



**HAL**  
open science

# Estimation des besoins en imagerie par TEP et en théranostique dans la prise en charge des néoplasies neuroendocrines en Martinique de 2017 à 2022

Miléna Torzini

► **To cite this version:**

Miléna Torzini. Estimation des besoins en imagerie par TEP et en théranostique dans la prise en charge des néoplasies neuroendocrines en Martinique de 2017 à 2022. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-04241753

**HAL Id: dumas-04241753**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04241753>**

Submitted on 13 Oct 2023

**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.

UNIVERSITE DES ANTILLES  
2022

FACULTE DE MEDECINE  
HYACINTHE BASTARAUD  
N° 2022ANTI0880

**ESTIMATION DES BESOINS EN IMAGERIE METABOLIQUE PAR  
TEP ET EN THERANOSTIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DES  
NEOPLASIES NEUROENDOCRINES EN MARTINIQUE DE 2017 A  
2022**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine HYACINTHE BASTARAUD,  
Université des Antilles  
Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 19/10/2022

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Par

**TORZINI Miléna**

Examineurs de la thèse : Mr FARID Karim, Président de jury  
Mr ROUDIE Jean, Professeur Universitaire  
Mme LALANNE-MISTRIH Marie-Laure, Docteur en  
médecine - MCU

Directeur de thèse : Mr FAGOUR Cédric, Docteur en médecine  
Co-Directrice de thèse : Mme ZABULON Audrey, Docteur en médecine

**NOM ET PRENOM : TORZINI Miléna**

**SUJET DE LA THESE : ESTIMATION DES BESOINS EN IMAGERIE METABOLIQUE PAR TEP ET EN THERANOSTIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DES NEOPLASIES NEUROENDOCRINES EN MARTINIQUE DE 2017 A 2022**

**THESE : MEDECINE**

**Qualification : Médecine Spécialisée** 

**ANNEE : 2022**

**MOTS CLEFS : Néoplasies neuroendocrines, TEP au <sup>68</sup>GALIUM-DOTA, TEP au 18-FDG, TEP F-DOPA, Radiothérapie interne vectorisée au <sup>177</sup>Lu-octreotate, théranostique, Réseau ENDOCAN-RENATEN**

### **BREF RESUME DE LA THESE**

Notre étude permettait d'estimer les besoins annuels en imagerie métabolique par TEP et en théranostique par RIV au <sup>177</sup>Lutécium oxodotrétotide, dans la prise en charge des NNE au CHU de Martinique entre 2017 et 2022. Elle s'inscrit dans le projet du CHU de Martinique avec la création d'un nouveau centre de médecine nucléaire en accord avec les avancées médicales des moyens diagnostiques et thérapeutiques des NNE. Nous avons démontré que moins d'un quart des indications de TEP avait pu être réalisées. Les besoins annuels étaient similaires pour la TEP-18-FDG et la TEP au <sup>68</sup>GALIUM-DOTA, soit d'environ 21 TEP par an. Cependant les besoins en TEP <sup>68</sup>GALIUM-DOTA étaient probablement sous-estimés dans l'étude car ils n'ont pas pu être évalué pour le suivi des patients en dehors des indications de RIV. Les besoins en TEP F-DOPA étaient moins importants devant les indications retreintes aux NNE du grêle et de primitif inconnu. Les traitements par RIV ont été indiqué pour un petit nombre de patients, dont 40% ont pu être réalisés. Les besoins annuels étaient sous évalués en regard des récentes autorisations d'utilisation de la RIV, élargies à un plus grand nombre de NNE.

---

**JURY : Président** : PR FARID Karim  
**Juges** : PR ROUDIE Jean  
: DR LALANNE-MISTRIH Marie-Laure  
**Directeur de thèse** : DR FAGOUR Cédric  
**Co-directeur de thèse** : DR ZABULON Audrey

---

# UNIVERSITE DES ANTILLES

\*\*\*\*\*



## FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD

\*\*\*

**Président de l'Université : Eustase JANKY**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO**

**Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Christophe DELIGNY**

**NEVIERE Rémi**

**Physiologie**

CHU de MARTINIQUE

Tel :

**Pascal BLANCHET**

**Chirurgie Urologique**

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 13 95 - Tel/Fax 05 90 89 17 87

**André-Pierre UZEL**

**Chirurgie Orthopédique et Traumatologie**

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 14 66 – Fax : 0590 89 17 44

**Pierre COUPPIE**

**Dermatologie**

CH de CAYENNE

Tel : 05 94 39 53 39 - Fax : 05 94 39 52 83

**Bertrand De TOFFOL**

**Neurologie**

CH de CAYENNE

**Suzy DUFLO**

**ORL – Chirurgie Cervico-Faciale**

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 93 46 16

**Eustase JANKY**

**Gynécologie-Obstétrique**

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel 05 90 89 13 89 - Fax 05 90 89 13 88

**DE BANDT Michel**

**Rhumatologie**

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44

**François ROQUES**

**Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire**

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

**Jean ROUDIE**

**Chirurgie Digestive**

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 21 01

Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

**André CABIE**

**Maladies Infectieuses Et tropicales**

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 23 01

**Philippe CABRE**

**Neurologie**

<b>Raymond CESAIRE</b>	CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 61 <b>Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie</b> CHU de MARTINIQUE
<b>Sébastien BREUREC</b>	Tel : 05 96 55 24 11 <b>Bactériologie &amp; Vénérologie Hygiène hospitalière</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 12 80
<b>Antoine ADENIS</b>	<b>Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention</b> CH de CAYENNE
<b>Annie LANNUZEL</b>	<b>Neurologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13
<b>Mathieu NACHER</b>	<b>Epidémiologie</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24
<b>Magalie DEMAR-PIERRE</b>	<b>Parasitologie et Infectiologue</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09
<b>Jeannie HELENE-PELAGE</b>	<b>Médecine Générale</b> Cabinet libéral au Gosier Tel : 05 90 84 44 40 - Fax : 05 90 84 78 90
<b>DJOSSOU Félix</b>	<b>Maladies Infectieuses Et tropicales</b> CH de CAYENNE
<b>Christophe DELIGNY</b>	Tél : <b>Gériatrie et biologie du vieillissement</b> CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 55
<b>Narcisse ELENGA</b>	<b>Pédiatrie</b> CH de CAYENNE Tel :
<b>Karim FARID</b>	<b>Médecine Nucléaire</b> CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 24 61
<b>Moustapha DRAME</b>	<b>Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention</b> CHU de MARTINIQUE
<b>TABUE TEGUO Maturin</b>	<b>Médecine interne: Gériatrie et biologie Du vieillissement</b> CHU de GUADELOUPE Tel :
<b>CORDEL-WATTIER Nadège</b>	<b>Dermato -Vénérologie</b> CHU de GUADELOUPE
<b>ROGER Pierre-Marie</b>	<b>Maladies Infectieuses, Maladies Tropicales</b> CHU de GUADELOUPE
<b>MERLE Harold</b>	<b>Ophthalmologie</b> CHU de MARTINIQUE
<b>Kallel HATEM</b>	<b>Médecine Intensive-Réanimation</b> CHU de CAYENNE
<b>Stéphanie PUGET</b>	<b>Neurochirurgie</b>

**DELOUMEAUX-TYNDAL**  
Jacqueline

CHU de MARTINIQUE  
Épidémiologie, Économie de la santé et prévention

CHU de GUADELOUPE

**BACCINI Véronique**

**Hématologie, Transfusion**  
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES  
Tel : 05 90 89 12 77

**EPELBOIN Loïc**

**Maladies Infectieuses**  
CH de CAYENNE

**Jocelyn INAMO**

**Cardiologie**  
CHU de MARTINIQUE  
Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38

**PARANT Olivier**

**Gynécologie Obstétrique**  
CHU de GUADELOUPE

**RESIERE Dabor**

**Thérapeutique-Médecine de la Douleur**  
CHU de MARTINIQUE

**ZAPPA Magaly**

**Radiologie et Imagerie Médicale**  
CH de CAYENNE

### **Professeurs des Universités Associé – Médecine Générale**

**Franciane GANE-TROPLENT**

**Médecine générale**  
Cabinet libéral les Abymes  
Tel : 05 90 20 39 37

### **Professeurs des Universités Associé**

**Papa Ngalgou GUEYE**

**Médecine D'urgence**  
CHU de MARTINIQUE

**Hossein MEHDAOUI**

**Médecine Intensive-Réanimation**  
CHU de MARTINIQUE

**PLAWECKI Stéphane**

**Chirurgie Orthopédique**  
CHU de MARTINIQUE

**PUJO Jean-Marc**

**Médecine d'Urgence**  
CH de CAYENNE

### **Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

**Fritz-Line VELAYOUDOM épouse**  
**CEPHISE**

**Endocrinologie**

CHU de GUADELOUPE  
Tel : 05 90 89 13 03

**Marie-Laure LALANNE-MISTRIH**

**Nutrition**  
CHU de GUADELOUPE  
Tel : 05 90 89 13 00

**GELU-SIMEON Moana**

**Gastroentérologie**

CHU de GUADELOUPE

Tel : 06 90 83 78 40 - Fax : 05 90 75 84 38

**JOACHIM-CONTARET Clarisse**

**Épidémiologie, Économie de la Santé et prévention**

CHU de MARTINIQUE

**BRUREAU Laurent**

**Chirurgie Urologique**

CHU de GUADELOUPE

**BERAL Cindy**

**Ophthalmologie**

CHU de GUADELOUPE

**SEVERYNS Mathieu**

**Chirurgie Orthopédique-Traumatologie**

CHU de MARTINIQUE

### **Maîtres de Conférences Associé**

**ROLLE Amélie**

**Anesthésiologie-réanimation**

CHU de GUADELOUPE

### **Maîtres de Conférences des Universités – Médecine Générale**

**CARRERE Philippe**

**Médecin généraliste**

60 route du camp Jacob

### **Maîtres de Conférences Associé – Médecine Générale**

**KANGAMBEGA-CHATEAU-  
DEGAT Walé**

**Médecin généraliste**

Maison de santé Pluriprof du Lamentin

**MASSE Franck**

**Médecine Générale**

Tél : 0596 56 13 23

### **Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux**

**PELAGES Malaïka**

**Endocrinologie**

CHU DE GUADELOUPE

Tel :

**CORSERI Olivier**

**Pédiatrie**

CH de CAYENNE

Tel :

**GOUBAND Agathe**

**Hématologie**

CHU de GUADELOUPE

Tel :

**OBERT-MARBY Camille**

**Médecin Générale**

CH de l'OUEST GUYANAIS

Tel :

**FREMERY Alexis**

**Accueil et Traitement des Urgences**

CH de CAYENNE

Tel :

**KARAM Jean-Pierre**

**Neurologie**

**GUCKERT Marion**

**ABOUT Frédégonde**

**LOUIS-SIDNEY Fabienne**

**CEVA Antoine**

**NEGRELLO Florian**

**HERTAULT Hugo**

**LAMOUREUX Carl**

**REJAUDRY-LACAVALERIE  
Mickaël**

**JEANTET Pierre**

**BLEAS Cécile**

**SADREUX Yvanne**

**BODESCU Véronica Adela**

**BAALA Mélina**

**SUZON Benoît**

**LARA Kève-Yann**

**VAINQUEUR Larissa**

CHU de GUADELOUPE  
Tel :

**Gynécologie  
Obstétrique**

CHU de GUADELOUPE  
Tel :

**Maladies Infectieuses**

CHU de MARTINIQUE

Tel :

**Cardiologie**

CHU de MARTINIQUE

Tel :

**ORL**

CHU de GUADELOUPE

Tel :

**Médecine d'Urgence**

CHU de MARTINIQUE

Tel :

**Chirurgie Générale**

CHU de MARTINIQUE

Tel :

**Dermatologie**

CHU de CAYENNE

Tel :

**Cardio/Labo Ea**

CHU de MARTINIQUE

Tel :

**Cardiologie**

CHU de MARTINIQUE

Tel :

**Gynécologie Obstétrique**

CHU de GUADELOUPE

Tel :

**Urologie**

CHU de GUADELOUPE

Tel :

**Psychiatrie**

CHU de MARTINIQUE

Tel :

**Médecine Générale**

Cabinet du Dr BUCHER

Tel :

**Médecine Interne**

CHU de MARTINIQUE

Tel :

**Médecine Générale**

Maison Médicale de la Rotonde

Tel :

**Médecine Interne Gériatrie**

**STEMPFER Gautier**

**THEVENET Eugénie**

CHU de GUADELOUPE

Tel :

**Urologie**

CHU GUADELOUPE

Tel :

**Cardiologie**

CHU MARTINIQUE

Tel :

## ABREVIATIONS

<b>NNE :</b>	Néoplasie neuroendocrine
<b>TNE :</b>	Tumeur neuroendocrine
<b>CNE :</b>	Carcinome neuroendocrine
<b>NNE-GEP :</b>	Néoplasies neuroendocrine gastro-entéro-pancréatiques
<b>RIV :</b>	Radiothérapie interne vectorisée
<b>TEP-Scan:</b>	Tomographie d'émission de positons couplée au scanner
<b>TEP 18-FDG :</b>	Tomographie d'émission de positons couplée au scanner au 18F-Fluoro-Deoxyglucose
<b>TEP F-DOPA :</b>	Tomographie d'émission de positons couplée au scanner au 18-fluorodihydroxyphenylalanine
<b>TDM :</b>	Tomodensitométrie
<b>IRM :</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>CHU :</b>	Centre hospitalier universitaire
<b>RCP :</b>	Réunion de concertation pluridisciplinaire
<b>ATU :</b>	Autorisation temporaire d'utilisation
<b>HAS :</b>	Haute autorité de santé
<b>ASMR :</b>	Amélioration du service médical rendu
<b>INCA :</b>	Institut national du cancer
<b>OMS :</b>	Organisation mondiale de la santé

# Table des matières

<b>THESE</b> .....	<b>1</b>
<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>11</b>
<b>I- RESUME</b> .....	<b>13</b>
<b>II- ABSTRACT</b> .....	<b>14</b>
<b>III- AVANT PROPOS : REVUE DE LA BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>15</b>
<b>IV- ARTICLE</b> .....	<b>21</b>
<b>V- INTRODUCTION</b> .....	<b>22</b>
<b>VI- MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>24</b>
A) POPULATION ETUDIEE.....	24
B) CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL.....	24
C) CRITERES DE JUGEMENTS SECONDAIRES.....	25
D) RECUEIL DE DONNEES.....	25
E) ANALYSE STATISTIQUE.....	26
F) ETHIQUE.....	27
G) BENEFICES ATTENDUS .....	27
<b>VII- RESULTATS</b> .....	<b>28</b>
A) DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET CARACTERISTIQUES DES NNE. ....	29
B) BILAN D'EXTENSION AU DIAGNOSTIC ET AU COURS DU SUIVI .....	32
1- <i>Imagerie par scintigraphie par analogue de la somatostatine</i> .....	32
2- <i>Imagerie métabolique par TEP</i> .....	34
C) TRAITEMENTS.....	36
<b>VIII- DISCUSSION</b> .....	<b>39</b>
a) <i>Interprétation des résultats</i> .....	39
b) <i>Forces et limites de l'étude</i> .....	45
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>47</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>48</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>52</b>

## I- RESUME

**Contexte** : Les néoplasies neuroendocrines sont des formes rares de cancers, pour lesquels la prise en charge se fait grâce au maillage territorial organisé par le réseau ENDOCAN-RENATEN, labellisé depuis 2009. Bien que très hétérogènes, ces tumeurs ont la particularité d'exprimer des récepteurs de la somatostatine, ce qui a permis de développer l'imagerie diagnostique métabolique par TEP et la théranostique avec la radiothérapie interne vectorisée par <sup>177</sup>Lutécium oxodotrétotide (LUTATHERA®). En Martinique, l'ouverture début 2023 d'un nouveau centre caribéen d'imagerie nucléaire, nous ouvrira ces perspectives, car à ce jour, seule la scintigraphie par analogue de la somatostatine était accessible.

