



**HAL**  
open science

# La tomographie par émission de positons à la $^{18}\text{F}$ -FDOPA prédit-elle la sécrétion hormonale des phéochromocytomes ?

Sophie Moog

## ► To cite this version:

Sophie Moog. La tomographie par émission de positons à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA prédit-elle la sécrétion hormonale des phéochromocytomes ?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. hal-01947077

**HAL Id: hal-01947077**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01947077v1>**

Submitted on 19 Nov 2020

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

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



## AVERTISSEMENT

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

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

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

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

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

## THÈSE

pour obtenir le grade de

### DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de médecine spécialisée

par

**Sophie MOOG**

le 06 avril 2018

### **LA TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS À LA <sup>18</sup>F-FDOPA PRÉDIT-ELLE LA SÉCRÉTION HORMONALE DES PHÉOCHROMOCYTOMES ?**

Jury de thèse :

M. le Professeur M. KLEIN

Président

M. le Professeur G. WERYHA

Juge

M. le Professeur L. BRUNAUD

Juge

Mme la Docteure E. CHEVALIER

Juge

M. le Docteur T. CUNY

Juge



**Président de l'Université de Lorraine :**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Assesseurs :**

**Premier cycle :** Dr Julien SCALA-BERTOLA

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Président de Conseil Pédagogique :* Pr Bruno CHENUUEL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*CUESIM :* Pr Stéphane ZUILY

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Mathias POUSSEL

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
 Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT  
 Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE  
 Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE Bernard FOLIGUET  
 Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD  
 Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI  
 Philippe HARTEMANN Gérard HUBERT - Claude HURIET Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER  
 Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU  
 Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL  
 - Yves MARTINET Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS -  
 Pierre PAYSANT Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU  
 Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD  
 Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON  
 Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ -Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT  
 Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

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

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

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

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

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

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

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

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

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

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

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

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

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

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

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUJEL - Professeur François MARCHAL

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

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

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

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

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

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

Professeure Marie MACHOUART

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

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

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

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

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

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

Professeur Henry COUDANE

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

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

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

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

Professeur Pierre FEUGIER

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

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

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

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

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

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

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

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

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

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

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

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

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

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

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

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

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

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

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

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

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

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Bernard KABUTH

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

Professeur Jean PAYSANT

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

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

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

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

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

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

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

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

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

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

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

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

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

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

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

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

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

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

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

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

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

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

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

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

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

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

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

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

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

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

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

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

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

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

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

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

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

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

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

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

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

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

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

Professeur Walter BLONDEL

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

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

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

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

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

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

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

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

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

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

Docteur Damien MANDRY

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

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

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

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

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

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

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

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

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

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

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

Docteure Anne DEBOURGOGNE

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

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

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

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

Docteur Laurent MARTRILLE

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

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

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

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

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

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

Docteure Céline BONNET

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

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

Docteur Antoine KIMMOUN

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

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

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

Docteur Nicolas GIRERD

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

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

Docteure Anne-Christine RAT

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

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

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

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

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

Docteur Fabrice VANHUYSE

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

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

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

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

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

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

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

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

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

Docteure Isabelle KOSCINSKI

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

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

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

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS  
Monsieur Christophe NEMOS

**66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de  
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS  
(1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

**A notre Maître et Président du Jury,**

**Monsieur le Professeur Marc KLEIN,**

**Professeur d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Je vous suis reconnaissante de m'avoir formé à cette belle spécialité.

Je vous remercie pour votre écoute et vos conseils.

Que ce travail soit l'expression de ma sincère gratitude et de mon plus grand respect.

**A notre Maître et Juge,**

**Monsieur le Professeur Georges WERYHA,**

**Professeur d'Endocrinologie, Diabétologie, Maladies Métaboliques et Gynécologie  
Médicale**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail.

Je vous remercie pour vos précieux enseignements, votre disponibilité et le soutien que vous m'avez apporté tout au long de mon internat.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance la plus profonde.

**A notre Maître et Juge,**

**Monsieur le Professeur Laurent BRUNAUD,**

**Professeur de Chirurgie Digestive et Endocrinologique,**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail.

Je vous remercie pour votre précieuse collaboration dans ce travail, votre expertise et votre disponibilité.

