



HAL
open science

**Apport de la TEP/TDM aux analogues de la
somatostatine marqués au 68 Ga, chez les patients
atteints de Néoplasie Endocrinienne Multiple de Type 1,
à différents stades de la maladie**

Clément Mennetrey

► **To cite this version:**

Clément Mennetrey. Apport de la TEP/TDM aux analogues de la somatostatine marqués au 68 Ga, chez les patients atteints de Néoplasie Endocrinienne Multiple de Type 1, à différents stades de la maladie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03433134

HAL Id: dumas-03433134

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03433134>

Submitted on 17 Nov 2021

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

Apport de la TEP/TDM aux analogues de la somatostatine marqués au 68 Ga, chez les patients atteints de Néoplasie Endocrinienne Multiple de Type 1, à différents stades de la maladie

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 29 Octobre 2021

Par Monsieur Clément MENNETREY

Né le 25 février 1992 à Vesoul (70)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE NUCLÉAIRE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur GUEDJ Eric

Président

Monsieur le Professeur TAIEB David

Directeur

Monsieur le Professeur SEBAG Frédéric

Assesseur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) CUNY Thomas

Assesseur

Madame le Docteur GABRIEL Sophie

Assesseur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

Apport de la TEP/TDM aux analogues de la somatostatine marqués au 68 Ga, chez les patients atteints de Néoplasie Endocrinienne Multiple de Type 1, à différents stades de la maladie

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 29 Octobre 2021

Par Monsieur Clément MENNETREY

Né le 25 février 1992 à Vesoul (70)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE NUCLÉAIRE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur GUEDJ Eric

Président

Monsieur le Professeur TAIEB David

Directeur

Monsieur le Professeur SEBAG Frédéric

Assesseur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) CUNY Thomas

Assesseur

Madame le Docteur GABRIEL Sophie

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

| | | |
|--|---|-----------------------------|
| Doyen | : | Pr. Georges LEONETTI |
| Vice-Doyen aux affaires générales | : | Pr. Patrick DESSI |
| Vice-Doyen aux professions paramédicales | : | Pr. Philippe BERBIS |
| Conseiller | : | Pr. Patrick VILLANI |

Asseseurs :

| | | |
|--|---|------------------------|
| ➤ aux études | : | Pr. Kathia CHAUMOITRE |
| ➤ à la recherche | : | Pr. Jean-Louis MEGE |
| ➤ à l'unité mixte de formation continue en santé | : | Pr. Justin MICHEL |
| ➤ pour le secteur NORD | : | Pr. Stéphane BERDAH |
| ➤ Groupements Hospitaliers de territoire | : | Pr. Jean-Noël ARGENSON |
| ➤ aux masters | : | Pr. Pascal ADALIAN |

Chargés de mission :

| | | |
|--|---|-------------------------|
| ➤ sciences humaines et sociales | : | Pr. Pierre LE COZ |
| ➤ relations internationales | : | Pr. Stéphane RANQUE |
| ➤ DU/DIU | : | Pr. Véronique VITTON |
| ➤ DPC, disciplines médicales & biologiques | : | Pr. Frédéric CASTINETTI |
| ➤ DPC, disciplines chirurgicales | : | Dr. Thomas GRAILLON |

ÉCOLE DE MEDECINE

| | | |
|------------------|---|------------------------------|
| Directeur | : | Pr. Jean-Michel VITON |
|------------------|---|------------------------------|

Chargés de mission

| | | |
|---------------------------|---|-----------------------------|
| ▪ PACES – Post-PACES | : | Pr. Régis GUIEU |
| ▪ DFGSM | : | Pr. Anne-Laure PELISSIER |
| ▪ DFASM | : | Pr. Marie-Aleth RICHARD |
| ▪ DFASM | : | Pr. Marc BARTHET |
| ▪ Préparation aux ECN | : | Dr Aurélie DAUMAS |
| ▪ DES spécialités | : | Pr. Pierre-Edouard FOURNIER |
| ▪ DES stages hospitaliers | : | Pr. Benjamin BLONDEL |
| ▪ DES MG | : | Pr. Christophe BARTOLI |
| ▪ Démographie médicale | : | Dr. Noémie RESSEGUIER |
| ▪ Etudiant | : | Elise DOMINJON |

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

| | | | |
|----|-------------------------|----|---------------------------|
| MM | AGOSTINI Serge | MM | DEVRED Philippe |
| | ALDIGHERI René | | DJIANE Pierre |
| | ALESSANDRINI Pierre | | DONNET Vincent |
| | ALLIEZ Bernard | | DUCASSOU Jacques |
| | AQUARON Robert | | DUFOUR Michel |
| | ARGEME Maxime | | DUMON Henri |
| | ASSADOURIAN Robert | | ENJALBERT Alain |
| | AUFFRAY Jean-Pierre | | FAUGERE Gérard |
| | AUTILLO-TOUATI Amapola | | FAVRE Roger |
| | AZORIN Jean-Michel | | FIECHI Marius |
| | BAILLE Yves | | FARNARIER Georges |
| | BARDOT Jacques | | FIGARELLA Jacques |
| | BARDOT André | | FONTES Michel |
| | BERARD Pierre | | FRANCES Yves |
| | BERGOIN Maurice | | FRANCOIS Georges |
| | BERLAND Yvon | | FUENTES Pierre |
| | BERNARD Dominique | | GABRIEL Bernard |
| | BERNARD Jean-Louis | | GALINIER Louis |
| | BERNARD Jean-Paul | | GALLAIS Hervé |
| | BERNARD Pierre-Marie | | GAMERRE Marc |
| | BERTRAND Edmond | | GARCIN Michel |
| | BISSET Jean-Pierre | | GARNIER Jean-Marc |
| | BLANC Bernard | | GAUTHIER André |
| | BLANC Jean-Louis | | GERARD Raymond |
| | BOLLINI Gérard | | GEROLAMI-SANTANDREA André |
| | BONGRAND Pierre | | GIUDICELLI Sébastien |
| | BONNEAU Henri | | GOUDARD Alain |
| | BONNOIT Jean | | GOUIN François |
| | BORY Michel | | GRILLO Jean-Marie |
| | BOTTA Alain | | GRIMAUD Jean-Charles |
| | BOTTA-FRIDLUND Danielle | | GRISOLI François |
| | BOURGEADE Augustin | | GROULIER Pierre |
| | BOUVENOT Gilles | | HADIDA/SAYAG Jacqueline |
| | BOUYALA Jean-Marie | | HASSOUN Jacques |
| | BREMOND Georges | | HEIM Marc |
| | BRICOT René | | HOUEL Jean |
| | BRUNET Christian | | HUGUET Jean-François |
| | BUREAU Henri | | JAQUET Philippe |
| | CAMBOULIVES Jean | | JAMMES Yves |
| | CANNONI Maurice | | JOUVE Paulette |
| | CARTOUZOU Guy | | JUHAN Claude |
| | CAU Pierre | | JUIN Pierre |
| | CHABOT Jean-Michel | | KAPHAN Gérard |
| | CHAMLIAN Albert | | KASBARIAN Michel |
| | CHARPIN Denis | | KLEISBAUER Jean-Pierre |
| | CHARREL Michel | | LACHARD Jean |

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

MM MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
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

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

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 | RUFO 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 | VIALETTES 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 |

2019

| | | |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | BERLAND Yvon | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CHARPIN Denis | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CLAVERIE Jean-Michel | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | FRANCES Yves | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CAU Pierre | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2020 |

| | | |
|------------------|---------------------|------------|
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | FONTES Michel | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | MAGALON Guy | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | WEILLER Pierre-Jean | 31/08/2020 |

2020

| | | |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | DELPERO Jean-Robert | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | GRIMAUD Jean-Charles | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | SAMBUC Roland | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | SEITZ Jean-François | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | BERLAND Yvon | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CHARPIN Denis | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CLAVERIE Jean-Michel | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | FRANCES Yves | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | BONGRAND Pierre | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | FONTES Michel | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge | 31/08/2021 |

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 DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

| | |
|------------------------------|--------------------------------|
| AGOSTINI FERRANDES Aubert | CHOSSEGROS Cyrille |
| ALBANESE Jacques | COLLART Frédéric |
| ALIMI Yves | COSTELLO Régis |
| AMABILE Philippe | COURBIERE Blandine |
| AMBROSI Pierre | COWEN Didier |
| ANDRE Nicolas | CRAVELLO Ludovic |
| ARGENSON Jean-Noël | CUISSET Thomas |
| ASTOUL Philippe | DA FONSECA David |
| ATTARIAN Shahram | DAHAN-ALCARAZ Laetitia |
| AUDOUIN Bertrand | DANIEL Laurent |
| AUQUIER Pascal | DARMON Patrice |
| AVIERINOS Jean-François | DAVID Thierry |
| AZULAY Jean-Philippe | D'ERCOLE Claude |
| BAILLY Daniel | D'JOURNO Xavier |
| BARLESI Fabrice | DEHARO Jean-Claude |
| BARLIER-SETTI Anne | DELAPORTE Emmanuel |
| BARLOGIS Vincent | DENIS Danièle |
| BARTHET Marc | DISDIER Patrick |
| BARTOLI Christophe | DODDOLI Christophe |
| BARTOLI Jean-Michel | DRANCOURT Michel |
| BARTOLI Michel | DUBUS Jean-Christophe |
| BARTOLOMEI Fabrice | DUFFAUD Florence |
| BASTIDE Cyrille | DUFOUR Henry |
| BENSOUSSAN Laurent | DURAND Jean-Marc |
| BERBIS Philippe | DUSSOL Bertrand |
| BERBIS Julie | EBBO Mikael |
| BERDAH Stéphane | EUSEBIO Alexandre |
| BEROUD Christophe | FABRE Alexandre |
| BERTUCCI François | FAKHRY Nicolas |
| BLAISE Didier | FELICIAN Olivier |
| BLIN Olivier | FENOLLAR Florence |
| BLONDEL Benjamin | FIGARELLA/BRANGER Dominique |
| BONIN/GUILLAUME Sylvie | FLECHER Xavier |
| BONELLO Laurent | FOUILLOUX Virginie |
| BONNET Jean-Louis | FOURNIER Pierre-Edouard |
| <i>BOUBLI Léon Surnombre</i> | FRANCESCHI Frédéric |
| BOUFI Mourad | FUENTES Stéphane |
| BOYER Laurent | GABERT Jean |
| BREGEON Fabienne | GABORIT Bénédicte |
| BRETELLE Florence | GAINNIER Marc |
| BROUQUI Philippe | GARCIA Stéphane |
| BRUDER Nicolas | GARIBOLDI Vlad |
| BRUE Thierry | GAUDART Jean |
| BRUNET Philippe | GAUDY-MARQUESTE Caroline |
| BURTEY Stéphane | GENTILE Stéphanie |
| CARCOPINO-TUSOLI Xavier | GERBEAUX Patrick |
| CASANOVA Dominique | GEROLAMI/SANTANDREA René |
| CASTINETTI Frédéric | GILBERT/ALESSI Marie-Christine |
| CECCALDI Mathieu | GIORGI Roch |
| CHAGNAUD Christophe | GIOVANNI Antoine |
| CHAMBOST Hervé | GIRARD Nadine |
| CHAMPSAUR Pierre | GIRAUD/CHABROL Brigitte |
| CHANEZ Pascal | GONCALVES Anthony |
| CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle | GRANEL/REY Brigitte |
| CHARREL Rémi | GRANVAL Philippe |
| CHAUMOITRE Kathia | GREILLIER Laurent |
| CHIARONI Jacques | GROB Jean-Jacques |
| CHINOT Olivier | GUEDJ Eric |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

| | |
|---|----------------------------|
| PAGANELLI Franck | ROCHE Pierre-Hugues |
| <i>PANUEL Michel Surnombre</i> | ROCH Antoine |
| PAPAZIAN Laurent | ROCHWERGER Richard |
| PAROLA Philippe | ROLL Patrice |
| <i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i> | ROSSI Dominique |
| PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure | ROSSI Pascal |
| PELLETIER Jean | ROUDIER Jean |
| PERRIN Jeanne | SALAS Sébastien |
| PETIT Philippe | SARLON-BARTOLI Gabrielle |
| PHAM Thao | SCAVARDA Didier |
| PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique | SCHLEINITZ Nicolas |
| PIQUET Philippe | SEBAG Frédéric |
| PIRRO Nicolas | SIELEZNEFF Igor |
| POINSO François | SIMON Nicolas |
| RACCAH Denis | STEIN Andréas |
| RANQUE Stéphane | TAIEB David |
| <i>RAOULT Didier Surnombre</i> | THOMAS Pascal |
| REGIS Jean | THUNY Franck |
| REYNAUD/GAUBERT Martine | TREBUCHON-DA FONSECA Agnès |
| REYNAUD Rachel | TRIGLIA Jean-Michel |
| RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth | TROPIANO Patrick |
| RICHERI Raphaëlle | TSIMARATOS Michel |

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 retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

VIEHWEGER Heide Elke détachement

VIVIER Eric

XERRI Luc

| | | |
|--|--------------------------------------|---|
| AHERFI Sarah | ELDIN Carole | PAULMYER/LACROIX Odile |
| ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>) | FAURE Alice | PESENTI Sébastien |
| ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>) | FOLETTI Jean- Marc | RADULESCO Thomas |
| BEGE Thierry | FRANKEL Diane | RESSEGUIER Noémie |
| BELIARD Sophie | FROMNOT Julien | ROBERT Philippe |
| BENYAMINE Audrey | GASTALDI Marguerite | ROBERT Thomas |
| BERTRAND Baptiste | GELSI/BOYER Véronique | ROMANET Pauline |
| BEYER-BERJOT Laura | GIUSIANO Bernard | SABATIER Renaud |
| BIRNBAUM David | GIUSIANO COURCAMBECK Sophie | SARI-MINODIER Irène |
| BONINI Francesca | GONZALEZ Jean-Michel | SAVEANU Alexandru |
| BOUCRAUT Joseph | GOURIET Frédérique | SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>) |
| BOULAMERY Audrey | GRAILLON Thomas | STELLMANN Jan-Patrick |
| BOULLU/CIOCCA Sandrine | GUERIN Carole | SUCHON Pierre |
| BOUSSEN Salah Michel | GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné | TABOURET Emeline |
| BUFFAT Christophe | GUIDON Catherine | TOGA Caroline |
| CAMILLERI Serge | GUIVARCH Jokthan | TOGA Isabelle |
| CARRON Romain | HAUTIER/KRAHN Aurélie | TOMASINI Pascale |
| CASSAGNE Carole | HRAIECH Sami | TOSELLO Barthélémy |
| CERMOLACCE Michel | KASPI-PEZZOLI Elise | TROUSSE Delphine |
| CHAUDET Hervé | L'OLLIVIER Coralie | TUCHTAN-TORRENTS Lucile |
| CHRETIEN Anne-Sophie | LABIT-BOUVIER Corinne | VELY Frédéric |
| COZE Carole | LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina | VION-DURY Jean |
| CUNY Thomas | LAGARDE Stanislas | ZATTARA/CANNONI Hélène |
| DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>) | LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>) | |
| DALES Jean-Philippe | LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude | |
| DARIEL Anne | LEVY/MOZZICONACCI Annie | |
| DAUMAS Aurélie | LOOSVELD Marie | |
| DEGEORGES/VITTE Joëlle | MAAROUF Adil | |
| DELLIAUX Stéphane | MACAGNO Nicolas | |
| DESPLAT/JEGO Sophie | MAUES DE PAULA André | |
| DEVILLIER Raynier | MEGE Diane | |
| DUBOURG Grégory | MOTTOLA GHIGO Giovanna | |
| DUCONSEIL Pauline | NINOVE Laetitia | |
| DUFOUR Jean-Charles | NOUGAIREDE Antoine | |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
 CALVET-MONTREDON Céline
 FORTE Jenny
 JANCZEWSKI Aurélie
 NUSSLI Nicolas
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

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)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**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)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (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) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
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)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

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

**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)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
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**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

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

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

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

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

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCÉROLOGIE ; RADIOTHERAPIE

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)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-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 VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU-PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402

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

FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (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)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

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

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

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

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

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

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

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)

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

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

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

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

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

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

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)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

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

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

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

ELDIN Carole (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

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

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2012 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/11/2012) FUENTES Stéphane (PU-PH)

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)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (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)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-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)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

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

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

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

HRAIECH Sami (MCU-PH)

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

Remerciements

A mon Jury

A Monsieur le Professeur Eric Guedj

Merci de me faire l'honneur de présider ma thèse. Merci pour votre disponibilité et votre accompagnement dans ma formation et mon parcours d'interne. J'espère avoir la chance de pouvoir encore profiter au mieux de vos connaissances étendues dans le domaine de la neuro-médecine nucléaire. Soyez assuré de toute mon estime et ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur David Taïeb

Merci pour votre engagement et votre incroyable disponibilité au cours de ce travail. Je souhaite vous témoigner le profond respect et l'admiration que je porte à votre façon d'exercer et à vos champs de connaissance. J'espère pouvoir continuer à progresser encore longtemps à vos côtés, et pouvoir explorer le plus largement possible, les domaines de l'endocrinologie et de la thérapie.

A Monsieur le Professeur Frédéric Sebag

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Nous n'avons encore jamais eu l'occasion de travailler ensemble directement, mais j'ai beaucoup de respect pour votre discipline et les nombreux liens qui opèrent entre nos deux spécialités.

A Monsieur le Docteur Thomas Cuny

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'avoir participé à la réalisation de ce travail. A l'avenir, j'espère à nouveau avoir la chance de travailler en collaboration avec vous.

A Madame le Docteur Sophie Gabriel

Merci pour tout ce que tu m'as appris, pour ton énergie, ta disponibilité et ton soutien. T'avoir eu comme chef lors de mon premier semestre a largement contribué à ce que je sois convaincu d'avoir effectué le bon choix de spécialité. J'espère que nous aurons l'occasion de travailler ensemble encore longtemps autour de beaux et nombreux projets.

A l'équipe de l'AP-HM

Au Docteur Serge Cammilleri, pour votre gentillesse et votre disponibilité. Il est toujours agréable de travailler à vos côtés et de pouvoir profiter de vos qualités humaines.

Au Docteur Isabelle Imbert-Josch, pour ton professionnalisme et ta rigueur. Je te remercie pour tout ce que tu m'as appris, notamment dans le domaine de la scintigraphie.

Au Docteur Laetitia Tessonnier, pour ta disponibilité et tes nombreux conseils. J'ai beaucoup aimé travailler avec toi.

A toute l'équipe du service : Le Dr Sandra Gonzalez, le Dr Pauline Asseeva, le Dr Cécile Colavolpe, pour tout ce que vous m'avez appris.

Aux manipulatrices de l'hôpital Nord, pour leur travail et leur gentillesse. Merci pour cet accueil chaleureux que j'ai eu la chance de recevoir au cours de mes premiers mois à Marseille.

Aux manipulatrices de la Timone, pour leur travail.

A Bardia et Adrien, pour leur gentillesse, et leur disponibilité.

