



**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

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
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

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **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<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> 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

<b>1967</b>	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
<b>1974</b>	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
<b>1975</b>	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
<b>1976</b>	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
<b>1977</b>	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
<b>1978</b>	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
<b>1980</b>	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
<b>1981</b>	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
<b>1982</b>	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
<b>1985</b>	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
<b>1986</b>	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

<b>1987</b>	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
<b>1988</b>	
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)
<b>1989</b>	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
<b>1990</b>	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>	
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 Héléne
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)  
TROPANO 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**

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

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

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-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)

**MEDECINE GENERALE 5303**

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)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/11/2012) (DUFOR Henry (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)

**NEPHROLOGIE 5203**

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**

DUFOR 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)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502****PHILOSOPHIE 17**

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)

BARLES 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 Élixa 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 colocs,

*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-Maï*, 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

<b>Abréviations.....</b>	<b>2</b>
<b>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.....</b>	<b>3</b>
<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>
<b>Références.....</b>	<b>27</b>
<b>Value of somatostatin receptor PET/CT in MEN1 patients at various stages of their disease.....</b>	<b>32</b>
<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>
<b>Références.....</b>	<b>59</b>

## Abréviations

TEP/TDM-<sup>68</sup>Ga-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 <sup>68</sup>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 <sup>68</sup>Ga (TEP/TDM-<sup>68</sup>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-<sup>68</sup>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-<sup>68</sup>Ga-DOTATOC combinée à une imagerie morphologique de référence réalisée à la même période. Le taux de détection des TNE par la TEP/TDM-<sup>68</sup>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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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 corticosurréaliennes, 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  $^{68}\text{Ga}$  (TEP/TDM- $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC) s'est avérée efficace dans l'évaluation diagnostic 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- $^{68}\text{Ga}$ -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  $^{68}\text{Ge}$ - $^{68}\text{Ga}$ ).

A l'heure actuelle, la valeur de la TEP/TDM- $^{68}\text{Ga}$ -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- $^{68}\text{Ga}$ -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- $^{68}\text{Ga}$ -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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-DOTATOC

La prise en charge des patients après une TEP/TDM-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-DOTATOC : Analyse par patient et par région

Dans l'analyse par patient, la TEP/TDM-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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, mésentérique 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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-DOTATOC et imagerie morphologique par lésion

La comparaison entre la TEP/TDM-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-DOTATOC

De façon globale, les investigateurs ont considéré que la TEP/TDM-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-DOTATOC.

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

Troisièmement, la TEP/TDM-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-DOTATOC, une SRS et une TDM (13). Un total de 107, 33 et 48 lésions ont été détectées par la TEP/TDM-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-DOTATOC (14). Une preuve histologique était présente dans la moitié des cas. La sensibilité et la spécificité du TEP/TDM-<sup>68</sup>Ga-DOTATOC étaient de 100% pour les TNE pancréatiques.

Morgat et al, ont comparé de manière prospective le TEP/TDM-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE ou TEP/TDM-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-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-<sup>68</sup>Ga-DOTATOC

	Dépistage	Stadification	Restadification	Bilan pré-RIV
<b>N</b>	33	34	37	4
<b>Cas Index (%)</b>	45.5	41.2	32.4	75
<b>Homme/Femme (%)</b>	54.5/45.5	41.2/58.8	43.2/56.8	50/50
<b>Moyenne d'âge au moment de la TEP (min-max). Médiane (IQR)</b>				
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)
<b>Test génétique positif (%)</b>	96.9	97	100	75
<b>Hyperparathyroïdie primaire (%)</b>	90.9	97	97.2	50
<b>Adénome hypophysaire (%) (Sécrétant %)</b>	45.4 (60)	50 (58.8)	62.1 (60.8)	50 (100)
<b>Adénome surrénalien (%)</b>	15.1	52.9	48.6	25
<b>Lipome (%)</b>	21.2	26.4	21.6	50
<b>Antécédent de TNE</b>				
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
<b>Délais entre le diagnostic et la TEP (années). Médiane (IQR)</b>	1	4	11	7
<b>Maladie métastatique au moment de la TEP (sans tenir compte du primitif) % régional / % à distance</b>	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-<sup>68</sup>Ga-DOTATOC par patient et par région, selon le stade de la maladie