Veillez trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance et de mon plus grand respect.

**A mon Juge,**

**Madame la Docteure Elodie CHEVALIER,**

**Docteure en médecine nucléaire,**

Je te remercie d'avoir accepté de juger cette thèse.

Je te remercie pour ton aide dans ce travail et ton accueil pendant ces six mois de médecine nucléaire.

**A mon Juge et Directeur de Thèse,**

**Monsieur le Docteur Thomas CUNY,**

**Docteur en Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques**

Je te remercie infiniment pour l'aide et le soutien que tu m'as apporté dans l'élaboration de ce travail.

Je te suis reconnaissante de m'avoir transmis ta passion pour l'Endocrinologie et de m'avoir guidé sur la voie de la recherche.

**Au Docteur Stéphane GASMAN**, ainsi que toute son équipe, en particulier au Docteur **Stéphane Ory**, **Marion Rame** et **Sébastien Houy**. Merci pour votre précieuse aide dans l'élaboration de ce projet. Sans vous, ce travail n'aurait jamais vu le jour.

A tous les professionnels de santé que j'ai croisé tout au long de mon externat puis de mon internat qui m'ont permis de devenir le médecin que je suis.

Je souhaite remercier notamment :

- Le **Dr N. De Talance**, pour m'avoir fait découvrir et aimer l'endocrinologie lors de ses enseignements en deuxième année.

- **L'équipe de Diabétologie et d'Endocrinologie du CHR de Thionville** et notamment les Drs P.Cuny, T. Crea et L. Coupez pour m'avoir conforté dans mon choix de spécialité.

- **L'équipe de Diabétologie et d'Endocrinologie des HPM Belle-Isle** et notamment les Drs P. Louis, A.S Lerman, L. Dusselier et L.Groza, pour leur accueil, leurs enseignements et leur gentillesse lors de mon premier stage d'interne.

- **L'équipe de Médecine A au CH de Verdun** et notamment les Drs P. Bindi, B. Gilson, A. Diarrassouba pour leur savoir et leur grande disponibilité.

- **L'équipe de Diabétologie du CHU de Nancy**, en particulier le Dr I. Got et le Dr A. Malgras pour leur expertise dans leur domaine respectif. Je tiens également à remercier le Pr Guerci, le Pr Ziegler, le Pr Quillot et le Dr Böhme pour leurs enseignements.

- **L'ensemble de l'équipe d'Endocrinologie du CHU de Nancy**, en particulier l'équipe d'infirmières et d'aides soignantes, le Dr V. Pascal, le Dr J. Chatelin et le Dr E. Feigerlova.

- L'ensemble de l'équipe de médecins et de manipulateurs du **service de Médecine Nucléaire du CHU de Nancy**, notamment le Pr P.Olivier, le Dr Mayer, Mathieu, Marine, Achraf et Solène.

- L'ensemble de l'équipe de médecins, manipulateurs, physiciens et infirmiers du **service de Radiothérapie du CHR de Mercy**, en particulier le Dr P. Quetin et le Dr C. Gamelon-Benichou.

Je tiens à remercier également l'ensemble des infirmières, aides-soignantes, diététiciennes, manipulateurs ou encore physiciens qui m'ont tant appris pendant ces années d'internat.

**A mes anciennes co-internes devenues chefs** : Léa, Anne-Laure, Mélanie. A Laurène, merci d'avoir été notre "maman" en début d'internat.

**A mes co-internes d'endocrinologie et d'autres horizons** : Delphine, Julie, Marie-Laure, Lucie, Rebecca, Malorie, Pierre, Caroline, Perrine, Nicolas, Rahima, Elisé, Anissa, Louise, Marion,.. Merci pour les bons moments passés en stage, en journées DES ou en congrès.

A la team de l'INCI, Laura, Marion M, Marion R, Emeline et Marguarita.

**A Delphine**, pour nos bons moments en P1 et pour tout le reste.

**A mes amis** que j'aime tant :

**Julien**, pour le meilleur et pas pour le pire,

Mes Ksos de toujours, **Oror, Geogo, Alexis**, notre amitié est si précieuse à mes yeux. **Julie, