



**HAL**  
open science

**Caractérisation des adénopathies médiastinales par la  
TEP au 18F-FDG : corrélation avec les données  
anatomopathologiques obtenues après ponction-biopsie  
transbronchique sous guidance échoendoscopique  
endobronchique**

Elodie Chevalier-Mathias

► **To cite this version:**

Elodie Chevalier-Mathias. Caractérisation des adénopathies médiastinales par la TEP au 18F-FDG : corrélation avec les données anatomopathologiques obtenues après ponction-biopsie transbronchique sous guidance échoendoscopique endobronchique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2011. hal-01733129

**HAL Id: hal-01733129**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733129>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**THÈSE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Elodie CHEVALIER épouse MATHIAS**

le 31 Mars 2011

**CARACTÉRISATION DES ADÉNOPATHIES MÉDIASTINALES  
PAR LA TEP AU <sup>18</sup>F-FDG :  
CORRÉLATION AVEC LES DONNÉES ANATOMOPATHOLOGIQUES  
OBTENUES APRÈS PONCTION-BIOPSIE TRANSBRONCHIQUE  
SOUS GUIDAGE ÉCHOENDOSCOPIQUE ENDOBRONCHIQUE.**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Gilles KARCHER  
M. le Professeur Denis REGENT  
M. le Professeur Yves MARTINET  
M. le Professeur Jean-Michel VIGNAUD  
M. le Professeur Pierre OLIVIER  
M. le Docteur Olivier MENARD



Président

Juges

**THÈSE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Elodie CHEVALIER épouse MATHIAS**

le 31 Mars 2011

**CARACTÉRISATION DES ADÉNOPATHIES MÉDIASTINALES  
PAR LA TEP AU <sup>18</sup>F-FDG :  
CORRÉLATION AVEC LES DONNÉES ANATOMOPATHOLOGIQUES OBTENUES  
APRÈS PONCTION-BIOPSIE TRANSBRONCHIQUE  
SOUS GUIDAGE ÉCHOENDOSCOPIQUE ENDOBRONCHIQUE.**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Gilles KARCHER  
M. le Professeur Denis REGENT  
M. le Professeur Yves MARTINET  
M. le Professeur Jean-Michel VIGNAUD  
M. le Professeur Pierre OLIVIER  
M. le Docteur Olivier MENARD



Président

Juges

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1  
**FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY**

-----  
**Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE**  
**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE**

**Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD**  
**Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ**  
**Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN**  
**Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT**

**Assesseurs :**

- Pédagogie :
- 1<sup>er</sup> Cycle :
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et  
universitarisation études para-médicales »
- 2<sup>ème</sup> Cycle :
- 3<sup>ème</sup> Cycle :
- « *DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques* »
- « *DES Spécialité Médecine Générale* »
  
- Filières professionnalisées :
- Formation Continue :
- Commission de Prospective :
- Recherche :
- Développement Professionnel Continu :

**Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ**  
**Professeur Bernard FOLIGUET**

**M. Christophe NÉMOS**  
**Professeur Marc DEBOUVERIE**

**Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**  
**Professeur Francis RAPHAËL**

**M. Walter BLONDEL**  
**Professeur Hervé VESPIGNANI**  
**Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**  
**Professeur Didier MAINARD**  
**Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX  
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY  
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT  
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS  
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH  
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ  
Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT  
Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN  
Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU  
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS  
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL Jean PREVOT  
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT  
Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT Augusta TREHEUX  
Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF  
Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Professeur Bernard FOLIGUET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Professeur Ali DALLOUL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIÉWSKI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Christophe PARIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)**

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI  
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE  
Professeur Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

-----  
**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

-----  
**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

-----  
**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie digestive)**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

-----  
**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER  
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

-----  
**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====  
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====  
**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteur Aude BRESSENOT

-----  
**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY

-----  
**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Docteur Nicolas JAY

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))**

Docteur Lina BOLOTINE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

-----

**50<sup>ème</sup> Section : RHUMATOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteur Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**3<sup>ème</sup> sous-section :**

Docteur Olivier MOREL

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER

-----

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-François COLLIN

-----

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND

-----

**61<sup>ème</sup> section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

-----  
**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA  
Madame Nathalie MERCIER

-----  
**66<sup>ème</sup> section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

-----  
**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**

Madame Nadine MUSSE

=====  
**PROFESSEURS ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Professeur associé Alain AUBREGE  
Professeur associé Francis RAPHAEL

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Docteur Jean-Marc BOIVIN  
Docteur Jean-Louis ADAM  
Docteur Elisabeth STEYER  
Docteur Paolo DI PATRIZIO  
Docteur Sophie SIEGRIST

=====  
**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGÉ  
Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN  
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD  
Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL - Professeur Jacques ROLAND – Professeur Michel STRICKER  
Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Colette VIDAILHET  
Professeur Michel VIDAILHET

=====  
**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des*  
*Harry J. BUNCKE (1989)*  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*  
*Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*  
Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume Uni)*

**A notre Maître et Président de Thèse**

**Monsieur le Professeur G. KARCHER**

Professeur de Biophysique et de Médecine Nucléaire

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la Présidence du jury de cette thèse.

Vous nous avez accueillie au sein de votre discipline et de votre service,

Vous nous avez permis de découvrir cette spécialité passionnante,

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre plus profond respect.

A notre Maître et Juge

**Monsieur le Professeur D. REGENT**

Professeur de Radiologie et Imagerie Médicale

Nous sommes honorées de vous compter parmi nos juges.

Nous vous remercions sincèrement de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Vous nous avez fait profiter dès la Faculté et surtout au sein de votre service de vos précieux conseils.

Soyez assuré de notre plus profond respect.

**A notre Maître et Juge**

**Monsieur le Professeur Y. MARTINET**

Professeur de Pneumologie et d'Addictologie

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail,

Vous nous avez fait profiter de vos enseignements à la Faculté et au sein de votre service,

Veillez y trouver l'expression de notre profond respect et de notre gratitude.

**A notre Maître et Juge**

**Monsieur le Professeur JM. VIGNAUD**

Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques

Nous sommes honorées de vous compter parmi nos juges.

Nous vous remercions sincèrement de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre respect.

**A notre Maître et Directeur de Thèse**

**Monsieur le Professeur P. OLIVIER**

Professeur de Biophysique et de Médecine Nucléaire

Vous nous avez fait le grand honneur de nous confier ce travail.

Votre disponibilité, votre soutien, vos précieux conseils, votre écoute et votre compréhension de nos « impératifs familiaux », nous ont permis de conduire à son terme cette thèse... travailler avec vous a été un réel plaisir.

Pour votre enseignement durant notre internat,

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

**A notre Juge**

**Monsieur le Docteur O. MENARD**

Pour avoir accepté que nous réalisions ce travail,

Pour votre précieuse aide et votre disponibilité,

Soyez assuré de notre plus profond respect.

## **A nos maîtres d'internat et à tous ceux qui ont participé à notre enseignement**

### **Monsieur le Professeur P.Y. MARIE**

Pour votre disponibilité, pour m'avoir fait partager votre expérience et pour vos précieux conseils au cours de mon internat, je vous remercie sincèrement et vous témoigne mon profond respect.

### **Monsieur le Docteur MAYER**

Pour avoir participé à ma formation au cours de cet internat.

### **Madame le Docteur DJABALLAH**

Pour m'avoir appris, entre autres, les cœurs... pour ta disponibilité et ton écoute.

### **Madame le Docteur LAURENS**

Pour votre disponibilité et pour avoir partagé votre expérience.

### **Monsieur le Docteur THOUVENOT**

Pour m'avoir appris à ne pas les rendre malades ...

### **Monsieur le Docteur JAY**

Pour votre disponibilité, votre participation à ce travail

**Et à toutes les personnes avec qui j'ai eu le plaisir de travailler !**

À mes chefs de clinique, Fanny, Solène, Grégoire, Nicolas et Sinan.

Pour votre participation à ma formation et votre écoute.

A vous tous, cliniciens ou biologistes que j'ai pu rencontrer, manipulateurs, secrétaires et infirmières.

Pour m'avoir accueillie si chaleureusement.

Pour m'avoir fait partager vos expériences et avoir participé à ma formation.

## **A ma famille**

### **À Toi,**

Pour ta confiance en moi, pour ton soutien constant, pour tes conseils, pour ton amour.  
JTM

### **A Camille, Pierre et Victor**

Pour votre amour, votre générosité et votre compréhension.  
Je vous aime, maman.

### **A mes parents**

Pour m'avoir soutenue tout au long de ces années, pour avoir accepté mes choix, pour votre amour.

### **A ma sœur, Jean-Philippe et petite Marie**

Pour votre aide, votre bienveillance et votre amour.

### **A mes beaux-parents**

Pour avoir donné à votre fils toutes ces valeurs que j'aime chez lui, pour m'avoir accueillie au sein de votre famille.

### **A ma famille et belle-famille.**

Avec toute mon affection.

### **A mes amis**

A vous tous, chers amis des bons et moins bons jours ! Merci pour votre présence et votre soutien !

## SERMENT

*"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".*

## TABLE DES MATIERES

<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>27</b>
1.1. GÉNÉRALITÉS .....	27
1.2. LE CARCINOME BRONCHO-PULMONAIRE .....	28
1.2.1. <i>Épidémiologie</i> .....	28
1.2.2. <i>Facteurs pronostiques</i> .....	29
1.2.3. <i>Classification TNM</i> .....	31
1.2.4. <i>Cartographie des aires ganglionnaires médiastinales</i> .....	34
1.3. TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS COUPLÉE À LA TOMODENSITOMÉTRIE.....	35
1.3.1. <i>Caractéristiques chimiques et métaboliques</i> .....	35
1.3.2. <i>Bases physiques de la tomographie par émission de positons</i> .....	38
1.3.3. <i>Apports de l'examen tomodensitométrie</i> .....	40
1.3.3.1. La correction d'atténuation.....	40
1.3.3.2. L'aide à la localisation.....	41
1.3.4. <i>Production des émetteurs de positons</i> .....	41
1.3.5. <i>Étude de la fixation tumorale du <sup>18</sup>F-FDG</i> .....	42
1.3.5.1. La méthode visuelle.....	42
1.3.5.2. La méthode semi-quantitative .....	42
1.4. PREUVE ANATOMIQUE ET CYTOPATHOLOGIQUE DE L' ATTEINTE GANGLIONNAIRE MÉDIASTINALE	44
1.4.1. <i>La médiastinoscopie</i> .....	44
1.4.2. <i>Ponctions-biopsies avec guidage non en temps réel</i> .....	45
1.4.2.1. Biopsie transbronchique endoscopique avec guidage non en temps réel par le scanner .....	45
1.4.2.2. Biopsie transbronchique endoscopique avec guidage non en temps réel par la TEP .....	46
1.4.2.3. Biopsie transbronchique endoscopique avec guidage non en temps réel par l'échographie.....	46
1.4.3. <i>Ponctions-biopsies avec guidage en temps réel</i> .....	46
1.4.3.1. Biopsie transbronchique guidée par navigation électromagnétique .....	46
1.4.3.2. Biopsie transoesophagienne avec guidage échographique en temps réel (EUS-FNA).....	47
1.4.3.3. Biopsie transbronchique avec guidage échographique en temps réel (real time EBUS-TBNA) ...	47
1.4.4. <i>Ponction-biopsie transbronchique à l'aiguille guidée par l'échographie endobronchique en temps réel (EBUS-TBNA)</i> .....	49
1.5. OBJECTIFS DE NOTRE TRAVAIL.....	51
<b>2. MATÉRIEL ET MÉTHODES .....</b>	<b>53</b>
2.1. TECHNIQUES UTILISÉES .....	53
2.1.1. <i>Modalités de réalisation et de lecture de l'examen TEP-TDM</i> .....	53
2.1.2. <i>Modalités de réalisation de l'échoendoscopie bronchique</i> .....	57
2.1.3. <i>L'étude anatomo et cytopathologique</i> .....	60
2.2. POPULATION DE L'ÉTUDE .....	63
2.2.1. <i>Sélection des patients</i> .....	63
2.2.2. <i>Diagnostic de référence</i> .....	64

2.3.	MÉTHODOLOGIE STATISTIQUE UTILISÉE.....	64
2.3.1.	<i>Rappels statistiques</i> .....	64
2.3.2.	<i>Définition des populations</i> .....	66
2.3.3.	<i>Paramètres étudiés</i> .....	67
2.3.4.	<i>Courbe ROC (Receiver Operating Characteristic)</i> .....	67
2.3.5.	<i>Paramètre composite</i> .....	67
<b>3.</b>	<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>68</b>
3.1.	POPULATION DISPONIBLE.....	68
3.2.	CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION.....	69
3.2.1.	<i>Démographie de la population</i> .....	69
3.2.2.	<i>Données histologiques</i> .....	70
3.3.	DÉLAI ENTRE LES DEUX EXAMENS ET ORDRE DE RÉALISATION .....	72
3.3.1.	<i>Délai entre la TEP-TDM et l'EBUS-TBNA</i> .....	72
3.3.2.	<i>Ordre de réalisation des examens</i> .....	72
3.4.	NOMBRE ET CARACTÉRISTIQUES DES GANGLIONS DISPONIBLES .....	73
3.4.1.	<i>Nombre de ganglions biopsiés par patient</i> .....	73
3.4.2.	<i>Topographie des ganglions biopsiés</i> .....	73
3.4.3.	<i>Adénopathie avec biopsie non contributive</i> .....	74
3.4.4.	<i>Histologie des adénopathies biopsiées</i> .....	74
3.4.5.	<i>SUVmax et taille des adénopathies</i> .....	74
3.4.5.1.	<i>Au sein de la population globale</i> .....	74
3.4.5.2.	<i>Au sein de la population porteuse d'un cancer</i> .....	75
3.5.	PRÉSENTATION DES PARAMÈTRES .....	75
3.6.	RÉSULTATS DE L'ÉTUDE STATISTIQUE.....	79
3.6.1.	<i>Représentations graphiques des résultats de l'étude</i> .....	79
3.6.1.1.	<i>Étude des paramètres au sein de la population totale étudiée</i> .....	79
3.6.1.1.1.	<i>Étude du petit axe</i> .....	79
3.6.1.1.2.	<i>Étude du SUVmax</i> .....	79
3.6.1.2.	<i>Étude des paramètres dans la population dite « oncologique »</i> .....	80
3.6.1.2.1.	<i>Étude du petit axe</i> .....	80
3.6.1.2.2.	<i>Étude du SUVmax</i> .....	80
3.6.1.2.3.	<i>Étude du rapport entre le SUVmax de l'adénopathie et le SUVmax de la lésion parenchymateuse</i> .....	80
3.6.1.3.	<i>Courbes ROC obtenues</i> .....	81
3.6.2.	<i>Analyse des résultats</i> .....	83
3.6.2.1.	<i>Analyse de la population</i> .....	83
3.6.2.2.	<i>Analyses des courbes ROC obtenues</i> .....	86
3.6.2.2.1.	<i>Au sein de la population totale</i> .....	86
3.6.2.2.2.	<i>Au sein de la population porteuse d'un cancer</i> .....	87
3.6.3.	<i>Définition d'un critère composite</i> .....	89
3.6.3.1.	<i>Définition</i> .....	89
3.6.3.2.	<i>Au sein de la population totale</i> .....	89
3.6.3.3.	<i>Au sein de la population porteuse d'un cancer</i> .....	90
3.7.	VALIDATION DES INDICATEURS DÉFINIS.....	91
<b>4.</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>92</b>

4.1.	TEP-TDM ET STATUT GANGLIONNAIRE .....	92
4.1.1.	<i>Analyse visuelle de la TEP</i> .....	92
4.1.2.	<i>Mesure du petit axe ganglionnaire</i> .....	93
4.1.3.	<i>Mesure du SUVmax ganglionnaire</i> .....	93
4.1.4.	<i>Rapport du SUVmax du ganglion / SUVmax de la lésion</i> .....	96
4.2.	LIMITES DE L'ÉTUDE.....	97
4.2.1.	<i>Délai de réalisation entre les 2 examens</i> .....	97
4.2.2.	<i>Biopsies ganglionnaires non contributives</i> .....	97
4.3.	BIAIS DE L'ÉTUDE : FACTEURS SUSCEPTIBLES D' AVOIR UN IMPACT SUR LES RÉSULTATS.....	98
4.3.1.	<i>Nature de la population</i> .....	98
4.3.2.	<i>Coexistence de multiples natures histologiques de cancer</i> .....	100
4.3.3.	<i>Critères de choix de la population cancérologique</i> .....	100
4.3.4.	<i>Analyse par patients et analyse par lésions ganglionnaires</i> .....	100
4.4.	TEP-FDG – ÉCHOENDOSCOPIE : DANS QUEL ORDRE CES EXAMENS DOIVENT –ILS ÊTRE RÉALISÉS ?.....	103
<b>5.</b>	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>105</b>

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 01: Stades T2N1 (a et b) et T2N3 (c et d) définissant respectivement un stade pronostique de II et de IIIB.....	30
Figure 02 : Cartographie des régions ganglionnaires médiastinales d'après Mountain et Dresler, 1997 (21). .....	34
Figure 03: Représentation schématique d'une molécule de glucose et d'une molécule de <sup>18</sup> F-FDG. ....	35
Figure 04 : Accumulation excessive du FDG-6-P dans la cellule tumorale secondaire à l'augmentation du nombre de transporteurs transmembranaires, à la majoration de l'activité de l'hexokinase, et à la diminution de l'activité de la G6-phosphatase.....	36
Figure 05 : Distribution physiologique du <sup>18</sup> F-FDG avec accumulation du traceur au sein du cerveau (substance grise consommatrice de glucose), du cœur (muscle consommateur de glucose), des muscles (sphère ORL), du foie (réserve de glycogène), du tractus digestif et des voies excréto-urinaires (élimination du <sup>18</sup> F-FDG).....	37
Figure 06 : Désintégration β+ avec libération d'un positon, réaction d'annihilation et production de 2 photons γ. ....	38
Figure 07 : Représentation du système de détection de la TEP composé de couronnes de détecteurs permettant une détection en coïncidence. ....	39
Figure 08 : Image TEP sans correction d'atténuation (a) et avec correction d'atténuation (b.) ...	40
Figure 09 : Mesure du SUVmax après délimitation d'une région d'intérêt (ROI).....	43
Figure 10 : Sites ganglionnaires accessibles par la médiastinoscopie, l'EBUS-TBNA et l'EUS-FNA. ....	48
Figure 11 : Sonde d'échographie distale avec ballonnet gonflé et aiguille de ponction sortie de sa gaine .....	49
Figure 12 : Réalisation d'une biopsie transbronchique avec localisation écho-endoscopique de l'adénopathie en temps réel .....	50
Figure 13 : Exemple de topogramme avec définition des limites d'acquisition de la TDM et du nombre de pas nécessaires pour l'acquisition TEP .....	54
Figure 14 : Exemple de recueil de la taille du petit axe et du SUVmax ganglionnaire chez le patient n°12 .....	57
Figure 15 : masque laryngé permettant de préserver une ventilation spontanée .....	58
Figure 16 : visualisation en écho-endoscopie d'une volumineuse adénopathie (flèche blanche) de la région paratrachéale inférieure droite (4R) .....	59

Figure 17 : ponction d'une adénopathie de la région sous carénaire (7) avec visualisation de l'aiguille (flèche blanche).....	59
Figure 18 : dépôt d'une goutte du matériel obtenu par ponction-biopsie à l'aiguille fine sur une lame .....	60
Figure 19 : coloration de type MGG : (a) carcinome non à petites cellules sur étalement (x400) ; (b) carcinome à petites cellules sur étalement (x400) .....	61
Figure 20 : coloration de Schorr : (a) carcinome épidermoïde peu différencié sur étalement (x200) ; (b) carcinome épidermoïde bien différencié kératinisant sur étalement (x100).....	61
Figure 21 : Coloration de type HES : (a) adénocarcinome broncho-pulmonaire primitif : cellules tumorales formant des ébauches de lumière glandulaire (x400) ; (b) carcinome à petites cellules (x200) ; (c) carcinome épidermoïde peu différencié (x200) .....	62
Figure 22 : Analyse immunohistochimique : (a) adénocarcinome broncho-pulmonaire primitif, exprimant l'antigène TTF1 (x400) ; (b) carcinome épidermoïde peu différencié, exprimant les cytokératines 5-6 (b1) et p63 (b2) (x200) .....	63
Figure 23 : courbes de ROC présentant schématiquement 3 tests avec un pouvoir de discrimination différent.....	66
Figure 24 : répartition des patients selon l'indication pour laquelle les explorations paracliniques ont été réalisées .....	69
Figure 25 : patient n°29. Diagnostic d'une sarcoïdose pulmonaire avec mise en évidence d'adénopathies médiastinales bilatérales hypermétaboliques (a-d) ; sur le matériel de biopsie, présence de granulomes évocateurs d'une sarcoïdose (e,f).....	71
Figure 26 : répartition des patients selon l'ordre de réalisation des examens .....	73
Figure 27 : Topographie des adénopathies biopsiées.....	73
Figure 28 : représentation graphique en courbe ROC de la variation de la sensibilité et de la spécificité du test en faisant varier le seuil de positivité du petit axe.....	81
Figure 29 : représentation graphique en courbe ROC de la variation de la sensibilité et de la spécificité du test en faisant varier le seuil de positivité du SUVmax.....	81
Figure 30 : représentation graphique en courbe ROC de la variation de la sensibilité et de la spécificité du test en faisant varier le seuil de positivité du petit axe.....	82
Figure 31 : représentation graphique en courbe ROC de la variation de la sensibilité et de la spécificité du test en faisant varier le seuil de positivité du SUVmax.....	82
Figure 32 : représentation graphique en courbe ROC de la variation de la sensibilité et de la spécificité du test en faisant varier le seuil de positivité du rapport des SUVmax (ganglion / lésion).....	83
Figure 33 : Patient n°11. Suspicion de néoplasie lobaire supérieure droite avec atteinte ganglionnaire bilatérale, qui a spontanément régressé ; probable virose .....	84

Figure 34 : Patient n°3. Bilan étiologique d'une adénopathie sous carénaire isolée qui révèle un carcinome épidermoïde .....	85
Figure 35 : patient n°20. Découverte d'un carcinome épidermoïde devant des adénopathies médiastinales bilatérales isolées.....	85
Figure 36 : Le SUVmax de l'adénopathie 12L du patient n°5 (a) (carcinome épidermoïde) est mesuré à 28,5 et le SUVmax des adénopathies 4R du patient n°7 (b) (sarcoïdose pulmonaire) est mesuré à 31,4 .....	94
Figure 37 : Patient n°35. Chez ce patient, les deux tentatives d'écho-endoscopie n'ont pas apporté de biopsie contributive. Il n'a donc pas été inclus dans l'étude. ....	98
Figure 38 : chez ce patient, seule l'adénopathie 4L est biopsiée, avec en 7 une adénopathie plus petite mais plus hypermétabolique, également très suspecte.....	102
Figure 39 : patient n°17. L'adénopathie 4L seule a été biopsiée. Elle présente un hypermétabolisme périphérique en faveur d'une nécrose centrale. Les adénopathies 7 et 4R n'ont pas été biopsiées ; de plus petite taille, elles présentaient néanmoins un métabolisme significatif .....	102

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Taux de survie à 5 ans selon le stade initial des CBNPC, élaboré à l'aide de la classification TNM. ....	29
Tableau 2 : Classification TNM d'après Goldstraw P et Crowley J (18).....	31
Tableau 3 : Principaux émetteurs de $\beta^+$ utilisés en Médecine Nucléaire.....	41
Tableau 4 : Données démographiques de la population étudiée.....	69
Tableau 5 : Types histologiques des pathologies identifiées au sein de la population .....	70
Tableau 6 : délai moyen entre la réalisation de la TEP-TDM et de l'EBUS-TBNA .....	72
Tableau 7 : Moyenne, valeur minimale et valeur maximale de la taille du petit axe et du SUVmax ganglionnaire, dans la population totale .....	74
Tableau 8 : Moyenne, valeur minimale et valeur maximale de la taille du petit axe, du SUVmax ganglionnaire et du rapport des SUVmax ganglion/lésion, dans la population porteuse d'un cancer .....	75
Tableau 9 : Recueil de l'ensemble des données pour chaque ganglion de l'étude.....	76

## LISTE DES ABREVIATIONS

CBNPC	Carcinome Bronchique Non à Petites Cellules
CBPC	Carcinome Bronchique à Petites Cellules
Courbe ROC	courbe "Receiver Operating Characteristic"
EBUS-TBNA	EndoBronchial UltraSound-guided TransBronchial Needle Aspiration of lymph nodes (aspiration ganglionnaire transbronchique à l'aiguille sous échoguidage endobronchique)
EUS-FNA	Esophageal UltraSound-guided Fine Needle Aspiration (aspiration ganglionnaire transoesophagienne échoguidée à l'aiguille fine)
<sup>18</sup> F-FDG	2 [18F] Fluoro-2-Desoxy-Glucose
SUV	Standardized Uptake Value
SUVmax	Maximal Standardized Uptake Value
TDM	TomoDensitoMétrie
TEP	Tomographie par Émission de Positons

# 1. Introduction

## 1.1. Généralités

La tomographie par émission de positons (TEP) au [<sup>18</sup>F]-fluoro-désoxyglucose corps entier couplée à la tomodensitométrie (TDM) a su s'imposer en quelques années comme un examen d'imagerie validé et indispensable dans la prise en charge initiale de nombreuses pathologies oncologiques (1).

Pour les **cancers bronchopulmonaires**, la TEP-TDM fait désormais partie du bilan d'extension initial ; sa place est importante dans l'indication ou non d'une chirurgie (2-5). Jusqu'à un passé proche, le bilan d'extension préopératoire du cancer bronchopulmonaire, en particulier non à petites cellules, reposait sur le scanner et au besoin la médiastinoscopie antérieure.

La différenciation d'une **atteinte ganglionnaire médiastinale** bénigne versus maligne reste encore l'une des principales limites du scanner, et ce malgré la généralisation des imageurs multidétecteurs performants. Classiquement, le scanner permet de suspecter la malignité d'une adénopathie lorsque le petit axe de celle-ci est supérieur à 10 mm (6) avec une sensibilité de 57 à 70% et une spécificité de 59 à 82% (4,7-9).

Pourtant, comme le montrent certaines études, 20 à 21 % des ganglions de moins de 10 mm sont malins, et 40 à 43% des adénomégalies de plus de 10 mm sont bénignes (10,11). La TEP-TDM permet un gain de détection des adénopathies malignes avec une sensibilité accrue de 89 % et une spécificité de 94 % (2). Il en est de même avec les ganglions définis comme normaux sur les acquisitions scanographiques : la TEP-TDM présente ici une sensibilité de 97 % et une spécificité de 82 % pour les ganglions de moins de 10 mm (12). Ce gain de sensibilité se solde par une relativement faible valeur prédictive positive. Dans la plupart des études, elle est de 80 à 86 % (4,12).

L'accessibilité accrue à la TEP-TDM contraint à faire face de plus en plus fréquemment à un hypermétabolisme ganglionnaire, en particulier médiastinal, dans un contexte carcinologique ou non, et il est important de disposer d'outils fiables pour discerner le caractère bénin ou potentiellement malin de cette hyperfixation.

