en mode 3D sur cristaux BGO).

Une correction peut être effectuée par soustraction des incidences aléatoires mesurées dans une fenêtre temporelle décalée. [61]

Figure 12 : Les coïncidences fortuites

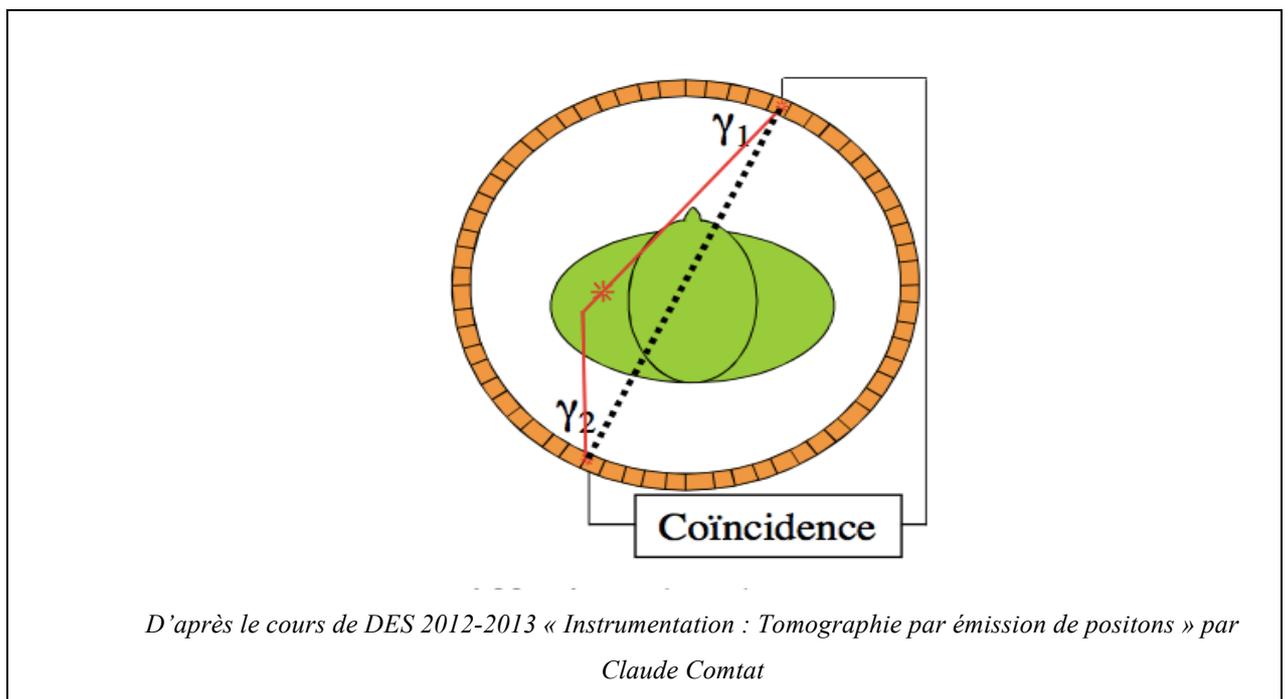


II.2.2.4. La correction du diffusé

Une partie des photons interagissent avec leur milieu. Lors de ces interactions, des photons Compton sont créés et vont interagir avec les cristaux des détecteurs et créer du « bruit ».

Cependant, l'énergie de ces photons Compton n'est pas de 511keV ce qui va nous permettre de calculer leur distribution à partir de la formule de la section efficace de Klein-Nishina.

Figure 13 : Les photons diffusés



II.2.2.5. La correction du mouvement et du volume partiel

Les corrections du volume partiel et du mouvement ne sont pas utilisées en routine. Les mouvements qui pourraient nécessiter une correction sont les mouvements respiratoires et cardiaques. Mais les acquisitions TEP-TDM sont longues et donc ne permettent pas dans l'absolue d'obtenir des images en apnée. En réalité les acquisitions en apnée semblent possibles et prometteuses selon certaines études. [62]

Les constructeurs proposent quand à eux des systèmes de synchronisation respiratoire et cardiaque relativement onéreux et qui allongent le temps d'acquisition.

L'effet de volume partiel dépend uniquement de la taille de l'organe ou de la lésion qui est étudiée. Si sa taille fait moins de 2 fois la résolution spatiale de l'appareil alors la

fixation sera sous estimée voir faussement négative car le pouvoir de discrimination de l'appareil ne sera pas optimal (théorème de Nyquist-Shannon).

De plus, dans certaines circonstances ces deux phénomènes se cumulent. Par exemple les lésions pulmonaires centimétriques subissent l'effet du mouvement respiratoire et l'effet de volume partiel dû à leur petite taille.

II.3. Le SUV ou la quantification en TEP-TDM

II.3.1. Généralité sur le SUV (standard uptake value)

Le SUV permet de faire une quantification de la fixation. Il prend en compte la concentration dans le tissu, l'activité injectée, et le poids du patient.

II.3.1.1. La formule

$$\text{SUV} = \frac{\text{Concentration d'activité (kBq/mL)}}{\text{Dose injectée (kBq) / poids du patient (kg)}}$$

L'unité du SUV est le kg/ml mais ne s'emploie pas dans le langage courant.

Si la répartition du FDG était uniforme dans tout l'organisme et que la densité du patient valait 1 (1g=1ml) alors le SUV vaudrait 1 sur l'ensemble du corps. Il en découle que toute fixation supérieure à 1 équivaudrait à une hyperfixation.

Le calcul du SUV permet de « normaliser » les images et de les rendre comparables d'un sujet à l'autre, et d'un examen à l'autre. La valeur attendue est toujours 1, quelque soit l'activité injectée et la corpulence du sujet même si cela est en réalité faux. [63]

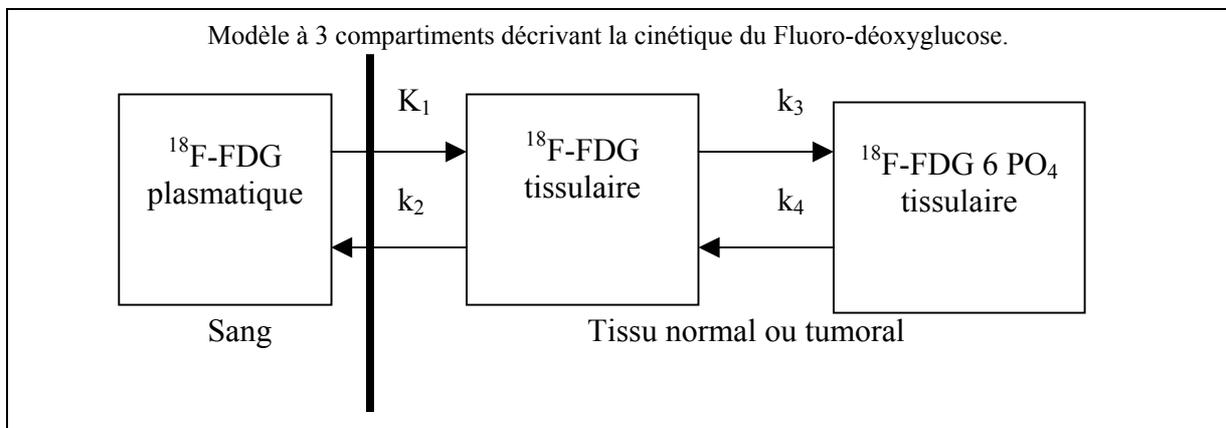
Cette formule est une approche simplifiée du calcul de Ki (taux de métabolisation du glucose) obtenue grâce à une approche compartimentale de la distribution du ¹⁸FDG dans l'organisme.

Signalons qu'il n'existe pas un SUV mais des SUV. Généralement quand on parle de SUV on sous entend le « SUV max », cependant à côté de lui ce sont développés depuis quelques années d'autres SUV qui prennent en compte d'autres paramètres comme par exemple la distinction entre la masse grasse et la masse maigre pour le SUL.

De façon non exhaustive il existe le SUVmax qui décrit le métabolisme tumoral à partir de l'activité maximale sur le volume d'un seul voxel, le SUVmean qui reflète l'activité métabolique d'une plus grande partie de la tumeur, le SUVpeak qui calcule le métabolisme dans une région fixe quelque soit la tumeur, le SUV40% dans une région tracée par seuil automatique, exprimé comme un pourcentage de la valeur max, le SUVfit qui estime simultanément tumeur et volume selon une hypothèse d'uniformité du SUV dans la tumeur, le SUL qui permet de différencier muscles et graisses.

II.3.1.2. Approche compartimentale

Figure 14 : Modèle compartimental du 18FDG



Wu H et al, "Quantitative evaluation of skeletal tumours with dynamic FDG PET : SUV in comparison to Patlak analysis," Eur J Nucl Med, vol. 28, 2001: 704-710 [64]

Dans ce modèle compartimental, K_1 et k_2 correspondent respectivement à l'entrée cellulaire du FDG et sa sortie, k_3 à l'action de l'hexokinase et k_4 à une éventuelle déphosphorylation du ^{18}F -FDG. Selon les cas, k_4 peut être négligé ou pris en compte. Tous les paramètres k (et donc ensuite K_j) peuvent être obtenus par calcul par régression non linéaire. [64]

Contrairement au SUV, ce modèle prend en compte le volume de FDG non métabolisé.

II.3.2. L'apport de la quantification en TEP-TDM

Le SUV permet de faire une quantification en TEP-TDM. Elle permet de normaliser et donc de comparer les patients entre eux d'un examen à l'autre.

Près de 90% des centres incluent le SUV dans leurs comptes rendus. [65]

Seul le SUVmax est utilisé, car c'est la seule valeur reproductible.

Cela permet un suivi plus fiable et reproductible d'un interprète à un autre et d'un centre à un autre pour un même patient. Par exemple, la valeur du SUV_{max} est un des critères de réponse après deux cures ou quatre cures de chimiothérapie pour les lymphomes hodgkiniens ou les lymphomes B diffus à grandes cellules. Le TEP a alors un rôle prédictif et pronostique [66].

Le SUV apparaît également utile avant un traitement par radiothérapie. De nombreuses études ont montré que la réalisation du contournage des lésions basé sur un seuil de la valeur du SUV augmentait la reproductibilité inter-médecin. Il se nomme maintenant le BTV pour « volume cible biologique ». [67]

Le SUV est également utilisé pour déterminer si une lésion est maligne ou pas (35% des centres) [65]. Fréquemment dans les cancers pulmonaire de découverte fortuite ou précoce un examen TEP-TDM est demandé pour orienter le diagnostic et faire le bilan d'extension simultanément. C'est là que la valeur du SUV intervient car une lésion de gros volume qui ne souffre pas de l'effet de volume partielle sera rassurante si elle est amétabolique et au contraire une lésion de petite taille qui est intensément fixante orientera plutôt vers une lésion maligne. [68]

Tout ce qui vient d'être expliqué est du au fait que l'on utilise le SUV max. Des que l'on utilise un autre SUV, de type SUV_{mean} ou SUV_{40%} par exemple, alors d'autres variables comme la taille de la ROI ou le niveau de coupe interviennent.

II.3.3. Les limites du SUV

Généralement quand on parle de SUV on sous entend le « SUV max », mais il existe d'autres SUV comme énoncé au chapitre précédent.

Aucun SUV n'est idéal, chacun présente des avantages et des inconvénients. Le SUV_{max}, qui est le plus utilisé, est non dépendant de l'utilisateur, c'est le moins sensible à l'effet de volume partiel, mais il est très dépendant du protocole d'acquisition (filtrage des images), et il est restrictif car il décrit le métabolisme d'une tumeur à partir d'un seul voxel. [69]

Une fois le type de SUV choisi, il faut prendre en considération d'autres paramètres qui vont entrer en compte pour la valeur du SUV.

Plusieurs paramètres peuvent influencer la formule de calcul du SUV, comme le délai, la glycémie, le poids et l'effet de volume partiel. Le délai entre l'injection et

l'acquisition a été fixé de façon arbitraire à une heure, mais le temps d'équilibre de captation du FDG n'est pas exactement le même entre deux patients voire pour le même patient à deux périodes différentes.

La fixation du FDG a une courbe croissante pour les lésions malignes et plutôt descendante pour les lésions bénignes, d'où l'utilité des clichés tardifs dans la détermination de la malignité (bien que pour certaines lésions comme les Schwannomes ce ne soit pas la cas).

La glycémie du patient au moment de l'injection influence le SUV. En effet une hyperglycémie entre en compétition avec le FDG et peut induire une baisse de la fixation du SUV (et donc des faux négatifs).

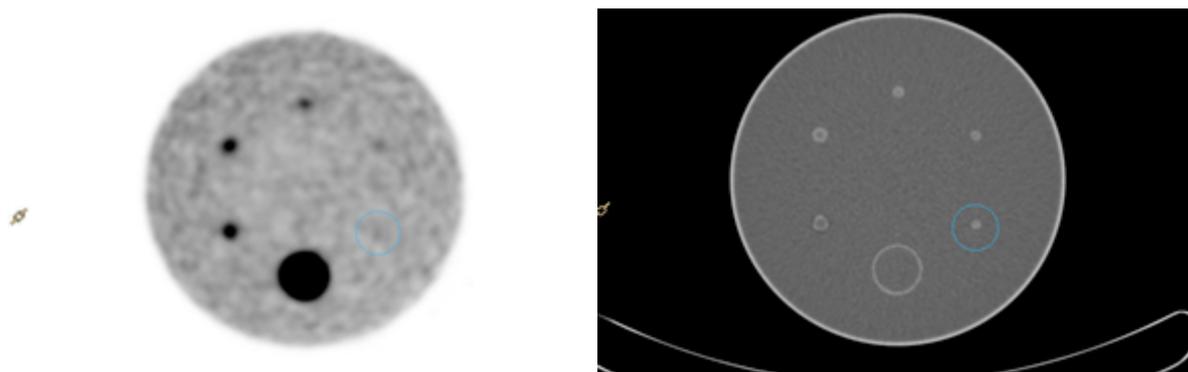
Le poids du patient ou plutôt la différence entre sa masse maigre et sa masse grasse influence la répartition du ^{18}F FDG et par conséquent la valeur du SUV.

La qualité de la quantification, qui dépend des corrections d'atténuation et des diffusés, joue un rôle important dans l'obtention d'une valeur de concentration intra tumorale la plus exacte possible.

Enfin, l'effet de volume partiel a peut être l'impact le plus visible pour le médecin, car il se voit directement sur les images.

Figure 15 : Exemple d'effet de volume partiel

Image de fantôme réalisé à Angoulême sur le TEP-CT Philips Gemini TF



Diminution d'intensité de fixation visible dans ces sphères de volumes différentes, alors que la concentration en ^{18}F FDG est la même pour toutes.

II.4. Notion de dosimétrie

La dosimétrie a une place importante car le patient passe un examen TEP-TDM et donc va recevoir une irradiation externe via le scanner et une irradiation interne via l'injection du ^{18}F FDG.

Plusieurs textes réglementaires dans le code de la santé publique font obligation de relever ou de rapporter l'information dosimétrique dont l'arrêté du 21 janvier 2004 relatif à l'information des personnes exposées aux rayonnements ionisants lors d'un acte de médecine nucléaire.

Pour le scanner, nous sommes tenus d'indiquer dans les comptes rendus le PDL (produit dose/longueur en mGy.cm) en distinguant le PDL obtenu pour l'exploration de la tête et du cou de celui obtenu pour l'exploration de tout ou partie du tronc.

A défaut nous pouvons communiquer l'indice de dose scannographique du volume (ou CTDIvol) . [70]

En ce qui concerne les informations TEP, nous devons communiquer la dose injectée en megabecquerel. Les publications 53, 80 et 106 de la CIPR permettent de connaître la dose moyenne aux organes (en mGy/MBq administré) de même que la dose efficace (en mSv/MBq administré).

A titre d'exemple, la dose efficace moyenne d'un TEP-TDM est de 10mSv contre 18mSv pour un scanner thoraco-abdo-pelvien et également 10mSv pour un scanner thoracique seul. [70] (*Cf tableau de dosimétrie en annexe*)

L'introduction d'un TDM dans l'examen TEP implique une augmentation significative de la dose délivrée au patient. Cette augmentation nécessite une optimisation des paramètres TDM accessibles en fonction de l'objectif recherché.

Le choix des paramètres d'acquisition conditionne directement la dose délivrée au patient. La dose augmente d'une puissance de deux avec la tension, et est directement proportionnelle aux milliampères secondes (mAs), à la longueur explorée et est inversement proportionnelle au pitch.

Il est possible de baisser d'un facteur 2 à 3 la dose effective d'un examen TEP-TDM au ^{18}F FDG, tout en gardant une qualité d'image anatomique correcte pour l'interprétation de l'examen TEP-TDM par rapport à l'utilisation d'un TDM de qualité diagnostique.

En utilisant des paramètres TDM adaptés, la dose efficace de l'examen TEP-TDM peut atteindre 7,3 à 11,3 mSv en fonction du poids et de l'âge du patient. [71]

Actuellement le développement des TEP-TDM composés de scanners « multibarrettes » permet de faire baisser la dose reçue par le scanner.

De même les appareils TEP-TDM de dernière génération sont plus sensibles et permettent soit de faire baisser les temps d'acquisition en injectant la même dose de ^{18}F FDG, soit de diminuer la dose injectée en gardant des temps d'acquisition plus longs. Malheureusement, la tendance est plutôt à la diminution des temps d'acquisition et donc en contre partie nécessite de garder des doses injectées relativement élevées.

(Cf figures 4 et 5 en annexes)

Deuxième partie :

Notre étude

Fixations colorectales focales en TEP-TDM : importance de la coloscopie et apport du SUVmax pour orienter sur la gravité anatomopathologique des lésions.

A propos de 123 patients en Poitou-Charentes.

I. Justifications et objectifs

Comme nous l'avons rappelé dans la partie précédente, le dépistage du cancer et des lésions précancéreuses fait partie des priorités en terme de santé publique.

Chaque année depuis 2009, une campagne de publicité autour du dépistage organisé du cancer colorectal pour la population âgée de 50 à 74 ans est réalisée au mois de Mars.

