



**HAL**  
open science

# Imagerie phénotypique par TEP-TDM à la 6-Fluoro-[18-F]-L-Dihydroxyphénylalanine dans les paragangliomes crano-cervicaux : relation avec le génotype

Thibaut Reichert

► **To cite this version:**

Thibaut Reichert. Imagerie phénotypique par TEP-TDM à la 6-Fluoro-[18-F]-L-Dihydroxyphénylalanine dans les paragangliomes crano-cervicaux : relation avec le génotype. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02274231

**HAL Id: dumas-02274231**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02274231v1>**

Submitted on 29 Aug 2019

**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.



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Imagerie phénotypique par TEP-TDM à la  
6-Fluoro-[18-F]-L-Dihydroxyphénylalanine dans les paragangliomes  
cranio-cervicaux : relation avec le génotype.**

## **T H È S E A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 31 Mai 2019**

**Par Monsieur Thibaut REICHERT**

**Né le 18 décembre 1988 à Briançon (05)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de MÉDECINE NUCLÉAIRE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur GUEDJ Eric</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur TAIEB David</b>	<b>Directeur</b>
<b>Monsieur le Professeur VAROQUAUX Arthur</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur CASTINETTI Frédéric</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur MONTAVA Marion</b>	<b>Assesseur</b>





Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Imagerie phénotypique par TEP-TDM à la  
6-Fluoro-[18-F]-L-Dihydroxyphénylalanine dans les paragangliomes  
cranio-cervicaux : relation avec le génotype.**

## **T H È S E A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 31 Mai 2019**

**Par Monsieur Thibaut REICHERT**

**Né le 18 décembre 1988 à Briançon (05)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de MÉDECINE NUCLÉAIRE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur GUEDJ Eric</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur TAIEB David</b>	<b>Directeur</b>
<b>Monsieur le Professeur VAROQUAUX Arthur</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur CASTINETTI Frédéric</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur MONTAVA Marion</b>	<b>Assesseur</b>

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

**Doyen Georges LEONETTI**

**Vice-doyen aux Affaires Générales et aux Sciences Médicales** : Patrick DESSI  
**Vice-doyen aux Sciences Paramédicales** : Philippe BERBIS

**Direction d'école** :

- **Ecole de Médecine** : Jean-Michel VITON
- **Ecoles de Maïeutique** : Carole ZAKARIAN
- **Ecoles des Sciences de la Réadaptation** : Philippe SAUVAGEON
- **Ecoles des Sciences Infirmières** : Sébastien COLSON

**Asseseurs** :

- aux Etudes : Kathia CHAUMOITRE
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

**Chargés de mission** :

- 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3<sup>ème</sup> cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

**Chef des services généraux** : Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service** :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

**DOYENS HONORAIRES**

M. Yvon BERLAND  
M. André ALI CHERIF  
M. Jean-François PELLISSIER

**PROFESSEURS HONORAIRES**

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTEY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

### 1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)  
T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

### 1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

### 1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

### 1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

**1990**

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)  
J. PORTER (U.S.A.)

**1991**

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)  
W. BURGDORFER (U.S.A.)

**1992**

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)  
D. CARSON (U.S.A.)  
T. YAMAMURO (Japon)

**1994**

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)  
W.J. KOLFF (U.S.A.)

**1995**

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)  
M. MULLER (Suisse)  
V. BONOMINI (Italie)

**1997**

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)  
D. STULBERG (U.S.A.)  
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)  
P.I. BRANEMARK (Suède)

**1998**

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

**1999**

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)  
D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

## PROFESSEURS EMERITE

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERTGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSON François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

---

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal  
 AGHABABIAN Valérie  
 BELIN Pascal  
 CHABANNON Christian  
 CHABRIERE Eric  
 FERON François  
 LE COZ Pierre  
 LEVASSEUR Anthony  
 RANJEVA Jean-Philippe  
 SOBOL Hagay

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

### **PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### **PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
 FILIPPI Simon

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent ( <i>disponibilité</i> )	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>dispo oct 2018</i> )	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic  
GENTILE Gaëtan

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
GUIDA Pierre  
JANCZEWSKI Aurélie

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion  
REVIS Joana

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
GUYE Maxime (PU-PH)  
*MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre*  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

*CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)  
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
*ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)  
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
BONELLO Laurent (PU PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 CURVALE Georges (PU-PH)  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
*PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

*ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité*  
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
*SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre*  
 THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)  
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYS Jean-Michel (PU-PH)  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)  
*BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre*  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
 SEITZ Jean-François (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 MONCLA Anne (PU-PH)  
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
 TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
 BOUBLI Léon (PU-PH)  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

KERBAUL François (PU-PH)  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
 VEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 FRANCES Yves (PU-PH) *Surnombre*  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)  
 RACCAH Denis (PU-PH)  
 VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) *disponibilité*  
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**NEPHROLOGIE 5203**

BERLAND Yvon (PU-PH) *Surnombre*  
 BRUNET Philippe (PU-PH)  
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)  
 MOAL Valérie (PU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)  
 FUENTES Stéphane (PU-PH)  
 REGIS Jean (PU-PH)  
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
 FELICIAN Olivier (PU-PH)  
 PELLETIER Jean (PU-PH)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*  
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

**PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
 POINSO François (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)  
 MICHEL Justin (PU-PH)  
 NICOLLAS Richard (PU-PH)  
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)  
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*  
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)  
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*  
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)  
 SIMON Nicolas (PU-PH)  
 BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)  
 CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
 MARY Charles (MCU-PH)  
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)  
 MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
 MICHEL Gérard (PU-PH)  
 MILH Mathieu (PU-PH)  
 REYNAUD Rachel (PU-PH)  
 SARLES Jacques (PU-PH)  
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)  
 COZE Carole (MCU-PH)  
 FABRE Alexandre (MCU-PH)  
 OVAERT Caroline (MCU-PH)  
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
 BREGEON Fabienne (PU-PH)  
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)  
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
 BONINI Francesca (MCU-PH)  
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)  
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
 REY Marc (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)  
 LANCON Christophe (PU-PH)  
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101****RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
 CHAMOITRE Kathia (PU-PH)  
 GIRARD Nadine (PU-PH)  
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)  
 JACQUIER Alexis (PU-PH)  
 MOULIN Guy (PU-PH)  
 PANUEL Michel (PU-PH)  
 PETIT Philippe (PU-PH)  
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
 BARLESI Fabrice (PU-PH)  
 CHANEZ Pascal (PU-PH)  
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*  
 GREILLIER Laurent (PU PH)  
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)  
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
 PHAM Thao (PU-PH)  
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
 KARSENTY Gilles (PU-PH)  
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
 ROSSI Dominique (PU-PH)

## REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier tout particulièrement le Professeur David TAÏEB, qui m'a enseigné avec passion notre belle et noble discipline. Tu as su prendre de ton temps pour me transmettre sans retenu ton savoir, sans égoïsme et sans jugement.

Tu m'as écouté, coaché, aidé à trouver des voies sur mes doutes et questions, j'ai pu apprécier la façon différente et innovante que tu as d'aborder les choses, j'ai toujours au fond de moi ce vieil adage qui dit « qu'il faut comprendre avant d'apprendre », avec toi c'est d'une facilité déconcertante.

Tu es une personne passionnée et passionnante, qui porte un regard sur notre métier bien différent de celui des autres, dans l'éthique professionnelle, dans la façon d'être humain dans un univers qui ne l'est pas toujours.

Prend grand soin du magnifique stéthoscope, gage d'un passage du grade Professoral au grade Astral, et qu'il te rappelle les bons moments passés ensemble.

Je te remercie d'avoir été ma source d'inspiration depuis tant d'années.

Je veux que tu saches que je te suis éternellement reconnaissant de tout ce que tu as fait pour moi, et qu'aujourd'hui, si j'en suis là, c'est en grande partie grâce à toi.

A mon Mentor et Ami, le Professeur David TAÏEB.

**A mon Jury de thèse :**

A mon Président de Jury, le Professeur Éric GUEDJ, merci de votre bienveillance et de votre écoute.

Aux Professeurs CASTINETTI et VAROQUAUX, ainsi qu'au Docteur MONTAVA pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

## **A l'équipe de l'AP-HM :**

Au Professeur Olivier MUNDLER, pour sa gentillesse, et l'opportunité que vous m'avez donnée pour intégrer cette belle spécialité.

Au Docteur Serge CAMMILLERI pour notre collaboration pendant ces années.

Au Docteur Cécile COLAVOLPE, pour nos nombreux vendredis ensemble, à se triturer le cerveau sur des diagnostics toujours aussi passionnants, merci de m'avoir transmis une partie de ton immense savoir.

Aux Docteurs Laetitia TESSONNIER et Sophie GABRIEL, qui m'ont épaulé et appris mon métier.

Au Professeur FAUGERE, pour son humour et sa bienveillance.

Au Docteur Chantal RINALDI, à ces bons moments scintigraphiques passés en ta compagnie.

Au Docteur Sarkis DELCOURT, pour ces semestres passés ensemble.

A Betty, Tatiana et Clément, la petite mais fine équipe de futurs nucléaristes.

A l'ensemble de l'équipe des manipulateurs/manipulatrices de l'AP-HM : Guylaine, Cathie, les Stéphanies, Linda, Aurélie, Isabelle, Christelle, Sylvie, Marie-Eve, Caroline, Luna, Coco... Et tous ceux que j'oublie, merci de votre gentillesse et bienveillance durant ces 4 années, merci d'avoir partagé une partie de votre métier.

Aux « Super Infirmières » de l'hospitalisation, vous êtes un des maillons le plus important de ce service, merci de ce que vous m'avez appris et de ce que vous faites pour les patients et le service.

Aux secrétaires, pour votre disponibilité et votre gentillesse.

Au duo de choc, Bardia et Adrien, qui à vos heures perdues à venir nous secourir pour maintenir le service. Merci à vous deux

A mes deux anciens assistants : le Docteur Quentin SALA et le Docteur Aurélien ARCHIER, à votre folie contagieuse et ces moments mémorables passés en votre compagnie à l'hôpital Nord.

### **A l'équipe de L'IPC :**

Au Docteur Isabelle BRENOT-ROSSI, pour votre savoir, votre honnêteté et pour l'opportunité que vous m'accordez d'exercer dans votre service.

Au Docteur Daniel OUK, à toutes ces heures de travail complice. Prépare-toi à refaire nos petites fiches/protocoles, on va se Ré-ga-ler !

Au Docteur Nathalie CHARRIER, à ta bonne humeur légendaire, ta gentillesse et ta douceur, merci de m'avoir tant appris.

Au Docteur Sophie BERTRAND, pour ton naturel et ton savoir sans limite.

A Romain et au Docteur Sophie SIGRIST, promis vous les aurez en temps et en heure vos prescriptions.

A toute l'équipe paramédicale et aux secrétaires (Joris, Philippe, Christel, Laurine, Valérie, Stéphanie, Cédric, Cécile, Celia, Annick, Nadjma, Julien...) Pour ce bel accueil, votre passion et connaissance de ce métier.

### **A l'équipe d'Aix en Provence :**

Aux manipulateurs et secrétaires du service de Radiologie d'Aix en Provence : Rémi, Gwen, Sanaa, Coralie, Gabriel, Morgane, Quentin, Manon, Alice et tous les autres pour ces bons moments passés en votre compagnie.

Au Docteur Maryannick BRYSELBOUT, Docteur Hélène CASSIN, Docteur Mohamed HEDDADI, Docteur Zoubida BOUADIBA, Docteur Michel LANCRY, pour votre accueil et votre ouverture d'esprit à notre arrivée dans votre service.

Aux deux assistants de radiologie : le Dr Florian BARDIN et le Dr Céline GASTALDI, pour tout ce que vous m'avez appris pendant ces 6 mois.

## **A mes amis :**

Idir et Pauline, je pense que je n'aurai pas assez d'une page pour vous remercier, à notre 1<sup>ère</sup> rencontre en Médecine Nucléaire à Nord, à nos sorties, à nos délires, à nos voyages. Vous êtes un magnifique couple et des amis fidèles.