**Objectif principal** : estimer les besoins annuels en imagerie métabolique par TEP et en théranostique dans la prise en charge des NNE du réseau régional ENDOCAN-RENATEN Nouvelle Aquitaine DOM-TOM de 2017 à 2022. **Objectifs secondaires** : épidémiologie des NNE, proportion de scintigraphies aux analogues de la somatostatine réalisées par rapport aux indications, estimation du besoin annuel de chaque type de TEP.

**Schéma de l'étude** : C'est une étude de cohorte historique monocentrique, menée du 1<sup>er</sup> janvier 2017 au 30 juin 2022, au CHU de la Martinique. Les données ont été recueillies à partir des comptes rendus des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) du réseau régional ENDOCAN-RENATEN Nouvelle Aquitaine DOM-TOM. Les patients inclus étaient majeurs, suivis pour une néoplasie neuroendocrine confirmée par l'anatomo-pathologie.

**Critère de jugement principal** : proportion de TEP réalisées entre janvier 2017 et juin 2022 dans le cadre du diagnostic et du suivi des patients ayant une NNE, par rapport aux indications.

**Population** : N=103 patients inclus parmi les 122 dossiers RCP étudiés

**Résultats** : N= 103, 54 femmes (âge moyen de 60,2 ans) et 49 hommes (âge moyen de 64,4 ans). 85 NNE bien différenciées (83%), 56 NNE métastatiques au diagnostic (54%), localisations principales du site primitif : pancréas, grêle et colo-rectal. 95 TEP au Galium étaient indiquées dont 5% ont été réalisées. 19% des TEP au 18-FDG ont été réalisées sur le 94 indiquées. Il y avait moins d'indications de TEP au F-DOPA avec un total de 32 indications dont 4 réalisées soit 12%. Au total, **les besoins en TEP étaient évalués à 21 par an** pour les TEP au Galium et les TEP au FDG. Pour la TEP au F-DOPA, **les besoins étaient estimés à 7 par an**. Concernant le traitement par RIV, 40% des patients ont reçu ce traitement sur les 10 indications. **Nous estimons le besoin à 3 patients par an**.

**Conclusion** : Notre étude a démontré que moins d'un quart des indications de TEP et moins de la moitié des traitements par RIV ont pu être réalisés, dans le cadre de la prise en charge des NNE suivies au CHU de Martinique. Ces chiffres seraient probablement plus élevés si les TEP et la RIV étaient accessibles localement. De plus, nos besoins annuels en TEP et en théranostique ont probablement été sous-estimés dans l'étude, eu égard au développement de nouveaux traceurs TEP, à l'élargissement des indications et du remboursement de la RIV au <sup>177</sup>Lutécium oxodotrétotide.

**Mots clés** : Néoplasies neuroendocrines, imagerie métabolique, TEP au <sup>68</sup>GALIUM-DOTA, TEP au 18-FDG, TEP F-DOPA, Radiothérapie interne vectorisée au <sup>177</sup>Lu-octreotate, théranostique, Réseau ENDOCAN-RENATEN Nouvelle Aquitaine DOM-TOM

## II- ABSTRACT

**Context:** Neuroendocrine neoplasia are rare forms of cancer, for which care is provided thanks to the territorial network organised by the ENDOCAN-RENATEN network, accredited since 2009. Although very heterogeneous, these tumours have the particularity of expressing somatostatin receptors, which has enabled the development of metabolic diagnostic imaging by PET and theragnostic with lutetium-177 ( $^{177}\text{Lu}$ )–Dotatate. In Martinique, the opening of a new Caribbean nuclear imaging centre at the beginning of 2023 will open up these prospects, as to date only somatostatin analogue scintigraphy has been available.

**Main objective:** to estimate the annual needs in metabolic imaging by PET and theragnostic in the management of NNE in the Martinique centre of the ENDOCAN-RENATEN New Aquitaine DOM-TOM regional network from 2017 to 2022. **Secondary objectives:** epidemiology of NNE, proportion of  $^{111}\text{In}$ -octreotide scintigraphy performed compared to indications, estimated annual need for each type of PET scan.

**Study design:** This is a monocentric historical cohort study, conducted from January 1, 2017 to June 30, 2022, at the Martinique University Hospital. The data were collected from the minutes of the multidisciplinary consultation meetings (RCP) of the ENDOCAN-RENATEN New Aquitaine DOM-TOM regional network. The patients included were adults, followed for a neuroendocrine neoplasia confirmed by pathology.

**Primary endpoint:** proportion of metabolic PET/CT performed between January 2017 and June 2022 as part of the diagnosis and follow-up of patients with NNE at the University Hospital of Martinique, compared to the indications.

**Population:** N=103 patients included in the 122 RCP files studied

**Results:** N= 103, 54 women (mean age 60.2 years) and 49 men (mean age 64.4 years). 85 well-differentiated NNE (83%), 56 metastatic NNE at diagnosis (54%), primary site locations: pancreas, small intestine and colorectal. 95  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA PET/CT were indicated of which 5% were performed. 19% of 18-FDG PET/CT were performed out of the 94 indications. There were fewer indications for F-DOPA PET/CT with a total of 32 indications of which 4 were performed, i.e. 12%. In total, the need for PET/CT was estimated at 21 per year for  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA PET/CT and FDG PET/CT. For F-DOPA PET/CT, the needs were estimated at 7 per year. Regarding  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate treatment, 40% of patients received this treatment out of the 10 indications. We estimate the need at 3 patients per year.

**Conclusion:** Our study demonstrated that less than a quarter of PET/CT indications and less than half of  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate treatment could be carried out, in the context of the management of NNEs followed at the Martinique University Hospital. These numbers would likely be higher if PET and  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate treatment were locally accessible. In addition, our annual PET/CT and theragnostic needs were probably underestimated in the study in view of the development of new PET tracers and the expansion of indications and reimbursement of  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate treatment.

**Keywords:** Neuroendocrine neoplasia,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA PET/CT, 18-FDG PET, F-DOPA PET,  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate treatment, theragnostic, ENDOCAN-RENATEN network

### **III- AVANT PROPOS : revue de la bibliographie**

Les cellules neuroendocrines du tractus digestif et du pancréas ont été découvertes en 1870 par Rudolf Heidenhain, mais ce n'est qu'en 1907 que le terme carcinoïde a été introduit par Siegfried Oberndorfer. Par la suite, différentes NNE fonctionnelles ont été décrites comme l'insulinome en 1924 par Seale Harris, le glucagonome en 1942 par William Becker, le gastrinome en 1955 par Robert Zollinger et Edwin Ellison, le VIPome en 1958 par John Verner et Ashton Morrison et le somatostatine en 1977 par les groupes de Lars-Inge Larsson, Jens Rehfeld, et d'Om Ganda (1).

Les néoplasies neuroendocrines, dérivent de cellules entérochromafines, disséminées dans le tractus gastro-intestinal et broncho-pulmonaire. (2)

Ces pathologies étaient considérées comme rares, mais l'incidence et la prévalence a été multipliée par 6 sur les 20 dernières années, en partie grâce à de meilleures méthodes diagnostiques, les nouvelles classifications de l'OMS et une meilleure connaissance de ces tumeurs.(3) Les NNE les plus fréquentes sont celles développées aux dépens de l'intestin grêle ou du rectum (4). Les NNE regroupe les tumeurs neuroendocrines (TNE) qui sont bien différenciées et les carcinomes neuroendocrines (CNE) qui sont peu différenciés (5).

Elles sont hétérogènes aussi bien sur le plan clinique qu'anatomopathologique.

Elles peuvent être associées à un syndrome sécrétoire endocrinien responsable de manifestations cliniques dont dépend leur pronostic (NNE dites fonctionnelles). Elles sont développées essentiellement au niveau du pancréas (gastrinome, glucagonome, insulinome, syndrome de Cushing, VIPome) du duodénum (gastrinome, somatostatine) ou de l'illéon (syndrome carcinoïde) (6).

Elles présentent également la particularité d'exprimer de façon concomitante des récepteurs peptidiques, tels que les récepteurs de la somatostatine de la somatostatine (SSTR 1 à 5) auxquels peuvent se lier leurs analogues. Cela a permis le développement du ciblage des récepteurs en oncologie tant au niveau diagnostique que thérapeutique. (7)

Leur pronostic est très variable et dépend de la différenciation histologique selon les critères de l'OMS(8) permettant de les classer en tumeur bien différenciée (TNE) ou en carcinome peu différencié (CNE), du stade tumoral, et de l'index de prolifération Ki67 permettant de les classer en différents groupes allant de 1 à 3(9). La classification de l'OMS a été révisée en 2017

et 2019 (9)((10), introduisant en outre les TNE bien différenciées de grade 3, les NNE mixtes neuroendocrines et non neuroendocrines.

Le bilan d'extension initial comprend l'imagerie conventionnelle avec TDM-TAP injecté, une IRM hépatique ou cérébrale si une localisation secondaire est suspectée. (5)

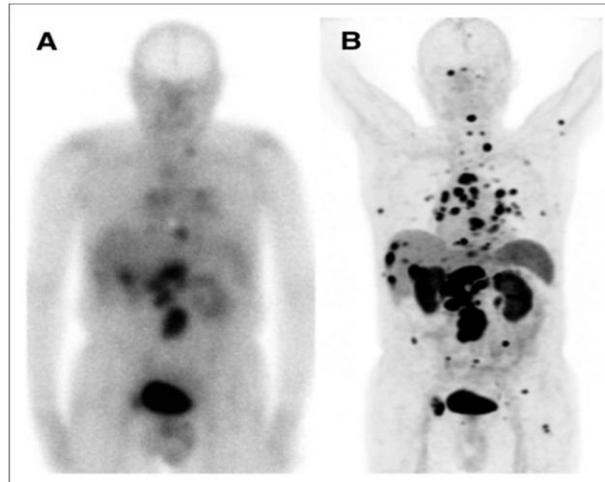
Ce bilan « standard » doit être complété par des imageries dites métaboliques relevant de la médecine nucléaire. Le principe est d'utiliser des radiotraceurs :

- La scintigraphie aux analogues de la somatostatine (Octreoscan® ou TEKTROTYD®) était l'examen de référence. Elle utilise un radiotracteur avec une forte affinité pour le sous type SSTR 2 des récepteurs de la somatostatine, qui est le plus exprimé dans les NNE à l'exception des insulinomes. (11)

- Les Tomographies d'émission de positons couplée au scanner (TEP-Scan) se servent de 3 types de radiotraceurs d'utilisation courante, adaptés à la tumeur primitive et/ou au sous-type histologique :

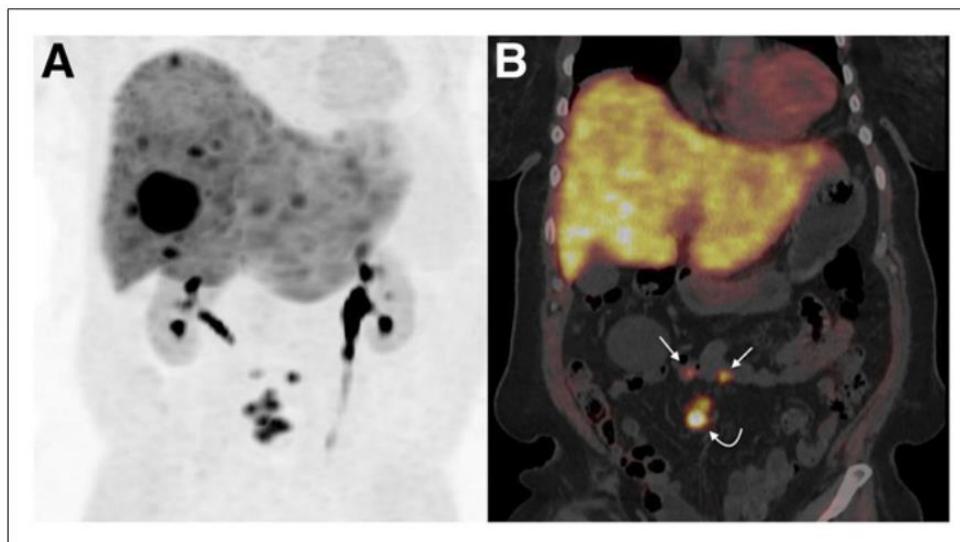
- 1/ Le <sup>68</sup>GALIUM-DOTATOC ou DOTANOC ou DOTATATE présente une affinité élevée similaire pour les sous types sst2A, sst3 et sst5 des récepteurs à la somatostatine (11). C'est le seul ligand avec une forte affinité pour le sous type sst5, et présente une affinité plus élevée pour le sous type sst2 que la scintigraphie aux analogues de la somatostatine (12). Il possède donc une meilleure sensibilité, élément indispensable dans les situations où le bilan d'extension doit être précis, et tend à supplanter la scintigraphie aux analogues de la somatostatine (13).

Selon le TNCD de 2020 (5), la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine ou préférentiellement une TEP au Ga-DOTA (-NOC, TOC ou -TATE) si elle est disponible, est recommandée chez tous les patients ayant une NNE pour aider à la stadification de celle-ci, d'autant plus si il y a un risque de localisation secondaire métastatique régionale ou à distance. (14)



**Figure 1 (12)** : Head-to-head comparison of  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide SSTR scintigraphy (A) and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE (B) PET/CT in patient with metastatic low-grade cecal NET evaluated before PRRT. In liver, retroperitoneal and thoracic lymph nodes, and bones, PET/CT shows multiple metastases, many of which are undetectable on SSTR scintigraphy.

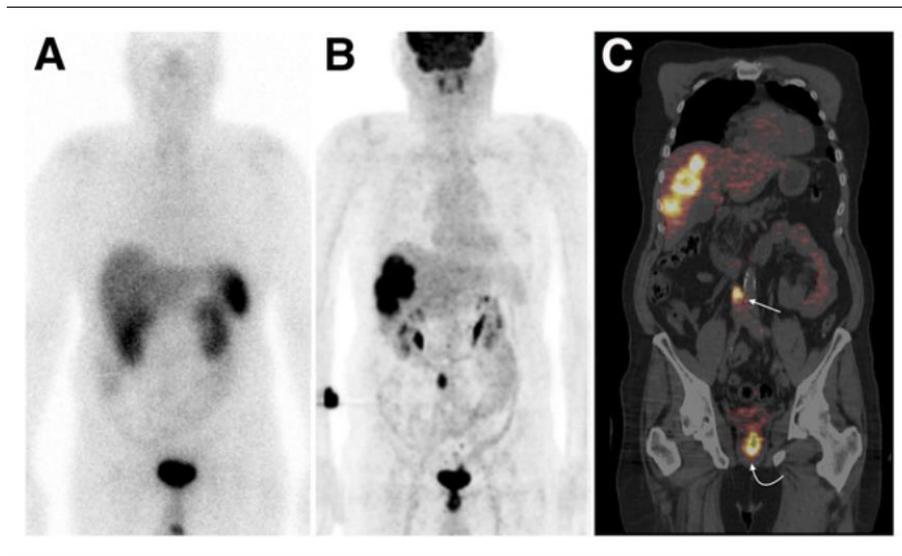
2/ Le F-DOPA, s'appuie sur la capacité d'une tumeur à absorber, décarboxyler et stocker les précurseurs d'amines (12) (13). Il est surtout intéressant dans les NNE iléales, les NNE carcinoïdes bronchiques, ou dans le bilan d'extension d'une NNE avant une chirurgie lourde (15). Il est fortement recommandé pour les NNE de primitif inconnus (souvent d'origine iléale) (16) et/ou avec une TEP au Ga-DOTA.



**Figure 2 (12)** :  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/CT results (A: anterior PET maximum intensity projection, B: coronal PET/CT scan) in patient with carcinoid syndrome, retractile mesenteric lesions (curved arrow), and hepatic metastases of low-grade NET of unknown origin. Conventional imaging and  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide SSTR scintigraphy failed to detect primary site.  $^{18}\text{F}$ FDOPA PET/CT depicted 2 pathologic foci in ileum (straight arrows). Pathologic examination after surgery confirmed diagnosis of bifocal ileal G1 NET

3/ Le  $^{18}\text{F}$ -FDG mesure l'activité glycolytique tumorale, une fois internalisé par les transporteurs au glucose, le  $^{18}\text{F}$ -FDG est phosphorylé par l'hexokinase et reste piégé dans le cytoplasme (12). Bien que non spécifique des NNE, cet examen si il est positif est corrélé à un plus haut grade

et à un plus mauvais pronostic de la NEE (17)(14). Elle est recommandée pour le bilan d'extension des CNE, pour les NNE ayant une imagerie des récepteurs à la SST négative, pour trouver les métastases de néoplasies à haut potentiel prolifératif (indice de prolifération Ki67 élevé) ou les NNE progressant rapidement. (5)(17).



**Figure 3 (12) :** Typical example of flip-flop phenomenon in molecular imaging of patient with hepatic metastasis from G3NET of unknown origin and referred before therapeutic strategy planning. Shown are  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide SSTR scintigram (A), anterior  $^{18}\text{F}$ -FDG PET maximum-intensity projection (B), and coronal PET/CT scan (C).  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT showed intense uptake by hepatic lesions and allowed detection of primary rectal tumor (curved arrow) and retroperitoneal lymphatic metastasis (straight arrow). These high-grade lesions showed no uptake on SSTR scintigraphy.

Ainsi, un même patient peut bénéficier de l'ensemble de ses explorations dès le diagnostic et/ou durant le suivi pour adapter la prise en charge.

Par ailleurs l'utilisation de certains radiotraceurs permet d'envisager la thérapie en remplaçant l'isotope émetteur de rayonnements gamma (destinés essentiellement à l'imagerie) par un isotope émetteur de rayonnements bêta – ou alpha : c'est le principe de la Théranostique (19)

Le traitement curatif des NNE est la chirurgie comme pour tout cancer.

En cas de pathologie métastatique, le panel thérapeutique s'élargit. Il comprend (5) :

- les traitements loco-régionaux :
  - la chirurgie : du primitif et/ou des métastases
  - la radiothérapie externe (en particulier en cas de métastases osseuses)
  - la radiologie interventionnelle
- les traitements systémiques :

- Analogues de la somatostatine de longue durée d'action : lanréotide ou octréotide
- Chimiothérapie pour réduction du volume tumoral, menace viscérale, ou ixième ligne ou en cas de CNE (Streptozotocine + 5FU, Dacarbazine + LV5FU2, Témazolomide + capécitabine par exemple pour les NNE, et étoposide + cisplatine par exemple pour les CNE) avec une réévaluation de l'efficacité tous les 2 à 3 cycles. (5)
- Thérapie ciblée : évelorimus ou sunitinib (essentiellement en 2nd ligne pour les tumeurs duodeno-pancréatique métastatique) ou bévacizumab (20)
- Radiothérapie interne vectorisée (RIV) par <sup>177</sup>Lutécium oxodotrétotide (LUTATHERA®). Elle utilise un vecteur analogue de la somatostatine identique à celui utilisé dans les TEP-Scan <sup>68</sup>Ga-DOTA (pour l'imagerie), couplé au lutécium. Cette forme ciblée de radiothérapie systémique permet l'administration directe de radionucléides aux cellules tumorales neuroendocrines.

Les premiers résultats d'efficacité de radiothérapie systémique étaient basés sur des doses très élevées de <sup>111</sup>In-DTPA0-octréotide, mais des résultats plus prometteurs ont ensuite été trouvés avec <sup>90</sup>Y-DOTA0-Tyr3-octréotide (<sup>90</sup>Y-DOTATOC) puis avec <sup>177</sup>Lu-DOTA0-Tyr3-octréotate (21) en 2008 qui avait montré chez 310 patients inclus dans l'étude très peu d'effets secondaires, une réduction tumorale et une survie sans progression améliorée.

L'essai de phase 3 Neuroendocrine Tumours Therapy (NETTER-1) (22) en 2017, a montré un taux de survie sans progression nettement plus longue (65,2%) avec un traitement par RIV au <sup>177</sup>Lutécium oxodotrétotide, comparé aux analogue de la somatostatine de longue durée d'action (LAR) à forte dose 60mg (10 8%). Ce traitement était associé à peu d'effets toxiques aigus, dans une population de patients atteints de tumeurs neuroendocrines de l'intestin moyen, évolutives, inopérables, avec un Ki <20%, exprimant des récepteurs de la somatostatine.

Puis l'étude ERASMUS (23) en 2017 également, présentait les résultats à long terme de l'efficacité, de la survie et de la toxicité du traitement par RIV au <sup>177</sup>Lutécium oxodotrétotide dans une cohorte de plus de 500 patients atteints de NNE-GEP métastatiques et de NNE bronchiques. Cette étude montrait la sécurité de ce traitement avec très peu d'effets indésirables

sévères, et un taux de réponse favorable à long terme avec une survie sans progression de 29 mois et une survie globale de 63 mois.

En France, le traitement par RIV par <sup>177</sup>Lu-octreotate a obtenu une ATU nominative le 26/11/2013 dans tous les types de NNE puis une ATU de cohorte octroyée le 23/04/2015 dans les NNE de l'intestin moyen.

Puis la commission de transparence de l'HAS du 11/07/2018 (24) a permis la commercialisation de ce traitement après publication de l'ASMR niveau III dans les NNE de l'intestin moyen inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) exprimant des récepteurs de la somatostatine chez l'adulte.

## **IV- ARTICLE**

### CONTRIBUTION DES AUTEURS

Pour cette étude, j'ai contribué à la conception du projet et du protocole au niveau de l'aide à la constitution des documents utiles à l'étude, notamment de la lettre d'information des patients, au recueil des données à partir des dossiers médicaux des patients et des fiches RCP, à la préparation des tableaux, à l'interprétation des résultats ainsi qu'à l'écriture de l'article. Le Dr FAGOUR Cédric, en tant que directeur de thèse, et le DR ZABULON Audrey, en tant que co-directrice de thèse, ont conçu et coordonné le projet et son protocole, et contribué à la création des documents utiles au bon déroulement de l'étude, au respect des recommandations réglementaires, à l'analyse et à l'interprétation des résultats, à la révision critique du contenu et ont approuvé la version finale soumise au journal. Pr FARID a approuvé la version finale soumise au jury de thèse.

### STATUT DE L'ARTICLE

L'article n'est pas encore formaté pour une revue particulière.

## V- INTRODUCTION

Les néoplasies neuroendocrines, dérivent de cellules entérochromafines, disséminées dans le tractus gastro-intestinal et broncho-pulmonaire. (2)

Ces pathologies étaient considérées comme rares, mais l'incidence et la prévalence a été multipliée par 6 sur les 20 dernières années.(3) Les NNE les plus fréquentes sont celles développées aux dépens de l'intestin grêle ou du rectum (4). Elles sont hétérogènes aussi bien sur le plan clinique qu'anatomopathologique. Elles présentent également la particularité d'exprimer des récepteurs de la somatostatine (SSTR 1 à 5) auxquels peuvent se lier leurs analogues (7).

Leur pronostic est très variable et dépend de la différenciation histologique selon les critères de l'OMS(8), de l'index de prolifération Ki67 permettant de les classer en différents groupes allant de 1 à 3, et du stade tumoral (12).

Le bilan de localisation et d'extension comprend l'imagerie dite conventionnelle avec un TDM TAP, plus ou moins une IRM hépatique et/ou cérébrale. (5)

Il est complété par l'imagerie métabolique qui comprend la scintigraphie aux analogues de la somatostatine, qui tend à être supplanté par la tomographie d'émission de positons couplée au scanner (TEP-Scan) au <sup>68</sup>GALIUM (DOTATOC ou DOTANOC ou DOTATATE) devant une affinité plus forte aux différents sous type de récepteurs de la somatostatine (11).

Les TEP F-DOPA sont recommandées essentiellement si le primitif est inconnu (souvent les NNE iléales) (16). Les TEP au 18-FDG, corrélées à un plus haut grade et à un plus mauvais pronostic, sont recommandées pour les NNE à haut potentiel prolifératif, ou ayant une progression rapide.(17).

Le traitement de ces néoplasies comprend le traitement loco-régional avec la chirurgie du primitif (si celle-ci est possible en première intention) ou des métastases, la radiothérapie, ou encore la radiologie interventionnelle. Il comprend également les traitements systémiques dont les analogues de la somatostatine à longue durée d'action, les thérapies ciblées (everolimus, sunitinib ou bévacizumab) (18), les chimiothérapies et la radiothérapie interne vectorisée par <sup>177</sup>Lutécium oxodotrétotide (LUTATHERA®). (9)

A ce jour, la prise en charge des patients ayant une NNE de notre territoire s'intègre au sein du réseau ENDOCAN-RENATEN (*Réseau National de référence pour la prise en charge des Tumeurs Neuroendocrines Malignes Rares Sporadiques et Héritaires*) créé par l'appel de l'INCA en 2009 et comptant 23 centres de compétence répartis sur l'ensemble du territoire national. Notre région s'intègre au centre ENDOCAN-RENATEN Nouvelle Aquitaine DOM-TOM coordonné par le CHU de Bordeaux. Cette organisation en réseau permet d'uniformiser les pratiques diagnostiques et thérapeutiques via la RCP dématérialisées bi-mensuelles.

En Martinique, l'accès à l'imagerie conventionnelle est possible, alors que l'imagerie métabolique est limitée à la scintigraphie aux analogues de la somatostatine (OCTREOSCAN ou TEKTRITYD®). Ainsi les patients sont contraints de se déplacer vers d'autres centres :

- Pour les imageries métaboliques vers le CIMGUA en Guadeloupe (TEP-scan 18-FDG) ou vers des centres partenaires dans l'Hexagone (TEP-Scan <sup>68</sup>GALLIUM-DOTA ou F-DOPA).
- Pour la réalisation de la radiothérapie interne vectorisée par <sup>177</sup>Lutécium oxodotrétotide vers l'Hexagone (4 cures à 8 semaines d'intervalle).

Ainsi, l'ouverture d'un nouveau centre de médecine nucléaire en Martinique en 2023, composé d'un cyclotron capable de produire de multiples radiotraceurs et associé à plusieurs TEP, permettra une prise en charge des patients dans leur environnement de vie.

Nous faisons donc l'hypothèse que les besoins, en imageries métaboliques par TEP et en théranostique, des patients présentant une NNE ne sont pas couverts par l'organisation des soins sur notre territoire.

**L'objet principal de ce travail est d'estimer les besoins annuels en imagerie métabolique par TEP et en théranostique pour la prise en charge des NNE du réseau régional ENDOCAN-RENATEN Nouvelle Aquitaine-DOM TOM de 2017 à 2022.**

## **VI- MATERIELS ET METHODES**

Il s'agit d'une étude de cohorte historique, rétrospective, monocentrique, menée du 1<sup>er</sup> janvier 2017 au 30 juin 2022, au centre hospitalier universitaire de la Martinique. Cette étude a été menée dans le cadre du travail doctoral de fin de cursus de DES d'endocrinologie-diabétologie-maladie métabolique sur une durée de 3 mois (15 juin 2022 au 15 septembre 2022).

### **a) Population étudiée**

La population étudiée a concerné les patients majeurs, résidant en Martinique.

Ces patients étaient suivis au CHU de Martinique dans le réseau régional ENDOCAN-RENATEN Nouvelle Aquitaine DOM-TOM, dans le cadre d'une néoplasie neuroendocrine dont le diagnostic a été confirmé par l'anatomo-pathologie du primitif ou d'une ou des métastases.

Le compte rendu des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) devait être disponible au CHU de Martinique.

Les patients ont été inclus selon les critères d'éligibilités après envoi d'un courrier d'information loyal, clair, et intelligible.

Les patients mineurs, n'ayant pas un suivi via le réseau régional ENDOCAN-RENATEN au CHU de Martinique, dont le compte rendu de RCP n'était pas disponible au CHU de Martinique, et qui ne résidaient pas en Martinique ou de nationalité étrangère, étaient exclus de l'étude. Les NNE de type 1 dans un contexte de maladie de Biermer étaient exclus devant le faible risque métastatique, et l'absence d'examen complémentaire recommandé (5).

La prise en charge des paragangliomes, phéochromocytomes et des cancers médullaires de la thyroïde étant spécifique et différente des NNE, les patients suivis pour ces pathologies étaient exclus de l'étude.

### **b) Critère de jugement principal**

Le critère de jugement principal de l'étude était la proportion d'examens d'imageries métaboliques par TEP-Scan réalisés entre janvier 2017 et juin 2022 dans le cadre du diagnostic et du suivi au CHU de Martinique des patients ayant une NNE, par rapport aux indications.

Nous avons retenu comme indications pour les différentes imageries métaboliques (5) :

- TEP-Scan au <sup>68</sup>Ga-DOTA pour toutes les TNE au diagnostic ou durant le suivi si celle-ci n'avait pas été réalisée initialement.
- TEP-Scan au <sup>68</sup>Ga-DOTA pour les TNE progressives pour lesquelles un traitement par RIV par <sup>177</sup>Lu-octreotate avait été indiqué en RCP.
- TEP-Scan au F-DOPA pour les TNE du grêle, les TNE dont le primitif était inconnu ou les TNE broncho-pulmonaires au diagnostic.
- TEP-Scan au 18-FDG pour les NNE avec un potentiel prolifératif élevé : les CNE et les TNE métastatiques de grade 3 au diagnostic. Elles étaient indiquées au cours du suivi si la maladie progressait avec apparition ou majoration en taille des métastases, ou s'il y avait une récurrence loco-régionale.

### c) Critères de jugements secondaires

Les critères de jugement secondaires de l'étude étaient :

- l'analyse épidémiologique des NNE
- les caractéristiques démographiques.
- la proportion de patients ayant bénéficié d'une scintigraphie par analogues de la somatostatine. Les indications retenues pour cet examen (5) :
  - o pour toutes les TNE en raison de l'absence de TEP-SCAN au <sup>68</sup>Ga-DOTA disponible sur le territoire au diagnostic.
  - o après la prise en charge chirurgicale d'une TNE si en pré opératoire il était positif et s'il avait été recommandé par la RCP
  - o en cas de progression de la TNE.
- l'estimation du besoin annuel de chaque type de TEP nécessaire à la prise en charge des patients (que ce soit au diagnostic ou durant leur suivi)
- la proportion de patients ayant bénéficié du traitement par RIV indiqué en RCP entre janvier 2017 et juin 2022.

### d) Recueil de données

Le recueil de données a été réalisé en s'appuyant sur les dossiers médicaux des patients, les compte rendu de RCP du réseau régional ENDOCAN-RENATEN Nouvelle Aquitaine-DOM TOM numérisées au CHU de Martinique, les logiciels du CHU de Martinique (XPLORE intranet, CYBERLAB, IDEOMED).

Le recueil de données se faisait au CHU de Martinique via le réseau intranet, sur clé chiffrée sur une durée d'un mois (juillet 2022).

Il s'agissait d'une étude de cohorte historique ainsi le nombre de patients à inclure était un recueil exhaustif à partir des bases médico-administratives du CHU du Martinique.

Le recueil de données pour chaque patient consistait en l'obtention de certaines informations à partir des dossiers patients et des RCP telles que le sexe, le grade OMS : indice de performance utilisé en oncologie qui évalue le niveau d'activité du patient de 0 (activité normale) à 4 (alité ou en chaise en permanence). Mais aussi l'âge au diagnostic, la date de diagnostic de NNE, la localisation du site tumoral du primitif et des métastases, le nombre de site métastatique, la caractère fonctionnel de la NNE (présence d'un syndrome d'hypersécrétion clinique) (6), le type histologique du primitif et/ou des métastases via le logiciel CYBERLAB (KI 67, le grade histologique selon la classification de l'OMS, NNE différenciée ou CNE) (8)(10), la présence de métastase au diagnostic ou apparition au cours du suivi, la date de progression de la maladie, et le type de traitement réalisé, la date d'indication à la RIV par <sup>177</sup>Lu-octreotate, la date de réalisation de ce traitement ou la raison de l'absence de traitement par RIV.

Des données en imagerie ont également été obtenues à partir du logiciel X-PLORE intranet : la réalisation au diagnostic de scintigraphie aux analogues de la Somatostatine (Octreoscan® ou TEKROTYD®) et au cours du suivi, la progression de la maladie selon les critères radiologiques RECIST à partir de l'imagerie conventionnelle (TDM-IRM).

Les autres données en imageries ont été obtenues via les dossiers patients et les RCP : la réalisation au diagnostic et au cours du suivi de TEP-Scan <sup>68</sup>GALLIUM-DOTA (-NOC, TOC ou -TATE), TEP-Scan F-DOPA, TEP-Scan 18-FDG.

### **e) Analyse statistique**

L'analyse statistique était descriptive, les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs, des fréquences et les pourcentages et les variables quantitatives ont été représentées par la moyenne et l'écart-type et des valeurs extrêmes.

Les comparaisons ont été faite par tests statistiques adéquats selon le type des variables concernées.

L'estimation du besoin annuel de TEP-Scan a été déterminée en divisant la totalité des examens indiqués entre 01/01/2017 et 30/06/2022 par 4,5 ans.

#### **f) Ethique**

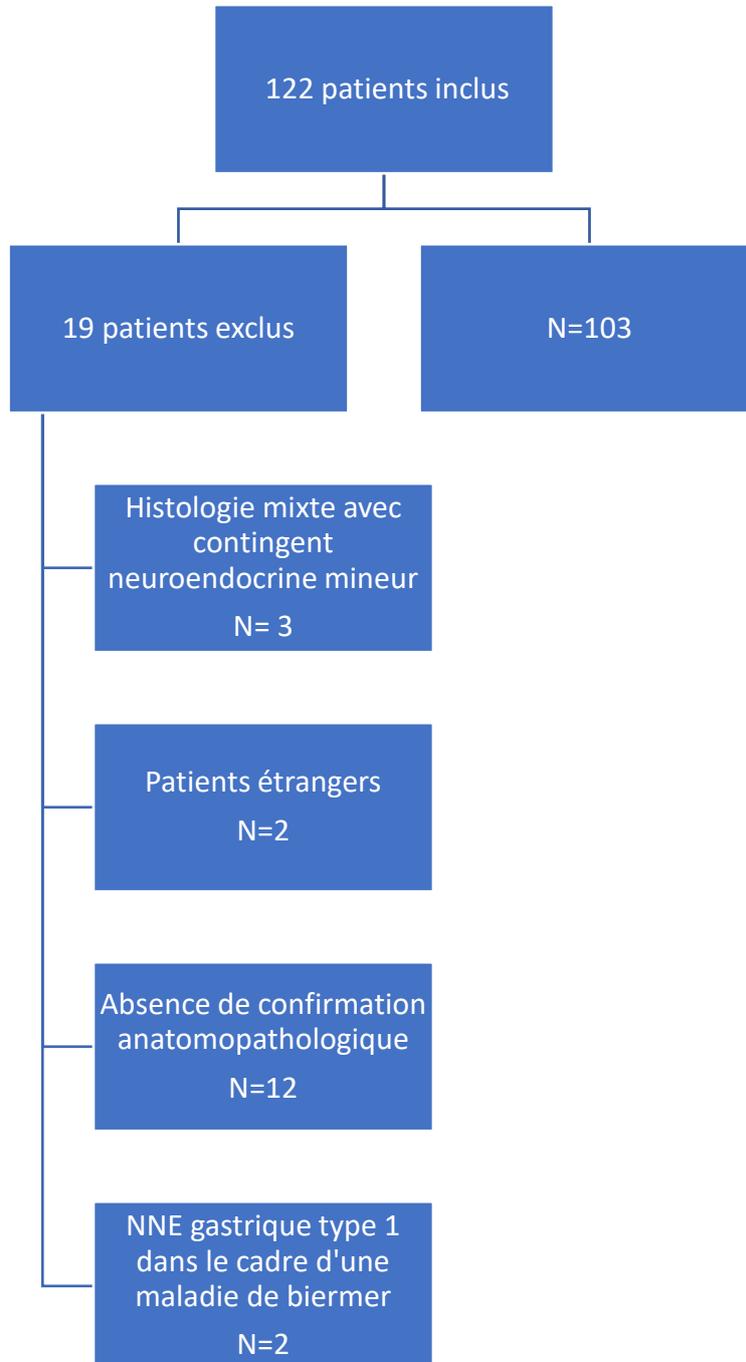
Tous les patients concernés par l'étude ont été informés par courrier par l'investigateur principal de l'étude de l'utilisation des données contenues dans leur dossier médical. Ils ont été également avisés des droits d'accès, d'opposition et de rectification à ces données. En l'absence de réponse de leur part dans les 10 jours (sauf retour de courrier pour adresse non valide), il a été considéré que la démarche de recherche clinique est acceptée de façon tacite (en l'absence d'opposition). En cas de retour de courrier pour non validité de l'adresse, un autre moyen de contact a été recherché. En cas de nouvel échec, les données médicales n'ont pas été utilisées. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique local « IRB » du CHU de Martinique en juillet 2022.

#### **g) Bénéfices attendus**

Ce travail permettra de justifier l'inclusion des patients atteints de NNE dans le nouveau parcours patient en cancérologie qui sera proposé grâce à l'ouverture, en 2023, de l'Institut Caribéen de Médecine Nucléaire du CHUM. Ainsi, ils pourront avoir accès aux moyens diagnostiques en imagerie métabolique par TEP-Scan et aux moyens théranostiques conformes aux recommandations nationales, ce qui permettra une prise en charge optimale dans leur environnement de vie.

## VII- RESULTATS

Pour la période allant du 1<sup>er</sup> janvier 2017 au 30 juin 2022, 122 patients ont été classés comme porteurs de NNE avec un dossier RCP RENATEN. Au total, 103 cas ont été retenus selon les critères d'inclusion de notre étude (Figure 1).



*Figure 1 : Diagramme de flux pour la sélection des patients.*

## a) Données démographiques et caractéristiques des NNE.

### Démographie

Au total, 54 femmes (52 %) et 49 hommes (48%) ont été inclus dans l'étude, soit un sex ratio de 0,9. L'âge moyen au diagnostic était de  $60,2 \pm 13,2$  ans chez les femmes et  $64,4 \pm 13$  ans chez les hommes (*tableau 1*).

**Tableau 1 : Grade OMS des patients**

Grade OMS	Homme n (%) n = 45 <sup>(1)</sup>	Femme n(%) n= 47 <sup>(2)</sup>	Total n (%) n= 92 <sup>(3)</sup>
0	26 (58)	22 (47)	48 (52)
1	9 (20)	14 (30)	23 (25)
2	8 (18)	7 (15)	15 (16)
3	2 (4)	4 (8)	6 (7)

<sup>(1)</sup>4 données manquantes

<sup>(2)</sup>7 données manquantes

<sup>(3)</sup>11 données manquantes

La majorité des patients porteur d'une NNE, 77%, avait un état général conservé (OMS entre 0 et 1), avec un sex ratio comparable.

### Caractéristiques des néoplasies neuroendocrines

La majorité des NNE étaient bien différenciées (83%) (*tableau 2*). La moitié d'entre elles étaient diagnostiquées à un stade avancé avec des métastases à distance.

Seules 11% des NEE présentaient un syndrome d'hypersécrétion clinique.

Les primitifs étaient principalement au niveau du pancréas 25/103 (24%), de l'intestin grêle (duodénum-jejunum-iléon) 22/103 (21%), et dans le colon-rectum 15/103 (15%).

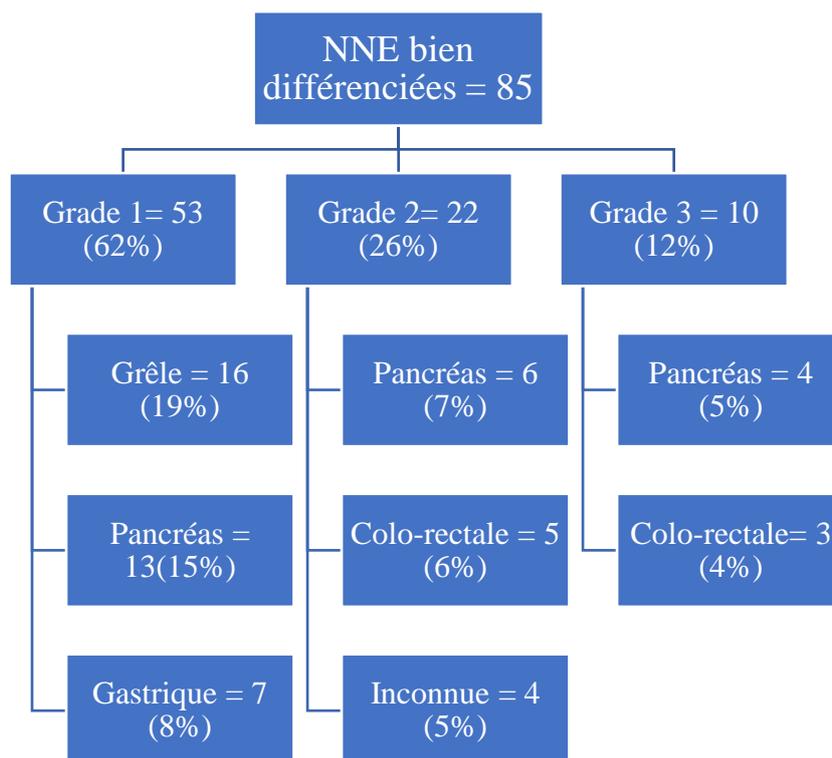
Notons que parmi les localisations « autres » on retrouvait 3 NNE au niveau du col utérin, 5 NNE de la vésicule biliaire, 1 NNE du sein, 1 NNE au niveau de l'œsophage et 1 NNE cutanée.

Le site métastatique préférentiel était le foie qui représentait 47/103 (45%) des localisations secondaires. Parmi les localisations secondaires « autres », 11 (11%) patients avaient des localisations secondaires au niveau cérébral (3), du rein (1), des surrénales (2), du sein (2), du muscle du psoas (1), pararectale (1), et des ovaires (2).

Près d'1/3 des NNE ont présenté une progression de la maladie au cours de leur suivi.

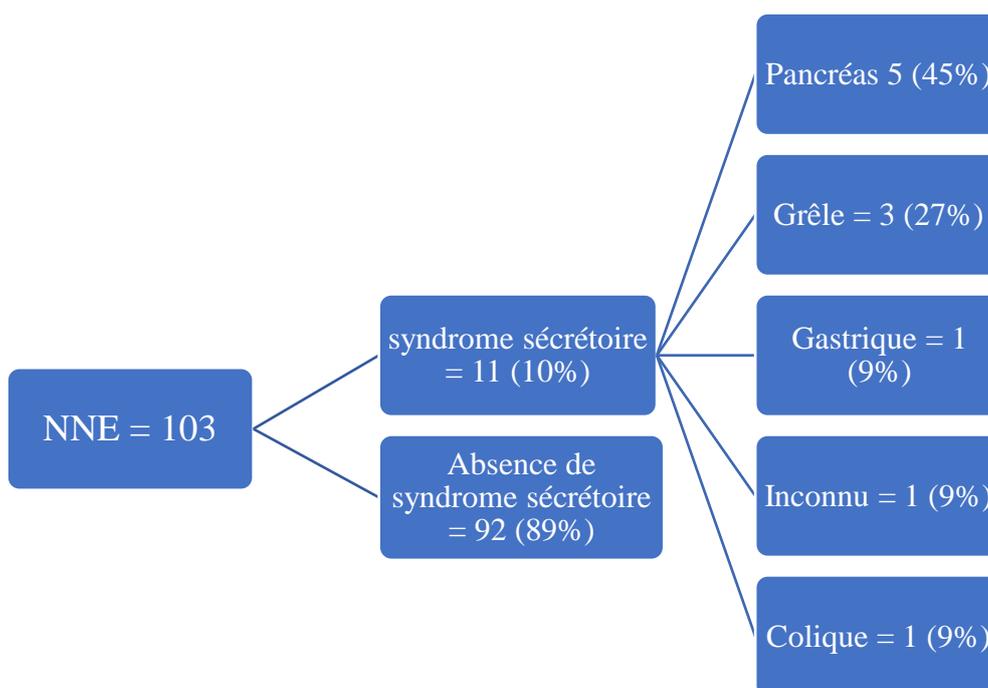
**Tableau 2 : Caractéristiques des NNE au diagnostic**

<b>Caractéristiques NNE (n=103)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Type histologique</b>	
Bien différencié	85 (83)
Peu différencié	18 (17)
<b>Stade au diagnostic</b>	
Métastatique	56 (54)
Ganglionnaires régionales	7 (7)
À distance	49 (48)
Localisée	47 (46)
<b>Fonctionnelles</b>	
Oui	11 (10)
Non	92 (89)
<b>Sites primitifs</b>	
Gastrique	10 (10)
Grêle (duodéno-jéjuno-illéale)	21 (20)
Colo-rectal	16 (15)
Pancréas	25 (24)
Appendice	5 (5)
Pulmonaire	3 (3)
Ovaires	3 (3)
Autres	11 (11)
Inconnus	9 (9)
<b>Sites de localisations secondaires</b>	
Ganglions (locorégionaux)	43 (42)
Foie	47 (46)
Os	13 (13)
Péritoine	8 (8)
Poumon	9 (9)
Autres	11 (11)
<b>Maladie évolutive</b>	
NNE avec progression tumorale	32 (31)



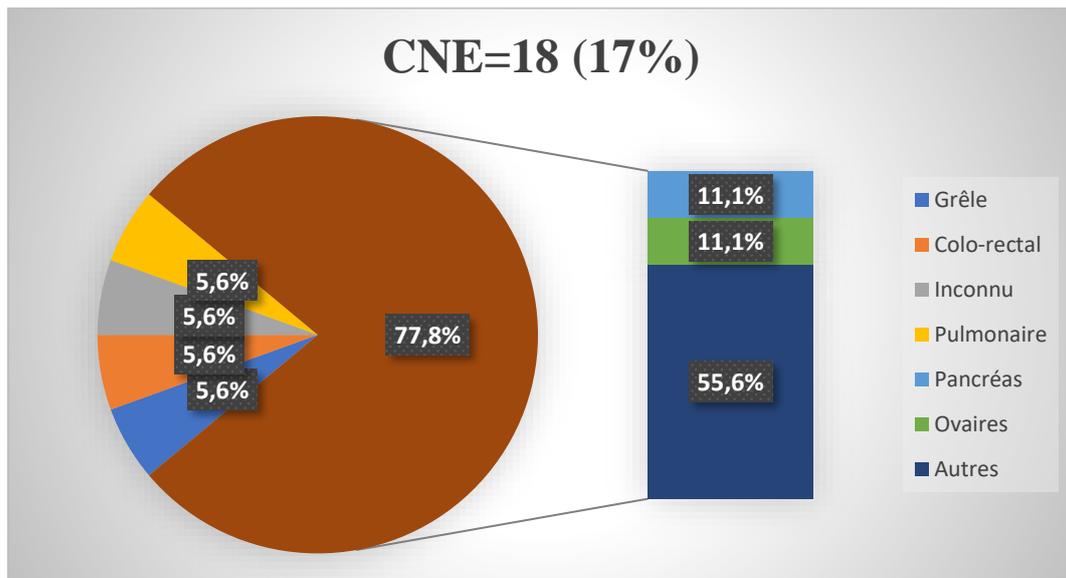
**Figure 2 : Grade histologique des NNE bien différenciées**

Parmi les TNE, 62% étaient de grade histologique 1 dont les plus fréquentes étaient les TNE grêliques (20%), pancréatiques (15%) et gastriques (8%). On avait 26% des TNE de grade 2 et 12% de grade 3, de localisation préférentielle au niveau du pancréas (figure 2).



**Figure 3 : localisation des NNE fonctionnelles**

Seuls 13% des NNE étaient responsables d'un syndrome d'hypersécrétion (*figure 3*). Les sites primitifs concernaient principalement le pancréas (5 soit 45% des NNE fonctionnelles) et le grêle plus précisément l'iléon (3 soit 27% des NNE fonctionnelles). Parmi les 5 NNE fonctionnelles du pancréas, il y avait 3 insulinomes, 1 gastrinome et 1 syndrome de cushing. On retrouvait 4 NNE responsables d'un syndrome carcinoïde (3 NNE grêliques et 1 NNE de primitif est inconnu), dont 2 cardiopathies carcinoïdes.



***Figure 4 : Site tumoral du primitif des CNE***

\*Autres : 5 CNE de la vésicule biliaire, 3 CNE du col utérin, 1 CNE de l'œsophage et 1 CNE cutané.

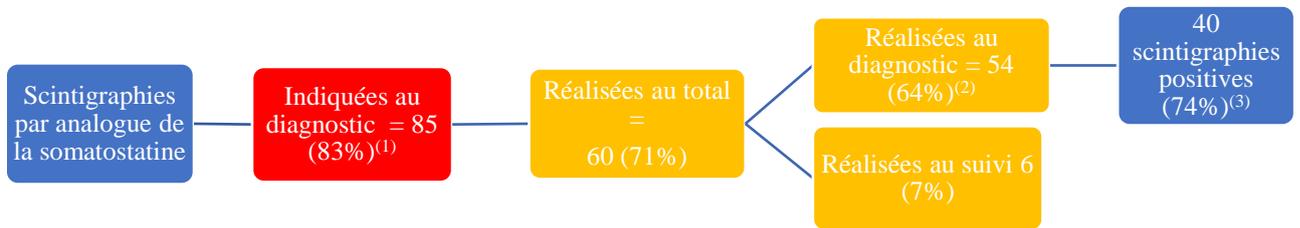
Au total, il y avait 18 carcinomes neuroendocrines, qui représentaient 17% de l'ensemble des néoplasies incluses (*figure 4*). Les primitifs les plus fréquents étaient localisés au niveau de la vésicule biliaire et du col utérin (« autres » sur le diagramme).

## **b) Bilan d'extension au diagnostic et au cours du suivi**

Tous les patients ont bénéficié d'une imagerie conventionnelle par TDM TAP au minimum, complétée dans certains cas par des IRM hépatiques et/ou cérébrales et/ou osseuses.

### **1- Imagerie par scintigraphie par analogue de la somatostatine**

La scintigraphie par analogue de la somatostatine (Octreoscan® ou TEKTROTYD®) était indiquée pour les 85 TNE bien différenciées **au diagnostic** soit pour 83 % des NNE incluses dans l'étude (*figure 5*).



**Figure 5 : Proportion de scintigraphies par analogue de la somatostatine indiquées et réalisées au diagnostic**

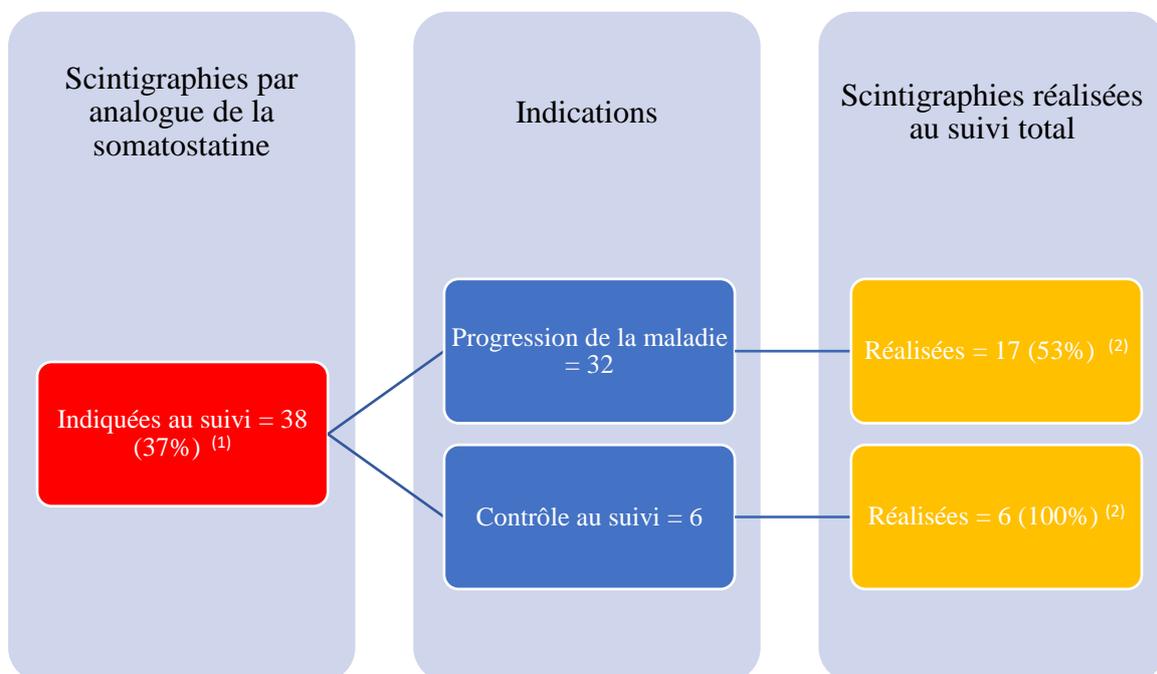
<sup>(1)</sup> Pourcentage de scintigraphies indiquées par rapport au nombre total de patients inclus

<sup>(2)</sup> Pourcentage de scintigraphies réalisées proportionnellement aux indications

<sup>(3)</sup> Pourcentage de scintigraphies positives proportionnellement à celles réalisées.

Au total, 60 scintigraphies par analogue de la somatostatine ont été réalisées sur les 85 scintigraphies indiquées au diagnostic soit un taux proportionnel aux indications de 71% (figure 5). Notons que 6 scintigraphies n’ont pas été réalisé au diagnostic mais tardivement, pour des raisons logistiques, lors du suivi pour compléter le bilan d’extension initial.

La majorité des scintigraphies réalisées, 40/54 (74%), étaient positives au diagnostic.



**Figure 6 : Proportion de scintigraphies par analogue de la somatostatine indiquées et réalisées durant le suivi**

<sup>(1)</sup> Pourcentage de scintigraphies indiquées par rapport au nombre total de patients inclus

<sup>(2)</sup> Pourcentage de scintigraphies réalisées proportionnellement aux indications

La moitié des scintigraphies indiquées au suivi dans le cadre de la progression de la maladie ont été réalisées : 17/32 (53%) (*figure 6*).

En revanche toutes les scintigraphies positives au bilan initial des TNE ont été contrôlées après prise en charge chirurgicale.

## 2- Imagerie métabolique par TEP

### a- TEP <sup>68</sup>GALIUM-DOTA

Seule 1 TEP au <sup>68</sup>GALIUM-DOTA a été réalisée au diagnostic parmi les 85 indications de TEP, chez un patient transféré à BORDEAUX pour compléter son bilan d'imagerie.

Lors du suivi, 4 TEP au <sup>68</sup>GALIUM-DOTA supplémentaires ont été réalisées avant un traitement par RIV au <sup>177</sup>Lu-octreotate, parmi les 10 patients pour lesquels ce traitement avait été proposé en RCP (tableau 3).

Concernant les **besoins annuels**, nous avons pris en comptes les 85 indications théoriques de TEP au <sup>68</sup>GALIUM-DOTA au diagnostic et les indications théoriques de RIV au <sup>177</sup>Lu-octreotate.

**Au total environ 21 TEP au <sup>68</sup>GALIUM-DOTA par an auraient été nécessaires.**

**Tableau 3 : proportion de TEP au <sup>68</sup>GALIUM-DOTA indiquée et réalisée au diagnostic et au cours du suivi des TNE**

TEP au <sup>68</sup> GALIUM-DOTA	Diagnostic = n (%)	Indication traitement par RIV
Indiquée (1)	85 (83)	10 (10)
Réalisée	1 (1)	4 (40)

<sup>(1)</sup> Pourcentage de TEP au <sup>68</sup>GALIUM-DOTA indiquées par rapport au nombre total de patients inclus

<sup>(2)</sup> Pourcentage de TEP au <sup>68</sup>GALIUM-DOTA par rapport au nombre de TEP au <sup>68</sup>GALIUM-DOTA indiquées

### b- TEP-FDG

Les TEP au 18-FDG étaient indiquées pour plus de la moitié des NNE au diagnostic (*tableau 4*).

Seulement 10 (17%) ont été réalisées au diagnostic sur les 59 TEP indiquées. Lors du suivi 23% des TEP ont été réalisées.

Notons que 2 patients ont refusé de réaliser cet examen au diagnostic et 2 autres patients qui n'ont pas pu le réaliser au vu d'un mauvais état général (OMS 3).

Pour les 18 CNE, les TEP au 18-FDG avaient été demandées pour la majorité des patients mais aucune n'avait été réalisée au diagnostic et seulement 2 durant leur suivi.

**Tableau 4 : proportion de TEP FDG indiqué et réalisé au diagnostic et au cours du suivi.**

TEP au 18-FDG	Diagnostic = n (%)	Suivi n (%)
Indiquée <sup>(1)</sup>	59 (57)	35 (34)
Réalisé <sup>(2)</sup>	10 (17)	8 (23)

<sup>(1)</sup> Pourcentage de TEP au 18-FDG indiquées par rapport au nombre total de patients inclus

<sup>(2)</sup> Pourcentage de TEP au 18-FDG réalisées par rapport au nombre de TEP au 18-FDG indiquées

### c- TEP-F-DOPA

Les indications des TEP-F-DOPA étaient minoritaires par rapport aux autres TEP (32 soit 31%), (tableau 5).

Seulement 4/32 (13%) des TEP au F-DOPA ont été réalisées au diagnostic, dont 1 en remplacement d'un TEP au 18-FDG et 1 en remplacement d'une TEP au <sup>68</sup>GALIUM-DOTA.

**Tableau 5 : proportion de TEP F-DOPA indiquée et réalisée au diagnostic et au cours du suivi.**

TEP au F-DOPA	Diagnostic = n (%)
Indiquée <sup>(1)</sup>	32 (31)
Réalisée <sup>(2)</sup>	4 (13)

<sup>(1)</sup> Pourcentage de TEP F-DOPA indiquées par rapport au nombre total de patients inclus

<sup>(2)</sup> Pourcentage de TEP au F-DOPA réalisées par rapport au nombre de TEP au F-DOPA indiquées

**Ainsi les besoins annuels en TEP au 18-FDG serait d'environ 21 par an (94 indications au total sur 4,5ans), et celle au F-DOPA de 7 par an (32 indications au total sur 4,5ans).**

**Tableau 6 : Proportion totale des indications et réalisations des TEP sur la durée de l'étude**

TEP	Total des indications <sup>(1)</sup> = n(%)	Total des TEP réalisées <sup>(2)</sup> = n(%)
GALIUM-DOTA	95 (92)	5 (5)
FDG	94 (91)	18 (19)
F-DOPA	32 (31)	4 (13)
<b>TOTAL</b>	<b>221</b>	<b>27 (12)</b>

<sup>(1)</sup> Pourcentage total des indications de TEP (au diagnostic et au suivi) par rapport au nombre total de patients inclus

<sup>(2)</sup> Pourcentage total des TEP réalisées (au diagnostic et au suivi) par rapport au nombre total de TEP indiquées (par catégorie)

**Les besoins totaux en TEP (toutes confondues) sont de 41 par an (221 indications sur 4,5 ans).**

### c) Traitements

Les principaux traitements réalisés étaient la chirurgie du primitif (66%), la chimiothérapie (33%) et les analogues de la somatostatine de longue durée d'action (32%) (tableau 7).

**Tableau 7 : Catégories de traitement réalisé durant la prise en charge des NNE <sup>(1)</sup>**

Traitements réalisés	n (%)
<b>Locorégionaux</b>	
Chirurgie	
Du primitif	68 (66)
Des métastases	18 (17)
Radiologie interventionnelle	7 (7)
Radiothérapie	6 (6)
<b>Systémiques</b>	
Analogues de la somatostatine <sup>(2)</sup>	33 (32)
Chimiothérapies	34 (33)
Thérapies ciblées	7 (7)

<sup>(1)</sup> N'était pas inclus les indications de traitement par RIV au <sup>177</sup>Lu-octéotate

<sup>(2)</sup> longue durée d'action (lanréotide et octréotide)

Le traitement par radiothérapie interne vectorisée par <sup>177</sup>Lutécium oxodotrétotide avait été proposée RCP chez 10 patients dont 3 étaient porteurs d'une TNE de localisation inconnue, 3 avec une TNE du grêle, 2 avec une TNE du rectum et 2 avec une TNE du pancréas (tableau 8). Tous étaient métastatiques, et 4 d'entre eux présentaient un syndrome sécrétoire.

Seulement 4 patients (soit 40%) ont finalement bénéficié d'un traitement par RIV au <sup>177</sup>Lutécium oxodotrétotide.

Parmi les 6 autres patients, 1 patient a refusé les soins actifs au profit de soins palliatifs, 1 patient avait bénéficié d'une chimiothérapie qui s'est avérée efficace, 2 patients avaient reçu un traitement par analogue de la somatostatine permettant une stabilisation de la maladie, 1 patient n'avait pas pu bénéficier d'une TEP au <sup>68</sup>GALIUM-DOTA en raison de l'apparition d'un syndrome sécrétoire invalidant. Enfin 1 patient restait encore dans l'attente du traitement par RIV par <sup>177</sup>Lutécium oxodotrétotide.

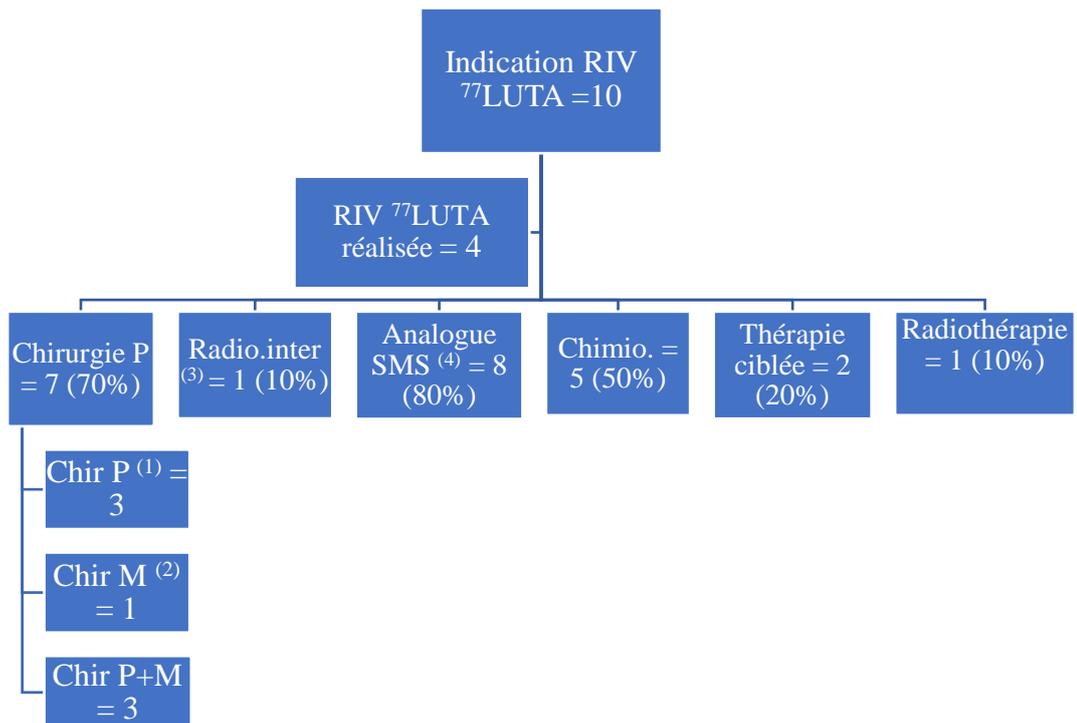
**Au total, les besoins annuels en théranostique (RIV au <sup>177</sup>Lutécium oxodotrétotide) sont évalués entre 2 et 3 par an (10 indications au total sur 4,5ans).**

**Tableau 8 : Traitements par RIV <sup>177</sup>-LUTA<sup>(1)</sup> réalisés proportionnellement aux indications**

Traitement par RIV <sup>177</sup> -LUTA <sup>(1)</sup>	n (%)
Indiqué en RCP	10 (10)
Réalisée	4 (40)

<sup>(1)</sup>Radiothérapie interne vectorisée (RIV) par <sup>177</sup>Lutécium oxodotrétotide

Les patients pour lesquels un traitement par RIV au <sup>177</sup>Lu-octreotate avait été proposé, 80% étaient traités par analogue de la somatostatine, 70% avait eu une chirurgie initiale que ce soit du site primitif et/ou des localisations secondaires, et 50% des patients avaient été traités par chimiothérapie (*figure 7*).



**Figure 7 : Traitements réalisés avant proposition de la RIV au <sup>177</sup>Lu-octreotate.**

(1) Chirurgie du site primitif, (2) Chirurgie des localisations secondaires, (3) Radiothérapie interventionnelle, (4) Traitement par analogue de la somatostatine à longue durée d'action

## VIII- DISCUSSION

Notre travail, réalisé chez les patients suivis au CHU de Martinique entre 2017 et 2022, dans le cadre du réseau RENATEN-ENDOCAN Nouvelle Aquitaine-DOM TOM, illustre que moins d'un quart des examens TEP indiqués dans leur prise en charge, et moins de la moitié des traitements par RIV ont pu être réalisés.

### a) Interprétation des résultats

#### **Les besoins annuels en TEP**

**Concernant la TEP au 18-FDG**, le positionnement que nous avons défini dans notre étude pour la caractérisation métabolique des NNE est en accord avec les recommandations actuelles. En effet, elle confère une précision diagnostique élevée pour identifier la progression de la maladie (25), et une valeur pronostic péjorative quand bien même la scintigraphie aux analogues de la somatostatine ou la TEP au <sup>68</sup>GALIUM-DOTA étaient positifs. Elle permet ainsi de cibler les patients qui requièrent un traitement plus agressif (26).

Sur les 94 TEP au 18-FDG qui étaient indiquées durant les 4,5 ans étudiés, seules 18 ont été réalisées (soit 19%). Elles ont été réalisées plus souvent pendant la phase de suivi (23%), que durant la phase de diagnostic (17%). Bien qu'une faible proportion des besoins ait pu être couverts, cela semble mieux comparativement aux 5% des TEP-GALIUM DOTA et aux 13% des TEP-F-DOPA réalisés.

D'une part, l'absence d'imagerie TEP dans notre département insulaire explique en grande partie la sous-utilisation de ces examens. D'autre part, les patients ciblés ici étaient souvent en progression ou présentaient des CNE agressifs pour lesquels un traitement ne devait pas être retardé. Toutefois, l'existence du Centre d'Imagerie Nucléaire de la Guadeloupe (CIMGUA), a permis d'organiser plus souvent cette évaluation que celles réalisées en France Hexagonale.

Notre travail a donc permis d'estimer un besoin de **21 examens TEP-18-FDG** par an pour la prise en charge des NNE.

Dans notre étude, 32 **TEP F-DOPA** étaient indiquées et 4 ont été réalisées (13%). Ainsi, nous montrons que l'estimation de nos besoins étaient de **7 examens par an**. Le recours à cette évaluation était minoritaire par rapport aux autres imageries TEP, car limitée essentiellement aux TNE du grêle ou de localisation inconnue au stade métastatique. Actuellement, son

indication reste discutée en RCP, au cas par cas, en fonction des habitudes et de la disponibilité de cette TEP de chaque centre.

En effet, dans la littérature, la place de la TEP F-DOPA dans le bilan des NNE est encore discutée. Selon le TNCD (5), la TEP F-DOPA possède une sensibilité diagnostique supérieure à celle de l'imagerie morphologique (27) et à la scintigraphie aux analogues de la somatostatine pour les TNE digestives bien différenciées (28). Elle peut être réalisée dans le cadre du bilan d'imagerie initial des TNE de l'intestin grêle, en postopératoire en cas de suspicion de maladie résiduelle ou récidivante (29), lorsqu'un bilan d'extension précis est indispensable (30), ou pour les TNE du grêle bien différenciées après recommandation RCP (31).

Cependant, elle a été peu comparée au TEP au <sup>68</sup>GALIUM-DOTA. Certaines données montraient que la TEP au <sup>68</sup>GALIUM-DOTA présentait une meilleure sensibilité pour la détection des TNE gastro-entéro-pancréatiques et pulmonaires, pour la localisation du site primitif ou des métastases, que la F-DOPA (32). D'autres données montraient que la TEP F-DOPA devrait être utilisée chez les patients atteints de TNE si la TEP au <sup>68</sup>GALIUM-DOTA était négative et si le taux de sérotonine plasmatique était élevée (33).

Concernant les TNE du grêle, une étude française de 2021 comparait la performance diagnostic des TEP <sup>68</sup>GALIUM-DOTA par rapport aux TEP F-DOPA chez 41 patients porteurs d'une TNE iléale (34). Les résultats de cette étude validaient la non-infériorité de la TEP F-DOPA comparée à la TEP <sup>68</sup>GALIUM-DOTA pour la détection des métastases de TNE iléales. L'étude montrait également que la TEP F-DOPA détectait significativement plus de métastases dans le foie, le péritoine, les ganglions lymphatiques abdominaux et supra-diaphragmatiques, et avait un taux de détection globale des lésions supérieure à la TEP <sup>68</sup>GALIUM-DOTA (96% vs 80%). Une méta-analyse de 6 études dont 2 études françaises publiée en 2021, avait inclus un total de 112 patients (35). Bien que les deux types de TEP étaient des méthodes diagnostiques fiables, l'étude retrouvait une différence significative en faveur de la TEP F-DOPA comparée à la TEP au <sup>68</sup>GALIUM-DOTA pour la détection des TNE iléales et de leurs métastases.

Ces études semblent rejoindre les recommandations actuelles. Les indications de TEP F-DOPA sont donc limitées aux TNE du grêle, en première intention, et peuvent être complétées par une TEP <sup>68</sup>GALIUM-DOTA si un traitement par RIV est envisagé. Néanmoins, d'autres études comparatives, homogènes et avec un effectif plus conséquent seraient nécessaires afin de mieux définir la place de la TEP F-DOPA dans le bilan des NNE.

Pour les **TEP au <sup>68</sup>GALIUM-DOTA**, elles étaient indiquées pour l'ensemble des TNE de notre étude au diagnostic, et avant les traitements par RIV <sup>177</sup>Lutécium oxodotrétotide. Ainsi sur un total de 95 indications, seulement 5% ont été réalisées, nettement moins que les autres TEP. Elles étaient réalisées principalement avant traitement par RIV, au cours du suivi, en France hexagonale, ce qui explique en partie ce faible taux. Nous avons estimé un besoin de **21 TEP au <sup>68</sup>GALIUM-DOTA par an** sur notre territoire.

Ces besoins sont probablement sous-estimés en regard de l'évolution des recommandations en particulier pour le suivi des patients. En effet, dans notre travail, nous avons retenu l'indication d'une TEP au <sup>68</sup>GALIUM-DOTA durant le suivi, que dans la perspective d'une RIV. Or cet examen tend à supplanter la scintigraphie aux analogues de la somatostatine (au diagnostic mais aussi en cas de progression de la maladie et au suivi) selon les recommandations nationales du TNCD (5) et européennes de l'ENETS (36). Il est légitime de se demander si la meilleure sensibilité de la TEP au <sup>68</sup>GALIUM-DOTA, par rapport à la Scintigraphie aux analogues de la somatostatine, en particulier pour les micro-métastases, a un réel impact sur la thérapeutique. Une étude publiée en 2021 (37), démontrait que la TEP au <sup>68</sup>GALIUM-DOTA était plus sensible que la scintigraphie aux analogues de la somatostatine pour détecter les lésions métastatiques des TNE. Elle démontrait également qu'il y avait eu une reclassification du stade tumoral et par conséquent une modification de la stratégie thérapeutique chez 12,2% patients. Néanmoins, l'absence de consensus national pour la réalisation systématique d'une imagerie régulière par TEP au <sup>68</sup>GALIUM-DOTA dans le suivi des NNE (fréquence, durée totale) (5), ne nous a pas permis d'évaluer nos besoins pour la surveillance des patients. On ne peut que supposer qu'ils soient au moins égaux à ceux de la scintigraphie aux analogues de la somatostatine ajoutés aux indications de RIV pendant la période de l'étude. Les besoins globaux seraient alors de **30 TEP au <sup>68</sup>GALIUM-DOTA par an au minimum**, pour la prise en charge globale des NNE (résultats non présentés dans l'étude). Par ailleurs, les indications de traitement RIV au <sup>177</sup>Lutécium oxodotrétotide ont été récemment étendues à d'autres NNE, avec la nécessité d'une évaluation par TEP au <sup>68</sup>GALIUM-DOTA pré-thérapeutique (38). Nous pouvons donc conclure que les besoins annuels de notre territoire en TEP <sup>68</sup>GALIUM-DOTA seraient plus importants que ceux présentés dans notre étude.

### **Besoins annuels en théranostique**

Concernant la **théranostique**, rappelons que le traitement par RIV au <sup>177</sup>Lutécium oxodotrétotide est une option thérapeutique favorable pour les NNE intestinales de grade 1 ou

2, en progression, métastatiques, non résecables et présente peu d'effets secondaires graves (22)(23). Elle n'est autorisée en France que depuis 2018 (24).

Nous avons comptabilisé un total de 10 indications de RIV pour l'ensemble des TNE suivies au CHU de Martinique, entre 2017 et 2022. Elles restaient donc peu nombreuses. Ces chiffres peuvent s'expliquer par la publication, au cours de la période étudiée, de son autorisation d'utilisation. D'autre part, notre insularité était encore une fois une variable limitante car la RIV n'était réalisée qu'en France hexagonale. Par conséquent, elle n'était pas proposée à tous les patients théoriquement éligibles (moyen financier, entourage familial en Martinique, difficulté pour s'arrêter de travailler pendant une longue période, uniquement deux villes de rattachement Paris et Bordeaux...). Nous pouvons penser que ce traitement serait plus aisément et fréquemment proposé en RCP s'il devenait accessible localement. En dépit de ces inconvénients, 40% des traitements par RIV ont pu être réalisés durant la période de l'étude.

D'autre part, ce traitement n'est plus limité aux NNE de l'intestin moyen depuis le communiqué de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé de **juillet 2022**. Il établit un cadre de prescription compassionnelle pour la Lutathera® (<sup>177</sup>Lutécium oxodotréotide)(38). Ainsi la RIV est désormais éligible à titre compassionnelle pour les tumeurs neuroendocrines bronchiques et thymiques métastatiques ou localement avancées, inopérables, progressives ou de forme sécrétante, non contrôlée, et exprimant les récepteurs de la somatostatine sur l'imagerie TEP. Elle est également accessible pour les TNE de primitif inconnu, ne correspondant pas à l'indication initiale d'autorisation de mise sur le marché, à savoir les tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE GEP), métastatique ou localement avancée inopérable, progressive ou de forme sécrétante non contrôlée, exprimant les récepteurs de la somatostatine sur l'imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine, en relation avec les résultats de la TEP au FDG et à la FDOPA et sur proposition de la RCP nationale RENATEN(38).

De plus, des études se poursuivent afin d'étendre les indications de RIV aux NNE de grade 3, de comparer son efficacité aux thérapies ciblées comme l'Everolimus (*COMETE*, *NETTER-2*), ou encore d'étudier la radio-embolisation par <sup>177</sup>Lutécium oxodotréotide.

Les besoins en théranostique ont donc été évalués entre **2 et 3 par an** dans notre étude, cependant au regard de l'évolution récente des recommandations, et des futurs protocoles de recherche, ils seront plus importants au cours des prochaines années, en Martinique.

## **Couverture des besoins en scintigraphies aux analogues de la somatostatine**

**Parmi les objectifs secondaires de l'étude**, nous avons montré que les besoins en scintigraphie par analogue de la somatostatine étaient bien mieux couverts en raison d'une accessibilité directe sur notre territoire. Sur les 95 indications au diagnostic, 71% des scintigraphies ont été réalisées. Il nous est difficile d'atteindre un taux de 100% pour des raisons inévitables aux TNE. En effet, elles peuvent être découvertes après une chirurgie en urgence, en particulier si pour les NNE grêlique, avec un diagnostic confirmé à postériori après relecture de l'anatomo-pathologie. Par ailleurs, l'errance diagnostic est fréquente pour ces pathologies, devant une symptomatologie non spécifique. Enfin, les délais d'obtention des examens par scintigraphie sont parfois long. Ils ne relèvent pas d'un caractère urgent devant l'évolution lente de la plupart des TNE. Au cours du suivi, les besoins étaient également mieux couverts par rapport aux TEP, avec 53% de scintigraphies réalisées en cas de progression et 100% des contrôles post opératoires effectués. C'est la preuve qu'une accessibilité locale des examens permet une meilleure couverture des besoins en imagerie métabolique dans la prise en charge des NNE en Martinique.

## **Caractéristiques épidémiologiques des NNE**

Les NNE incluses dans l'étude, étaient localisées préférentiellement au niveau du pancréas (24%) et de l'intestin grêle (21%). Cela rejoint les données nationales et internationales. L'étude américaine publiée en 2021 (39) réalisait un état des lieux sur l'incidence, la prévalence et l'épidémiologie des TNE GEP à partir des registres nationaux de plusieurs pays (États unis, Canada, Chine, pays d'Europe comme l'Espagne et la Norvège). Cette étude montrait que les TNE les plus répandues en Europe étaient au niveau du grêle et du pancréas, aux USA au niveau du grêle et du rectum, en Asie au niveau du rectum et du pancréas. Néanmoins l'hétérogénéité de ce registre, rendait difficile de tirer des conclusions uniformes sur l'épidémiologie des NNE à l'échelle internationale.

Au niveau national, il y a très peu d'études épidémiologiques des NNE. Deux études françaises publiées en 2004 (40) et en 2020 (41), montraient que les sites primitifs des NNE étaient principalement au niveau du pancréas et de l'intestin grêle, et pour la majorité de grade 1.

Parmi l'ensemble des NNE de l'étude, 85% étaient bien différenciées, la moitié étaient des TNE de grade 1 et diagnostiquées pour 54% d'entre elles à un stade avancé. Ces résultats sont

similaires aux données d'une des rares études françaises, publiée en 2013, qui comparait les caractéristiques épidémiologiques des NNE dans différents pays d'Europe (42).

Les métastases étaient préférentiellement au niveau hépatique. Bien que l'épidémiologie des métastases dans les NNE est encore peu connue, une étude suédoise (43), montraient une nette préférence des TNE pour métastaser au foie (82 % des patients présentant des métastases), en particulier lorsque le primitif était localisé au niveau du grêle.

Ainsi notre travail est en adéquation avec les données épidémiologiques des NNE de la littérature nationale et internationale.

Les CNE représentaient 17% des NNE, elles étaient donc minoritaires. Notons que le recrutement de l'étude se déroulait entre 2017 et 2022. Hors le système de classification le plus récent de l'OMS date de 2019 avec l'introduction des TNE de grade 3 qui auparavant était considérées comme des CNE (10). La probabilité d'erreur de classification, ou l'absence de reclassification des NNE à partir de 2019, a pu engendrer une surestimation des CNE au CHU de Martinique. La notion de « MiNEM », NEE mixtes avec un contingent neuroendocrine et non neuroendocrine distinct, a également été introduite en 2019. Certaines NNE « MiNEM », ont donc pu être manqué au recrutement.

Enfin, le schéma de notre étude ne permettait pas de calculer l'incidence annuelle des NNE sur le territoire Martiniquais. Aux États-Unis, une récente exploration de la base de données *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)* (4), a permis de mettre en évidence un taux d'incidence ajusté selon l'âge multiplié par 6,4 entre 1973 et 2012. On retrouvait un changement plus important dans les taux d'incidence des TNE rectales et les TNE de l'intestin grêle, où les taux d'incidence ont augmenté de 0,95 cas pour 100 000 et de 0,7 cas pour 100 000, de 1973 à 2007. En Europe, l'incidence des TNE-GEP a également augmenté et se situe entre 1,33 et 2,33/100 000 habitants; cependant, les données proviennent pour la plupart d'études rétrospectives (44). Une seule étude rétrospective a été menée sur notre territoire entre 2008 et 2012 par le DR ZABULON, sur l'épidémiologie des TNE digestive en Martinique. Leur incidence avait été évaluée à 1,50/100 000 chez les femmes et 1,34/100 000 chez les hommes. Les données sur la prise en charge des TNE étaient similaires à celle de notre étude avec la chirurgie comme traitement de première intention (62,8%) puis les analogues de la Somatostatine (34,9%) et enfin la chimiothérapie (30,2%).

Il serait donc intéressant d'évaluer si l'incidence et la prévalence des NNE en Martinique augmente avec l'accessibilité locale future au TEP. Ainsi que l'incidence des localisations métastatiques et leur impact sur la stratégie thérapeutique.

D'autre part, devant le manque de données récentes dans la littérature sur l'épidémiologie des NNE au niveau nationale et régionale, il serait intéressant de mener une étude comparative entre la Martinique et la France hexagonale. On pourrait également comparer les traitements utilisés dans ces régions ainsi que le taux de survie associées des NNE en particulier depuis l'utilisation de la RIV.

#### b) Forces et limites de l'étude

Notre étude était rétrospective via les dossiers RCP enregistrés au CHU de Martinique. Le principal biais potentiel était le biais de mesure concernant la variable indication des TEP : elle n'était pas nécessairement précisée dans le compte-rendu de la RCP, du fait de l'absence de l'examen dans notre territoire ; notre centre était donc laissé libre de réaliser ou pas l'examen, sauf dans certains cas où l'indication était mentionnée car déterminante. Nous avons retenu l'indication des TEP à partir des connaissances et des recommandations actuelles de 2022, qui n'étaient en vigueur au début du recrutement des patients en 2017 (indications élargies pour les TEP au GALIUM et pour la RIV par exemple). C'était une étude non exhaustive avec une partie de la population martiniquaise, non suivie au CHU de Martinique, manquante dans les données. On peut penser que les NNE de l'étude étaient suivies au CHU car elles étaient plus à risque de progression par leur grade ou la présence de métastases. Cela constitue un potentiel biais de recrutement. Il est également important de contextualiser ces résultats dont une partie a été recueilli durant la pandémie du COVID de 2019 à 2022, avec les restrictions sanitaires y compris de déplacement. Cela a considérablement retardé la prise en charge des NNE en particulier pour les examens par TEP et la RIV qui ne pouvaient être réalisés qu'en dehors de notre territoire.

Néanmoins, la force de cette étude réside dans le choix d'un sujet peu étudié dans la littérature et jamais encore étudié localement. Elle est en adéquation avec le projet du CHU de Martinique avec l'arrivée d'un nouveau centre de médecine nucléaire et par conséquent de la future accessibilité aux imageries métabolique par TEP et à la RIV. Elle était constituée d'un effectif comparable aux études nationales et internationales de la littérature, qui peut être mis en corrélation avec une faible prévalence de cette pathologie dans la population générale car

considérée comme maladie rare. Elle s'appuie sur un réseau national robuste, avec un centre de compétence existant depuis déjà une décennie (2009). Cela permet d'avoir du recul sur la prise en charge des NNE, qui était standardisée et homogène. Ce réseau reste facile d'accès permettant de faire une revue des pratiques médicales passées et actuelles et leur mise à jour en continue.

## **CONCLUSION**

Notre étude permettait d'estimer les besoins annuels en imagerie métabolique par TEP et en théranostique par RIV au <sup>177</sup>Lutécium oxodotrétotide, dans la prise en charge des NNE au CHU de Martinique entre 2017 et 2022. Elle s'inscrit dans le projet du CHU de Martinique avec la création d'un nouveau centre de médecine nucléaire en accord avec les avancées médicales des moyens diagnostiques et thérapeutiques des NNE. Nous avons démontré que moins d'un quart des indications de TEP avait pu être réalisées. Les besoins annuels étaient similaires pour la TEP-18-FDG et la TEP au <sup>68</sup>GALIUM-DOTA, soit d'environ 21 TEP par an. Cependant les besoins en TEP <sup>68</sup>GALIUM-DOTA étaient probablement sous-estimés dans l'étude car ils n'ont pas pu être évalué pour le suivi des patients en dehors des indications de RIV. Les besoins en TEP F-DOPA étaient moins importants devant les indications retreintes aux NNE du grêle et de primitif inconnu. Les traitements par RIV ont été indiqué pour un petit nombre de patients, dont 40% ont pu être réalisés. Les besoins annuels étaient sous évalués en regard des récentes autorisations d'utilisation de la RIV, élargies à un plus grand nombre de NNE.

Ainsi, notre étude estimait les besoins minimums en imagerie TEP et en théranostique pour la prise en charge des NNE, qui seront probablement bien plus conséquents dès qu'ils seront accessibles sur notre territoire. Il serait souhaitable d'étudier plus en détails l'épidémiologie des NNE de notre territoire, de leurs localisations métastatiques, puis d'évaluer si l'accessibilité aux TEP localement a un impact sur leur incidence et leur pronostic. De même pour l'accessibilité locale au traitement par RIV et l'impact sur la survie des patients atteints d'une NNE en Martinique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. de Herder WW, Rehfeld JF, Kidd M, Modlin IM. A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. janv 2016 [cité 9 août 2022];30(1):3-17. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521690X15001001>
2. Neuroendocrine tumor epidemiology [Internet]. [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cncr.23883>
3. Hallet J, Law CHL, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes: *Neuroendocrine Tumor Epidemiology*. *Cancer* [Internet]. 15 févr 2015 [cité 21 août 2022];121(4):589-97. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.29099>
4. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol* [Internet]. oct 2017 [cité 10 août 2022];3(10):1335-42. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5824320/>
5. de Mestier L, Lepage C, Baudin E, Coriat R, Courbon F, Couvelard A, et al. Digestive Neuroendocrine Neoplasms (NEN): French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, GTE, RENATEN, TENPATH, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis* [Internet]. mai 2020 [cité 9 juin 2022];52(5):473-92. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1590865820300797>
6. Baudin E. Gastroenteropancreatic endocrine tumors: clinical characterization before therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* [Internet]. mars 2007 [cité 21 août 2022];3(3):228-39. Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/ncpendmet0425>
7. Reubi JC, Waser B. Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. mai 2003 [cité 9 août 2022];30(5):781-93. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-003-1184-3>
8. Rindi G, Petrone G, Inzani F. The 2010 WHO Classification of Digestive Neuroendocrine Neoplasms: a Critical Appraisal four years after Its Introduction. *Endocr Pathol* [Internet]. juin 2014 [cité 10 août 2022];25(2):186-92. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s12022-014-9313-z>
9. Ito T, Masui T, Komoto I, Doi R, Osamura RY, Sakurai A, et al. JNETS clinical practice guidelines for gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: diagnosis, treatment, and follow-up: a synopsis. *J Gastroenterol* [Internet]. 2021 [cité 21 août 2022];56(11):1033-44. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8531106/>
10. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* [Internet]. janv 2020 [cité 2 sept 2022];76(2):182-8. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/his.13975>
11. Körner M. Specific biology of neuroendocrine tumors: Peptide receptors as molecular targets. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. janv 2016 [cité 9 août 2022];30(1):19-31. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521690X16000026>
12. Deroose CM, Hindié E, Kebebew E, Goichot B, Pacak K, Taïeb D, et al. Molecular

- Imaging of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Current Status and Future Directions. *J Nucl Med* [Internet]. déc 2016 [cité 9 août 2022];57(12):1949-56. Disponible sur: <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.116.179234>
13. Nicolas L, Leclerc P, Guilloteau D, Lebtahi R. Médicaments radiopharmaceutiques : du diagnostic au théranostique des tumeurs neuroendocrines. *Médecine Nucl* [Internet]. mai 2021 [cité 15 juin 2022];45(3):127-34. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092812582100019X>
14. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine and Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2017 [cité 21 août 2022];105(3):212-44. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/471879>
15. Montravers F, Kerrou K, Nataf V, Huchet V, Lotz JP, Ruszniewski P, et al. Impact of Fluorodihydroxyphenylalanine-(18F) Positron Emission Tomography on Management of Adult Patients with Documented or Occult Digestive Endocrine Tumors. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1 avr 2009 [cité 21 août 2022];94(4):1295-301. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jcem/article/94/4/1295/2596460>
16. Imperiale A, Rust E, Gabriel S, Detour J, Goichot B, Duclos B, et al. 18F-Fluorodihydroxyphenylalanine PET/CT in Patients with Neuroendocrine Tumors of Unknown Origin: Relation to Tumor Origin and Differentiation. *J Nucl Med* [Internet]. 1 mars 2014 [cité 21 août 2022];55(3):367-72. Disponible sur: <https://jnm.snmjournals.org/content/55/3/367>
17. Bahri H, Laurence L, Edeline J, Leghzali H, Devillers A, Raoul JL, et al. High Prognostic Value of <sup>18</sup>F-FDG PET for Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Long-Term Evaluation. *J Nucl Med* [Internet]. nov 2014 [cité 21 août 2022];55(11):1786-90. Disponible sur: <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.114.144386>
18. Ito T, Masui T, Komoto I, Doi R, Osamura RY, Sakurai A, et al. JNETS clinical practice guidelines for gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: diagnosis, treatment, and follow-up: a synopsis. *J Gastroenterol* [Internet]. 2021 [cité 10 août 2022];56(11):1033-44. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8531106/>
19. Vija L, Dierickx L, Courbon F. Receptor radionuclide targeting for neuroendocrine tumors (NET) diagnostic and therapy. *Ann Endocrinol* [Internet]. juin 2019 [cité 9 août 2022];80(3):166-71. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003426619300575>
20. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2016 [cité 10 août 2022];103(2):172-85. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/443167>
21. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, et al. Treatment With the Radiolabeled Somatostatin Analog [<sup>177</sup>Lu-DOTA<sup>0</sup>,Tyr<sup>3</sup>]Octreotate: Toxicity, Efficacy, and Survival. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 mai 2008 [cité 9 août 2022];26(13):2124-30. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.15.2553>
22. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* [Internet]. 12 janv 2017 [cité 9 juin 2022];376(2):125-35. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5895095/>
23. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, de Herder WW, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [<sup>177</sup>Lu-DOTA<sup>0</sup>,Tyr<sup>3</sup>]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res* [Internet]. 14 août 2017 [cité 14 juin 2022];23(16):4617-24. Disponible sur:

<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2743>

24. CT-16606\_LUTATHERA\_PIC\_INS\_Avis3\_CT16606.pdf [Internet]. [cité 14 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16606\\_LUTATHERA\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT16606.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16606_LUTATHERA_PIC_INS_Avis3_CT16606.pdf)
25. Rinzivillo M, Partelli S, Prosperi D, Capurso G, Pizzichini P, Iannicelli E, et al. Clinical Usefulness of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in the Diagnostic Algorithm of Advanced Entero-Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *The Oncologist* [Internet]. 1 févr 2018 [cité 4 sept 2022];23(2):186-92. Disponible sur: <https://academic.oup.com/oncolo/article/23/2/186/6439242>
26. Sci-Hub | High Prognostic Value of 18F-FDG PET for Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Long-Term Evaluation | 10.2967/jnumed.114.144386 [Internet]. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.2967/jnumed.114.144386>
27. Montravers F, Kerrou K, Nataf V, Huchet V, Lotz JP, Ruzsiewicz P, et al. Impact of Fluorodihydroxyphenylalanine-(18F) Positron Emission Tomography on Management of Adult Patients with Documented or Occult Digestive Endocrine Tumors. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1 avr 2009 [cité 4 sept 2022];94(4):1295-301. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jcem/article/94/4/1295/2596460>
28. 1455.full.pdf [Internet]. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: <https://jnm.snmjournals.org/content/jnumed/47/9/1455.full.pdf>
29. Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, Beheshti M, Rubello D, Decristoforo C, et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with 68Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and 18F-DOPA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. août 2017 [cité 5 sept 2022];44(9):1588-601. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-017-3728-y>
30. de Mestier L, Lepage C, Baudin E, Coriat R, Courbon F, Couvelard A, et al. Digestive Neuroendocrine Neoplasms (NEN): French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, GTE, RENATEN, TENPATH, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis* [Internet]. mai 2020 [cité 11 sept 2022];52(5):473-92. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1590865820300797>
31. tumeurs-neuroendocrines-du-grele-version-79-publiee-du-10-06-2022.pdf.
32. Ambrosini V, Tomassetti P, Castellucci P, Campana D, Montini G, Rubello D, et al. Comparison between 68Ga-DOTA-NOC and 18F-DOPA PET for the detection of gastro-entero-pancreatic and lung neuro-endocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. août 2008 [cité 11 sept 2022];35(8):1431-8. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-008-0769-2>
33. Haug A, Auernhammer CJ, Wängler B, Tiling R, Schmidt G, Göke B, et al. Intraindividual comparison of 68Ga-DOTA-TATE and 18F-DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. mai 2009 [cité 11 sept 2022];36(5):765-70. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-008-1030-8>
34. Ouvrard E, Chevalier E, Addeo P, Sahakian N, Detour J, Goichot B, et al. Intraindividual comparison of <sup>18</sup>F-FDOPA and <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT *detection rate* for metastatic assessment in patients with ileal neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. janv 2021 [cité 11 sept 2022];94(1):66-73. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen.14312>
35. Piccardo A, Fiz F, Bottoni G, Ugolini M, Noordzij W, Trimboli P. Head-to-head comparison between <sup>18</sup>F-DOPA PET/CT and <sup>68</sup>Ga-DOTA peptides PET/CT in detecting intestinal neuroendocrine tumours: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol*

- (Oxf) [Internet]. oct 2021 [cité 19 sept 2022];95(4):595-605. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen.14527>
36. Zandee WT, de Herder WW. The Evolution of Neuroendocrine Tumor Treatment Reflected by ENETS Guidelines. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2018 [cité 20 sept 2022];106(4):357-65. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/486096>
37. Cavicchioli M, Bitencourt AGV, Lima ENP. 68Ga-DOTATATE PET/CT versus 111In-octreotide scintigraphy in patients with neuroendocrine tumors: a prospective study. *Radiol Bras* [Internet]. févr 2022 [cité 20 sept 2022];55(1):13-8. Disponible sur: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-39842022000100013&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842022000100013&tlng=en)
38. Actualité - Décision du 27/07/2022 - Modification du cadre de prescription compassionnelle du médicament Lutathera 370 MBq/mL, solution pour perfusion - ANSM [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-27-07-2022-modification-du-cadre-de-prescription-compassionnelle-du-medicament-lutathera-370-mbq-ml-solution-pour-perfusion>
39. Das S, Dasari A. Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences? *Curr Oncol Rep* [Internet]. avr 2021 [cité 5 sept 2022];23(4):43. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11912-021-01029-7>
40. Sci-Hub | Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population | 10.1136/gut.2003.026401 [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.1136/gut.2003.026401>
41. Sci-Hub | Management of gastric neuro-endocrine tumours in a large French national cohort (GTE) | 10.1007/s12020-017-1355-9 [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.1007/s12020-017-1355-9>
42. Sci-Hub | Endocrine Tumours: Epidemiology of malignant digestive neuroendocrine tumours | 10.1530/EJE-12-0418 [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.1530/EJE-12-0418>
43. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors: Epidemiology of metastases. *Int J Cancer* [Internet]. 15 déc 2016 [cité 5 sept 2022];139(12):2679-86. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.30400>
44. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. juill 2020 [cité 6 sept 2022];31(7):844-60. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753420363948>

## ANNEXES

### Annexe 1

#### The 2019 WHO classification of tumors of the digestive system

**Table 2.** Classification and grading criteria for neuroendocrine neoplasms (NENs) of the GI tract and hepatopancreatobiliary organs

Terminology	Differentiation	Grade	Mitotic rate* (mitoses/2 mm <sup>2</sup> )	Ki-67 index*
NET, G1	Well differentiated	Low	<2	<3%
NET, G2		Intermediate	2–20	3–20%
NET, G3		High	>20	>20%
NEC, small-cell type (SCNEC)	Poorly differentiated	High <sup>†</sup>	>20	>20%
NEC, large-cell type (LCNEC)			>20	>20%
MiNEN	Well or poorly differentiated <sup>‡</sup>	Variable <sup>‡</sup>	Variable <sup>‡</sup>	Variable <sup>‡</sup>

LCNEC, Large-cell neuroendocrine carcinoma; MiNEN, Mixed neuroendocrine–non-neuroendocrine neoplasm; NEC, Neuroendocrine carcinoma; NET, Neuroendocrine tumour; SCNEC, Small-cell neuroendocrine carcinoma.

\*Mitotic rates are to be expressed as the number of mitoses/2 mm<sup>2</sup> as determined by counting in 50 fields of 0.2 mm<sup>2</sup> (i.e. in a total area of 10 mm<sup>2</sup>); the Ki-67 proliferation index value is determined by counting at least 500 cells in the regions of highest labelling (hot-spots), which are identified at scanning magnification; the final grade is based on whichever of the two proliferation indexes places the neoplasm in the higher-grade category.

<sup>†</sup>Poorly differentiated NECs are not formally graded, but are considered high-grade by definition.

<sup>‡</sup>In most MiNENs, both the neuroendocrine and non-neuroendocrine components are poorly differentiated, and the neuroendocrine component has proliferation indices in the same range as other NECs, but this conceptual category allows for the possibility that one or both components may be well differentiated; when feasible, each component should therefore be graded separately.

*Histopathology*

## Décision du 27/07/2022 - Modification du cadre de prescription compassionnelle du médicament Lutathera 370 MBq/mL, solution pour perfusion

**La directrice générale de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé,**

**Vu** le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12-1 III, L5121-14-3 et R.5121-76-9 ;

**Vu** le cadre de prescription compassionnelle (CPC) établi le 05/04/2022;

**Vu** le courriel du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en date du 8 avril 2022 ;

**Considérant** la nécessité de clarifier le libellé de certaines des indications thérapeutiques mentionnées dans le CPC afin d'éviter toute erreur d'interprétation par rapport aux indications mentionnées dans l'AMM du médicament concerné;

**Considérant** que la modification du libellé des indications thérapeutiques dans le CPC n'emporte pas de conséquence sur la durée de validité de celui-ci ;

**Décide :**

**Article 1<sup>er</sup>**

Le CPC est modifié en ce qui concerne les indications, lesquelles sont désormais libellées comme suit :

- Phéochromocytome/paragangliome (PPGL) métastatique ou localement avancé inopérable, progressif ou de forme sécrétante non contrôlée et exprimant les récepteurs de la somatostatine sur l'imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine, en relation avec les résultats de la TEP au FDG et/ou à la FDOPA et après échec ou contre-indication d'un traitement par métaiodobenzylguanidine-(I131) et sur proposition de la RCP nationale Comete.
- Tumeur neuroendocrine bronchique, métastatique ou localement avancée inopérable, progressive ou de forme sécrétante non contrôlée et exprimant les récepteurs de la somatostatine sur l'imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine, en relation avec les résultats de la TEP au FDG et après échec ou contre-indication d'un traitement par Evérolimus et sur proposition de la RCP nationale Renaten.
- Tumeur neuroendocrine thymique, métastatique ou localement avancée inopérable, progressive ou de forme sécrétante non contrôlée et exprimant les récepteurs de la somatostatine sur l'imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine, en relation avec les résultats de la TEP au FDG et sur proposition de la RCP nationale Renaten.
- Tumeur neuroendocrine (TNE) y compris une TNE de primitif inconnu, NE correspondant PAS à l'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) à savoir les tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE GEP), métastatique ou localement avancée inopérable, progressive ou de forme sécrétante non contrôlée et exprimant les récepteurs de la somatostatine sur l'imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine, en relation avec les résultats de la TEP au FDG et à la FDOPA et sur proposition de la RCP nationale Renaten.
- Méningiome de tous grades, exprimant les récepteurs de la somatostatine de type 2 lors de l'imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine, après échec du traitement de référence (chirurgie, radiothérapie/radiochirurgie) ou impossibilité de le mettre en œuvre (lésions multiples, lésions inaccessibles), sur proposition de la RCP nationale Omega.

## Annexe 3



### CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE MARTINIQUE

#### Institutional Review Board (IRB)

Docteur Audrey Zabulon

Concerne : Avis de l'IRB du Centre Hospitalier et Universitaire Martinique (28 juillet 2022)

Madame, Chère consœur,

Vous avez sollicité l'avis de l'IRB du CHU de Martinique concernant votre projet intitulé « *Estimation des besoins en imagerie métabolique par TEP et en theranostique dans la prise en charge des néoplasies neuroendocrines en Martinique de 2017 à 2022* ».

L'IRB a émis un avis favorable sous le numéro 2022/190.

Nous vous souhaitons plein succès pour votre recherche, avec nos meilleures salutations.

Professeur Moustapha DRAME  
Responsable de l'unité de soutien  
méthodologique à la recherche (USMR)  
CHU Martinique Hôpital Pierre-Zobda-Guilman CS 90632

Professeur Moustapha Dramé  
Président de l'IRB

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

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

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de 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 leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne 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 déshonoré et méprisé si j'y manque.

## TORZINI Miléna

**Sujet de la thèse : Estimation des besoins en imagerie par TEP et en théranostique dans la prise en charge des néoplasies neuroendocrines en Martinique de 2017 à 2022**

*Thèse : Médecine - Université des Antilles ; Année 2022*

**Objectif principal :** estimer les besoins annuels en imagerie métabolique par TEP et en théranostique dans la prise en charge des NNE du réseau régional ENDOCAN-RENATEN Nouvelle Aquitaine DOM-TOM de 2017 à 2022.

**Schéma de l'étude :** C'est une étude de cohorte historique monocentrique, menée du 1<sup>er</sup> janvier 2017 au 30 juin 2022, au CHU de la Martinique. Les données ont été recueillies à partir des comptes rendus des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) du réseau régional ENDOCAN-RENATEN Nouvelle Aquitaine DOM-TOM. Les patients inclus étaient majeurs, suivis pour une néoplasie neuroendocrine confirmée par l'anatomo-pathologie

**Critère de jugement principal :** proportion de TEP réalisées entre janvier 2017 et juin 2022 dans le cadre du diagnostic et du suivi des patients ayant une NNE, par rapport aux indications

**Population :** N=103 patients inclus parmi les 122 dossiers RCP étudiés

**Résultat :** N= 103, 54 femmes (âge moyen de 60,2 ans) et 49 hommes (âge moyen de 64,4 ans). 85 NNE bien différenciées (83%), 56 NNE métastatiques au diagnostic (54%), localisations principales du site primitif : pancréas, grêle et colo-rectal.

95 TEP au Galium étaient indiquées dont 5% ont été réalisées. 19% des TEP au 18-FDG ont été réalisées sur les 94 indiquées. Il y avait moins d'indications de TEP au F-DOPA avec un total de 32 indications dont 4 réalisées soit 12%. Au total, **les besoins en TEP étaient évalués à 21 par an** pour les TEP au Galium et les TEP au FDG. Pour la TEP au F-DOPA, **les besoins étaient estimés à 7 par an**. Concernant le traitement par RIV, 40% des patients ont reçu ce traitement sur les 10 indications. **Nous estimons le besoin à 3 patients par an.**

**Conclusion :** Notre étude a démontré que moins d'un quart des indications de TEP et moins de la moitié des traitements par RIV ont pu être réalisés, dans le cadre de la prise en charge des NNE suivies au CHU de Martinique. Ces chiffres seraient probablement plus élevés si les TEP et la RIV étaient accessibles localement. De plus, nos besoins annuels en TEP et en théranostique ont probablement été sous-estimés dans l'étude, eu égard au développement de nouveaux traceurs TEP, à l'élargissement des indications et du remboursement de la RIV au <sup>177</sup>Lutécium oxodotrétotide.

**Mots clés :** Néoplasies neuroendocrines, imagerie métabolique, TEP au <sup>68</sup>GALIUM-DOTA, TEP au 18-FDG, TEP F-DOPA, Radiothérapie interne vectorisée au <sup>177</sup>Lu-octreotate, théranostique, Réseau ENDOCAN-RENATEN Nouvelle Aquitaine DOM-TOM

**JURY :** M. le Professeur FARID Karim, Président du jury  
M. le Professeur ROUDIE Jean  
Mme le Docteur LALANNE-MISTRIH Marie-Laure  
Mme le Docteur FAGOUR Cédric, Directeur de thèse  
Mme le Docteur ZABULON Audrey, Co-Directrice de thèse