Cette année, l'accent est mis sur le paradoxe que 9 cancers sur 10 sont guéris quand ils sont dépistés à temps, alors que le cancer colorectal reste la 2^{ème} cause de décès par cancer en France avec 17500 morts par an.

Dans 60 à 80% des cas les cancers colorectaux se développent à partir de lésions précancéreuses le plus souvent adénomateuses. [9]

La prévalence des adénomes est élevée et augmente avec l'âge, atteignant 30% des sujets de plus de 65 ans. [5]

Selon les dernières données dont nous disposons, le nombre d'appareil TEP-TDM a plus que doublé entre 2003 et 2009 passant de 52 appareils autorisés et installés en 2003, à 105 en 2009 [72]. En France, il existe en moyenne 1,18 appareil TEP-TDM pour 1.000.000 d'habitants. [73]

En moyenne, le centre TEP de Poitiers assure 2500 à 3000 examens par an et celui d'Angoulême environ 1000, ce qui signifie un nombre non négligeable de patients tous âges et toutes pathologies qui peuvent avoir une fixation focale colorectale de découverte fortuite.

L'objectif principal de notre étude rétrospective est de conforter l'importance de réaliser une coloscopie devant une fixation focale colorectale en TEP-TDM. Nous essayerons également de mettre en évidence une concordance entre la valeur de SUVmax de ces fixations colorectales de découverte fortuite et la gravité de l'histologie de la lésion découverte à la coloscopie.

Tout ceci est fait dans le but d'appuyer l'indication de coloscopie qui en découle et qui reste un geste invasif non dénué de risques même s'ils sont rares. Mais aussi pour essayer de prouver scientifiquement ce qui est déjà fait de manière empirique, c'est à dire qu'une fixation intense (SUVmax élevé) nécessite une coloscopie dans un délai rapide, car elle aurait de plus forte chance d'être une lésion cancéreuse ou néoplasique de haut grade.

II. Matériel et méthode

II.1. Le type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, dont le recueil de données s'est effectué sur deux centres, le CHU de Poitiers et le centre hospitalier d'Angoulême. Il couvre une période allant de Janvier 2010 à Novembre 2012.

Durant cette période, 6756 examens TEP-TDM ont été réalisés sur les deux centres.

Parmi les patients ayant bénéficiés d'un TEP-TDM, seulement 388 ont également eu dans la même année un coloscopie.

II.2. La sélection des patients et le recueil des données:

La sélection des patients s'est effectuée en croisant les listes d'examens TEP-TDM avec celle des coloscopies et celle de l'anatomopathologie. Pour affiner la recherche nous avons également fait une recherche par mot clé dans le logiciel « explore » au sein des comptes rendus de TEP-TDM. Les mots choisis étaient « colorectal », « colon », « fixation colique », « fixation rectale ».

Les patients sélectionnés devaient avoir eu un examen TEP-TDM et une coloscopie durant la même année avec la réalisation du TEP-TDM exclusivement avant la coloscopie. Nous n'avons retenu que les patients présentant une fixation colorectale focale. Les patients dont le TEP-TDM était réalisé pour bilan d'extension de cancer colorectal ont été exclus. Nous avons également exclu les patients qui étaient traité par metformine et deux patients qui étaient en cours d'allogreffe de cellules souches.

Au total, après sélection, 123 patients correspondaient aux critères choisis. L'indication de l'examen TEP-TDM était oncologique pour 59 patients, une recherche de primitif pour 28, un bilan hématologique pour 21 et infectieux pour 15 patients.

Nous avons recueilli pour chacun de ces 123 patients leur âge, leur sexe, le délai entre le TEP-TDM et la coloscopie, le résultat anatomopathologique de la biopsie/exérèse, la taille de la lésion (sur le compte rendu de coloscopie, d'anatomopathologie, ou le scanner en dernier recours), et enfin le SUVmax de la fixation focale en TEP-TDM quand il y en avait une.

L'examen était considéré comme faux positif quand il existait une fixation au TEP-TDM alors que la coloscopie ou l'anatomopathologie était normale.

L'examen était considéré comme vrai positif quand la coloscopie retrouvait une lésion quelque soit sa nature dans le même segment colorectal.

L'intégralité des examens des 123 patients a été relue et le SUVmax mesuré était confronté à celui donné le cas échéant dans le compte rendu.

La méthode employée pour mesurer le SUVmax est la méthode par ROI volumique qui donne la valeur du pixel le plus intense dans un volume défini et qui est la plus reproductible entre médecin. Le SUVmax était considéré comme significatif à partir du moment où la fixation était supérieure au bruit de fond environnant.

Les patients ont ensuite été classés en 7 groupes en fonction du résultat anatomopathologique: adénome de bas grade, polype hyperplasique, adénome de haut grade, adénocarcinome, inflammation, faux positif et autres.

II.3. L'acquisition TEP-TDM

Les examens ont été réalisés sur des appareils TEP-TDM Philips. Le premier un Gemini génération 2003 dont le tomographe est composé de cristaux GSO (orthosilicate de gadolinium), les pas font 18 cm, le diamètre de la FOV fait 60cm, la fusion peut être réalisée sur 190 cm de long.

Il est associé au scanner MX8000 à deux coupes dont la FOV fait 50cm.

Le second est un Gemini TF génération 2006 qui utilise un détecteur à base de cristaux LYSO (orthosilicate de lutécium) qui permet d'employer la technologie « temps de vol », les pas font 18cm, le diamètre de la FOV fait 60cm, la fusion peut être réalisé sur 190cm de long.

Il est associé à un scanner 16 coupes. [74]

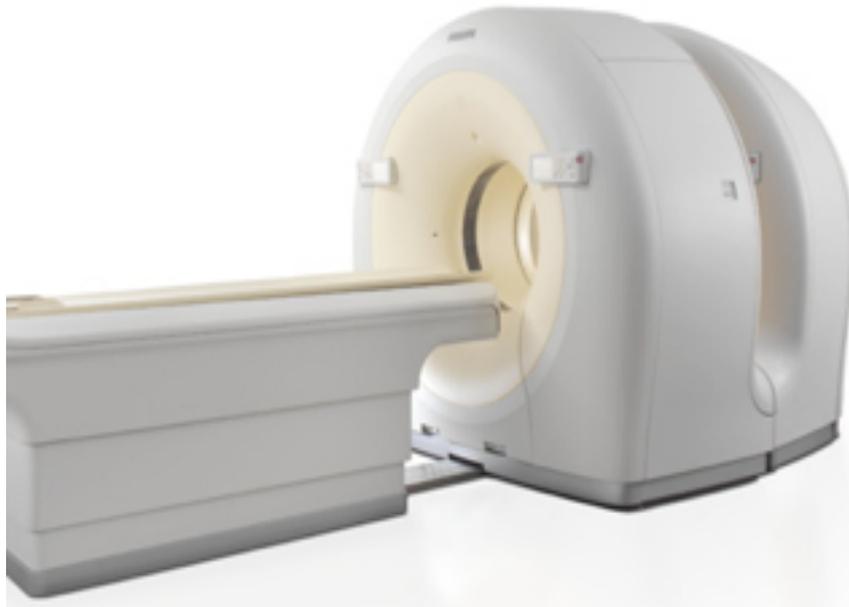
La reconstruction est identique sur les deux appareils, intégralement en 3D (fully 3D) et utilisant une méthode de type itérative appelée 3D-RAMLA qui est une variante de la méthode OSEM mais où le nombre de sous-ensembles est égal au nombre de projections.

Tous les patients étaient à jeun depuis au moins 6h et un contrôle de leur glycémie capillaire était effectué avant l'injection. Le ¹⁸FDG leur était injecté à la dose de 5Mq/kg à Poitiers et de 3 ou 4Mq/Kg à Angoulême selon leur IMC (indice de masse corporel), à condition que leur glycémie capillaire soit inférieure à 1,80g/L. Dans le cas

contraire l'injection était retardée et un deuxième contrôle de la glycémie était fait dans les 30 min suivantes.

A la suite de l'injection du ^{18}F FDG une phase de repos strict d'une heure était imposée au patient. Une hydratation de 500cc leur était administrée pendant l'heure de repos strict.

Figure 16 : TEP Philips Gemini TF



« Issu du manuel d'instruction d'utilisation Gemini TF de Philips version 3.1 »

II.4. L'analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'un logiciel de statistiques appelé STATA. Elle a été réalisée avec la collaboration du service de statistiques de l'Institut Claudius Régaud CRLCC à Toulouse.

Les valeurs quantitatives ont été obtenues grâce au test de « KRUSKAL WALLIS » avec comme valeur significative un $p < 0,005$. Elles ont été utilisées dans le but de rechercher une différence significative entre les valeurs de SUVmax des différents groupes. Les valeurs qualitatives ont été obtenues grâce au test « FISHER EXACT » toujours avec comme valeur significative un $p < 0,05$.

Les groupes qui ont pu être comparés sont les groupes adénome de bas grade, hyperplasique, adénome de haut grade, adénocarcinome, inflammation et faux positif.

Les résultats statistiques sont donnés sous forme de tableaux et sous forme de graphiques de type Box Plot.

III. Résultats

III.1. Résultats de la coloscopie et de l'Anatomopathologie

Sur les 6756 examens TEP-TDM réalisés sur les deux centres de Poitiers et Angoulême durant la période de Janvier 2010 à novembre 2012, 388 patients ont eu dans la même année un coloscopie.

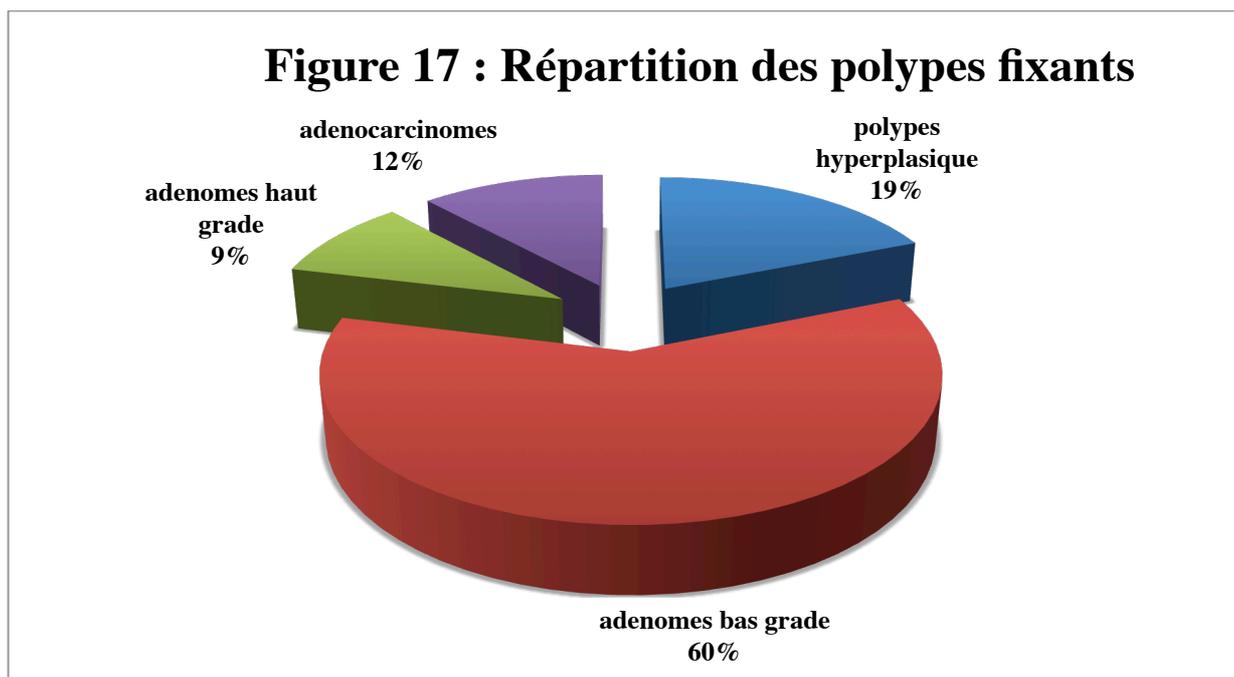
Sur ces 388 patients, 149 patients ont eu la coloscopie avant le TEP-TDM, 63 patients avaient un cancer colorectal en cours d'exploration, 26 avaient un délai trop long entre le TEP-TDM et la coloscopie (supérieur à 1an), 6 n'ont pas eu d'anatomopathologie car les biopsies ou polypectomie n'étaient pas réalisables et 17 coloscopies étaient ininterprétables en raison d'une préparation insuffisante.

Deux prenaient de la Metformine® et deux autres qui avaient eu une allogreffe de cellules souches entre le TEP-TDM et la coloscopie ont du être exclus.

Il restait donc 123 patients qui présentaient au total 136 fixations.

Parmi ces 136 fixations focales,

- 85 (62,5%) correspondaient à des « polypes » dont les anatomopathologies étaient pour 51 d'entre elles des adénomes de bas grades, 16 d'entre elles des polypes hyperplasiques, 8 des adénomes de haut grade et 10 des adénocarcinomes.



Pour les autres fixations focales,

- 28 (12,5%) correspondaient à des histologies inflammatoires dont 9 diverticules et 1 MICI,
- 5 (3,67%) correspondaient à des métastases dont 3 étaient d'origine ovarienne, une d'origine endométriale et une était un myélome.
- Il existait également une fixation correspondant à un lymphome (0,73%).
- Les 17 fixations (12,5%) restantes correspondaient à des faux positifs dont 10 dans le colon droit, 2 dans le colon gauche et 5 au niveau du rectum.
- 12 patients étaient considérés vrais négatifs (TEP-TDM et coloscopie normaux).

La population se compose de 77 hommes et 47 femmes soit respectivement environ 62% et 38%.

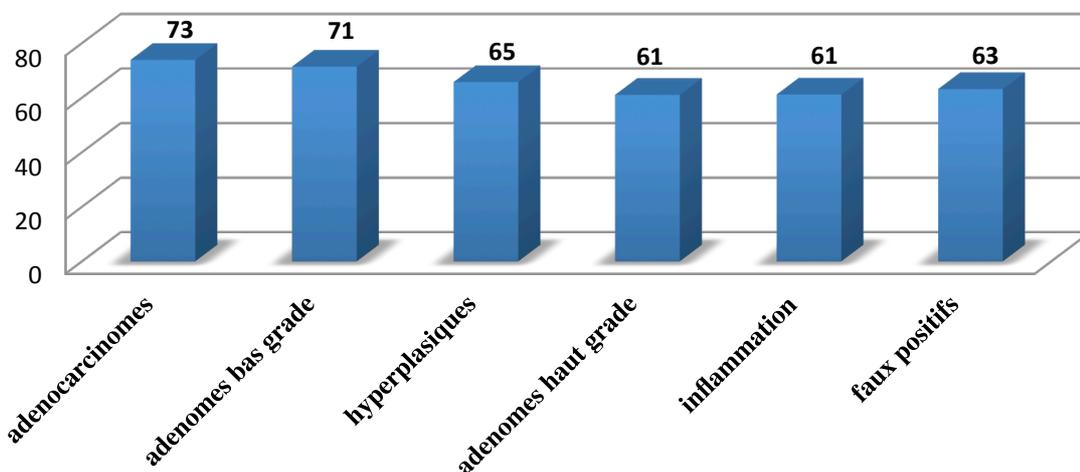
Parmi les 150 lésions découvertes en coloscopie, 31 lésions n'étaient pas hypermétabolique, au sein desquelles nous décomptons 21 adénomes de bas grades, 5 polypes hyperplasiques et 5 histologies inflammatoires.

L'âge moyen des patients était de 63,5 ans avec un âge moyen légèrement supérieur pour les hommes (66 ans) par rapport aux femmes (61 ans).

Au niveau des groupes, l'âge moyen des patients présentant un adénome de bas grade était de 71 ans, celui des « hyperplasiques » était de 65 ans, celui des adénomes de haut grade était de 61 ans, celui des adénocarcinomes de 73 ans, celui des histologies inflammatoires était de 61 ans et enfin celui des faux positifs était de 63 ans.

Il n'existait pas de différence d'âge significative entre les groupes et notamment entre les groupes adénomes et adénocarcinomes et entre les groupes rassemblés (adénomes+hyperplasiques) et (adénocarcinomes+adénomes de hauts grades).

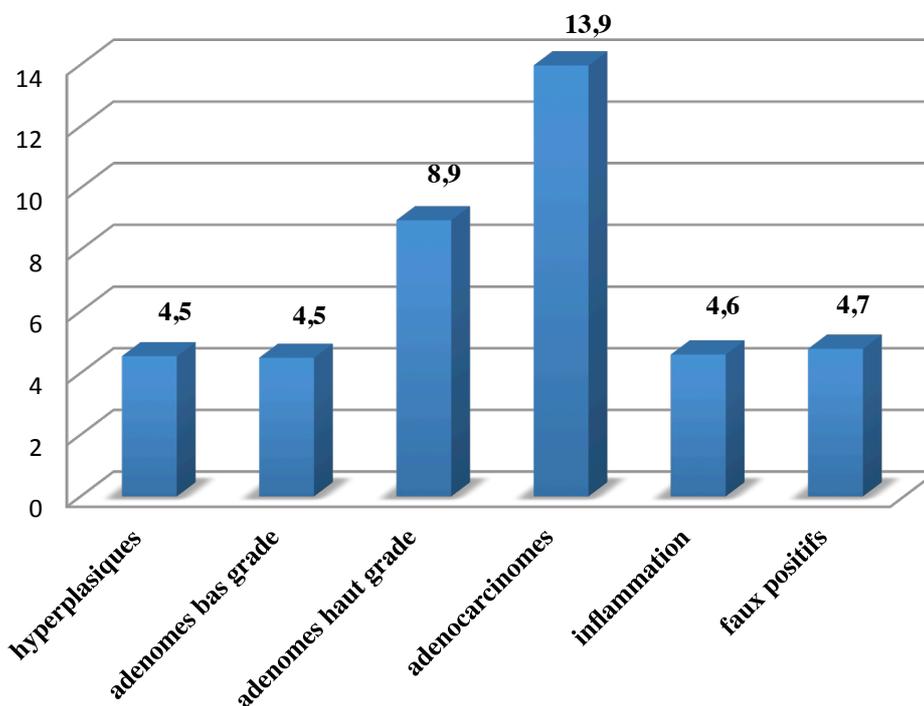
Figure 18 : Age moyen en fonction des groupes



Le délai moyen entre l'examen TEP-TDM et la coloscopie était de 2 mois et 7j, avec comme valeurs extrêmes, deux patients qui ont bénéficié de la coloscopie le jour même de l'examen TEP-TDM et deux patients qui ont eu un délai de 10 mois entre les deux examens.