A Sandra pour notre amitié, à nos accords (comme nos désaccords), pour ta sincère amitié et confiance.

A Christelle (où Christine on ne sait plus), pour ta gentillesse.

A Mélo/Steph/Ambre/Ludo/Alexia/Nicolas/Johanna/Javier/Laura amis par procuration, mais amis quand même, merci pour votre présence en ce jour spécial.

Au Docteur Cyril LINDERMEYER, ami de longue date qui m'a soutenu en première année, et qui a réussi à me faire douter de passer du côté obscur de la force...

Au Docteur Josiane ALPE, qui m'a vu grandir et évoluer, merci pour tout ce que tu fais pour moi et ma famille, ta disponibilité et ta gentillesse envers tes patients est sans limite, et j'essayerai de m'en inspirer tous les jours.

A Zimzim, La grande Christelle, Lolotte, Catounette pour votre soutien familial.

### **Aux plus importants... ma famille :**

A ma sœur, Elisa REICHERT, mon petit négrillon, merci d'avoir été là pour moi dans tous les moments, aussi bien heureux que malheureux, tu es une sœur géniale, tu as enfin trouvé chaussure à ton pied avec Maxime qui est un homme plus que bien, j'espère que vous allez réaliser de grandes choses tous les deux et je vous le souhaite. Même si je ne te le dis pas assez souvent, j'ai décidé de le graver dans le marbre : je t'aime ma sœur et tu pourras toujours compter sur moi.

A mon grand-père, Jean FOUCHEY, l'homme le plus fort que je connaisse au monde. J'ai tellement de souvenirs qui me viennent en tête quand je pense à toi, et plus particulièrement ces moments où lorsque nous étions enfants, nous jouions, criions devant ton JT et que tu nous maudissais, avec la sanction de nous rendre la pareille à l'âge adulte. Il nous tarde à tous de voir ça je pense, mais ce qui me marque le plus c'est cette bienveillance et cette amour pour notre famille que je ne pourrais jamais décrire tellement il est magnifique. J'ai tellement appris à tes cotés et j'ai tellement de choses à apprendre encore, qu'il me tarde d'en parler.

A ma grand-mère, Renée FOUCHEY, la Lionne de tes magnifiques lionceaux, avec papy vous avez créé la plus belle chose qui existe à mes yeux, notre magnifique famille, cette année a été particulièrement difficile pour toi et pour toute la famille, mais tu es solide comme un roc et c'est tous ensemble que nous allons foutre la pâté à cette saloperie de maladie. Tu en as fait le plus grand chemin, ne lâche rien ! Et je n'oublie pas ma promesse, tu l'auras ton tour en Ferrari dans les rues de BEAUFORT. De plus, j'en profite pour rétablir la vérité universelle à savoir « que je suis ton petit fils préféré » (C'est bon c'est marqué sur la thèse, Greg, Loïc et Yann ne cherchez plus, c'est peine perdue).

A ma Grande Tata, Christelle, ma marraine par procuration, merci d'être là pour moi dans toutes les situations, tu as toujours su être de bons conseils pour moi et présente dans les bons comme les mauvais moments. Je ne peux que te dire merci pour tout ce que tu as fait pour moi.

A mon RORO, merci pour cette gentillesse universelle qui te caractérise, tu es une des seules personnes au monde sur laquelle on peut compter jour et nuit (à ton grand désarroi).

A Greg et Marine, mon complice de conneries attitré depuis la nuit des temps, à nos bêtises juraciennes, à nos fous rires, à notre entente éternelle, tu as trouvé en Marine une femme qui te correspond au plus haut point.

A Coco et Lorin, ma cousine d'amour, à ta gentillesse et notre complicité. Je pourrais te mettre également dans le panier des bêtises juraciennes et les fous rires. A ton mari, Lorin, pour qui j'ai une grande estime malgré son affiliation à L'ASM, mais tu es une personne juste et appréciable. Je suis tellement heureux de t'avoir en « beau-cousin », toi au moins, tu sais que tu resteras sur le calendrier de l'année prochaine...

A mon Tonton Fabrice (ou Sophie aux bas bleus...), pour toutes ces vacances où tu t'es occupé de nous, à nos parties de pêche, nos balades, nos repas, nos soirées au casino (promis cet été on va te refaire), notre bataille acharnée pour La chaussure de marié de Lorin, ce sont des souvenirs impérissables.

A ma petite Tata Christelle, à ton amour pour tes neveux et nièces, à ta disponibilité, à tes expressions farfelues, à ta voix, à tes cris, à ton amour du jeu (Promis la prochaine fois on ne te tue pas directement au Loup Garou) c'est pour tout cela qu'on t'aime et que tu es irremplaçable.

A mes petits cousin, Loïc et Yann, ça y est, vous êtes devenus grands, bientôt on n'arrivera plus à vous perturber sur votre tirage de flexibles et les mouchoirs qui traînent sous le lit. Mais sachez que vous serez toujours les petits derniers de la famille.

A Carole et Fifi, y'a pas à dire vous avez une place de choix dans la famille « proche-proche », à toutes ces soirées passées, à toutes les blessures de FIFI, à votre gentillesse.

A Manon, Etienne et la petite Louise ! Quelle belle petite famille vous formez là! Je vous souhaite tout le bonheur du monde, car vous le méritez amplement.

A Alois, n'oublie pas, le chasseur ne frappe qu'une fois ! Et apparemment, il aime bien te mettre cul-nu sur le canapé...

A ma famille Alsacienne, que je ne vois pas assez souvent, mais qui me fait l'honneur d'être présentes pour ce grand jour :

A mon grand-père, Louis REICHERT, à qui je dédicace en parti ce travail, qui m'a inspiré tout au long de ma jeunesse et de ma vie d'adulte... Tu me manques terriblement.

A ma grand-mère, Elisabeth REICHERT, qui a eu la patience de s'occuper de nous toutes ces années.

A ma tante Pathie, Philippe, Quentin et Romain, a cette gentillesse qui vous caractérise, je me souviendrai toujours de la coupe « Sonic » que tu me faisais lorsque j'étais enfant. Merci pour ce que vous faites pour la famille.

A Yves, Martine, Alexandra et Emilie (sans oublier une pensée toute particulière à toi Marie, qui nous manque plus que tout), à ces souvenirs d'enfance en votre compagnie.

A ma Chérie, Mélanie REUIL, cette personne exceptionnelle que j'ai eu la chance de rencontrer. Qui me rend la vie plus belle par sa présence. Merci pour la patience et le soutien dont tu as fait preuve pendant la rédaction de cette Thèse (Bonne chance pour le mémoire...). Tu as su m'apprivoiser, me rassurer dans les moments difficiles et m'apporter douceur et amour. Tu as gardé ton regard et ton âme d'enfant. Et c'est pour toutes ces raisons que je t'aime autant. (Je t'aime 3 fois 1000, désolé je n'avais pas le choix). A nos projets futurs.

A ma Belle-Famille, Jean-Luc et Nathalie REUIL pour votre accueil chaleureux.

A Cloclo et Mathias pour votre sympathie et bonne humeur.

Ces remerciements ne peuvent s'achever, sans une pensée pour mes premiers fans (et correcteurs des fautes d'orthographe de cette thèse ! Et Dieu sait qu'ils ont eu du boulot) : ma Mère et mon Père, Corinne et Luc REICHERT.

Leur présence et leurs encouragements ont été pour moi les piliers fondateurs de ce que je suis et de ce que je fais, vous m'avez apporté tout ce qui était possible à des parents d'apporter, vous vous êtes sacrifiés toutes ces années pour pouvoir me donner toutes les chances possibles pour réussir. Vous avez réussi à apaiser mes angoisses, être présent dans les meilleurs comme dans les pires moments de ma vie. On ne peut pas rêver mieux.

Je vous aime plus que tout au monde, et j'aimerais vous dédicacer ma thèse, car c'est grâce à vous que je suis ici aujourd'hui et l'homme que j'ai toujours voulu être.

***On ne voit bien qu'avec le cœur. L'essentiel est invisible pour les yeux...***

*Antoine de Saint Exupéry.*

## **SOMMAIRE :**

- 1- Introduction.....p.2
- 2- Article original traduit en français : *6-Fluoro-[18-F]-L-Dihydroxyphénylalanine dans les paragangliomes cranio-cervicaux : relation avec le génotype.....p.8*
- 3- Ouverture vers d'autres perspectives.....p.19
- 4- Références.....p.21
- 5- Abréviations.....p.23
- 6- Article original en anglais : *Exploring the link between tumor metabolism and succinate dehydrogenase deficiency: a 18F-FDOPA PET/CT study in head and neck paragangliomas.....p.24*

## 1) **Introduction** :

### **Généralités :**

Les paragangliomes tête et cou (HNPGL) appartiennent à la famille des phéochromocytomes/paragangliomes, ils dérivent des cellules de la crête neurale, et prennent la distribution du système nerveux parasymphatique. Ils sont généralement localisés dans des aires spécifiques de la tête et du cou, et plus rarement dans le médiastin antérieur ou moyen.

D'un point de vue épidémiologique, les HNPGL représentent environ 20% des paragangliomes (PGL), 0,6% des tumeurs tête et cou et 0,03% de l'ensemble des tumeurs (1, 2), avec une incidence allant de 1 pour 30,000 à 1 pour 100,000.

Au niveau de la localisation anatomique, les paragangliomes carotidiens représentent environ 60% des HNPGL, suivi par les PGL jugulaires, vagues, et tympaniques (3).

D'un point de vue clinique, les HNPGL sont souvent révélés par des syndromes de masses crano-cervicales, comprimants /envahissants les tissus adjacents. La symptomatologie est donc ORL (perte de l'audition, paralysie des cordes vocales, dysphagie, douleurs) ou neurologique (atteinte des nerfs mixtes).

Il a été démontré qu'environ 35-40% des HNPGL sont héréditaires. Il s'agit principalement des mutations intéressant l'un des gènes codant pour une des sous unités de la succinate déshydrogénase (SDH), communément appelé « mutations *SDHx* » entraînant un blocage du cycle de Krebs (TCA), et par conséquent une accumulation de succinates et de métabolites succinate-dépendants.

### **Du Génotype au phénotype :**

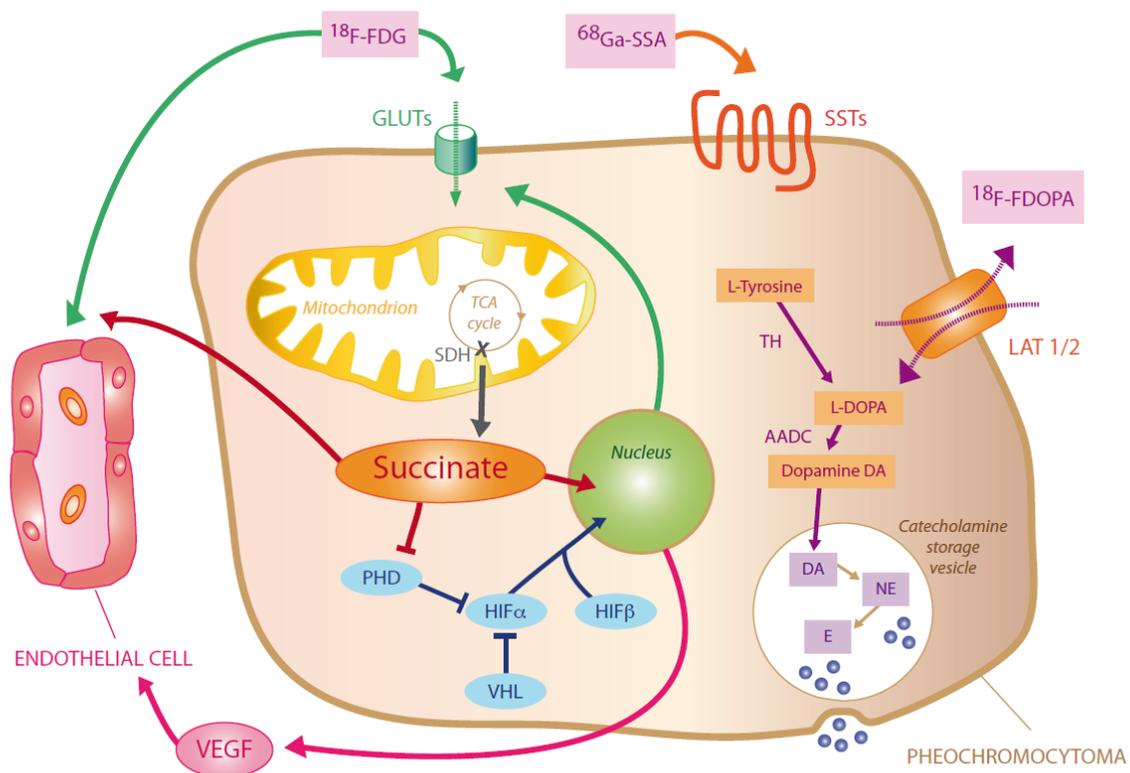
Dans notre approche, nous nous intéressons au sous-groupe SDH. A chaque sous-groupe de mutation, il existe une relation génotype-phénotype, résumé dans le tableau 1.

Gene muté	Fréquence	Transmission	Localisation	Risque Métastatique*
<i>SDHD</i>	++++	Autosomique dominant (Empreinte)	HNPGL (84%), PGL Thoracique et abdominal (22%), PCC (12-14%)	+
<i>SDHB</i>	+++	Autosomique dominant	PGL Thoracique et abdominal (67%), HNPGL (17%), PCC (17-29%)	+++
<i>SDHC</i>	++	Autosomique dominant	PGL (93% parasymphatique, 7% sympathique), PCC ou GIST	-
<i>SDHA</i>	+	Autosomique dominant	PCC, HNPGL, PGL thoracique et abdominal.	++

**Tableau 1. Relation génotype-phénotype selon le sous-groupe mutationnel *SDHx*. HNPGL : paragangliome tête et cou PGL : paragangliome PCC : phéochromocytome GIST : tumeur stromale gastrointestinale. \* indépendamment de la localisation.**

La SDH est un hétérotétramère composé de 4 protéines : 2 catalytiques (SDHA et SDHB) et 2 structurales (SDHC et SDHD). Ces 2 derniers (SDHC et SDHD) ont pour fonction d'ancrer le complexe SDH à l'intérieur du mur mitochondrial.

Il a été démontré que l'accumulation de succinate dans les cellules ayant un défaut de la SDH (qui est un substrat du cycle de Krebs), inhibe la 2-OG (oxoglutarate)-dépendant HIF prolyl-hydroxylase, et entraîne une stabilisation des facteurs inducteurs de l'hypoxie (HIF)-1 $\alpha$  et -2 $\alpha$  et ces facteurs induisent l'expression de gènes qui favorisent la progression tumorale et leurs agressivités (Figure.1)

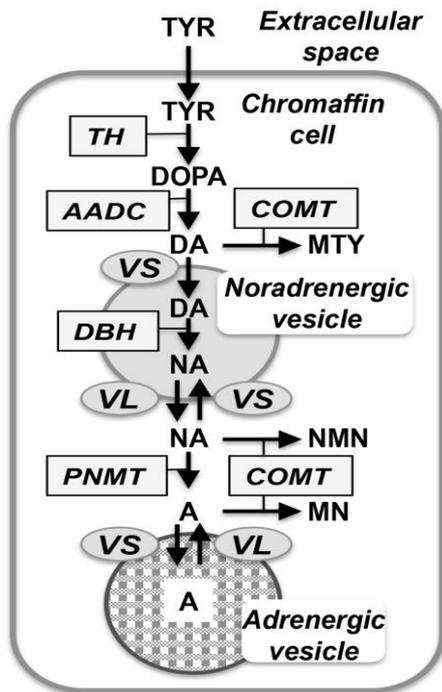


**Figure.1** Modèle schématique résumant le rôle du succinate dans les voies de signalisation des PPGL *SDHx* mutés. (4). *PHD* : prolyl hydroxylase domain proteins, *VHL* : Von Hippel-Lindau protein, *VEGF* : Vascular endothelial growth factor, *TH* : tyrosine hydroxylase.

Les changements épigénétiques portés par le succinate via l'inactivation des histones déméthylases et des DNA méthylases comptent pour plusieurs caractéristiques de ce sous-groupe de tumeurs, notamment leurs profils de sécrétion, avec un profil de sécrétion en catécholamines immature associé à la sécrétion de Dopamine ou de Noradrénaline (Hyperméthylation de l'ADN entraînant la mise sous silence des gènes clés de la différenciation neuroendocrine, comme la Phenylethanolamine N-méthyltransferase (*PNMT*)), et leurs capacités de migration/métastase et donc leurs statuts dédifférenciés.

D'ailleurs chez les patients mutés *SDHB*, à plus fort risque métastatique, il a été mis en évidence un taux d'hyperméthylation plus important ainsi qu'un taux de gènes cibles (gènes de la différenciation tumorale et la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT)) significativement moins importante que dans les autres sous-groupes. (5)

Si on s'arrête sur la chaîne de production des catécholamines, la tyrosine hydroxylase (TH) convertit la L-tyrosine en L-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) qui est l'étape initiale et limitante de la synthèse des catécholamines. (Figure 2.) (6)



**Figure 2. Chaîne de biosynthèse des catécholamines dans les cellules chromaffines. (6)**

**Abréviations :**

*TYR*, tyrosine; *DOPA*, dihydroxyphenylalanine; *DA*, dopamine; *NA*, noradrénaline; *A*, adrénaline; *MTY*, méthoxytyramine; *NMN*, normétanéphrine; *MN*, métanéphrine; *TH*, tyrosinehydroxylase; *AADC*, aromatique amino acid decarboxylase; *DBH*, dopamine beta-hydroxylase; *PNMT*, phényléthanolamine N-méthyltransférase; *COMT*, catéchol-O-méthyltransférase; *VS*, vésiculaire séquestration; *VL*, vésiculaire relargage

Dans certains cas de PGL-*SDHB* abdominaux métastatiques la concentration plasmatique et urinaire de métanéphrines est normale. Ce défaut de sécrétion et de métabolisme en catécholamine résulte d'un défaut de synthèse et non pas en un défaut de stockage ou de relargage en catécholamine, le tout relié à l'absence de tyrosine hydroxylase (TH) (7). Biochimiquement ces PGLs partagent des caractéristiques communes avec les HNPGL ne sécrétant pas ou ne produisant pas de catécholamines, et cela étant lié en l'absence de TH.

Il en résulte deux hypothèses :

- Le développement de ces cellules provenant de cellules indifférenciées de la crête neurale, n'ayant pas la capacité à produire des catécholamines.
- La 2<sup>e</sup> hypothèse est une perte de la machinerie de production des catécholamines dans le cadre de la différenciation tumorale, la perte de la TH peut survenir avant que le PGL soit assez large pour sécréter des catécholamines.

Ce qui renforce cette dernière hypothèse de la composante dédifférenciée est que la TH est présente dans les HNPGL primitifs, mais n'est pas retrouvée dans ses métastases. (8)

Il faut donc retenir que la régularisation épigénétique est un mécanisme expliquant la dédifférenciation phénotypique et la modification de sécrétion des sous-groupes de PGL/PCC.

## Imagerie phénotypique :

Il a été démontré que le TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG est associé au statut mutationnel *SDHx* (9-12), possiblement relié au fait de 2 phénomènes :

- Les effets épigénétiques du succinate entraînent une inhibition de la prolyl-hydroxylase domain proteins (PHDs), créant un statut pseudohypoxique, conduisant à la stabilisation des facteurs induisant l'hypoxie (HIF) qui via l'effet Warburg, augmente l'absorption et la consommation en glucose (5)
- Effets directs du succinate sur le métabolisme du microenvironnement (4, 13)

La  $^{18}\text{F}$ -FDOPA est intégrée dans la cellule par un transporteur d'acide aminé neutre du système L (LAT), qui est un transporteur sodium-dépendant. Le système L est hétéromère qui est composé de chaîne glycoprotéique lourde (CD98hc, encodé par *SLC3A2*) et d'une ou deux chaînes catalytiques (LAT 1 encodé par *SLC7A5* et LAT 2 encodé par *SLC7A8*). La TEP/TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA montre une sensibilité et une spécificité importante pour les PPGL qui expriment les récepteurs LAT 1 et LAT 2. Cependant un phénotypage par la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA est plus complexe depuis que nous savons qu'il est influencé par le génotype tumoral (faux-négatifs chez des patients présentant des PPGL-*SDHx* (11) ) et la composante sécrétoire/contenu en catécholamines des tumeurs reliées à des PPGL associées au système nerveux sympathique (faux-négatifs chez des patients *SDHx* non métastatiques), qui sont souvent des tumeurs sécrétant des catécholamines (14).

De plus, il a été mis en évidence que la diminution de l'expression des protéines CD98hc/LAT1, ne peut pas expliquer à elle seule la négativité des examens à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA(15).

En résumé, nous savons que les mutations *SDHx* modifient leur profil de sécrétion et leurs capacités de migration/métastase et donc leurs statuts différenciés.

Afin de vérifier si le statut *SDHx* dirige à lui seul la captation et rétention de la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, nous nous sommes placés dans la configuration où nous avons sélectionné des HNPGL mutés *SDHx* et non mutés *SDHx*, non sécrétant, permettant ainsi d'explorer comme seule variable le statut *SDHx* sur l'absorption de la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA. Pour cela, nous avons évalué la relation entre les paramètres métaboliques dérivés des TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA (SUVmax, SUVmean, Total Lesion (TL) uptake et MTV 42%) et génotype chez les patients présentant un paragangliome cranio-cervical (HNPGL) qui se caractérise par l'absence de production de catécholamine.

## RÉFÉRENCES DE L'INTRODUCTION :

1. Mannelli M, Castellano M, Schiavi F, Filetti S, Giacche M, Mori L, et al. Clinically guided genetic screening in a large cohort of Italian patients with pheochromocytomas and/or functional or nonfunctional paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1541-7.
2. Sykes JM, Ossoff RH. Paragangliomas of the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am.* 1986;19(4):755-67.
3. Erickson D, Kudva YC, Ebersold MJ, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, et al. Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(11):5210-6.
4. Taieb D, Pacak K. New Insights into the Nuclear Imaging Phenotypes of Cluster 1 Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(11):807-17.
5. Letouze E, Martinelli C, Lorient C, Burnichon N, Abermil N, Ottolenghi C, et al. SDH mutations establish a hypermethylator phenotype in paraganglioma. *Cancer Cell.* 2013;23(6):739-52.
6. Eisenhofer G, Klink B, Richter S, Lenders JW, Robledo M. Metabologenomics of Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Integrated Approach for Personalised Biochemical and Genetic Testing. *Clin Biochem Rev.* 2017;38(2):69-100.
7. Timmers HJ, Pacak K, Huynh TT, Abu-Asab M, Tsokos M, Merino MJ, et al. Biochemically silent abdominal paragangliomas in patients with mutations in the succinate dehydrogenase subunit B gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4826-32.
8. Takahashi H, Nakashima S, Kumanishi T, Ikuta F. Paragangliomas of the craniocervical region. An immunohistochemical study on tyrosine hydroxylase. *Acta Neuropathol.* 1987;73(3):227-32.
9. Taieb D, Sebag F, Barlier A, Tessonier L, Palazzo FF, Morange I, et al. 18F-FDG avidity of pheochromocytomas and paragangliomas: a new molecular imaging signature? *J Nucl Med.* 2009;50(5):711-7.
10. Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Eisenhofer G, et al. Staging and functional characterization of pheochromocytoma and paraganglioma by 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) positron emission tomography. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(9):700-8.
11. Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Havekes B, et al. Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluoro-deoxyglucose, and 18F-fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4757-67.
12. Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC, Carrasquillo JA, Ling A, Eisenhofer G, et al. Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol.* 2007;25(16):2262-9.
13. Garrigue P, Bodin-Hullin A, Balasse L, Fernandez S, Essamet W, Dignat-George F, et al. The Evolving Role of Succinate in Tumor Metabolism: An (18)F-FDG-Based Study. *J Nucl Med.* 2017;58(11):1749-55.
14. Gabriel S, Blanchet EM, Sebag F, Chen CC, Fakhry N, Deveze A, et al. Functional characterization of nonmetastatic paraganglioma and pheochromocytoma by (18) F-FDOPA PET: focus on missed lesions. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(2):170-7.
15. Feral CC, Tissot FS, Tosello L, Fakhry N, Sebag F, Pacak K, et al. (18)F-fluorodihydroxyphenylalanine PET/CT in pheochromocytoma and paraganglioma: relation to genotype and amino acid transport system L. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(5):812-21.