L'analyse sémiologique de la TEP-TDM repose sur une étude anatomo-morphologique des anomalies du scanner X, sur une analyse visuelle de l'hypermétabolisme en regard et souvent, sur une analyse semi-quantitative de l'intensité de fixation du  $^{18}\text{F}$ -FDG.

Cependant, malgré l'ensemble de ces données, la preuve histologique reste encore aujourd'hui indispensable, en particulier pour les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) (13,14). Les techniques de micro-biopsies peu invasives, qui se développent actuellement, obtiennent plus facilement une preuve histologique et fournissent des informations qui, par leur corrélation à l'imagerie TEP-TDM, doivent permettre d'augmenter notamment la spécificité et la valeur prédictive positive de cet examen.

## **1.2. Le carcinome broncho-pulmonaire**

### **1.2.1. Épidémiologie**

En 2010, le cancer broncho-pulmonaire reste, par ordre de fréquence décroissante, le deuxième cancer chez les hommes (15 % des nouveaux cas de cancer) et chez les femmes (14 %). Parmi les quatre cancers les plus fréquents (bronchopulmonaire, prostate, colo-rectal et sein), seule son incidence chez les femmes reste en constante progression (15). Malgré les évolutions et récents développements thérapeutiques, son pronostic reste effroyable : il représente la première cause de décès par cancer chez l'homme (29 % de la mortalité par cancer) et la femme (26 %).

Environ 80 % des cancers broncho-pulmonaires sont représentés par les carcinomes non à petites cellules (CBNPC) (adénocarcinomes glandulaires et carcinomes épidermoïdes). Les carcinomes à petites cellules (CBPC) correspondent à environ 15 % des cancers broncho-pulmonaires.

### 1.2.2. Facteurs pronostiques

De pronostic effroyable, la survie globale à 5 ans des CBNPC est de 15 %.

Or, pour les CBNPC, plus de 150 facteurs pronostiques ont été définis. Un marqueur des plus déterminants est le **stade de la maladie**, qui conditionne les choix thérapeutiques (chirurgie, radiothérapie externe, chimiothérapie) (16).

Quatre stades, démembrés par équivalence pronostique, ont ainsi été définis (*Tab. 1*) (3).

*Tableau 1 : Taux de survie à 5 ans selon le stade initial des CBNPC, élaboré à l'aide de la classification TNM.*

Stade	T	N	M	Survie à 5 ans
Stade 0	Tis	/	/	
Stade IA	T1a, b	N0	M0	50-80 %
Stade IB	T2a	N0	M0	47 %
Stade IIA	T1a, b	N1	M0	36 %
	T2a	N1	M0	
	T2b	N0	M0	
Stade IIB	T2b	N1	M0	26 %
	T3	N0	M0	
Stade IIIA	T1, T2	N2	M0	19 %
	T3	N1, N2	M0	
	T4	N0, N1	M0	
Stade IIIB	T4	N2	M0	7 %
	Tout T	N3	M0	
Stade IV	Tout T	Tout N	M1a ou b	2 %

La limite de résecabilité chirurgicale est fixée au stade  $\leq$  IIB (26 % de survie à 5 ans) ; les stades IIIB (7 % de survie à 5 ans) et IV (2 % de survie à 5 ans) sont considérés comme non résecables (2). Concernant le stade IIIA, intermédiaire, la chirurgie est discutée et permet, le cas échéant, une survie de 40-50 % à 5 ans (17).

Cette limite de résecabilité chirurgicale montre bien l'importance d'une analyse précise et certaine de l'atteinte ganglionnaire médiastinale (Fig. 1).

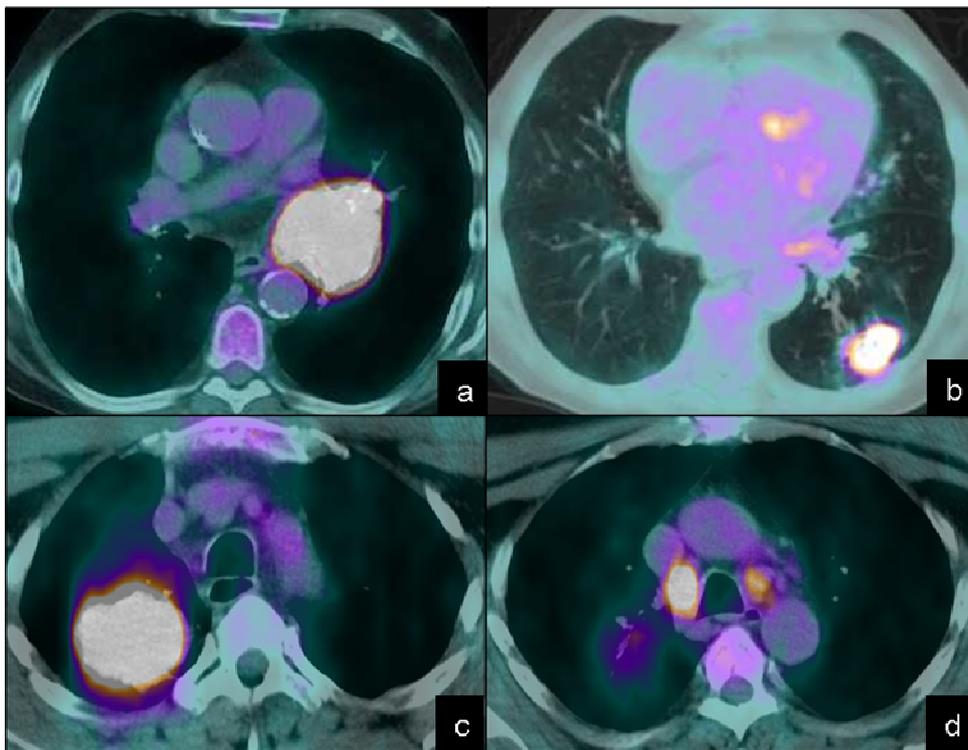


Figure 01: Stades T2N1 (a et b) et T2N3 (c et d) définissant respectivement un stade pronostique de II et de IIIB.

### 1.2.3. Classification TNM

La stadification des CBNPC repose sur la classification TNM (T=tumeur primitive, N=atteinte ganglionnaire, M=atteinte métastatique), dont la 7<sup>ème</sup> version est utilisée depuis 2009 (Tab. 2).

**La stadification « clinique » ou cTNM** repose sur l'anamnèse et l'examen clinique, les examens d'imagerie (radiographie thoracique, scanner, imagerie combinée TEP-TDM, scintigraphie osseuse, imagerie par résonance magnétique) et les analyses biologiques (notamment la protéine C-réactive, l'albuminémie et la lactate déshydrogénase).

Tableau 2 : Classification TNM d'après Goldstraw P et Crowley J (18).

<b>T : tumeur primitive</b>
Tx : la tumeur ne peut être évaluée, ou est affirmée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie
Tis : carcinome in situ
T1 : tumeur $\leq$ 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans invasion plus proximale que la bronche lobaire  T1a : tumeur $\leq$ 2 cm dans sa plus grande dimension  T1b : tumeur $>$ 2 cm et $\leq$ 3 cm dans sa plus grande dimension
T2 : tumeur $>$ 3 cm et $\leq$ 7 cm dans sa plus grande dimension, ou présentant une des caractéristiques suivantes:  <ul style="list-style-type: none"><li>- atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène</li><li>- envahissement de la plèvre viscérale</li><li>- présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive, n'atteignant pas l'ensemble du poumon.</li></ul> T2a : tumeur $>$ 3 cm et $\leq$ 5 cm dans sa plus grande dimension  T2b: tumeur $>$ 5 cm et $\leq$ 7 cm dans sa plus grande dimension

**T : tumeur primitive**

T3 : tumeur > 7 cm, ou envahissant directement une des structures suivantes :

- la paroi thoracique (y compris tumeur de Pancoast)
- le diaphragme
- le nerf phrénique
- la plèvre médiastinale
- le péricarde pariétal

tumeur envahissant la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir

tumeur associée à une atelectasie ou à une pneumopathie obstructive d'un poumon entier

présence d'un nodule tumoral satellite dans le même lobe

T4 : tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes :

- médiastin, cœur ou gros vaisseaux
- trachée
- nerf laryngé récurrent
- œsophage
- corps vertébral
- carène
- nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon homolatéral à la lésion

**N : adénopathies régionales**

NX : les ganglions ne peuvent pas être évalués

N0 : pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale

N1 : métastase dans les noeuds lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques ou hilaires homolatéraux, y compris par envahissement direct

N2 : métastase dans les noeuds lymphatiques médiastinaux homolatéraux ou sous-carinaires

N3 : métastase dans les noeuds lymphatiques médiastinaux ou hilaires controlatéraux ; scalènes ou sus-claviculaires homolatéraux ou controlatéraux

<b>M : métastase à distance</b>
MX : les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées
M0 : absence de métastase à distance
M1 : métastase à distance <ul style="list-style-type: none"> <li>M1a : <ul style="list-style-type: none"> <li>- nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) controlatéral(aux)</li> <li>- nodules pleuraux</li> <li>- épanchement pleural ou péricardique malin</li> </ul> </li> <li>M1b : métastase à distance</li> </ul>

**La stadification « pathologique » ou *pTNM*** nécessite une preuve histologique. Plusieurs méthodes de prélèvement sont alors envisageables : bronchoscopie souple avec biopsie endobronchique et lavage bronchiolo-alvéolaire ; aspiration transbronchique à l'aiguille fine à l'aveugle ; biopsie transbronchique guidée par échographie endobronchique ; biopsie percutanée à l'aiguille guidée par scanner ou échographie ; médiastinoscopie, qui reste considérée comme l'examen de référence ; biopsie sous thoracoscopie ; cytologie d'un épanchement pleural ; aspiration à l'aiguille sous échoendoscopie oesophagienne ; enfin, dissection ganglionnaire systématique lors de l'exérèse chirurgicale (3).

Concernant les CBPC, certaines études ont montré, de même, l'intérêt d'une stadification initiale préalable à la prise en charge thérapeutique. L'atteinte ganglionnaire médiastinale semble en effet être également un facteur pronostique important, avec une forte corrélation entre celle-ci et le taux de survie (19). La stadification initiale du CBPC par la TNM est donc désormais fortement recommandée (20).

#### 1.2.4. Cartographie des aires ganglionnaires médiastinales

Pour l'analyse des ganglions médiastinaux, la cartographie des aires ganglionnaires médiastinales utilisée dans cette étude est la plus répandue, décrite dès 1997 par Mountain et Dresler (21) (Fig. 2).

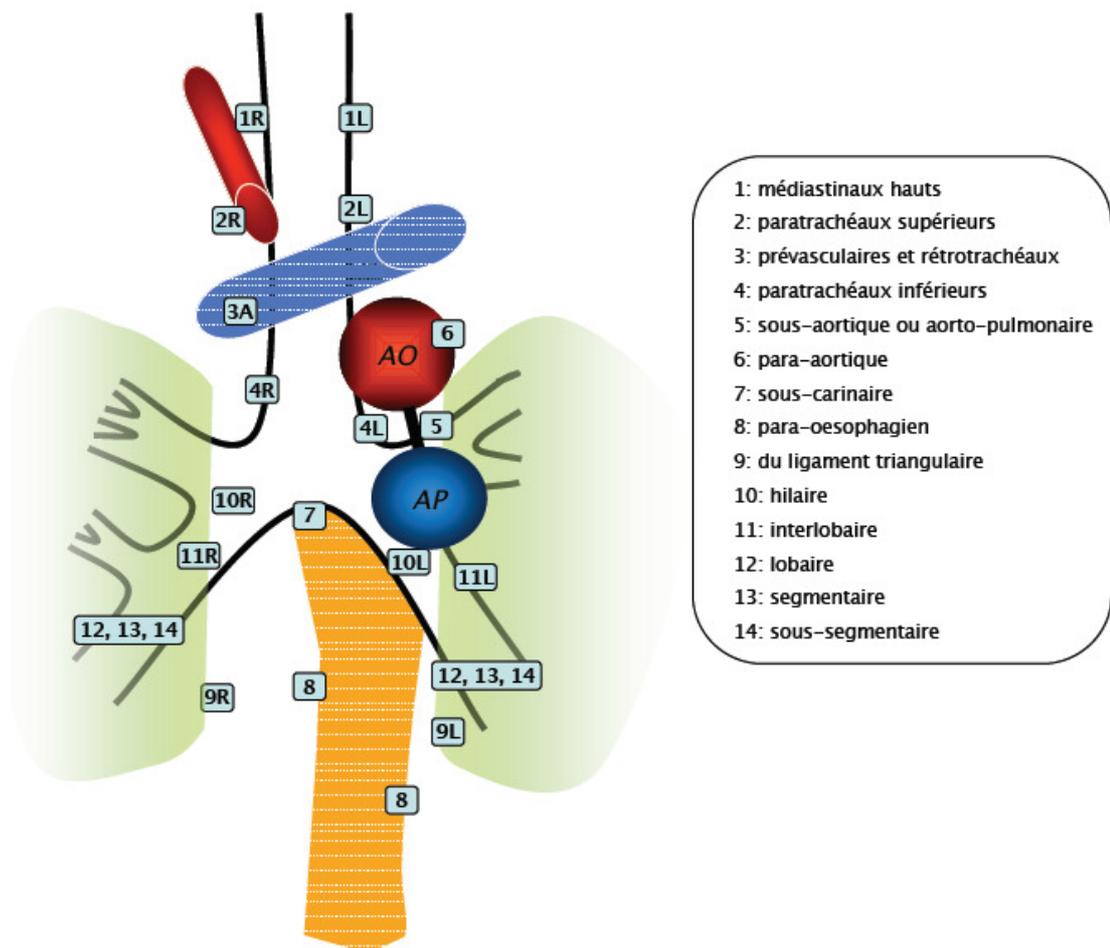


Figure 02 : Cartographie des régions ganglionnaires médiastinales d'après Mountain et Dresler, 1997 (21).

### **1.3. Tomographie par émission de positons couplée à la tomодensitométrie**

#### **1.3.1. Caractéristiques chimiques et métaboliques**

La TEP-TDM utilise pour la réalisation des examens pulmonaires, comme pour beaucoup d'autres indications en oncologie, le radiotracer le plus habituel : le  $^{18}\text{F}$ -FDG.

Celui-ci est constitué d'un atome de  $^{18}\text{F}$  et d'une molécule de glucose. Le  $^{18}\text{F}$  a en effet pour particularité chimique de marquer les molécules organiques comme le glucose qui devient alors du 2 [ $^{18}\text{F}$ ] Fluoro-2-Desoxy-Glucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG ou 18-FDG ou  $^{18}\text{F}$ FDG ou FDG) (Fig. 3).

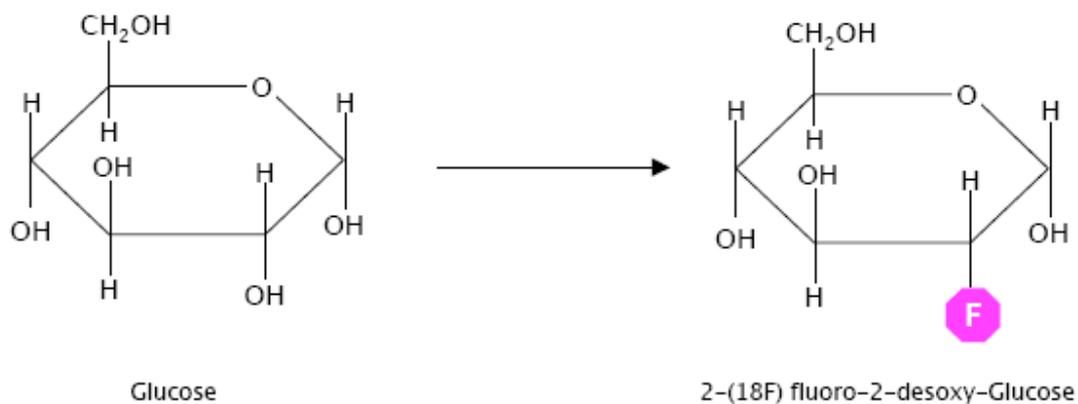


Figure 03: Représentation schématique d'une molécule de glucose et d'une molécule de  $^{18}\text{F}$ -FDG.

Du fait de sa similarité chimique avec la molécule organique de glucose, aucune toxicité ou allergie n'a jamais été mise en évidence.

Marqueur du métabolisme cellulaire, le  $^{18}\text{F}$ -FDG a permis à la TEP de se développer et de devenir rapidement un examen validé et quasi incontournable dans de nombreuses pathologies oncologiques.

Dès les années 1950, une modification du métabolisme des cellules cancéreuses avait été démontrée (22). Plusieurs mécanismes ont été décrits : les cellules cancéreuses, pour la plupart, ont une glycolyse (donc une consommation de glucose) augmentée, souvent associée à une surexpression du transporteur transmembranaire du glucose

(plus particulièrement de GLUT-1 et de GLUT-3) qui lui permet une entrée facilitée dans la cellule cancéreuse. Le glucose (comme le  $^{18}\text{F}$ -FDG) est alors phosphorylé par une hexokinase et devient glucose-6-phosphate (fluoroglycose-6-phosphate (FDG-6P) pour le FDG). A la différence du G-6P, le FDG-6P est un « mauvais » substrat pour la G6-phosphatase ; il n'entre donc pas dans le cycle de la glycolyse et s'accumule dans le cytoplasme cellulaire. Il existe par ailleurs une majoration de l'activité de l'hexokinase (notamment l'hexokinase de type 2 qui n'est quasiment pas exprimée dans les cellules non tumorales) et une diminution de l'activité de la G6-phosphatase (23,24) (Fig. 4).

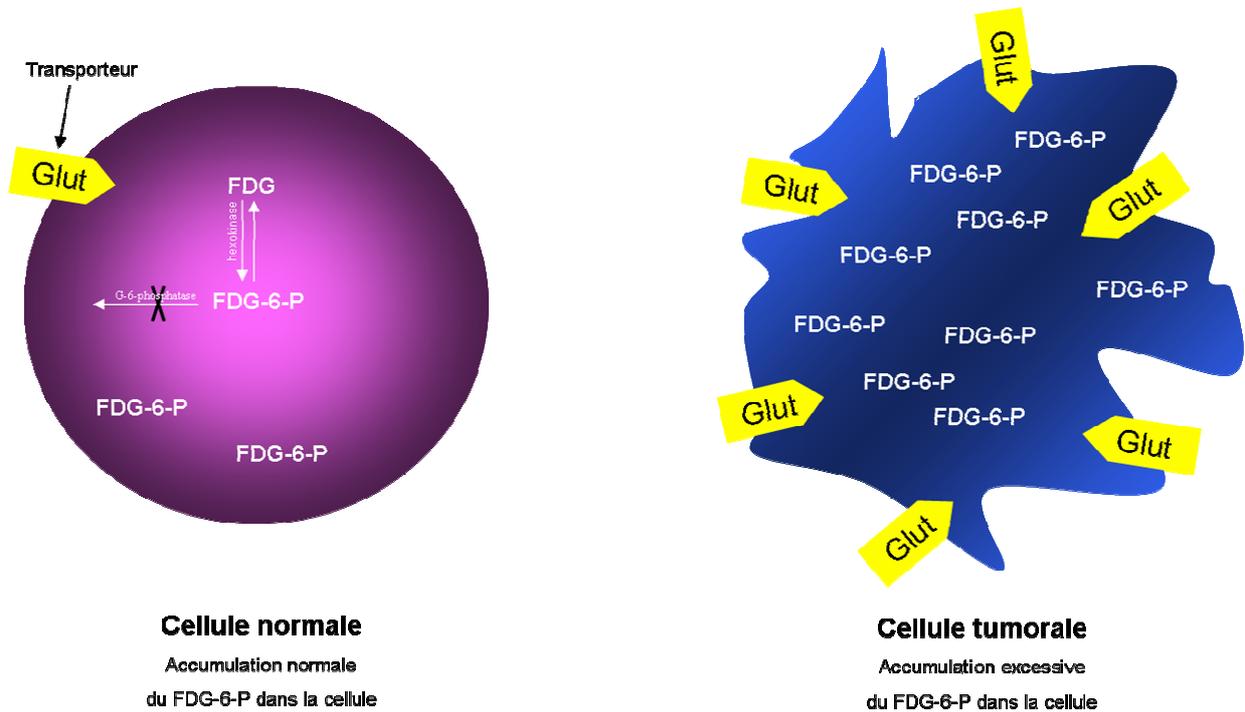


Figure 04 : Accumulation excessive du FDG-6-P dans la cellule tumorale secondaire à l'augmentation du nombre de transporteurs transmembranaires, à la majoration de l'activité de l'hexokinase, et à la diminution de l'activité de la G6-phosphatase.

Le  $^{18}\text{F}$ -FDG n'est pas un marqueur spécifique des cellules tumorales. Il s'accumule dans toute cellule dont le métabolisme est accru : cellules musculaires (et en particulier les cellules myocardiques), neurones, cellules inflammatoires et cellules cancéreuses (25-27). Cependant, toutes les cellules cancéreuses ne captent pas intensément le  $^{18}\text{F}$ -FDG : la captation dépend de l'intensité de la prolifération cellulaire et du degré de différenciation tumorale : une cellule tumorale capte le  $^{18}\text{F}$ -FDG si elle prolifère rapidement, et si elle est peu différenciée (du fait d'une surexpression majeure du Glut-1) (28).

Du fait de cette absence de spécificité, le  $^{18}\text{F}$ -FDG, lors de l'examen TEP-TDM, s'accumule physiologiquement (Fig. 5):

- dans le cerveau, le cœur, tous deux consommateurs de glucose
- de façon plus générale dans les muscles non totalement au repos (oculaires, sphère ORL, tremblements, etc.)
- en cas de lipolyse de stress dans les régions riches en graisse brune (médiastin, régions cervicales et intercostales)
- dans la paroi du tractus intestinal
- dans le foie
- dans les voies excréto-urinaires lors de son élimination (29).



Figure 05 : Distribution physiologique du  $^{18}\text{F}$ -FDG avec accumulation du traceur au sein du cerveau (substance grise consommatrice de glucose), du cœur (muscle consommateur de glucose), des muscles (sphère ORL), du foie (réserve de glycogène), du tractus digestif et des voies excréto-urinaires (élimination du  $^{18}\text{F}$ -FDG).

### 1.3.2. Bases physiques de la tomographie par émission de positons

La Tomoscintigraphie par Émission de Positons (ou TEP) est une imagerie utilisant l'émission de positons ; elle présente la particularité de reposer sur la détection de rayonnements gamma émis par une réaction d'annihilation qui fait suite à une désintégration  $\beta^+$ .

Elle est basée sur l'utilisation d'un radioélément émetteur de positons : le  $^{18}\text{F}$ . Ce radioélément, particulier sur le plan physique, est un noyau instable. Pour gagner un niveau de stabilité énergétique, il va effectuer une réaction nucléaire de type désintégration  $\beta^+$ . Au cours de cet événement, il émet un positon et un neutrino. Le positon ainsi produit, est un électron positif qui parcourt environ 1 mm dans les tissus avant de rencontrer un électron de la matière. Le résultat de leur interaction est la production de 2 photons gamma de 511 KeV chacun, émis dans des directions opposées : c'est la réaction « d'annihilation ». C'est cette particularité physique qui est utilisée en imagerie, pour la détection « en coïncidence » des photons d'annihilation avec la définition d'une ligne de réponse (Fig. 6).

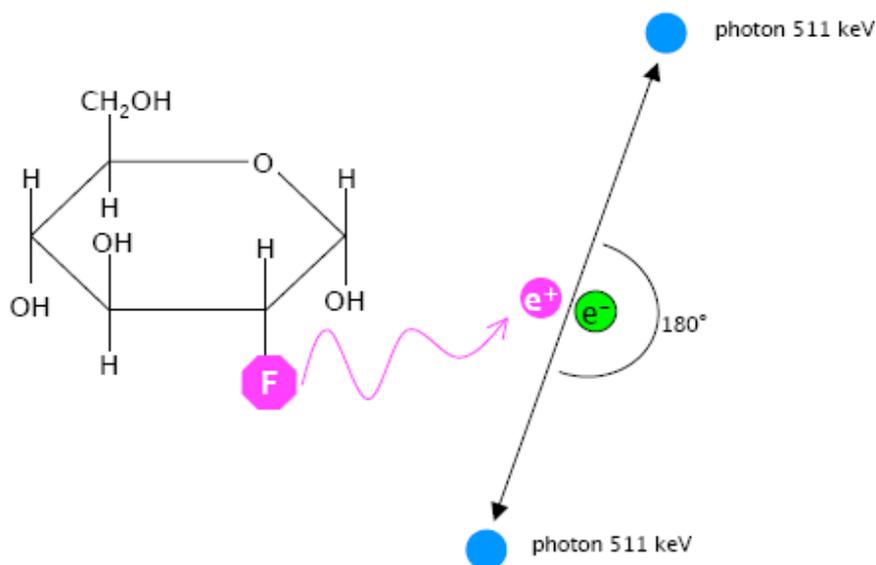


Figure 06 : Désintégration  $\beta^+$  avec libération d'un positon, réaction d'annihilation et production de 2 photons  $\gamma$ .

Cette détection en coïncidence des photons d'annihilation nécessite un système physique de détection particulier. En effet, celui des caméras TEP dédiées, est constitué de cristaux scintillateurs couplés à un ou plusieurs tubes photomultiplicateurs. Les

détecteurs sont organisés en couronnes, formant un anneau complet de détection d'une largeur d'environ 15-20 cm (Fig. 7).

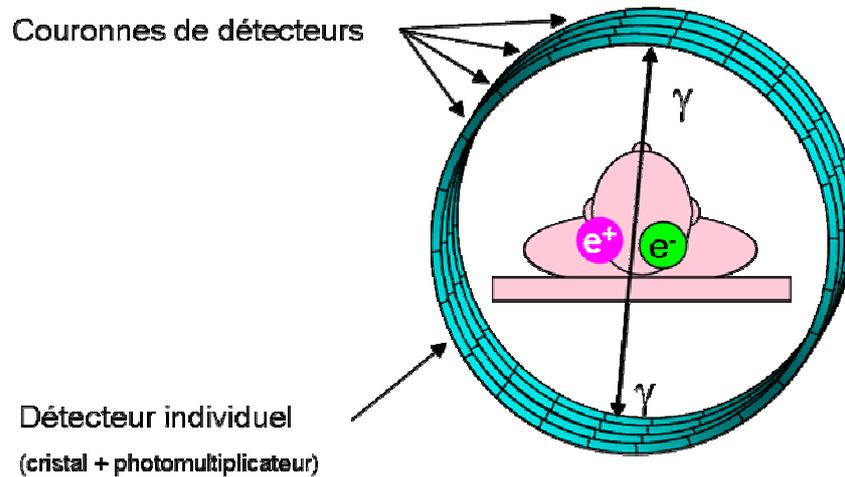


Figure 07 : Représentation du système de détection de la TEP composé de couronnes de détecteurs permettant une détection en coïncidence.

C'est cette configuration particulière qui permet la détection en coïncidence. Un événement n'est pris en compte que si deux photons sont détectés dans un délai donné : on décrit ainsi la fenêtre temporelle. Elle peut varier de 6 à 10 nanosecondes. Cette détection quasi simultanée des 2 photons permet alors de définir une ligne de réponse et de s'affranchir des collimateurs. On parle dans ce cas de coïncidence vraie avec une collimation électronique, et c'est la largeur de cette fenêtre de coïncidence qui assure la collimation et la résolution spatiale.