Le SUVmax moyen des 51 adénomes de bas grade était de 4,5 (min 2- max 15).
Celui des 16 polypes hyperplasiques était de 4,5 (min 2- max 9).
Pour les 10 adénocarcinomes et les 8 adénomes de haut grade les SUVmax moyens étaient respectivement de 13,9 (min 6- max 35) et 8,9 (min 4- max 19).
Les 28 lésions inflammatoires et les 17 faux positifs présentaient quand à eux des SUVmax moyens de 4,6 (min 2,5- max12) et 4.7 (min 3-max 9.3).
Le SUVmax moyen de l'ensemble des groupes était égal à 5,561.

Figure 19 : SUVmax moyen en fonction du groupe



La taille moyenne des lésions coloscopiques retrouvées était de 13,4 mm. Pour les polypes hyperplasiques la taille moyenne était de 7,3 mm (min 5- max 10), de 10,5 mm (min 4- max 35) pour les adénomes de bas grades, de 25,4 mm (min 5- max 60) pour les adénomes de haut grade et enfin de 29,7 mm (min 20- max 40) pour les adénocarcinomes.

Au sein des adénocarcinomes, une lésion était de forme ulcérée et donc n'a pas été prise en compte pour les calculs de tailles.

La taille moyenne des lésions « faux négatif » était de 9,1 mm avec 9,6 mm pour les adénomes de bas grade et 6,6 mm pour les polypes hyperplasiques.

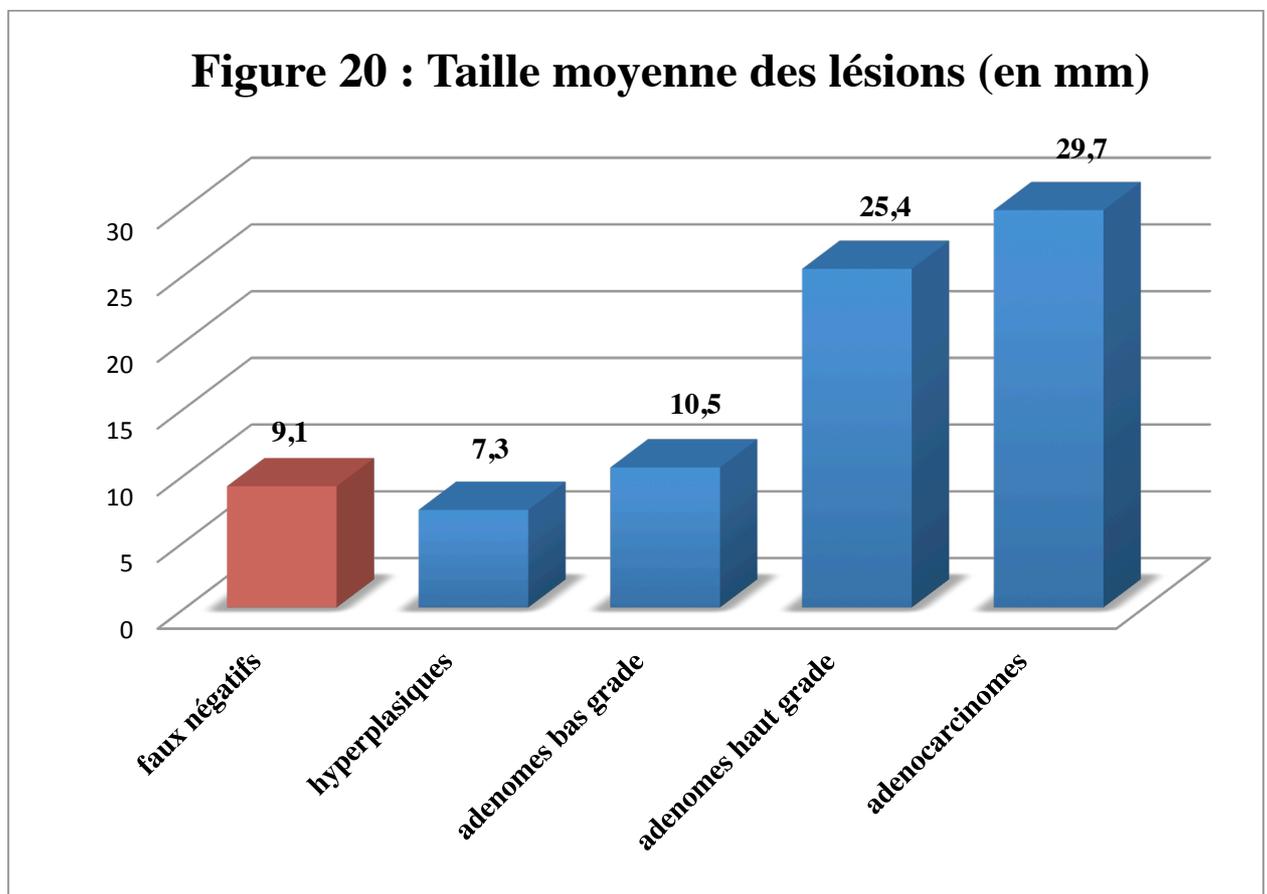
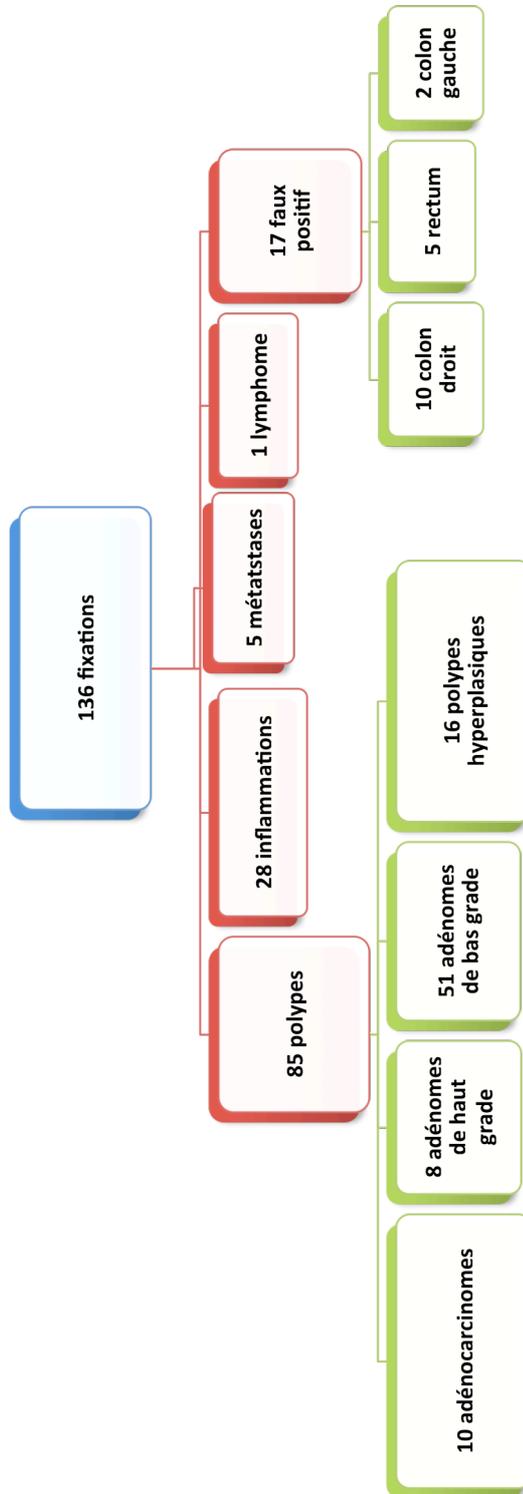


Tableau 7 : Les caractéristiques des patients

					SUVmax moyen	Age moyen (max-min)	Taille moyenne
Nombre total de TEP/TDM	6756						
Patients TEP/CT+ colo	388 (5,74%)						
Patients inclus	123 (1,8%)						
	Hommes	77 (62%)				66 ans (36-88)	
	femmes	47 (38%)				61 ans (15-86)	
Délai moyen entre TEP et coloscopie	2,24 mois (min 0j- max 10 mois)						
Fixations focales	136 chez 111 patients		100%				
Polypes fixants	85		62,50%	100%			
	polypes hyperplasiques	16	11,76%	18,82%	4,5 (min 2-max 9)	65 ans (35-84)	7,3 mm
	adénomes bas grade	51	37,5%	60,00%	4,5 (min 2-max 15)	71 ans (43-86)	10,5 mm
	adénomes haut grade	8	5,88%	9,41%	8,9 (min 4-max 19)	61 ans (41-77)	25,4 mm
	adénocarcinome	10	7,35%	11,76%	13,9 (min 6-max 35)	73 ans (59-84)	29,7 mm
Inflammation	28		20,58%		4,6 (min 2,5-max 12)	61 ans (31-88)	
	Diverticule	9					
	MICI	1					
Métastase	5		3,67%		5,7 (min 3 – max 9)		26,6 mm
	adénocarcinome ovarien	1			9	70 ans	
	Adénocarcinome endomètre	1			6	52 ans	
	myélome	1			4,8	74 ans	
	cystadénocarcinome séreux	1			3	60 ans	
	Tumeur de la granulosa	1			5	51 ans	
Lymphome	1		0,73%		7	75 ans	16 mm
Faux positifs	17		12,50%		4,7 (min 3-max 9.3)	63 ans (41-82)	
	colon droit	10					
	colon transverse	0					
	colon gauche	2					
	rectum	5					
Faux négatifs	31						9,1 mm
	inflammation	5					
	polypes hyperplasiques	5					
	adénomes bas grade	21					
	adénomes haut grade	0					
	adénocarcinomes	0					
Vrai négatif	12						

Figure 21 : Flow Chart



III.2. Résultats statistiques

A partir du tableau de contingence suivant nous obtenons :

	Lésions coloscopiques	Pas de lésion coloscopique
Fixation	119	17
Absence de fixation	31	12

Une sensibilité égale à 79,3% et une spécificité égale à 41,4%.

La valeur prédictive positive est égale à 87,5% et la valeur prédictive négative du test est égale à 27,9%.

L'indice de YAUDEEN est égal à 0,21.

Le coefficient Q de Yule est égal à 0,46.

Le test du Khi carré est égal à 5,71

(Cf lexique pour plus de précision sur la définition des tests)

Analyse quantitative :

Pour les tailles des polypes, il n'existe pas de différence significative entre la taille des adénocarcinomes et des adénomes de haut grade ($P= 0,22$). Par contre il existe une différence significative entre la taille des adénocarcinomes et des adénomes de haut grade avec les adénomes de bas grades et les polypes hyperplasiques au profit des premiers ($p = 0,0000007$) selon le test de « KRUSKALL WALLIS ».

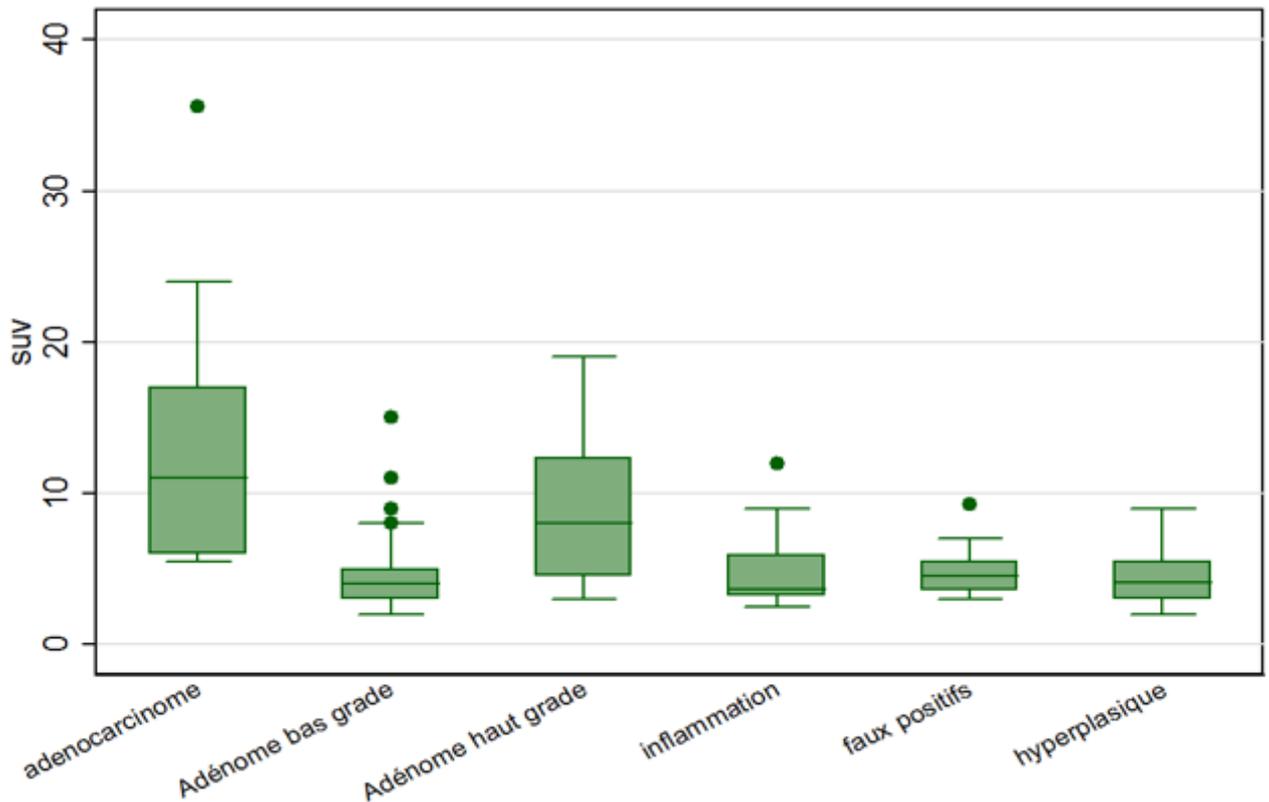
L'analyse quantitative a comparé les SUVmax des 6 groupes les uns par rapport aux autres, mais aussi le groupe adénocarcinome versus le groupe adénome de bas grade.

Dans un deuxième temps, les groupes adénocarcinomes et adénomes de haut grade ont été regroupés ainsi que les groupes adénomes de bas grade et hyperplasique, puis ces deux nouveaux groupes ont été comparés entre eux et aussi aux autres groupes restants.

- La comparaison des SUVmax des 6 groupes entres eux selon le test de « KRUSKALL WALLIS » retrouve une différence significative entre tous les groupes, avec un $p < 0,001$.

SUV en fonction du type (valeur quantitative) :

Type_b	Freq.	Percent	Cum.
1 ADENOK	10	7.69	7.69
2 BAS GRADE	51	39.23	46.92
3 HAUT GRADE	8	6.15	53.08
4 INFLAMMATION	28	21.54	74.62
5 faux positifs	17	13.08	87.69
6 hyperplasique	16	12.31	100.00
Total	130	100.00	



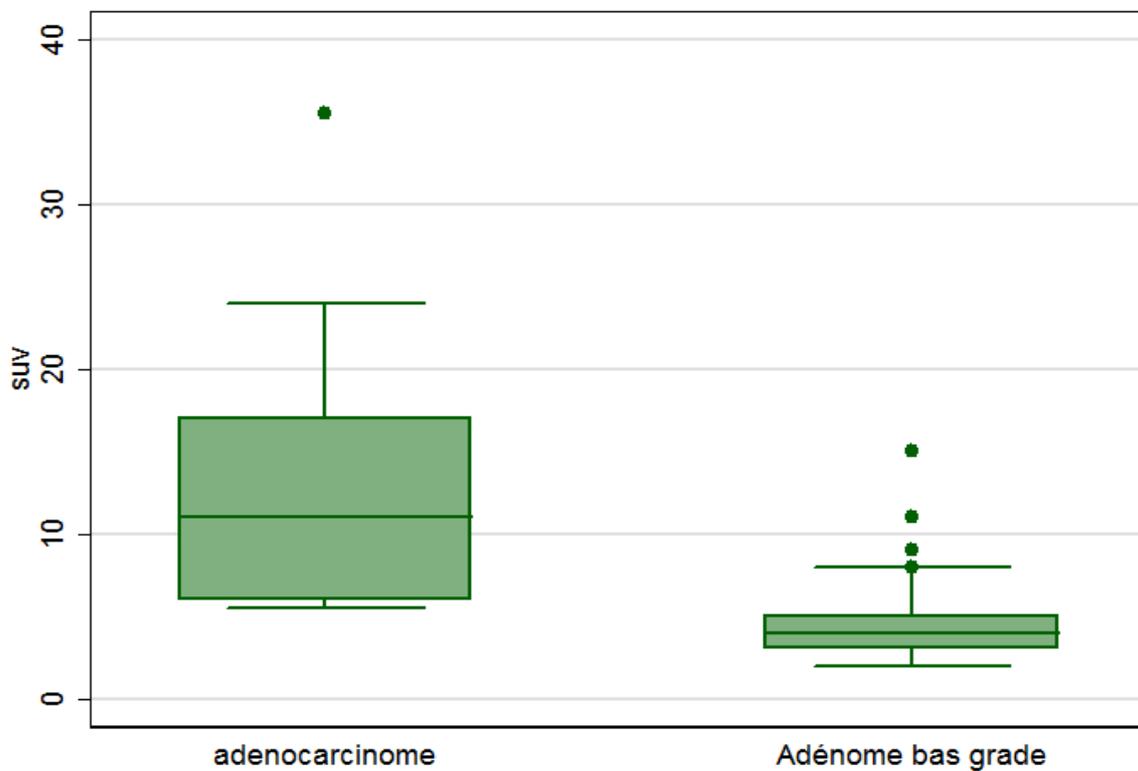
Groups	1	2	3	4	5	6
Median	11.0	4.0	8.0	3.7	4.5	4.1
(Range)	(5.5:35.6)	(2.0:15.0)	(3.0:19.0)	(2.5:12.0)	(3.0:9.3)	(2.0:9.0)
Missing	0	0	0	0	0	0

Résultat : $p < 0.001$ (Kruskall Wallis)

- La comparaison des SUVmax entre les groupes adénocarcinome et adénome de bas grades retrouve une différence significative selon le test de « KRUSKALL WALLIS », avec un $p < 0,001$.