A l'équipe d'Oncologie Médicale 3 de l'Institut Paoli Calmette

Au Docteur F. Rousseau, au Docteur L. Tassy, au Docteur C. Braticovic, au Docteur H. Marcheschi-Bruneteau pour ce semestre au sein de votre équipe qui aura été très enrichissant tant sur le plan personnel que professionnel. J'ai appris beaucoup à vos côtés et j'ai un profond respect pour votre professionnalisme et votre investissement à l'égard votre discipline et de vos patients.

A Niki Prodomou, la psychologue du service, pour ta profonde gentillesse et ta justesse de propos, si importante pour l'ensemble de l'équipe.

A l'équipe de Médecine Nucléaire d'Aix en Provence

Au Docteur P. Desvignes, au Docteur JB. Puech, au Docteur O. Laas, au Docteur Q. Sala, merci pour tout ce que vous m'avez appris pendant ces quelques mois. Je ne suis pas prêt d'oublier votre dynamisme, votre bonne humeur et l'esprit d'entraide qui fait la force de votre service.

A l'ensemble de l'équipe de manipulateurs et manipulatrices du service, pour leur travail et leur bienveillance à mon égard.

A l'équipe de Radiothérapie de la Croix Rouge à Toulon

Au Docteur T. Duberge, au Docteur C. Guerder, au Docteur A. Baret, au Docteur C. Khoury, au Docteur A. Zioueche, pour ce semestre qui m'aura apporté de précieuses connaissances dans le domaine de la cancérologie. L'expérience privilégiée avec chacun d'entre vous était une très bonne manière d'aborder au mieux votre discipline.

A mes co-internes

A Thibault et Betty qui ont toujours eu de bons conseils à mes débuts d'internat.

A Tatiana, pour ces longues semaines à Saclay en plein hiver, et tous ces rebondissements ...! Heureux d'à nouveau se retrouver dans le même service dans quelques mois.

A Amir et Lorène pour votre soutien pendant ce semestre intense en Oncologie. Pour ce que vous m'avez appris et permis de progresser très rapidement.

A l'ensemble de mes co-internes de radiologie, pour votre légèreté et votre soutien. J'ai passé de très bons moments à vos côtés et je n'oublierai jamais ce semestre si particulier.

A ma Famille

A mes parents, pour votre soutien indéfectible et votre amour débordant. Je vous dois énormément, et je sais à quel point votre rôle est central dans la réussite de mon parcours. J'ai une profonde admiration pour le temps, l'énergie et la dévotion que vous déployez pour vos trois enfants. Et j'espère vous voir profiter et penser un maximum à vous dans un futur très proche.

A mes sœurs, pour la maturité, la sagesse et la bienveillance dont vous savez faire preuve à l'égard de votre grand frère. Je suis extrêmement fier de vous, de ce que vous êtes et de votre détermination. Et je veux que vous sachiez l'importance que représente pour moi notre rapprochement des derniers mois et qui ne fais que commencer.

A mes grands-mères, que j'aime tant, merci pour votre gentillesse et votre capacité à continuer de s'intéresser avec clairvoyance à mon parcours. J'admire votre force de caractère qui vous a permis de surmonter les épreuves de la vie. Je n'oublierai jamais tous les bons moments passés pendant mes nombreux séjours auprès de vous.

A mes grands-pères, pour qui j'aurai une pensée émue en ce jour symbolique. J'espère que vous êtes fier de moi.

A mes oncles, tantes, cousins et cousines, pour tous ces bons moments passés en famille, qui restent importants pour moi malgré la distance.

A Claudy, pour ta gentillesse et ta générosité envers nous tous.

A mes amis de Besançon

A *Inès*, à ma fidèle amie depuis si longtemps, à ces longues soirées de discussion, et à retourner Besançon. J'admire ton courage et ta force de caractère. Ne change rien.

A *Claire*, à Athènes, Paris, Pianot', Cham', Besac et Marseille (où je continue de t'attendre de pied ferme). A l'énergie et le dévouement que tu sais si bien apporter à tes amis.

A *Léa*, à tous ces festivals jusqu'au petit matin, à tes précieux conseils d'une incroyable maturité et justesse. Profite au mieux de cette année qui s'offre à toi.

A *Esther*, pour ton hospitalité, pour avoir si bien repris les rênes du bastion, pour ton oreille attentive. Et à toutes ces futures cascades !

A *Minnie*, pour ta douceur, ta bienveillance et toutes ces discussions que j'aime tant avoir avec toi.

A *Lucie*, à ces belles années de fac, à ces dizaines de soirées open bars et surtout à ce bonheur d'avoir retrouvé cette personnalité et cette énergie intacte après si longtemps.

A *Philo*, pour ta générosité et ta gentillesse.

A *Adrien*, au loft, à ces milliers de kilomètres de backpackers et surtout à cette très belle amitié. Merci d'être présent depuis le début. Une pensée pour Möo et Mélie et leur accueil toujours chaleureux.

A *Pierre*, pour ces longues années d'amitiés, ces milliers d'heures passées à refaire le monde, à la Colombie et tous ces week ends. Merci pour ta présence, ta stabilité et ta justesse de propos. Une pensée à Laura que j'aime tant.

A *Baptiste*, à cette imprévisibilité, cette capacité à surprendre et ces petites phrases assassines. Merci d'être là, et surtout d'être là où on ne t'attend pas mon Pencoche.

A *Ben*, pour me faire autant rire, mais surtout pour cette précieuse amitié qui résiste quoi qu'il arrive aux kilomètres et aux longs mois sans se voir. Je vous souhaite le meilleur avec Mathilde.

A *Quentin*, à cette première année de fac inoubliable, au 4L Trophy et à ces week ends à Maïche. Continue de prendre soin de Clémentine et Élisabeth comme tu sais si bien le faire.

A *Germain*, pour ces pauses interminables devant la BU, pour les soirées Koh Lanta et pour ce bon vieux Sharan. Pour les week ends à Marseille et à Toulouse. Merci d'être toujours au rendez-vous.

A *Florian*, pour ton soutien, tes précieux conseils et ta générosité. Tu es comme un grand frère. Tout le meilleur pour Laura et la petite Margaux.

A Aline, pour cette année (et surtout cet été) de D4, que je n'oublierai jamais.

A Alicia, à ce pur produit du Sud, merci de rayonner autant.

A Noémie, pour toutes ces discussions et ces heures à rire.

A Victor, Vanja, Camille, Anne, Manon, Sara, Chloé, Sandra, Greg et tous les autres, sans qui ces longues années d'études n'auraient pas eu la même saveur.

A Laura, Théo, Lola, Sophie que j'aime tant retrouver quand je reviens en Franche-Comté.

A Lionel, pour toutes ces soirées qu'il y a eu et qu'il y aura encore. Merci de nous accueillir si bien chez toi.

A Pauline et Julie, pour votre accueil et votre gentillesse incroyable à Chamonix que je n'oublierai jamais.

A Fanny, pour la Corse et « l'Uomo di Cagna ».

A mes amis de Marseille

A mes colocos,

Margaux, pour ton soutien inconditionnel, ta stabilité et ta fidélité. A cette très belle amitié sur qui je peux compter, et qui m'est si chère.

Clémence, pour ton écoute et ta douceur. Pour ces longues soirées tisanes, et ces merveilleux petits plats pleins de beurre. Merci d'être autant présente à mes côtés.

Kaïs, pour me faire rire du matin au soir, pour ton second degré et ton humour. Merci pour savoir si bien dédramatiser, et pour donner cette précieuse légèreté au quotidien.

A *Thi-Mai*, à cette petite boule d'énergie, de bonne humeur et de courage.

A *Morgane*, pour ta bienveillance et ta grande générosité. A cette belle amitié qui ne fait que commencer.

A *Jérémy*, pour ton grain de folie et ta détermination. Je suis de tout cœur avec toi !

A *David*, pour tes petites anecdotes faunes et flores.

A *Marie*, pour cette vie de cocktails et de bons restos.

A *Victor*, pour ton calme et ta sérénité.

A *Mario*, pour ton incroyable curiosité et ton rire communicatif.

Au huitième étage,

A *Martin, Léo, Jacques et Nabil*, à toutes ces soirées, ce salon et ces moments inoubliables passés avec vous à l'internat. A ce mercato improbable, cette belle brochette de fêtards. Merci du fond du cœur.

Aux adoptés,

A *Kevin, Morgane, Naïs, Sarah, Louise, Agathe, Alexandra, Manelle*, que je suis chanceux d'avoir rencontré. Merci d'égayer si bien mes week ends marseillais.

A *Augustin*, à cette récente et très belle rencontre. Merci pour ton soutien et tous ces bons moments passés à tes côtés.

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| Abréviations..... | 2 |
| Apport de la TEP/TDM aux analogues de la somatostatine marqués au Ga68, chez les patients atteints de Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1, à différents stades de la maladie..... | 3 |
| <i>Résumé.....</i> | <i>3</i> |
| 1. <i>Introduction.....</i> | <i>5</i> |
| 2. <i>Patients et méthode.....</i> | <i>7</i> |
| 3. <i>Résultats.....</i> | <i>10</i> |
| 4. <i>Discussion.....</i> | <i>13</i> |
| 5. <i>Conclusion.....</i> | <i>18</i> |
| 6. <i>Tableaux.....</i> | <i>18</i> |
| 7. <i>Figures.....</i> | <i>20</i> |
| 8. <i>Annexes.....</i> | <i>22</i> |
| Références..... | 27 |
| | |
| Value of somatostatin receptor PET/CT in MEN1 patients at various stages of their disease..... | 32 |
| <i>Abstract.....</i> | <i>34</i> |
| 1. <i>Introduction.....</i> | <i>35</i> |
| 2. <i>Patients and methods.....</i> | <i>37</i> |
| 3. <i>Results.....</i> | <i>41</i> |
| 4. <i>Discussion.....</i> | <i>44</i> |
| 5. <i>Tables and Figures' legends.....</i> | <i>48</i> |
| 6. <i>Tables and Figures</i> | <i>50</i> |
| 7. <i>Supplemental Tables.....</i> | <i>54</i> |
| Références..... | 59 |

Abréviations

TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC : Tomographie par Émission de Positron aux analogues de la somatostatine marqués au Gallium 68

TEP : Tomographie par Émission de Positron

RS : Récepteur de la Somatostatine

SRS : Scintigraphie des Récepteurs de la Somatostatine

RIV : Radiothérapie Interne Vectorisée

TNE : Tumeur Neuroendocrine

NEM 1 : Néoplasie Endocrinienne Multiple de Type 1

TDM : Tomodensitométrie

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

EEH : Écho Endoscopie Haute

DP : Duodéno Pancréatique

LN : Lymphonœuds

HPTP : Hyperparathyroïdie Primaire

Apport de la TEP/TDM aux analogues de la somatostatine marqués au ^{68}Ga , chez les patients atteints de Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1, à différents stades de la maladie

Résumé

Objectif

La prise en charge des patients atteints de Néoplasie Endocrinienne Multiple de Type 1 (NEM1) peut se révéler complexe, et l'imagerie joue un rôle central dans leur évaluation et dans la prise de décision médicale. Malgré les preuves de plus en plus nombreuses de l'apport de la Tomographie par Émission de Positron aux analogues de la somatostatine couplé au ^{68}Ga (TEP/TDM- ^{68}Ga -DOTATOC) dans l'évaluation des Tumeurs Neuroendocrines (TNE), son rôle reste à clarifier, dans le détail, à différents stades du parcours médical des patients atteints de NEM1. Cependant, la rareté de cette pathologie est un réel frein à la réalisation d'étude prospective sur le sujet. Cette présente étude propose d'évaluer l'apport de la TEP/TDM- ^{68}Ga -DOTATOC chez les patients atteints de NEM1, à différents stades de leur maladie.

Patients et méthode

L'étude a été menée rétrospectivement dans sept centres experts français. Les patients inclus avaient bénéficié d'une TEP/TDM- ^{68}Ga -DOTATOC combinée à une imagerie morphologique de référence réalisée à la même période. Le taux de détection des TNE par la TEP/TDM- ^{68}Ga -DOTATOC a été analysé à l'échelle du patient, de la région anatomique et du type de lésion.

Résultats

Un total de 108 patients atteints de NEM1 a été inclus dans cette étude. La TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC a été réalisée dans le cadre du dépistage (n=33), de la stadification (n=34), de la restadification (n=37) et pour le bilan pré Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV) (n=4).

La TEP retrouvait des lésions pancréatiques positives dans 91% des cas lors du dépistage, comparables aux résultats de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) mais supérieurs à ceux de la Tomodensitométrie (TDM) (p=0,049). Des métastases (pour la plupart ganglionnaires) étaient présentes dans près de 30% des cas lors de la phase de dépistage, possiblement en raison de la moindre détection des atteintes ganglionnaires par l'imagerie morphologique et/ou d'un délai allongé entre les examens d'imagerie. La TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC a été considérée supérieure ou complémentaire aux examens d'imagerie de référence dans l'évaluation des métastases ganglionnaires ou à distance dans la grande majorité des cas et quel que soit le tableau clinique.

Conclusions

Cette étude met en lumière l'apport potentiel de la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC dans l'évaluation des TNE et de leurs métastases associées, chez les patients atteints de NEM1 et argumente son utilisation pour l'évaluation de ces derniers.

Son rôle mérite d'être mis à jour dans les futures recommandations de bonne pratique clinique.

1. Introduction

La Néoplasie Endocrinienne Multiple de Type (NEM1) ou Syndrome de Wermer, est une maladie héréditaire due à des mutations germinales hétérozygotes inactivant le gène MEN1 (11q13) codant pour la protéine ménine, un suppresseur de tumeur. Sa fréquence dans la population générale est d'environ 1 pour 30 000 individus.

La NEM1 prédispose au développement d'une hyperparathyroïdie primaire (principalement par hyperplasie), d'adénomes hypophysaires et de tumeurs neuroendocrines (TNE) duodéno-pancréatiques (DP) pour les atteintes les plus fréquentes. Ainsi que d'autres localisations tumorales, telles que des tumeurs corticosurrénales, des TNE bronchiques/thymiques et des lipomes (1).

Son diagnostic peut être posé sur des critères cliniques (présence d'au moins deux des trois localisations les plus fréquentes), ou des critères familiaux (au moins une des trois localisations les plus fréquentes et un parent au premier degré atteint d'une NEM1), ou enfin des critères génétiques (mise en évidence d'une mutation du gène MEN1) (1).

Jusqu'à présent, les patients atteints de NEM1 continuent d'avoir une espérance de vie réduite par rapport à la population générale, notamment en raison de l'évolution maligne des TNE, principalement pour les localisations duodéno-pancréatiques et thymiques (1-6). Par conséquent, il est primordial de réaliser un diagnostic précis au stade le plus précoce du développement tumoral, et d'identifier un potentiel comportement agressif qui nécessiterait un traitement adapté. Une approche personnalisée de chaque patient est donc recommandée : « Le bon traitement, pour le bon patient, au bon moment ».

Dans une grande cohorte de patients, 23% des patients âgés de moins de 21 ans avaient une TNE pancréatique (9% non fonctionnelle, 12% d'insulinomes et 2% gastrinomes) (7). En raison de la moindre sensibilité des marqueurs tumoraux sériques (8-9), l'imagerie apparaît comme la pierre angulaire de cette stratégie de dépistage (10).

Lors du dépistage, les recommandations existantes recommandent d'utiliser l'imagerie non ionisante pour détecter les TNE duodéno-pancréatiques, comme l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et/ou l'Écho Endoscopie Haute (EEH), jusqu'à une fois par an (11). L'optimisation des méthodes de dépistage des tumeurs thymiques et bronchiques ont été moins bien détaillées, mais reposent quant à elles sur l'IRM et/ou la Tomodensitométrie (TDM). Ces dernières années, la TEP/TDM aux analogues de la somatostatine marqués au ^{68}Ga (TEP/TDM- ^{68}Ga -DOTATOC) s'est avérée efficace dans l'évaluation diagnostique des diverses TNE, et est également obligatoire pour sélectionner les candidats à une Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV) chez des patients atteints de TNE inopérables et métastatiques en progression (11). La TEP/TDM- ^{68}Ga -DOTATOC a progressivement remplacé la Scintigraphie des Récepteurs à la Somatostatine (SRS) en raison de ses nombreux avantages (meilleure résolution spatiale, temps d'acquisition des images réduit, une diminution de l'exposition aux rayons ionisants, un moindre coût pour les services équipés d'un générateur ^{68}Ge - ^{68}Ga).

A l'heure actuelle, la valeur de la TEP/TDM- ^{68}Ga -DOTATOC dans l'évaluation des TNE associées à une NEM1 a été évaluée dans cinq études avec des résultats très prometteurs en termes de détection des lésions, et d'impact sur la prise en charge des patients (12-17). La TEP/TDM- ^{68}Ga -DOTATOC détecte plus de TNE primaire (à l'exception des tumeurs carcinoïdes thymiques) et de métastases que l'imagerie morphologique, avec très peu de faux positifs. Les résultats de la littérature sont cependant souvent entravés par l'absence de distinction entre les diverses étapes de la prise en charge de la maladie (dépistage lors du diagnostic initial, stadification de la maladie, restadification ou lors du bilan pré-RIV) et par le nombre limité de cas.

L'objectif principal de cette étude était de décrire les indications et l'apport de la TEP/TDM- ^{68}Ga -DOTATOC, dans le cadre d'une approche rétrospective, rassemblant une large cohorte de patients atteints de NEM1, évalués dans sept centres de références en France.

2. Patients et Méthode

Conception de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective, multicentrique, menée dans sept centres de référence à travers la France. Chacun d'entre eux a fourni des données anonymes sur ses patients atteints de NEM1, obtenues dans le dossier médical institutionnel des patients. Concernant les résultats d'imagerie, aucune lecture centralisée n'a été effectuée dans le cadre de cette étude. L'ensemble des images ont été analysées dans chaque centre participant par des radiologues et des médecins nucléaires expérimentés, dans le cadre de réunions multi disciplinaires. L'apport potentiel de la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC comparé à l'imagerie morphologique conventionnelle a été laissée à l'appréciation des différents investigateurs. La localisation anatomique précise de chaque lésion dans un organe cible donné, ainsi que leur taille n'ont pas été recueillies, rendant impossible toute comparaison directe entre les différentes modalités, à l'échelle individuelle.

Patients

Un total de 108 patients atteints de NEM1 a été inclus dans cette étude (CHU de Nantes : 36 patients, CHU de Marseille : 17 patients, CHU de Beaujon : 15 patients, CHU de Lyon : 15 patients, CHU Strasbourg : 11 patients, CHU de Bordeaux : 7 patients et CHU de Clermont-Ferrand : 7 patients). Le diagnostic de NEM1 était défini par la présence de critères cliniques, ou familiaux, ou enfin génétiques (18). L'analyse génétique a été effectuée après obtention du consentement éclairé dans l'un des laboratoires d'oncogénétique du réseau TENgen (19). L'ensemble des patients ont bénéficié d'une TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC à différents stades de leur maladie : dépistage (absence de connaissance au préalable de TNE duodéno-pancréatique ou thymique), stadification (suivi de TNE dans au moins 1 site anatomique), restadification (patients traités pour une TNE dans au moins un site anatomique) et au stade de bilan pré-RIV. L'étude a été approuvée par le comité consultatif d'éthique de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille (N°PADS21-159). La renonciation au consentement du patient a été accordée par le comité d'éthique, étant donné la nature rétrospective de l'étude.