Il peut toutefois, dans certaines situations, exister une détection de photons qui ne sont pas issus de la même réaction d'annihilation : c'est la coïncidence « fortuite » ; ou qui ont changé de direction : c'est la coïncidence « diffusée ». Ces deux « fausses » coïncidences sont responsables du bruit de fond de l'image, et sont limitées par la largeur de la fenêtre de coïncidence.

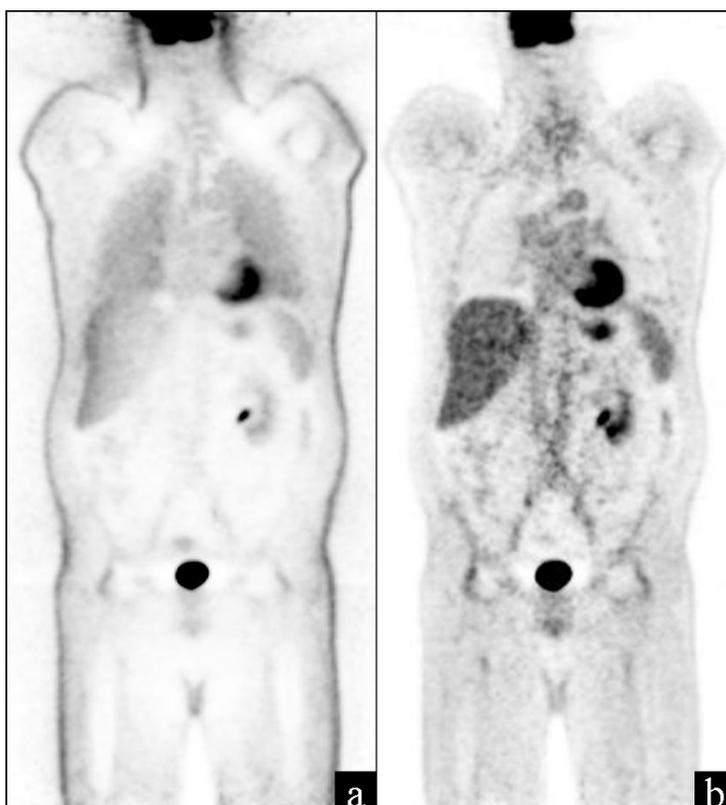
### **1.3.3. Apports de l'examen tomодensitométrique**

#### **1.3.3.1. La correction d'atténuation**

Les photons détectés sont issus d'une réaction d'annihilation, qui a lieu au sein du patient. Ces photons émis traversent donc les tissus du patient, et subissent ainsi une atténuation avant de parvenir aux détecteurs.

L'image d'émission nécessite alors une « correction d'atténuation » qui se fait par la réalisation d'une cartographie de la distribution des coefficients d'atténuation obtenue par une image de transmission (*Fig. 8*).

Actuellement, grâce aux machines hybrides, la carte des coefficients d'atténuation est obtenue par la réalisation d'une imagerie TDM. Ce mode d'acquisition, récent, permet un important gain de temps ; en effet, la réalisation des images de transmission à l'aide des sources externes nécessitait une vingtaine de minutes. Aujourd'hui, moins d'une minute suffit pour obtenir une acquisition tomодensitométrique.



*Figure 08 : Image TEP sans correction d'atténuation (a) et avec correction d'atténuation (b.)*

### 1.3.3.2. L'aide à la localisation

Actuellement, la TDM apporte également une information de localisation de l'hypermétabolisme mis en évidence sur l'image TEP; ainsi la structure hypermétabolique peut être précisément définie et localisée au sein de l'organisme.

Les progrès techniques des caméras dédiées TEP-TDM permettent une acquisition tomodensitométrique de plus en plus performante et rapide, et conduisent ainsi à l'utilisation de protocoles scanographiques diagnostiques tels que l'acquisition des images après injection intra-veineuse de produit de contraste iodé. Cet examen scanographique injecté permet alors une meilleure détection des adénopathies, en particulier médiastinales.

### 1.3.4. Production des émetteurs de positons

Les émetteurs de positons sont des radionucléides artificiels. Ils sont produits par un accélérateur circulaire de particules : le cyclotron. Deux cavités métalliques en forme de demi-cylindres sont placées dans une enceinte où réside du vide. Des particules (protons pour le champ d'application de la médecine nucléaire) sont alors soumises à un champ magnétique perpendiculaire qui leur impose une trajectoire spiralée ; elles sont accélérées par un champ électrique alternatif. Le faisceau de protons va ensuite bombarder une cible déterminée, et permettre la production du radionucléide.

Plusieurs radionucléides émetteurs de  $\beta^+$  sont disponibles en Médecine Nucléaire:  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  et  $^{18}\text{F}$  (Tab. 3).

Tableau 3 : Principaux émetteurs de  $\beta^+$  utilisés en Médecine Nucléaire.

Isotope	Période (minutes)	Énergie cinétique maximum (keV)	Parcours moyen du positon dans l'eau (mm)
$^{15}\text{O}$	2	1723	2,22
$^{13}\text{N}$	10	1190	1,44
$^{11}\text{C}$	20	981	1,12
$^{18}\text{F}$	109,8	635	0,6

En pratique courante, le radioélément habituellement utilisé est le  $^{18}\text{F}$  qui présente une demi-vie d'environ deux heures, et un parcours moyen dans l'eau de moins de 1 mm, ce qui le rend plus facilement disponible et utilisable en pratique clinique. La cible permettant sa production est de l'eau enrichie en  $^{18}\text{O}$ .

### **1.3.5. Étude de la fixation tumorale du $^{18}\text{F}$ -FDG**

Deux méthodes sont habituellement utilisées pour l'évaluation du niveau de la fixation tumorale du  $^{18}\text{F}$ -FDG : la méthode visuelle et la méthode semi-quantitative.

#### **1.3.5.1. La méthode visuelle**

Elle consiste en une appréciation visuelle du niveau de fixation du  $^{18}\text{F}$ -FDG en regard d'une structure. Subjective, cette méthode est sujette à des variations inter- et intra-observateurs.

Elle est donc souvent insuffisante en pratique clinique courante, notamment dans les situations intermédiaires et ne peut pas être retenue comme critère de lecture dans une étude.

Devant ces limites, il est nécessaire de recourir à une méthode plus objective : la méthode semi-quantitative.

#### **1.3.5.2. La méthode semi-quantitative**

Elle utilise le Standardized Uptake Value (SUV) ou valeur standardisée de fixation.

Sans unité, son calcul est basé sur le rapport entre la fixation du  $^{18}\text{F}$ -FDG en un voxel donné et la dilution homogène du  $^{18}\text{F}$ -FDG dans le volume du patient. En pratique clinique courante, le volume du patient est approché par sa masse corporelle.

$$\text{SUV} = (\text{activité mesurée (kBq/mL)} \times \text{masse (kg)}) / \text{activité injectée (kBq)}$$

Le SUV moyen (SUVmoy) et le SUV maximum (SUVmax) sont mesurés après avoir délimité une région d'intérêt au niveau de laquelle, la mesure de l'intensité de fixation du  $^{18}\text{F}$ -FDG est désirée (Fig. 9).

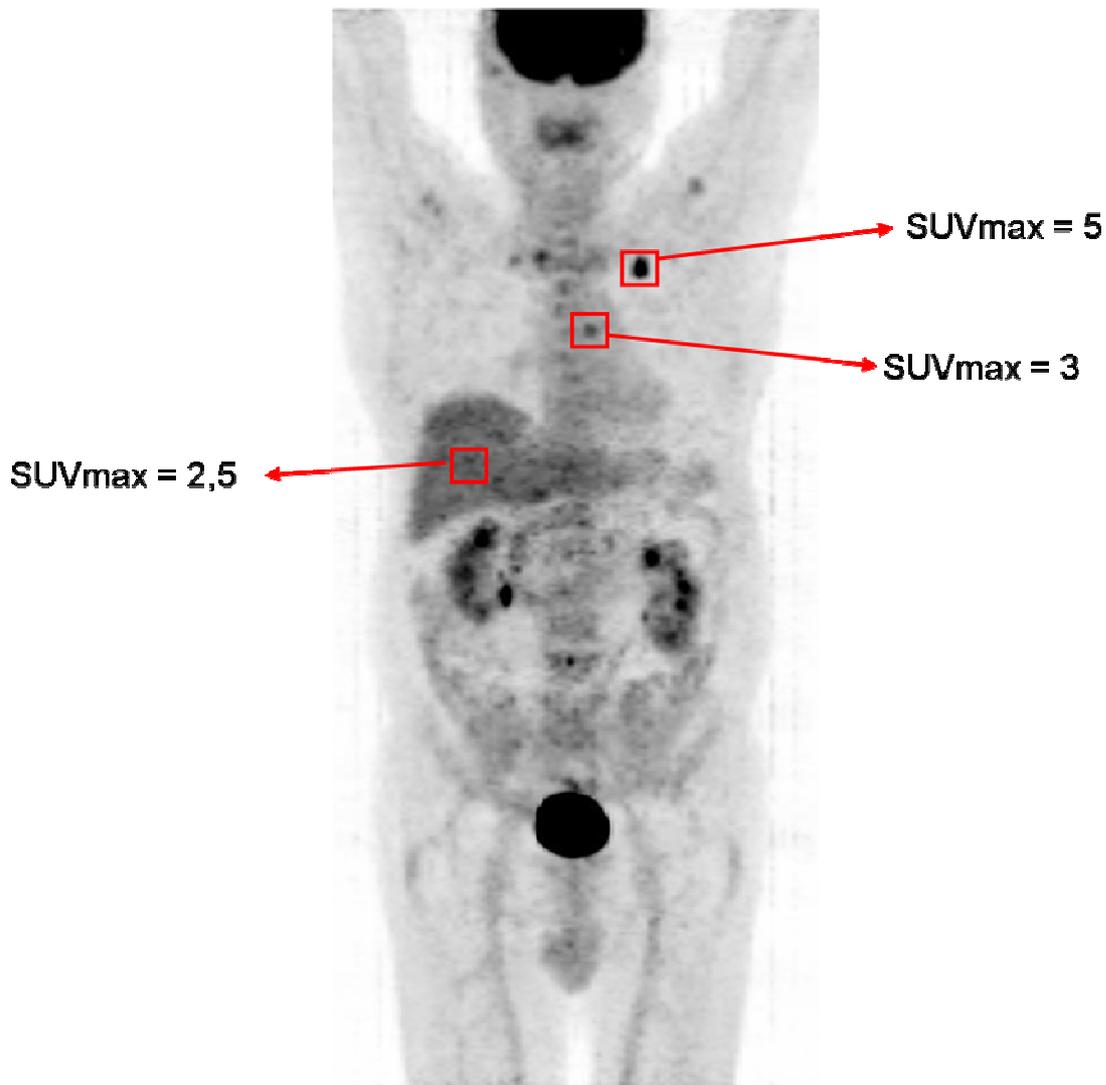


Figure 09 : Mesure du SUVmax après délimitation d'une région d'intérêt (ROI).

La valeur du SUV est liée à l'importance de la captation du  $^{18}\text{F}$ -FDG par les cellules tumorales. Il s'agit donc d'un indicateur quantitatif qui permet de comparer l'intensité de la fixation d'une tumeur à celle du même organe sain dans la population générale, et de suivre son évolution au cours du traitement.

Plusieurs facteurs influencent la distribution du  $^{18}\text{F}$ -FDG, et sont ainsi des sources d'erreur dans sa mesure:

- l'accumulation de produit au point d'injection,
- la cinétique de la biodistribution du radiotracteur : il convient de trouver un compromis entre l'obtention du plateau de fixation du  $^{18}\text{F}$ -FDG par les cellules tumorales, et la décroissance physique du  $^{18}\text{F}$ . En pratique, les acquisitions sont réalisées, de façon standardisée, 60 minutes après l'injection du radiotracteur avec un ordre et une durée des pas définis et constants,
- l'insulinémie, qui modifie le métabolisme glucidique et donc du  $^{18}\text{F}$ -FDG, avec une augmentation de la captation cellulaire du glucose en particulier par les cellules musculaires. Les bonnes pratiques suggèrent un jeûne de 6 heures avant la réalisation de toute TEP au  $^{18}\text{F}$  chez les patients non diabétiques. Bien que la corrélation ne soit pas parfaite, une glycémie capillaire est mesurée chez tous les patients avant la réalisation de l'examen. Certains auteurs corrigent le SUV par la glycémie ;
- la répartition masse grasse/masse maigre du patient.

Les paramètres de la caméra utilisée pour l'acquisition de l'information TEP (position du patient, performance des détecteurs, température du système) influencent également la mesure du SUVmax.

Ainsi, plusieurs paramètres ont été définis : le SUV corrélé à la surface corporelle, le SUV corrélé à la masse sèche du patient, le SUV moyen et le SUV maximum (SUVmax).

#### **1.4. Preuve anatomique et cytopathologique de l'atteinte ganglionnaire médiastinale**

Pour obtenir une preuve anatomique et cytopathologique de l'atteinte ganglionnaire médiastinale, plusieurs techniques ont été développées. La méthode de référence reste actuellement la médiastinoscopie, mais de multiples alternatives sont en cours d'évaluation.

##### **1.4.1. La médiastinoscopie**

Par une petite incision horizontale au dessus de la fourchette sternale, la médiastinoscopie permet une biopsie de grande taille des ganglions des **aires 2R, 2L, 4R, 4L, 1R, 1L, 3, 7 antérieure, 10R et 10L**. Les régions 5, 7 postérieure, 8, 9 et 6 sont difficiles (pour la région 5) voire impossibles à atteindre et sont responsables des faux

négatifs (environ 10%) (30). Elle peut également être complétée par une vidéo-médiastinoscopie.

La médiastinoscopie cervicale est une procédure chirurgicale, elle nécessite une anesthésie générale avec au minimum une journée d'hospitalisation, possiblement ambulatoire. On lui attribue un taux de mortalité de 0,2 % et un taux de morbidité de 0,5 à 2,5 % (31).

Les complications les plus fréquemment rencontrées sont l'hémorragie, une lésion des gros vaisseaux ou du nerf récurrent gauche, le pneumothorax, le pneumomédiastin, l'emphysème sous-cutané, les plaies trachéales et œsophagiennes, le chylothorax, la greffe néoplasique sur le trajet du médiastinoscope et les complications infectieuses (médiastinite et pleurésie purulente).

Les contre-indications relatives de la médiastinoscopie sont essentiellement l'arthrose cervicale sévère, une cyphose marquée, un volumineux goitre, un syndrome cave supérieur ; un antécédent de médiastinoscopie, de sternotomie, d'irradiation médiastinale ou de trachéostomie.

#### **1.4.2. Ponctions-biopsies avec guidage non en temps réel**

##### **1.4.2.1. Biopsie transbronchique endoscopique avec guidage non en temps réel par le scanner**

La ponction transbronchique peut être réalisée à l'aiguille fine, après repérage classique des adénopathies médiastinales sur l'examen scanographique. Cet examen de repérage est donc réalisé avant les biopsies ; le repérage ne se fait donc pas en temps réel.

L'examen est réalisé sous anesthésie locale ou générale selon les habitudes des équipes. Lors de la bronchoscopie, une aiguille fine de type Wang est introduite dans le canal opérateur du bronchoscope et la ponction des adénopathies se fait à l'aveugle.

Les complications sont rares, environ 0,3 %. Les manifestations décrites sont l'hypoxémie, l'insuffisance respiratoire aiguë chez le patient fragile, le saignement au point de ponction et le pneumothorax (32).

Les contre-indications sont peu nombreuses et comprennent les troubles majeurs de l'hémostase, l'hypertension artérielle sévère, les malformations vasculaires ectasiques et la toux incœrcible.

Les aires ganglionnaires analysables sont les **2R, 2L, 4R, 7, 10R, 10L, 11R et 11L**. L'accès aux zones 5 et 4L est difficile et les ponctions réalisées sont peu performantes sur le plan histologique. Dans ces conditions, la ponction transbronchique à l'aiguille a une sensibilité de 70 % en pathologie néoplasique.

**1.4.2.2. Biopsie transbronchique endoscopique avec guidage non en temps réel par la TEP**

Dans ce cas, la cible est matérialisée par le repérage de l'hypermétabolisme de l'adénopathie, ceci permet d'accroître les performances de la ponction transbronchique.

**1.4.2.3. Biopsie transbronchique endoscopique avec guidage non en temps réel par l'échographie**

Parallèlement se développe le guidage par échographie. Les structures proches des voies aériennes sont ainsi repérées, les adénopathies sont précisément localisées. La ponction transbronchique est secondairement réalisée, après avoir remplacé la sonde d'échographie par l'aiguille fine de ponction.

Cette technique permet d'étudier les adénopathies à proximité du mur trachéobronchique des aires **2R, 2L, 4R, 4L, 7, 10R, 10L, 12R, 12L et 11R**.

Les complications sont très rares, et restent purement théoriques, de type infectieux.

Cette approche permet un gain de sensibilité dans la pathologie générale qui passe de 58 % à 84 % (33).

**1.4.3. Ponctions-biopsies avec guidage en temps réel**

**1.4.3.1. Biopsie transbronchique guidée par navigation électromagnétique**

Les adénopathies médiastinales cibles sont préalablement localisées sur un scanner. Un logiciel permet de déterminer le chemin le long de l'arbre bronchique pour atteindre la cible, à la manière d'un GPS.

La procédure se fait alors sur une table émettrice d'un champ électromagnétique, permettant un guidage de type GPS, avec suivi 3D et en temps réel de la progression du fibroscope à l'aide d'un capteur métallique.

#### **1.4.3.2. Biopsie transoesophagienne avec guidage échographique en temps réel (EUS-FNA)**

Réalisée par les gastro-entérologues, cet examen peut se faire en ambulatoire ou sous anesthésie générale.

La seule véritable contre-indication est le trouble sévère de la coagulation.

Les complications, peu fréquentes, sont surtout infectieuses et hémorragiques, et peu sévères. Aucun décès n'a été rapporté dans les études récentes.

Les adénopathies médiastinales accessibles par la ponction transoesophagienne sont principalement celles du médiastin postérieur, c'est-à-dire **4L, 7, 8 et 9**. Les aires 2L, 5 et 10L peuvent être également atteintes, mais les ponctions sont classiquement peu productives du fait de leur difficulté d'accès.

Elle permet un diagnostic dans 62 % des cas avec une exactitude diagnostique de 77 % (34).

#### **1.4.3.3. Biopsie transbronchique avec guidage échographique en temps réel (real time EBUS-TBNA)**

Des échoendoscopes miniaturisés linéaires sont actuellement disponibles et permettent une exploration échographique en temps réel.

L'échobronchoscope comporte un canal opérateur qui permet d'introduire l'aiguille dont le trajet est contrôlé en temps réel par l'échographie.

Dépourvu de complication, ce geste se fait sous anesthésie locale et sédation vigile par midazolam (HYPNOVEL®) ou sous anesthésie générale par propofol (DIPRIVAN®) et masque laryngé. Cette procédure nécessite un jour d'hospitalisation, en ambulatoire.

Elle permet d'atteindre les aires ganglionnaires **1, 2R, 2L, 4R, 4L, 7 antérieure et postérieure, 10R, 10L, 11R, 11L, 12R, 12L**. Les régions 5, 8 et 9 restent inaccessibles (*Fig. 10*).

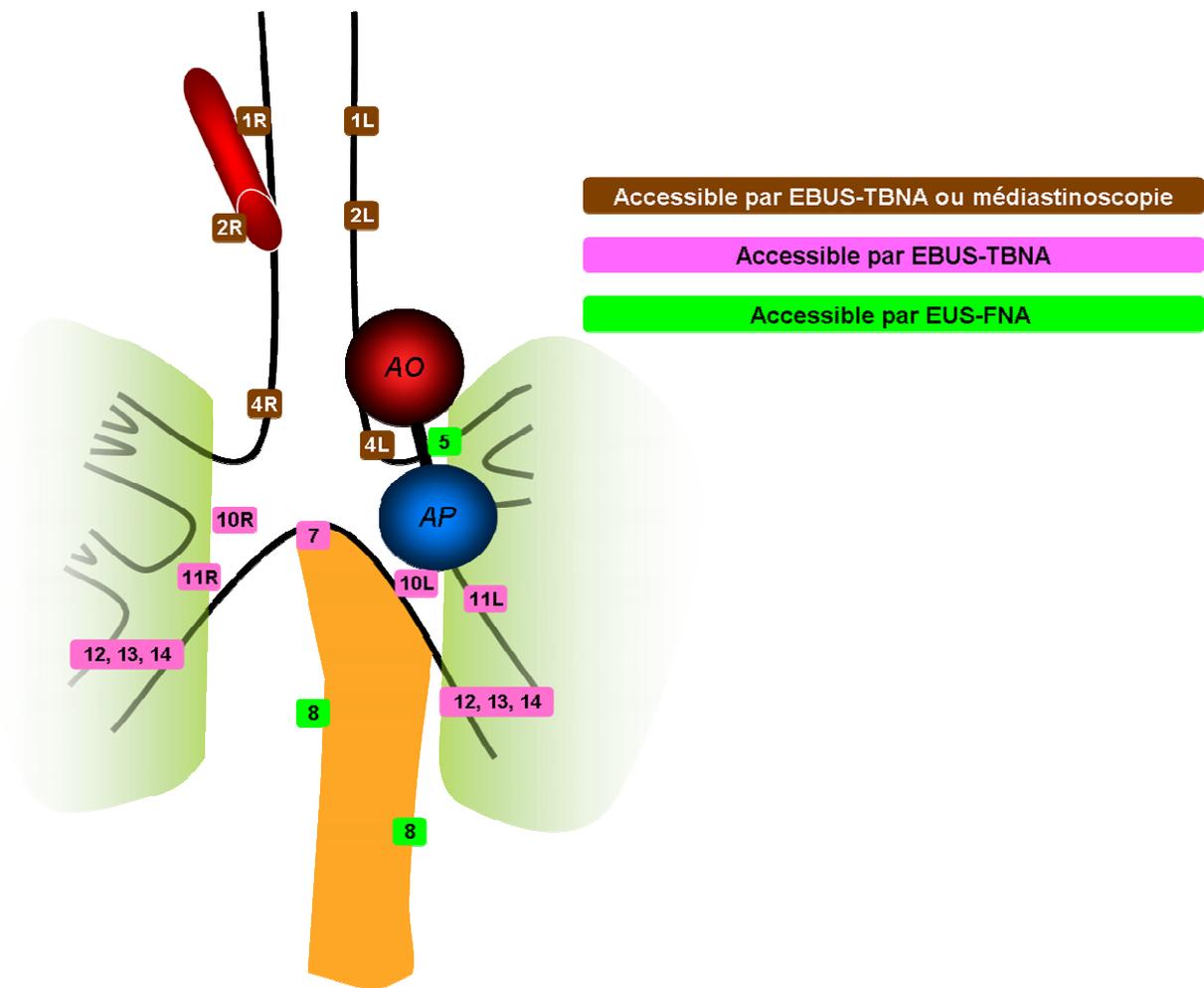


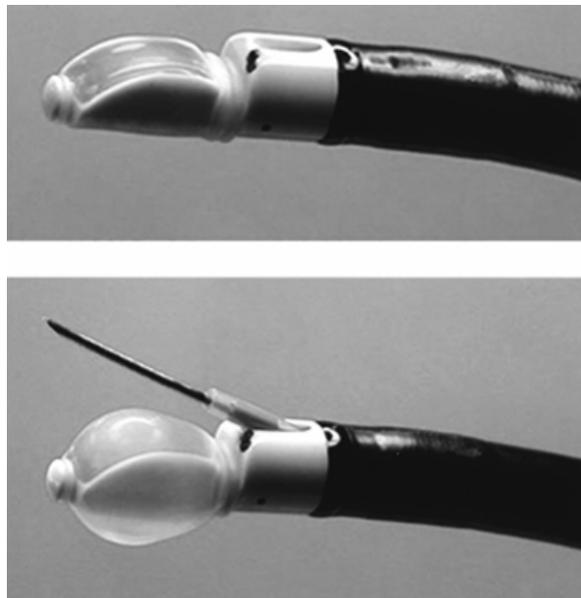
Figure 10 : Sites ganglionnaires accessibles par la médiastinoscopie, l'EBUS-TBNA et l'EUS-FNA.

L'échoendoscopie bronchique avec réalisation de biopsies transbronchiques à l'aiguille fine est, avec la TEP-TDM, un examen central de ce travail. C'est pourquoi nous le développons plus particulièrement dans le chapitre suivant.

#### **1.4.4. Ponction-biopsie transbronchique à l'aiguille guidée par l'échographie endobronchique en temps réel (EBUS-TBNA)**

Cet examen allie donc deux technologies : l'échographie endobronchique à l'aide d'une sonde d'échographie distale miniaturisée, et la biopsie ganglionnaire transbronchique grâce à une aiguille fine.

Au sein de la structure de l'échoendoscope, il existe un canal opérateur qui permet d'introduire l'aiguille fine et de ponctionner toujours sous contrôle échocardiographique. L'ensemble du matériel est maintenu en position à l'aide d'un ballonnet gonflé dans la bronche (*Fig. 11*).



*Figure 11 : Sonde d'échographie distale avec ballonnet gonflé et aiguille de ponction sortie de sa gaine*

La technique de biopsie transbronchique à l'aiguille fine a été développée il y a maintenant plus de cinquante ans. Mais elle n'est encore malheureusement que trop peu utilisée par l'ensemble des équipes pneumologiques (35). Cette sous-utilisation est probablement secondaire à la courbe d'apprentissage que nécessite cette technique.

La possibilité de réaliser des biopsies transbronchiques avec échoguidage en temps réel va très certainement diminuer les appréhensions générées par la biopsie « à l'aveugle », et contribuer à son fort développement (36) (*Fig. 12*).



*Figure 12 : Réalisation d'une biopsie transbronchique avec localisation écho-endoscopique de l'adénopathie en temps réel*

Depuis une décennie maintenant, quelques équipes valorisent l'EBUS-TBNA, comme l'attestent de nombreuses publications. De très bons résultats sont avancés, avec une sensibilité de 54 à 95 % et une spécificité de 94 à 100 % (37-39). Ces résultats sont proches de ceux décrits pour la médiastinoscopie, qui est l'examen de référence (sensibilité de 80 à 85 % et une spécificité de 100 %) (40). Selon les auteurs, 56 à 76 % de procédures chirurgicales sont évitées par cette technique (38, 41).

Par ailleurs, une échoendoscopie avec la réalisation de biopsies transbronchiques au moment du bilan initial, permet pour les stades N2 un suivi évolutif avec une médiastinoscopie secondaire (42).

Les rendements diagnostiques dépassent actuellement les 90 % (42). A Nancy, une étude d'évaluation de la technique a déjà été réalisée et a permis de conclure à un rendement diagnostique de 64 % pour les 50 premiers examens, et de 88 % pour les 100 examens suivants. La sensibilité globale est de 96,3 % et la valeur prédictive négative est de 92,7 % (43).

Pour la stadification TNM, le principal enjeu diagnostique est représenté par l'étude de l'atteinte ganglionnaire médiastinale (« N ») (44). L'association de la **TEP-TDM** et de l'**EBUS-TBNA** devient maintenant un « binôme » incontournable pour de nombreuses équipes, avec alors une sensibilité de 91 à 100 %, une spécificité de 94 à 100 %, une valeur prédictive positive de 79 à 92 % et une valeur prédictive négative de 100 % (38,45).