SUV en fonction du type (valeur quantitative) :

type_cl	Freq.	Percent	Cum.
adenocarcinome	10	16.39	16.39
Adénome bas grade	51	83.61	100.00
Total	61	100.00	



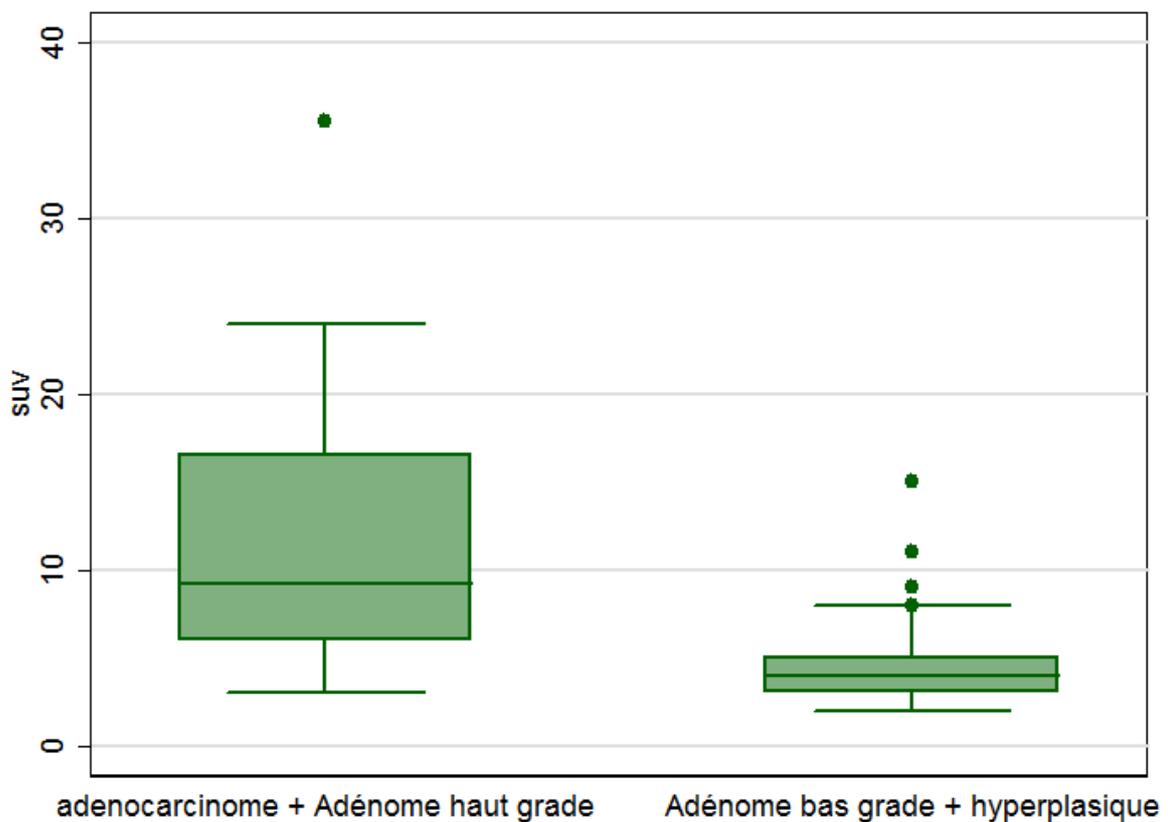
Groups	1	2	Total
Median	11.0	4.0	4.3
(Range)	(5.5: 35.6)	(2.0: 15.0)	(2.0: 35.6)
Missing	0	0	0

Résultat : $p < 0.001$ (Kruskall Wallis)

- De même, la comparaison des SUVmax entre le groupe associant adénome de bas grade plus hyperplasique et le groupe associant adénocarcinome et adénome de haut grade est statistiquement significative $p < 0,001$ toujours selon le test de « KRUSKALL WALLIS ».

SUV en fonction du type (valeur quantitative) :

type_b	Freq.	Percent	Cum.
1 adénocarcinome + Adénome haut grade	18	21.18	21.18
2 Adénome bas grade + hyperplasique	67	78.82	100.00
Total	85	100.00	



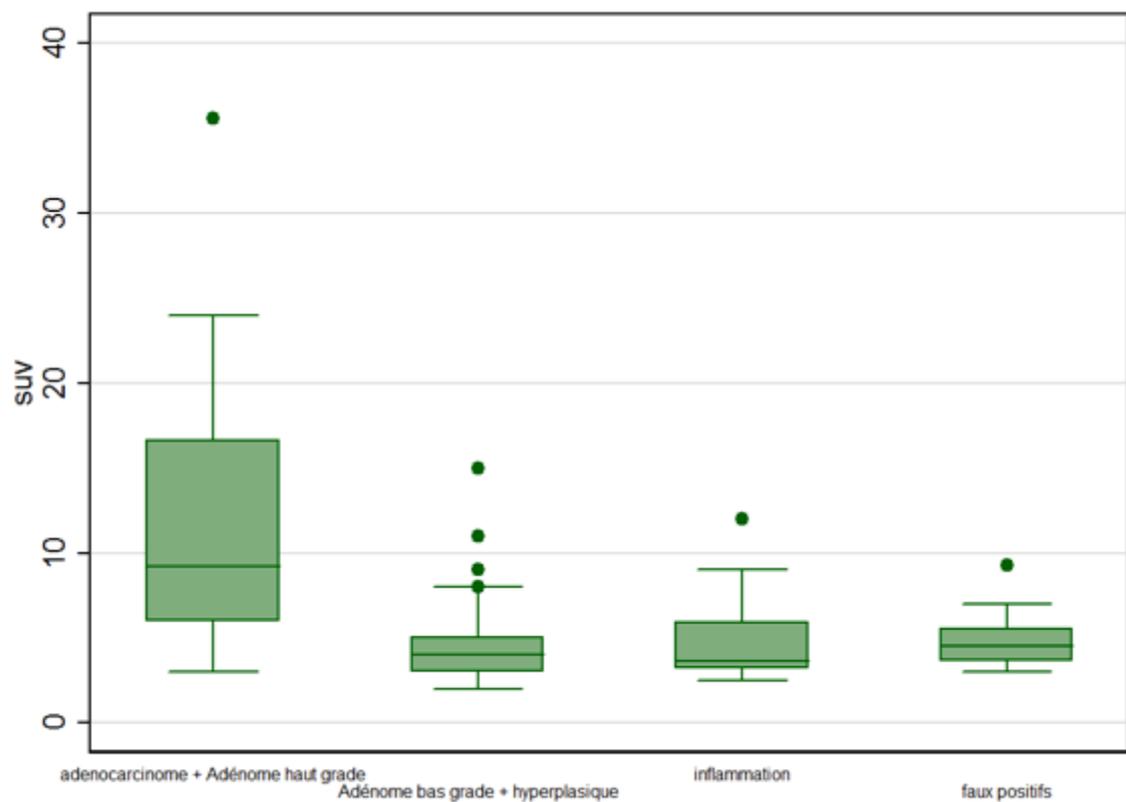
Groups	1	2	total
Median	9.2	4.0	4.3
(Range)	(3.0: 35.6)	(2.0: 15.0)	(2.0: 35.6)
Missing	0	0	0

résultat : $p < 0.001$ (Kruskall Wallis)

- La comparaison des SUVmax entre le groupe fusionné des adénocarcinomes et des adénomes de haut grade et les autres groupes est statistiquement significative avec un $p < 0,00001$ toujours selon le test de « KRUSKALL WALLIS ».

SUV en fonction du type (valeur quantitative) :

	type_b	Freq.	Percent	Cum.
1	adenocarcinome + Adénome haut grade	18	13.85	13.85
2	Adénome bas grade + hyperplasique	67	51.54	65.38
3	inflammation	28	21.54	86.92
4	faux positifs	17	13.08	100.00
Total		130	100.00	



Groups	1	2	3	4
Median	9.2	4.0	3.7	4.5
(Range)	(3.0: 35.6)	(2.0: 15.0)	(2.5: 12.0)	(3.0: 9.3)
Missing	0	0	0	0

résultat : $p < 0.00001$ (Kruskall Wallis)

Analyse qualitative :

L'analyse qualitative s'est attelée à trouver une valeur « Cut off » de SUVmax entre les lésions cancéreuses et les autres lésions qu'elles soient pré cancéreuses ou non.

- Avec une valeur « cut off » de SUVmax égale à 10, on obtient une différence significative entre les 6 groupes avec un $p < 0.0001$ selon le test de « Fisher exact ».

SUV en fonction du type valeur qualitative cut-off = SUVmax 10

type_b	Freq.	Percent	Cum.
1 ADENOK	10	7.69	7.69
2 BAS GRADE	51	39.23	46.92
3 HAUT GRADE	8	6.15	53.08
4 INFLAMMATION	28	21.54	74.62
5 faux positifs	17	13.08	87.69
6 hyperplasique	16	12.31	100.00
Total	130	100.00	

Groups	1	2	3	4	5	6
suv<10	5 (50.0%)	49 (96.1%)	4 (50.0%)	27 (96.4%)	17 (100.0%)	16 (100.%)
suv>=10	5 (50.0%)	2 (3.9%)	4 (50.0%)	1 (3.6%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0	0	0	0	0	0

résultat : $p < 0.0001$ (Fisher exact).

- Une valeur « cut off » de SUVmax égale à 5.561 (correspondant à la moyenne globale calculée) retrouve une différence significative entre les groupes adénocarcinome et adénome de bas grade avec un $p < 0.0001$ selon le test de « Fisher exact ».

SUV en fonction du type valeur qualitative cut-off=moyenne globale=5.561

type_cl	Freq.	Percent	Cum.
1 adénocarcinome	10	16.39	16.39
2 Adénome bas grade	51	83.61	100.00
Total	61	100.00	

Groups	1	2
suv<5.561	1 (10.0%)	41 (80.4%)
suv>=5.561	9 (90.0%)	10 (19.6%)
Missing	0	0

résultat : $p < 0.0001$ (Fisher exact).

- Une valeur « cut off » de SUVmax égale à 5.561 (correspondant à la moyenne globale) retrouve une différence significative entre les groupes associant adénome de bas grade plus hyperplasique et le groupe associant adénocarcinomes plus adénomes de haut grade avec un $p < 0.0001$ selon le test de « Fisher exact ».

SUV en fonction du type valeur qualitative cut-off=moyenne globale=5.561

type_b	Freq.	Percent	Cum.
1 adenocarcinome + Adénome haut grade	18	21.18	21.18
2 Adénome bas grade + hyperplasique	67	78.82	100.00
Total	85	100.00	

Groups	1	2
suv<5.561	3 (16.7%)	53 (79.1%)
suv>=5.561	15 (83.3%)	14 (20.9%)
Missing	0	0

résultat : $p < 0.0001$ (Fisher exact).

- Une valeur « cut off » de SUVmax égale à 5.561 (correspondant à la moyenne globale) retrouve une différence significative entre les groupes fusionnés et les groupes inflammation et faux positifs avec un $p < 0.0001$ selon le test du chi-2.

SUV en fonction du type valeur qualitative cut-off=moyenne globale=5.561

type_b	Freq.	Percent	Cum.
1 adenocarcinome + Adénome haut grade	18	13.85	13.85
2 Adénome bas grade + hyperplasique	67	51.54	65.38
3 inflammation	28	21.54	86.92
4 faux positifs	17	13.08	100.00
Total	130	100.00	

groups	1	2	3	4
suv<5.561	3 (16.7%)	53 (79.1%)	20 (71.4%)	13 (76.5%)
suv>=5.561	15 (83.3%)	14 (20.9%)	8 (28.6%)	4 (23.5%)
Missing	0	0	0	0

résultat : $p < 0.0001$ (chi-2).

IV. Discussion

IV.1. La méthode

Notre étude, bien que rétrospective, possède une des plus importante population de patients pour lesquels une corrélation TEP-TDM et coloscopie a été recherchée avec 123 patients inclus et un total de 136 fixations. L'étude avec la plus grosse population retrouvée dans la littérature est prospective, c'est celle de J. Peng et al [75] datant de 2011 et qui étudie 136 patients qui ont eu les deux examens, mais dont 76 patients étaient des faux positifs.

Un « screening » le plus complet possible, croisant les bases de données TEP-TDM, coloscopiques et anatomopathologiques a permis de recueillir un maximum de patients. En l'associant à des critères d'inclusions stricts comme l'absence d'antécédents de cancer colorectaux ou une coloscopie strictement après le TEP-TDM a permis d'avoir une population la plus homogène possible.

De même, nous avons souhaité nous rapprocher le plus possible de la réalité et le fait d'inclure la totalité des polypes, même les plus petits qui apparaissent en dessous de la résolution spatiale de nos appareils nous a paru licite, au risque d'augmenter le nombre de faux négatifs.

Dans cette même démarche, nous incluons la présence de deux appareils TEP-TDM de générations différentes car le parc français de TEP-TDM devient de plus en plus hétérogène et un même patient n'aura pas forcément deux TEP-TDM sur le même appareil et pourtant nous serons bien obligé de les comparer. Les deux TEP-TDM utilisés restent quand même assez similaires, ne serait ce que par leur méthode de calcul de SUVmax et de reconstructions qui sont identiques. Leurs scanners sont différents mais n'interviennent pas dans ce qui nous importait pour cette étude, c'est à dire la présence ou pas d'une fixation et sa valeur quantitative (SUVmax). La seule variable qui pourrait différer est la présence de la technologie « Temps de vol » sur le plus récent des deux appareils, ce qui le rend un peu plus sensible lorsque les patients sont obèses, mais elle est partiellement compensée par une dose de traceur radioactif moins importante et une vitesse de balayage plus rapide.

IV.2. Les résultats

IV.2.1. La population

Du point de vue des résultats, notre étude a obtenu une sensibilité de quasiment 80% et une spécificité de 42% ce qui est cohérent par rapport à la littérature sur ce sujet. Le TEP-TDM est connu pour avoir une sensibilité dans la détection des récidives des cancer colorectaux allant de 92.3% à 100% et une spécificité 40% à 60% d'après une revue de la littérature de Ralf H et al [76]. Seules les études de Brian R. Weston et al [77] datant de 2009 et de Laetitia Tessonier et al [78] en 2008 sont discordantes. La première trouve une sensibilité de 72%, mais il s'agissait d'une étude avec peu de patients au final (58) et une spécificité de 90% qui s'explique car ils possédaient un deuxième groupe de 272 patients dont le TEP-TDM et la coloscopie étaient normaux. La deuxième obtient quant à elle une sensibilité de 76% et ne calcul pas de spécificité.

D'après l'étude de Mariette C.A. van Kouwen et al de 2005 [79], pour la détection de polypes sans tenir compte de la taille ou de la dysplasie, la TEP-TDM aurait une VPP de 88 % et une VPN de 45%. Cela peut correspondre dans notre étude pour la VPP, que nous retrouvons égale à 87,5% mais qui reste supérieure à notre valeur prédictive négative qui est de 27,9 % pour nous.

Le TEP-TDM est donc informatif lorsqu'il est positif mais ne l'est pas lorsqu'il est négatif, ce qui est dans notre cas le but escompté vu qu'il ne s'agit pas de l'utiliser comme un examen de dépistage mais comme argument pour faire adresser le patient vers une coloscopie lorsqu'il est positif.

Nous avons dénombré 119 lésions coloscopiques qui correspondaient à des lésions cancéreuses, adénomateuses, inflammatoires et métastatiques sur les 136 fixations mises en évidence au TEP-TDM ce qui représente un taux de détection de 87,5% (nombre de fixations /nombre total de lésion en coloscopie) .

Dans la littérature ce taux varie de 30% pour Richdeep S Gill et al [80] publié en 2012, qui possédait une population de 9 patients, jusqu'à 100% dans l'étude prospective de Marc J.Gollub et al [81] publiée en 2007, avec 27 patients explorés. Dans les autres études nous retrouvons des taux égaux à 87% pour Mariette C.A. van Kouwen et al [79], 79% pour A. L. Farquharson et al [82] et 77% pour G Treglia et al [83]. L'étude prospective de J. Peng et al [75] quant à elle a un taux de détection assez bas, 44%, toujours à cause de son nombre de patients faux positifs.

Dans notre étude les faux positifs représentent 12,5% des fixations, ce qui est un des taux les plus bas retrouvés dans la littérature. En général, les faux positifs représentent 16 à 56% des cas selon les études. L'étude de Sun Hee Roh et al [84] datant de 2011 retrouve 53% de faux positifs et s'explique par le fait qu'il y a 8 patients faux positifs sur 15 patients. Mais une autre étude, celle de J. Peng et al [75] trouvait également un taux de faux positif très élevé égal à 56% alors qu'ils ont étudié une population de 136 patients. On peut se demander quels étaient leurs critères de positivité des examens car seule une valeur de SUVmax supérieure à 2,5 est décrite. Ils ont peut être tenu compte des fixations diffuses pour lesquels le TEP-TDM est connu pour être moins sensible et moins spécifique [84].