Techniques d'imagerie

La TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC a été utilisée dans tous les centres conformément à l'autorisation de mise sur le marché. Les protocoles d'acquisition TEP/TDM ont été réalisés conformément aux directives de chaque institution. Les images ont été acquises du vertex au milieu de cuisse, à environ 60 minutes après injection. Les données TDM ont été utilisées pour la correction de l'atténuation et l'imagerie de fusion. Les images ont été reconstruites dans un affichage standard comprenant les projections axiales, sagittales et coronales. Le délai entre l'imagerie TEP/TDM et les autres modalités était inférieur à trois mois.

Chez les patients ayant bénéficié de plusieurs TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC, l'imagerie TEP retenue pour le recueil des données était celle qui était temporellement la plus proche de l'imagerie morphologique.

Les protocoles d'imagerie morphologique (TDM, IRM, EEH) ont été également réalisés conformément aux directives institutionnelles.

L'ensemble des examens ont été interprétés localement par des médecins expérimentés.

Analyses des données TEP/TDM

Les données TEP/TDM ont été interprétées dans chaque centre participant, par des médecins nucléaires expérimentés, comme étant positives ou négatives. Un résultat TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC positif, a été défini lorsqu'une zone focale de captation pathologiquement accrue de radiotracteur était détectée, par rapport au tissu environnant et à la biodistribution physiologique. Pour l'analyse régionale, les régions suivantes ont été analysées séparément : pancréas, duodénum, estomac, poumons, lymphonœuds (LN), foie et os. Une région était considérée comme étant positive, lorsqu'elle contenait au moins une zone focale de captation pathologiquement accrue de radiotracteur, quel que soit le nombre de foyers positifs. Pour l'analyse lésionnelle dans le pancréas, le nombre total de lésions a été enregistré. Si le nombre de lésions au total était supérieur à cinq, le compte était notifié comme >5.

Gold Standard

La nature neuro endocrine des lésions a été confirmée par une analyse anatomo-cytopathologique post chirurgie ou biopsie. Dans le cas d'une absence de confirmation histologique, le diagnostic a été posé dans chaque centre par un comité multidisciplinaire qui a intégré l'ensemble des données d'imagerie et de suivi.

Prise en charge post TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC

La prise en charge des patients après une TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC a été décrite selon les termes suivants : surveillance active, chirurgie ou autre (chimiothérapie, analogue de la somatostatine, thérapies ciblées, RIV, radio fréquence hépatique).

Analyse de la corrélation génotype-phénotype

Afin d'étudier les éventuelles relations entre le génotype et le développement de métastases, les variations du gène MEN1 ont été regroupées en deux groupes distincts : celles présentant des mutations non fonctionnelles (perte de départ, délétion de gènes ou d'exon entiers, variation non-sens, variation de décalage de cadre ou variation affectant l'épissage), et celles présentant des variations non tronquantes (variations synonymes ou faux-sens).

Les variants ont été reclassés conformément aux lignes directrices (20) et aux ajustements proposés pour les variants de MEN1 (21).

Seuls les variants pathogènes et probablement pathogènes ont été pris en compte dans l'analyse.

Analyse Statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Les variables catégorielles sont présentées sous forme de fréquences et de pourcentages. La comparaison entre les résultats de la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC, de la TDM et de l'IRM pour le pancréas, le duodénum, et les ganglions lymphatiques en fonction des différents groupes, a été effectuée à l'aide du test du Khi Carré ou du test exact de Fischer, selon les cas.

Pour résoudre les problèmes de séparabilité et de petites tailles des échantillons, l'approche de la vraisemblance pénalisée de Firth a été appliquée dans des modèles de régression logistique pour estimer les facteurs de risques associés à la positivité de la TEP pour les P-NET, les LN et les métastases à distance dans les groupes de dépistage en fonction de l'âge du patient au moment de la réalisation de la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC. Les Odds-Ratios ont été exprimés avec des intervalles de confiance à 95%. Tous les tests étaient bilatéraux.

L'association entre les variants de NEM1 et le développement des métastases ont été étudiés à l'aide du test exact de Fischer. La signification statistique a été définie comme $p < 0,05$.

3. Résultats

Patients

Parmi les 108 patients inclus, la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC a été réalisée à différents stades de la maladie : 33 au moment du dépistage, 34 à la stadification, 37 à la restadification et 4 dans le cadre du bilan pré-RIV. Les cas apparentés étaient plus jeunes que les cas index au moment de l'examen TEP/TDM ($p=0,098$). L'hyperparathyroïdie primaire (HPTP), les adénomes hypophysaires, les adénomes de la corticosurrénale et les lipomes sont les manifestations les plus fréquentes. Lors de la stadification et de la restadification, 5,9% et 16,2% des patients présentaient respectivement des métastases à distance, indépendamment du type et de la localisation de la TNE primitive (Tableau 1).

Résultats de la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC : Analyse par patient et par région

Dans l'analyse par patient, la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC a révélé des lésions de TNE dans 90,9% (30/33) des cas lors du dépistage, 100% lors de la stadification (34/34), 97,3% lors de la restadification (36/37) et 100% lors de l'évaluation pré-RIV (4/4). Le pancréas était le site le plus fréquemment représenté pour les tumeurs primitives et était retrouvé par TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC dans plus de 90% des cas, quel que soit le contexte.

Une atteinte ganglionnaire au moment du dépistage et de la stadification a été mise en évidence dans 20% et 47% des cas respectivement.

La grande majorité (86,8%) des LN positifs se situaient au niveau abdominal (cœliaque, méésentérique supérieur et rétro péritonéal). Le pourcentage de patients présentant des métastases hépatiques et osseuses était de 15,7% et 0,9% respectivement (Figure 1 et Tableau 2).

Parmi les patients chez qui une tumeur pancréatique primitive a été mise en évidence lors du dépistage, seuls 3% d'entre eux présentaient une atteinte neuro endocrine primitive simultanée extra pancréatique.

Au moment de la restadification, des métastases à distance étaient mise en évidence dans 30% des cas.

Concernant l'analyse par région, la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC était, pour l'atteinte pancréatique, positive dans 90,9% des cas lors du dépistage, contre 71,4% pour la TDM ($p=0,049$) et 92,3% pour l'IRM ; elle était positive dans 97% des cas lors de la phase de stadification contre 93,1% pour la TDM et 83,3% pour l'IRM ; et 86,5% lors de la restadification contre 54,5% pour la TDM ($p=0,003$) et 62,6% pour l'IRM ($p=0,055$). Pour la mise en évidence de l'atteinte ganglionnaire et métastatique à distance, la TEP retrouve de meilleurs résultats que les autres modalités d'imagerie, quel que soit le scénario clinique ; en particulier à la stadification, où la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC était positive dans 47,1% des cas contre 13,8% pour l'IRM ($p=0,016$), et à la restadification dans 40,5% des cas contre 13,6% pour l'IRM ($p=0,03$) (tableau 3).

Comparaison directe TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC et imagerie morphologique par lésion

La comparaison entre la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC et l'IRM a été effectuée pour les lésions et métastases pancréatiques, chez l'ensemble des patients ayant bénéficiés des deux modalités (72 cas). Ainsi, la TEP relève fréquemment des lésions non visualisées à l'IRM (3,8 à 16,7% selon le contexte) alors que l'inverse est rarement observé (0 à 4,6%) (Tableau 4). Par rapport à l'imagerie conventionnelle (IRM et TDM), un aspect multi focal de la répartition tumorale au sein du pancréas a souvent été retrouvé, et ce quel que soit le stade pris en compte (Figure 2).

Prise en charge post TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC

De façon globale, les investigateurs ont considéré que la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC était supérieure à l'imagerie conventionnelle (TDM et/ou IRM) en termes de détection des lésions dans 51,5% des cas (17/33) au stade du dépistage, 44,1% (15/34) au stade de la stadification et 56,1% (23/41) au stade de la restadification associée au bilan pré-RIV. En prenant respectivement les mêmes stades de la maladie, la TEP a été considérée comme équivalente et/ou complémentaire à l'imagerie conventionnelle dans respectivement 39,4% (13/33), 38,2% (13/34) et 36,6% (15/41). Pour le reste des cas, la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC a été considérée comme inférieure à l'imagerie morphologique (9%, 17,6% et 7,3% respectivement).

Un traitement chirurgical a été effectué après la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC dans 39,4% (13/33), 26,8% (9/34) et 8,1% (3/37) des sous-groupes dépistage, stadification et restadification, respectivement. Une surveillance active a été décidée dans 51,5%, 58,8% et 64,9% des mêmes sous-groupes. Pour le reste des cas, les patients ont été traités médicalement par analogues de la somatostatine dans 6% (2/33), 14,7% (5/34) et 10,8% (4/37). Trois des quatre patients en bilan pré-RIV étaient éligibles, et ont bénéficié d'un traitement dans les suites.

Facteurs cliniques intervenant dans l'apport de la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC

Pour la phase de dépistage, une analyse multivariée prenant en compte l'âge au moment de l'étude TEP, le sexe, l'intervalle de temps entre le diagnostic initial et la réalisation de la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC et enfin le statut index-apparenté ; seul l'âge au moment de la TEP s'est avéré être faiblement associé aux résultats positifs de la TEP pour les TNE Pancréatiques, bien que non significatif (OR, 1,13 ; IC 95%, 0,99-1,29 ; p=0,071). Il est important de noter l'absence de différence statistique entre les différentes décennies concernant la positivité de la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC pour les TNE Pancréatiques.

Enfin, toujours lors du dépistage, aucune différence statistique n'a été observée entre l'âge au moment de la TEP et la positivité de la TEP pour les métastases ganglionnaires (OR, 0,22 ; IC 95% 0,002-21,906 ; p=0,520) et les métastases à distance (OR, 0,02 ; IC 95% 0,001-8,712 ; p=0,212) ainsi qu'entre les statuts index-apparentés et la positivité de la TEP pour les atteintes ganglionnaires (OR, 0,40 ; IC 95% 0,17-0,95 ; p=0,390) et les métastases à distance (OR, 0,68 ; IC 95% 0,30-1,53 ; p=0,353).

Facteurs génétiques intervenant dans l'apport de la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC

L'ensemble des patients (à l'exception de 3 seulement) étaient porteurs d'une variation germinale du gène MEN1 (Annexe 1). Les variants étaient disponibles pour 97 patients et correspondaient à une délétion, une insertion ou une insertion-délétion par déplacement de cadre chez 34 patients (36%), à des mutations non-sens chez 10 cas (10%) et à des variants faux-sens dans les 26 derniers cas (27%). A noter que 13 nouveaux variants ont été identifiés.

Aucune association statistique significative n'a été observée entre le génotype (variants non fonctionnels ou non tronquants) et la présence de métastases ganglionnaires (OR, 2 ; IC à 95% 0,77-5,05 ; p=0,24), de métastases à distance (OR, 1,47 ; IC à 95% 0,48-3,98 ; p=0,6) ou des deux (OR, 1,4 ; IC à 95% 0,43-4,13 ; p=0,77) (Annexe 2).

Bien qu'elle ne soit pas statistiquement significative, une différence a été observée entre la présence de variants non tronquants et la réduction du risque de métastases ganglionnaires ou à distance (OR, 0,47 ; IC 95% 0,18-1,7 ; p=0,17).

4. Discussions

A notre connaissance, il s'agit de la plus grande cohorte évaluant la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC chez des patients atteints de NEM1, à différents stades de leur maladie (dépistage, stadification, restadification et bilan pré-RIV). Bien que cette présente étude non interventionnelle soit limitée par d'importants biais, elle fournit de précieuses informations sur l'utilisation de la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC chez les patients atteints de NEM1.

Les principales conclusions que nous pouvons tirer de cette étude sont les suivantes :

Premièrement, la plupart des patients de notre cohorte sont porteurs de TNE pancréatiques, positives à la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC.

Deuxièmement, les métastases des TNE sont, dans une grande proportion, détectées par la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC.

Troisièmement, la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC peut être considérée comme supérieure ou complémentaire à l'imagerie conventionnelle dans la grande majorité des cas, quel que soit le stade de la maladie.

Malgré cette valeur ajoutée de la TEP dans la NEM1, les médecins et les patients sont souvent inquiets de l'exposition aux radiations ionisantes dans un but diagnostique. Ceci est illustré par l'âge relativement avancé des patients au moment du premier examen par TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC, dans le groupe dépistage. Cette forte réserve à l'égard des rayonnements ionisants est également observée chez les autres patients présentant un syndrome de susceptibilité génétique aux cancers. Cela est d'autant plus valable chez les patients atteints de NEM1 que des études fondamentales ont démontré que la ménine est impliquée dans la réparation de l'ADN et que les cellules porteuses de ces mutations sont plus sensibles aux lésions induites par les rayons ionisants, mais cet aspect mérite cependant des études complémentaires (22).

L'impact psychologique, l'acceptabilité d'examens d'imagerie répétés, leur disponibilité ainsi que leur coût sont également des facteurs importants à considérer.

Ces controverses existent et sont importantes, mais la sous-utilisation de la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC doit être mise en balance avec le potentiel risque de retard diagnostique des TNE (22).

Notre étude montre que plus de 90% des patients de cette cohorte portent des TNE pancréatiques positives en TEP, très souvent multifocales au sein même de la glande pancréatique. Le chiffre de 91% de patients atteints de NEM1 dans le groupe dépistage ayant une TNE pancréatique est important et cohérent avec les données des études pathologiques de la littérature (23,24). Ainsi, ces dernières rapportent que plus de 90% des patients atteints de NEM1 étaient porteurs de micro adénomes et/ou tumeurs neuroendocrines pancréatiques.

Il est donc quelque peu surprenant que ces patients aient été considérés comme négatifs lors des examens d'imagerie réalisés au cours du suivi, et illustrent les limites de la stratégie d'imagerie actuelle, ainsi que d'éventuelles difficultés pratiques dans la mise en œuvre des recommandations.

Néanmoins, l'IRM et/ou la TDM effectuées dans la même période que la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC, ont permis de déceler avec précision les TNE duodéno-pancréatiques.

A noter, qu'il est largement admis que l'importante fixation par rapport au fond, des lésions pancréatiques, facilite très largement leur détection sur les images TEP.

Notre étude n'a pas été conçue pour fournir de nouvelles recommandations concernant l'utilisation de la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC dans le dépistage des TNE duodéno-pancréatiques chez les patients atteints de NEM1. De plus nous sommes favorables à l'utilisation de l'imagerie sans rayonnement ionisant comme par exemple l'IRM, au cours des deux premières décennies de la vie des patients, mais nous encourageons vivement à accorder davantage d'attention à la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC et à considérer le moment le plus adéquat pour la proposer aux patients dans les futures recommandations. De surcroît, devant la considérable réduction de l'exposition des patients aux radiations grâce aux récentes technologies TEP.

La mise en évidence des métastases (principalement ganglionnaires) reste un problème majeur de l'imagerie morphologique, en raison d'une sensibilité et d'une spécificité limitée, notamment en ce qui concerne les ganglions de petites tailles. Nous avons observé qu'une proportion élevée de patients métastatiques au niveau régional et à distance était considérée comme occulte sur les résultats tomodensitométriques, ce qui était rarement le cas avec la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC. Ceci peut se révéler être un avantage conséquent, notamment pour la stadification et la restadification de la maladie, avant une éventuelle décision de prise en charge chirurgicale.

Nos résultats sont en accord avec d'autres études qui retrouvent elles aussi une très bonne sensibilité de la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC dans la stadification/restadification des TNE duodéno-pancréatiques, qui peut se montrer supérieure à celle des modalités d'imagerie conventionnelle recommandée. Nous montrons également que la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC fournit des informations complémentaires à l'imagerie conventionnelle dans la grande majorité des cas, quel que soit le stade de la maladie, ce qui pourrait avoir un impact significatif sur la prise en charge des patients.

A l'heure actuelle, l'apport de la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC dans les TNE associées à la NEM1 a été évalué dans le cadre de cinq études qui ont montré des résultats prometteurs.

Ainsi, Froeling et al, en 2012, ont été les premiers à évaluer l'impact de la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC dans le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de NEM1 (12). Cette étude rétrospective, monocentrique, comprenait une série de 19 patients atteints de NEM1.

Au total, 78 lésions ont été détectées avec une sensibilité et une spécificité de la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC de 91,7% et 93,5% respectivement, indépendamment de l'origine de la tumeur. La TEP a donné de meilleurs résultats que la TDM seule (avec une sensibilité de 43,3% et une spécificité de 61,3%), notamment pour le diagnostic des métastases ganglionnaires. Une modification de la prise en charge a été observée dans 50% des cas, la plupart concernant une indication chirurgicale du pancréas.

Sadowski et al, ont évalué de manière prospective 26 patients atteints de NEM1 avec une TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC, une SRS et une TDM (13). Un total de 107, 33 et 48 lésions ont été détectées par la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC, la SRS et le TDM respectivement. L'ensemble des lésions observées par SRS et TDM ont été visualisées également sur la TEP. Une modification de la prise en charge thérapeutique post TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC, a été observée dans 31% des cas (8/26), également à visée chirurgicale le plus souvent.

Lastoria et al, ont évalué prospectivement 18 patients atteints de NEM1 avec la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC (14). Une preuve histologique était présente dans la moitié des cas. La sensibilité et la spécificité du TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC étaient de 100% pour les TNE pancréatiques.

Morgat et al, ont comparé de manière prospective le TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC, la SRS et la TDM dans la détection de TNE duodéno-pancréatiques, dans une série de 19 patients atteints de NEM1 (15). La TEP s'est avérée plus performante que la SRS et la TDM (taux de détection de 76%, 20% et 60%, respectivement $p < 0,0001$), ainsi qu'une spécificité plus élevée. La TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC a détecté 15 des 25 lésions duodéno-pancréatiques infra-centimétriques qui n'étaient pas visualisées par la TDM.

Enfin, Patil et al, ont apporté leur expérience à partir d'une analyse rétrospective incluant 34 patients atteints de NEM1 évalués soit par TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTA-TATE ou TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTA-NOC et TDM (16). La TEP a permis de détecter plus de lésions que la TDM (par lésion : 74,1% contre 63,7%, $p=0,23$ et par patient : 89,2% contre 71,4%, $p=0,09$), avec une VPP de 100% pour les deux modalités. A noter que l'association des deux modalités d'imagerie a fourni des taux de détection plus élevés. Le taux de détection de la TEP (DOTA-TATE ou DOTA-NOC) était nettement supérieur à la TDM notamment pour les gastrinomes (90% vs 10%, $p=0,003$) et les métastases (85% vs 47,5%, $p < 0,0001$), en particulier ganglionnaires de petites tailles.

La TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC était cependant moins performante que la TDM concernant les tumeurs carcinoïdes thymiques (85,7% vs 100%).

Il était malheureusement impossible d'évaluer ce paramètre dans notre étude car aucun de nos patients étaient porteur d'une TNE thymique au moment de l'étude.