	Dépistage	Stadification	Restadification	Bilan pré-RIV
<b>N</b>	33	34	37	4
<b>Par patient</b>	30/33 (90.9%)	34/34 (100%)	36/37 (97.3%)	4/4 (100%)
<b>Par région (Tumeur primitive)</b>				
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
<b>Par région (Métastases)</b>				
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-<sup>68</sup>Ga-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
<b>N</b>	33	28	26	15	34	29	24	15	37	33	22	10	4	3	3
<b>TNE primitive</b>															
<b>Pancréas</b>	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%
<b>Duodénum</b>	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%
<b>Estomac</b>	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%
<b>Poumon</b>	0 0%	0 0%			2 5.9%	2 6.9%			1 2.7%	1 3.0%			0 0%	0 0%	
<b>Thymus</b>	0 0%	0 0%			0 0%	0 0%			0 0%	0 0%			0 0%	0 0%	
<b>TNE métastatiques</b>															
<b>Ganglionnaire</b>	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%
<b>Poumon</b>	1 3.0%	1 3.6%			2 5.9%	3 10.3%			4 10.8%	3 9.0%			0 0%	0 0%	
<b>Foie</b>	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%
<b>Os</b>	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-<sup>68</sup>Ga-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	
<b>TNE Pancréatique</b>	IRM +	IRM -	IRM +	IRM -	IRM +	IRM -
TEP +	24 (92.3)	<b>1 (3.8)</b>	20 (83.3)	<b>4 (16.7)</b>	13 (59)	<b>3 (13.7)</b>
TEP -	0	1 (3.8)	0	0	1 (4.6)	5 (22.7)
Patients (N)	15		15		9	
<b>TNE Pancréatique</b>	EEH +	EEH -	EEH +	EEH -	EEH +	EEH -
TEP +	11 (73.3)	<b>3 (20)</b>	15 (100)	0	7 (77.8)	0
TEP -	0	1 (6.7)	0	0	2 (22.2)	0
Patients (N)	28		29		33	
<b>Métastases Ganglionnaires</b>	TDM +	TDM -	TDM +	TDM -	TDM +	TDM -
TEP +	3 (10.8)	<b>4 (14.3)</b>	7 (24.1)	<b>7 (24.1)</b>	10 (30.3)	<b>4 (12.1)</b>
TEP -	1 (3.5)	20 (71.4)	1 (3.5)	14 (48.3)	0	19 (57.6)
<b>Métastases à distance</b>	TDM +	TDM -	TDM +	TDM -	TDM +	TDM -
TEP +	1 (3.5)	<b>2 (7.2)</b>	5 (17.2)	<b>2 (6.9)</b>	8 (24.2)	<b>2 (6.1)</b>
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-<sup>68</sup>Ga-DOTATOC