2) **Article original traduit en Français : Imagerie phénotypique par TEP-TDM à la 6-Fluoro-[18-F] -L-Dihydroxyphénylalanine dans les paragangliomes cranio-cervicaux : relation avec le génotype.**

Thibaut Reichert<sup>1</sup>, Nicolas Fakhry<sup>2</sup>, Jean-Pierre Lavieille<sup>3</sup>, Vincent Amodru<sup>4</sup>, Frédéric Sebag<sup>5</sup>,  
Pauline Romanet<sup>6</sup>, Anderson Loundou<sup>7</sup>, Frédéric Castinetti<sup>4</sup>, Karel Pacak<sup>8</sup>, Marion Montava<sup>3</sup>,  
David Taïeb<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, La Timone University Hospital, CERIMED, Aix-Marseille University, Marseille, France

<sup>2</sup>Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Conception Hospital, Aix-Marseille Univ, Marseille

<sup>3</sup>Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Conception Hospital, Aix-Marseille Univ, Marseille, France.

<sup>4</sup>Department of Endocrinology, Conception University Hospital, Aix-Marseille University, France.

<sup>5</sup>Department of Endocrine Surgery, Conception University Hospital, Aix-Marseille University, France.

<sup>6</sup>Laboratory of Molecular Biology, Conception Hospital & CNRS, CRN2M UMR 7286, Aix-Marseille University, France.

<sup>7</sup>Department of Public Health, EA3279 Self-perceived Health Assessment Research Unit, La Timone University, Aix-Marseille University, Marseille, France.

<sup>8</sup>Section on Medical Neuroendocrinology, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health & Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA.

**Titre abrégé:** TEP-TDM à la <sup>18</sup>F-FDOPA dans les paragangliomes tête et cou.

**Mots clés:** paragangliomes; <sup>18</sup>F-FDOPA, imagerie métabolique, génétique.

**Total de mots :** 2486.

**Table(s):** 1 **Figure(s):** 2

**Correspondance à l'auteur :** David Taïeb, MD, PhD, Department of Nuclear Medicine, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille, France, [david.taieb@ap-hm.fr](mailto:david.taieb@ap-hm.fr), Phone/FAX : +33 (0) 4-91-38-44-0

## **RÉSUMÉ :**

**Introduction :** La sensibilité de la TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDOPA est diminuée chez les patients présentant des phéochromocytomes/paragangliomes (PPGL) mutés du gène de la succinate-déshydrogénase (*SDHx*), qu'ils soient métastatiques et/ou liés au système sympathique, suggérant que le couple génotype et phénotype peuvent avoir une influence sur la fixation à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA. Le but de notre étude est de tester si le statut *SDHx* influence la fixation au  $^{18}\text{F}$ -FDOPA en présence de concentration en épinéphrine/norépinephrine normale.

**Matériels et méthodes :** Cohorte de 86 patients suivis pour paragangliomes tête et cou (HNPGGL) (incluant 3 patients métastatiques), avec concentration normale en métanéphrines, ont été soumis à un TEP/TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA. Les relations entre les divers paramètres métaboliques dérivés du TEP/TDM et du génotype tumoral ont été évalués.

**Résultats :** Chez les patients HNPGGL non métastatiques (50 non *SDHx*/ 33 *SDHx*), il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes en termes de SUVmax ( $p=0.256$ ), SUVmean ( $p=0.188$ ), MTV 42% ( $p=0.596$ ) et de total lesion uptake ( $p=0.144$ ). Les patients HNPGGL métastatiques avaient des indices métaboliques plus élevés.

**Conclusion :** Nos résultats suggèrent que l'inactivation de la succinate déshydrogénase et du statut métastatique n'ont pas d'influence sur la fixation de la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA dans le cadre des HNPGGL, cela tient probablement au fait d'un maintien prolongé de leurs statuts différenciés, également au stade métastatique.

## INTRODUCTION

Les phéochromocytomes et paragangliomes (PGGL) représentent les tumeurs neuroendocrines héréditaires les plus fréquentes. Ces dernières années, la génétique a profondément aidé à la compréhension de l'image pathogénique des PGGL avec la description de 3 sous-groupes associés à l'activation de voies de signalisation spécifiques. Une des plus fréquente et fascinante cause est liée à la mutation du gène *SDH* (*SDHA-D*, collectivement appelés *SDHx*) qui encode pour les sous-unités de la succinate déshydrogénase (SDH), qui est l'enzyme clé du cycle de l'oxygène qui converti le succinate en fumarate dans le cycle de l'acide citrique (TCA), et ainsi la chaîne de transport de l'électron dans les fonctions mitochondriales. La mutation *SDHx* entraîne une dysfonction de la SDH, perturbant le cycle TCA et par conséquence l'accumulation de succinate et de métabolites favorisant la tumorigénese.

Ces dernières années, la médecine nucléaire est à l'avant-garde des outils de phénotypage pour le phénotypage des PPGL. Ceci est d'une importance majeure depuis que nous savons que l'altération du métabolisme mitochondrial par l'inactivation du cycle TCA et de la chaîne de transport de l'électron se retrouve dans de nombreux cancers, signifiant que ces changements métaboliques constituent une caractéristique métabolique émergente dans les cancers (1).

Dans le cadre des PPGL, il a été montré que la positivité d'un examen TEP/TDM au <sup>18</sup>F-FDG est associé au statut mutationnelle *SDHx* (2-5), possiblement relié au fait des effets épigénétiques du succinate sur la stabilisation des facteurs induisant l'hypoxie (HIF) (6) et/ou aux effets directs sur le métabolisme du microenvironnement (7,8). Le phénotypage via la <sup>18</sup>F-FDOPA est plus complexe depuis que nous savons qu'il est influencé par le génotype tumoral et la composante sécrétoire/ contenu en catécholamines des tumeurs, les deux étant interconnectés. Nous et d'autres groupes avons montrés une forte corrélation entre les paramètres métaboliques dérivés des TEP-TDM à la <sup>18</sup>F-FDOPA et l'expression urinaire/plasmatique des métanéphrines dans le cadre des phéochromocytomes. (9,10).

Cependant, au-delà de la sécrétion, la génétique a été décrite comme un composant important du phénotype à la <sup>18</sup>F-FDOPA, depuis que des faux-négatifs ont été principalement observés chez des patients présentant des PPGL-*SDH* métastatiques (4). Fait intéressant, il a été démontré que le métabotype négatif en TEP-TDM à la <sup>18</sup>F-FDOPA peut survenir chez les patients *SDHx* mutés non métastatiques, souvent relié à des PGGL associés au système nerveux sympathique, qui sont souvent des tumeurs sécrétant des catécholamines (11).

Afin de déterminer si le statut *SDHx* dirige la fixation des lésions à la <sup>18</sup>F-FDOPA en l'absence de sécrétion de catécholamines, nous avons évalué la relation entre les paramètres métaboliques dérivés des TEP-TDM à la <sup>18</sup>F-FDOPA (SUVmax, SUVmean, Total Lesion (TL) uptake et MTV 42%) et génotype chez les patients présentant un paragangliome cranio-cervical (HNPGl) qui se caractérise par l'absence de production de catécholamines.

## **PATIENTS ET METHODES :**

### **Population patient :**

Cette étude rétrospective a été conduite dans le service de Médecine Nucléaire de l'hôpital de La Timone, Marseille, France. Nous avons effectué une recherche dans notre base de données afin d'identifier tous les patients ayant été évalué par TEP/TDM au cours des 10 dernières années pour HNPGl présumé (basé sur l'évaluation radiologique et l'imagerie fonctionnelle).

Parmi ces patients, seul ceux remplissant les critères suivants ont été inclus :

- 1- Diagnostic confirmé de paragangliome cranio-cervicaux.
- 2- Evalués par <sup>18</sup>F-FDOPA TEP/TDM
- 3- Test génétiques pour au moins une des mutations germinales suivantes: genes *SDHB*, *SDHD*, and *SDHC* (incluant de larges délétions).
- 4- Concentration urinaire/ plasmatique des métanéphrines normales.
- 5- <sup>18</sup>F-FDOPA TEP/TDM positive pour au moins une tumeur.

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique local de l'Université d'Aix-Marseille. Tous les patients ont donné leur consentement éclairé pour l'utilisation de données personnelles anonymes extraites de leurs dossiers médicaux à des fins de recherche.

### **Protocole d'imagerie <sup>18</sup>F-FDOPA TEP/TDM:**

Un TEP/TDM a été effectué par Discovery ST ou Discovery 710 GE Medical Systems.

Tous les patients ont effectué un jeûne d'au moins 3 heures avant l'examen. L'acquisition des images a débuté 45 minutes (20-60 minutes, médiane 47.5 minutes) après l'injection de 3.5 Megabecquerels (MBq)/kilogramme (kg) d'IASOdopa (1.8-5 MBq/kg, mediane 3.4 MBq/kg). Le protocole d'acquisition a débuté avec une acquisition cranio-cervicale (10 minutes par pas, tête

droite et bras le long du corps), suivi d'une acquisition corps entier (WB) partant du sommet du crâne jusqu'à mi-cuisse (3 minutes/pas, bras au-dessus de la tête). Chaque foyer de fixation extra-physiologique a été enregistré et interprété par un Médecin Nucléaire expérimenté (DT). L'origine embryologique des PGL a été également mentionnée.

### **Evaluation des indices métaboliques de la $^{18}\text{F}$ -FDOPA :**

Une région d'intérêt volumétrique a été placée dans chaque aire de fixation significative à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA (> au bruit de fond) des HNPGL. Le SUVmax (Intensité maximale du voxel dans le volume d'intérêt) a été obtenue par méthode automatisée pour tous les HNPGL. Le SUVmean (SUV moyen), qui reflète le métabolisme moyen à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, a été recueilli pour les lésions ayant le SUVmax le plus élevé en cas de multifocalité tumorale. Pour ces lésions cibles, le volume métabolique tumoral (MTV 42%), a été défini par une région enfermée par un iso contour à 42% autour du voxel PET le plus intense, obtenue automatiquement. Le total de fixation de la lésion (TL uptake) est calculé à partir du produit du SUVmean et du MTV 42% de la tumeur (TL= SUVmean.MTV42%).

### **Analyse statistique :**

L'analyse statistique a été pratiquée en utilisant l'IBM SPSS Statistics version 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, USA). La comparaison des valeurs moyennes entre deux groupes a été effectuée en utilisant le T-Test de Student ou le Mann-Whitney U. La comparaison des pourcentages a été réalisée en utilisant le Chi-Square Test ou le Fisher exact Test. La différence significative est définie pour un  $p < 0.05$ .