La mise en évidence et l'identification des prédicteurs de l'agressivité tumorale sont d'une importance capitale, afin de diriger les médecins vers un suivi plus personnalisé, stratifié, en fonction du risque. Dans notre étude, nous n'avons pas réussi à identifier une relation significative entre la nature du variant du gène MEN1 (avec d'un côté les variants non fonctionnels : variants non-sens, variants décalants, les délétions de gènes et d'exons entiers, variants affectant le codon de départ ou l'épissage et d'un autre les variants non-tronquants : faux-sens ou synonymes) et les métastases ganglionnaires et/ou à distance. Les variants faux-sens étaient légèrement associés à un phénotype moins agressif, mais un plus grand nombre de patients serait nécessaire afin d'obtenir un résultat statistiquement significatif. Néanmoins, dans notre analyse, l'âge des patients n'a pas été pris en compte en raison du manque d'informations fiables concernant l'âge d'apparition de la maladie métastatique.

Notre étude comporte plusieurs limites importantes : sa nature rétrospective, la taille limitée des échantillons par sous-groupe et l'absence de preuve histologique pour tous les foyers positifs en TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC. Ce dernier fait souvent défaut dans les études d'imagerie pour des raisons éthiques et pratiques évidentes. A noter toutefois que les faux positifs sont limités dans l'évaluation des TNE duodéno-pancréatiques et que les médecins nucléaires expérimentés sont conscients des variantes potentielles fréquemment rencontrées dans l'interprétation des images TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC (25).

5. Conclusion

La grande majorité des patients atteints de NEM1 présentaient des TNE (principalement pancréatiques), qui peuvent présenter un caractère agressif, avec notamment l'apparition de métastases à distance. Cette étude fournit de nouvelles données factuelles, illustrant le rôle sans cesse croissant de la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC dans l'évaluation des patients adultes atteints de NEM1. Son rôle mérite donc d'être clarifié dans les futures recommandations de bonne pratique clinique pour la NEM1.

6. Tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et tumorales au moment de la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC

| | Dépistage | Stadification | Restadification | Bilan pré-RIV |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|
| N | 33 | 34 | 37 | 4 |
| Cas Index (%) | 45.5 | 41.2 | 32.4 | 75 |
| Homme/Femme (%) | 54.5/45.5 | 41.2/58.8 | 43.2/56.8 | 50/50 |
| Moyenne d'âge au moment de la TEP (min-max). Médiane (IQR) | | | | |
| Cas Index | 54 (18-77) | 55.5 (22-69) | 56 (37-78) | 56 (49-66) |
| Cas Apparentés | 38.5 (22-72) | 49.5 (20-77) | 50 (22-71) | 42 (42-42) |
| Test génétique positif (%) | 96.9 | 97 | 100 | 75 |
| Hyperparathyroïdie primaire (%) | 90.9 | 97 | 97.2 | 50 |
| Adénome hypophysaire (%) (Sécrétant %) | 45.4 (60) | 50 (58.8) | 62.1 (60.8) | 50 (100) |
| Adénome surrénalien (%) | 15.1 | 52.9 | 48.6 | 25 |
| Lipome (%) | 21.2 | 26.4 | 21.6 | 50 |
| Antécédent de TNE | | | | |
| Duodénum (%) | 0 | 20.6 | 18.9 | 50 |
| Pancréas (%) | 0 | 76.4 | 86.4 | 50 |
| Thymus (%) | 0 | 0 | 16.2 | 0 |
| Poumon (%) | 0 | 11.8 | 10.8 | 25 |
| Délais entre le diagnostic et la TEP (années). Médiane (IQR) | 1 | 4 | 11 | 7 |
| Maladie métastatique au moment de la TEP (sans tenir compte du primitif) % régional / % à distance | 0 | 5.9/5.9 | 35.1/16.2 | 25/100 |

(*) pourcentage de maladie métastatique au moment de la TEP

Tableau 2 : Résultats positifs en TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC par patient et par région, selon le stade de la maladie

| | Dépistage | Stadification | Restadification | Bilan pré-RIV |
|--------------------------------------|---------------|---------------|-----------------|---------------|
| N | 33 | 34 | 37 | 4 |
| Par patient | 30/33 (90.9%) | 34/34 (100%) | 36/37 (97.3%) | 4/4 (100%) |
| Par région (Tumeur primitive) | | | | |
| Pancréas | 30/33 (90.9%) | 33/34 (97.0%) | 32/37 (86.5%) | 3/4* (75%) |
| Duodénum | 1/33 (3.0%) | 3/34 (8.8%) | 4/37 (10.8%) | 0/4 |
| Estomac | 0/33 | 2/34 (5.9%) | 3/37 (8.1%) | 0/4 |
| Poumon | 0/33 | 2/34 (5.9%) | 1/37 (2.7%) | 0/4 |
| Par région (Métastases) | | | | |
| Ganglionnaire | 7/33 (21.2%) | 16/34 (47.0%) | 15/37 (40.5%) | 0/4 |
| Poumon | 1/33 (3.0%) | 2/34 (5.9%) | 4/37 (10.8%) | 0/4 |
| Foie | 2/33 (6.0%) | 5/34 (14.7%) | 6/37 (16.2%) | 4/4 (100%) |
| Os | 0/33 | 0/34 | 1/37 (2.7%) | 0/4 |

*Antécédent de pancréatectomie pour TNE

Tableau 3 : Résultats positifs en TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC, TDM, IRM et EEH (Par région)

| | Dépistage | | | | Stadification | | | | Restadification | | | | Bilan Pré-RIV | | |
|--------------------------|-------------|-------------|-------------|-----------|---------------|-------------|-------------|------------|-----------------|-------------|-------------|------------|---------------|------------|------------|
| | TEP | TDM | IRM | EEH | TEP | TDM | IRM | EEH | TEP | TDM | IRM | EEH | TEP | TDM | IRM |
| N | 33 | 28 | 26 | 15 | 34 | 29 | 24 | 15 | 37 | 33 | 22 | 10 | 4 | 3 | 3 |
| TNE primitive | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pancréas | 30 90.9% | 20 71.4% | 24 92.3% | 11 73% | 33 97.0% | 27 93.1% | 20 83.3% | 15 100% | 32 86.5% | 18 54.5% | 14 63.6% | 10 100% | 3 75% | 2 66.7% | 1 33.3% |
| Duodénum | 1 3.0% | 0 0% | 1 3.8% | 0 0% | 3 8.8% | 2 6.9% | 2 8.3% | 0 0% | 4 10.8% | 1 3.0% | 1 4.5% | 0 0% | 0 0% | 0 0% | 0 0% |
| Estomac | 0 0% | 0 0% | 0 0% | 0 0% | 2 5.9% | 1 3.4% | 1 3.4% | 0 0% | 3 8.1% | 1 3.0% | 0 0% | 0 0% | 0 0% | 0 0% | 0 0% |
| Poumon | 0 0% | 0 0% | | | 2 5.9% | 2 6.9% | | | 1 2.7% | 1 3.0% | | | 0 0% | 0 0% | |
| Thymus | 0 0% | 0 0% | | | 0 0% | 0 0% | | | 0 0% | 0 0% | | | 0 0% | 0 0% | |
| TNE métastatiques | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ganglionnaire | 7 21.2% | 4 14.3% | 4 15.4% | 0 0% | 16 47.1% | 8 27.6% | 4 13.8% | 1 6.7% | 15 40.5% | 10 30.3% | 3 13.6% | 0 0% | 0 0% | 0 0% | 0 0% |
| Poumon | 1 3.0% | 1 3.6% | | | 2 5.9% | 3 10.3% | | | 4 10.8% | 3 9.0% | | | 0 0% | 0 0% | |
| Foie | 2 6.0% | 0 0% | 1 3.8% | 0 0% | 5 14.7% | 4 13.7% | 3 10.3% | 0 0% | 6 16.2% | 6 18.1% | 3 13.6% | 0 0% | 4 100% | 3 100% | 3 100% |
| Os | 0 0% | 0 0% | | | 0 0% | 0 0% | | | 1 2.7% | 1 3.0% | | | 0 0% | 0 0% | |

Tableau 4 : Comparaison entre la TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC, la TDM et l'IRM pour la détection des TNE Pancréatiques et des métastases (Ganglionnaires et à distance)

| | Dépistage | | Stadification | | Restadification | |
|----------------------------------|-----------|-----------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Patients (N) | 26 | | 24 | | 22 | |
| TNE Pancréatique | IRM + | IRM - | IRM + | IRM - | IRM + | IRM - |
| TEP + | 24 (92.3) | 1 (3.8) | 20 (83.3) | 4 (16.7) | 13 (59) | 3 (13.7) |
| TEP - | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 | 1 (4.6) | 5 (22.7) |
| Patients (N) | 15 | | 15 | | 9 | |
| TNE Pancréatique | EEH + | EEH - | EEH + | EEH - | EEH + | EEH - |
| TEP + | 11 (73.3) | 3 (20) | 15 (100) | 0 | 7 (77.8) | 0 |
| TEP - | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 2 (22.2) | 0 |
| Patients (N) | 28 | | 29 | | 33 | |
| Métastases Ganglionnaires | TDM + | TDM - | TDM + | TDM - | TDM + | TDM - |
| TEP + | 3 (10.8) | 4 (14.3) | 7 (24.1) | 7 (24.1) | 10 (30.3) | 4 (12.1) |
| TEP - | 1 (3.5) | 20 (71.4) | 1 (3.5) | 14 (48.3) | 0 | 19 (57.6) |
| Métastases à distance | TDM + | TDM - | TDM + | TDM - | TDM + | TDM - |
| TEP + | 1 (3.5) | 2 (7.2) | 5 (17.2) | 2 (6.9) | 8 (24.2) | 2 (6.1) |
| TEP - | 0 | 25 (89.3) | 1 (3.5) | 21 (72.4) | 0 | 23 (69.7) |

7. Figures

Figure 1 : Pourcentages de positivité par type de lésions en TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC

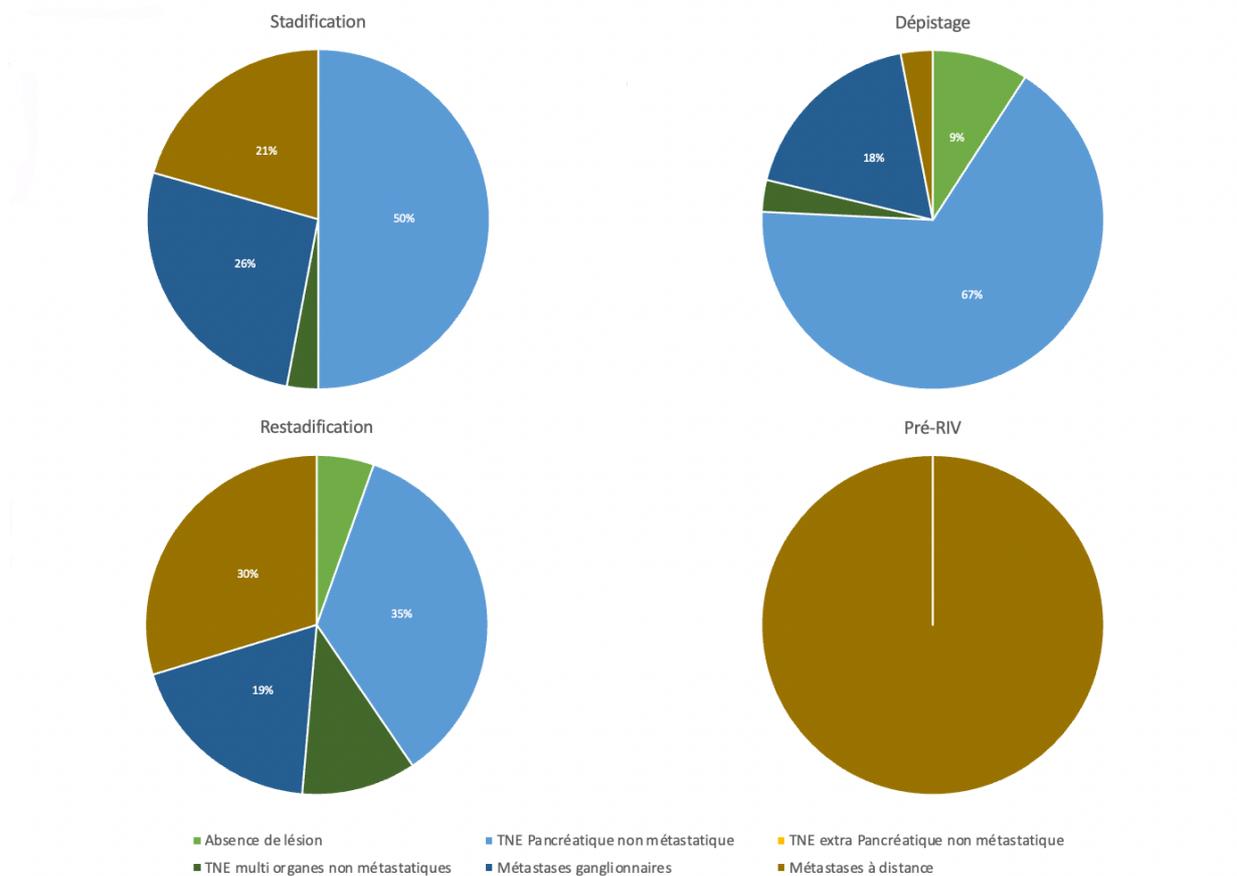
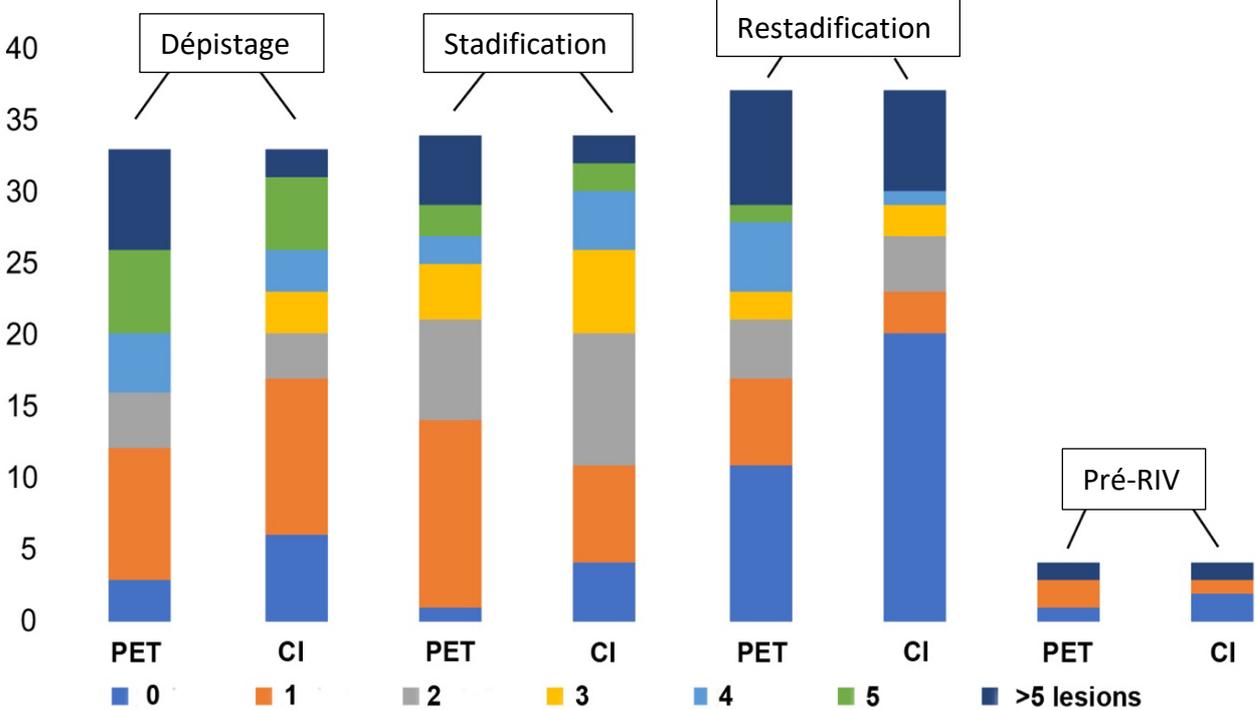


Figure 2: Nombre de TNE Pancréatiques en TEP/TDM-⁶⁸Ga-DOTATOC et Imagerie conventionnelle (TDM ou IRM)