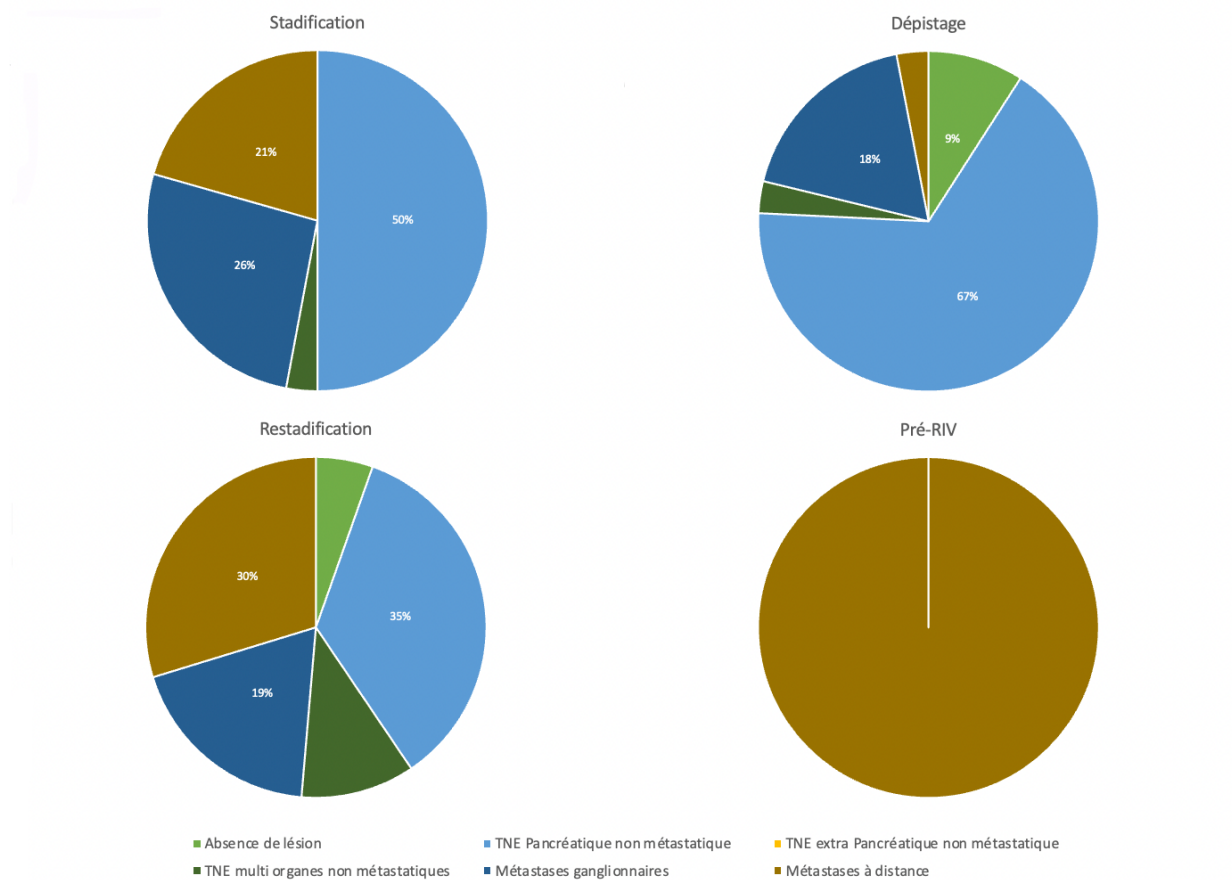
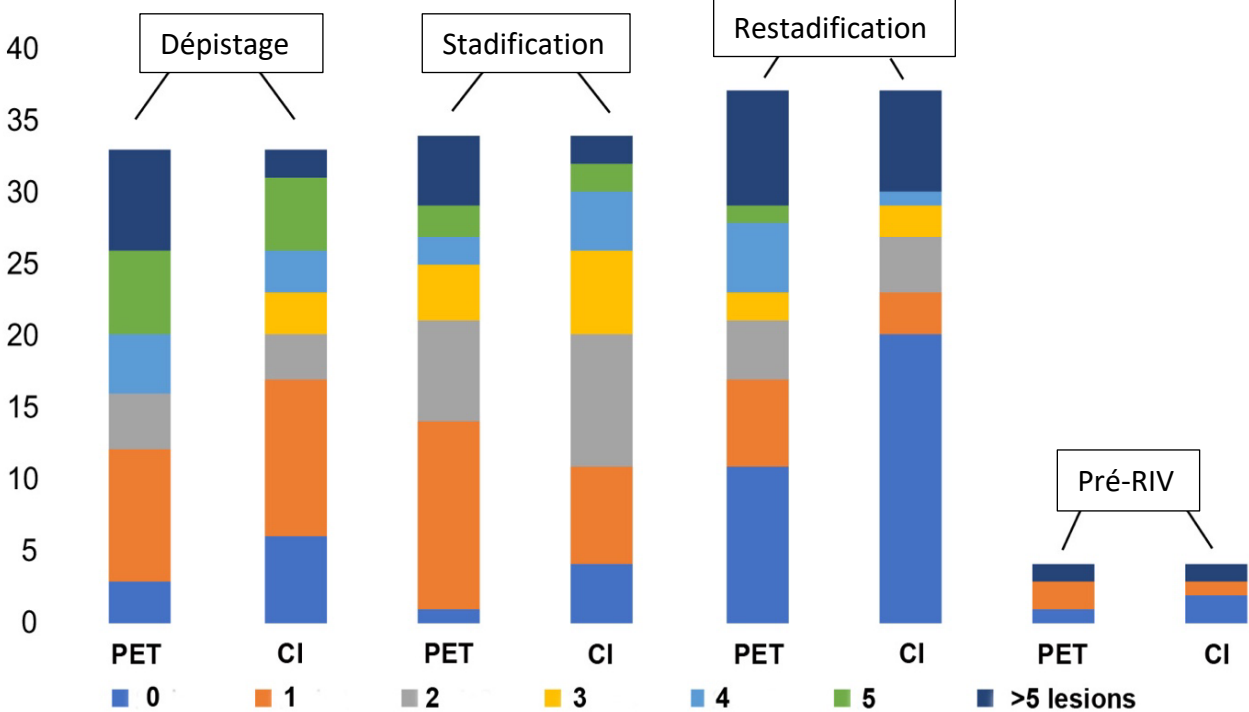