## **RESULTATS:**

### **Patients et caractéristiques tumorale :**

Quatre-vingt-six patients avec HNPGL ont été inclus dans notre étude rétrospective. Trente-trois patients (40%) étaient porteurs d'une des mutations du gène *SDH* (5 *SDHB*, 8 *SDHC*, 20 *SDHD*). L'âge moyen ( $\pm$ SD), la distribution du genre et le pourcentage d'atteinte multifocale était

respectivement pour les *SDHx* et les non *SDHx* :  $48 \pm 13$  vs  $64 \pm 13$  ans, 16F/17M vs 41F/9M, 54.5% vs 8%. 3 patients additionnels avec HNPGL métastatiques ont été évalués (1 *SDHB*, 1 *SDHD* et 1 non-*SDHx*)

### **Relation entre le statut SDH et le métabolisme au $^{18}\text{F}$ -FDOPA :**

Chez les patients HNPGL non métastatiques, les valeurs médianes du SUVmax, SUVmean, MTV42%, et du TL pour les patients *SDHx*-HNPGL et les cas non mutés étaient : 14 (Q1 =6.4 ; Q3 =20.17 ) vs 9.65 (Q1 =5.29 ; Q3 =13.88 ), 9.01 (Q1 =4.08 ; Q3 = 12.25) vs 5.83 (Q1 = 3.14; Q3 = 8.72), 10.13 (Q1 = 3.72; Q3 = 15.65) vs 8.16 (Q1 = 3.81; Q3 = 11.05), and 82.5 (Q1 = 19.87; Q3 =130.3 ) vs 46.66 (Q1 = 11.58; Q3 =67.81 ), respectivement. Dans l'analyse univariée, l'âge, le sexe et la multifocalité étaient associés au statut mutationnelle *SDHx*. Il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes concernant les paramètres métaboliques dérivés de la TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDOPA: pour le SUVmax:  $p=0.256$ , SUVmean:  $p=0.188$ , MTV 42%:  $p=0.596$  et TL:  $p=0.144$  (Figure 1, Table. 1). Les PGL liés au statut SDHC ont certains paramètres métaboliques dérivés de la TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDOPA plus élevés comparé à leurs homologues non mutés ( $p=0.033$  pour le SUVmax,  $p=0.031$  pour le SUVmean, and  $p=0.004$  pour le TL), et un TL plus élevé comparé au groupe *SDHD* ( $p=0.033$ ) (Figure 2).

Chez les 3 patients métastatiques inclus, les lésions montraient des valeurs de fixations plus élevées avec des SUVmax, SUVmean, MTV42% et TL respectifs de  $33.5 \pm 34.3$ ;  $20 \pm 20.4$ ,  $2.5 \pm 2.5$  et  $33.7 \pm 39.6$ .

### **DISCUSSION:**

L'étude présente, confirme que les HNPGL sont fortement avides en  $^{18}\text{F}$ -FDOPA en l'absence de production de catécholamines et plus important encore, cela démontre que la fixation à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA n'est pas diminuée chez les HNPGL-*SDHx* comparé à leurs homologues sporadiques. Ces résultats sont en contraste avec les données obtenues chez les PPGL liés au système sympathique et/ou métastatiques qui échouent à concentrer le radiopharmaceutique (4,11,12). Bien que les phénotypes d'imagerie soient maintenant bien définis à travers les génotypes, jusqu'à présent, il existait une pénurie de connaissance sur l'association entre imagerie quantitative et le fond génétique. La nouveauté de cette étude tient au fait que les HNPGL ne produisent pas de catécholamines, leurs évaluations dépendent uniquement du fond génétique de

ces tumeurs. Une limite de notre étude est que nous n'avions pas accès au dosage de la 3-méthoxytyramine (métabolite de la dopamine), qui peut être élevé dans certains HNPGL. A notre connaissance, il s'agit de la première étude comparant les paramètres quantitatifs dérivés de la TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDOPA entre les patients ayant un HNPGL *SDHx* et *non-SDHx*. La principale conclusion que nous pouvons en tirer, c'est qu'il n'a pas été démontré de différence significative entre les 2 sous-groupes en termes de SUVmax/SUVmean/MTV 42%/TL. Dans l'analyse en sous-groupe, les PPGL *SDHC* se retrouvent avoir des paramètres quantifiés plus importants, et plus particulièrement le TL, en comparaison à leurs homologues sporadiques et *SDHD*. Selon notre opinion, ces résultats sont biaisés du fait du plus grand volume tumoral des patients PGL-*SDHC* comparé aux autres tumeurs, lié à leur retard de diagnostic.

Jusqu'à présent, nous ne savons pas comment expliquer les différences inter- et intra-patient observées sur les TEP/TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA chez les patients mutés *SDHx*. Les données présentées suggèrent que la présence d'une mutation *SDH* n'est pas suffisante pour expliquer l'imagerie phénotypique à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA chez tous les PPGL, mais peut influencer le métabolisme tumoral dans certaines lignées de cellules tumorales équipées pour la biosynthèse/stockage/turnover des catécholamines.

Durant ces dernières années, de nouvelles données intéressantes les patients mutés *SDHx* ont été décrites recouvrant leurs comportements cliniques, biochimiques, phénotypiques et d'imagerie. Il a été montré que les tumeurs mutées *SDHx* sont classiquement associées à un défaut de fixation de certains radiopharmaceutiques spécifiques comme la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA ou  $^{123}\text{I}$ -MIBG (13). Il est à noter que des données publiées chez les patients *SDHx* avec maladie multifocale, que certaines lésions présentent des fixations intenses à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, tandis que d'autres n'absorbent pas le radiotracer. D'un point de vue génétique moléculaire, la déficience *SDH* a été trouvée associée à la mise sous silence des gènes spécifiques de la chromaffine (6). Ainsi, la différenciation peut jouer un rôle critique dans la diminution de l'absorption à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA. Une série de cas a montré que le manque de sécrétion de catécholamines peut être observé dans les PPGL-*SDHB* et cela n'était pas lié au défaut des mécanismes de stockage ou de sécrétions des catécholamines, mais plutôt, le reflet d'un défaut de synthèse de catécholamines conduisant à l'absence complète de granules de sécrétion. Le défaut a été identifié comme une absence de tyrosine hydroxylase, une enzyme qui catalyse l'étape initiale et limitante de la biosynthèse des catécholamines (14). Les HNPGL sont classiquement positifs pour la tyrosine hydroxylase en immunohistochimie. Depuis que nous savons que les HNPGL peuvent concentrer la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA et ne pas sécréter de catécholamines, l'absence d'absorption de  $^{18}\text{F}$ -FDOPA peut être due à une perturbation des étapes

précoces de la biosynthèse des catécholamines, comme par exemple l'absence d'expression/phosphorylation de la tyrosine hydroxylase, AADC... Dans ce scénario, le déficit en SDH peut faciliter (induire) la perte complète de la machinerie de production des catécholamines et de l'absorption de la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA dans le cadre de la dédifférenciation tumorale, et cela d'autant plus dans les PPGL dérivés du système sympathique. Ceci étant, également en accord avec nos précédents travaux montrant que la diminution de LAT1/CD98hc est peu susceptible d'être la cause de la diminution de l'absorption à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA (15).

Il a également été démontré que les PPGL-*SDHB*, sont caractérisés pour une plus grande proportion au risque métastatique comparé aux autres sous-groupes *SDHx* (16, 17), suggérant que derrière le déficit SDH commun aux mutant *SDHA/B/C/D*, des événements supplémentaires peuvent conduire à l'obtention de cellules chromaffines complètement immatures, favorisant un comportement agressif. L'analyse de nos 3 cas de HNPGL métastatiques suggère que la perte de l'absorption à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA (phénotype immature) n'est pas un prérequis pour l'extension métastatique et peut survenir sur des sites éloignés du tissu d'origine.

En conclusion, notre étude fait sous-entendre que le métabolisme à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA doit être considéré comme un biomarqueur de maintenance du statut différencié. De cette façon, la valeur potentielle pronostique de la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA chez les patients *SDHx* reste à explorer.

#### **Déclaration de divulgation :**

Il n'existe aucun conflit d'intérêt potentiel pertinent pour cet article.

**Points clés :**

**Question :** Quels sont les principaux déterminants de l'absorption de la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA chez les patients présentant un phéochromocytome/paragangliome (PPGL) ?

**Résultats pertinents :**

Dans cette analyse, la déficience en succinate déshydrogénase ou le statut métastatique n'as pas d'influence sur l'absorption à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA dans le cadre des paragangliomes tête et cou, probablement dû au fait à un maintien prolongé du statut différencié, même au stade métastatique.

**Implication pour les patients :**

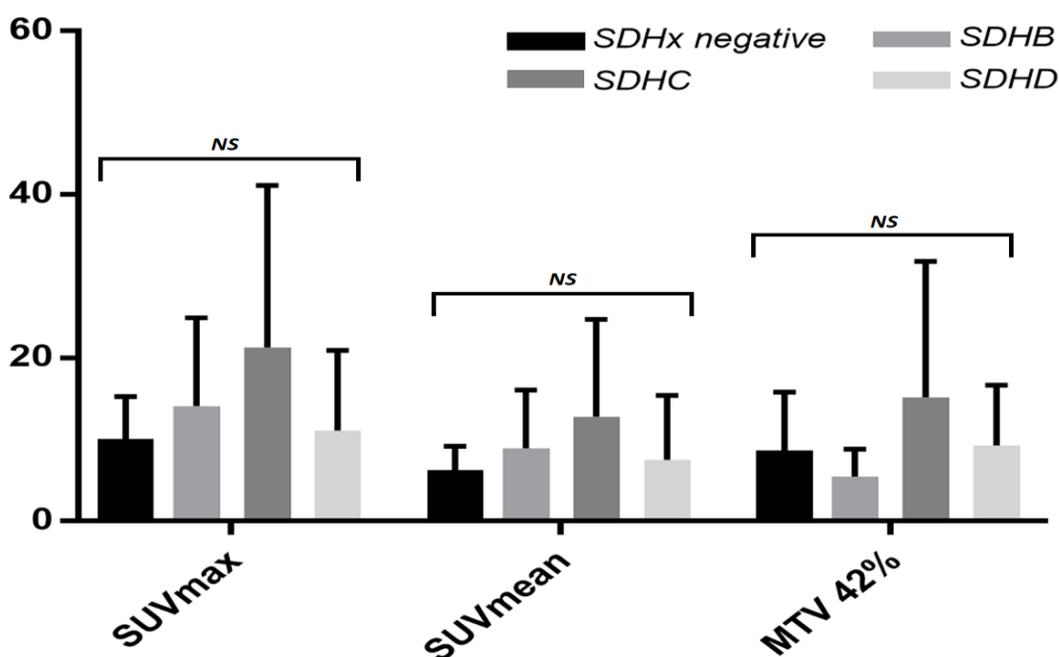
Le défaut d'absorption de la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA chez les PPRL peut être considéré comme un risque de dédifférenciation tumoral. Sa valeur potentielle pronostique mériterait une attention particulière.

## ANNEXES :

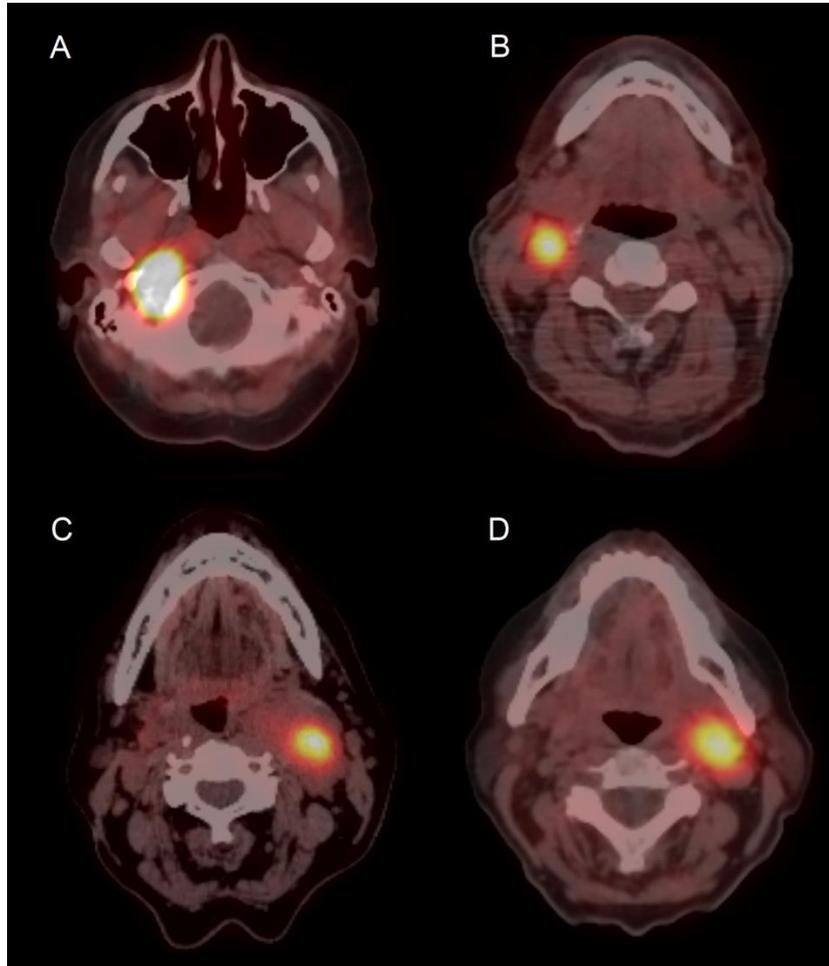
**Table 1. Comparaison des patients et des caractéristiques tumorales (indices métaboliques) chez les patients SDHx vs non SDHx. (Analyse univariée).**