Dans notre étude ce taux de faux positifs relativement bas ne semble pas trouver d'explication simple si ce n'est la présence d'un échantillon beaucoup plus important que dans toutes les autres études mis à part celle de J. Peng et al [75]. Il ne semble pas que nous envoyons moins nos patients à la coloscopie vu que sur 6756 examens TEP-TDM, 388 patients ont eu une coloscopie soit 5,74% et après sélection nous avons 123 patients inclus soit 1,8%. Dans la littérature le pourcentage de patients inclus était de 1,7% pour les études de Richdeep S Gill et al en 2012 [80] et de Einat Even-Sapir et al de 2006 [85], de 1,2% pour l'étude de Sun Hee Roh et al en 2011 [84], de 1,4% dans l'étude prospective de J. Peng et al en 2011 [75], de 1,1% pour l'étude de Treglia G et al en 2011 [83] et de 1,04% dans l'étude de Laetitia Tessonier et al [78] en 2008.

Notre étude compte 17 patients avec des fixations faux positif ce qui représente 12,5% des fixations. La majeure partie de ces fixations se trouve dans le colon droit, 10 sur les 17, les autres se retrouvant pour 5 d'entre elles dans le rectum et 2 dans le colon gauche. Dans l'étude prospective de J. Peng et al datant de 2011 [75], on décompte 76 patients faux positifs soit 56% de leur fixations et qui sont pour 43 d'entre elles situées dans le colon droit. Ils ne sont pas les seuls à rapporter ce fait, il est aussi signalé dans l'étude de Lee JC et al de 2009 [86].

Ces artefacts seraient dus à une concentration plus élevée de FDG dans le caecum et le colon descendant que dans les autres segments coliques. Ils sont également fréquemment observés à la jonction gastro-oesophagienne et iléo-caecale [87] [88]. Des explications comme le péristaltisme, une activité accrue de la muqueuse du colon droit ou bien encore la présence plus abondante du tissu lymphoïde ont été avancées mais sans preuve avérée pour le moment.

Certaines fixations s'expliquent plus simplement par des diverticules inflammatoires au moment du TEP-TDM qui ne sont pas forcément retrouvés lors de la coloscopie.

Au niveau de notre population, le TEP-TDM a permis de détecter 119 lésions dont 85 étaient des « polypes ». Nous avons trouvé parmi ces « polypes » 12% d'adénocarcinomes, 9% d'adénome de haut grade, 19% de polypes hyperplasiques et 60% d'adénomes de bas grades. Ceci paraît concordant avec les autres études sur ce sujet bien que ce soit difficile de savoir, pour certaines études, si les adénomes de haut grade sont appelés adénomes ou si ils sont intégrés dans les adénocarcinomes [78]. Pour d'autres études comme celle de J. Peng et al datant de 2011 [75], le groupe adénome est composé des haut grade, des bas grade et même des polypes hyperplasiques. De plus, les adénocarcinomes in situ sont classés soit dans les adénocarcinomes soit dans les adénomes de haut grade selon la classification utilisée par les auteurs (la classification OMS ou la classification de Vienne modifiée). C'est pourquoi dans notre étude nous avons fait un groupe haut grade et dans un deuxième temps nous avons regroupé les hauts grades avec les adénocarcinomes, afin de respecter les classifications OMS et Vienne modifiée.

Au sein de notre population nous avons retrouvé 28 lésions où l'anatomopathologie répondait lésion inflammatoire, dont 1 MICI, 9 diverticules et 18 polypes inflammatoires ou lésions planes inflammatoires. Cela représente 20% des lésions hyperfixantes dans notre étude. Dans l'étude de Tessonier et al [78] il y avait 4 lésions inflammatoires sur 47 patients soit 8,5% de leur fixations. Dans l'étude de Brian R. Weston et al [77], il y avait 5 lésions inflammatoires sur 60 patients soit 8,6% des patients.

Parmi notre population nous avons eu 31 lésions faux négatif dont 21 adénomes de bas grade, 5 polypes hyperplasiques et 5 lésions inflammatoires.

Dans l'étude prospective de Mariette C.A. Van Kouwen et al de 2005 [79], les auteurs ont retrouvé 33 faux négatifs dont 28 bas grade, 4 haut grade et 1 adénocarcinome. Pour la plupart des autres études, les faux négatifs n'ont pas pu être évalués du fait même du type d'étude qui se base sur la présence de fixation pour envoyer les patients à la coloscopie.

Notre groupe « autre » comprenait trop peu de patients et trop différents pour réellement les considérer comme un groupe et donc les intégrer dans les statistiques. En effet, il comprenait 5 métastases d'histologie différente et un lymphome.

IV.2.2. Le SUV

Dans notre étude, contrairement à de nombreuses études, nous avons obtenu des différences significatives entre les 6 groupes et notamment entre le groupe adénocarcinome et le groupe adénome de bas grade ($p < 0,001$), différences qui restaient significatives même quand nous regroupons les adénocarcinomes avec les adénomes de haut grade et que nous comparons ce nouveau groupe avec les adénomes de bas grades cumulés aux polypes hyperplasiques.

Ce choix de regrouper deux à deux ces quatre groupes se justifiait par leurs similarités anatomopathologiques et leurs évolutions. Les adénomes en néoplasie de haut grade sont selon la classification OMS des adénocarcinomes in situ et les polypes hyperplasiques sont quand à eux classés dans les adénomes festonnés dans la classification OMS 2010. Les polypes hyperplasiques ne sont pas des lésions pré cancéreuses mais sont la première étape avant de devenir des adénomes festonnés qui sont quant à eux des lésions pré cancéreuses.

Le SUVmax moyen de l'ensemble des lésions fixantes était de 5,561.

Pour chaque sous groupe, nous avons retrouvé 4,5 pour les polypes hyperplasiques, 4,5 pour les adénomes de bas grade, 8,9 pour les adénomes de haut grade, 13,9 pour les adénocarcinomes, 4,5 pour les lésions inflammatoires et de 4,7 pour les fixations des faux positifs.

La valeur moyenne de notre SUVmax est concordante avec les études de Sun Hee Roh et al de 2011 [84], dont le SUVmax moyen était de 5,5, de G Treglia et al de 2011 [83] dont le SUVmax moyen était de 5 et de Marc J.Gollub et al de 2007 [81] dont le SUVmax moyen était de 6. Mais dans les études de Brian R. Weston et al de 2009 [77] le SUVmax moyen retrouvé était plus élevé à 14,8. On explique cette valeur si haute par un biais de sélection dans leur étude qui a consisté à ne garder dans l'analyse statistique que les lésions de plus de 1cm et à ne considérer comme significatives que les fixations TEP dont la valeur de SUVmax était supérieure à 3,5. Dans cette même étude, les SUVmax moyens des adénocarcinomes étaient très élevés avec une valeur de 22,7 pour les adénocarcinomes.

Dans l'étude de Tessonnier et al de 2008 [78], la valeur de SUVmax moyen des adénocarcinomes était de 12,3 ce qui est relativement proche de notre résultat. Par contre, leur groupe adénome avait une valeur de SUVmax moyen de 9,8 ce qui paraît élevé mais ce groupe associait adénomes de haut grade et de bas grade.

Nous retrouvons donc une différence significative entre les SUVmax des 6 groupes formés ainsi qu'entre le groupe fusionnant les adénocarcinomes plus les adénomes de haut grade et celui fusionnant les adénomes de bas grade plus les polypes hyperplasiques ($p < 0,001$ avec le test de Kruskal Wallis).

Dans l'étude prospective de J. Peng et al datant de 2011 [75], les auteurs trouvent également une différence significative entre les SUVmax de leurs 3 groupes formés par les adénocarcinomes, les polypes (adénomes bas et haut grade et les polypes hyperplasiques) et les faux positifs. Leurs valeurs moyennes de SUVmax sont respectivement 9.7, 7.8 et 6.1.

Cependant lorsqu'ils comparent les adénocarcinomes et les adénomes (hauts grades et bas grades) au sein de leurs « polypes », les SUVmax moyen respectifs deviennent 9,7 et 8,2 et ils ne retrouvent plus de différence significative. On notera tout de même qu'ils ont conservé ensemble les adénomes de haut grade et de bas grade même si dans un deuxième temps ils les séparent pour les comparer entre eux et ne trouvent pas non plus de différence significative.

Ils ont également essayé de trouver une corrélation entre la taille et la valeur du SUVmax mais n'ont pas trouvé de différence significative. Avec une analyse multivariée de type Cox et en regroupant leurs groupes adénocarcinome et adénomes ils ont mis en évidence que la valeur du SUVmax était un facteur de risque prédictif de cancer ou de polype mais uniquement dans le colon gauche et non dans le colon droit.

Dans l'étude de Tessonier et al en 2008 [78], il existe une différence significative entre la fixation des adénocarcinomes et les groupes adénome, faux positifs et inflammation, mais uniquement avec une analyse multivariée de type régression linéaire avec un ajustement sur la taille de la tumeur. En effet en éliminant un facteur de confusion lié à la taille, ils retrouvent des fixations significativement plus élevées pour les adénocarcinomes par rapport aux autres lésions ($p = 0,0097$).

Une autre étude qui a trouvé une différence significative est celle de Brian R. Weston et al de 2009 [77] où le SUVmax des adénocarcinomes était significativement plus élevé que celui des adénomes. Mais elle n'a pas mis en évidence de différence significative avec les métastases et les lésions inflammatoires.

Dans la majorité des autres études il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les valeurs de SUVmax des adénocarcinomes et des autres lésions. Cependant, il existe de grandes disparités entre les méthodes utilisés dans les études, avec certaines

qui ne retenaient que les lésions polyploïdes de plus de 1cm, les autres qui mettaient un « Cut Off » de SUVmax pour retenir la fixation comme significative (par exemple l'étude de Brian R. Weston et al [77]) ou bien encore une autre qui normalisait le SUVmax par rapport au bruit de fond environnant ou au bruit de fond du foie [78].

On ajoutera à cela la présence de différences notables entre les études, comme la dose de ¹⁸FDG injectée et l'absence de standardisation des appareils TEP-TDM utilisés, chaque centre étant équipé d'un TEP-TDM précis avec des méthodes de reconstruction précises. En conséquence les valeurs de SUVmax sont très variables d'un centre à l'autre, et par conséquent d'une étude à l'autre, avec des valeurs très élevées comme cité plus haut dans l'étude de Brian R. Weston et al [77] où les adénocarcinomes possèdent un SUVmax moyen égal à 22,7.

Dans notre étude, nous n'avons pas ajusté les résultats par rapport à la taille car nous avions déjà une différence significative entre les adénocarcinomes, les adénomes de haut grade et les différents autres groupes.

La taille des lésions est un facteur important, responsable de l'effet de volume partiel qui sous estime de la valeur du SUVmax. Dans notre étude les adénocarcinomes et les adénomes de haut grade étaient significativement plus volumineux que les adénomes de bas grades et les polypes hyperplasiques ($p=0,0000007$). En moyenne, les adénocarcinomes mesuraient 29mm, les adénomes de haut grade 25mm, les adénomes de bas grades 10mm et les polypes hyperplasiques 7mm.

Les tailles des lésions que nous retrouvons sont concordantes avec la littérature. Dans l'étude de Brian R. Weston et al [77] la taille moyenne des adénocarcinomes était de 35mm et de 27,6mm pour les adénomes de haut grade. Dans l'étude de Fabrice Gutman et al de 2005 [89] les adénocarcinomes mesuraient en moyenne 27,6mm, les adénomes de haut grades 25mm et les adénomes de bas grade 14mm. La seule étude qui retrouve une taille moyenne des adénocarcinomes bien moins importante (14mm) est celle de Sun Hee Roh et al [84], mais dont la population ne comptait que 2 adénocarcinomes.

On pourrait dire que la différence qui existe entre les SUVmax moyens des adénocarcinomes et des adénomes de haut grade vis à vis des autres lésions est due à leur différence de taille qui est significativement plus importante dans ces deux groupes que dans les autres et ce serait en parti vrai, mais cela ne pose pas de problème car toutes les études s'accordent en retrouvant des différences significatives de tailles. [88] [83] [85] [89] [75] [84].

Tout d'abord la taille est un critère direct de malignité qui rentre dans la définition de adénomes avancés, ensuite elle est directement corrélée au risque que la lésion soit maligne. Dans la chaîne d'évolutivité des adénomes, sur 1000 adénomes, 100 atteindront une taille supérieure à 1cm et 25 deviendront des adénocarcinomes.

Bien sur il existe des adénocarcinomes et des adénomes de haut grade de moins de 1cm, mais statistiquement une lésion supra centimétrique est suspecte et souffrira moins de l'effet de volume partiel, voire pas du tout, et donc le SUVmax sera plus élevé que pour une lésion plus petite. Enfin toutes les études sur ce sujet qui ont étudié la taille des lésions ont retrouvé une différence significative entre les tailles des adénocarcinomes/adénomes hauts grades et des autres lésions. [88] [83] [85] [89] [75] [84].

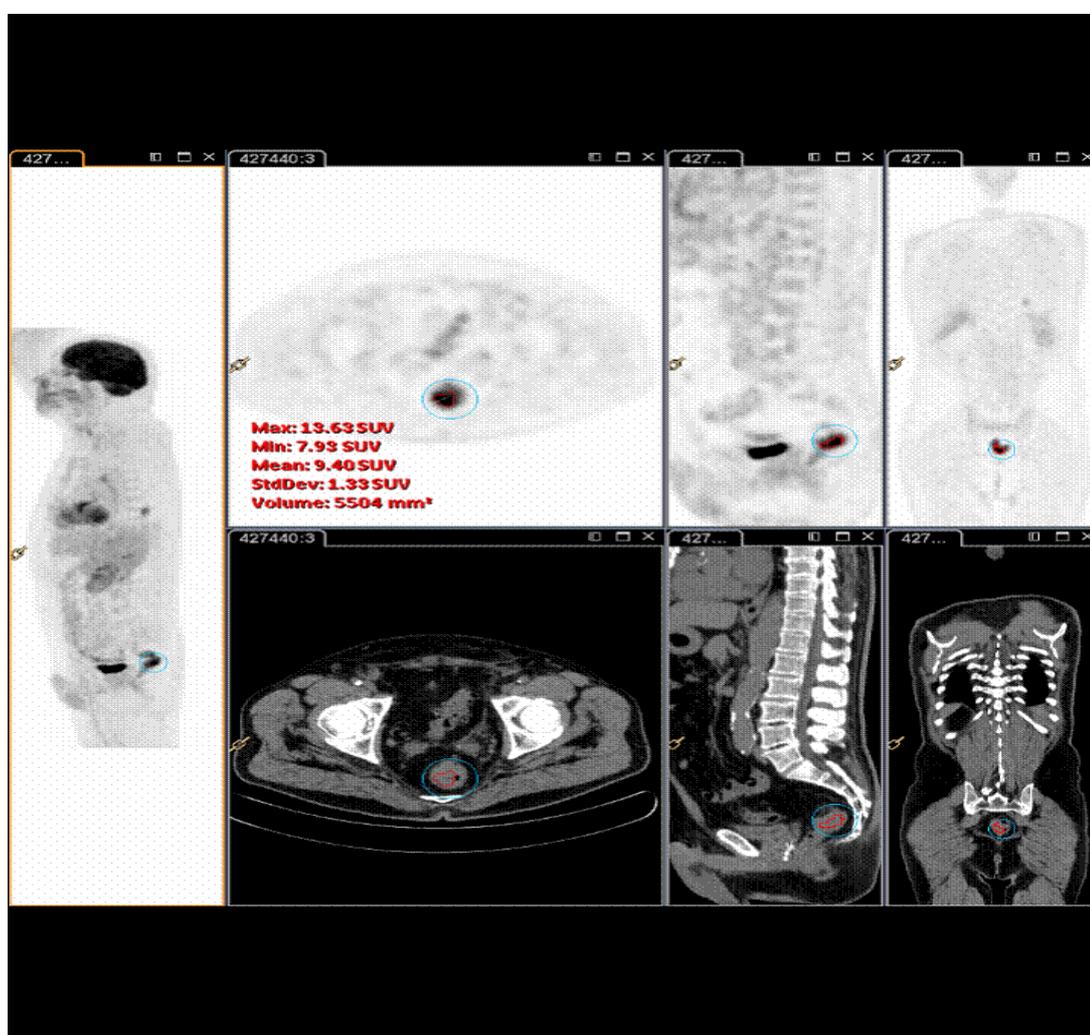


Image d'adénome de haut grade sigmoïdien hypermétabolique (TEP-TDM Phillips TF d'Angoulême)

IV.2.3. Existe-il une valeur de SUVmax « Cut Off » qui permettrait de différencier les adénocarcinomes et les adénomes de haut grade des autres lésions ?

Nous avons essayé de déterminer une valeur cohérente à partir des SUVmax obtenus qui pourrait servir de « Cut Off » pour nous guider vers une lésion de type adénocarcinome ou adénome haut grade et qui entrainerait une prise en charge coloscopique plus rapide. Dans la pratique, c'est déjà ce qui est fait de manière empirique mais aucune étude n'a prouvée de façon scientifique qu'une fixation intense (de SUVmax élevé) était corrélée de façon significative à une lésion histologiquement grave.

Cependant, bien que notre étude repose sur un nombre conséquent de patients, elle reste rétrospective et constituée de groupes trop différents dans leurs tailles, et donc nous n'avons pu que définir une fourchette de valeur qui nous semble cohérente. La différence de taille de nos échantillons était trop importante entre les adénocarcinomes et adénome de haut grade (18 patients) et les autres groupes (112 patients) pour pouvoir utiliser la méthodologie des courbes ROC.

Pour ce faire nous avons réfléchi à des valeurs qui paraîtraient légitimes et nous avons donc utilisé comme valeur seuil un SUVmax égal à 10 et un SUVmax égal à 5,561.

Notre choix de la valeur 10 s'explique par le fait que 97,7% des lésions qui ont un SUVmax supérieur à 10 sont soit des adénocarcinomes soit des adénomes de haut grade. Seulement 3 lésions de SUVmax supérieur à 10 ne sont pas des adénocarcinomes ou des adénomes de haut grade, il s'agit de 2 polypes de bas grades et d'une lésion inflammatoire.