Figure 2: Nombre de TNE Pancréatiques en TEP/TDM-<sup>68</sup>Ga-DOTATOC et Imagerie conventionnelle (TDM ou IRM)





## 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
<b>Total</b>		68	27
<b>Métastases ganglionnaires</b>	+	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	
<b>Métastases à distance</b>	+	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	
<b>Métastases ganglionnaires et à distance</b>	+	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	
<b>Absence de métastases</b>	+	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 Mennetrey<sup>1</sup>, Maëlle Le Bras<sup>2</sup>, Aurélie Bando-Delaunay<sup>3</sup>, Laure Al-Mansour<sup>4</sup>, Magalie Haissaguerre<sup>5</sup>, Marie Batisse-Lignier<sup>6</sup>, Eric Ouvrard<sup>7</sup>, Catherine Ansquer<sup>8</sup>, Thomas Walter<sup>4</sup>, Louis de Mestier<sup>9</sup>, Antony Kelly<sup>6</sup>, Ghoufrane Tlili<sup>10</sup>, Sophie Giraud<sup>11</sup>, Marie-Odile North<sup>12</sup>, Marie-Françoise Odou<sup>13</sup>, Bernard Goichot<sup>14</sup>, Thomas Cuny<sup>15</sup>, Anderson Loundou<sup>16</sup>, Pauline Romanet<sup>17</sup>, Alessio Imperiale<sup>7</sup>, David Taïeb<sup>1</sup>

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](mailto: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:** <sup>68</sup>Ga-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 [<sup>68</sup>Ga]-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., [<sup>68</sup>Ga]-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