### **1.5. Objectifs de notre travail**

Le cancer broncho-pulmonaire, deuxième cancer chez les hommes et chez les femmes, et dont l'incidence progresse toujours chez ces dernières, garde, malgré les progrès récents diagnostiques et thérapeutiques, un pronostic effroyable avec une survie globale à 5 ans de 15 % pour les CBNPC.

Un des principaux facteurs pronostiques est l'extension ganglionnaire médiastinale, qui conditionne l'indication chirurgicale, seule réelle chance de curabilité. L'évaluation précise de l'atteinte ganglionnaire reste à ce jour difficile malgré les multiples informations morphologiques et fonctionnelles qu'offrent le scanner thoracique et la TEP-TDM. La preuve anatomo et cytopathologique reste essentielle et apportée classiquement par la médiastinoscopie antérieure. Geste chirurgical, on lui oppose de nouvelles techniques moins invasives, comme la réalisation de biopsies transbronchiques sous guidage échocendoscopique endobronchique.

Le CHU de NANCY dispose des techniques de TEP-TDM et d'EBUS-TBNA.

Le service de Médecine Nucléaire héberge deux caméras TEP-TDM dédiées, qui réalisent environ 25 examens par jour. L'accessibilité à l'imagerie TEP-TDM est ainsi relativement facilitée.

Le service de Pneumologie dispose de la seule équipe régionale développant l'EBUS-TBNA et depuis 2008, plus de 250 examens ont été réalisés ; grâce à la collaboration avec le Service d'Anatomie et Cytopathologie, la phase d'apprentissage de la technique a été rapide.

La collaboration entre les équipes est facilitée par leur proximité géographique.

Le but de notre étude n'est pas d'évaluer la technique de l'EBUS-TBNA, mais d'apprécier si les données apportées par cette nouvelle technique modifieront notre approche diagnostique en TEP-TDM face à une adénomégalie médiastinale hypermétabolique, bien sûr à l'occasion d'un bilan d'extension initial d'un carcinome bronchique, mais aussi lors du bilan étiologique d'adénopathie(s) médiastinale(s) isolée(s), de découverte fortuite ou non.

Plusieurs interrogations sont posées :

- est-il possible de définir des indicateurs orientant d'emblée vers une atteinte maligne ou bénigne ?
- si de tels indicateurs sont définis, sont-ils applicables à la population générale ou seulement dans un cadre carcinologique?

Notre étude est rétrospective et corrèle les résultats des modalités suivantes : EBUS-TBNA, résultat anatomo- et cytopathologique et TEP-TDM.

## **2. Matériel et méthodes**

### **2.1. Techniques utilisées**

#### **2.1.1. Modalités de réalisation et de lecture de l'examen TEP-TDM**

Les images TEP-TDM ont été principalement acquises sur une caméra TEP-TDM dédiée **Biograph 6 True Point™** (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Allemagne) qui associe une caméra TEP à cristaux LSO répartis en 4 couronnes, et un scanner hélicoïdal 6 canaux.

#### **Préparation du patient**

Pour obtenir une insulïnémie et donc une glycémie qui permettent une disponibilité, et au delà, une répartition la plus reproductible possible du radiotracteur, les patients ont respecté une période de jeûne de 6 heures. Les diabétiques non insulino-dépendants prennent leurs anti-diabétiques oraux le matin de leur examen ; les diabétiques insulino-dépendants ont pour consigne de poursuivre leur régime et insulinothérapie habituelle. Après les avoir accueillis sur le plan administratif, une consultation médicale est réalisée par un médecin nucléaire.

Les contre-indications à l'injection du  $^{18}\text{F}$ -FDG sont recherchées : grossesse, et de façon plus relative, allaitement qui nécessite des précautions ultérieures. Un processus infectieux évolutif, les traitements en cours et les antécédents médico-chirurgicaux sont également recherchés.

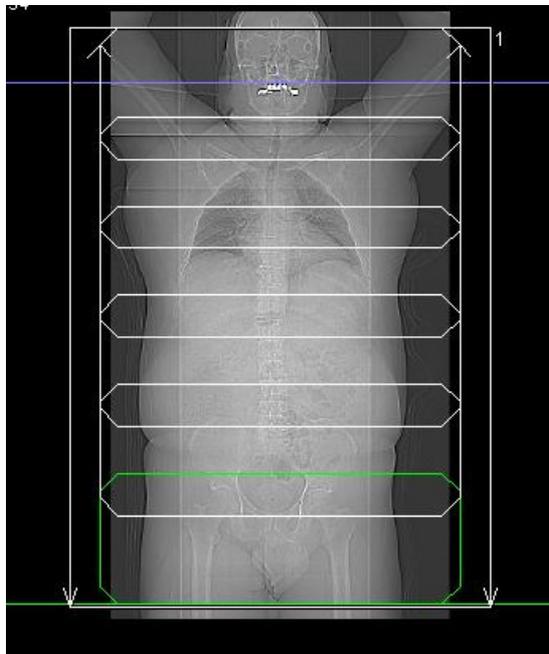
#### **Injection du $^{18}\text{F}$ -FDG**

Si l'injection intraveineuse de  $^{18}\text{F}$ -FDG est jugée possible, les activités sont calculées selon la masse du patient et l'imageur sur lequel sont acquises les images. Une activité de 4 MBq/kg de masse corporelle de  $^{18}\text{F}$ -FDG est utilisée. Après l'injection du radiotracteur qui est réalisée au chevet du malade, dans le service de médecine nucléaire, un temps de repos de 1 heure en décubitus permet une distribution du produit au sein de l'organisme et un compromis satisfaisant entre l'accumulation de  $^{18}\text{F}$ -FDG dans les structures concernées par l'examen et le bruit de fond.

## Acquisition des données

Le protocole d'acquisition utilisé est le suivant :

- la réalisation première d'un topogramme, qui permet de définir les limites du scanner et le nombre de pas nécessaires pour l'acquisition TEP (*Fig. 13*). Celui-ci est réalisé habituellement de la tête jusqu'à mi-cuisse,
- l'acquisition CT suit le topogramme. Elle est réalisée de mi-cuisse à la tête, en expiration non forcée. Ses paramètres d'acquisition sont : un temps de rotation du tube de 0,6 sec, un pitch de 1 et une épaisseur de coupe de 5 mm. L'examen se fait en faible dose avec une tension de 130 KV et une charge de 90 mAs,
- l'acquisition TEP est ensuite réalisée, en respiration lente et de mi-cuisse jusqu'à la base du crâne. On définit un temps par position de lit qui est variable selon le poids du patient : 160 sec pour les patients de moins de 70 kg, 210 sec pour les patients de plus de 70 kg. La largeur de la fenêtre de coïncidence est de 4,1 nsec et la fenêtre en énergie est de 435-650 keV. Une extension de la région étudiée est possible (crâne entier, membres inférieurs) au besoin selon les informations médicales connues (principalement dans notre contexte, suspicion de métastase cérébrale).



*Figure 13 : Exemple de topogramme avec définition des limites d'acquisition de la TDM et du nombre de pas nécessaires pour l'acquisition TEP*

## Reconstruction des données

Après avoir acquis les données, celles-ci sont reconstruites afin de former l'image. On réalise :

- une reconstruction des données obtenues par la détection en coïncidence des photons de 511 KeV. Elles sont reconstruites par méthode itérative (3 itérations, 8 subsets) avec une matrice de 168 x 168, un zoom de 1 et un filtrage en sortie de type gaussien de 5 mm pour rendre l'image plus uniforme et homogène. Plusieurs corrections sont également réalisées : la correction des photons diffusés est faite systématiquement ; La correction d'atténuation est elle facultative. Pour chaque examen TEP, on produit une image sans correction d'atténuation et une image avec correction d'atténuation,

- une reconstruction des données TDM, par méthode de rétroprojection filtrée. Celle-ci est réalisée 2 fois avec des paramètres différents:

\* l'une est réalisée en vue d'obtenir la carte d'atténuation. On utilise une épaisseur de coupe de 5 mm avec un incrément de 3,0 mm et un FOV de 700 mm. Un filtre de kernel B19 (Pet very smooth) est utilisé,

\* l'autre est faite pour produire l'image scanographique qui va permettre une lecture des informations topographiques et morphologiques. L'épaisseur de coupe utilisée dans ce cadre est de 5 mm avec un incrément de 2,0 mm et un FOV de 700 mm. Un filtre de kernel B40 (medium) est appliqué.

Pour chaque voxel de l'image, le SUV est calculé selon la formule précédemment décrite :

$$\text{SUV} = (\text{activité mesurée} \times \text{masse}) / \text{activité injectée}$$

## Analyse des images

Pour ce travail, l'analyse des examens TEP-TDM est une analyse rétrospective, réalisée seulement sur les adénopathies documentées. Cette analyse a été faite par un observateur unique, en aveugle des résultats histologiques. La liste des adénopathies cibles qui avaient ou qui ont été par la suite biopsiées, a été établie à partir des comptes rendus de l'échoendoscopie qui informent sur la localisation et la taille de l'adénopathie biopsiée.

Les examens TEP-TDM sont visualisés sur **les consoles de post-traitement Siemens** avec l'utilisation du logiciel Esoft 3D (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Allemagne).

Pour chaque adénopathie listée, plusieurs paramètres sont analysés (*Fig. 14*):

- une analyse visuelle est tout d'abord réalisée avec une cotation en trois points :

\* 0 = absence d'hyperfixation,

\* 1 = hyperfixation douteuse,

\* 2 = franche hyperfixation.

Cette analyse permet seulement de définir le caractère hypermétabolique de l'adénopathie mais ne préjuge pas de sa nature.

- une mesure du petit axe dans le plan axial,

- une mesure du SUVmax. Il est mesuré au niveau de l'ensemble du volume ganglionnaire c'est-à-dire qu'il est défini sur chaque niveau de coupe, et la valeur la plus haute obtenue correspond au SUVmax de la lésion ganglionnaire. Au vu des multiples facteurs qui peuvent faire varier la mesure du SUVmax, une valeur arrondie au dixième est donnée.

- une mesure du SUVmax de la lésion tumorale primitive, dans le cas particulier du bilan d'extension initial d'un carcinome bronchique, avec la même méthodologie que pour celle du ganglion médiastinal.

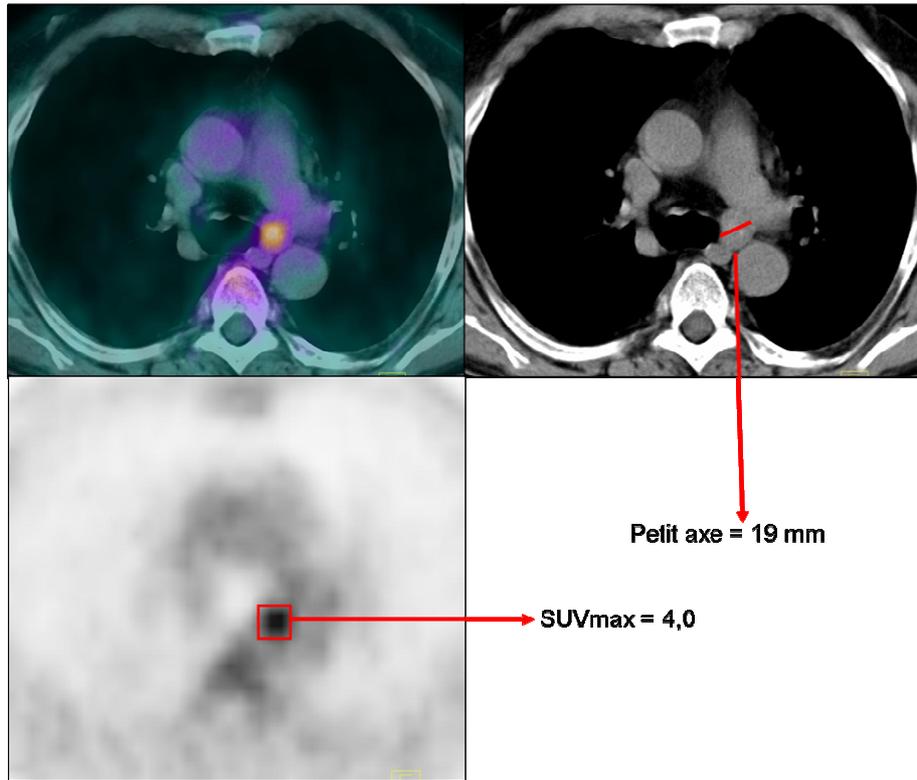


Figure 14 : Exemple de recueil de la taille du petit axe et du SUVmax ganglionnaire chez le patient n°12

### 2.1.2. Modalités de réalisation de l'échoendoscopie bronchique

L'examen est réalisé en ambulatoire après une consultation pré-anesthésique.

Le patient est installé en décubitus. L'anesthésie locale oropharyngée par lidocaïne 5% est suivie d'une anesthésie générale par propofol (DIPRIVAN®) en injection intraveineuse associé à du sufentanyl (SUFENTA®) 5 à 10 µg en bolus. Ce type d'anesthésie permet à l'aide d'un masque laryngé une ventilation spontanée dans la plupart des cas (Fig. 15).



*Figure 15 : masque laryngé permettant de préserver une ventilation spontanée*

Une surveillance anesthésique standard est effectuée avec contrôle des paramètres habituels : la mesure transcapillaire de la saturation en O<sub>2</sub>, la fréquence respiratoire, la fréquence cardiaque et le suivi électrocardiographique.

Tous les examens de notre étude ont été réalisés par le même opérateur, le Docteur O. MENARD, à l'aide d'un échoendoscope OLYMPUS (type BF UC160F-OL8).

L'examen se décompose en plusieurs temps :

- une fibroscopie bronchique standard est réalisée en premier lieu avec exploration macroscopique de l'arbre trachéo-bronchique jusqu'au niveau sous-segmentaire. Elle permet également d'effectuer des biopsies bronchiques si nécessaire. Un contrôle de la bonne position du masque laryngé, et un complément d'anesthésie locale par instillation directe au contact de la muqueuse bronchique de lidocaïne 2 % sont alors effectués avant le retrait du fibroscope.

- l'échoendoscopie est secondairement réalisée. Elle débute par un repérage échographique des structures ganglionnaires avec une analyse de leur taille, de leur forme et de leur échogénicité. Les ganglions médiastinaux accessibles à la biopsie par cette technique doivent mesurer **au minimum 5 mm** de diamètre (*Fig. 16*).



Figure 16 : visualisation en écho-endoscopie d'une volumineuse adénopathie (flèche blanche) de la région paratrachéale inférieure droite (4R)

- La biopsie est alors réalisée après le repérage de l'adénopathie cible. En regard du site de biopsie désiré, la sonde d'échoendoscopie est stabilisée par un ballonnet intra bronchique. Les adénopathies cibles sont alors biopsiées grâce à l'introduction dans un canal opérateur indépendant d'une aiguille fine de diamètre 22 gauges dédiée de type Vizishot NA-201SX-4022 (Fig. 17).

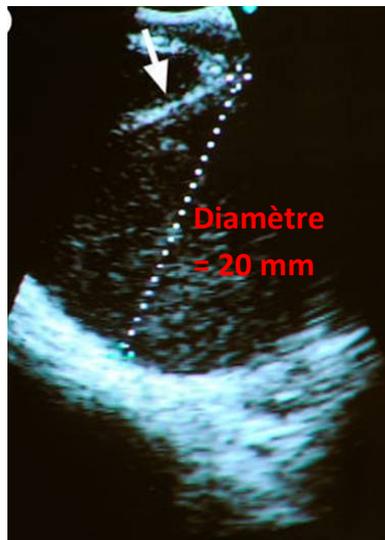


Figure 17 : ponction d'une adénopathie de la région sous carénaire (7) avec visualisation de l'aiguille (flèche blanche)

En vue d'augmenter la rentabilité diagnostique des biopsies, trois ponctions par site sous contrôle échographique en temps réel sont réalisées, avec également une aspiration locale.

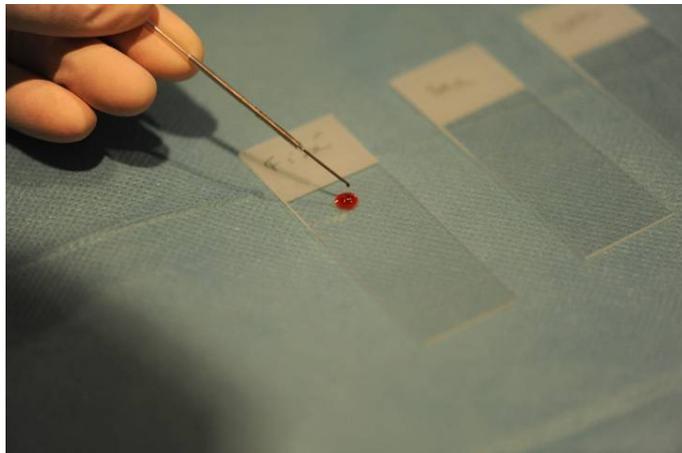
Les prélèvements sont alors acheminés au laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques dans les 3 heures.

Les sites ganglionnaires à biopsier étaient définis avant l'examen échoendoscopique, soit par la TEP-TDM (ganglion positif sur l'imagerie combinée), soit par le scanner thoracique (visualisation d'adénopathie).

### **2.1.3. L'étude anatomo et cytopathologique**

Le matériel ainsi obtenu est, en salle d'examen, étalé sur 6 lames par site ganglionnaire (*Fig. 18*):

- 3 lames sont séchées à l'air libre,
  - 3 lames sont fixées à l'aide d'un fixateur de type spray Cytoral (RAL, Marcillac, France).
- Le reste est transporté dans un milieu de fixation liquide : milieu de type Cytorich (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA).



*Figure 18 : dépôt d'une goutte du matériel obtenu par ponction-biopsie à l'aiguille fine sur une lame*

Au laboratoire, une coloration de type MGG (May-Grunwald-Giemsa) est réalisée sur les lames séchées à l'air libre (Fig. 19).

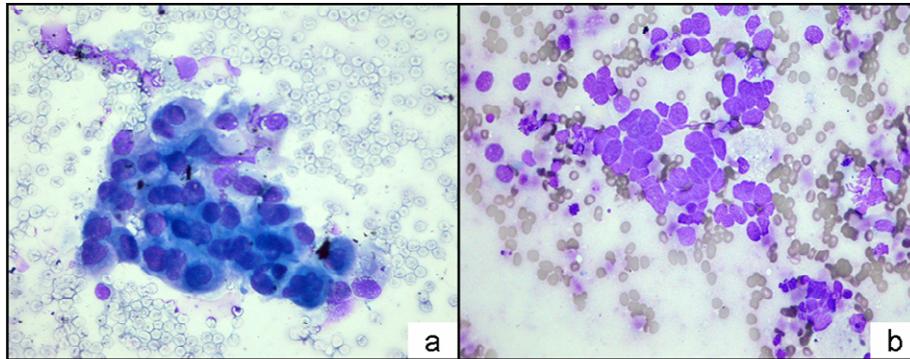


Figure 19 : coloration de type MGG : (a) carcinome non à petites cellules sur étalement (x400) ; (b) carcinome à petites cellules sur étalement (x400)

Une coloration de type Schorr est appliquée sur les lames fixées (Fig. 20).

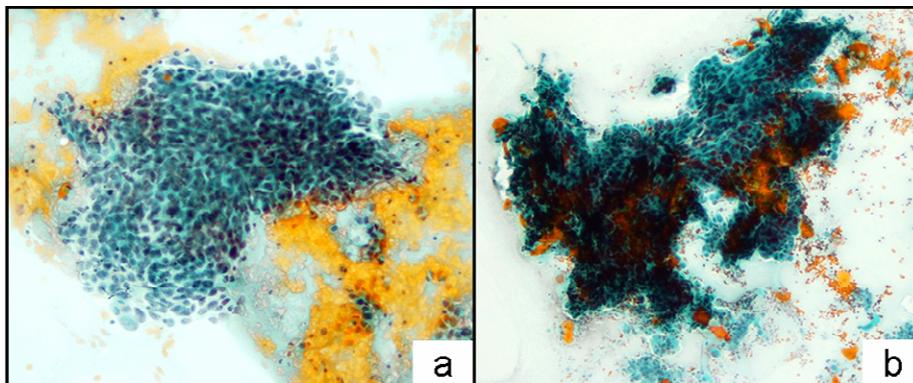
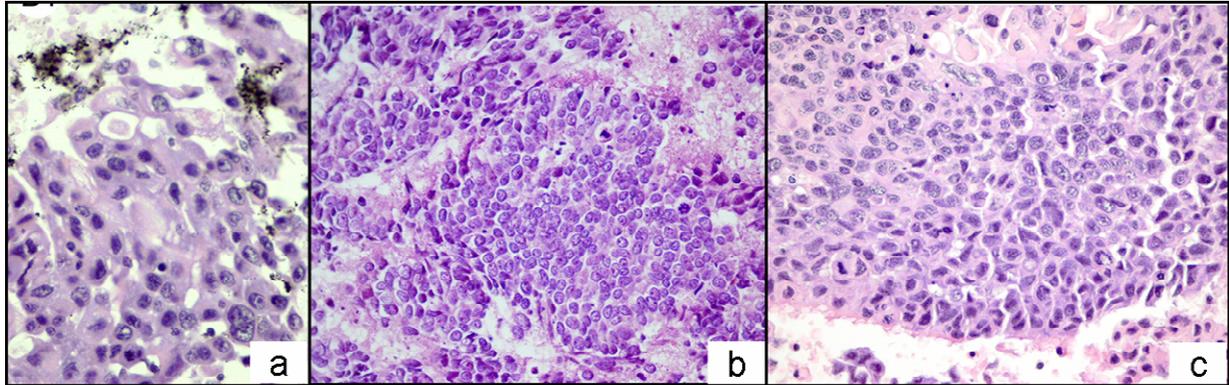


Figure 20 : coloration de Schorr : (a) carcinome épidermoïde peu différencié sur étalement (x200) ; (b) carcinome épidermoïde bien différencié kératinisant sur étalement (x100)

Le matériel conservé dans le milieu Cytorich est récupéré et inclus en paraffine. On peut alors réaliser des coupes de 5 µm d'épaisseur. Ces coupes sont alors colorées à l'aide d'une coloration de type HES (Hématoxyline-Eosine-Safran) (*Fig. 21*).



*Figure 21 : Coloration de type HES : (a) adénocarcinome broncho-pulmonaire primitif : cellules tumorales formant des ébauches de lumière glandulaire (x400) ; (b) carcinome à petites cellules (x200) ; (c) carcinome épidermoïde peu différencié (x200)*

Une préparation cytologique monocouche est également réalisée à partir du liquide de Cytorich, à l'aide d'un automate de type Autocyte (Tripath, Burlington, USA). Une analyse cytologique après coloration de Papanicolaou est alors possible.

Le matériel inclus en paraffine coloré par HES permet une analyse immunohistochimique. Selon les indications, les anticorps primaires principaux utilisés sont les suivants : CK AE1/AE3 (AE1/AE3 1,2, Dako, Glostrup, Denmark), CK 5-6 (D5/16 B4, Dako, Glostrup, Denmark), p63 (4A4, Dako, Glostrup, Denmark), TTF1 (8G7G3/1, Dako, Glostrup, Denmark), synaptophysine (SY38, Dako, Glostrup, Denmark), chromogranine A (Dako, Glostrup, Denmark), CD56 (123C3, Monosan, Uden, the Netherlands), CD3 (PS1, Novocastra, Newcastle Upon Tyne, United Kingdom), CD5 (4C7, Novocastra, Newcastle Upon Tyne, United Kingdom), CD20 (L26, Dako, Glostrup, Denmark), BCL2 (124, Dako, Glostrup, Denmark).

Généralement, les adénocarcinomes pulmonaires sont TTF-1 positifs (expression nucléaire) avec des faux négatifs dans 10 % des cas, et les carcinomes épidermoïdes sont CK 5-6 (expression membranaire) et p63 positifs (expression nucléaire) (*Fig. 22*).

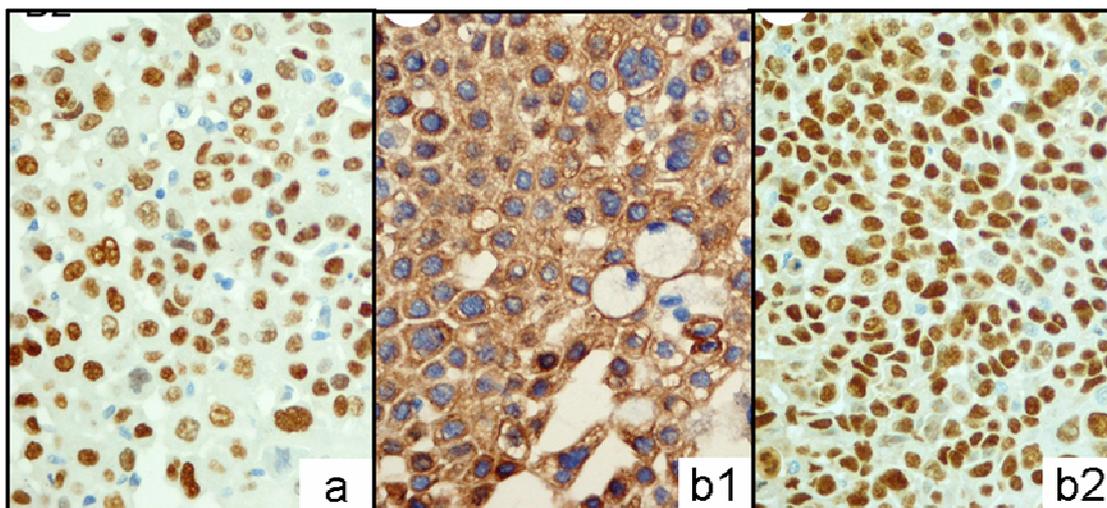


Figure 22 : Analyse immunohistochimique : (a) adénocarcinome broncho-pulmonaire primitif, exprimant l'antigène TTF1 (x400) ; (b) carcinome épidermoïde peu différencié, exprimant les cytokeratines 5-6 (b1) et p63 (b2) (x200)

## **2.2. Population de l'étude**

### **2.2.1. Sélection des patients**

Pour étudier la corrélation qui peut exister entre les données anatomopathologiques et l'aspect TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG des adénopathies médiastinales, tous les dossiers des patients ayant bénéficié d'une échographie avec au moins une biopsie transbronchique, ont été examinés de manière rétrospective. Cette analyse a été faite sur les examens réalisés de juin 2008 (date de début de la technique d'EBUS-TBNA au CHU de Nancy) jusqu'à juillet 2010.

Les motifs de réalisation de l'EBUS-TBNA ont été les suivants :

- bilan d'extension initial d'un carcinome broncho-pulmonaire ou
- bilan étiologique d'adénopathies médiastinales de découverte fortuite sur un scanner thoracique ou une TEP-TDM. Les examens d'imagerie étaient alors réalisés dans le cadre du bilan étiologique d'une symptomatologie pneumologique (de type dyspnée, hémoptysie, douleur thoracique), d'une altération de l'état général, d'une fièvre ou d'un syndrome inflammatoire inexpliqué au long cours, ou parfois pour un suivi évolutif d'une néoplasie autre que bronchopulmonaire.