La lésion inflammatoire s'explique par sa nature qui était, après coloscopie et preuve histologique, une poussée de diverticulite.

Les deux lésions d'adénome de bas grade mesuraient 1 cm et 2 cm mais cela n'explique pas complètement ces écarts de valeurs avec les autres lésions de bas grades, car 27 autres lésions adénomes de bas grade sont également supra centimétriques.

Ce « Cut Off » de SUVmax à 10 permet dans notre étude de sélectionner quasiment exclusivement des lésions de type haut grade et adénocarcinomes. Cependant c'est au prix d'un manque de sensibilité car seulement 50% des lésions haut grade et 50% des adénocarcinomes seraient pris en compte. D'un autre côté, il n'y aurait que très peu de lésions de type adénomes, inflammations, polypes hyperplasique ou faux positif qui

seraient envoyés rapidement à la coloscopie. Pour un « Cut Off » à 10 la spécificité est calculée à 97,3% et la sensibilité à 44,4%.

Nous avons donc essayé de trouver une autre valeur de SUVmax qui pourrait nous guider et qui serait plus sensible tout en minimisant le nombre de lésions autres que les adénocarcinomes ou les adénomes de haut grade. Pour cela nous avons utilisé la valeur 5,561 qui nous semblait justifiée car elle correspondait à la moyenne globale des lésions obtenues dans notre étude.

En utilisant 5,561 comme « Cut Off », nous ne manquons qu'un seul adénocarcinome dont le SUVmax est égal à 5,5 et deux adénomes de haut grade dont les SUVmax sont à 3.

Les deux adénomes de haut grade s'expliquent facilement par leurs tailles qui sont de 8 et 5 mm et donc qui ont souffert de l'effet de volume partiel entraînant une sous estimation de leur SUVmax. L'adénocarcinome mesurait quant à lui 30 mm et sa faible valeur de SUVmax n'est expliquée ni par son histologie (adénocarcinome lieberkuhnien) ni par sa taille qui ne souffre pas de l'effet de volume partiel, ni par un problème technique dans l'acquisition des images ou l'injection du traceur.

En utilisant cette valeur de 5,561 on détecte, à une exceptions près, tous les adénocarcinomes et à deux exceptions les adénomes de haut grade, mais nous détectons aussi 10 adénomes de bas grades, 4 polypes hyperplasique, 8 lésions inflammatoires et 4 faux positifs. Avec cette valeur plus basse de SUVmax nous gagnons en sensibilité mais perdons nettement en spécificité. Pour un « Cut Off » à 5,561, la spécificité est calculée à 76,8% et la sensibilité à 83,3%.

Nous en concluons donc que dans notre population les lésions possédant un SUVmax inférieur à 5,561 ont statistiquement plus de chance d'être des adénomes de bas grade, des lésions inflammatoires ou hyperplasiques, alors que les lésions dont le SUVmax est supérieur à 10 ont statistiquement plus de risque d'être des adénocarcinomes ou des néoplasies de haut grade.

De part le type même d'étude, nous n'avons pas pu être plus précis et les lésions dont la valeur de fixation se situe entre ces deux limites ne peuvent pas être classées de façon précise, pour cela une étude prospective de grande taille, avec beaucoup de polypes et des groupes homogènes en nombre, serait nécessaire.

IV.3. Les limites de notre étude

Notre étude se heurte à deux principales limites qui sont, son caractère rétrospectif et le fait d'utiliser deux appareils TEP-TDM de génération différente.

Le fait que notre étude soit rétrospective et composée d'échantillons de tailles différentes ne nous a pas permis de réaliser de courbes ROC et d'obtenir des statistiques plus précises quant aux valeurs de SUVmax « Cut Off » pour les différents groupes en fonction de leur histologie.

Mais contrairement aux autres études rétrospectives sur ce sujet, la taille importante de notre échantillon (123 patients avec 136 fixations dont 119 lésions toutes histologies confondues), nous a permis malgré tout d'obtenir des résultats significatifs.

Le fait que l'étude soit rétrospective ne nous a pas permis d'étudier véritablement les patients vrais négatifs et cela a un réel impact sur le résultat de spécificité et de VPN qui sont toutes deux basses.

La prévalence des lésions est potentiellement sous estimée, car tous les patients pour qui une fixation colorectale au TEP-TDM a été signalée n'ont pas nécessairement eu de coloscopie. Le choix de notre méthode de recueil de données se focalise sur les patients ayant eu les deux examens (TEP-TDM et coloscopie) et ne permettait pas de connaître le nombre exact de patients pour qui une fixation colorectale a été signalée mais non explorée.

La deuxième limite de notre étude est la présence de deux appareils TEP-TDM de générations différentes. Toutes les études multicentriques en TEP-TDM souffrent du même problème devant l'hétérogénéité du parc TEP-TDM en France. Cela s'aggrave de plus en plus avec le nombre croissant de nouveaux appareils TEP-TDM et l'offre de plus en plus diversifiée des constructeurs.

Cependant, même si les deux caméras TEP-TDM sont différentes, elles possèdent de nombreux points communs qui permettent de limiter la variabilité inter caméra. En particulier, les méthodes de reconstruction sont identiques permettant d'homogénéiser les images et les valeurs de SUVmax.

Un projet d'uniformité des paramètres d'injection, d'acquisition et de reconstruction devrait voir le jour dans les années qui viennent mais en attendant, de grosses disparités existent sur le territoire français.

Conclusion

Devant l'incidence du cancer colorectal et l'importance de son dépistage précoce, le TEP-TDM apparaît un outil qu'il ne faut pas négliger.

La plus grande étude est prospective et date de 2011 [75], mais n'avait finalement permis de recueillir que 60 lésions sur 136 patients, comparativement notre étude a recueilli 150 lésions dont 136 correspondaient à des fixations colorectales focales. A l'instar des autres études sur le même sujet, notre étude confirme qu'une fixation focale colorectale en TEP-TDM nécessite une exploration coloscopique. Dans plus de 8 cas sur 10, une fixation colorectale ponctuelle a été corrélée à une lésion coloscopique, que ce soit un adénocarcinome, une lésion pré cancéreuse ou bien inflammatoire.

Les cancers se développent dans 60 à 80% des cas à partir de lésions pré cancéreuses et 9 cancers colorectaux sur 10 sont guéris quand ils sont dépistés à temps. Le traitement reste la mucosectomie et la chirurgie.

C'est pour cela qu'une coloscopie se justifie devant une fixation colorectale focale de découverte fortuite au TEP-TDM. Cependant, le degré d'urgence de cette coloscopie est souvent source de débat au sein de la communauté médicale et aucune étude scientifique sérieuse n'a apporté d'argument de poids pour une décision.

Notre étude a obtenu des résultats prometteurs en mettant en évidence que les lésions dont le SUVmax était supérieur à 10 étaient quasi exclusivement des lésions d'adénocarcinomes ou d'adénomes de haut grade et que les lésions dont le SUVmax était inférieur à 5,561 étaient quasi exclusivement des lésions d'adénomes de bas grade, des polypes hyperplasiques, inflammatoires ou faux positifs. Ceci ne voulant pas dire que les lésions dont le SUVmax fait moins de 5,561 ne doivent pas bénéficier d'une coloscopie, bien au contraire, mais l'urgence n'apparaît pas la même que pour une lésion dont le SUV max vaut 10.

Notre étude, bien que reposant sur un nombre conséquent de patient, n'a pas permis d'être plus précis pour les valeurs de SUVmax comprises entre ces deux limites.

Pour cela il serait nécessaire de réaliser une étude prospective de grande taille avec suffisamment de polypes et des groupes de taille homogènes.

Fin

Bibliographie

- [1] INVs, "Mars bleu 2012 mois de mobilisation contre le cancer colorectal," dossier de presse 2012.
- [2] Institut nationale du cancer, "La situation du cancer en France en 2011," institut national du cancer, collection rapport et synthese octobre 2011.
- [3] InVS, "d'apres les Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011 (InVS,Inserm,INCa,Francim,Hospices Civils de Lyon)," InVS, surveillance épidémiologique des cancers 2011.
- [4] INCa 2011, "Evolution de l'incidence (taux standardisé monde estimés) du cancer colon-rectum de 1980 à 2005 selon le sexe.Projection pour l'anné 2011," INCa, 2011.
- [5] snfge. (2009, avril) snfge. [Online]. www.snfge.asso.fr/05-interne-chercheurs/OB-internes-etudiants/abrege/PDF/CDU_9_item_148
- [6] T.M.,R.Brand, E.Lyden, et al Mc Cashland, "Gender differences in colorectal polyps and tumors," *Am J Gastroenterol*, vol. 96(3):p.882-6, 2001.
- [7] H.K. and L.K. Bianchi Roy, "Differences in colon adenomas and carcinomas among women and men : potential clinical implications," *JAMA*, vol. 302(15):p1696-7, 2009.
- [8] Frederic Bruchez, incidence des cancers et polypes colorectaux dans le canton de Vaud, 1983-2007 : tendances et determinants., 2009-10, UNIL.
- [9] Paul BAURET, "les petits polypes coliques sont ils dangereux?," *Gastroenterol Clin Bio*, avril 2009.
- [10] Lieberman DA. Weiss DG. Bond JH. Ahnen DJ. Garewal H, "Use colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer," *N Engl J*, 2000.
- [11] Regula J. Rupinski M. Kraszewska E. Polkowski M. Pachlewski J, "Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced néoplasia," *N Engl J Med*, 2006.
- [12] Strul H. Kariv R. Leshno M. Halak A. Jakubowicz M. Santo M et al, "The prevalence rate and anatomic location of colorectal adenoma and cancer detected by colonoscopy in average risk individuals aged 40-80 years," *Am J Gastroenterol*, 2006.
- [13] Tsuda S. Veress B. Toht E. Fork FT, "Flat and depressed colorectal tumours in a southern Swedish population: a prospective chromoendoscopic and histopathological study," *Gut*, vol. 51:550-5, 2002.
- [14] Hurlstone P. Cross SS. Drew K. Adam I. Shorhouse AJ. Brown S et al, "An evaluation of colorectal endoscopic mucosal resection using high-magnification chromoscopic colonoscopy : a prospective study of 1000 colonoscopies," *endoscopy*, vol. 36:491-8, 2004.
- [15] Kudo S. Kashida H. Tamura T, "Early colorectal cancer: flat or depressed type.," *J Gastroenterol Hepatol*, vol. 15:D66-D70, 2000.
- [16] INCa 2011, "évolution de la mortalité (taux standardisés monde observés) par cancer du côlon-rectum de 1984-88 à 2004-08 selon le sexe.Projections pour l'année 2011," INCa, 2011.
- [17] Anne Marie BOUVIER, "épidémiologie descriptive du cancer colorectal en france," Registre bourguignon des cancers digestifs, InsermU866,CHU dijon,France-Réseau des registres Francim,France, 2009.
- [18] "Survie des patients atteints de cancer en france, etude des registres du réseau Francim," réseau Francim, 2007.
- [19] Milena Sant. Claudia Allemani. Mariano Santaquilani et al, "EUROCORE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999.Results and commentary," *europaen journal of cancer*, vol. 45 (2009): 931-991, 2009.
- [20] Michel P Coleman. Manuela Quaresna. Franco Berrino. Jean-Michel lutz et al, "cancer survival in Five continents: a worldwide population-based study (concord)," *lancet Oncol*, vol. 9:730-56, 2008.
- [21] V MAZEAU-WOYNARD. N CERF et al, "Survie attendue des patients atteints de cancers en France : état des lieux," Institut national du cancer, Avril 2010.
- [22] Howlader N. Noone AM Krapcho M. Neyman N. Aminou R et al, "SEER Cancer statistics review,

- 1975-2009 (Vintage 2009 populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/ based on Novembre 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2012," National Cancer Institute, 2012.
- [23] M Barthelet. A Desjeux. J-C Grimaud, "Coloration et maladie inflammatoire chroniques de l'intestin (MICI)," *gastroenterologie clinique et biologique*, vol. 33, pp. F7-F11, Octobre 2009.
- [24] STAMP D, MELINE A et al. RONCUCCI L, "Identification and quantification of aberrant crypt foci and microadenomas in the human colon," *Hum Pathol*, vol. 2, p.387-394, 1991.
- [25] Anne JOURET et al, "Histopathologie des adénomes et cancers colorectaux superficiels : que devrait connaître un endoscopiste à ce sujet ?," *Acta Endoscopica*, vol. 35 n°4, 2005.
- [26] Jean-Francois Fléjou, "polypes et dysplasie festonnées : des lésions encore mal connues," *Annales de pathologie*, vol. 32S, S63-S66, Aout 2012.
- [27] Longacre TA. Fenoglio-Preiser CM., "Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas: A distinct form of colorectal neoplasia.," *Am J SURG Pathol*, vol. 14:524-37, 1990.
- [28] Scoazec J-Y, "Dysplasie en muqueuses glandulaires digestives : nouvelles terminologies, nouvelles classifications," *Ann Pathol* 2007, vol. 7 : 398-416, 2007.
- [29] Hamilton SR, "The adenoma-adenocarcinoma sequence in the large bowel: variations on a theme," *J Cell Biochem*, vol. 1. 16G:41-46, 1992.
- [30] Magali Svrcek et al, "Cancer colorectal : les nouveaux rôles du pathologiste à l'ère de la biologie moléculaire et des thérapies «ciblées»," *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES*, vol. 428, janvier 2011.
- [31] M. Karoui et al, "Carcinogenèse colorectale. Mécanismes génétiques et épigénétiques de la progression tumorale et classification moléculaire des cancers colorectaux," *J Chir*, vol. 144, no. 2, 2007.
- [32] Ionov Y et al, "Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis.," *Nature*, vol. 363(6429):558-61, 1993.
- [33] Janick Selves, "Les cancers héréditaires colorectaux vus par le pathologiste," *Annales de pathologie*, vol. 30S, S80—S83, 2010.
- [34] Olschwang S et al, "Recent advances for the identification and screening of Lynch syndrome," *Gastroenterol Clin Biol*, 2007.
- [35] world health organization classification of tumours, *WHO classification of tumours "pathology and genetics of tumours of the digestive system"*, 4th ed., vol. 3.
- [36] "La polypose associée aux mutations bi-alléliques du gène MUTYH," *INCa*, avril 2011.
- [37] Woodford-Richens KL et al, "Comprehensive analysis of SMAD4 mutations and protein expression in juvenile polyposis," *Am J Pathol*, vol. 159:1293—300., 2001.
- [38] Starink TM et al, "The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients," *Clin Genet*, vol. 29: 222-233, 1986.
- [39] INCa, "Programme national de dépistage organisé du cancer colorectal - Synthèse relative aux modalités de migration vers l'utilisation des tests immunologiques de dépistage," *INCa*, novembre 2011.
- [40] ANAES, "Endoscopie digestive basse : indications en dehors du dépistage en population," ANAES, recommandation 2004.
- [41] Zauber AG, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS Winawer SJ, "Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy," *New England J Med*, vol. 329:1977-81, 1993.
- [42] Zauber AG, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS Winawer SJ, "Randomized comparisons of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps," *New England J Med*, vol. 1993:328-901-6, 1993.
- [43] HAS et INCa, "Cancer colorectal Adénocarcinome. Guide ALD HAS," HAS et INCa, GUIDE janvier 2012.
- [44] A de Chateau-Thierry, *Chapitre 1 Physique nucléaire*, Saclay institut national des sciences et techniques nucléaires, Ed.
- [45] O de Dreuille et al, "Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP)," *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, vol. 35-310-A-10, 2002, 22 p., 2002.
- [46] JC.SACCAVINI, "Production des radionucléides," in *cours de DES Saclay*, 2012.

- [47] D. LE BARS, "PRODUCTION DU FDG ," *Revue de l'ACOMEN* , vol. 4, 1998.
- [48] Warburg O, "On the origin of cancer cells," *Science*, vol. 123 : 309-314, 1956.
- [49] Warburg O, "The metabolism of tumours ," 1930.
- [50] J.Ph. VUILLEZ, "biologie du FDG et des autres traceurs émetteurs de positons utilisés en cancérologie," *Revue de l'ACOMEN*, vol. 4, 1998.
- [51] Olivier Couturier et al, *Le cancer : nouvelles données, nouvelles stratégies, nouveaux espoirs*. Nantes: Elsevier , 2004, vol. 8:21 08.
- [52] I.Buvat, "Quantification en TEP/TDM Faut-il faire confiance aux SUV ? ," in *APRAMEN*, 14 septembre 2006.
- [53] Nidhi Sharma et al, "The impact of functional imaging on radiation medicine ," *Radiation Oncology*, vol. 3:25 , 2008.
- [54] Jean Grisouard, "Mechanisms of metformin action on glucose transport and metabolism in human adipocytes ," *Biochemical Pharmacology* , vol. 1736–1745 , aout 2010.
- [55] Michela Massollo et al, "Metformin Temporal and Localized Effects on Gut Glucose Metabolism Assessed Using 18F-FDG PET in Mice ," *J Nucl Med* , vol. 54:259–266 , 2013.
- [56] Jong-Ryool Oh et al, "Impact of Medication Discontinuation on Increased Intestinal FDG Accumulation in Diabetic Patients Treated With Metformin ," *Nuclear Medicine and Molecular Imaging* , vol. 95:1404–1410 , mai 2010.
- [57] Françoise MONTRAVERS et al, "Scintigraphie au [18F]-fluorodésoxyglucose en cancérologie digestive ," *Gastroenterol Clin Biol* , vol. 25:B191-B196 , 2001.
- [58] Jean-Noël Talbot et al, "Bases de la TEP et de la TEP/TDM : machines et médicaments radiopharmaceutiques pour le diagnostic clinique ," *Dossier thématique* , vol. tome 35, 2006.
- [59] I.BUVAT, Reconstruction tomographique, mars 2012, cours de DES medecine nucléaire.
- [60] Kinahan Adam Alessio and Paul, "PET Image Reconstruction," *Nuclear Medicine*.
- [61] Claude Comtat, "Instrumentation Tomographie par émission de positons ," in *cours de DES medecine nucléaire* , 2012.
- [62] Tatsuo Torizuka et al, "Single 20-Second Acquisition of Deep-Inspiration Breath-Hold PET/CT: Clinical Feasibility for Lung Cancer ," *J Nucl Med*, vol. 50:1579–1584 50:1579–1584 , 2009.
- [63] I.Buvat, "Innovations technologiques en Médecine Nucléaire ," , 28 Septembre 2011.
- [64] Wu H et al, "Quantitative evaluation of skeletal tumours with dynamic FDG PET : SUV in comparison to Patlak analysis," *Eur J Nucl Med*, vol. 28 : 704-710, 2001.
- [65] Thomas Beyer et al, "Variations in Clinical PET/CT Operations: Results of an International Survey of Active PET/CT Users ," *J Nucl Med 2011; 52:303–310*.
- [66] A. Julian et al, "Évaluation de la réponse au traitement des lymphomes : rôle de la TEP-FDG ," *Médecine Nucléaire 35 (2011) 21–28*.
- [67] X. Bontemps et al, "Comparaison de différentes méthodes de segmentation en TEP/TDM pour le ciblage en radiothérapie des carcinomes épidermoïdes des VADS ," *Médecine Nucléaire 36 (2012) 303–312*.
- [68] Bryant AS et al, "The maximum standardized uptake values on integrated FDG-PET/CT is useful in differentiating benign from malignant pulmonary nodules.," *Ann Thorac Surg 2006 ; 82 : 1016-20*.
- [69] I BUVAT, "Outils de quantification pour l'imagerie TEP au FDG ," in *cours de DES medecine nucléaire 2012*.
- [70] B. Aubert, "Indicateurs dosimétriques et dose au patient ," in *Médecine Nucléaire 36 (2012) 390–395*.
- [71] I. Gardin et al, "Apport du TDM en imagerie multimodalité : le point de vue du physicien médical ," in *Médecine Nucléaire 34 (2010) 426–430*.
- [72] INCa, "Evolution des nombres d'appareils de TEP (tomographie par émission de positons) autorisés et installés depuis 2003," Source : DGOS, INCa, Date de dernière mise à jour : 10/10/2011.
- [73] INCa, "Nombre d'appareils de TEP (tomographie par émission de positons) pour 1 000 000 d'habitants par région," INCa, Source : DGOS/INSEE Date de dernière mise à jour : 17/07/2012.

- [74] Suleman Surti et al, "Performance of philips gemini TF PET/CT scanner with special consideration for its time-of-flight imaging capabilities ," *J Nucl Med* 2007; 48:471–480.
- [75] J. Peng et al, "Detection of incidental colorectal tumours with 18F-labelled 2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography scans: results of a prospective study," *Colorectal Disease*, 2011.
- [76] Ralf H et al, "A Meta-Analysis of the Literature for Whole-Body FDG PET Detection of Recurrent Colorectal Cancer," *J Nuc Med*, vol. 41:1177-1189, 2000.
- [77] Brian R. Weston et al, "Ability of Integrated Positron Emission and Computed Tomography to Detect Significant Colonic Pathology ," *Wiley InterScience* , Fevrier 2010.
- [78] L Tessonnier et al, "Hyperfixations intestinales focales de découverte fortuite sur la TEP au 18-FDG : faut-il proposer une exploration de façon systématique ?," *Bull Cancer* 2008, vol. 95 (11) : 1083-7.
- [79] Mariette C.A. van Kouwen, "2-(18F)-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography Detects Clinically Relevant Adenomas of the Colon: A Prospective Study ," *Clin Oncol* 23:3713-3717 , 2005.
- [80] Richdeep S Gill et al, "The clinical significance of incidental intra-abdominal findings on positron emission tomography performed to investigate pulmonary nodules ," *World Journal of Surgical Oncology* , vol. 10.1186/1477-7819-10-25 , 2012.
- [81] Marc J. Gollub et al, "Combined CT Colonography and 18F-FDG PET of Colon Polyps: Potential Technique for Selective Detection of Cancer and Precancerous Lesions ," *AJR*, vol. 188:130–138 , 2007.
- [82] A. L. Farquharson et al, "Incidental focal colonic lesions found on 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography scan: further support for a national guideline on definitive management," *Colorectal Disease*, 2011.
- [83] G Treglia et al, "clinical significance of incidental focal colorectal (18)F-fluorodeoxyglucose uptake : our experience and review of the literature," *Colorectal Disease*, vol. 14(2): 174-80, no. 2012, 2011.
- [84] Sun Hee Roh et al, "The Clinical Meaning of Benign Colon Uptake in 18F-FDG PET: Comparison with Colonoscopic Findings ," *Clin Endoscop*, vol. 45:145-150, nov 2011.
- [85] Einat Even-Sapir et al, "The presentation of malignant tumours and pre-malignant lesions incidentally found on PET-CT ," *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* , vol. 33, mai 2006.
- [86] Lee JC et al, "The segmental distribution and clinical significance of colorectal fluorodeoxyglucose uptake incidentally detected on PET- CT ," *Nucl Med Communications* 2009; 30: 333–7.
- [87] Seok ki Kim et al, "Relationship between Gastrointestinal F-18-fluorodeoxyglucose Accumulation and Gastrointestinal Symptoms in Whole-Body PET," *Clinical Positron Imaging Vol. 2, No. 5, 273–280. 1999.*
- [88] Ur Metser and Einat Even-Sapir, "Increased (18)F-fluorodeoxyglucose uptake in benign, nonphysiologic lesions found on whole-body positron emission tomography / computed tomography (PET / CT): accumulated data from four years of experience with PET / CT," *Seminar in Nuclear Medicine*, vol. 01.001, 2007.
- [89] Fabrice Gutman et al, "Incidental Colonic Focal Lesions Detected by FDG PET/CT ," *Nuclear Medicine* , vol. AJR 2005; 185:495–500.

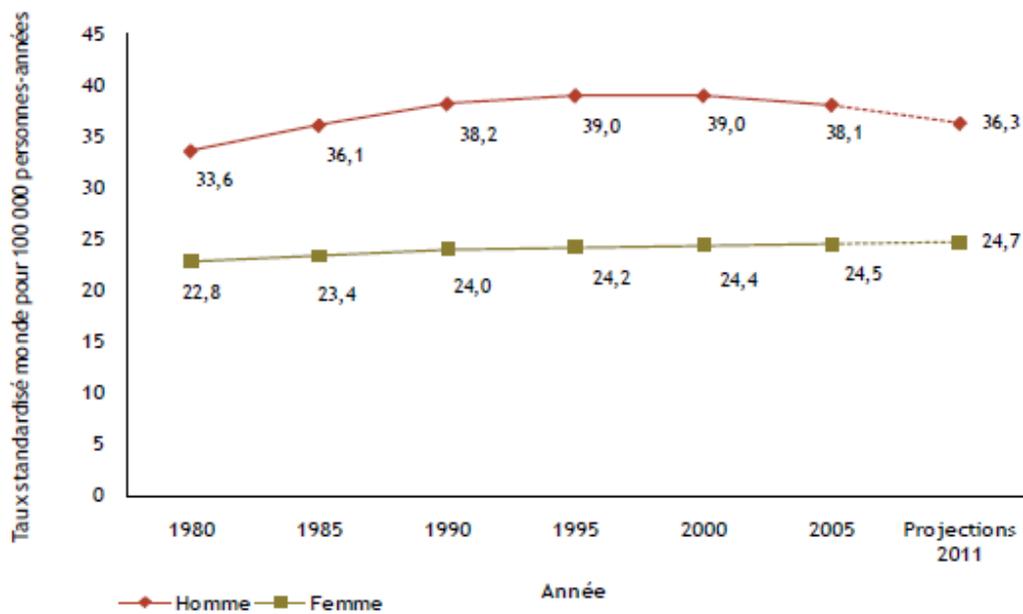
Lexique

- **Activité spécifique** : elle est également appelée activité massique et correspond au nombre de désintégrations d'une substance radioactive par unité de temps et de masse, elle s'exprime en Bq/Kg.
- **Adénome avancé** : il se définit par une taille ≥ 1 cm, ou la présence d'un contingent vilieux (> 25 % de l'adénome), ou la présence de lésion de dysplasie de haut grade ou de carcinome in situ (catégorie 4.1 ou 4.2 de la classification de Vienne)
- **Adénome transformé** : c'est un adénome présentant un foyer localisé ou étendu d'adénocarcinome superficiel, quelles que soient l'étendue et la profondeur d'infiltration. Il appartient aux catégories 4.3, 4.4 et 5 de la classification de Vienne modifiée. Cette classification de Vienne permet de distinguer clairement les adénocarcinomes superficiels sans risque d'envahissement lymphatique (catégories 4.3 et 4.4 ou pTis de l'OMS) et les adénocarcinomes avec risque d'envahissement ganglionnaire (catégorie 5 ou pT1 de l'OMS).
- **Coefficient Q de Yule** : Il mesure l'intensité de la liaison entre les deux variables (maladie/signe) : la lésion est nulle si $Q = 0$; négligeable si $Q = (0.01 - 0.09)$; légère si $Q = (0.10 - 0.29)$; modérée si $Q = (0.30 - 0.49)$; forte si $Q = (0.50 - 0.69)$;
- **CRLCC** : centre régional de lutte contre le cancer
- **FOV (CDA)** : Le paramètre FOV (CDA ou Champ d'acquisition) indique le diamètre de l'image reconstruite
- **Khi carré > 5.412 : Probabilité alpha $< 0,02$**
Liaison statistiquement significative entre la maladie et le signe : il y a moins de 2 chances sur 100 que la distribution résulte du hasard.
- **L'indice de YODEN** : son rôle est de dire si le test est efficace ou pas. Une valeur négative indique un test inefficace.
- **OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization)** : Algorithme de reconstruction d'image statistique itératif.
- **RAMLA** : (row action maximum likelihood algorithm) est un cas particulier de OSEM : le nombre de sous-ensembles est égal au nombre de projections.
- **ROI** : « Region of interest », c'est une région d'intérêt placée par le médecin sur la zone fixante afin d'obtenir des paramètres objectifs comme le SUVmax par exemple.
- **Sensibilité** : la sensibilité d'un signe pour un diagnostic est la probabilité que le signe soit présent chez les individus atteints par la maladie recherchée.
- **Spécificité** : la spécificité d'un signe pour un diagnostic est la probabilité que le signe soit absent chez les individus non atteints par la maladie recherchée.
- **Survie brute** : équivaut à survie globale et représente la survie en prenant compte de toutes les causes de décès.
- **Survie relative** : estime la survie pour une pathologie donnée en l'absence des autres causes de décès.
- **SUV** : Standard uptake value
- **Synthèse nucléophile de Hamacher** : elle comporte 4 phases qui sont le séchage, la synthèse nucléophile, l'hydrolyse et la formulation. Pour en savoir plus lire l'article « *Efficient stereospecific synthesis of no carrier added 2-[18F]fluoro-2-deoxyglucose using amino-polyether supported nucleophilic fluorination.* » de Hamacher K et al
- **Valeur prédictive négative** : c'est la probabilité que le diagnostic soit faux si le signe est absent.
- **Valeur prédictive positive** : c'est la probabilité que le diagnostic soit vrai si le signe est présent

ANNEXES

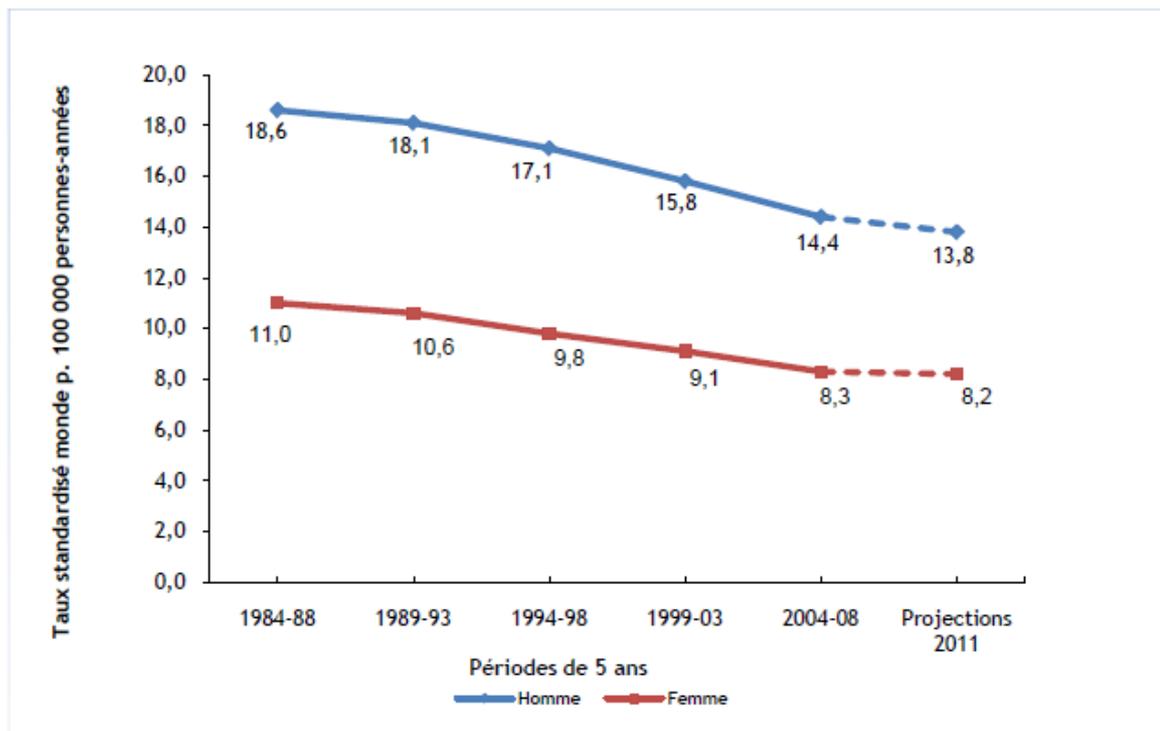
Figure 1 et 2 : D'après « Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011 » source INCa

Figure 1 : Evolution de l'incidence (taux standardisé monde estimés) du cancer du côlon-rectum de 1980 à 2005 selon le sexe. Projections pour l'année 2011.



Sources: période 1980 à 1985 [Belot A, 2008] ; période 1990 à 2011 [HCL/InVS/INCa/Francim/Inserm, 2011]
Traitement : INCa 2011, Source: [INCa 2010, La situation du cancer en France en 2010]

Figure 2 - Évolution de la mortalité (taux standardisés monde observés) par cancer du côlon-rectum de 1984-88 à 2004-08 selon le sexe. Projections pour l'année 2011



Sources: [InVS/CépiDc Inserm 2011] [HCL/InVS/INCa/Francim/Inserm, 2011], Traitement : INCa 2011

Classification TNM OMS 2010 des cancers colorectaux

T - Primary Tumour

TX - Primary tumour cannot be assessed

T0 - No evidence of primary tumour

Tis -Carcinoma in situ: intraepithelial or invasion of lamina propria

T1 - Tumour invades submucosa

T2 - Tumour invades muscularis propria

T3 - Tumour invades through muscularis propria into subserosa or into non-peritonealized pericolic or perirectal tissues

T4 - Tumour directly invades other organs or structures and/or perforates visceral peritoneum

N – Regional Lymph Nodes

NX Regional lymph nodes cannot be assessed

. N0 No regional lymph node metastasis

. N1 Metastasis in 1 to 3 regional lymph nodes

. N2 Metastasis in 4 or more regional lymph nodes

M – Distant Metastasis

MX Distant metastasis cannot be assessed

M0 No distant metastasis

M1 Distant metastasis

Stage Grouping

Stage 0 Tis N0 M0

Stage I T1 N0 M0

T2 N0 M0

Stage II T3 N0 M0

T4 N0 M0

Stage III Any T N1 M0

Any T N2 M0

Stage IV Any T Any N M1

Figure 3 : « Les caractéristiques des différents cristaux »

	NaI(Tl)	BGO	GSO	LSO	YSO
Densité [g/cm ³]	3,67	7,13	6,71	7,40	4,53
Z _{eff}	51	74	59	66	34
τ [ns]	230	300	60	40	70
Rendement lumineux	100	15	25	75	118

D'après le cours de DES 2012-2013 « Instrumentation : Tomographie par émission de positons » par Claude Comtat

Figure 4 : Dose aux organes (en mGy/MBq) et dose efficace (en mSv/MBq) pour différents modèles anthropomorphes pour le [18F]-FDG [70]

¹⁸ F					
2-Fluoro-2-Desoxy-D-Glucose (FDG)					
Injection intraveineuse					
Dose absorbée par unité d'activité administrée (μGy/MBq)					
Organes	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Paroi vésicale	160	210	280	320	590
Myocarde	62	81	120	200	350
Cerveau	28	28	30	34	48
Ovaires	15	20	30	44	82
Testicules	12	16	26	38	73
Utérus	21	26	39	55	100
Dose efficace (μSv/MBq)	19	25	37	51	95

Figure 5 : Exemples de dose efficace (en mSv) associée à quelques examens de radiologie, scanographie et médecine nucléaire. [70]

examen	Dose efficace (mSv)
Radios Rachis lombaire	1,3
Radios Abdomen	0,7
Radios Thorax	< 0,1
CT tête	2
CT Thorax	10
CT Abdomen-pelvis	8
Os ^{99m} Tc	4
Poumons ^{99m} Tc	2
¹⁸ FDG	10