[<sup>68</sup>Ga]-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 [<sup>68</sup>Ga]-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 [<sup>68</sup>Ga]-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 [<sup>68</sup>Ga]-Ga-DOTA-TATE PET/CT, SRS and CT (13). A total of 107, 33 and 48 lesions were detected by [<sup>68</sup>Ga]-Ga-DOTA-TATE, SRS and CT, respectively. All the lesions observed by SRS and CT scan were found on [<sup>68</sup>Ga]-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 [<sup>68</sup>Ga]-Ga-DOTA-TATE PET/CT (14). A pathological gold standard was obtained in 9 cases. Sensitivity and specificity of [<sup>68</sup>Ga]-Ga-DOTA-TATE were both 100% for P-NETs. Morgat *et al.*, has prospectively compared [<sup>68</sup>Ga]-Ga-DOTA-TOC, SRS and CECT in the detection of dpNET in a series of 19 MEN1 patients (15). [<sup>68</sup>Ga]-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. [<sup>68</sup>Ga]-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 [<sup>68</sup>Ga]-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. [<sup>68</sup>Ga]-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. [<sup>68</sup>Ga]-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
<b>N</b>	33	34	37	4
<b>Index Case in the MEN1 family (%)</b>	45.5	41.2	32.4	75
<b>Male/female sex (%)</b>	54.5/45.5	41.2/58.8	43.2/56.8	50/50
<b>Average age at the time of PET study (min-max). median (IQR)</b>				
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)
<b>Positive genetic test (%)</b>	96.9	97	100	75
<b>Primary hyperparathyroidism (%)</b>	90.9	97	97.2	50
<b>Pituitary Adenoma (%) (Secreting %)</b>	45.4 (60)	50 (58.8)	62.1 (60.8)	50 (100)
<b>Adrenocortical adenoma (%)</b>	15.1	52.9	48.6	25
<b>Lipoma (%)</b>	21.2	26.4	21.6	50
<b>Previous personal history of NET</b>				
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
<b>Delay between SSTR PET and diagnosis of MEN1 (Years), median (IQR)</b>	1	4	11	7
<b>Metastatic disease of NET at the time of PET study (regardless of the primary): % regional/% distant</b>	0	5.9/5.9	35.1/16.2	25/100

**Table 2.**

	Screening	Staging	Restaging	Pre-PRRT
<b>N</b>	33	34	37	4
<b>Per Patient</b>	30/33 (90.9%)	34/34 (100%)	36/37 (97.3%)	4/4 (100%)
<b>Per organ (primary tumor)</b>				
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
<b>Per organ (metastases)</b>				
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
<b>N</b>	33	28	26	15	34	29	24	15	37	33	22	10	4	3	3
<b>Primary NET</b>															
<b>Pancreas</b>	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%
<b>Duodenum</b>	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%
<b>Stomach</b>	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%
<b>Lungs</b>	0 0%	0 0%			2 5.9%	2 6.9%			1 2.7%	1 3.0%			0 0%	0 0%	
<b>Thymus</b>	0 0%	0 0%			0 0%	0 0%			0 0%	0 0%			0 0%	0 0%	
<b>NET metastases</b>															
<b>Lymph Node</b>	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%
<b>Lung</b>	1 3.0%	1 3.6%			2 5.9%	3 10.3%			4 10.8%	3 9.0%			0 0%	0 0%	
<b>Liver</b>	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%
<b>Bone</b>	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	
<b>Pancreatic NET</b>	MRI +	MRI -	MRI +	MRI -	MRI +	MRI -
PET +	24 (92.3)	<b>1 (3.8)</b>	20 (83.3)	<b>4 (16.7)</b>	13 (59)	<b>3 (13.7)</b>
PET -	0	1 (3.8)	0	0	1 (4.6)	5 (22.7)
Patients (N)	15		15		9	
<b>Pancreatic NET</b>	EUS +	EUS -	EUS +	EUS -	EUS +	EUS -
PET +	11 (73.3)	<b>3 (20)</b>	15 (100)	0	7 (77.8)	0
PET -	0	1 (6.7)	0	0	2 (22.2)	0
Patients (N)	28		29		33	
<b>Lymph Node</b>	CT +	CT -	CT +	CT -	CT +	CT -
PET +	3 (10.8)	<b>4 (14.3)</b>	7 (24.1)	<b>7 (24.1)</b>	10 (30.3)	<b>4 (12.1)</b>
PET -	1 (3.5)	20 (71.4)	1 (3.5)	14 (48.3)	0	19 (57.6)
<b>Distant metastases</b>	CT +	CT -	CT +	CT -	CT +	CT -
PET +	1 (3.5)	<b>2 (7.2)</b>	5 (17.2)	<b>2 (6.9)</b>	8 (24.2)	<b>2 (6.1)</b>
PET -	0	25 (89.3)	1 (3.5)	21 (72.4)	0	23 (69.7)

Figure 1.