Ce fichier de population a été croisé avec celui des patients ayant bénéficié d'un examen TEP-TDM au service de Médecine Nucléaire du CHU de Nancy, chaque dossier iconographique étant archivé sur un serveur PACS.

### **2.2.2. Diagnostic de référence**

Dans le cadre d'une étude rétrospective, le gold standard retenu doit correspondre à une information existante, commune à tous les patients. C'est la raison pour laquelle, pour l'ensemble des sujets de la population concernée, le gold standard défini est le diagnostic posé à l'issue du bilan initial de chaque patient.

Il repose avant tout sur le résultat anatomopathologique obtenu par biopsie transbronchique, mais aussi sur la confrontation de l'ensemble des données cliniques et paracliniques, en particulier pour la pathologie bénigne.

Dans le cadre particulier des carcinomes bronchiques, la stadification TNM de la tumeur a été définie au moment du diagnostic, avec pour les dossiers les plus litigieux, une validation collégiale du stade lors d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). L'ensemble de la population ayant bénéficié d'un examen TEP-TDM, la stadification retenue tient compte des conclusions de cet examen.

## **2.3. Méthodologie statistique utilisée**

### **2.3.1. Rappels statistiques**

Le but de l'étude est de mettre en évidence un paramètre d'analyse de la TEP-TDM qui permet d'orienter le médecin vers une étiologie bénigne ou maligne d'une adénopathie médiastinale.

Après avoir recueilli pour l'ensemble des adénopathies médiastinales biopsiées les informations concernant leur taille, leur intensité de fixation et leur résultat anatomopathologique, une analyse statistique est réalisée par le Docteur N. JAY à l'aide d'une construction de **courbes de ROC** (Receiver Operating Characteristic) (R Development Core Team (2011). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Les paramètres étudiés, fournis par l'examen d'imagerie TEP-TDM, sont des résultats de type « continu », et le but de cette analyse est de déterminer le meilleur seuil qui permet de discriminer une valeur normale d'une valeur pathologique.

**Un examen parfait** présenterait une valeur seuil qui discriminerait les deux situations avec une sensibilité et une spécificité égales à 1 ; il ne ferait donc aucune erreur.

- en effet, la sensibilité d'un test qui détecte un élément (ou signe) pour une maladie, est la probabilité que cet élément soit présent si le sujet est atteint de la maladie considérée.

- la spécificité d'un test qui détecte un signe pour une maladie, est la probabilité que le signe soit absent si le sujet n'est pas atteint de la maladie.

Or, ces 2 paramètres varient en sens inverse lorsqu'on fait varier un seuil de positivité. Un paramètre diagnostique de très bonne sensibilité entraîne un test positif chez quasi tous les malades ; il est donc intéressant de l'utiliser en dépistage. Par contre, si l'examen doit servir de confirmation diagnostique, il doit être avant tout spécifique.

En pratique clinique courante, le médecin se trouve face à un examen positif ou négatif sans savoir si le patient est réellement atteint de la maladie recherchée : les probabilités informatives dans ce cas sont les valeurs prédictives :

- la valeur prédictive positive d'un signe pour la maladie est la probabilité que le sujet soit atteint de la maladie si le signe est présent.

- la valeur prédictive négative d'un signe pour la maladie est la probabilité que le sujet ne soit pas atteint de la maladie si le signe est absent.

Ces 2 paramètres varient également en sens inverse. Ils ne sont pas utilisés pour évaluer un test diagnostique, car ils dépendent de la prévalence de la maladie et sont donc fonction de la population concernée.

**Dans ce travail**, on cherche à évaluer, par l'analyse de plusieurs grandeurs, les capacités de discrimination d'un test : la TEP-TDM.

Il faut donc définir la valeur seuil d'un critère qui permettrait d'obtenir les plus fortes valeurs pour les 2 paramètres qui décrivent les performances d'un test : la sensibilité et la spécificité.

Pour cela, on utilise donc une courbe ROC qui est un outil graphique. Elle correspond au tracé des valeurs de la sensibilité (Se) en fonction de 1- la spécificité (1-Sp), calculées pour toutes les valeurs seuils possibles.

Le graphe trace une courbe allant du coin inférieur gauche qui correspond à une  $Se = 0$  et une  $Sp = 1$  jusqu'au coin supérieur droit qui correspond à une  $Se = 1$  et une  $Sp = 0$ . Le coin supérieur gauche correspond à  $Se = Sp = 1$  : c'est le test idéal (46) (Fig. 23).

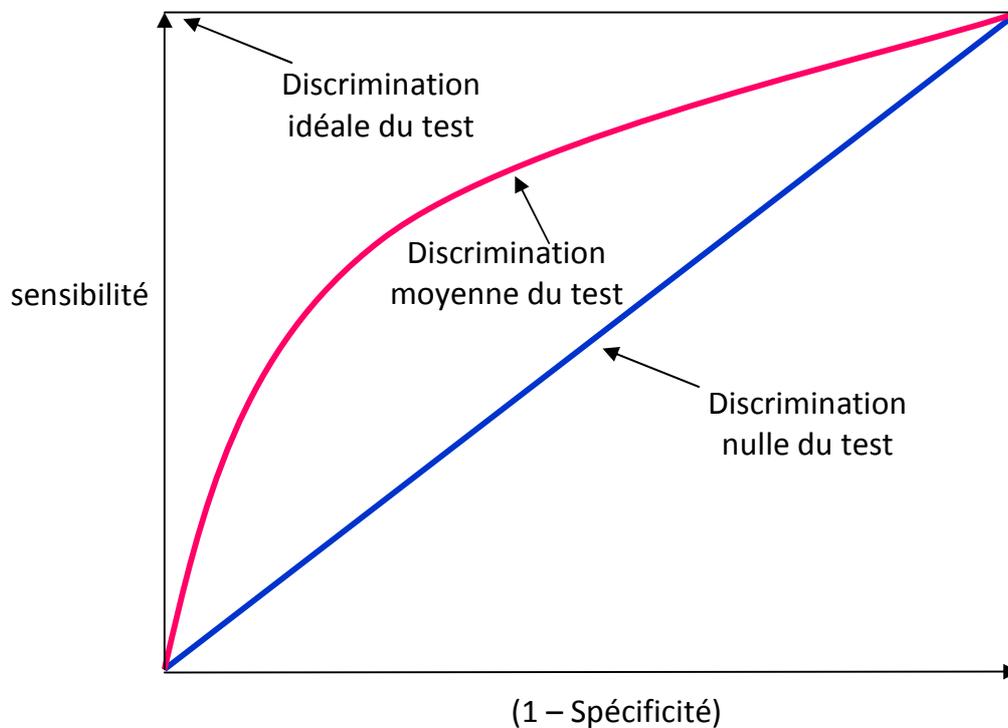


Figure 23 : courbes de ROC présentant schématiquement 3 tests avec un pouvoir de discrimination différent

### 2.3.2. Définition des populations

Une première étude est réalisée sur l'ensemble des patients inclus dans ce travail. Cette population a l'avantage de présenter un nombre varié et important de pathologies différentes.

La TEP-TDM est cependant une technique d'imagerie validée dans de nombreuses pathologies oncologiques et en particulier dans le bilan du cancer bronchique. Nous avons donc défini une sous-population dite « oncologique ». Cette sous-population, plus restreinte, inclut les patients porteurs d'un cancer broncho-pulmonaire avéré ou fortement suspecté.

### **2.3.3. Paramètres étudiés**

Le but de cette étude est de rechercher à l'aide des données anatomopathologiques issues des biopsies transbronchiques échoguidées, les informations qui pourraient aider le médecin nucléaire face à une adénopathie médiastinale en imagerie TEP-TDM.

Une réflexion sur la définition des indicateurs qui apparaissent les plus discriminants est menée. A l'issue de cette interrogation, plusieurs paramètres d'étude sont retenus.

Les paramètres étudiés pour ce travail sont :

- la mesure de la longueur du petit axe de l'adénopathie médiastinale
- l'intensité du SUVmax à son niveau,
- la mesure de l'intensité du SUVmax de la lésion (prouvée ou supposée) primitive dans le cas particulier de la sous-population oncologique.

### **2.3.4. Courbe ROC (Receiver Operating Characteristic)**

Les trois paramètres définis pour cette étude sont tous représentés par des valeurs continues. Pour chaque paramètre étudié et dans chaque population définie (population globale et population oncologique), une analyse par courbe de type ROC a été réalisée.

La courbe de ROC fait varier les valeurs d'un paramètre d'un test et donne pour chaque valeur sa sensibilité et sa spécificité. Cette représentation graphique nous permet d'identifier le seuil de positivité qui apporte le meilleur compromis de sensibilité et de spécificité, et qui confère au test la meilleure valeur diagnostique.

### **2.3.5. Paramètre composite**

Plusieurs facteurs sont apparus discriminants lors de l'analyse des courbes ROC. La recherche d'un paramètre composite est alors possible.

Une réflexion sur les paramètres qui pourraient composer ce critère particulier est menée. La taille et le SUVmax intègrent 2 types d'informations : une morphologique et une fonctionnelle. Leur association semble la plus efficace pour discriminer une adénopathie tumorale d'une simple adénopathie inflammatoire réactionnelle.

### **3. Résultats**

#### **3.1. Population disponible**

Cette étude, qui a pour but de rechercher un paramètre d'analyse de la TEP-TDM discriminant les atteintes ganglionnaires bénignes des atteintes ganglionnaires malignes, débute avec le recensement de l'ensemble des patients qui ont eu au cours de leur prise en charge diagnostique, une biopsie transbronchique. C'est cet examen qui en effet apporte la preuve histologique.

##### **Nombre de patients ayant bénéficié d'une EBUS-TBNA**

Entre juin 2008 et juillet 2010, 221 patients ont bénéficié dans le service de Pneumologie d'une biopsie transbronchique avec échoguidage endoscopique, réalisée par le Dr MENARD.

##### **Nombre de patients ayant eu une TEP-TDM et une EBUS-TBNA**

Sur les 221 patients ayant eu une ponction ganglionnaire transbronchique sous échoguidage endobronchique, une TEP-TDM a été réalisée chez 90 d'entre eux, soit 40,7 % de la population initiale. Sur ces 90 patients, 43 entraînent dans le cadre d'un bilan d'extension initial avec un contexte néoplasique connu, confirmé par un prélèvement anatomopathologique ou fortement suspecté. Les 47 autres patients relevaient d'une prise en charge étiologique d'adénopathies médiastinales hors contexte oncologique.

##### **Nombre de patients ayant bénéficié des deux techniques dans un délai de 15 jours**

Pour obtenir un résultat anatomopathologique reflétant le mieux possible l'aspect TEP-TDM du ganglion étudié, nous avons décidé d'imposer à la population de notre étude un délai maximum de quinze jours entre les deux examens, postulant qu'après ce délai, l'adénopathie étudiée à la TEP-TDM pouvait être sensiblement modifiée par rapport à celle qui a été ponctionnée (processus inflammatoire, infectieux, ou évolution oncologique naturelle rapide en particulier pour les carcinomes bronchiques à petites cellules). En appliquant ce critère complémentaire, notre population comporte 35 patients.

##### **Nombre de patients composant finalement la population étudiée**

Le but de cette étude n'étant pas de valider la ponction biopsie transbronchique échoguidée, nous avons éliminé les patients dont l'ensemble des biopsies ganglionnaires réalisées étaient non contributives (absence de matériel ganglionnaire sur tous les

prélèvements). Au total, 34 patients sont, à l'issue de ce croisement d'informations, inclus dans l'étude :

- 17 sont fortement suspectés ou sont diagnostiqués comme porteurs d'un carcinome bronchique ; leurs examens sont réalisés dans le cadre du bilan d'extension initial,
- 17 ont bénéficié de ces examens pour bilan étiologique d'adénopathies médiastinales (Fig. 24).

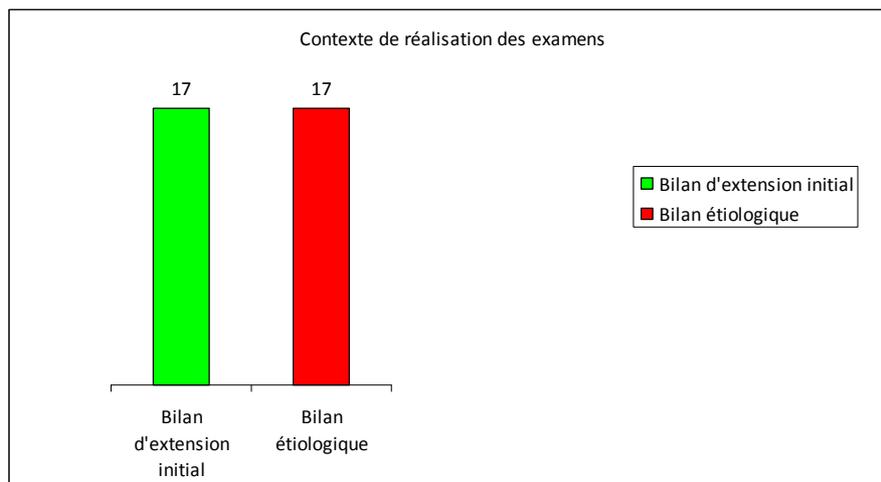


Figure 24 : répartition des patients selon l'indication pour laquelle les explorations paracliniques ont été réalisées

### **3.2. Caractéristiques de la population**

#### **3.2.1. Démographie de la population**

Sur les 34 patients étudiés, 5 sont des femmes (patientes 4, 19, 29, 30 et 34). L'âge moyen de la population est de 65 ans (Tab. 4).

Tableau 4 : Données démographiques de la population étudiée

Nombre de patients	34
Homme / Femme	29 / 5
Age moyen (ans $\pm\sigma$ )	65 $\pm$ 12

### 3.2.2. Données histologiques

Les 17 patients, connus ou fortement suspects, au moment de la prise en charge initiale avec pose de l'indication des examens complémentaires, de présenter un cancer broncho-pulmonaire sont les patients n°1, 5, 8, 11, 12, 14, 17, 18, 19, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 31, et 32.

Concernant l'histologie :

- 14 patients ont une pathologie inflammatoire ou infectieuse bénigne ; parmi eux, 3 sont des sarcoïdoses pulmonaires (patient 7, 29 et 33) (*Fig. 25*).

- 20 patients présentent une pathologie cancéreuse :

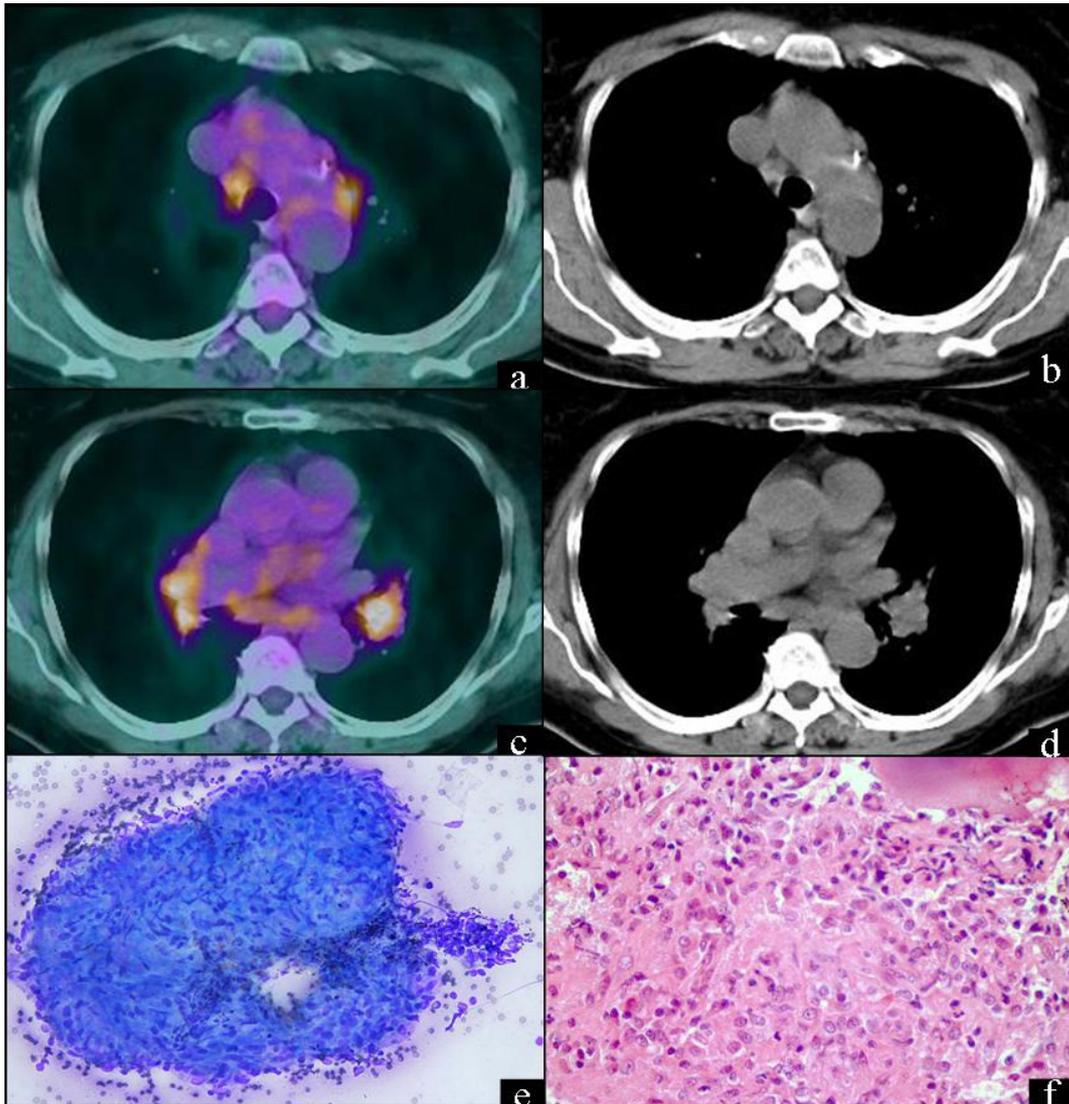
\*4 CBPC (12, 14, 19 et 22)

\*16 CBNPC dont 7 carcinomes épidermoïdes (patient 1, 3, 5, 18, 20, 25 et 27), 7 adénocarcinomes (patient 8, 10, 17, 21, 24, 26 et 28)

\*2 non étiquetés (patient 31 et 32) (*Tab. 5*).

*Tableau 5 : Types histologiques des pathologies identifiées au sein de la population*

CBNPC	16
Carcinome épidermoïde	7
Adénocarcinome	7
Non étiqueté	2
CBPC	4
INFLAMMATOIRE-BENIN	14
Sarcoïdose	3
Autre	11



*Figure 25 : patient n°29. Diagnostic d'une sarcoïdose pulmonaire avec mise en évidence d'adénopathies médiastinales bilatérales hypermétaboliques (a-d) ; sur le matériel de biopsie, présence de granulomes évocateurs d'une sarcoïdose (e,f)*

### **3.3. Délai entre les deux examens et ordre de réalisation**

#### **3.3.1. Délai entre la TEP-TDM et l'EBUS-TBNA**

Il s'agit d'une étude rétrospective. Tous les patients qui ont eu une EBUS-TBNA réalisée par le Dr MENARD, n'ont pas bénéficié d'une TEP-TDM dans le service de Médecine Nucléaire du CHU de Nancy.

En croisant les fichiers des deux services, on constate des délais parfois très longs entre les deux techniques : de 24 heures à plus de 20 mois.

Nous n'avons retenu pour cette étude que les patients pour lesquels il existait **un délai de 15 jours maximum** entre les deux examens.

Au sein de la population totale, le délai moyen entre les deux examens est de 6,8 jours (*Tab. 6*).

*Tableau 6 : délai moyen entre la réalisation de la TEP-TDM et de l'EBUS-TBNA*

<b><i>Délai moyen entre la réalisation des 2 examens (jours <math>\pm</math> <math>\sigma</math>)</i></b>	6,8 $\pm$ 4,7
---	---------------

#### **3.3.2. Ordre de réalisation des examens**

Au sein de la population étudiée, l'ordre de réalisation des deux examens n'est pas le même selon les patients.

Dans 65 % des cas (22 patients sur 34), la TEP-TDM est réalisée avant l'EBUS-TBNA (*Fig. 26*).

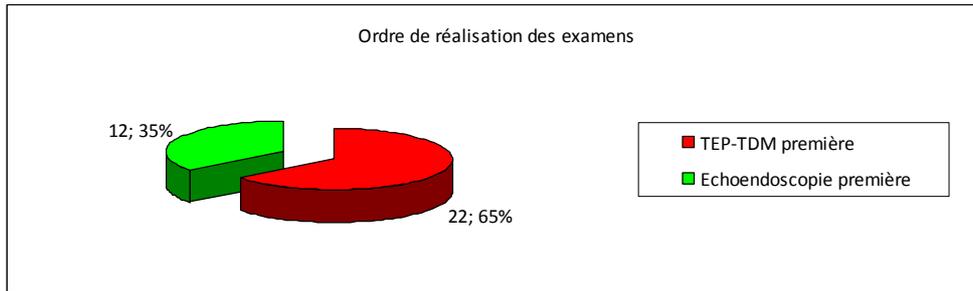


Figure 26 : répartition des patients selon l'ordre de réalisation des examens

### 3.4. Nombre et caractéristiques des ganglions disponibles

#### 3.4.1. Nombre de ganglions biopsiés par patient

Soixante et une adénopathies sont étudiées dans ce travail.

Pour chaque patient, un à trois site(s) ganglionnaire(s) est (sont) biopsié(s). La médiane du nombre de ganglions biopsiés par patient est de **2**.

#### 3.4.2. Topographie des ganglions biopsiés

Les aires ganglionnaires médiastinales concernées par les biopsies transbronchiques réalisées au cours de cette étude, sont les régions **7, 4R, 2R, 10R, 4L et 12L**. La région la plus souvent biopsiée est la zone sous carénaire 7 (Fig. 27).

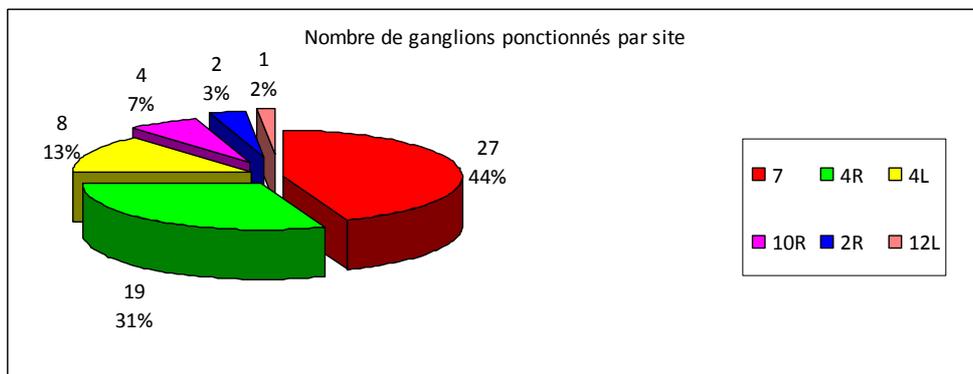


Figure 27 : Topographie des adénopathies biopsiées

### 3.4.3. Adénopathie avec biopsie non contributive

Sur les 61 adénopathies ponctionnées, 3 biopsies sont non contributives (pas de matériel lymphocytaire ganglionnaire) ; elles représentent 5 % des ganglions biopsiés.

Les patients concernés par ces biopsies non contributives ne sont pas exclus de l'étude car ils présentent au moins une biopsie ganglionnaire efficace par ailleurs (présence de matériel lymphocytaire). Les patients concernés sont les sujets n° 2, 9 et 31.

### 3.4.4. Histologie des adénopathies biopsiées

Sur les 58 adénopathies pour lesquelles nous disposons de l'ensemble des informations morphologiques, fonctionnelles et anatomo et cytopathologiques :

- 26 adénopathies renferment des cellules cancéreuses,
- 32 ne présentent pas de caractéristiques architecturales de malignité.

### 3.4.5. SUVmax et taille des adénopathies

#### 3.4.5.1. Au sein de la population globale

Pour l'ensemble des patients inclus, le **SUVmax** mesuré en regard des adénopathies, oscille de 1,5 à 31,4 avec une moyenne de 7,4 (écart-type de 7,4).

Dans cette même population, la **taille du petit axe** des ganglions étudiés varie de 7,9 à 66,9 mm, avec une moyenne de 21,2 mm (écart-type de 10,7)(Tab. 7).

Tableau 7 : Moyenne, valeur minimale et valeur maximale de la taille du petit axe et du SUVmax ganglionnaire, dans la population totale

	<b>SUVmax</b>	<b>Petit axe (mm)</b>
<b>Moyenne <math>\pm \sigma</math></b>	7,4 $\pm$ 7,4	21,2 $\pm$ 10,7
<b>Valeur minimale</b>	1,5	7,9
<b>Valeur maximale</b>	31,4	66,9

### 3.4.5.2. Au sein de la population porteuse d'un cancer

Au sein de la population dite « oncologique », le **SUVmax** des ganglions varie entre 1,6 et 29 avec une moyenne de 8,2 (écart-type de 7,2).

La **taille du petit axe** des adénopathies oscille de 10,8 à 66,9 avec une moyenne de 25,4 mm (écart-type de 12,8).

Le **rapport du SUVmax** du ganglion sur le SUVmax de la lésion pulmonaire considérée comme la lésion primitive est compris entre 0 et 5,16 avec une moyenne de 1,1 (écart-type de 1,0) (Tab. 8).

Tableau 8 : Moyenne, valeur minimale et valeur maximale de la taille du petit axe, du SUVmax ganglionnaire et du rapport des SUVmax ganglion/lésion, dans la population porteuse d'un cancer

	<b>SUVmax</b>	<b>Petit axe (mm)</b>	<b>Rapport SUVmax ganglion / lésion</b>
<b>Moyenne <math>\pm \sigma</math></b>	8,2 $\pm$ 7,2	25,4 $\pm$ 12,8	1,1 $\pm$ 1,0
<b>Valeur minimale</b>	1,6	10,8	0
<b>Valeur maximale</b>	29	66,9	5,16

### 3.5. Présentation des paramètres

Le tableau 9 présente l'ensemble des données recueillies pour chaque ganglion inclus dans l'étude.