8. Annexes

Annexe 1 : Aperçu des variations de NEM1 présentes chez 108 patients

| Patient | Nomenclature NM_130799 | Nature de la variation | Classification | Reference |
|---------|---|------------------------|----------------|------------------------------------|
| 1 | c.7delC, p.(Leu223*) | Décalage du cadre | VP | Romanet JCEM 2019 |
| 2 | c.1546dup, p.(Arg516Profs*15) | Décalage du cadre | VP | Agarwal Hum Mol genet 1197 |
| 3 | c.1192delC, p.(Gln398Argfs*47) | Décalage du cadre | VP | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 4 | c.205_215del, p.(Pro69Trpfs*44) | Décalage du cadre | VP | Basset Am J Hum Genet 1998 |
| 5 | c.69del, p.(Phe23Leufs*96) | Décalage du cadre | VP | Wautot Hum Mut 2002 |
| 7 | c.590C>T, p.(Thr197Ile) | Faux sens | VVP | Warner J Med genet 2004 |
| 8 | c.1546del, p.(Arg516Glyfs*43) | Décalage du cadre | VP | Agarwal Hum Mol genet 1197 |
| 9 | c.1252G>T, p.(Asp418Tyr) | Faux sens | VVP | Carvahlo 2018 |
| 10 | c.1049+2T>C, p.(?) | Épissage | VP | Han et al J Endocrinol Invest 2013 |
| 12 | c.949C>T, p.(His317Tyr) | Faux sens | VVP | Wautot Hum Mut 2002 |
| 13 | c.841G>A, p.(Gly281Arg) | Faux sens | VP | Crepin Electrophoresis 2003 |
| 14 | c.1325_1335del, p.(Gln442Profs*3) | Décalage du cadre | VP | Romanet JCEM 2019 |
| 15 | c.1266delA, p.(Lys422Asnfs*23) | Décalage du cadre | VP | Wautot Hum Mut 2002 |
| 16 | <i>MEN1</i> exon 02 : c.431T>G, p.(Phe144Cys) | Faux sens | VVP | Vergès et al JCEM 2002 |
| 17 | No <i>MEN1</i> mutation | | | |
| 18 | c.1535C>G, p.(Ser512*) | Non-sens | VP | Jamais reporté |
| 19 | c.1535C>G, p.(Ser512*) | Non-sens | VP | Jamais reporté |
| 20 | c.1606C>T, p.(Gln536*) | Décalage du cadre | VP | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 21 | c.668T>C, p.(Leu223Pro) | Faux sens | VP | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 22 | c.453_454delAT, p.(Lys151Asnfs*28) | Décalage du cadre | VP | Romanet JCEM 2019 |
| 23 | c.1600dup, p.(Thr534Asnfs*23) | Décalage du cadre | VP | Jamais reporté |
| 24 | c.358_360delAAG p.(Lys120del) | Délétion d'un cadre | VVP | Vergès JCEM 2002 |
| 25 | c.453_454delAT, p.(Lys151Asnfs*28) | Décalage du cadre | VP | Romanet JCEM 2019 |
| 26 | c.738_741delCATT, p.(Ile247Thrfs*33) | Décalage du cadre | VP | Jamais reporté |
| 27 | Non disponible | | | |
| 28 | Non disponible | | | |
| 29 | c.1052A>G, p.(Tyr351Cys) | Faux sens | VP | Romanet JCEM 2019 |
| 30 | c.590C>T, p.(Thr197Ile) | Faux sens | VVP | Warner J Med genet 2004 |
| 31 | c.435C>G, p.(Ser145Arg) | Faux sens | VVP | Romanet JCEM 2019 |
| 32 | c.431_432delinsAA, p.(Phe144*) | Non-sens | VP | Ellard Clin Endocrinol 2005 |

| | | | | |
|----|--------------------------------------|------------------------|-----|---|
| 33 | c.1600dup, p.(Thr534Asnfs*23) | Décalage du cadre | VP | Jamais reporté |
| 34 | c.249_252delGTCT, p.(Ile85Serfs*33) | Décalage du cadre | VP | Chandrasekharappa Science 1997 |
| 35 | c.1351-1G>T, p.(?) | Épissage | VP | Tala, J Endocr Invest 2006 |
| 36 | c.1382_1390dup, p.(Glu461_463dup) | Duplication d'un cadre | VP | Romanet JCEM 2019 |
| 37 | c.1243C>T, p.(Arg415*) | Non-sens | VP | Lemmens Hum Mol Genet 1997 |
| 38 | No <i>MEN1</i> mutation | | | |
| 39 | c.1252G>A, p.(Asp418Asn) | Faux sens | VP | Basset Am J Hum Genet |
| 40 | c.574C>T, p.(Gln192*) | Non-sens | VP | Jager Mol Cell Endocrinol 2006 |
| 41 | c.446-23_468del, p.(?) | Épissage | VP | Jamais reporté |
| 42 | c.600_601dup, p.(Lys201Thrfs*24) | Décalage du cadre | VP | Wautot Hum Mut 2002 |
| 43 | c.1546dup, p.(Arg516Profs*15) | Décalage du cadre | VP | Agarwal Hum Mol genet 1197 |
| 44 | c.696_697dupCA, p.(Lys233Thrfs*49) | Décalage du cadre | VP | Jamais reporté |
| 45 | c.600_601dup, p.(Lys201Thrfs*24) | Décalage du cadre | VP | Wautot Hum Mut 2002 |
| 46 | c.600_601dup, p.(Lys201Thrfs*24) | Décalage du cadre | VP | Wautot Hum Mut 2002 |
| 47 | c.655-6 C>A, p.(?) | Épissage | VSI | Jager Mol Cell Endocrinol 2006 |
| 48 | c.950A>G, p.(His317Arg) | Faux sens | LPV | Roijers, Eur J Clin Invest 2000 |
| 49 | c.446G>T, p.(Gly149Val) | Faux sens | VSI | Jamais reporté |
| 50 | c.196_200dupAGCCC, p.(Asp70Profs*51) | Décalage du cadre | VP | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 51 | c.206_207insGCCC, p.(Asp70Profs*48) | Décalage du cadre | VP | Jamais reporté |
| 52 | c.1546dup, p.(Arg516Profs*15) | Décalage du cadre | VP | Agarwal Hum Mol genet 1197 |
| 53 | c.1546dup, p.(Arg516Profs*15) | Décalage du cadre | VP | Agarwal Hum Mol genet 1197 |
| 54 | c.466G>T, p.(Gly156Cys) | Faux sens | VP | Tham JCEM 2007 |
| 55 | Non disponible | | | |
| 56 | c.2T>A, p.? | Perte initiale | VP | Remde Endocrinol Diabetes Metab Case Rep 2015 |
| 57 | c.1103C>A, p.(Ala368Asp) | Faux sens | VVP | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 58 | Non disponible | | | |
| 59 | c.1252G>A, p.(Asp418Asn) | Faux sens | VP | Basset Am J Hum Genet |
| 60 | c.794=/G>A, p.(Trp265=/*), mosaicism | Non-sens | VP | Agarwal Hum Mol genet 1197 |
| 61 | No <i>MEN1</i> mutation | | | |
| 62 | c.1252G>A, p.(Asp418Asn) | Faux sens | VP | Basset Am J Hum Genet |
| 63 | c.1252G>A, p.(Asp418Asn) | Faux sens | VP | Basset Am J Hum Genet |
| 64 | c.208_209insGGTG, p.(Asp70Glyfs*2) | Décalage du cadre | VP | Klein Genet Med 2005 |

| | | | | |
|----|---|-------------------|-----|----------------------------------|
| 65 | c.1378_1378delinsACATAAT, p.(Arg460_Glu461delinsThr*) | Décalage du cadre | VP | Jamais reporté |
| 66 | Non disponible | | | |
| 67 | c.1A>C, p.? | Perte initiale | VVP | Jamais reporté |
| 68 | c.1A>C, p.? | Perte initiale | VVP | Jamais reporté |
| 69 | c.949C>T, p.(His317Tyr) | Faux sens | VVP | Wautot Hum Mut 2002 |
| 70 | Non disponible | | | |
| 71 | c.208_209insGGTG, p.(Asp70Glyfs*2) | Décalage du cadre | VP | Klein Genet Med 2005 |
| 72 | Non Disponible | | | |
| 73 | Non Disponible | | | |
| 74 | c.1378C>T, p.(Arg460*) | Non-sens | VP | Agarwal Hum Mol genet 1197 |
| 75 | c.783+1G>T, p.(?) | Épissage | VP | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 76 | c.783+1G>T, p.(?) | Épissage | VP | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 77 | c.783+1G>T, p.(?) | Épissage | VP | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 78 | c.1252G>A, p.(Asp418Asn) | Faux sens | VP | Basset Am J Hum Genet |
| 79 | c.1252G>A, p.(Asp418Asn) | Faux sens | VP | Basset Am J Hum Genet |
| 80 | c.(?_-110)_(445_446)del | Délétion d'exon | VP | Cosme 2008 Gastroenterol Hepatol |
| 81 | c.1252G>A, p.(Asp418Asn) | Faux sens | VP | Basset Am J Hum Genet |
| 82 | c.783+1G>T, p.(?) | Épissage | VP | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 83 | c.(?_-110)_(445_446)del | Délétion d'exon | VP | Cosme 2008 Gastroenterol Hepatol |
| 84 | c.783+1G>T, p.(?) | Épissage | VP | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 85 | c.1252G>A, p.(Asp.418.Asn) | Faux sens | VP | Basset Am J Hum Genet |
| 86 | c.838_839insGGGGTACCCCA, p.(Leu280Trpfs*5) | Décalage du cadre | VP | Jamais reporté |
| 87 | c.838_839insGGGGTACCCCA, p.(Leu280Trpfs*5) | Décalage du cadre | VP | Jamais reporté |
| 88 | c.113C>T, p.(Ser38Phe) | Faux sens | VVP | Romanet JCEM 2019 |
| 89 | c.(654-655)_(783-784) | Délétion d'exon | VP | Jamais reporté |
| 90 | c.783+1G>T, p.(?) | Épissage | VP | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 91 | c.252_253delinsG, p.(Ile85Serfs*34) | Décalage du cadre | VP | Jamais reporté |
| 92 | c.252_253delinsG, p.(Ile85Serfs*34) | Décalage du cadre | VP | Jamais reporté |
| 93 | c.783+1G>T, p.(?) | Épissage | VP | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 94 | c.1252G>A, p.(Asp418Asn) | Faux sens | VP | Basset Am J Hum Genet |
| 95 | c.1252G>A, p.(Asp418Asn) | Faux sens | VP | Basset Am J Hum Genet |
| 96 | c.(?_-110)_(445_446)del | Délétion d'exon | VP | Cosme 2008 Gastroenterol Hepatol |

| | | | | |
|-----|-----------------------------|-------------------|-----|----------------------------------|
| 97 | c.322C>T, p.(Arg108*) | Non-sens | VP | Lemmens Hum Mol Genet 1997 |
| 98 | c.783+1G>T, p.(?) | Épissage | VP | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 99 | c.667delC, p.(Leu223*) | Décalage du cadre | VP | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 100 | c.(?_110)_ (445_446)del | Délétion d'exon | VP | Cosme 2008 Gastroenterol Hepatol |
| 101 | c.1546del, p.(Arg516Gly*43) | Décalage du cadre | VP | Agarwal Hum Mol genet 1197 |
| 102 | c.783+1G>T, p.(?) | Épissage | VP | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 103 | c.667delC, p.(Leu223*) | Décalage du cadre | VP | Romanet JCEM 2019 |
| 104 | c.783+1G>T, p.(?) | Épissage | VP | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 105 | c.1606C>T, p.(Gln536*) | Non-sens | VP | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 106 | c.1243C>T, p.(Arg415*) | Non-sens | VP | Lemmens Hum Mol Genet 1997 |
| 107 | c.1350+4_1350+5del, p.(?) | Épissage | VVP | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 108 | c.113C>T, p.(Ser38Phe) | Faux sens | VVP | Romanet JCEM 2019 |
| 109 | c.783+1G>T, p.(?) | Épissage | VP | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 110 | c.783+1G>T, p.(?) | Épissage | VP | Giraud Am J Hum Genet 1998 |

Les mutations n'étaient pas disponibles pour 8 patients. Les variations ont été classées selon les directives de l'ACMG-AMP (Richards et al Genet Med 2015) et les adaptations pour les NEM1 (Romanet et al Hum Mutat 2019).

Variants décalage de cadre : Délétion, Duplication, Insertion ou Insertion-délétion.

Épissage : variants affectant la jonction d'épissage.

Perte initiale : variants affectant le codon de début de traduction.

VP : Variant pathogène.

VVP : Variant vraisemblablement pathogène.

VSI : Variant de signification incertaine.

Annexe 2 : Corrélation génotype-phénotype chez 95 patients avec variant pathogène ou vraisemblablement pathogène

| | | Variants non fonctionnels | Variants non tronquants |
|--|----------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Total | | 68 | 27 |
| Métastases ganglionnaires | + | 28 (41%) | 7 (26%) |
| | - | 40 (59%) | 20 (74%) |
| | OR NF vs NT <i>p</i> NF vs NT | 2.0 (0.77-5.05) 0.24 | |
| Métastases à distance | + | 17 (25%) | 5 (19%) |
| | - | 51 (75%) | 22 (81%) |
| | OR NF vs NT <i>p</i> NF vs NT | 1.47 (0.48-3.98) 0.6 | |
| Métastases ganglionnaires et à distance | + | 13 (19%) | 4 (15%) |
| | - | 55 (81%) | 23 (85%) |
| | OR NF vs NT <i>p</i> NF vs NT | 1.4 (0.43-4.13) 0.77 | |
| Absence de métastases | + | 36 (53%) | 19 (70%) |
| | - | 32 (47%) | 8 (32%) |
| | OR NF vs NT <i>p</i> NF vs NT | 0.47 (0.18-1.7) 0.17 | |

NF : non fonctionnel NT : non tronquant

Variants non fonctionnels : perte initiale, délétion d'un exon ou du gène entier, variant non-sens, variant décalage de cadre ou variant affectant l'épissage.

Variants non tronquants : synonyme ou faux-sens.

Références

1. Al-Salameh A, Cadiot G, Calender A, Goudet P, Chanson P. Clinical aspects of multiple endocrine neoplasia type 1. *Nat Rev Endocrinol* 2021;**17**(4):207-24 doi 10.1038/s41574-021-00468-3.
2. Vinault S, Mariet AS, Le Bras M, Mirallie E, Cardot-Bauters C, Pattou F, *et al.* Metastatic Potential and Survival of Duodenal and Pancreatic Tumors in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: A GTE and AFCE Cohort Study (Groupe d'etude des Tumeurs Endocrines and Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne). *Ann Surg* 2020;**272**(6):1094-101 doi 10.1097/SLA.0000000000003162.
3. Ito T, Igarashi H, Uehara H, Berna MJ, Jensen RT. Causes of death and prognostic factors in multiple endocrine neoplasia type 1: a prospective study: comparison of 106 MEN1/Zollinger-Ellison syndrome patients with 1613 literature MEN1 patients with or without pancreatic endocrine tumors. *Medicine (Baltimore)* 2013;**92**(3):135-81 doi 10.1097/MD.0b013e3182954af1.
4. Norton JA, Krampitz G, Zemek A, Longacre T, Jensen RT. Better Survival But Changing Causes of Death in Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Ann Surg* 2015;**261**(6):e147-8 doi 10.1097/SLA.0000000000001211.
5. Goudet P, Murat A, Binquet C, Cardot-Bauters C, Costa A, Ruzsniwski P, *et al.* Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. *World J Surg* 2010;**34**(2):249-55 doi 10.1007/s00268-009-0290-1.
6. Gibril F, Chen YJ, Schrupp DS, Vortmeyer A, Zhuang Z, Lubensky IA, *et al.* Prospective study of thymic carcinoids in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;**88**(3):1066-81 doi 10.1210/jc.2002-021314.
7. Goudet P, Dalac A, Le Bras M, Cardot-Bauters C, Niccoli P, Levy-Bohbot N, *et al.* MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the Groupe d'etude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;**100**(4):1568-77 doi 10.1210/jc.2014-3659.
8. Qiu W, Christakis I, Silva A, Bassett RL, Jr., Cao L, Meng QH, *et al.* Utility of chromogranin A, pancreatic polypeptide, glucagon and gastrin in the diagnosis and follow-up of pancreatic neuroendocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;**85**(3):400-7 doi 10.1111/cen.13119.

9. de Laat JM, Pieterman CR, Weijmans M, Hermus AR, Dekkers OM, de Herder WW, *et al.* Low accuracy of tumor markers for diagnosing pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;**98**(10):4143-51 doi 10.1210/jc.2013-1800.
10. Kamilaris CDC, Stratakis CA. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An Update and the Significance of Early Genetic and Clinical Diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;**10**:339 doi 10.3389/fendo.2019.00339.
11. de Mestier L, Lepage C, Baudin E, Coriat R, Courbon F, Couvelard A, *et al.* Digestive Neuroendocrine Neoplasms (NEN): French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, GTE, RENATEN, TENPATH, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis* 2020;**52**(5):473-92 doi 10.1016/j.dld.2020.02.011.
12. Froeling V, Elgeti F, Maurer MH, Scheurig-Muenkler C, Beck A, Kroencke TJ, *et al.* Impact of Ga-68 DOTATOC PET/CT on the diagnosis and treatment of patients with multiple endocrine neoplasia. *Ann Nucl Med* 2012;**26**(9):738-43 doi 10.1007/s12149-012-0634-z.
13. Sadowski SM, Millo C, Cottle-Delisle C, Merkel R, Yang LA, Herscovitch P, *et al.* Results of (68)Gallium-DOTATATE PET/CT Scanning in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *J Am Coll Surg* 2015;**221**(2):509-17 doi 10.1016/j.jamcollsurg.2015.04.005.
14. Lastoria S, Marciello F, Faggiano A, Aloj L, Caraco C, Aurilio M, *et al.* Role of (68)Ga-DOTATATE PET/CT in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Endocrine* 2016;**52**(3):488-94 doi 10.1007/s12020-015-0702-y.
15. Morgat C, Velayoudom-Cephise FL, Schwartz P, Guyot M, Gaye D, Vimont D, *et al.* Evaluation of (68)Ga-DOTA-TOC PET/CT for the detection of duodenopancreatic neuroendocrine tumors in patients with MEN1. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;**43**(7):1258-66 doi 10.1007/s00259-016-3319-3.
16. Patil VA, Goroshi MR, Shah H, Malhotra G, Hira P, Sarathi V, *et al.* Comparison of (68)Ga-DOTA-Nal(3)-Octreotide/tyr(3)-octreotate positron emission tomography/computed tomography and contrast-enhanced computed tomography in localization of tumors in multiple endocrine neoplasia 1 syndrome. *World J Nucl Med* 2020;**19**(2):99-105 doi 10.4103/wjnm.WJNM_24_19.
17. July M, Santhanam P, Giovanella L, Treglia G. Role of positron emission tomography imaging in Multiple Endocrine Neoplasia syndromes. *Clin Physiol Funct Imaging* 2018;**38**(1):4-9 doi 10.1111/cpf.12391.

18. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, *et al.* Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 2012;**97**(9):2990-3011 doi 10.1210/jc.2012-1230.
19. Romanet P, Mohamed A, Giraud S, Odou MF, North MO, Pertuit M, *et al.* UMD-MEN1 Database: An Overview of the 370 MEN1 Variants Present in 1676 Patients From the French Population. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;**104**(3):753-64 doi 10.1210/jc.2018-01170.
20. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;**17**(5):405-24 doi 10.1038/gim.2015.30.
21. Romanet P, Odou MF, North MO, Saveanu A, Coppin L, Pasmant E, *et al.* Proposition of adjustments to the ACMG-AMP framework for the interpretation of MEN1 missense variants. *Hum Mutat* 2019;**40**(6):661-74 doi 10.1002/humu.23746.
22. Ito T, Jensen RT. Imaging in multiple endocrine neoplasia type 1: recent studies show enhanced sensitivities but increased controversies. *Int J Endocr Oncol* 2016;**3**(1):53-66 doi 10.2217/ije.15.29.
23. Anlauf M, Schlenger R, Perren A, Bauersfeld J, Koch CA, Dralle H, *et al.* Microadenomatosis of the endocrine pancreas in patients with and without the multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006;**30**(5):560-74 doi 10.1097/01.pas.0000194044.01104.25.
24. Anlauf M, Garbrecht N, Bauersfeld J, Schmitt A, Henopp T, Komminoth P, *et al.* Hereditary neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Virchows Arch* 2007;**451 Suppl 1**:S29-38 doi 10.1007/s00428-007-0450-3.
25. Imperiale A, Meuter L, Pacak K, Taieb D. Variants and Pitfalls of PET/CT in Neuroendocrine Tumors. *Semin Nucl Med* 2021;**51**(5):519-28 doi 10.1053/j.semnuclmed.2021.03.001.