<i>Gène muté</i>	<i>SDHx Muté n=33</i>	<i>SDHx Négatif n= 50</i>	<i>P</i>
Age	48±13.40	64.12±12.45	<b>&lt;0.001</b>
Sexe ratio (Homme/Femme)	1.06	0.22	<b>0.001</b>
Multifocalité, n (%)	54.55	8.00	<b>&lt;0.001</b>
SUVmax	14±13.29	9.65±5.62	0.256
SUVmean	9.02±8,91	5.83±3.34	0.188
MTV 42%	10.13±10.23	8.16±7.64	0.596
TL	82.50±95.93	46.66±44.08	0.144

**Figure 1. Paramètres métaboliques dérivés de la <sup>18</sup>F-FDOPA (SUVmax, SUVmean et MTV 42%, moyenne ± SD) pour les patients SDHx négatif et sous-groupe de SDHx mutés. NS= Pas de différence significative ( $p > 0.05$ ).**



**Figure 2. Exemple d'image fusionnée de coupe axiale TEP/TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, imageant le phénotype des HNPGL dans chaque sous-groupe : A: SDHC, B : SDHB, C : SDHD, D : Non muté.**



### 3) Ouverture vers d'autres perspectives :

Il a été démontré que l'accumulation de Succinate dans les cellules ayant un défaut de la SDH, inhibe la prolyl-hydroxylase, entraînant une stabilisation des facteurs inducteurs de l'hypoxie (HIF)-1 $\alpha$  et -2 $\alpha$ . Ces Facteurs induisent l'expression de gènes qui favorisent la progression tumorale et leur agressivité (et in fine leur capacité de migration/métastases et donc leur statut dédifférencié).

Une série de cas a montré que le manque de sécrétion de catécholamines peut être observé dans les PPGL- *SDHB*, cela n'étant pas lié au défaut des mécanismes de stockages ou de sécrétions des catécholamines, mais plutôt, le reflet d'un défaut de synthèse de Catécholamines conduisant à l'absence complète de granules de sécrétion. Le défaut a été identifié comme une absence de tyrosine hydroxylase, qui est par ailleurs présente dans les HNPGL.

La synthèse des Catécholamines dans les PGL est médiée par la TH, qui est la 1<sup>ère</sup> étape limitante de la synthèse des catécholamines. La TH qui doit être phosphorylée (P-TH), initie la transformation de Tyrosine en Dopamine. Cette phosphorylation est médiée par les sous-unités HIF-1 $\alpha$  et -2 $\alpha$ , avec une répartition qui se modifie au cours du temps en condition hypoxique (prédominance de HIF-1 $\alpha$  en condition de stress hypoxique aiguë et un relai par la HIF-2 $\alpha$  en hypoxie chronique). En condition pseudohypoxique (Mutation SDHx), c'est la sous-unité HIF-2 $\alpha$  qui prédomine. (*N. Bechmann et al. Cancer 2019*)

Une hypothèse portée par *Eisenhofer*, serait qu'il existe 2 contingents de précurseurs : un contingent de cellules différenciées et un contingent de cellules indifférenciées prédominant dans le tissu sympathique qui exprimeraient plus ou moins le matériel nécessaire à la synthèse des Catécholamines, et donc l'absorption de la <sup>18</sup>F-FDOPA.

Il existe deux limites à cette hypothèse :

- La première étant que ce modèle s'oppose aux grand modèles connus des autres types de cancers, qui reposent sur la dédifférenciation.
- La deuxième serait de comprendre pourquoi cela ne concerne que certaines lésions avec une prédominance pour le système sympathique.

D'après notre étude, d'autres hypothèses s'ouvrent donc pour tenter d'expliquer le phénotype d'imagerie des PGL-SDHx :

- Est-ce que les modifications épigénétiques médiées par la mutation *SDH* peuvent expliquer la perte de la phosphorylation de la TH au cours du temps, par des phénomènes directs via des protéines clientes, comme par exemple les protéines phosphatases 2A/2C qui déphosphoryleraient la P-TH. Ou par des phénomènes indirects via la perte de l'expression de protéines kinases (PK A, G et C) qui phosphorylent une Serine en position 40, et donc par conséquence la perte de la fixation au  $^{18}\text{F}$ -FDOPA ?
- Il est à noter que des données publiées chez les patients *SDHx* avec maladie multifocale, présentent certaines lésions avec des fixations intenses à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, tandis que d'autres ne captent pas le radiotracer. Est-ce que cela pourrait s'expliquer par le fait d'un taux de HIF-1 $\alpha$  ou de HIF-2 $\alpha$  différent dans certaines tumeurs, et donc une expression différente de la TH ? Ce qui expliquerait cette hétérogénéité de fixation lésionnelle ?

Une étude intéressante à mener serait de voir s'il existe un taux diminué de TH dans les lésions ne fixant pas la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA et le corrélérer au statut HIF-1 $\alpha$  / HIF-2 $\alpha$ .

Ces hypothèses rejoignent la conclusion de notre étude selon laquelle le maintien de la fixation de la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA doit être considéré comme un biomarqueur de maintenance du statut différencié. Il pourrait être intéressant d'étudier la survie chez les patients  $^{18}\text{F}$ -FDOPA positif versus  $^{18}\text{F}$ -FDOPA négatif, afin de voir si l'imagerie phénotypique pourrait avoir un impact pronostique chez ces patients.

#### 4) Référence de l'article :

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
2. Taieb D, Sebag F, Barlier A, Tessonier L, Palazzo FF, Morange I, et al. 18F-FDG avidity of pheochromocytomas and paragangliomas: a new molecular imaging signature? *J Nucl Med*. 2009;50(5):711-7.
3. Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Eisenhofer G, et al. Staging and functional characterization of pheochromocytoma and paraganglioma by 18Ffluorodeoxyglucose (18F-FDG) positron emission tomography. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(9):700-8.
4. Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Havekes B, et al. Comparison of 18F-Fluoro-L-DOPA, 18F-Fluoro-Deoxyglucose, and 18F-Fluorodopamine PET and 123I-MIBG Scintigraphy in the Localization of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94(12):4757-67.
5. Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC, Carrasquillo JA, Ling A, Eisenhofer G, et al. Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(16):2262-9.
6. Letouze E, Martinelli C, Lorient C, Burnichon N, Abermil N, Ottolenghi C, et al. SDH Mutations Establish a Hypermethylator Phenotype in Paraganglioma. *Cancer cell*. 2013;23(6):739-52.
7. Garrigue P, Bodin-Hullin A, Balasse L, Fernandez S, Essamet W, Dignat-George F, et al. The Evolving Role of Succinate in Tumor Metabolism: An (18)F-FDG-Based Study. *J Nucl Med*. 2017;58(11):1749-55.
8. Taieb D, Pacak K. New Insights into the Nuclear Imaging Phenotypes of Cluster 1 Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(11):807-17.
9. Amodru V, Guerin C, Delcourt S, Romanet P, Loundou A, Viana B, et al. Quantitative (18)F-DOPA PET/CT in pheochromocytoma: the relationship between tumor secretion and its biochemical phenotype. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(2):278-82.
10. Moog S, Houy S, Chevalier E, Ory S, Weryha G, Rame M, et al. 18F-FDOPA PET/CT Uptake Parameters Correlate with Catecholamine Secretion in Human Pheochromocytomas. *Neuroendocrinology*. 2018;107(3):228-36.9

11. Gabriel S, Blanchet EM, Sebag F, Chen CC, Fakhry N, Deveze A, et al. Functional characterization of nonmetastatic paraganglioma and pheochromocytoma by (18) F-FDOPA PET: focus on missed lesions. *Clinical endocrinology*. 2013;79(2):170-7.
12. Janssen I, Blanchet EM, Adams K, Chen CC, Millo CM, Herscovitch P, et al. Superiority of [68Ga]-DOTATATE PET/CT to Other Functional Imaging Modalities in the Localization of SDHB-Associated Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2015;21(17):3888-95.
13. Fonte JS, Robles JF, Chen CC, Reynolds J, Whatley M, Ling A, et al. False-negative (1)(2)(3)I-MIBG SPECT is most commonly found in SDHB-related pheochromocytoma or paraganglioma with high frequency to develop metastatic disease. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(1):83-93.
14. Timmers HJ, Pacak K, Huynh TT, Abu-Asab M, Tsokos M, Merino MJ, et al. Biochemically silent abdominal paragangliomas in patients with mutations in the succinate dehydrogenase subunit B gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4826-32.
15. Feral CC, Tissot FS, Tosello L, Fakhry N, Sebag F, Pacak K, et al. (18)Ffluorodihydroxyphenylalanine PET/CT in pheochromocytoma and paraganglioma: relation to genotype and amino acid transport system L. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(5):812-21.
16. Crona J, Lamarca A, Ghosal S, Welin S, Skogseid B, Pacak K. Genotype-phenotype correlations in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*. 2019.
17. Hescot S, Curras-Freixes M, Deutschbein T, van Berkel A, Vezzosi D, Amar L, et al. Prognosis of malignant pheochromocytoma and paraganglioma (MAPP-Prono study): an ENS@T retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019.

## 5) Abréviations

- **HNPGL** : paragangliomes tête et cou.
- **PGGL** : Phéochromocytomes et paragangliomes
- **PGL** : paragangliomes.
- **SDH** : Succinate déshydrogénase.
- **SDHx** : mutations liées au gène *SDH*
- **TCA** : cycle de Krebs.
- **HIF** : facteurs induisant l'hypoxie.
- **PNMT** : Phenylethanolamine N-methyltransferase
- **EMT** : epithelial-to-mesenchymal transition.
- **TH** : tyrosine hydroxylase.
- **P-TH** : tyrosine hydroxylase phosphorylé
- **L-DOPA** : L-dihydroxyphenylalanine
- **PCC** : Phéochromocytomes.
- **TEP/TDM** : tomographie par émission de positon/ Tomodensitométrie.
- **<sup>18</sup>F-FDG** : fluorodésoxyglucose (18 F)
- **<sup>18</sup>F-FDOPA** : 6-Fluoro-[18-F] -L-Dihydroxyphénylalanine
- **<sup>123</sup>I-MIBG** : 123I metaiodobenzylguanidine
- **PHDs** : prolyl-hydroxylase domain proteins
- **LAT** : transporteur d'acide aminé neutre du système L
- **SUVmax** : Valeur de fixation normalisée maximale
- **SUVmean** : Valeur de fixation normalisée moyenne.
- **TL uptake** : Fixation de la lésion totale
- **MTV 42%** : Volume métabolique tumoral avec isocontour à 42%
- **MBq** : MégaBecquerels
- **WB**: corps entire
- **DT**: David TAÏEB
- **Q1**: 1<sup>e</sup> quartile
- **Q3**: 3<sup>e</sup> quartile
- **SD**: Ecart type
- **PK** : protéine kinase

6) **Article original : Exploring the link between tumor metabolism and succinate dehydrogenase deficiency: a <sup>18</sup>F-FDOPA PET/CT study in head and neck paragangliomas**

Thibaut Reichert<sup>1</sup>, Nicolas Fahkry<sup>2</sup>, Jean-Pierre Lavieille<sup>2</sup>, Vincent Amodru<sup>3</sup>, Frédéric Sebag<sup>4</sup>, Pauline Romanet<sup>5</sup>, Anderson Loundou<sup>6</sup>, Frédéric Castinetti<sup>3</sup>, Karel Pacak<sup>7</sup>, Marion Montava<sup>2</sup>, David Taïeb<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, La Timone University Hospital, CERIMED, Aix-Marseille University, France

<sup>2</sup>Department of Head and Neck Surgery, Conception Hospital, Aix-Marseille Univ, France

<sup>3</sup>Department of Endocrinology, Conception University Hospital, Aix-Marseille University, France.