Tableau 9 : Recueil de l'ensemble des données pour chaque ganglion de l'étude

Patient	Site ganglionnaire	Analyse visuelle	Mesure du petit axe (mm)	SUVmax du ganglion	SUVmax de la tumeur pulmonaire	Résultat histologique
1	4R	2	21,4	5,8	2,4	Malin
2	7	1	17,1	2,5	2,5	Non contributif
2	4R	1	14,9	2,3	2,5	Bénin
3	7	2	19,5	2,0		Malin
4	7	2	12,4	2,8		Bénin
4	4R	2	15,3	4,3		Bénin
5	12L	2	46,7	28,5	11,0	Malin
6	7	1	22,3	3,0	1,1	Bénin
6	4R	1	21	3,0	1,1	Bénin
7	7	2	18,7	29,5		Bénin
7	4R	2	28,8	31,4		Bénin
8	7	2	33,9	29	5,6	Malin
9	7	0	9,9	2,0		Non contributif
9	4R	0	8,6	2,7		Bénin
10	7	2	13,7	7,0		Malin
10	4R	2	12,2	4,5		Malin
11	7	2	12,5	5,5	1,8	Bénin
11	10R	2	11,1	2,3	1,8	Bénin
12	4L	1	19	4,0	8,9	Bénin
13	7	0	11,8	2,0		Bénin

Patient	Site ganglionnaire	Analyse visuelle	Mesure du petit axe (mm)	SUVmax du ganglion	SUVmax de la tumeur pulmonaire	Résultat histologique
13	4R	0	10,2	1,6		Bénin
14	7	2	23,2	4,5	5,2	Malin
14	4R	2	18,8	4,6	5,2	Malin
14	10R	2	25,8	5,4	5,2	Malin
15	2R	0	28,8	2,2		Bénin
15	4R	0	28,8	2,2		Bénin
16	7	1	18,3	3,3		Bénin
17	4L	2	35,9	6,6		Malin
18	4R	2	33,9	9,1	8,5	Malin
18	7	2	34,1	9,4	8,5	Malin
19	10R	2	17,8	8,6	6,1	Malin
19	4R	2	15,1	6,8	6,1	Malin
20	7	2	26,2	13,9		Malin
20	4L	2	17,7	14,4		Malin
21	7	0	13,6	2,4	10,4	Bénin
21	4L	1	14,6	3,5	10,4	Bénin
21	10R	2	14,7	6,4	10,4	Bénin
22	7	2	45,5	20,5	21,2	Malin
22	4R	2	27,6	19,3	21,2	Malin
23	7	1	13,9	1,5		Bénin
23	4L	0	15,6	1,5		Bénin
24	4L	2	25,6	6,7	6,8	Bénin

Patient	Site ganglionnaire	Analyse visuelle	Mesure du petit axe (mm)	SUVmax du ganglion	SUVmax de la tumeur pulmonaire	Résultat histologique
24	7	2	22	4,6	6,8	Malin
25	7	2	23,5	7,2	14,7	Malin
25	4R	2	20	8,5	14,7	Malin
26	4R	1	17,3	3,1	2,7	Malin
27	7	0	10,8	1,6	8,4	Bénin
27	4L	2	17,1	1,8	8,4	Bénin
28	7	0	7,9	1,6		Bénin
28	4R	2	29,3	11,4		Malin
29	7	1	14,9	2,7		Bénin
29	4R	2	12,4	3,5		Bénin
30	7	2	16,5	9,0	15,5	Malin
31	4R	2	66,9	13,3	14,7	Malin
31	7	2	42,7	12,1	14,7	Non contributif
32	7	2	34,2	5,7	7,5	Malin
32	4R	0	16,6	1,9	7,5	Bénin
33	7	2	15,7	11,9		Bénin
33	4L	2	14,9	5,4		Bénin
33	2R	2	14,9	5,5		Bénin
34	7	2	19,3	14,3		Bénin

### **3.6. Résultats de l'étude statistique**

#### **3.6.1. Représentations graphiques des résultats de l'étude**

Pour l'analyse des adénopathies médiastinales, deux paramètres sont étudiés pour **l'ensemble de la population de patients**:

- la mesure du petit axe
- l'intensité d'accumulation du  $^{18}\text{F}$ -FDG à l'aide du SUVmax.

Pour **la sous-population dite « oncologique »** de patients qui présentent une néoplasie avérée ou fortement suspectée, on réalise une étude de 3 paramètres :

- la taille du petit axe,
- le SUVmax mesuré au niveau de l'adénopathie et
- le rapport entre le SUVmax de l'adénopathie médiastinale et le SUVmax mesuré en regard de la lésion parenchymateuse pulmonaire connue ou fortement suspectée d'être la lésion primitive.

Pour chacun des critères, une courbe ROC est tracée.

##### **3.6.1.1. Étude des paramètres au sein de la population totale étudiée**

###### **3.6.1.1.1. Étude du petit axe**

Dans la **population globale étudiée**, les mesures du petit axe ayant permis la construction de cette représentation graphique, s'échelonnent de 7,9 à 66,9 mm (Fig. 28).

###### **3.6.1.1.2. Étude du SUVmax**

Les valeurs du SUVmax mesurées au niveau des adénopathies médiastinales varient dans **la population globale** de 1,5 à 31,4 (Fig. 29).

### **3.6.1.2. Étude des paramètres dans la population dite « oncologique »**

#### **3.6.1.2.1. Étude du petit axe**

Les valeurs du petit axe mesuré des adénopathies médiastinales dans **la population définie comme oncologique**, varient de 10,8 à 66,9 mm (Fig. 30).

#### **3.6.1.2.2. Étude du SUVmax**

Les mesures du SUVmax s'échelonnent dans **la population étiquetée oncologique** de 1,6 à 29 (Fig. 31).

#### **3.6.1.2.3. Étude du rapport entre le SUVmax de l'adénopathie et le SUVmax de la lésion parenchymateuse**

Pour construire cette courbe ROC, le rapport du SUVmax du ganglion sur le SUVmax de la lésion est calculé et il varie de 0 à 5,16 (Fig. 32).

### 3.6.1.3. Courbes ROC obtenues

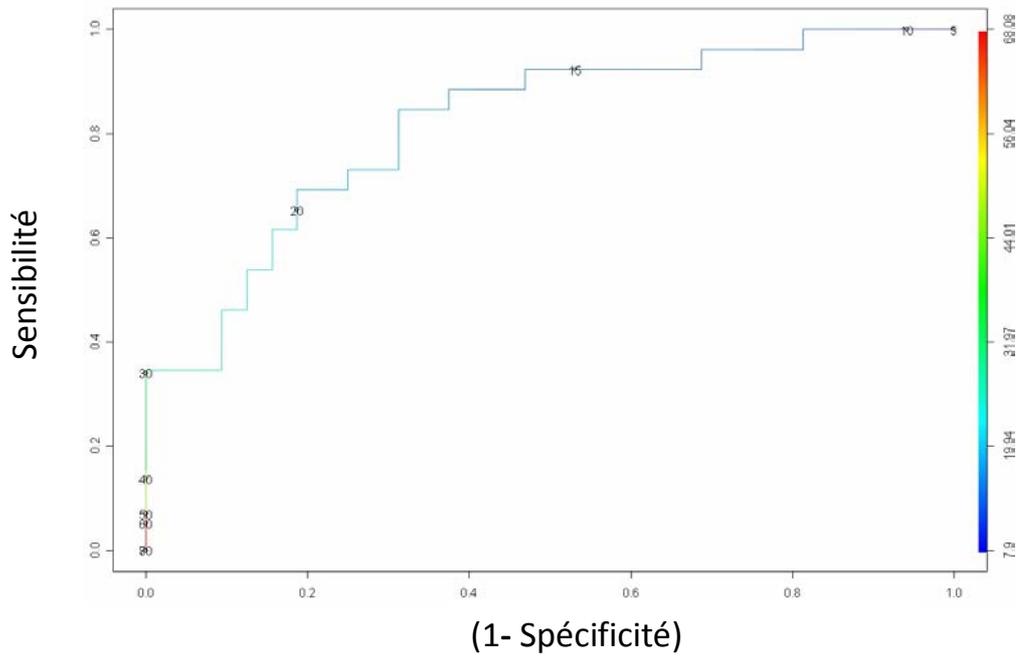


Figure 28 : représentation graphique en courbe ROC de la variation de la sensibilité et de la spécificité du test en faisant varier le seuil de positivité du petit axe

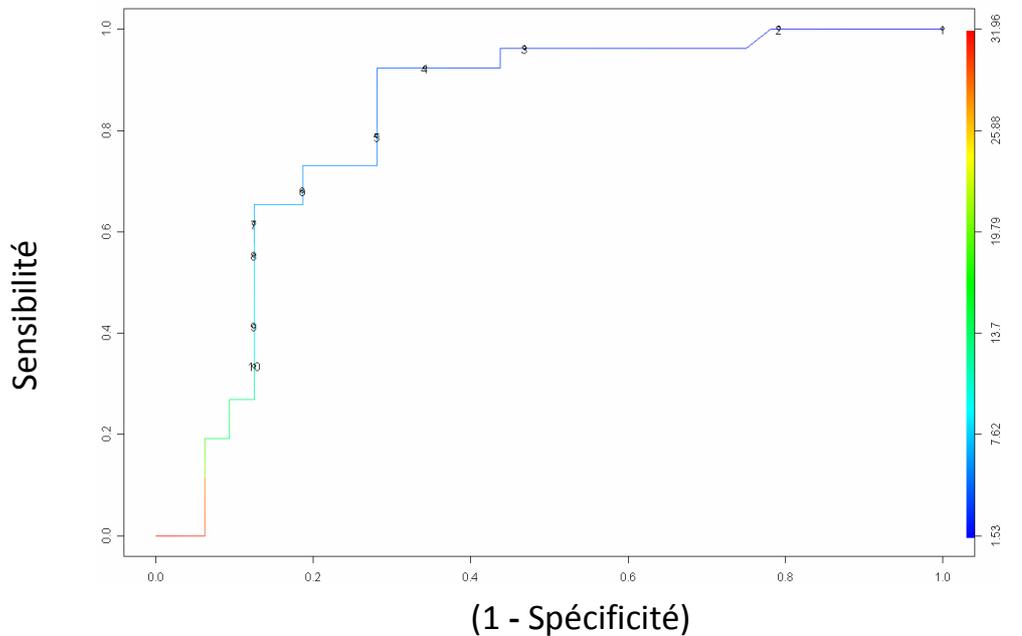
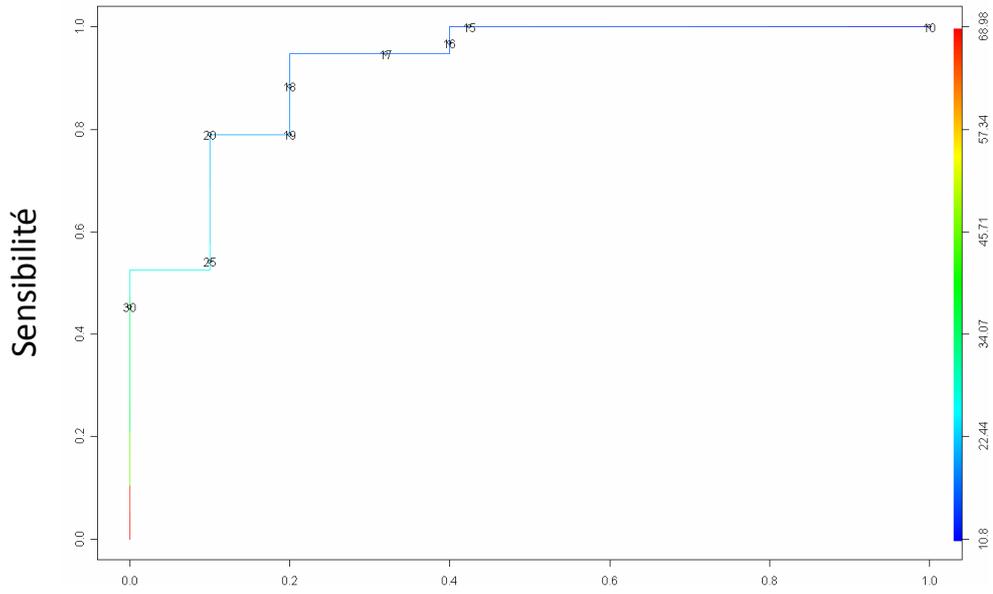
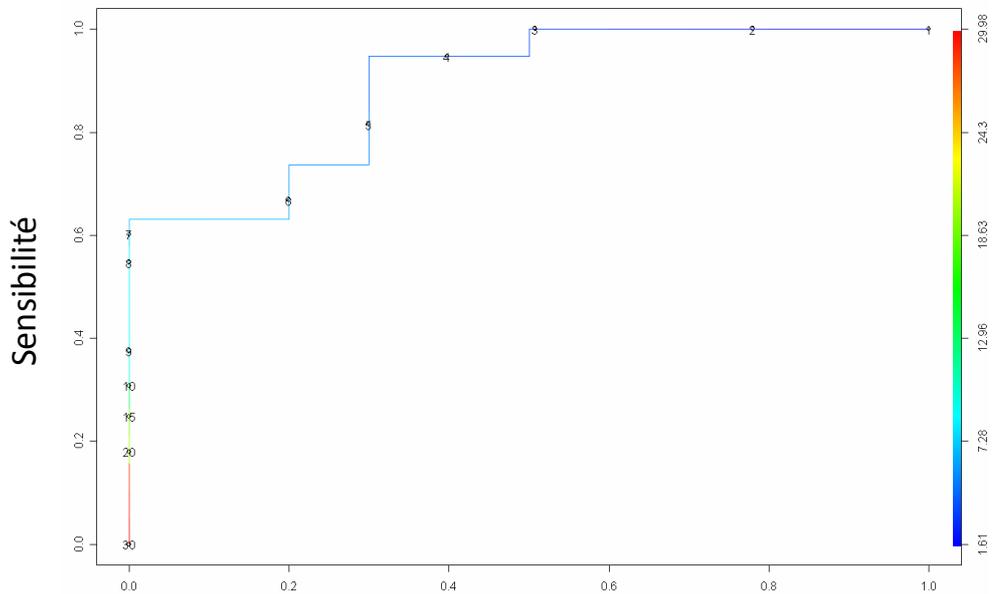


Figure 29 : représentation graphique en courbe ROC de la variation de la sensibilité et de la spécificité du test en faisant varier le seuil de positivité du SUVmax



(1 - Spécificité)

Figure 30 : représentation graphique en courbe ROC de la variation de la sensibilité et de la spécificité du test en faisant varier le seuil de positivité du petit axe



(1 - Spécificité)

Figure 31 : représentation graphique en courbe ROC de la variation de la sensibilité et de la spécificité du test en faisant varier le seuil de positivité du SUVmax

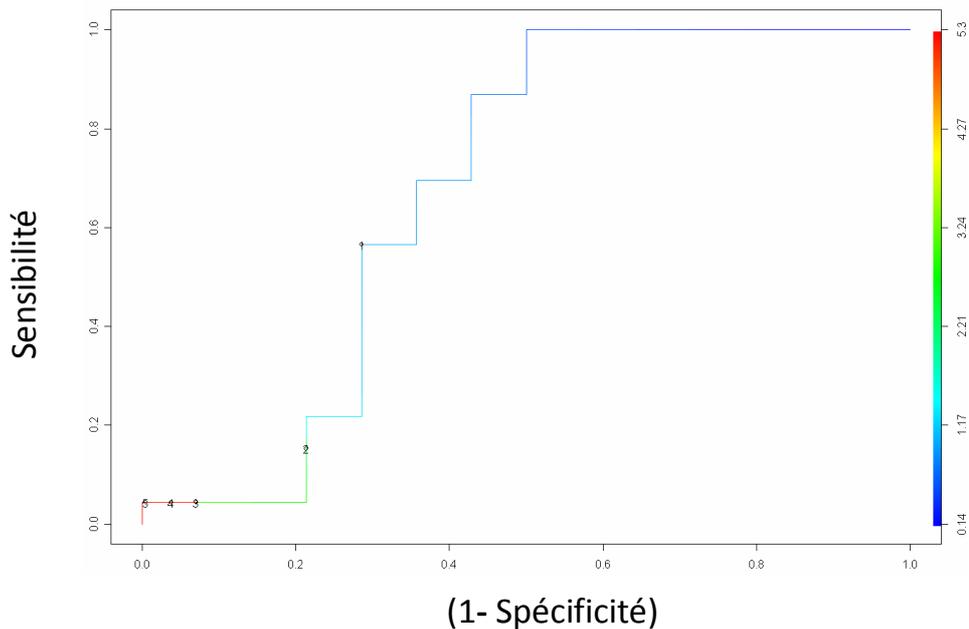


Figure 32 : représentation graphique en courbe ROC de la variation de la sensibilité et de la spécificité du test en faisant varier le seuil de positivité du rapport des SUVmax (ganglion / lésion)

### 3.6.2. Analyse des résultats

#### 3.6.2.1. Analyse de la population

Plusieurs résultats anatomo et cytopathologiques sont allés à l'encontre du « sentiment clinique » et donc de l'indication initiale de réalisation des examens.

#### **Patient n°11**

Ce patient est fortement suspecté d'avoir une tumeur broncho-pulmonaire. Avec la présence d'un nodule lobaire inférieur droit associé à un syndrome ganglionnaire médiastino-hilaire bilatéral, ce patient a réalisé l'ensemble des examens TEP-TDM et EBUS-TBNA dans le cadre du bilan initial d'un cancer pulmonaire avec stadification de l'extension ganglionnaire. Cependant, les biopsies n'ont pas objectivé de cellules atypiques au sein du matériel ganglionnaire, histologiquement normal. Un contrôle par scanner thoracique est proposé en RCP et permet de mettre en évidence une régression quasi complète des anomalies initialement présentes. Ces anomalies pulmonaires et médiastinales ont été rapportées à un probable épisode infectieux (virose) (Fig. 33).

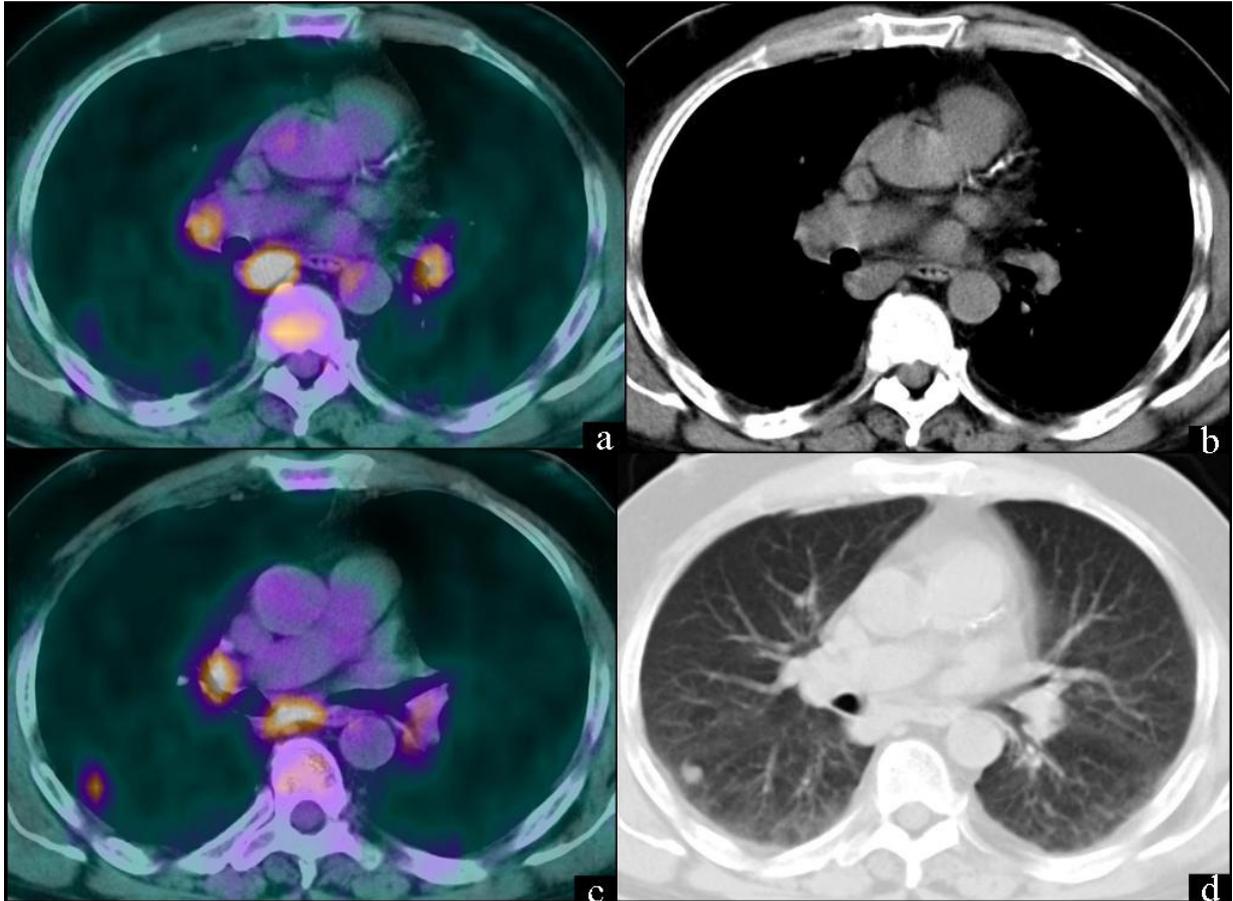


Figure 33 : Patient n°11. Suspicion de néoplasie lobaire supérieure droite avec atteinte ganglionnaire bilatérale, qui a spontanément régressé ; probable virose

#### Patient n° 10

Il présente des adénopathies médiastinales isolées, sans autre élément clinique suspect. Les biopsies transbronchiques ont permis de mettre en évidence des cellules cancéreuses de type adénocarcinome bronchique.

#### Patient n°3

Ce patient présente une volumineuse et unique adénopathie médiastinale sous-carénaire, sans lésion parenchymateuse pulmonaire évocatrice d'une tumeur broncho-pulmonaire. Les biopsies transbronchiques ont révélé des atypies cellulaires correspondant à un carcinome épidermoïde (Fig. 34).

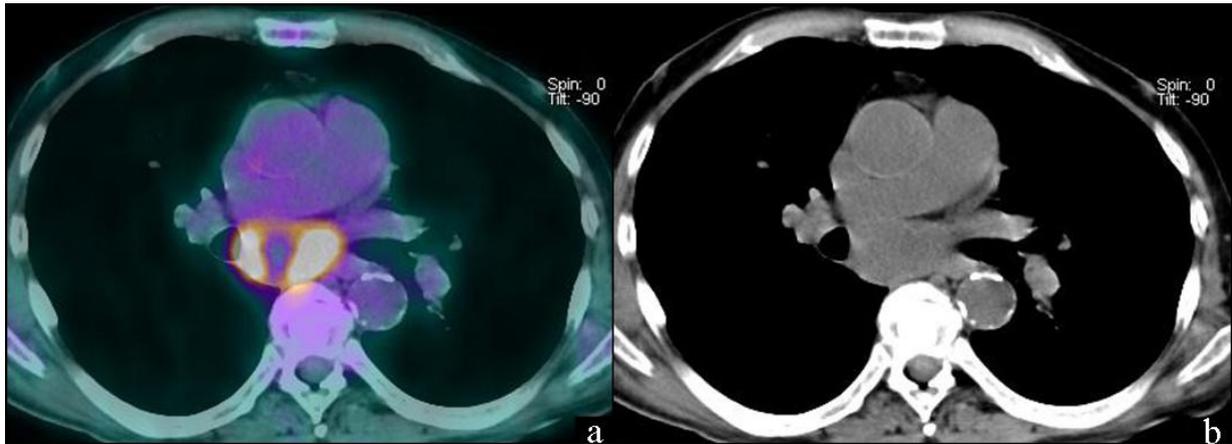


Figure 34 : Patient n°3. Bilan étiologique d'une adénopathie sous carénaire isolée qui révèle un carcinome épidermoïde

#### Patients n° 28

Il présente des adénopathies médiastinales également isolées, rapportées à la biopsie à un adénocarcinome bronchique. Il faut cependant noter que ce patient avait présenté 7 ans auparavant un carcinome épidermoïde du lobe supérieur gauche opéré.

#### Patient n° 20

Le bilan paraclinique dont il a bénéficié était également réalisé dans le cadre d'adénopathies médiastinales bilatérales sans lésion parenchymateuse pulmonaire associée. Dans ce cas, les biopsies présentent des atypies cellulaires en faveur d'un carcinome épidermoïde (Fig. 35).

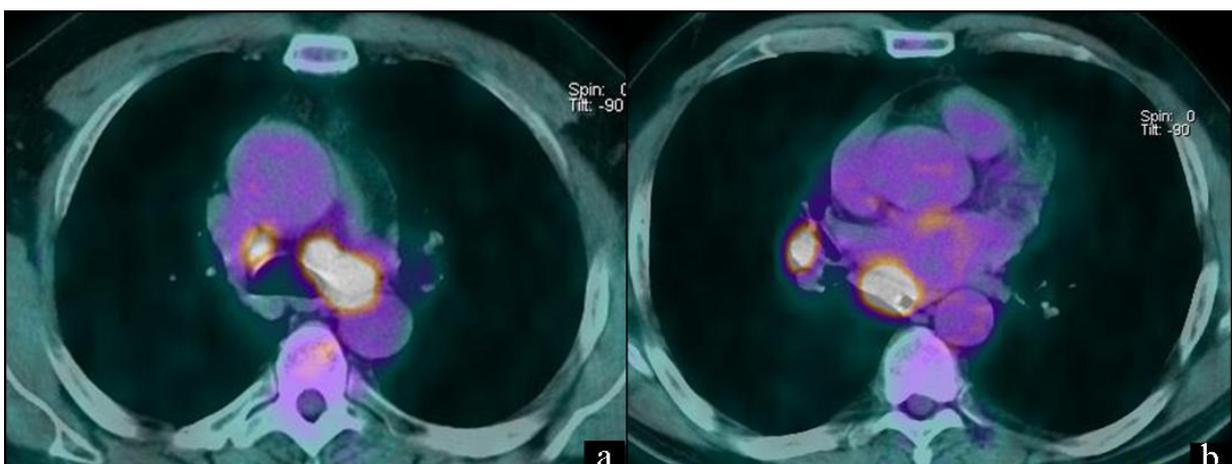


Figure 35 : patient n°20. Découverte d'un carcinome épidermoïde devant des adénopathies médiastinales bilatérales isolées

Les erreurs initiales d'orientation étiologique pour ces 5 patients conduisent à une erreur de classement de ces patients pour l'étude. Quatre patients n'ont pas été comptés dans la population dite « oncologique » avec donc une plus petite population ganglionnaire sur laquelle réaliser l'étude des paramètres définis (patients n° 3, 10, 20, 28). Un patient a été inclus à tort dans la population porteuse d'un cancer pulmonaire (patient n° 11).

### **3.6.2.2. Analyses des courbes ROC obtenues**

#### **3.6.2.2.1. Au sein de la population totale**

L'analyse des courbes ROC obtenues par la mesure des petits axes des ganglions médiastinaux biopsiés et de leur SUVmax impose une interrogation sur le but de l'examen TEP-TDM. Il est en effet nécessaire, afin de définir correctement les valeurs seuil de chacun de ces paramètres, de s'interroger en amont sur la finalité de l'examen TEP. Celui-ci doit au sein de la population totale étudiée, permettre au plus juste une discrimination entre une adénopathie atteinte de pathologie maligne et une adénopathie inflammatoire ; bien que l'on ne soit pas dans un objectif de dépistage, au niveau individuel, l'examen TEP-TDM se doit d'être sensible tout en restant relativement spécifique. Dans un contexte de bilan étiologique face à une symptomatologie pulmonaire, le cancer broncho-pulmonaire ne doit pas être non-diagnostiqué, sans pour autant alarmer de façon quasi systématique les patients. Il faut donc avoir une bonne sensibilité sans négliger pour autant la spécificité ; les valeurs seuils sont donc définies en vue de réaliser le meilleur compromis.

#### **Petit axe**

La courbe ROC qui représente la sensibilité et la spécificité du test en faisant varier la taille du petit axe est de qualité médiocre. Le tracé présente en effet une faible courbure convexe vers le coin supérieur gauche (qui représente le test idéal).

Après analyse de la courbe, pour la mesure du petit axe, le meilleur compromis qui permet d'obtenir une sensibilité de détection correcte avec une spécificité acceptable, conduit à une valeur seuil de 17,3 mm. Ce seuil de positivité permet au test de présenter une sensibilité de 85 % (intervalle de confiance de 0,66 à 0,94) et une spécificité de 69 % (intervalle de confiance de 0,51 à 0,82). La valeur prédictive positive est de 69 % et la valeur prédictive négative est de 85 %.

### **SUVmax ganglionnaire**

De meilleure qualité, cette courbe ROC présente un tracé dont la courbe se rapproche du coin supérieur gauche.

Pour la mesure de l'intensité du métabolisme ganglionnaire, approchée par la mesure du SUVmax, le meilleur compromis se trouve avec une valeur seuil de 4,5 qui confère alors à la TEP-TDM une sensibilité de 92 % (intervalle de confiance de 0,74 à 0,97) et une spécificité de 71 % (intervalle de confiance de 0,54 à 0,84). La valeur prédictive positive est de 72 % et la valeur prédictive négative est de 92 %.

#### **3.6.2.2.2. Au sein de la population porteuse d'un cancer**

Si l'on restreint le contexte clinique à une population dont la pathologie cancéreuse est connue ou fortement suspectée, les résultats sont sensiblement différents.

Les courbes ROC obtenues pour la taille du petit axe ganglionnaire et le SUVmax du ganglion s'approchent du coin supérieur gauche et objectivent un meilleur pouvoir de discrimination du test. Par contre, la courbe ROC étudiant le rapport du SUVmax de l'adénopathie sur le SUVmax de la lésion primitive est de qualité très médiocre. Le rapport des intensités d'accumulation du <sup>18</sup>F-FDG au niveau des ganglions médiastinaux et des lésions parenchymateuses supposées correspondre à la lésion primitive bronchique n'apparaît pas être un paramètre discriminant.

Il est ici essentiel de positionner préalablement l'imagerie TEP-TDM au sein de l'ensemble des examens paracliniques proposés au patient :

- si au cours du bilan d'extension initial, l'imagerie TEP-TDM est réalisée avant le bilan échocardiographique avec biopsies, sa sensibilité doit être excellente pour permettre d'orienter au plus juste les prélèvements,
- par contre, si la TEP-TDM a pour but de statuer seule sur l'extension ganglionnaire d'un patient connu comme porteur d'un carcinome bronchique avéré, il est nécessaire de privilégier sa spécificité : à l'échelle individuelle, compte tenu du pronostic sévère de la maladie, il semble moins préjudiciable d'opérer un patient « par excès », plutôt que de contre-indiquer d'emblée un traitement chirurgical d'une tumeur qui aurait été résécable.

Deux analyses sont donc nécessaires à ce niveau.

**Si la TEP-TDM est le seul examen réalisé pour évaluer le statut ganglionnaire médiastinal :**

**- pour le petit axe**

Afin de privilégier la spécificité, le choix d'un seuil de positivité établi à 20 mm pour la taille du petit axe permet de donner à l'examen d'imagerie une sensibilité de 79 % (intervalle de confiance de 0,57 à 0,91) et une spécificité de 90 % (intervalle de confiance de 0,60 à 0,99). La valeur prédictive positive est de 94 % avec une valeur prédictive négative de 69 %.

**- pour le SUVmax du ganglion**

En suivant un raisonnement similaire, si l'on considère une valeur seuil à 5,7 pour l'intensité du SUVmax, l'examen présente alors une sensibilité de 74 % (intervalle de confiance de 0,51 à 0,88) avec une spécificité de 80 % (intervalle de confiance de 0,49 à 0,94). La valeur prédictive positive est de 88 % et la valeur prédictive négative de 62 %.

**- pour le rapport du SUVmax du ganglion sur le SUVmax de la lésion primitive**

Si l'on cherche également à privilégier la spécificité en considérant que l'on ne doit pas récuser à tort un patient à la chirurgie, un seuil de positivité à 1 permet une sensibilité de 57 % (intervalle de confiance de 0,37 à 0,74), une spécificité de 71 % (intervalle de confiance de 0,45 à 0,88), une valeur prédictive positive de 76 % et une valeur prédictive négative de 50 %.

**Si la TEP-TDM a pour objectif de guider les biopsies ganglionnaires**

**- pour le petit axe**

Dans ce contexte de TEP-TDM associée à une preuve histologique seconde, l'objectif est de privilégier la sensibilité. Une valeur seuil de 17,3 mm pour la mesure du petit axe ganglionnaire, apporte un compromis satisfaisant entre la sensibilité qui est alors de 95 % (intervalle de confiance de 0,75 à 0,99) et la spécificité qui est de 80 % (intervalle de confiance de 0,49 à 0,94). La valeur prédictive positive est de 90 % et la valeur prédictive négative de 89 %.

**- pour le SUVmax,**

En appliquant le même raisonnement, le choix d'un seuil de positivité défini à 4,5 donne au test une sensibilité de 95 % (intervalle de confiance de 0,75 à 0,99) et une spécificité

de 70 % (intervalle de confiance de 0,40 à 0,89). La valeur prédictive positive est de 86 % et la valeur prédictive négative de 88 %.

**- pour le rapport du SUVmax du ganglion sur le SUVmax de la lésion primitive**

Le choix du seuil, si la TEP-TDM doit guider les biopsies ganglionnaires, doit privilégier la sensibilité. Une valeur seuil de positivité à 0,91 donne au test une sensibilité de 70 % (intervalle de confiance de 0,49 à 0,84), une spécificité de 64 % (intervalle de confiance de 0,39 à 0,84), une valeur prédictive positive de 76 % et une valeur prédictive négative de 56 %.

Les valeurs prédictives positives et négatives sont calculées dans cette étude. On ne peut cependant pas en extraire de conclusion. Ces valeurs n'ont en effet aucune pertinence car elles dépendent de la prévalence de la maladie dans la population. La population d'étude doit donc être représentative de la population générale pour laquelle le test est étudié.

### **3.6.3. Définition d'un critère composite**

#### **3.6.3.1. Définition**

L'analyse des courbes ROC étudiant la taille du petit axe ganglionnaire, le SUVmax du ganglion et le rapport du SUVmax du ganglion sur la lésion primitive a permis de mettre en évidence un pouvoir discriminant supérieur pour deux paramètres : la taille du petit axe ganglionnaire et du SUVmax du ganglion. Une étude est réalisée secondairement pour définir un paramètre dit « composite », c'est-à-dire composé de plusieurs facteurs.

Une analyse statistique évaluant la sensibilité et la spécificité du test composé de ces deux paramètres, a permis de définir des valeurs seuils.

On définit alors ce test à 2 valeurs de la manière suivante :

- le test est positif si la taille du petit axe ganglionnaire **et** la mesure du SUVmax sont toutes deux au delà de leur seuil déterminé
- le test est négatif dans toutes les autres situations.

#### **3.6.3.2. Au sein de la population totale**

Au sein **de la population totale**, mêlant un ensemble de diagnostics bénins et malins, la sensibilité tout comme la spécificité doivent être considérées. Il ne faut pas méconnaître

un possible cancer bronchique, sans pour autant imposer à l'ensemble des patients de multiples examens, inutiles, coûteux et surtout anxiogènes.

Avec une **valeur seuil de 17 mm** pour le petit axe et de **4 pour le SUVmax**, l'imagerie TEP-TDM présente une sensibilité de 77 % (intervalle de confiance de 0,58 à 0,89) et une spécificité de 87 % (intervalle de confiance de 0,72 à 0,95).

### ***3.6.3.3. Au sein de la population porteuse d'un cancer***

Au sein de la population dans laquelle **un cancer broncho-pulmonaire est avéré** ou fortement suspecté, la TEP-TDM peut être réalisée seule dans le cadre du bilan d'extension initiale, ou en amont d'un examen fournissant la preuve histologique de l'atteinte ganglionnaire.

**Si la TEP-TDM est le seul examen réalisé pour évaluer le statut ganglionnaire médiastinal :**

La spécificité doit être privilégiée afin de ne pas recuser au traitement chirurgical à tort un patient potentiellement curable. Avec **une valeur seuil de 20 mm** pour le petit axe et de **5 pour le SUVmax**, la TEP-TDM présente une spécificité de 90 % (intervalle de confiance de 0,60 à 0,99) avec une sensibilité relativement faible de 63 % (intervalle de confiance de 0,41 à 0,80).

**Si la TEP-TDM a pour objectif de guider les biopsies ganglionnaires :**

Il est important que la sensibilité soit le paramètre statistique à avantager. L'examen a pour objectif de guider au mieux la ponction-biopsie transbronchique. Le meilleur compromis est alors obtenu pour un **seuil de 17 mm** pour le petit axe et de **4 pour le SUVmax** qui confère au test une sensibilité de 89 % (intervalle de confiance de 0,68 à 0,97) et une spécificité de 90 % (intervalle de confiance de 0,60 à 0,99).

### **3.7. Validation des indicateurs définis**

Pour être validés, ces paramètres (taille du petit axe, SUVmax et rapport du SUVmax du ganglion/SUVmax de la lésion) doivent être testés de manière prospective, sur une population de patients pour qui la question de la nature des adénopathies médiastinales se pose dans le cadre de la détermination du statut ganglionnaire.

Les valeurs de VPP (valeur prédictive positive) et de VPN (valeur prédictive négative) seront déterminées sur cette même population évaluée de façon prospective. On rappelle que les valeurs prédictives n'ont de pertinence que vis-à-vis d'une population donnée puisque ces paramètres dépendent de la prévalence de la maladie au sein de cette population.

## **4. Discussion**

Ce travail qui compare les données obtenues par imagerie TEP-TDM et les informations anatomopathologiques issues de l'analyse des biopsies transbronchiques réalisées sous écho-endoscopie bronchique, a permis la définition de critères morphologiques et fonctionnels.

Ces paramètres ont conduit à la réalisation de courbes ROC.

L'analyse des courbes ROC réalisées avec ces critères, a permis de définir différents seuils qui permettent de discriminer un ganglion normal d'une atteinte ganglionnaire maligne, avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 57 à 95 % et de 69 à 94 % au sein de la population carcinologique selon les paramètres concernés.

Ces résultats sont soumis à de nombreux biais, qui sont pour la plupart, secondaires au caractère rétrospectif de cette étude.

### **4.1. TEP-TDM et statut ganglionnaire**

#### **4.1.1. Analyse visuelle de la TEP**

Dans ce travail, à l'image de nombreuses études, une première analyse visuelle est réalisée (détection des lésions, analyse de leur taille et de leur métabolisme).

Dans de nombreuses situations et comme dans notre étude, celle-ci semble suffire pour affirmer le caractère pathologique évolutif d'une adénopathie (4,41,42). En effet, l'ensemble des ganglions pathologiques sur le plan anatomo et cytopathologique (aspect inflammatoire ou malin d'une adénopathie) apparaît visuellement positif sur l'imagerie TEP.

Pourtant, comme le montrent certaines études, et en particulier dans le cadre du suivi longitudinal carcinologique, cette méthode peut se révéler insuffisante (47).

#### **4.1.2. Mesure du petit axe ganglionnaire**

Pour les deux populations définies dans cette étude (ensemble des patients et patients porteur d'un cancer pulmonaire), selon les situations cliniques rencontrées, la valeur seuil de la taille du petit axe des ganglions (> 10 mm) est plus élevée que les paramètres usuellement décrits dans les différentes publications (6). En effet, dans notre étude, la taille limite du petit axe ganglionnaire retenu varie de **17,3 à 20 mm**. Ce seuil confère à la TEP-TDM une sensibilité de 79 à 95 % et une spécificité de 69 à 90 %.

Ce seuil est très nettement supérieur aux 10 mm communément admis. Il s'explique principalement par l'important biais de population induit par le caractère rétrospectif de l'étude. Celle-ci est basée sur l'analyse des adénopathies médiastinales qui ont été biopsiées par le Dr MENARD. Or ces adénopathies sont celles pour lesquelles un doute diagnostique existait. Tous les ganglions médiastinaux n'ont donc pas été biopsiés et n'entrent ainsi pas dans les données analysées de l'étude.

Sur les 61 adénopathies de l'étude, seulement 3 mesuraient moins de 10 mm ; la taille du petit axe avait une moyenne de 21,2 mm dans la population totale et de 25,4 mm dans la population porteuse d'un cancer.

#### **4.1.3. Mesure du SUVmax ganglionnaire**

Les différents examens de Médecine Nucléaire permettent classiquement une quantification des phénomènes fonctionnels objectivés sur une image. C'est le cas principalement pour la cardiologie ou l'uro-néphrologie (48,49). L'imagerie TEP ne déroge pas à cette volonté de quantification de l'intensité de l'accumulation au sein d'une structure du <sup>18</sup>F-FDG caractérisée par le **SUVmax**.

Notre analyse statistique, par la réalisation de courbes ROC, montre la difficulté à définir une valeur discriminante pour le SUVmax.

#### **Dans l'étude**

##### **Au sein la population générale**

Les premiers résultats issus de la population générale de l'étude confirment les données connues de tous: l'imagerie, et en particulier la TEP, ne peut pas remplacer le diagnostic anatomo-pathologique. Aucun critère discriminant ne peut être mis en évidence pour différencier une atteinte maligne d'une atteinte bénigne évolutive de type

inflammatoire avec une sensibilité et une spécificité suffisante. La mesure du SUVmax ne fait pas exception.

Une valeur seuil de 4,5 pour le SUVmax confère à la TEP pour la détection d'une atteinte ganglionnaire maligne, une sensibilité de 92 % mais une spécificité de 71 %. Par ailleurs, l'intensité du métabolisme d'un processus inflammatoire peut atteindre les mêmes niveaux de valeur de SUVmax que celui d'un processus néoplasique.

Pour exemple, le patient n°7 présente une atteinte ganglionnaire médiastinale bénigne avec un *SUVmax de 31,4* en région 4R ; il s'agit d'une *sarcoïdose pulmonaire*. Le patient n°5 présente une adénopathie en région 12L dont le SUVmax est mesuré à 28,5 : c'est une atteinte médiastinale d'un *carcinome épidermoïde* (Fig. 36).

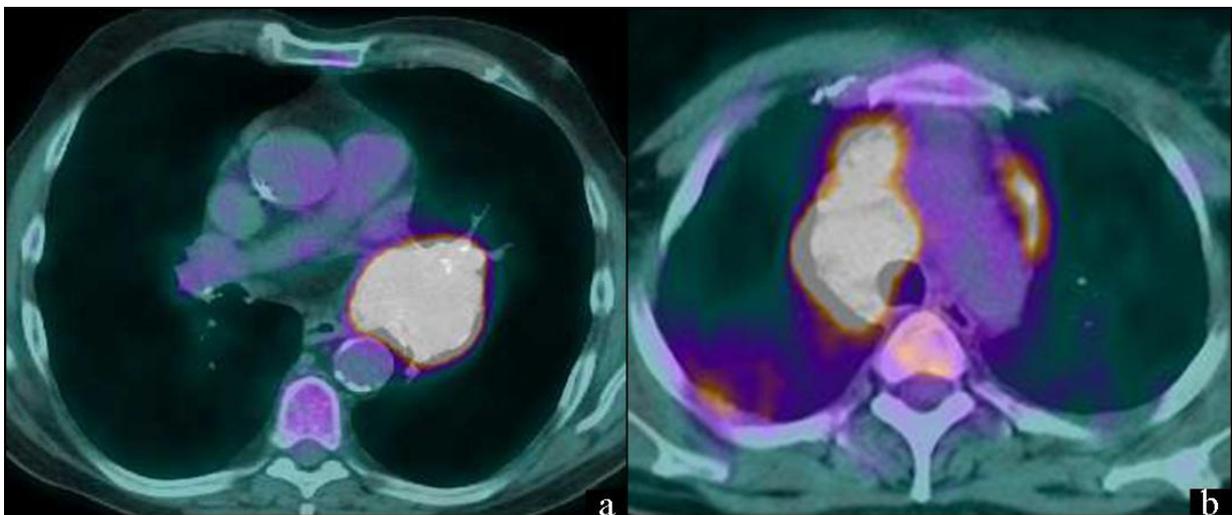


Figure 36 : Le SUVmax de l'adénopathie 12L du patient n°5 (a) (carcinome épidermoïde) est mesuré à 28,5 et le SUVmax des adénopathies 4R du patient n°7 (b) (sarcoïdose pulmonaire) est mesuré à 31,4

### **Au sein de la population porteuse d'un cancer bronchique**

Au sein de la population carcinologique, les courbes ROC apparaissent plus discriminatives. Il ne s'agit pas là d'effectuer un diagnostic de bénignité ou de malignité d'une adénopathie médiastinale en dehors de tout contexte clinique mais de définir l'existence d'un risque d'une atteinte médiastinale dans le cadre précis du bilan d'extension d'un cancer broncho-pulmonaire ; le panel de diagnostics possibles est alors beaucoup plus restreint, et l'enjeu est désormais de définir un niveau de significativité pour considérer une adénopathie comme envahie.

Dans notre étude, l'analyse de la courbe ROC du SUVmax ganglionnaire doit être envisagée selon le contexte:

- soit on place **la TEP-TDM comme seul examen permettant la stadification initiale** d'un cancer broncho-pulmonaire. Dans ce cadre, la spécificité est cruciale ; une valeur seuil est donc définie à 5,7 pour le SUVmax,
- soit on considère **la TEP comme examen dont l'objectif est de guider la biopsie ganglionnaire**. Alors la sensibilité devient le critère à privilégier ; la valeur seuil est dans ce cadre de 4,5 pour le SUVmax.

### **Dans la littérature**

Dans la littérature, ces deux situations sont également envisagées. Dans le **cadre du bilan pré-thérapeutique sans contrôle anatomo-pathologique** par biopsie transbronchique secondaire, les études publiées décrivent des valeurs seuils pour le SUVmax plus basses que dans l'étude présentée ce jour, oscillant entre 2,5 et 3,5 avec une sensibilité de 42 à 89 % et une spécificité de 94 à 100 % (2,5). Notre travail définit une valeur seuil à 5,7 pour le SUVmax, qui permet de caractériser l'atteinte ganglionnaire médiastinale avec une sensibilité de 74 % et une spécificité de 80 %.

Comparativement aux études publiées, la valeur seuil définie, pour obtenir des performances satisfaisantes est plus élevée dans notre expérience, mais il est à remarquer que les modalités de réalisation de la TEP sont susceptibles d'influencer la mesure du SUVmax ; on notera notamment que, dans la littérature, l'activité injectée de <sup>18</sup>F-FDG est une activité fixe non adaptée à la masse des patients, relativement faible, avec des acquisitions réalisées 45 à 60 min après l'injection du radiotracer et sans définition de la normalité de la glycémie. L'ensemble de ces paramètres modifie notamment le bruit de fond et donc le contraste influençant lui-même la lecture de l'image.

Dans le cadre **du bilan pré-thérapeutique avec la réalisation de biopsies transbronchiques**, les valeurs seuils de SUVmax oscillent entre 2,5 et 4 et confèrent à la TEP-TDM pour la détection d'une atteinte maligne ganglionnaire, une sensibilité de 67 à 80 % et une spécificité de 70,1 % (37,39). Dans notre étude, une valeur seuil de SUVmax de 4,5 induit une sensibilité de 95 % et une spécificité de 70 %.

Comparativement aux études publiées, la valeur seuil déterminée par ce travail est donc proche des normes définies dans la littérature ; il est à noter quelques différences dans les procédures de détermination du SUVmax : dans ces études publiées (37,39), l'activité de <sup>18</sup>F-FDG injectée est aussi une activité fixe non adaptée à la masse des patients, les

acquisitions tomographiques sont réalisées 60 à 90 min après l'injection du radiotracteur et la normalité de la glycémie n'est pas, là encore, définie précisément.

Le fait que ces études aient par ailleurs un objectif différent du nôtre, à savoir, celui de valider la biopsie transbronchique et non la TEP, influence obligatoirement le choix de la valeur seuil du SUVmax.

On notera enfin, dans notre étude, que le fait que l'examen TEP-TDM ait été réalisé sur deux caméras dédiées différentes, constitue un autre biais probablement limité. Il existe une différence de mesure du SUVmax pouvant aller jusqu'à 10 % entre les deux caméras TEP-TDM, ce qui en valeur absolue est faible mais qui constitue un biais non négligeable au vu de la taille de la population.

#### **4.1.4. Rapport du SUVmax du ganglion / SUVmax de la lésion**

Un troisième critère de l'imagerie TEP est analysé: le rapport entre les SUVmax mesurés en regard de l'adénopathie médiastinale étudiée et celui objectivé au niveau de la lésion tumorale primitive.

Malgré le fait qu'il ne concerne que la population dite « oncologique », l'examen de la courbe ROC établie ne permet pas de mettre en évidence un seuil discriminant pour ce paramètre.

Il apparaît donc non pertinent, contrairement à ce qui est communément considéré. Mais là encore cette apparente discordance est à mettre sur le compte de la petite taille de l'échantillon.

Par ailleurs, aucune publication d'intérêt concernant cet élément n'est retenue dans la littérature.

## **4.2. Limites de l'étude**

### **4.2.1. Délai de réalisation entre les 2 examens**

Dans notre étude, le délai maximum entre la réalisation de la TEP-TDM et des biopsies guidées par écho-endoscopie est de **15 jours**.

Ce choix, motivé par l'absence de cadre nosologique défini par avance et donc la multitude de diagnostics qui en découlent, a certes limité de manière considérable le nombre de patients inclus dans l'étude (34 patients sur les 90 disponibles) mais a permis d'avoir une corrélation plus forte entre l'image TEP de l'adénopathie et son aspect histologique. Ce délai de 15 jours a par ailleurs été utilisé dans d'autres publications (38).

Mais notre étude diffère, vis-à-vis du délai entre les différents examens, avec de nombreuses autres études où les délais sont parfois très longs entre l'acquisition des images TEP et l'obtention de la preuve histologique : jusqu'à 96 jours (5,50). Ce délai, bien que discutable (de nombreux événements par exemple infectieux peuvent s'amender ou se développer au cours de ces 3 mois), peut s'expliquer par le cadre très précis de ces études : stadification préopératoire de cancers bronchiques non à petites cellules, dont le résultat de la biopsie ganglionnaire est souvent peu modifié à 3 mois d'intervalle.

Appliquer cette contrainte de quinze jours de délai maximum entre les deux examens, a conduit à inclure un nombre plus limité de patients avec pour conséquence une perte de puissance statistique de l'étude. Les patients inclus apparaissent néanmoins plus robustes statistiquement sur le plan individuel.

### **4.2.2. Biopsies ganglionnaires non contributives**

De même, le but de ce travail n'est pas d'étudier et de valider les performances de la technique d'écho-endoscopie avec biopsies ganglionnaires transbronchiques. Les patients n'ayant eu aucune biopsie contributive n'ont donc pas été inclus. Or l'examen TEP-TDM de ces patients était très suspect d'une évolution carcinologique. Ce sont autant d'informations perdues qui auraient contribué à un gain de puissance statistique pour l'étude.

C'est par exemple le cas du patient n°35, non inclus dans l'étude, qui a présenté en 2008, un carcinome épidermoïde de l'hypopharynx traité par radio et chimiothérapie. La

TEP-TDM réalisée à l'époque objectivait un ganglion infra centimétrique médiastinal 4R suspect par l'intensité de l'accumulation du  $^{18}\text{F}$ -FDG à son niveau. Un contrôle TEP-TDM réalisé en janvier et en mars 2009 évoquaient fortement une évolution carcinologique de l'atteinte ganglionnaire médiastinale. Aucune preuve histologique n'a pu cependant confirmer cette progression métastatique, malgré la réalisation de 2 écho-endoscopies avec biopsies transbronchiques qui se sont toutes révélées non contributives. Le patient est rapidement décédé des suites de la pathologie carcinologique, confirmant rétrospectivement la progression tumorale pressentie (Fig. 37).

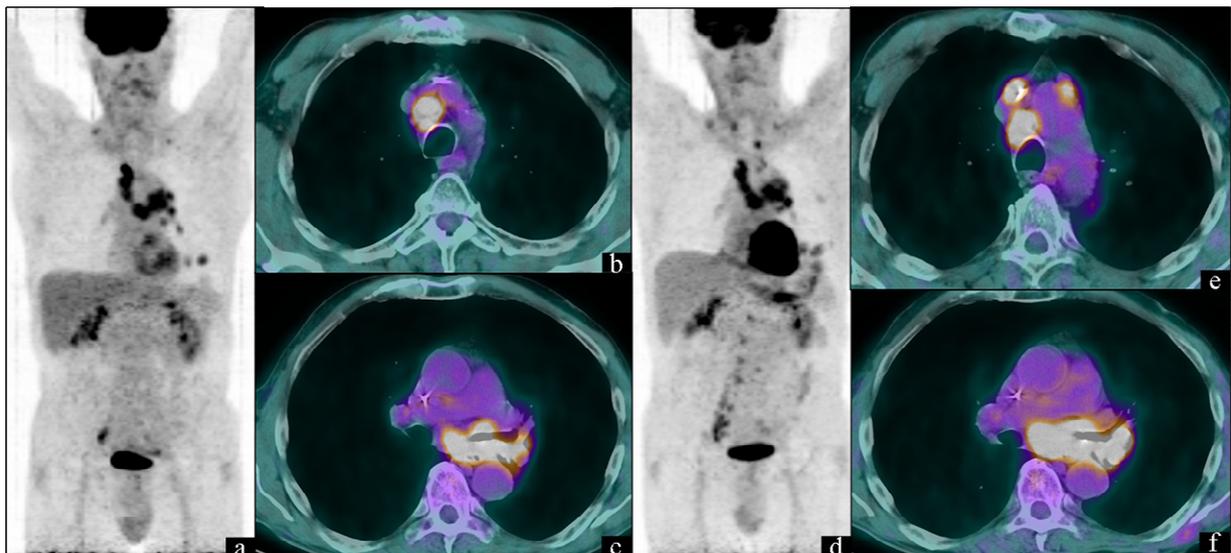


Figure 37 : Patient n°35. Chez ce patient, les deux tentatives d'écho-endoscopie n'ont pas apporté de biopsie contributive. Il n'a donc pas été inclus dans l'étude.

### **4.3. Biais de l'étude : facteurs susceptibles d'avoir un impact sur les résultats**

#### **4.3.1. Nature de la population**

##### **Dans l'étude**

Un des principaux écueils de cette étude rétrospective est la **nature mixte de la population des patients** : les sujets inclus dans ce travail présentent soit une pathologie bénigne comme une infection (par exemple le patient n° 11 : virose simple) ou une granulomatose (c'est le cas des patients n° 7, 29 et 33 : sarcoïdose pulmonaire), soit une pathologie maligne de type carcinome bronchique.

En imagerie TEP, ces pathologies (infectieuse aiguë et sarcoïdose) bien que « bénignes », non tumorales, sont très inflammatoires et présentent donc la caractéristique de capter et d'accumuler intensément le  $^{18}\text{F}$ -FDG (28,51-53). En dehors de tout contexte clinique, il est donc difficile de différencier, avec une bonne sensibilité associée également à une bonne spécificité, une adénopathie maligne d'une adénopathie bénigne.