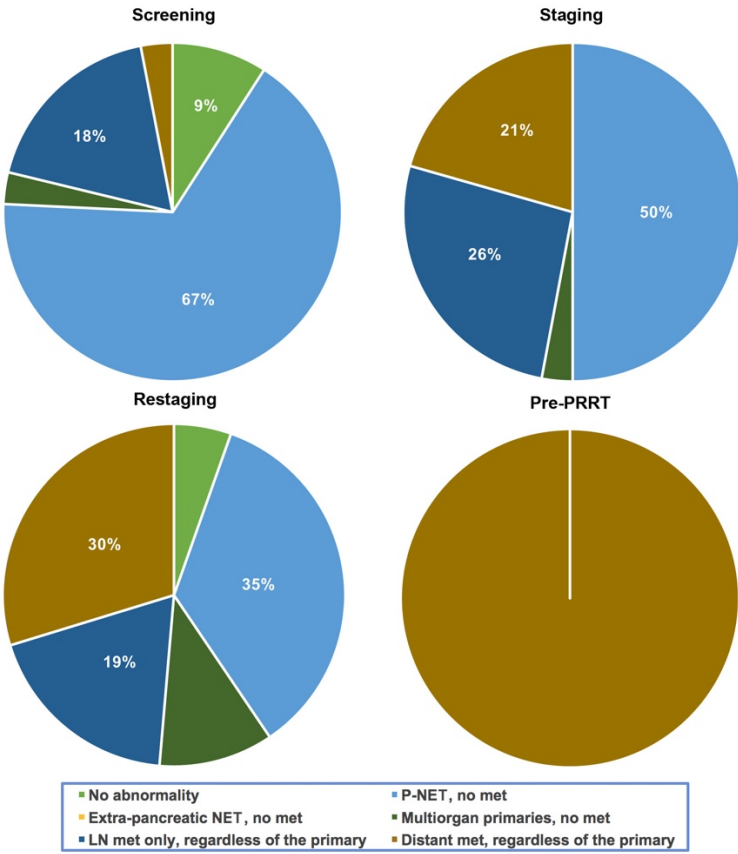
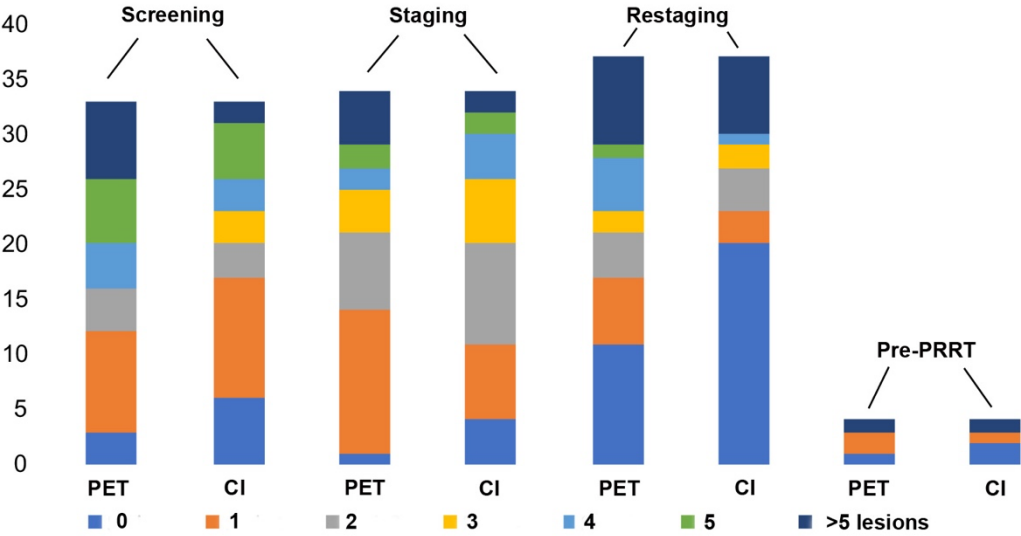


Figure 2.





## 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**

		<i>Null variants (n, % of null variants)</i>	<i>Non-truncating variants (n, % of NT variants)</i>
<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, Ruzniewski 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, Ruzniewski 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, Schrupp 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.