<sup>4</sup>Department of Endocrine Surgery, Conception University Hospital, Aix-Marseille University, France.

<sup>5</sup>Laboratory of Molecular Biology, Conception Hospital & CNRS, CRN2M UMR 7286, Aix-Marseille University, France.

<sup>6</sup>Department of Public Health, EA3279 Self-perceived Health Assessment Research Unit, Aix-Marseille University, France.

<sup>7</sup>Section on Medical Neuroendocrinology, *Eunice Kennedy Shriver* National Institute of Child Health & Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA.

**Abbreviated title:** <sup>18</sup>F-FDOPA uptake in head and neck paragangliomas

**Key words:** paragangliomas; <sup>18</sup>F-FDOPA; radionuclide imaging; genetics; succinate dehydrogenase

**Total word count:** 2486

**Table(s): 1-Figure(s): 2**

**Corresponding author :**David Taïeb, MD, PhD, Department of Nuclear Medicine, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille, France, [david.taieb@ap-hm.fr](mailto:david.taieb@ap-hm.fr), Phone/FAX : +33 (0) 4-91-38-44-06

## ABSTRACT

**Introduction:** Sensitivity of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/CT was found to be decreased in succinate dehydrogenase-mutated (*SDHx*) metastatic and/or sympathetic pheochromocytoma/paraganglioma (PPGL), suggesting that both genotype and secretion could influence  $^{18}\text{F}$ -FDOPA uptake. The aim of this study was to test if *SDHx* drives  $^{18}\text{F}$ -FDOPA uptake in presence of normal epinephrine/norepinephrine concentrations.

**Materials and methods:** A cohort of 86 head and neck PPGL patients (including 3 metastatic) with normal metanephrines underwent  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/CT. The relationships between various PET-derived metabolic indices and tumor genotype were evaluated.

**Results:** In non-metastatic HNPGL (50 non-*SDHx*/33 *SDHx*), no significant difference was observed between these 2 groups for SUVmax ( $p=0.256$ ), SUVmean ( $p=0.188$ ), MTV 42% ( $p=0.596$ ) and total lesion uptake ( $p=0.144$ ). Metastatic HNPGL also had high elevated uptake values.

**Conclusion:** Our results suggest that succinate dehydrogenase deficiency or metastatic behavior have no influence on  $^{18}\text{F}$ -FDOPA uptake pattern in HNPGL probably due to prolonged maintenance of differentiation status, even at metastatic stage.

## INTRODUCTION

Pheochromocytoma and paraganglioma (PPGL) are the most frequent inheritable neuroendocrine tumors. In recent years, genetics has profoundly helped to gain a more comprehensive pathogenic picture of PPGLs with description of 3 main subgroups associated with activation of specific signaling pathways. One of the most frequent and fascinating causes is linked to mutations in the *SDH* genes (*SDHA-D*, collectively named *SDHx*) that encode for subunits of the succinate dehydrogenase (SDH), a key respiratory enzyme complex that converts succinate to fumarate in tricarboxylic acid (TCA) cycle and also functions in the mitochondrial electron transport chain. *SDHx* mutations result in SDH deficiency, disruption of the TCA cycle with subsequent accumulation of succinate and metabolic reprogramming that promotes tumorigenesis.

In the recent years, nuclear medicine has also emerged at the forefront of tools for PPGL phenotyping. This is of main importance since alteration of mitochondrial metabolism through inactivation of the TCA cycle and electron transport chain are also found in several cancers, signifying that these metabolic changes constitute an emerging metabolic hallmark of cancer (1). In the setting of PPGL, <sup>18</sup>F-FDG avidity was found to be associated to *SDHx* mutations (2-5), possibly due to the effects of succinate on stabilization of hypoxia-inducible factors (6) and/or on microenvironment metabolism (7, 8). <sup>18</sup>F-fluorodopa (<sup>18</sup>F-FDOPA) phenotyping is more complex since it is influenced by both tumor genotype and catecholamines secretion/content, and both likely being interconnected. We and another group have shown a strong correlation between <sup>18</sup>F-FDOPA-derived metabolic indices and urinary/plasma metanephrines in pheochromocytoma (9, 10).

However, beyond secretion, genetic has been described as a very important component of <sup>18</sup>F-FDOPA phenotype since false-negative findings are mainly observed in patients with metastatic *SDHx*-PPGL (4). Interestingly, it was shown that this negative <sup>18</sup>F-FDOPA PET metabotype may also occur in PPGLs associated with the sympathetic nervous system which are often catecholamines secreting tumors (11).

In order to ascertain if *SDHx* drives <sup>18</sup>F-FDOPA uptake in absence of catecholamines excess, we evaluated the relationship between <sup>18</sup>F-FDOPA-derived metabolic indices and genotype in head and neck paraganglioma (HNPPGL) which are characterized by absence of production of catecholamines.

## **PATIENTS AND METHODS**

### **Patient population**

We performed a comprehensive search in our database to identify all patients evaluated by PET/CT over 10 yrs for a presumed head and neck paraganglioma (HNPGL). Among these patients, only those who fulfilled the following criteria were included: (1) final diagnosis of HNPGL (2) evaluation by  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/CT, (3) genetic testing for at least germline mutations in the *SDHB/SDHD/SDHC* genes (including large deletions) (4) normal plasma and/or urinary metanephrines (5)  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/CT positive for at least one tumor.

The study was approved by the local ethical committee of Aix Marseille University. All patients gave informed consent for the use of anonymous personal data extracted from their medical records for research purposes.

### **$^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/CT imaging protocol and assessment of $^{18}\text{F}$ -FDOPA uptake indices**

A combined PET/CT scanner was used using Discovery ST or Discovery 710 GE Medical Systems. All patients fasted for at least 3 hours. Image acquisition started 45 minutes (20-60 minutes, median 47.5 minutes) after injection of 3.5 Megabecquerels (MBq)/kilogram (kg) of IASOdopa (1.8-5 MBq/kg, median 3.4 MBq/kg).

Volumetric regions of interest were placed over the areas of significant  $^{18}\text{F}$ -FDOPA uptake ( $>$ background) in the HNPGL. SUVmax, SUVmean and MTV 42% (for tumor with highest SUVmax values) were obtained. Total lesion (TL) uptake was calculated as the product of tumor SUVmean and MTV 42% (defined as the region enclosed by a 42% isocontour around the maximum PET voxel).

### **Statistical analysis**

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics version 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Comparisons of means values between two groups were performed using student t-test or Mann-Whitney U. Comparisons of percentages were performed using Chi-Square test or Fisher's exact test. The statistical significance was defined as  $p < 0.05$ .

## RESULTS

### Patient and tumor characteristics

Eighty six patient with HNPGL were included in the retrospective study. Thirty three patients (40%) carried mutations in one of the *SDH* genes (5 *SDHB*, 8 *SDHC*, 20 *SDHD*). The mean age ( $\pm$ SD), gender distribution and the percentages of multifocality were for non-metastatic *SDHx* and non-*SDHx*, respectively : 48  $\pm$ 13 vs 64  $\pm$ 13 yrs, 16F/17M vs 41F/9M, 54.5% vs 8%. Three additional patients with metastatic HNPGL (1 *SDHB*, 1 *SDHD* and 1 non-*SDHx*) were evaluated.

### Relationships between SDH status and <sup>18</sup>F-FDOPA uptake

In non-metastatic HNPGL, the median uptake values of SUVmax, SUVmean, MTV42%, and total lesion (TL) uptake for *SDHx*-HNPGL and non-mutated cases were: 14 (quartile 1: Q1 =6.4 ; quartile 3: Q3 =20.2 ) vs 9.65 (Q1 =5.3 ; Q3 =13.9), 9 (Q1 =4.1; Q3 =12.3) vs 5.8 (Q1 =3.1; Q3 =8.7), 10.1 (Q1 =3.7; Q3 =15.7) vs 8.2 (Q1 =3.8; Q3 =11.1), and 82.5 (Q1 =19.9; Q3 =130.3) vs 46.7 (Q1 =11.6; Q3 =67.8), respectively. On univariate analysis, age, sex and mutlifocality were found to be associated with *SDHx* mutation status. No statistical difference between groups was found for <sup>18</sup>F-FDOPA-derived metabolic indices: for SUVmax : p=0.256, SUVmean : p=0.188, MTV 42% : p=0.596 and TL : p=0.144 (Figure 1, Table. 1). *SDHC*-related PGL was found to have higher <sup>18</sup>F-FDOPA-derived uptake parameters compared to their non-*SDHx* counterparts (p=0.033 for SUVmax, p=0.031 for SUVmean, and p=0.004 for TL) and higher TL compared to *SDHD* (p=0.033) (Figure 2).

In the three metastatic patient included, the tumors exhibited highly elevated uptake values with SUVmax, SUVmean, MTV42% and TL of 33.5 $\pm$ 34.3 ; 20 $\pm$ 20.4, 2.5 $\pm$ 2.5 and 33.7 $\pm$ 39.6, respectively.

## DISCUSSION

The present study confirms that HNPGLs are highly avid for  $^{18}\text{F}$ -FDOPA despite absence of catecholamines production but more importantly shows that  $^{18}\text{F}$ -FDOPA uptake is not decreased in *SDHx*-HNPGL compared to their sporadic counterparts. This finding somewhat contrasts with data obtained in sympathetic and/or metastatic PPGL which may lack to concentrate this radiopharmaceutical (4, 11, 12). Although imaging phenotypes are now well defined across genotypes, until now, there was paucity of knowledge regarding the association between quantitative imaging and genetic backgrounds. The novelty of this study lies in the fact that since HNPGL do not produce catecholamines, their evaluation allow to only weight the genetic background of these tumors. One limitation is that we did not assess 3-methoxytyramine (a dopamine metabolite), that can be elevated in a subset of HNPGL. To our best knowledge, this is the first study that compares  $^{18}\text{F}$ -FDOPA-derived quantitative uptake parameters between *SDHx* and non-*SDHx* patients in the setting of HNPGL. The principal conclusion that can be drawn is that no significant difference was demonstrated between these two groups in terms of tumor SUVmax/SUVmean/MTV 42%/TL. On subgroup analysis, *SDHC*-related PGLs were found to have higher  $^{18}\text{F}$ -FDOPA uptake parameters, more particularly TL uptake compared to sporadic and *SDHD* ones. In our opinion, this finding is biased by the higher tumor volume of *SDHC*-related PGL compared to other tumors (due to delayed diagnosis).

Until now, we still do not know how to explain the inter- and intra-patient differences observed on  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/CT in *SDHx*-mutation carriers. The presented data suggest that presence of *SDH* mutations is not enough to drive the  $^{18}\text{F}$ -FDOPA imaging phenotype in all PPGL but can influence tumor metabolism in a certain cell lineage of tumor cells equipped for catecholamine biosynthesis/storage/turnover. During the past years, novel data regarding *SDHx*-related patients has been described covering their clinical behavior, biochemical phenotype, imaging characteristics. It was shown that *SDHx*-mutated tumors are classically associated with lack of uptake of specific radiopharmaceuticals such as  $^{18}\text{F}$ -FDOPA or  $^{123}\text{I}$ -MIBG (13). It is also remarkable to note from published data that in *SDHx*-patients with multifocal disease, some tumors may exhibit highly elevated  $^{18}\text{F}$ -FDOPA uptake values whereas others completely lack uptake. From of molecular genetics standpoint, *SDH* deficiency was found to be associated with silencing of chromaffin-specific genes (6). Thus, dedifferentiation could play a critical role in decreased  $^{18}\text{F}$ -FDOPA uptake. A case series showed that lack of catecholamines secretion can be observed in *SDHB*-PPGL and this

finding was not due to defects in the mechanisms of storage or secretion of catecholamines but, instead, reflects a defect in catecholamine synthesis resulting in a near complete absence of releasable stores. The defect was identified as an absence of tyrosine hydroxylase, the enzyme that catalyzes the initial and rate-limiting step in catecholamine biosynthesis (14). HNPGL are classically positive for tyrosine hydroxylase on immunohistochemistry. Since HNPGL still concentrate  $^{18}\text{F}$ -FDOPA and do not secrete catecholamines, lack of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA uptake may be related to a disruption in early steps of catecholamines biosynthesis such lack of expression/phosphorylation of tyrosine hydroxylase. In this scenario, SDH deficiency may facilitate (induce) complete loss of the machinery to produce catecholamines and  $^{18}\text{F}$ -FDOPA uptake as parts of tumor dedifferentiation and this could mainly occur in sympathetic-derived PPGL. This is also in agreement with our previous work showing that down-regulation of LAT1/CD98hc is unlikely to be the cause of decreased  $^{18}\text{F}$ -FDOPA uptake (15).