Manuscrit Publié

Value of somatostatin receptor PET/CT in MEN1 patients at various stages of their disease

Clément Mennetrey¹, Maëlle Le Bras², Aurélie Bando-Delaunay³, Laure Al-Mansour⁴, Magalie Haissaguerre⁵, Marie Batisse-Lignier⁶, Eric Ouvrard⁷, Catherine Ansquer⁸, Thomas Walter⁴, Louis de Mestier⁹, Antony Kelly⁶, Ghoufrane Tlili¹⁰, Sophie Giraud¹¹, Marie-Odile North¹², Marie-Françoise Odou¹³, Bernard Goichot¹⁴, Thomas Cuny¹⁵, Anderson Loundou¹⁶, Pauline Romanet¹⁷, Alessio Imperiale⁷, David Taïeb¹

1. Department of Nuclear Medicine, La Timone University Hospital, CERIMED, Aix-Marseille University, France
2. Department of Endocrinology, Diabetology and Nutrition, l'institut du thorax, CHU Nantes, Nantes, France
3. University of Paris, Department of Nuclear Medicine, Beaujon University Hospital (APHP.Nord), Clichy, France
4. Department of Oncology, Hospices Civils of Lyon, France
5. Department of Endocrinology, Haut Leveque University Hospital, Bordeaux, France
6. Department of Nuclear Medicine, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France
7. Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging – Institute of Cancerology de Strasbourg Europe (ICANS), IPHC, UMR 7178, CNRS/University of Strasbourg, France.
8. Nuclear Medicine Department, CHU de Nantes, Hôtel-Dieu, Nantes, France

9. University of Paris, Department of Gastroenterology-Pancreatology, Beaujon University Hospital (APHP. Nord), Clichy, France
10. Department of Nuclear Medicine, Haut Leveque University Hospital, Bordeaux, France
11. Genetics Department, Hospices Civils de LYON (HCL), University Hospital, East Pathology Center, LYON
12. Department of Genetic & Molecular Biology, Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France
13. Laboratory of biochemistry and molecular biology, Lille university hospital, Inserm U1286, France.
14. Department of Internal Medicine, University hospitals of Strasbourg, France.
15. Department of Endocrinology, Conception Hospital, Aix-Marseille University, France
16. Department of Public health, Aix-Marseille University, **Marseille**, France
17. Aix Marseille University, APHM, INSERM, MMG, Laboratory of Molecular Biology Hospital La Conception, Marseille, France

Corresponding author: Prof David Taïeb, Department of Nuclear Medicine, La Timone University Hospital, European Center for Research in Medical Imaging, Aix-Marseille University, 264 rue Saint-Pierre, 13385 Marseille, France. Email: david.taieb@ap-hm.fr. Phone/FAX: +33 (0) 4-91-38-44-06

Key words: MEN1, Positron emission tomography, neuroendocrine tumors, genetics, somatostatin receptors, Gallium-68 labeled somatostatin analogs

Short Title: ⁶⁸Ga-DOTATOC in MEN1

Abstract

Context. Despite the growing evidence of the clinical value of somatostatin receptor (SSTR) PET in the evaluation of neuroendocrine tumors/NET, its role remains to be clarified at different time points in the MEN1 patient journey. The rareness of the disease is however a significant impediment to prospective clinical trials.

Objectives. The goals of the study were to assess the indications and value of SSTR PET/CT in MEN1 patients.

Methods. We retrospectively included patients from 7 French expert centres for whom data on SSTR PET/CT and morphological imaging performed at the same period were available. Detection rates of PET study were analysed.

Results. One hundred eight patients were included. SSTR PET/CT was performed at screening (n=33), staging (n=34), restaging (n=37) and for PRRT selection (n=4). PET detected positive pancreatic lesions in 91% of cases at screening, with comparable results to MRI but superiority to CT (P=0.049). Metastases (mostly LN) were present at the screening phase in 28% of cases, possibly due to the suboptimal value of screening morphological imaging in the assessment of nodal metastases and/or a long delay between imaging studies. SSTR PET/CT was considered as superior or complementary to the reference standard in the assessment of LN or distant metastases in the vast majority of cases and regardless of the clinical scenario.

Conclusion: This study shows the potential added value of SSTR PET in the assessment of MEN1-associated NETs and provides a great impetus towards its implementation in the evaluation of MEN1 patients.

1. Introduction

Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) is an inherited autosomal dominant disease due to germline mutation in the tumor suppressor *MEN1* gene that encodes for menin. The population frequency is approximately 1 in 30,000 individuals. MEN1 predisposes to the development of multiglandular parathyroid disease (mostly hyperplasia), pituitary adenomas, duodeno-pancreatic (dp) neuroendocrine tumors (NETs) as well as other less frequent tumors, such as adrenocortical tumors, bronchial/thymic NETs and lipomas (1).

Until present, MEN1 patients continue to have decreased life expectancy primarily due to the malignant course of NETs, particularly pancreatic and thymic NETs (1-6). It is therefore of major importance to perform an accurate diagnosis at the earliest stage of development and to identify tumors with aggressive behavior that would require a tailored treatment. A personalized approach to each patient is recommended: « The right treatment, for the right patient, at the right time ».

In a large cohort of patients, 23% of patients <21yrs had pancreatic NET (9% non-functional P-NET, 12% insulinomas, and 2% gastrinomas) (7). Due to the suboptimal sensitivity of serum tumor markers (8,9), imaging is the cornerstone of this screening strategy (10). At screening, the existing guidelines recommend to use imaging studies without ionization for depicting duodeno-pancreatic NET, such as MRI and/or EUS (up to yearly) (11). The optimum methods for screening for thymic and bronchial tumors have been less established but mostly rely on MRI or CT.

In recent years, somatostatin receptor (SSTR) PET/CT using [⁶⁸Ga]-labeled somatostatin analogs has proven to be effective in the diagnostic evaluation of various NETs, and is also mandatory when selecting candidates for targeted radiotherapy (PRRT) in patients with

inoperable and progressive metastatic NETs (11). SSTR PET has progressively replaced somatostatin receptor scintigraphy (SRS) due to its many advantages (i.e., greater image resolution, shorter imaging times, lower radiation exposure, cheaper costs in properly equipped departments). At present, the value of SSTR PET/CT in MEN1-associated NETs has been evaluated in five studies with very promising results in terms of lesion detection and impact on patient management (12-17). Overall, SSTR PET often detects more primary NETs (except thymic carcinoids) and metastases than morphological imaging, with very few false positives. The literature is however hampered by frequent mixing of various clinical scenarios (screening at initial diagnosis, disease staging, restaging or prior to PRRT) and the limited number of cases (18).

The primary aim of the study was to describe the indications and the value of SSTR PET/CT in the setting of a retrospective study that assembles a large cohort of MEN1 patients evaluated in seven reference centres.

2. Patients and Methods

Study Design

We performed a retrospective, multicentre study conducted in seven reference centres. Each centre provided anonymised data from their MEN1 patients that were obtained as part of their routine management and that were collected from their institutional medical datafiles. Regarding imaging findings, no central reading was performed in the setting of this study, but all images were analyzed on-site by experienced radiologists and nuclear imaging physicians in the setting of institutional multidisciplinary team meetings. The potential added value of SSTR PET compared to other imaging investigations was left to the judgement of the investigators. The precise anatomical location of each lesion within a target organ as well as their size were not collected, making impossible any head-to-head comparison between modalities at each individual level.

Patients

A total of 108 MEN1 patients were included in this study (Nantes University Hospital: 36 patients, Marseille University Hospital: 17 patients, Beaujon University Hospital: 15 patients, Lyon University Hospital: 15 patients, Strasbourg University Hospital: 11 patients Bordeaux University Hospital: 7 patients and Clermont-Ferrand: 7 patients). The diagnosis of MEN1 was defined by the presence of at least two MEN1-related lesions or one MEN1-related lesions and a family history of MEN1, or a positive MEN1 genetic screening test (19). Genetic analysis was performed after obtaining informed consent in one of the TENgen network laboratories (20). All patients underwent SSTR PET/CT (i.e., [⁶⁸Ga]-Ga-DOTA-TOC PET/CT) at various stages of their disease: screening (No prior-knowledge of any duodeno-pancreatic/dp or thymic NET), staging

(follow-up of untreated NET), restaging (patients treated for NET in, at least, one anatomic site) and in the selection stage for PRRT.

The study was approved by the Assistance Publique-Hôpitaux de **Marseille ethics** advisory **committee** (N°PADS21-159). Waiver of patient consent was granted by the ethics committee, given the retrospective nature of the study.

Imaging techniques

[⁶⁸Ga]-Ga-DOTA-TOC was used in all centers in accordance with market authorization. PET/CT acquisition protocols were performed according to each institutional guideline. Images were captured from the vertex to mid-thigh at approximately 60 min post-injection. The CT data were used for attenuation correction and fusion imaging. Images were reconstructed in a standard display including transaxial, sagittal and coronal projections. The delay between PET studies and other imaging modalities was less than 3 months. In patients that were evaluated more than once by SSTR PET, the PET study that was temporally closer to the morphological imaging study was selected for analysis. Morphological imaging protocols (CT, MRI and EUS) were also performed according to the institutional guidelines. All examinations were locally interpreted and reviewed by experienced physicians.

Analysis of PET/CT data

PET/CT studies were locally interpreted by experienced nuclear physicians as either positive or negative. A positive PET/CT was defined when at least one focal area of pathologically increased radiotracer uptake was detected, when compared to the surrounding tissue and physiological biodistribution. For regional analysis, the following regions were analysed separately: pancreas, duodenum, stomach, lungs, lymph nodes (LN), liver and bone. A region was considered positive when it contained at least one focal area of pathologically increased radiotracer uptake, regardless of the number of positive foci. For lesional analysis in the pancreas, the total number of lesions was recorded. If the number of lesions exceeded 5, the count was scored as >5.

Gold Standard

At a patient level, the neuroendocrine nature of the lesions was confirmed by pathological analysis following surgery or biopsy. In non-operated cases, the diagnosis was based in each center by a multidisciplinary consensus that integrated all imaging studies and follow-up data.

Clinical management following SSTR PET study

The clinical management of patients following SSTR PET/CT was described as either: active surveillance, surgery or other therapeutic options (e.g., chemotherapy, somatostatin analogue, targeted therapy or PRRT, liver-directed therapy).

Genotype-phenotype correlation analysis

In order to study the potential relationships between genotype and development of metastases, *MEN1* variants were regrouped into two groups: those with null mutations (i.e. start loss, entire gene or exon deletions, non-sense variants, frameshift variants or variant affecting splicing), and those with non-truncating variations (i.e. synonymous or missense variants). Variants were reclassified according to the guidelines (21) and proposed adjustments for *MEN1* variants (22). Only pathogenic and likely pathogenic variants were considered in the analysis.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Categorical variables are reported as frequencies and percentages. Comparison between PET/CT and CT/MRI findings for the pancreas, duodenum and lymph nodes according to the different groups, were performed using Chi-Square test or Fisher's exact test, as appropriate. Addressing issues of separability and small sample sizes, Firth's penalized likelihood approach was performed in logistic regression models to estimate risk factors associated with PET positivity for P-NETs, LN and distant metastases in the screening group according to the age of the patient when performing the PET/CT. Odds-ratios were expressed with 95% confidence intervals. All the tests were two-sided. The association between germline *MEN1* variants and development of metastases was studied using a Fisher's exact test. The statistical significance was defined as $p < 0.05$.

3. Results

Patients

Among the 108 included cases, SSTR PET/CT was performed at various disease stages: 33 at screening, 34 at staging, 37 at re-staging and 4 for PRRT selection. Related cases were younger than index cases at the time of PET study ($p=0.098$). Primary Hyperparathyroidism (PHPT), pituitary adenoma, adrenocortical adenoma and lipoma were the most frequent manifestations. At staging and restaging, 5.9% and 16.2% had distant metastases respectively, regardless of the primary NET (**Table 1**).

SSTR PET/CT findings: patient and region-level analysis

On per-patient analysis, SSTR-PET/CT showed NET lesions in 90.9% (30/33) of cases at screening, 100% at staging (34/34), 97.3% at restaging (36/37) and 100% at pre-PRRT evaluation (4/4). The pancreas was the most frequent site for primary NET and was detected by SSTR PET in more than 90% of cases regardless of the context. Two different anatomical regions (including lymph nodes) were positive on PET in 37% of cases. The vast majority (86.8%) of positive LN were abdominal (celiac and superior *mesenteric* or retroperitoneal). The percentage of patients with liver and bone metastases were 15.7% and 0.9%, respectively (**Figure 1 and Table 2**).

Regarding patients found to have P-NET at screening, only 5% harbored simultaneously an extrapancreatic neuroendocrine primary on SSTR PET. LN metastases of dpNET origin were found in 20% and 47% of the screening and staging groups, respectively. Among patients evaluated at the restaging phase, 30% had distant metastases.

On per-organ analysis and regarding pancreatic involvement, PET was positive in 90.9% of cases at screening vs 71.4% for CT ($p=0.049$) and 92.3% for MRI; it was positive in 97% of cases at staging vs 93.1% for CT and 83.3% for MRI; and 86.5% at restaging vs 54.5% for CT

($p=0.003$) and 63.6% for MRI ($p=0.055$). For LN metastasis detection, PET performed better than the other imaging modalities, regardless of the clinical scenario, in particular, at staging, PET was positive in 47.1% of cases vs 13.8% for MRI ($p=0.016$), and at restaging in 40.5% of cases vs 13.6% for MRI ($p=0.03$) (**Table 3**).

Head-to-head comparison between SSTR PET/CT and morphological imaging at lesion level

Comparison between PET and MRI has been compared for pancreatic lesions and metastases in all cases that have been evaluated by both modalities (72 cases). PET frequently reported involved regions that were missed by MRI (3.8 to 16.7% depending on the context) while the opposite rarely occurred (0-4.6%) (**Table 4**). When compared to conventional imaging (MRI and CT), tumor multifocality was frequently detected by all modalities (**Figure 2**).

Clinical management following SSTR PET study

Overall, SSTR PET/CT was considered by investigators as superior to conventional imaging (MRI and/or CT) in terms of lesion detection in 51.5% of cases (17/33) at screening, 44.1% (15/34) at staging and 56.1% (23/41) at restaging+pre-PRRT stage. In the same scenarios, PET was considered as either equal and/or complementary to CI in respectively 39.4% (13/33), 38.2% (13/34) and 36.6% (15/41). In the remaining cases, PET was considered as inferior to CI (9%, 17.6% and 7.3%, respectively).

Surgical treatment was performed after PET in 39.4% (13/33), 26.8% (9/34) and 8.1% (3/37) in the screening, staging and restaging subgroups, respectively. Active surveillance was decided in 51.5%, 58.8% and 64.9% across the same subgroups. In the remaining cases, patients were treated medically with the use of SSA in respectively 6%, 14.7% and 10.8% in the same respective subgroups. Three out of the 4 cases were eligible for PRRT and subsequently treated.

Clinical and genetic factors affecting the value of SSTR PET

At the screening phase, multivariate analysis taking into account age at the time of PET study, sex, time interval between initial diagnosis and PET, index vs non-index status; only age at the time of PET was found to be weakly positively associated with positive PET findings for pancreatic NET, although non significantly (OR, 1.13;95% CI, 0.99-1.29; p=0.071). Importantly, there was no statistical difference across decades regarding PET positivity for P-NET. Finally, at screening, no statistical difference was observed between age at the time of PET and PET positivity for lymph nodes (OR, 0.22, 95% CI 0.002-21.906; p=0.520) and distant metastases (OR, 0.02, 95% CI 0.001-8.712; p=0.212) as well as between index vs non-index status and PET positivity for lymph nodes (OR, 0.40, 95% CI 0.17-0.95; p=0.390) and distant metastases (OR, 0.68, 95% CI 0.30-1.53; p=0.353), as well as between index vs non-index status and PET positivity for lymph nodes (OR, 0.40, 95% CI 0.17-0.95; p=0.390) and distant metastases (OR, 0.68, 95% CI 0.30-1.53; p=0.353).

All but 3 patients carried a germline variant in the *MEN1* gene (**Supplemental Table 1**, <https://figshare.com>, DOI: 10.6084/m9.figshare.16644070). Variants were available for 97 patients and corresponded to frameshift deletion, insertion or insertion-deletion in 34 cases (36%), non-sense mutations in 10 cases (10%) and missense variants in the latter 26 cases (27%). Thirteen newly variants have been identified. No significant statistical association was observed between genotype (null vs non-truncating variants) and the presence of metastatic lymph nodes (OR, 2, 95% CI 0.77-5.05; p=0.24), distant metastases (OR, 1.47, 95% CI 0.48-3.98; p=0.6) or both (OR, 1.4, 95% IC 0.43-4.13; p=0.77) (**Supplemental Table 2**, <https://figshare.com>, DOI : 10.6084/m9.figshare.16644070). Although not statistically significant, there was a trend towards decreased risk for nodal or distant metastasis in patients with non-truncating variants (OR, 0.47, 95% CI 0.18-1.7; p=0.17).

4. Discussion

To the best of our knowledge, this is the largest study that evaluates SSTR PET/CT in the real life setting of patients with MEN1 at various stages of their disease (screening, staging, restaging and pre-PRRT). Although the present non-interventional study is limited by important biases, it provides some important insights regarding the utilization of SSTR PET in MEN1 patients. The principal conclusions that can be drawn from this study include: Firstly, most of MEN1 patients in our cohort harbor SSTR positive pancreatic NETs. Secondly, NETs metastases can be detected in a large proportion of cases by SSTR PET. Thirdly, SSTR can be considered as superior or complementary to CI in the vast majority of cases, regardless of the disease stage.

Despite the potential added value of SSTR PET in MEN1, there is still a concern from physicians and patients regarding diagnostic radiation exposure that can be illustrated by the relatively advanced age of patients at the time of PET study in the screening group. This strong reservation to use *ionizing* radiation also exists for other patients with an underlying genetic susceptibility syndrome towards certain cancers. This is even more valid in MEN1 patients because fundamental studies demonstrate that menin is involved in DNA repair and mutated cells are more sensitive to injury from radiation, however, this merits further studies (23). The psychological impact, acceptability of repeated imaging studies, their availability and cost are also important factors to consider. Overall, these existing controversies exist and are important but the under-use of SSTR PET/CT or PET/MR must be balanced against the potential risk of delayed diagnosis of NET (23). Our study shows that more than 90% of patients belonging to this group harbor SSTR-positive pancreatic NET with an important trend towards multifocality within the pancreatic gland. The identification that 91% of patients with MEN1 in the screening group have a pancreatic NET is important and consistent with the data from pathological studies (24,25). These studies report that more than 90% of pancreases from MEN1 patients had

neuroendocrine microadenomas and/or NET. We acknowledge that it is somewhat surprising that these patients were considered as negative on previous imaging investigations but this may illustrate some possible drawbacks or limits of the current imaging strategy or possible practical difficulties in the implementation of guidelines. Nevertheless, MRI and CT performed at the same period of the SSTR PET were found to accurately depict dpNETs. Of note, it is widely accepted that the highly elevated tumor-to-background uptake greatly facilitates their detection on SSTR PET/CT. Our study was not designed to provide any recommendation regarding the use of SSTR PET/CT in the screening of dpNET in MEN1 patients. We also support the use of imaging studies without ionization such as MRI in the first two decades of patients' lives but strongly encourage paying more attention to SSTR PET and discussing the optimal time frame for offering it to patients in the future guidelines. Furthermore, newer PET technology can dramatically decrease patients' **exposure to radiation**.