En accord avec l'ensemble de la bibliographie, en associant ces deux types de pathologie, les résultats traités par courbe ROC au sein d'une **population générale** sans contexte clinique, l'obtention d'un critère discriminant est difficile avec des performances statistiques modérément satisfaisantes : une sensibilité de 84 à 92 % et une spécificité de 68 à 91 % selon le critère choisi (taille du petit axe, SUVmax du ganglion, rapport du SUVmax ganglion/SUVmax lésion).

Par contre, au sein d'une **population carcinologique** connue, les résultats obtenus deviennent plus significatifs et permettent l'obtention de critères discriminants avec un meilleur compromis, plus satisfaisant, de sensibilité et de spécificité. Le compromis semble par ailleurs supérieur si l'on place la **TEP-TDM en amont du contrôle histologique** avec une sensibilité de 95 % et une spécificité de 70 à 80 %, selon les critères choisis.

Il est à noter par ailleurs que 5 patients ont été initialement mal classés, ce qui conduit à un biais de sélection supplémentaire. Seul un patient a été considéré à tort comme porteur d'un cancer ; les 4 autres n'ont pas été inclus à tort dans la population oncologique induisant une perte d'information dans ce sous-groupe.

### **Dans la littérature**

Les bons résultats de la TEP-TDM dans la détection des adénopathies médiastinales atteintes de malignité sont tous principalement issus d'études réalisées au sein d'un type particulier de population (54). On trouve principalement dans la littérature, pour le contexte dans lequel notre étude est réalisée, des travaux centrés sur des populations atteintes de cancer bronchique non à petites cellules, dans lesquelles on réalise la stadification initiale.

#### **4.3.2. Coexistence de multiples natures histologiques de cancer**

Au sein de la population oncologique, tous les patients ne présentent pas le même type histologique tumoral.

Sur les 20 cancers diagnostiqués au cours de l'étude, 16 sont des carcinomes bronchiques non à petites cellules et 4 sont des carcinomes bronchiques à petites cellules.

Du fait de leur nature histologique intrinsèque différente, leur degré de différenciation et d'évolutivité est également fondamentalement dissemblable. Ils captent et accumulent donc le <sup>18</sup>F-FDG de manière distincte.

Bien que cette différence n'apparaît pas significativement évidente et qu'elle ne soit que peu étudiée dans la littérature, et on ne peut pas la négliger au sein de cette étude. Cela est d'autant plus vrai que certaines études objectivent des comportements métaboliques différents en imagerie TEP des lésions secondaires selon la nature histologique de la tumeur primitive (55).

#### **4.3.3. Critères de choix de la population cancérologique**

Plus particulièrement encore, au sein de la sous-population dite « oncologique », il existe un autre biais dans la sélection de nos patients étudiés. Celui-ci est lié au fait que le statut ganglionnaire reste inconnu après la TEP-TDM. Les adénopathies ponctionnées sont donc des adénopathies dont l'analyse morpho-fonctionnelle seule n'apparaît pas concluante. Les critères habituellement utilisés semblent pris en défaut (2).

Ce biais est très probablement en grande partie responsable des plus faibles performances statistiques (sensibilité et spécificité) des critères définis à partir de notre étude. Il est en effet parfois souligné dans certaines études de la littérature (39).

#### **4.3.4. Analyse par patients et analyse par lésions ganglionnaires**

Du fait de son caractère rétrospectif, on peut définir également un autre biais de sélection de notre étude : la sélection des adénopathies médiastinales.

### **Dans ce travail**

Les adénopathies médiastinales décrites sont celles qui ont été biopsiées en échoendoscopie pour des raisons diagnostiques. Un doute sur la malignité d'une adénopathie, qui peut conduire à récuser un patient pour la chirurgie, conduit à la réalisation d'une vidéo-échoendoscopie avec la réalisation de biopsies transbronchiques. A l'inverse, un statut oncologique ganglionnaire douteux, mais sans enjeu thérapeutique pour le patient, n'entraîne pas la réalisation d'examen complémentaire.

C'est pour cette raison que toutes les adénopathies médiastinales présentes chez les patients étudiés, n'entrent pas dans la population ganglionnaire étudiée.

### **Dans la littérature**

Dans les études publiées qui ont pour but de valider la technique d'écho-endoscopie avec biopsies transbronchiques, l'ensemble des ganglions médiastinaux accessibles à la technique sont analysés. Il s'agit des ganglions de plus de 5 mm présents au niveau des régions 1, 2, 4, 7, 10, 11 et 12.

### **En conséquence**

Les critères diagnostiques qui ont donc été définis par ce travail, sont issus d'une population ganglionnaire, qui n'inclut pas l'ensemble des adénopathies présentes au sein de la population de patients, à partir de laquelle les conclusions ont été définies. Là encore, il réside un important biais de sélection qui explique largement les discordances concernant les valeurs seuils définies dans ce travail. Pour le petit axe d'une adénopathie, le seuil de positivité présentant le meilleur compromis est de 17 mm, largement plus élevé que le seuil de 10 mm admis par l'ensemble des publications (6). Cela s'explique par le fait que seulement 3 ganglions mesurent moins de 10 mm sur les 61 biopsiés, dans l'ensemble de la population ganglionnaire étudiée au cours de ce travail.

Par exemple, chez le patient n° 17, seule l'adénopathie 4L a été biopsiée ; deux autres adénopathies médiastinales auraient pu être également biopsiées si on avait été dans une étude prospective. Ces dernières auraient apporté une information supplémentaire pour l'étude, qui en incluant l'ensemble des ganglions de tous les patients aurait gagné en puissance statistique. Les ganglions de 5 à 10 mm seraient également plus représentés (*Fig. 38 et 39*).

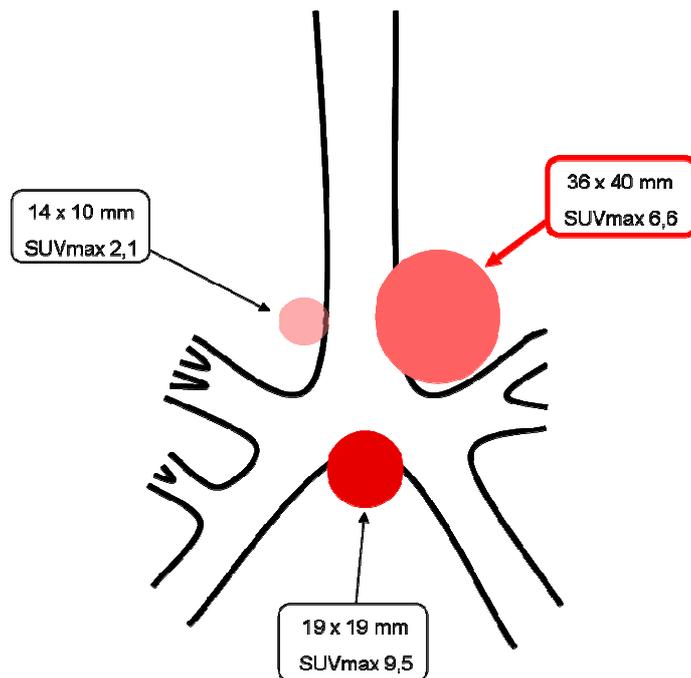


Figure 38 : chez ce patient, seule l'adénopathie 4L est biopsiée, avec en 7 une adénopathie plus petite mais plus hypermétabolique, également très suspecte

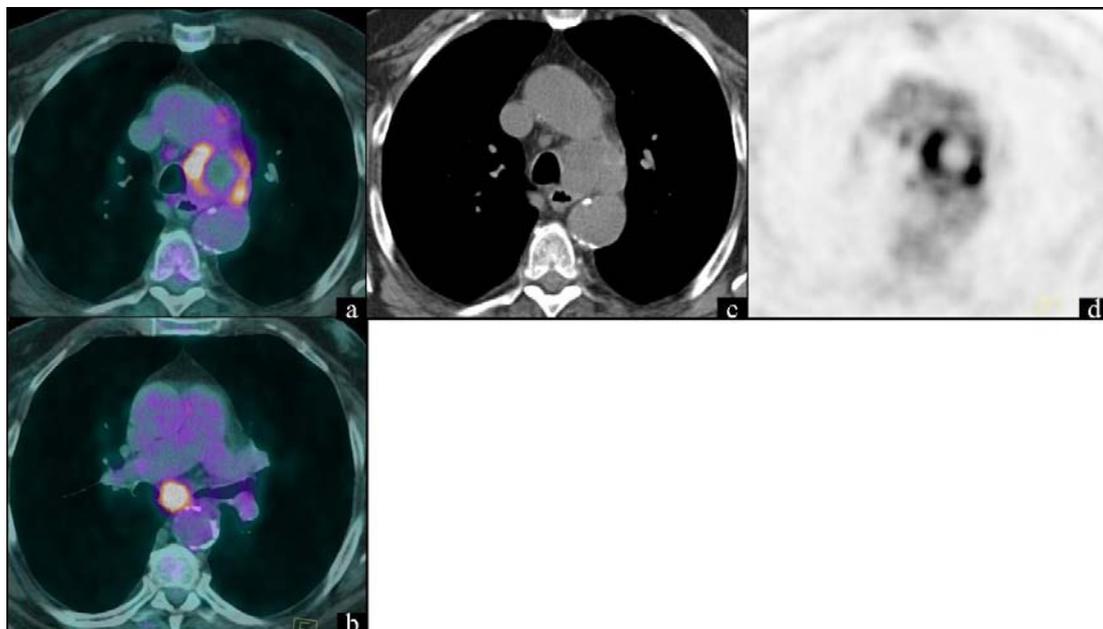


Figure 39 : patient n°17. L'adénopathie 4L seule a été biopsiée. Elle présente un hypermétabolisme périphérique en faveur d'une nécrose centrale. Les adénopathies 7 et 4R n'ont pas été biopsiées ; de plus petite taille, elles présentaient néanmoins un métabolisme significatif

#### **4.4. TEP-FDG – échoendoscopie : dans quel ordre ces examens doivent –ils être réalisés ?**

A l'issue de ce travail, il est intéressant de s'interroger sur l'articulation qui peut exister entre la TEP-TDM et l'écho-endoscopie endobronchique avec la réalisation de biopsies ganglionnaires transbronchiques.

##### **Dans la littérature**

Comme de nombreux articles l'ont déjà démontré, la TEP-TDM joue un rôle important dans la stadification des cancers bronchiques non à petites cellules, mais aussi à petites cellules, et tous s'accordent à dire qu'au vu des valeurs prédictives de la TEP-TDM qui semblent encore insuffisantes, il est nécessaire d'obtenir une preuve anatomo et cytopathologique de l'atteinte ganglionnaire médiastinale (2,5).

La technique permettant d'obtenir la preuve histologique par biopsie transbronchique avec écho-guidage endo-bronchique en temps réel est présentée par de nombreuses publications comme un examen amené à remplacer la médiastinoscopie qui est aujourd'hui encore l'examen de référence (34).

Les publications qui s'intéressent à la TEP-TDM et à l'EBUS-TBNA ont toutes pour objectif l'évaluation des performances de l'EBUS-TBNA avec **réalisation première de la TEP-TDM** (37,38,41,42,50).

##### **Dans notre étude**

Cette étude a pour objectif de définir un critère performant d'analyse de l'image TEP-TDM qui permet d'évaluer l'atteinte initiale ganglionnaire médiastinale. Il a été choisi pour ce travail de considérer le résultat anatomo-pathologique obtenu par biopsie transbronchique comme la référence de l'atteinte ganglionnaire médiastinale. Les performances de cet examen ont par ailleurs déjà été étudiées dans une précédente publication (43).

Au sein de cette étude, du fait de son caractère rétrospectif, **l'ordre de réalisation des examens n'est pas prédéfini**. Vingt-deux patients ont bénéficié de la TEP-TDM avant l'écho-endoscopie, alors que 12 biopsies transbronchiques ont eu lieu avant la réalisation de l'imagerie. En dehors de toute complication infectieuse, le fait que la TEP-TDM soit réalisée après la biopsie transbronchique, n'apparaît pas problématique sur le plan méthodologique. En effet, l'inflammation résultant de la ponction biopsie ganglionnaire semble infime et en tout état de cause, trop minime pour qu'elle puisse

fausser le résultat de la TEP-TDM. Cette affirmation, si l'on se place dans un contexte diagnostique ouvert aux pathologies infectieuses et inflammatoires, ne peut pas être vérifié sur la population étudiée ce jour. Les TEP-TDM ont en effet été réalisées de 24 heures à 11 jours après la réalisation des biopsies, et la population résultante est trop petite pour mettre en évidence une absence de différence significative de matériel ganglionnaire inflammatoire entre les 2 populations.

Au cour du bilan initial des carcinomes bronchiques, si l'intérêt de combiner les deux explorations reste à évaluer, il paraît licite de placer dans une telle combinaison la TEP-TDM en première intention qui permettra de définir les lésions ganglionnaires à biopsier en priorité. Dans cet ordre de réalisation des deux examens, les valeurs de sensibilité et de spécificité des paramètres retenus sont les suivantes :

- un **SUVmax de 4,5** confère à la TEP une sensibilité de 95 % et une spécificité de 70 % pour détecter les adénopathies malignes
- une valeur du **petit axe de 17,3 mm** donne une sensibilité de 95 % et une spécificité de 80 %,
- la combinaison d'un **petit axe de 17 mm associé à un SUVmax de 4** confère à la TEP-TDM une sensibilité de 89 % et une spécificité de 90 % pour la discrimination de l'atteinte ganglionnaire médiastinale.

## 5. Conclusion

La TEP a constitué une avancée notable dans la prise en charge du cancer bronchique et notamment dans le cadre du bilan d'opérabilité. Toutefois, la technique possède des limites, tant en terme de spécificité (lésions inflammatoires non tumorales) que de sensibilité (lésions de petite taille et types histologiques particuliers).

Notre travail a permis d'évaluer l'intérêt de prendre en compte les deux paramètres « petit axe » et « SUVmax ganglionnaire », et de déterminer des valeurs seuil pour chacun de ces deux paramètres. En effet, l'objectif est d'améliorer la valeur diagnostique de l'examen dont l'interprétation repose essentiellement sur l'analyse visuelle. Il est essentiel de souligner que les valeurs seuils retenues, à l'issue de notre étude, sont à prendre avec la réserve imposée par les différents biais qui ont été mentionnés plus haut et qu'il faut rappeler ici :

- biais inhérent à la taille de l'échantillon, elle-même conditionnée par la nécessité de ne prendre en compte que les patients ayant fait l'objet de la TEP-TDM et de l'écho-endoscopie dans un délai bref ;
- biais de sélection de la population (population non représentative de la population habituelle pour ce type de pathologie, car constituée avant tout de patients posant des problèmes diagnostiques) ;
- biais dans le choix des ganglions biopsiés, choix, non systématique, guidé par des considérations de taille ou de localisation des ganglions en cause.

Cette étude, que nous considérons comme préliminaire, tant sur le plan de la méthodologie que sur celui de la confrontation entre les deux techniques, nous aura permis d'identifier les différents biais méthodologiques. Ce travail a par ailleurs posé les bases d'une collaboration étroite entre les différentes équipes et nous souhaitons tout particulièrement remercier pour leur investissement : le Docteur O. MENARD qui a notamment réalisé la totalité des écho-endoscopies, le Professeur JM. VIGNAUD en charge de l'analyse anatomopathologique des prélèvements effectués et le Docteur N. JAY qui a conduit l'analyse statistique.

Les conditions sont désormais réunies pour poursuivre et intensifier cette réflexion qui se devra d'être prospective en s'affranchissant des différents écueils identifiés. En pratique, les valeurs seuil, pour les paramètres étudiés, qui seront nécessairement différentes de celles proposées dans cette première étape, devront faire l'objet, dans un second temps, d'une validation prospective sur une autre population et idéalement par une autre équipe, ce qui permettrait par ailleurs de juger de la robustesse de ces paramètres.

## Bibliographie

1. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J. Nucl. Med.* 2000;41(8):1369-1379.
2. Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, Marnitz S, Beyer T, Kuehl H, et al. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology.* 2003;229(2):526-533.
3. Tsim S, O'Dowd CA, Milroy R, Davidson S. Staging of non-small cell lung cancer (NSCLC): a review. *Respir Med.* 2010;104(12):1767-1774.
4. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N. Engl. J. Med.* 2003;348(25):2500-2507.
5. Kim B, Lee KS, Shim SS, Choi JY, Kwon OJ, Kim H, et al. Stage T1 non-small cell lung cancer: preoperative mediastinal nodal staging with integrated FDG PET/CT--a prospective study. *Radiology.* 2006;241(2):501-509.
6. Glazer GM, Gross BH, Quint LE, Francis IR, Bookstein FL, Orringer MB. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *AJR Am J Roentgenol.* 1985;144(2):261-265.
7. Shim SS, Lee KS, Kim B, Chung MJ, Lee EJ, Han J, et al. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology.* 2005;236(3):1011-1019.
8. Armstrong P, Vincent JM. Staging non-small cell lung cancer. *Clin Radiol.* 1993;48(1):1-10.
9. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest.* 2003;123(1 Suppl):137S-146S.
10. Staples CA, Müller NL, Miller RR, Evans KG, Nelems B. Mediastinal nodes in bronchogenic carcinoma: comparison between CT and mediastinoscopy. *Radiology.* 1988;167(2):367-372.
11. Kerr KM, Lamb D, Wathen CG, Walker WS, Douglas NJ. Pathological assessment of mediastinal lymph nodes in lung cancer: implications for non-invasive mediastinal staging. *Thorax.* 1992;47(5):337-341.
12. Gupta NC, Graeber GM, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (<1 cm), intermediate (1 to 3 cm), and large (>3 cm) lymph node lesions. *Chest.* 2000;117(3):773-778.

13. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2003 ;139(11):879-892.
14. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest.* 2003;123(1 Suppl):147S-156S.
15. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):277-300.
16. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic Factors in Non-small Cell Lung Cancer. *Chest.* 2002;122(3):1037 -1057.
17. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Stevens CW. Treatment of Non-small Cell Lung Cancer-Stage IIIA. *Chest.* 2007;132(3 suppl):243S -265S.
18. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007;2(8):706-714.
19. Stahel RA. Diagnosis, staging, and prognostic factors of small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol.* 1991;3(2):306-311.
20. Vallières E, Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4(9):1049-1059.
21. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest.* 1997;111(6):1718-1723.
22. WARBURG O. On the origin of cancer cells. *Science.* 1956;123(3191):309-314.
23. Brown RS, Goodman TM, Zasadny KR, Greenson JK, Wahl RL. Expression of hexokinase II and Glut-1 in untreated human breast cancer. *Nucl. Med. Biol.* 2002;29(4):443-453.
24. Brown RS, Wahl RL. Overexpression of Glut-1 glucose transporter in human breast cancer. An immunohistochemical study. *Cancer.* 1993;72(10):2979-2985.
25. Engel H, Steinert H, Buck A, Berthold T, Huch Böni RA, von Schulthess GK. Whole-body PET: physiological and artifactual fluorodeoxyglucose accumulations. *J. Nucl. Med.* 1996;37(3):441-446.

26. Strauss LG. Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: a major problem in the diagnostics of oncological patients. *Eur J Nucl Med.* 1996;23(10):1409-1415.
27. Cook GJ, Maisey MN, Fogelman I. Normal variants, artefacts and interpretative pitfalls in PET imaging with 18-fluoro-2-deoxyglucose and carbon-11 methionine. *Eur J Nucl Med.* 1999;26(10):1363-1378.
28. Mamede M, Higashi T, Kitaichi M, Ishizu K, Ishimori T, Nakamoto Y, et al. [18F]FDG uptake and PCNA, Glut-1, and Hexokinase-II expressions in cancers and inflammatory lesions of the lung. *Neoplasia.* 2005;7(4):369-379.
29. Abouzied MM, Crawford ES, Nabi HA. 18F-FDG imaging: pitfalls and artifacts. *J Nucl Med Technol.* 2005;33(3):145-155.
30. Detterbeck FC, DeCamp MM, Kohman LJ, Silvestri GA. Invasive Staging. *Chest.* 2003;123(1 suppl):167S -175S.
31. Luke WP, Pearson FG, Todd TR, Patterson GA, Cooper JD. Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1986;91(1):53-56.
32. Mehta AC, Rafanan AL. Staging of non-small cell lung cancer. Médiastinoscopy or bronchoscopic needle aspiration? Pro:bronchoscopic needle aspiration. *J Bronchol.* 2000;(7):268-72.
33. Miyazu Y, Miyazawa T, Kurimoto N, Iwamoto Y, Kanoh K, Kohno N. Endobronchial ultrasonography in the assessment of centrally located early-stage lung cancer before photodynamic therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;(165):832-7.
34. Febvre M, Vergnon J-M. Diagnostic des CBP: Les examens endoscopiques diagnostiques guidés par l'imagerie. *Rev Mal Respir.* 2006;23(16):28-35.
35. Haponik EF, Shure D. Underutilization of transbronchial needle aspiration: experiences of current pulmonary fellows. *Chest.* 1997;112(1):251-253.
36. Herth F, Becker HD, Ernst A. Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. *Chest.* 2004;125(1):322-325.
37. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest.* 2006;130(3):710-718.
38. Bernasconi M, Chhajed PN, Gambazzi F, Bubendorf L, Rasch H, Kneifel S, et al. Combined transbronchial needle aspiration and positron emission tomography for mediastinal staging

of NSCLC. *European Respiratory Journal*. 2006;27(5):889-894.

39. Bauwens O, Dusart M, Pierard P, Faber J, Prigogine T, Duysinx B, et al. Endobronchial ultrasound and value of PET for prediction of pathological results of mediastinal hot spots in lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2008;61(3):356-361.
40. Detterbeck FC, DeCamp MM, Kohman LJ, Silvestri GA. Lung cancer. Invasive staging: the guidelines. *Chest*. 2003;123(1 Suppl):167S-175S.
41. Plat G, Pierard P, Haller A, Hutsebaut J, Faber J, Dusart M, et al. Endobronchial ultrasound and positron emission tomography positive mediastinal lymph nodes. *Eur. Respir. J*. 2006;27(2):276-281.
42. Faber J, Pierard P, Prigogine T, Dusart M, Haller A, Bosschaerts T, et al. [Endobronchial ultrasound and PET positive mediastinal lymph nodes]. *Rev Mal Respir*. 2006;23:37-42.
43. Gauchotte G, Wissler MP, Clément-Duchêne C, Marie B, Ménard O, Vignaud JM. Performances diagnostiques de la ponction ganglionnaire médiastinale transbronchique guidée par vidéo-écho-endoscopie. *Ann Pathol*. A paraître
44. Chansky K, Sculier J, Crowley JJ, Giroux D, Van Meerbeeck J, Goldstraw P. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4(7):792-801.
45. Ernst A, Eberhardt R, Krasnik M, Herth FJF. Efficacy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of hilar lymph nodes for diagnosing and staging cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4(8):947-950.
46. Perneger T, Perrier A. Analysis of a diagnostic test: ROC curve or "receiver operating characteristic". *Rev Mal Respir*. 2004;21(2 Pt 1):398-401.
47. Lin C, Itti E, Haioun C, Petegnief Y, Luciani A, Dupuis J, et al. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *J. Nucl. Med*. 2007;48(10):1626-1632.
48. Chevet D, Moisan A, Le Pogamp P, Le Cloirec J, Wehbe B, Herry JY. Quantification of separate renal function using Tc 99m DTPA and Tc 99m DMSA. Correlations between individual isotopic data and creatinine clearance. *Nephrologie*. 1984;5(1):21-25.
49. Vaquette B, Fleury E, Camenzind E, Doriot PA, Righetti A. Comparative study of left ventricular ejection fraction and volume by 2 isotopic methods and contrast angiography. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2003;96(2):85-91.

50. Bauwens O, Dusart M, Pierard P, Faber J, Prigogine T, Duysinx B, et al. Endobronchial ultrasound and value of PET for prediction of pathological results of mediastinal hot spots in lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2008;61(3):356-361.
51. Braun JJ, Kessler R, Constantinesco A, Imperiale A. 18F-FDG PET/CT in sarcoidosis management: review and report of 20 cases. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2008;35(8):1537-1543.
52. Basu S, Saboury B, Werner T, Alavi A. Clinical Utility of FDG-PET and PET/CT in Non-malignant Thoracic Disorders. *Mol Imaging Biol* [Internet]. 2010;Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21161689>
53. Krüger S, Buck AK, Mottaghy FM, Pauls S, Schelzig H, Hombach V, et al. Use of integrated FDG-PET/CT in sarcoidosis. *Clin Imaging*. 2008;32(4):269-273.
54. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s--meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology*. 1999;213(2):530-536.
55. Lee H, Chung J, Jeong JM, Lee DS, Kim DG, Jung HW, et al. Comparison of FDG-PET findings of brain metastasis from non-small-cell lung cancer and small-cell lung cancer. *Ann Nucl Med*. 2008;22(4):281-286.

VU

NANCY, le **3 mars 2011**

Le Président de Thèse

**Professeur G. KARCHER**

NANCY, le **4 mars 2011**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation,

**Mme le Professeur M.C. BÉNE**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/3559

NANCY, le **7 mars 2011**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Par délégation

**Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON**

---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La généralisation des examens TEP-TDM conduit souvent à s'interroger sur l'étiologie des adénopathies médiastinales, avec pour enjeu principal la possibilité d'affirmer, dès l'étape de l'imagerie fonctionnelle, le caractère malin d'une lésion. Concernant le carcinome broncho-pulmonaire, cette atteinte ganglionnaire médiastinale conditionne largement la survie du patient, et détermine souvent son opérabilité. La technique de référence pour l'étude anatomopathologique des adénopathies médiastinales est la médiastinobiopsie ; de nouvelles techniques moins invasives émergent, en particulier la vidéo-échoendoscopie endobronchique avec biopsies ganglionnaires transbronchiques (EBUS-TBNA). Développée récemment au CHU de Nancy, l'EBUS-TBNA permet désormais de corréler l'information anatomopathologique à l'aspect d'une adénopathie médiastinale en imagerie TEP-TDM. Le but de cette étude, rétrospective, est donc de confronter les données de ces deux techniques, dans une population ayant bénéficié des deux examens dans un délai maximum de quinze jours, et d'extraire un indicateur en imagerie TEP, prédictif du statut oncologique d'une adénopathie. Plusieurs indicateurs sont ainsi testés : la taille, le SUVmax de l'adénopathie et le rapport entre le SUVmax de l'adénopathie et celui de la lésion pulmonaire primitive associée. Une analyse statistique est réalisée et permet l'obtention de courbes ROC. Peu discriminants au sein de la population globale étudiée, plusieurs facteurs apparaissent plus spécifiques dans un sous-groupe déjà connu comme porteur d'une néoplasie. Une valeur limite est ainsi définie pour la taille et le SUVmax de l'adénopathie. L'obtention de plusieurs facteurs prédictifs permet la recherche d'un indicateur composite. Ces nouveaux critères d'analyse de la TEP-TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG ainsi définis, feront l'objet d'une validation sur une population différente de celle étudiée ici.

---

## TITRE EN ANGLAIS

Characterization of mediastinal lymph nodes by  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET ; correlation with pathological data obtained by transbronchial needle aspiration combined with endobronchial ultrasound (EBUS-TBNA).

---

## THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2011

---

### MOTS CLEFS :

Carcinome bronchique, imagerie, anatomopathologie, TEP-TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG, échoendoscopie transbronchique

---

### INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY-1  
Faculté de Médecine de Nancy  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---