It has also been shown that *SDHB*-related PPGL are characterized by a greater propensity towards metastasis compared to other *SDHx* subgroups (16, 17), suggesting that beyond SDH deficiency common to *SDHA/B/C/D* mutants, additional events may lead to a complete immature chromaffin cell feature that promote an aggressive behavior. The analysis of our 3 cases of metastatic HNPGL suggest that loss of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA uptake (immature phenotype) is not a prerequisite for metastatic spread and may occur at distant sites in host tissues.

In conclusion, our study suggests that  $^{18}\text{F}$ -FDOPA uptake should be considered as a biomarker of maintenance of differentiation status. In this way, the potential prognosticator value of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA in *SDHx* patients remains to be explored.

### **Disclosure statement**

No potential conflicts of interest relevant to this article exist.

## **KEY POINTS**

### **Question**

What are the main determinants of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA uptake in pheochromocytoma/paraganglioma (PPGL) ?

### **Pertinent findings**

In this analysis, succinate dehydrogenase deficiency or metastatic behavior have no influence on  $^{18}\text{F}$ -FDOPA uptake pattern in head and neck paraganglioma probably due to prolonged maintenance of differentiation status, even at metastatic stage.

### **Implications for patients**

Lack of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA uptake in PPGL should be considered as part of tumor dedifferentiation.

## REFERENCES

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
2. Taieb D, Sebag F, Barlier A, Tessonnier L, Palazzo FF, Morange I, et al. 18F-FDG avidity of pheochromocytomas and paragangliomas: a new molecular imaging signature? *J Nucl Med*. 2009;50(5):711-7.
3. Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Eisenhofer G, et al. Staging and functional characterization of pheochromocytoma and paraganglioma by 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) positron emission tomography. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(9):700-8.
4. Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Havekes B, et al. Comparison of 18F-Fluoro-L-DOPA, 18F-Fluoro-Deoxyglucose, and 18F-Fluorodopamine PET and 123I-MIBG Scintigraphy in the Localization of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94(12):4757-67.
5. Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC, Carrasquillo JA, Ling A, Eisenhofer G, et al. Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(16):2262-9.
6. Letouze E, Martinelli C, Loriot C, Burnichon N, Abermil N, Ottolenghi C, et al. SDH Mutations Establish a Hypermethylator Phenotype in Paraganglioma. *Cancer cell*. 2013;23(6):739-52.
7. Garrigue P, Bodin-Hullin A, Balasse L, Fernandez S, Essamet W, Dignat-George F, et al. The Evolving Role of Succinate in Tumor Metabolism: An (18)F-FDG-Based Study. *J Nucl Med*. 2017;58(11):1749-55.
8. Taieb D, Pacak K. New Insights into the Nuclear Imaging Phenotypes of Cluster 1 Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(11):807-17.
9. Amodru V, Guerin C, Delcourt S, Romanet P, Loundou A, Viana B, et al. Quantitative (18)F-DOPA PET/CT in pheochromocytoma: the relationship between tumor secretion and its biochemical phenotype. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(2):278-82.
10. Moog S, Houy S, Chevalier E, Ory S, Weryha G, Rame M, et al. 18F-FDOPA PET/CT Uptake Parameters Correlate with Catecholamine Secretion in Human Pheochromocytomas. *Neuroendocrinology*. 2018;107(3):228-36.

11. Gabriel S, Blanchet EM, Sebag F, Chen CC, Fakhry N, Deveze A, et al. Functional characterization of nonmetastatic paraganglioma and pheochromocytoma by (18) F-FDOPA PET: focus on missed lesions. *Clinical endocrinology*. 2013;79(2):170-7.
12. Janssen I, Blanchet EM, Adams K, Chen CC, Millo CM, Herscovitch P, et al. Superiority of [68Ga]-DOTATATE PET/CT to Other Functional Imaging Modalities in the Localization of SDHB-Associated Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2015;21(17):3888-95.
13. Fonte JS, Robles JF, Chen CC, Reynolds J, Whatley M, Ling A, et al. False-negative (1)(2)(3)I-MIBG SPECT is most commonly found in SDHB-related pheochromocytoma or paraganglioma with high frequency to develop metastatic disease. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(1):83-93.
14. Timmers HJ, Pacak K, Huynh TT, Abu-Asab M, Tsokos M, Merino MJ, et al. Biochemically silent abdominal paragangliomas in patients with mutations in the succinate dehydrogenase subunit B gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4826-32.
15. Feral CC, Tissot FS, Tosello L, Fakhry N, Sebag F, Pacak K, et al. (18)F-fluorodihydroxyphenylalanine PET/CT in pheochromocytoma and paraganglioma: relation to genotype and amino acid transport system L. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(5):812-21
16. Crona J, Lamarca A, Ghosal S, Welin S, Skogseid B, Pacak K. Genotype-phenotype correlations in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*. 2019.
17. Hescot S, Curras-Freixes M, Deutschbein T, van Berkel A, Vezzosi D, Amar L, et al. Prognosis of malignant pheochromocytoma and paraganglioma (MAPP-Prono study): an ENS@T retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019.

**Table 1. Comparison of patients and tumors' characteristics in *SDHx* vs non-*SDHx* HNPGL (univariate analysis)**

<i>Gene Mutated</i>	<i>SDHx Mutated</i> <i>n=33</i>	<i>SDHx Negative</i> <i>n= 50</i>	<i>P</i>
Age	48±13.4	64.1±12.5	<b>&lt;0.001</b>
Sex ratio (Male/ Female)	1.06	0.22	<b>0.001</b>
Multifocality, n (%)	54.6	8	<b>&lt;0.001</b>
SUVmax	14±13.3	9.7±5.6	0.256
SUVmean	9±8.9	5.8±3.3	0.188
MTV 42%	10.1±10.2	8.2±7.6	0.596
TL	82.5±95.9	46.7±44.1	0.144

Figure 1. Comparison of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA-derived indices across genotypes.

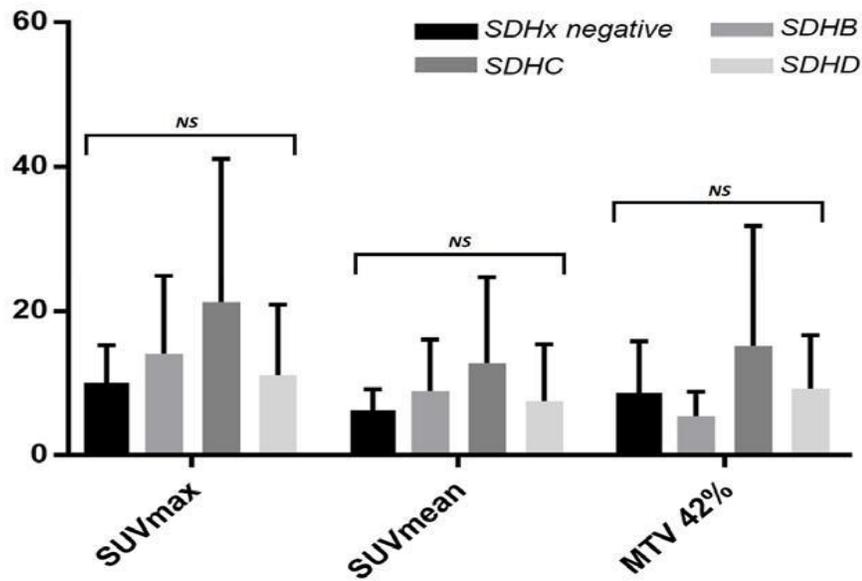
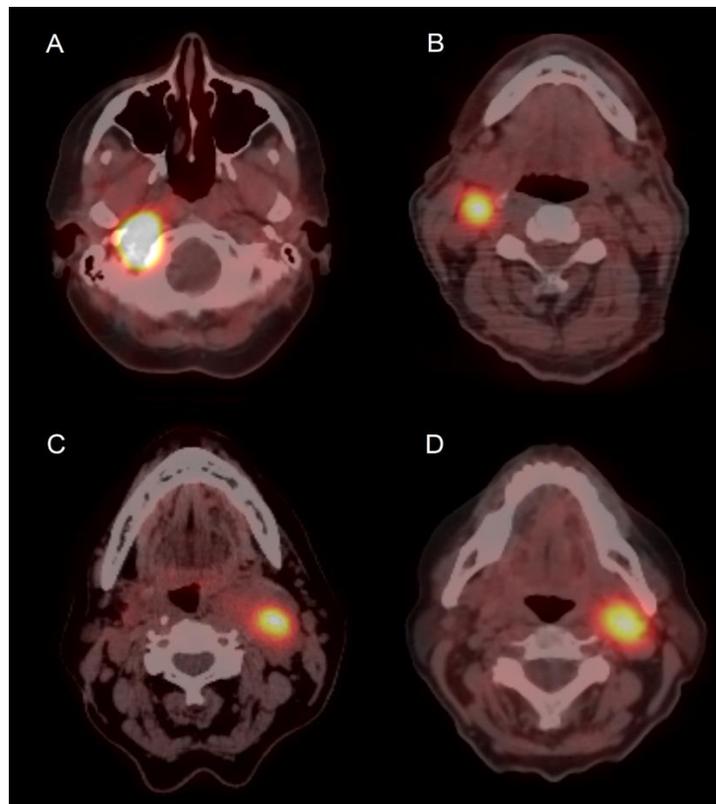


Figure 2. Examples of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/CT findings in HNPGL of various genotypes A: SDHC, B : SDHB, C : SDHD, D : Non muté





## SERMENT D'HIPPOCRATE

**Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

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

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

**J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.**

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

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

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

**Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.**



## RÉSUMÉ

**Introduction :** La sensibilité de la TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDOPA est diminuée chez les patients présentant des phéochromocytomes/paragangliomes (PPGL) mutés du gène de la succinate-déshydrogénase (*SDHx*), qu'ils soient métastatiques et/ou liés au système sympathique, suggérant que le couple génotype et phénotype peuvent avoir une influence sur la fixation à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA. Le but de notre étude est de tester si le statut *SDHx* influence la fixation au  $^{18}\text{F}$ -FDOPA en présence de concentration en épinéphrine/norépinephrine normale.

**Matériels et méthodes :** Cohorte de 86 patients suivis pour paragangliomes tête et cou (HNPGGL) (incluant 3 patients métastatiques), avec concentration normale en méthanéphrines, ont été soumis à un TEP/TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA. Les relations entre les divers paramètres métaboliques dérivés du TEP/TDM et du génotype tumoral ont été évalués.

**Résultats :** Chez les patients HNPGGL non métastatiques (50 non *SDHx*/ 33 *SDHx*), il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes en termes de SUVmax ( $p=0.256$ ), SUVmean ( $p=0.188$ ), MTV 42% ( $p=0.596$ ) et de total lesion uptake ( $p=0.144$ ). Les patients HNPGGL métastatiques avaient des indices métaboliques plus élevés.

**Conclusion :** Nos résultats suggèrent que l'inactivation de la succinate déshydrogénase et du statut métastatique n'ont pas d'influence sur la fixation de la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA dans le cadre des HNPGGL, cela tient probablement au fait d'un maintien prolongé de leurs statuts différenciés, également au stade métastatique.

**Mots Clés :** *paragangliomes -  $^{18}\text{F}$ -FDOPA - imagerie métabolique - génétique.*