Tableau de bibliographie

étude	année	% patients inclus	Nombre de patients inclus	Taux de détection	Nombre de fixation	Sensibilité et spécificité	VPP et VVN	SUVmax moyen	Différence significative entre les groupes
Rohdeep S Gill et al	2012 rétrospective	(1,7%)	25	66%	17 mais 9 explorées 3 FP (33%) 3 adénok (33%) 2 adénomes (22%) 1 lipome (11%)				
A. L. Farquharson et al	2011 prospective		53	90%	23 explorées 4FP (17,4%) et 4 sans histo 2 adénok (8,7%) 10 adénomes bas G (43,5%) 2 adénomes haut G (8,7%) 2 diverticules (8,7%) 1 collagénose (4,3%)		VPP 83%		
Sun Hee Koh et al	2011 rétrospective	(1,2%)	43	46%	15 dont 8FP(53%) 2 non néoplasique (13,3%) 3 adénomes (20%) 2 adénok(13,3%) et 28 diffuses (18FP, 5 adénomes et 5 non néoplasique)	Considèrent dans leur conclusion Se 90,7% Sp 68,4%	VPP 46,7%	SUVmax moyen 5,5	Pas de différence significative
Treglia G et al	2011 rétrospective	(1,1%)	144	77%	64 mais 48 explorés: 12 adénok(25%) 19 adénomes (40%) 6 non néoplasique (12%) 11 FP (23%)			SUVmax moyen >5	
J. Peng et al	2011 prospective	(1,4%)	136	44%	136 explorés 76 FP(56%) 30 adénok(23,5%) 2 lymphomes 28 « polypes » (20,5%)			adénok SUVmax moyen : 9,7 Polypes : 7,8 FP : 6,1	Différence significative entre adénok et polypes
Brian R. Weston et al	2009 rétrospective		58	66%	60 dont 20FP (33%) 5 adénok (8,6%) 25 adénomes (36%) 4 lymphomes (6,6%) 1 métastase (1,6%) 5 inflammations (8,6%)	Se 72% Sp 90%	VPP 45% VPN 96%	SUV max moyen = 14,8	différence significative entre adénok et les autres groupes
Laetitia Tessonnier et al	2008 rétrospective	(1,04%)	42	83%	47 dont 8 FP (17%) 25 adénomes (53,2%) 10 Adénok (21,3%) 4 inflammations (8,5%)	Se 76%	VPP 82%	Adénome SUVmax moyen 9,8 Adk 12,3	
Marc J. Gollub et al	2007 prospective		17	100%	27 dont 9 adénok (comprenant les haut grades) SUVmax moyen 9 16 « benin » SUVmax moyen 4,7 2 polypes sans histologie	Se : 90% polypes > 1cm et 80% polypes < 1cm Sp : Non connue	Non connues	SUVmax moyen 6	Pas de recherche de différence
Einat Even-Sapir	2006 rétrospective	(1,7%)	46		51 dont 41 adénok ou meta 7 lésions pre maligne		VPP 62%		
Mariette C.A. van Kouwen et al	2005 Prospective		40	87,5%	35 dont 5FP 8 adénok (22,8%) 13 adénomes ht grades (37,14%) 14 adénomes bas grades (40%)	Se de 21 à 89% Sp 84%	VPP 88% VPN 45%	SUVmax moyen adénomes 5,9 SUVmax moyen adénok 6,5	Pas de différences significatives entre adénomes et adénocarcinomes
Fabrice Gutman et al	2005 rétrospective	1,16%	45	75%	20 exploré pour 21 fixations dont 7FP (33%) 10 adénomes (47%) 3 adénok (15%) 1 HP (5%) 4 considérés FN		VPP 67%	SUVmax moyen VP=11,2 FP=7,1	Pas de différence significative entre les VP et les FP P=0,14

FP : faux positifs ; VP : vrai positif ; VPP valeur prédictive positive, VPN valeur prédictive négative, adénok : adénocarcinomes, HP : hyperplasie, Se : sensibilité, Sp : spécificité

Feuille de recueil des données

- Age :

- Sexe :

- Indication et date de la Tep 18FDG :

- Dose/kilo injectée de FDG et délais avant l'acquisition

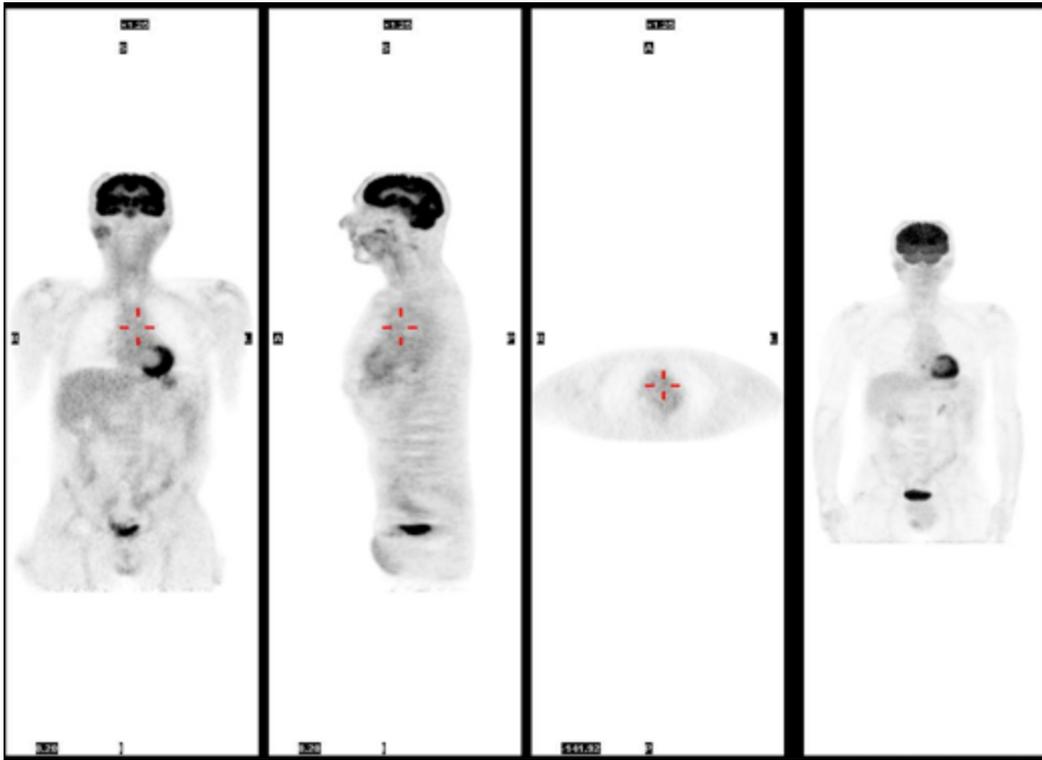
- Résultat Tep avec nombre de fixations colorectales et SUV :

- Date de la coloscopie :

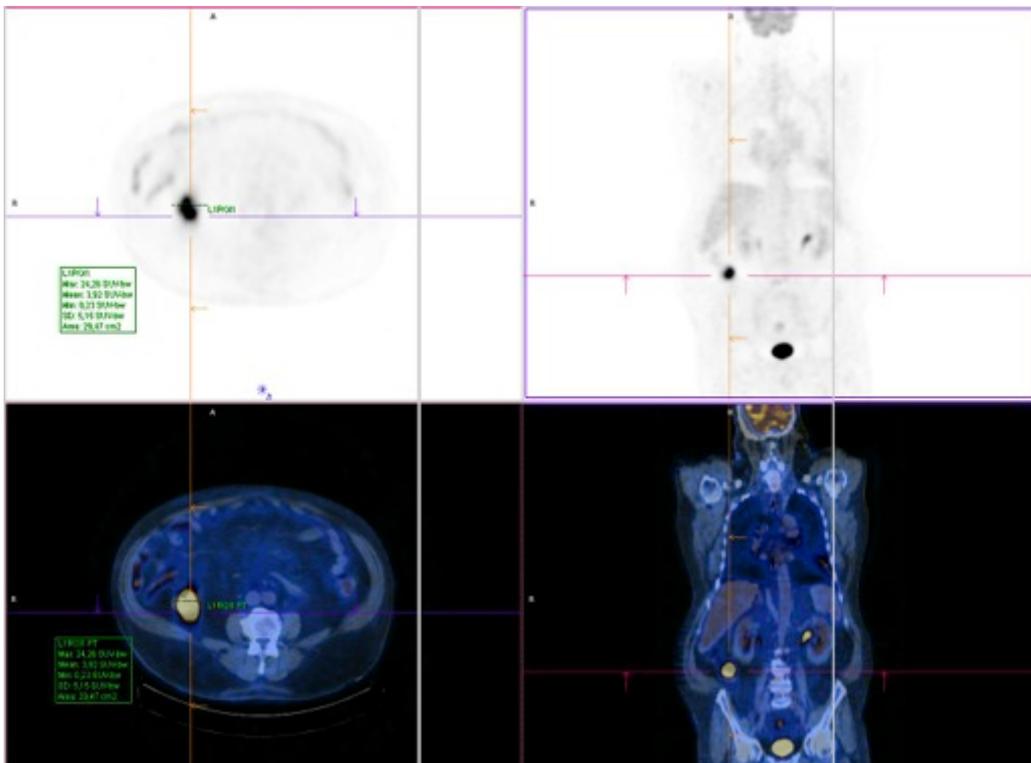
- Résultat coloscopie avec localisation des lésions et taille des lésions :

- Résultats anapath :

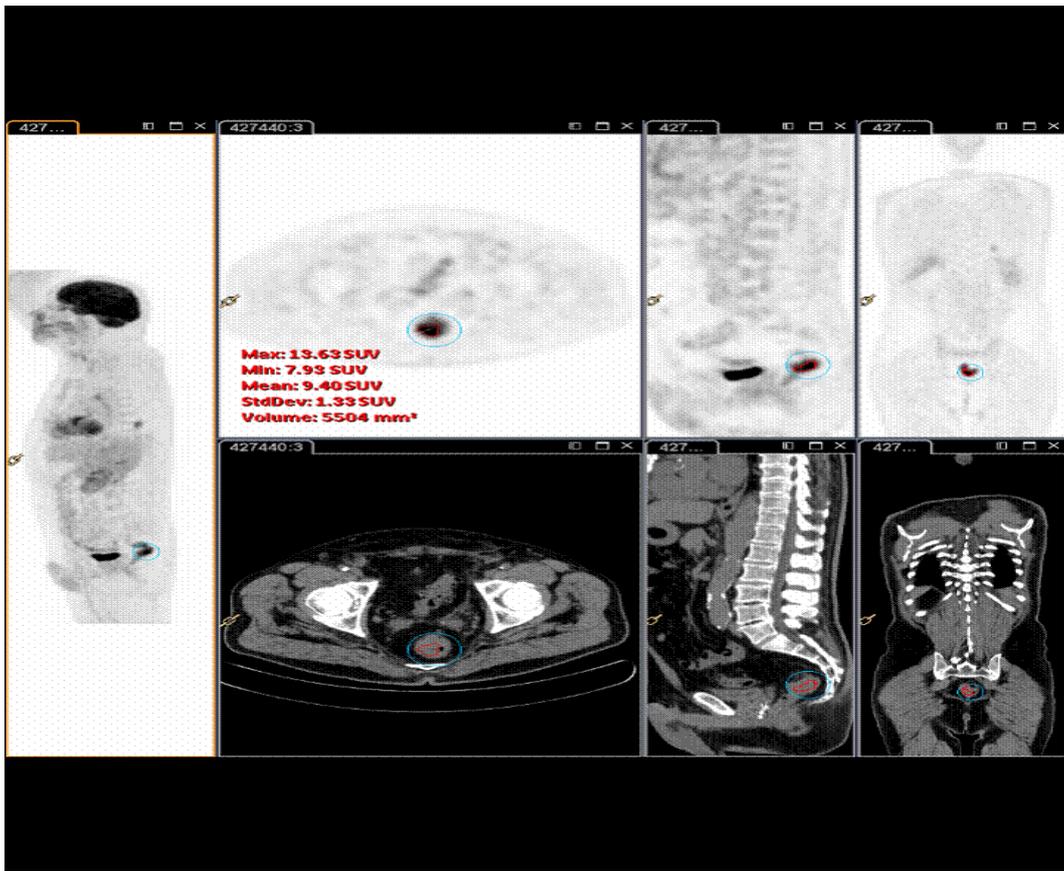
Images TEP-TDM



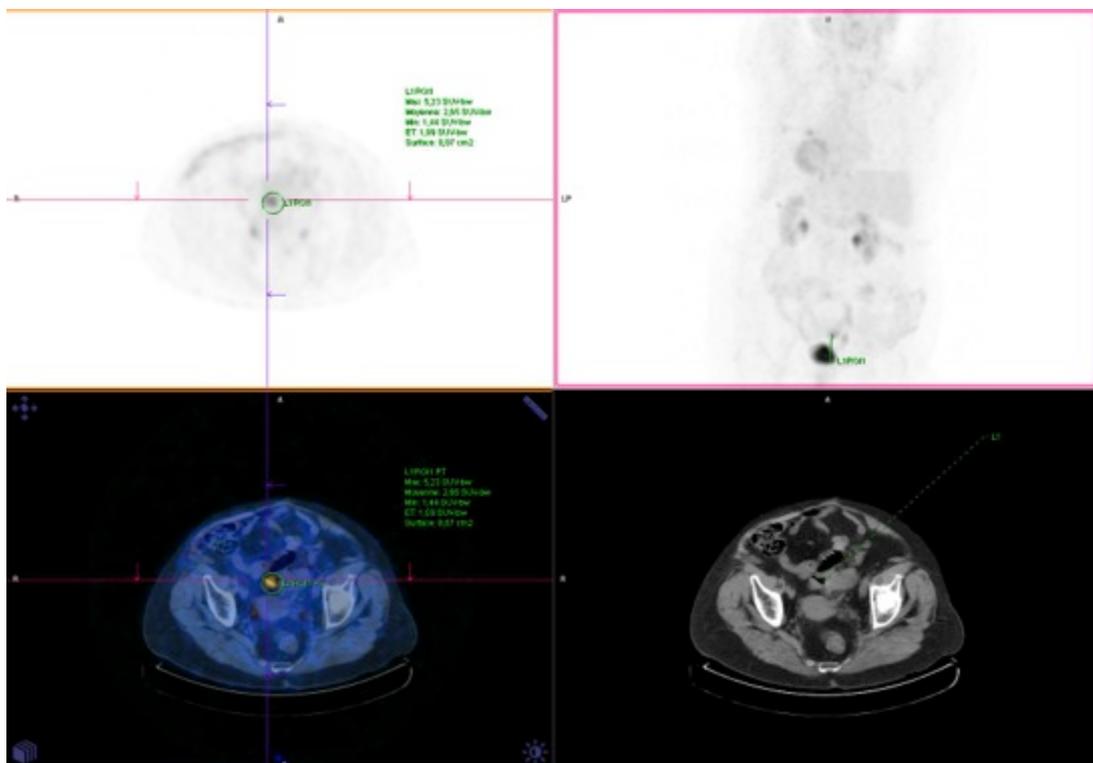
1. Répartition physiologique du FDG. Image provenant du service de médecine nucléaire de l'Institut Claudius Régaud à Toulouse



2. Adénocarcinome moyennement différencié du caecum de 1cm (TEP-TDM Philips de Poitiers)



3. Adénome de haut grade sigmoïdien hypermétabolique (TEP-TDM Phillips TF d'Angoulême)



4. Adénome de bas grade infra centimétrique du sigmoïde (TEP-TDM Philips de Poitiers)

Résumé et mots clés

Introduction : Le cancer colorectal est le 3^{ème} cancer le plus fréquent en France tout âge et sexe confondus. La prévalence des adénomes est élevée et augmente avec l'âge atteignant 30% des sujets de plus de 65 ans. On sait que l'adénocarcinome colorectal se développe dans 60 à 80% des cas à partir de lésions précancéreuses, le plus souvent adénomateuses, et son dépistage permet d'agir précocement afin de limiter les risques de survenue de lésions cancéreuses métastatiques.

L'objectif principal de notre étude est de conforter l'importance de réaliser une coloscopie devant une fixation focale colorectale en TEP-TDM. Nous essayerons aussi de mettre en évidence une corrélation entre l'histologie et la valeur du SUVmax des fixations colorectales fortuites.

Matériel et méthode : C'est une étude rétrospective de janvier 2010 à novembre 2012, bi centrique, portant sur 123 patients. Tous les patients ont eu une TEP-TDM et une coloscopie en suivant. Durant cette période, sur 6756 TEP-TDM réalisés, seulement 388 patients ont eu une TEP-TDM et une coloscopie. N'ont été inclus que les patients ayant eu l'examen TEP-TDM avant la coloscopie, et qui n'avaient pas de cancer colorectal connu.

Résultats : Au total pour ces 123 patients, nous avons observé 136 fixations focales suspectes, dont 119 (87,5%) correspondaient à des lésions bénignes ou malignes.

85 étaient des « polypes » (51 adénomes de bas grades, 16 polypes hyperplasiques, 8 adénomes de haut grade et 10 adénocarcinomes), 28 histologies inflammatoires, 5 métastases (3 d'origine ovarienne, 1 de l'endomètre et 1 myélome), 1 lymphome et 17 faux positifs.

Il a été trouvé une différence statistiquement significative ($p < 0,001$) entre les valeurs de SUVmax du groupe adénocarcinome et des adénomes de bas grade. Elle restait également significative entre les groupes composés d'une part des adénocarcinomes et des adénomes haut grade et d'autre part des adénomes de bas grade et des polypes hyperplasiques ($p < 0,001$).

97,7% des lésions qui avaient un SUVmax supérieur à 10 étaient soit des adénocarcinomes soit des adénomes de haut grade. Un seul adénocarcinome avait un SUVmax inférieur à 5,561.

Conclusion : Notre étude confirme l'importance de réaliser une coloscopie devant la présence d'une fixation colorectale. Elle met également en évidence des résultats prometteurs qui tendraient à prouver que la valeur du SUVmax pourrait nous orienter sur la gravité histologique d'une lésion et donc l'urgence à faire une coloscopie. Une valeur de SUVmax supérieur à 10 serait plutôt en faveur d'adénocarcinomes ou d'adénomes de haut grade, et une valeur en dessous de 5,561 serait plutôt en faveur de lésions d'adénomes de bas grade, de polypes hyperplasique ou de lésions inflammatoires. Cependant, seule une étude prospective de grande ampleur, formée de groupes homogènes, pourra déterminer de façon rigoureuse une valeur seuil fiable.

Mots clés : TEP-TDM, fixations colorectales, adénomes, adénocarcinomes, SUVmax, coloscopie.



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de
Pharmacie



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