The diagnosis of metastases (mainly LN) remains a critical problem for morphological imaging due to its limited sensitivity and specificity, especially in the diagnosis of tiny nodes. We found a high proportion of patients with regional and distant metastases that were considered as occult on CT, while the opposite situation was rarely observed. In particular, for disease staging and restaging, the added value provided by SSTR PET/CT clearly promotes its use prior any surgical intervention. Our results are in accordance with other studies that found a very good sensitivity of SSTR PET in the staging/restaging of dpNETs, which can be higher than that of the recommended imaging modalities. We also show that SSTR provides complementary information to CI in the vast majority of cases, regardless of the disease stage that could significantly impact the management of patients. At present, the value of SSTR PET/CT in MEN1-associated NETs has been evaluated in the setting of five studies which showed very promising results. Froeling *et al.*, pioneered the evaluation of the impact of [⁶⁸Ga]-Ga-DOTA-TOC PET/CT

in the diagnosis and management of MEN1 patients (12). This retrospective, single-centre study included a series of 19 MEN1 patients. A total of 78 lesions were detected with a sensitivity and specificity of [⁶⁸Ga]-Ga-DOTA-TOC PET/CT of 91.7% and 93.5% respectively, regardless of tumor origin. PET performed better than CT alone (43.3% sensitivity and 61.3% specificity), especially in the diagnosis of LN metastases. A change in patient management was observed in 50% cases, most of which related to indications for pancreatic surgery. Sadowski *et al.*, have prospectively evaluated 26 MEN1 patients with [⁶⁸Ga]-Ga-DOTA-TATE PET/CT, SRS and CT (13). A total of 107, 33 and 48 lesions were detected by [⁶⁸Ga]-Ga-DOTA-TATE, SRS and CT, respectively. All the lesions observed by SRS and CT scan were found on [⁶⁸Ga]-Ga-DOTA-TATE. A change in therapeutic management was induced by PET in 31% of cases (8/26), mostly due to surgical indications. Lastoria *et al.*, have prospectively evaluated 18 MEN1 patients with [⁶⁸Ga]-Ga-DOTA-TATE PET/CT (14). A pathological gold standard was obtained in 9 cases. Sensitivity and specificity of [⁶⁸Ga]-Ga-DOTA-TATE were both 100% for P-NETs. Morgat *et al.*, has prospectively compared [⁶⁸Ga]-Ga-DOTA-TOC, SRS and CECT in the detection of dpNET in a series of 19 MEN1 patients (15). [⁶⁸Ga]-Ga-DOTA-TOC was found to perform better than SRS and CECT (detection rates 76%, 20% and 60%, respectively p<0.0001), as well as have a higher specificity. [⁶⁸Ga]-Ga-DOTA-TOC detected 15 of 25 subcentimetric duodenopancreatic lesions that were not visualised by CECT. Finally, Patil *et al.*, have reported their experience from a retrospective analysis of 34 MEN1 patients evaluated by either [⁶⁸Ga]-Ga-DOTA-TATE or NOC and CT (16). PET was found to detect more lesions than CT (per-lesion: 74.1% vs 63.7%, p=0.23 and per-patient: 89.2% vs 71.4%, p=0.09), with a PPV of 100% for both modalities. The combination of the two imaging modalities provided the highest detection rates. [⁶⁸Ga]-Ga-DOTA-TATE or NOC PET/CT was particularly superior to CECT in the detection of gastrinoma (90% vs 10%, p=0.0003) and metastases (85% vs 47.5%, p<0.00001), especially small LN metastases. [⁶⁸Ga]-Ga-DOTA-TATE was inferior to CT for

thymic carcinoids (85.7% vs. 100%). We could not evaluate this latter finding in our study since none of our patients harbored a thymic NET at the time of the study.

The identification of predictors of tumor aggressiveness is of main importance in order to guide physicians towards a more personalized risk-stratified follow-up. In our study, we failed to identify a relationship between the nature of the variants (i.e. null variants: non-sense variants, frameshift variants, entire gene or exon deletions, variants affecting start codon or splicing vs non-truncating variants: missense or synonymous) and LN and/or distant metastases. Missense variants were slightly associated with a **less aggressive** clinical phenotype but more patients would be necessary to achieve a statistical significance. Nevertheless, in our analysis, patients' age was not considered due to the lack of reliable information regarding the age of onset of metastatic disease.

We acknowledge several important limitations of the present study: its retrospective nature, the limited sample size per-subgroup, and the absence of pathologically proof for all SSTR positive foci. The latter point is often lacking in imaging studies because of ethical and practical reasons, it is often not possible to obtain pathological confirmation of each lesion. Of note, there are limited false positive findings in the evaluation of dpNETs and experienced nuclear physicians are aware of potential variants, caveats, and pitfalls that are commonly encountered on SSTR PET imaging (26).

In conclusion, most of MEN1 patients had NET (mostly P-NET) that can exhibit an aggressive behavior with occurrence of LN and distant metastases. This study gives new evidence-based data illustrating the steadily growing role of SSTR PET in the evaluation of adult patients with MEN1. Its role warrants to be clarified in the upcoming future clinical practice guidelines for MEN1.

5. Tables and Figures' legends

Table 1. Patients and tumors' characteristics at the time of SSTR PET/CT study

(*) percentage metastatic at the time of PET study.

Abbreviations:

PET: positron emission tomography

SSTR: somatostatin receptor

PRRT: peptide receptor targeted radiotherapy

NET: neuroendocrine tumours

MEN 1: multiple endocrine neoplasia type 1

Table 2. Positive results on SSTR PET/CT on per Patient and per Region analysis across disease stage subgroups

*Previous history of pancreatectomy for dpNET

Table 3. Imaging positivity on SSTR PET/CT, CT, MRI and EUS (per Region analysis)

Abbreviations:

NET : neuroendocrine tumours

SSTR : somatostatin receptor

PET: positron emission tomography

CT: CT scan

MRI: magnetic resonance imaging

EUS: endoscopic ultrasound

Table 4. Head-to-head comparison between SSTR PET/CT and MRI or CT for detection of pancreatic NET and metastases (LN and distant met)

Figure 1. Percentage of regions with SSTR-positive foci on PET/CT imaging

Figure 2. Number of pancreatic NET on SSTR PET/CT and conventional imaging-CI (CT or MRI)

Number of patients in ordinate

6. Tables and Figures

Table 1.

| | Screening | Staging | Restaging | Pre PRRT |
|---|-----------------|-----------------|---------------|---------------|
| N | 33 | 34 | 37 | 4 |
| Index Case in the MEN1 family (%) | 45.5 | 41.2 | 32.4 | 75 |
| Male/female sex (%) | 54.5/45.5 | 41.2/58.8 | 43.2/56.8 | 50/50 |
| Average age at the time of PET study (min-max). median (IQR) | | | | |
| Index Cases | 54 (18-77) | 55.5 (22-69) | 56 (37-78) | 56 (49-66) |
| Related cases | 38.5 (22-72) | 49.5 (20-77) | 50 (22-71) | 42 (42-42) |
| Positive genetic test (%) | 96.9 | 97 | 100 | 75 |
| Primary hyperparathyroidism (%) | 90.9 | 97 | 97.2 | 50 |
| Pituitary Adenoma (%) (Secreting %) | 45.4 (60) | 50 (58.8) | 62.1 (60.8) | 50 (100) |
| Adrenocortical adenoma (%) | 15.1 | 52.9 | 48.6 | 25 |
| Lipoma (%) | 21.2 | 26.4 | 21.6 | 50 |
| Previous personal history of NET | | | | |
| Duodenum (%) | 0 | 20.6 | 18.9 | 50 |
| Pancreas (%) | 0 | 76.4 | 86.4 | 50 |
| Thymus (%) | 0 | 0 | 16.2 | 0 |
| Lung (%) | 0 | 11.8 | 10.8 | 25 |
| Delay between SSTR PET and diagnosis of MEN1 (Years), median (IQR) | 1 | 4 | 11 | 7 |
| Metastatic disease of NET at the time of PET study (regardless of the primary): % regional/% distant | 0 | 5.9/5.9 | 35.1/16.2 | 25/100 |

Table 2.

| | Screening | Staging | Restaging | Pre-PRRT |
|----------------------------------|---------------|---------------|---------------|------------|
| N | 33 | 34 | 37 | 4 |
| Per Patient | 30/33 (90.9%) | 34/34 (100%) | 36/37 (97.3%) | 4/4 (100%) |
| Per organ (primary tumor) | | | | |
| Pancreas | 30/33 (90.9%) | 33/34 (97.0%) | 32/37 (86.5%) | 3/4* (75%) |
| Duodenum | 1/33 (3.0%) | 3/34 (8.8%) | 4/37 (10.8%) | 0/4 |
| Stomach | 0/33 | 2/34 (5.9%) | 3/37 (8.1%) | 0/4 |
| Lung | 0/33 | 2/34 (5.9%) | 1/37 (2.7%) | 0/4 |
| Per organ (metastases) | | | | |
| Lymph Node | 7/33 (21.2%) | 16/34 (47.0%) | 15/37 (40.5%) | 0/4 |
| Lung | 1/33 (3.0%) | 2/34 (5.9%) | 4/37 (10.8%) | 0/4 |
| Liver | 2/33 (6.0%) | 5/34 (14.7%) | 6/37 (16.2%) | 4/4 (100%) |
| Bone | 0/33 | 0/34 | 1/37 (2.7%) | 0/4 |

Table 3.

| | Screening | | | | Staging | | | | Restaging | | | | Pre-PRRT | | |
|-----------------------|-------------|-------------|-------------|-----------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|------------|-----------|------------|------------|
| | PET | CT | MRI | EUS | PET | CT | MRI | EUS | PET | CT | MRI | EUS | PET | CT | MRI |
| N | 33 | 28 | 26 | 15 | 34 | 29 | 24 | 15 | 37 | 33 | 22 | 10 | 4 | 3 | 3 |
| Primary NET | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pancreas | 30 90.9% | 20 71.4% | 24 92.3% | 11 73% | 33 97.0% | 27 93.1% | 20 83.3% | 15 100% | 32 86.5% | 18 54.5% | 14 63.6% | 10 100% | 3 75% | 2 66.7% | 1 33.3% |
| Duodenum | 1 3.0% | 0 0% | 1 3.8% | 0 0% | 3 8.8% | 2 6.9% | 2 8.3% | 0 0% | 4 10.8% | 1 3.0% | 1 4.5% | 0 0% | 0 0% | 0 0% | 0 0% |
| Stomach | 0 0% | 0 0% | 0 0% | 0 0% | 2 5.9% | 1 3.4% | 1 3.4% | 0 0% | 3 8.1% | 1 3.0% | 0 0% | 0 0% | 0 0% | 0 0% | 0 0% |
| Lungs | 0 0% | 0 0% | | | 2 5.9% | 2 6.9% | | | 1 2.7% | 1 3.0% | | | 0 0% | 0 0% | |
| Thymus | 0 0% | 0 0% | | | 0 0% | 0 0% | | | 0 0% | 0 0% | | | 0 0% | 0 0% | |
| NET metastases | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lymph Node | 7 21.2% | 4 14.3% | 4 15.4% | 0 0% | 16 47.1% | 8 27.6% | 4 13.8% | 1 6.7% | 15 40.5% | 10 30.3% | 3 13.6% | 0 0% | 0 0% | 0 0% | 0 0% |
| Lung | 1 3.0% | 1 3.6% | | | 2 5.9% | 3 10.3% | | | 4 10.8% | 3 9.0% | | | 0 0% | 0 0% | |
| Liver | 2 6.0% | 0 0% | 1 3.8% | 0 0% | 5 14.7% | 4 13.7% | 3 10.3% | 0 0% | 6 16.2% | 6 18.1% | 3 13.6% | 0 0% | 4 100% | 3 100% | 3 100% |
| Bone | 0 0% | 0 0% | | | 0 0% | 0 0% | | | 1 2.7% | 1 3.0% | | | 0 0% | 0 0% | |

Table 4.

| | Screening | | Staging | | Restaging | |
|---------------------------|-----------|-----------------|-----------|-----------------|-----------|-----------------|
| Patients (N) | 26 | | 24 | | 22 | |
| Pancreatic NET | MRI + | MRI - | MRI + | MRI - | MRI + | MRI - |
| PET + | 24 (92.3) | 1 (3.8) | 20 (83.3) | 4 (16.7) | 13 (59) | 3 (13.7) |
| PET - | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 | 1 (4.6) | 5 (22.7) |
| Patients (N) | 15 | | 15 | | 9 | |
| Pancreatic NET | EUS + | EUS - | EUS + | EUS - | EUS + | EUS - |
| PET + | 11 (73.3) | 3 (20) | 15 (100) | 0 | 7 (77.8) | 0 |
| PET - | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 2 (22.2) | 0 |
| Patients (N) | 28 | | 29 | | 33 | |
| Lymph Node | CT + | CT - | CT + | CT - | CT + | CT - |
| PET + | 3 (10.8) | 4 (14.3) | 7 (24.1) | 7 (24.1) | 10 (30.3) | 4 (12.1) |
| PET - | 1 (3.5) | 20 (71.4) | 1 (3.5) | 14 (48.3) | 0 | 19 (57.6) |
| Distant metastases | CT + | CT - | CT + | CT - | CT + | CT - |
| PET + | 1 (3.5) | 2 (7.2) | 5 (17.2) | 2 (6.9) | 8 (24.2) | 2 (6.1) |
| PET - | 0 | 25 (89.3) | 1 (3.5) | 21 (72.4) | 0 | 23 (69.7) |

Figure 1.

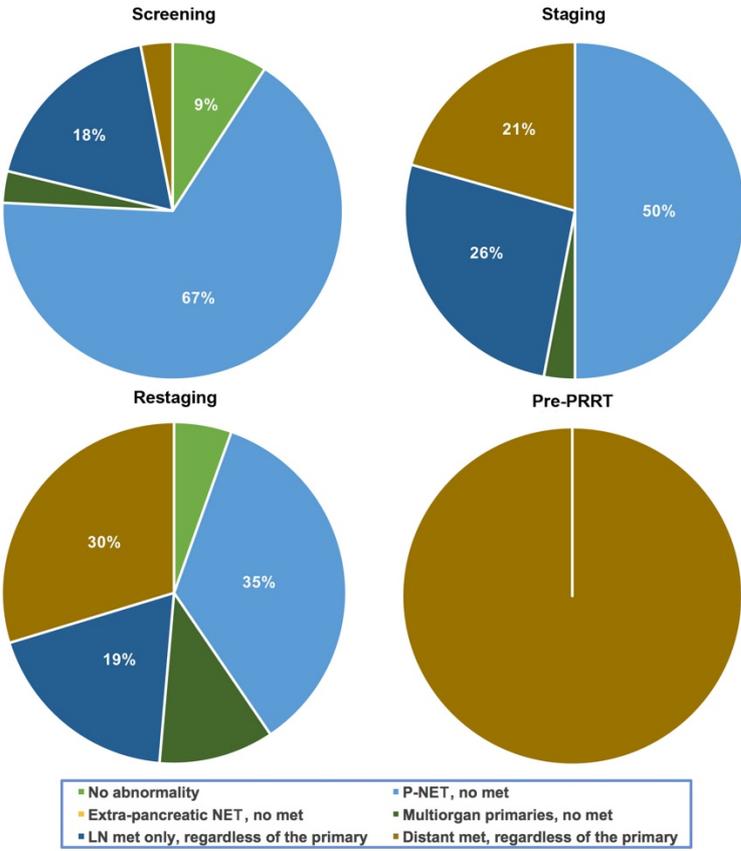
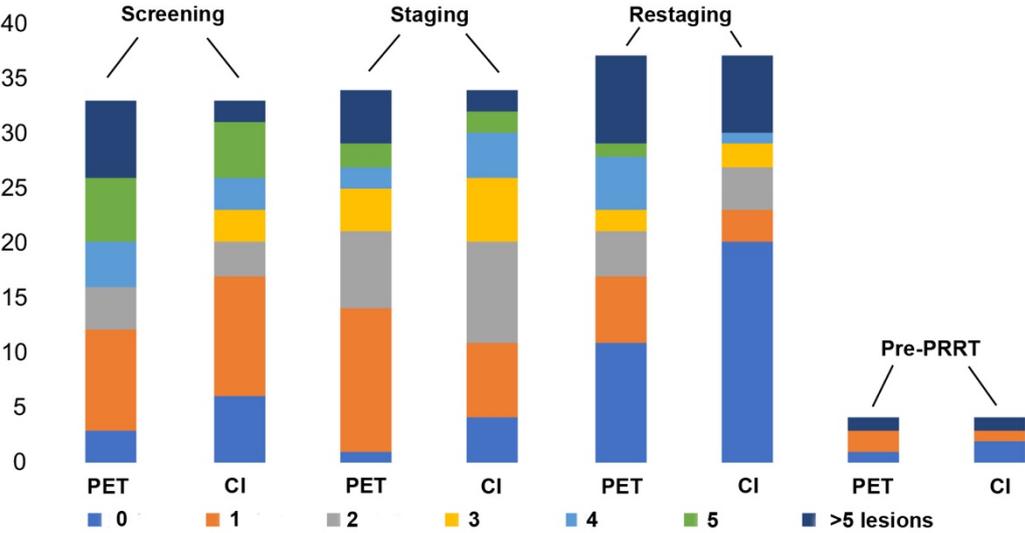


Figure 2.



7. Supplemental Table

Supplemental Table 1: Overview of the MEN1 variants present in 108 patients

| Patient | Nomenclature NM_130799 | Nature of the variation | Classification | Reference |
|---------|---|-------------------------|----------------|------------------------------------|
| 1 | c.7delC, p.(Leu223*) | frameshift | PV | Romanet JCEM 2019 |
| 2 | c.1546dup, p.(Arg516Profs*15) | frameshift | PV | Agarwal Hum Mol genet 1197 |
| 3 | c.1192delC, p.(Gln398Argfs*47) | frameshift | PV | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 4 | c.205_215del, p.(Pro69Trpfs*44) | frameshift | PV | Basset Am J Hum Genet 1998 |
| 5 | c.69del, p.(Phe23Leufs*96) | frameshift | PV | Wautot Hum Mut 2002 |
| 7 | c.590C>T, p.(Thr197Ile) | missense | LPV | Warner J Med genet 2004 |
| 8 | c.1546del, p.(Arg516Glyfs*43) | frameshift | PV | Agarwal Hum Mol genet 1197 |
| 9 | c.1252G>T, p.(Asp418Tyr) | missense | LPV | Carvahlo 2018 |
| 10 | c.1049+2T>C, p.(?) | splice | PV | Han et al J Endocrinol Invest 2013 |
| 12 | c.949C>T, p.(His317Tyr) | missense | LPV | Wautot Hum Mut 2002 |
| 13 | c.841G>A, p.(Gly281Arg) | missense | PV | Crepin Electrophoresis 2003 |
| 14 | c.1325_1335del, p.(Gln442Profs*3) | frameshift | PV | Romanet JCEM 2019 |
| 15 | c.1266delA, p.(Lys422Asnfs*23) | frameshift | PV | Wautot Hum Mut 2002 |
| 16 | <i>MEN1</i> exon 02 : c.431T>G, p.(Phe144Cys) | missense | LPV | Vergès et al JCEM 2002 |
| 17 | No <i>MEN1</i> mutation | | | |
| 18 | c.1535C>G, p.(Ser512*) | non sense | PV | never reported |
| 19 | c.1535C>G, p.(Ser512*) | non sense | PV | never reported |
| 20 | c.1606C>T, p.(Gln536*) | frameshift | PV | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 21 | c.668T>C, p.(Leu223Pro) | missense | PV | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 22 | c.453_454delAT, p.(Lys151Asnfs*28) | frameshift | PV | Romanet JCEM 2019 |
| 23 | c.1600dup, p.(Thr534Asnfs*23) | frameshift | PV | never reported |
| 24 | c.358_360delAAG p.(Lys120del) | in frame deletion | LPV | Vergès JCEM 2002 |
| 25 | c.453_454delAT, p.(Lys151Asnfs*28) | frameshift | PV | Romanet JCEM 2019 |
| 26 | c.738_741delCATT, p.(Ile247Thrfs*33) | frameshift | PV | never reported |
| 27 | Not available | | | |
| 28 | Not available | | | |
| 29 | c.1052A>G, p.(Tyr351Cys) | missense | PV | Romanet JCEM 2019 |
| 30 | c.590C>T, p.(Thr197Ile) | missense | LPV | Warner J Med genet 2004 |
| 31 | c.435C>G, p.(Ser145Arg) | missense | LPV | Romanet JCEM 2019 |
| 32 | c.431_432delinsAA, p.(Phe144*) | non sense | PV | Ellard Clin Endocrinol 2005 |
| 33 | c.1600dup, p.(Thr534Asnfs*23) | frameshift | PV | never reported |
| 34 | c.249_252delGTCT, p.(Ile85Serfs*33) | frameshift | PV | Chandrasekharappa Science 1997 |

| | | | | |
|----|--|-------------------------|-----|--|
| 35 | c.1351-1G>T, p.(?) | splice | PV | Tala, J Endocr Invest 2006 |
| 36 | c.1382_1390dup, p.(Glu461_463dup) | in frame duplication | PV | Romanet JCEM 2019 |
| 37 | c.1243C>T, p.(Arg415*) | non sense | PV | Lemmens Hum Mol Genet 1997 |
| 38 | No <i>MEN1</i> mutation | | | |
| 39 | c.1252G>A, p.(Asp418Asn) | missense | PV | Basset Am J Hum Genet |
| 40 | c.574C>T, p.(Gln192*) | non sense | PV | Jager Mol Cell Endocrinol 2006 |
| 41 | c.446-23_468del, p.(?) | splice | PV | not reported |
| 42 | c.600_601dup, p.(Lys201Thrfs*24) | frameshift | PV | Wautot Hum Mut 2002 |
| 43 | c.1546dup, p.(Arg516Profs*15) | frameshift | PV | Agarwal Hum Mol genet 1197 |
| 44 | c.696_697dupCA, p.(Lys233Thrfs*49) | frameshift | PV | never reported |
| 45 | c.600_601dup, p.(Lys201Thrfs*24) | frameshift | PV | Wautot Hum Mut 2002 |
| 46 | c.600_601dup, p.(Lys201Thrfs*24) | frameshift | PV | Wautot Hum Mut 2002 |
| 47 | c.655-6 C>A, p.(?) | splice | UV | Jager Mol Cell Endocrinol 2006 |
| 48 | c.950A>G, p.(His317Arg) | missense | LPV | Roijers, Eur J Clin Invest 2000 |
| 49 | c.446G>T, p.(Gly149Val) | missense | UV | never reported |
| 50 | c.196_200dupAGCCC, p.(Asp70Profs*51) | frameshift | PV | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 51 | c.206_207insGCCC, p.(Asp70Profs*48) | frameshift | PV | never reported |
| 52 | c.1546dup, p.(Arg516Profs*15) | frameshift | PV | Agarwal Hum Mol genet 1197 |
| 53 | c.1546dup, p.(Arg516Profs*15) | frameshift | PV | Agarwal Hum Mol genet 1197 |
| 54 | c.466G>T, p.(Gly156Cys) | missense | PV | Tham JCEM 2007 |
| 55 | Not available | | | |
| 56 | c.2T>A, p.? | start loss | PV | Remde Endocrinol Diabetes Metab Case Rep 2015 |
| 57 | c.1103C>A, p.(Ala368Asp) | missense | LPV | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 58 | Not available | | | |
| 59 | c.1252G>A, p.(Asp418Asn) | missense | PV | Basset Am J Hum Genet |
| 60 | c.794=/G>A, p.(Trp265=/*), mosaicism | non sense | PV | Agarwal Hum Mol genet 1197 |
| 61 | No <i>MEN1</i> mutation | | | |
| 62 | c.1252G>A, p.(Asp418Asn) | missense | PV | Basset Am J Hum Genet |
| 63 | c.1252G>A, p.(Asp418Asn) | missense | PV | Basset Am J Hum Genet |
| 64 | c.208_209insGGTG, p.(Asp70Glyfs*2) | frameshift | PV | Klein Genet Med 2005 |
| 65 | c.1378_1378delinsACATAAT, p.(Arg460_Glu461delinsThr*) | frameshift | PV | never reported |
| 66 | Not available | | | |
| 67 | c.1A>C, p.? | start loss | LPV | never reported |
| 68 | c.1A>C, p.? | start loss | LPV | never reported |
| 69 | c.949C>T, p.(His317Tyr) | missense | LPV | Wautot Hum Mut 2002 |
| 70 | Not available | | | |

| | | | | |
|-----|---|------------------|-----|-------------------------------------|
| 71 | c.208_209insGGTG, p.(Asp70Glyfs*2) | frameshift | PV | Klein Genet Med 2005 |
| 72 | Not available | | | |
| 73 | Not available | | | |
| 74 | c.1378C>T, p.(Arg460*) | non sense | PV | Agarwal Hum Mol genet 1197 |
| 75 | c.783+1G>T, p.(?) | splice | PV | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 76 | c.783+1G>T, p.(?) | splice | PV | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 77 | c.783+1G>T, p.(?) | splice | PV | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 78 | c.1252G>A, p.(Asp418Asn) | missense | PV | Basset Am J Hum Genet |
| 79 | c.1252G>A, p.(Asp418Asn) | missense | PV | Basset Am J Hum Genet |
| 80 | c.(?-110)_(445_446)del | exon deletion | PV | Cosme 2008 Gastroenterol Hepatol |
| 81 | c.1252G>A, p.(Asp418Asn) | missense | PV | Basset Am J Hum Genet |
| 82 | c.783+1G>T, p.(?) | splice | PV | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 83 | c.(?-110)_(445_446)del | exon deletion | PV | Cosme 2008 Gastroenterol Hepatol |
| 84 | c.783+1G>T, p.(?) | splice | PV | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 85 | c.1252G>A, p.(Asp.418.Asn) | missense | PV | Basset Am J Hum Genet |
| 86 | c.838_839insGGGGTACCCCA, p.(Leu280Trpfs*5) | frameshift | PV | never reported |
| 87 | c.838_839insGGGGTACCCCA, p.(Leu280Trpfs*5) | frameshift | PV | never reported |
| 88 | c.113C>T, p.(Ser38Phe) | missense | LPV | Romanet JCEM 2019 |
| 89 | c.(654-655)_(783-784) | exon deletion | PV | never reported |
| 90 | c.783+1G>T, p.(?) | splice | PV | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 91 | c.252_253delinsG, p.(Ile85Serfs*34) | frameshift | PV | never reported |
| 92 | c.252_253delinsG, p.(Ile85Serfs*34) | frameshift | PV | never reported |
| 93 | c.783+1G>T, p.(?) | splice | PV | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 94 | c.1252G>A, p.(Asp418Asn) | missense | PV | Basset Am J Hum Genet |
| 95 | c.1252G>A, p.(Asp418Asn) | missense | PV | Basset Am J Hum Genet |
| 96 | c.(?-110)_(445_446)del | exon deletion | PV | Cosme 2008 Gastroenterol Hepatol |
| 97 | c.322C>T, p.(Arg108*) | non sense | PV | Lemmens Hum Mol Genet 1997 |
| 98 | c.783+1G>T, p.(?) | splice | PV | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 99 | c.667delC, p.(Leu223*) | frameshift | PV | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 100 | c.(?-110)_(445_446)del | exon deletion | PV | Cosme 2008 Gastroenterol Hepatol |
| 101 | c.1546del, p.(Arg516Gly*43) | frameshift | PV | Agarwal Hum Mol genet 1197 |
| 102 | c.783+1G>T, p.(?) | splice | PV | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 103 | c.667delC, p.(Leu223*) | frameshift | PV | Romanet JCEM 2019 |
| 104 | c.783+1G>T, p.(?) | splice | PV | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 105 | c.1606C>T, p.(Gln536*) | non sense | PV | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 106 | c.1243C>T, p.(Arg415*) | non sense | PV | Lemmens Hum Mol Genet 1997 |
| 107 | c.1350+4_1350+5del, p.(?) | splice | LPV | Giraud Am J Hum Genet 1998 |

| | | | | |
|-----|------------------------|----------|-----|----------------------------|
| 108 | c.113C>T, p.(Ser38Phe) | missense | LPV | Romanet JCEM 2019 |
| 109 | c.783+1G>T, p.(?) | splice | PV | Giraud Am J Hum Genet 1998 |
| 110 | c.783+1G>T, p.(?) | splice | PV | Giraud Am J Hum Genet 1998 |

Mutations were not available for 8 patients. Variants were classified using the ACMG-AMP guidelines (Richards et al Genet Med 2015) and adaptations for *MEN1* (Romanet et al Hum Mutat 2019).

Frameshift variants: frameshift deletion, duplication, insertion or insertion-deletion; splice: variants affecting splice junctions, start loss: variants affecting the translation start codon.

PV: Pathogenic variant.

LPV: Likely pathogenic variant.

UV: variant of uncertain significance.

Supplemental Table 2: Genotype-phenotype correlations in 95 patients with pathogenic or likely germline pathogenic *MEN1* variants

| | | Null variants (n, % of null variants) | Non-truncating variants (n, % of NT variants) |
|--|--------------------------------------|---------------------------------------|---|
| <i>Total</i> | | 68 | 27 |
| <i>Nodal metastases</i> | yes | 28 (41%) | 7 (26%) |
| | no | 40 (59%) | 20 (74%) |
| | OR null vs NT <i>p</i> null vs NT | 2.0 (0.77-5.05) 0.24 | |
| <i>Distant metastases</i> | yes | 17 (25%) | 5 (19%) |
| | no | 51 (75%) | 22 (81%) |
| | OR null vs NT <i>p</i> | 1.47 (0.48-3.98) 0.6 | |
| <i>Distant and lymph node metastases</i> | yes | 13 (19%) | 4 (15%) |
| | no | 55 (81%) | 23 (85%) |
| | OR null vs NT <i>p</i> | 1.4 (0.43-4.13) 0.77 | |
| <i>Absence of metastasis</i> | yes | 36 (53%) | 19 (70%) |
| | no | 32 (47%) | 8 (32%) |
| | OR null vs NT <i>p</i> | 0.47 (0.18-1.7) 0.17 | |

Null variants: start loss, entire gene or exon deletions, non-sense variants, frameshift variants or variant affecting splicing.

Non-truncating variants (NT): synonymous or missense variants

References

1. Al-Salameh A, Cadiot G, Calender A, Goudet P, Chanson P. Clinical aspects of multiple endocrine neoplasia type 1. *Nat Rev Endocrinol* 2021; 17:207-224
2. Vinault S, Mariet AS, Le Bras M, Mirallie E, Cardot-Bauters C, Pattou F, Ruzsniowski P, Sauvanet A, Chanson P, Baudin E, Elias D, Menegaux F, Gaujoux S, Borson-Chazot F, Lifante JC, Caron P, Carrere N, Tabarin A, Laurent C, Klein M, Brunaud L, Niccoli P, Sebag F, Cadiot G, Kianmanesh R, Luu M, Binquet C, Goudet P. Metastatic Potential and Survival of Duodenal and Pancreatic Tumors in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: A GTE and AFCE Cohort Study (Groupe d'etude des Tumeurs Endocrines and Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne). *Ann Surg* 2020; 272:1094-1101
3. Ito T, Igarashi H, Uehara H, Berna MJ, Jensen RT. Causes of death and prognostic factors in multiple endocrine neoplasia type 1: a prospective study: comparison of 106 MEN1/Zollinger-Ellison syndrome patients with 1613 literature MEN1 patients with or without pancreatic endocrine tumors. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92:135-181
4. Norton JA, Krampitz G, Zemek A, Longacre T, Jensen RT. Better Survival But Changing Causes of Death in Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Ann Surg* 2015; 261:e147-148
5. Goudet P, Murat A, Binquet C, Cardot-Bauters C, Costa A, Ruzsniowski P, Niccoli P, Menegaux F, Chabrier G, Borson-Chazot F, Tabarin A, Bouchard P, Delemer B, Beckers A, Bonithon-Kopp C. Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. *World J Surg* 2010; 34:249-255

6. Gibril F, Chen YJ, Schrump DS, Vortmeyer A, Zhuang Z, Lubensky IA, Reynolds JC, Louie A, Entsuah LK, Huang K, Asgharian B, Jensen RT. Prospective study of thymic carcinoids in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1066-1081
7. Goudet P, Dalac A, Le Bras M, Cardot-Bauters C, Niccoli P, Levy-Bohbot N, du Boullay H, Bertagna X, Ruzniewski P, Borson-Chazot F, Verges B, Sadoul JL, Menegaux F, Tabarin A, Kuhn JM, d'Anella P, Chabre O, Christin-Maitre S, Cadiot G, Binguet C, Delemer B. MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the Groupe d'etude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:1568-1577
8. Qiu W, Christakis I, Silva A, Bassett RL, Jr., Cao L, Meng QH, Gardner Grubbs E, Zhao H, Yao JC, Lee JE, Perrier ND. Utility of chromogranin A, pancreatic polypeptide, glucagon and gastrin in the diagnosis and follow-up of pancreatic neuroendocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 85:400-407
9. de Laat JM, Pieterman CR, Weijmans M, Hermus AR, Dekkers OM, de Herder WW, van der Horst-Schrivers AN, Drent ML, Bisschop PH, Havekes B, Vriens MR, Valk GD. Low accuracy of tumor markers for diagnosing pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:4143-4151
10. Kamilaris CDC, Stratakis CA. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An Update and the Significance of Early Genetic and Clinical Diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10:339
11. de Mestier L, Lepage C, Baudin E, Coriat R, Courbon F, Couvelard A, Do Cao C, Frampas E, Gaujoux S, Gincul R, Goudet P, Lombard-Bohas C, Poncet G, Smith D, Ruzniewski P, Lecomte T, Bouche O, Walter T, Cadiot G, Thesaurus National de Cancerologie D. Digestive Neuroendocrine Neoplasms (NEN): French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis,

treatment and follow-up (SNFGE, GTE, RENATEN, TENPATH, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis* 2020; 52:473-492

12. Froeling V, Elgeti F, Maurer MH, Scheurig-Muenkler C, Beck A, Kroencke TJ, Pape UF, Hamm B, Brenner W, Schreiter NF. Impact of Ga-68 DOTATOC PET/CT on the diagnosis and treatment of patients with multiple endocrine neoplasia. *Ann Nucl Med* 2012; 26:738-743

13. Sadowski SM, Millo C, Cottle-Delisle C, Merkel R, Yang LA, Herscovitch P, Pacak K, Simonds WF, Marx SJ, Kebebew E. Results of (68)Gallium-DOTATATE PET/CT Scanning in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *J Am Coll Surg* 2015; 221:509-517

14. Lastoria S, Marciello F, Faggiano A, Aloj L, Caraco C, Aurilio M, D'Ambrosio L, Di Gennaro F, Ramundo V, Camera L, De Luca L, Fonti R, Napolitano V, Colao A. Role of (68)Ga-DOTATATE PET/CT in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Endocrine* 2016; 52:488-494

15. Morgat C, Velayoudom-Cephise FL, Schwartz P, Guyot M, Gaye D, Vimont D, Schulz J, Mazere J, Nunes ML, Smith D, Hindie E, Fernandez P, Tabarin A. Evaluation of (68)Ga-DOTA-TOC PET/CT for the detection of duodenopancreatic neuroendocrine tumors in patients with MEN1. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43:1258-1266

16. Patil VA, Goroshi MR, Shah H, Malhotra G, Hira P, Sarathi V, Lele VR, Jadhav S, Lila A, Bandgar TR, Shah NS. Comparison of (68)Ga-DOTA-Nal(3)-Octreotide/tyr(3)-octreotate positron emission tomography/computed tomography and contrast-enhanced computed tomography in localization of tumors in multiple endocrine neoplasia 1 syndrome. *World J Nucl Med* 2020; 19:99-105

17. July M, Santhanam P, Giovanella L, Treglia G. Role of positron emission tomography imaging in Multiple Endocrine Neoplasia syndromes. *Clin Physiol Funct Imaging* 2018; 38:4-9

- 18.** Niederle B, Selberherr A, Bartsch DK, Brandi ML, Doherty GM, Falconi M, Goudet P, Halfdanarson TR, Ito T, Jensen RT, Larghi A, Lee L, Oberg K, Pavel M, Perren A, Sadowski SM, Tonelli F, Triponez F, Valk GD, O'Toole D, Scott-Coombes D, Thakker RV, Thompson GB, Treglia G, Wiedenmann B. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 and the Pancreas: Diagnosis and Treatment of Functioning and Non-Functioning Pancreatic and Duodenal Neuroendocrine Neoplasia within the MEN1 Syndrome - An International Consensus Statement. *Neuroendocrinology* 2021; 111:609-630
- 19.** Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML, Endocrine S. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2990-3011
- 20.** Romanet P, Mohamed A, Giraud S, Odou MF, North MO, Pertuit M, Pasmant E, Coppin L, Guien C, Calender A, Borson-Chazot F, Beroud C, Goudet P, Barlier A. UMD-MEN1 Database: An Overview of the 370 MEN1 Variants Present in 1676 Patients From the French Population. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104:753-764
- 21.** Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL, Committee ALQA. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17:405-424
- 22.** Romanet P, Odou MF, North MO, Saveanu A, Coppin L, Pasmant E, Mohamed A, Goudet P, Borson-Chazot F, Calender A, Beroud C, Levy N, Giraud S, Barlier A. Proposition of adjustments to the ACMG-AMP framework for the interpretation of MEN1 missense variants. *Hum Mutat* 2019; 40:661-674

- 23.** Ito T, Jensen RT. Imaging in multiple endocrine neoplasia type 1: recent studies show enhanced sensitivities but increased controversies. *Int J Endocr Oncol* 2016; 3:53-66
- 24.** Anlauf M, Schlenger R, Perren A, Bauersfeld J, Koch CA, Dralle H, Raffel A, Knoefel WT, Weihe E, Ruzniewski P, Couvelard A, Komminoth P, Heitz PU, Kloppel G. Microadenomatosis of the endocrine pancreas in patients with and without the multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:560-574
- 25.** Anlauf M, Garbrecht N, Bauersfeld J, Schmitt A, Henopp T, Komminoth P, Heitz PU, Perren A, Kloppel G. Hereditary neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Virchows Arch* 2007; 451 Suppl 1:S29-38
- 26.** Imperiale A, Meuter L, Pacak K, Taieb D. Variants and Pitfalls of PET/CT in Neuroendocrine Tumors. *Semin Nucl Med* 2021; 51:519-528

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.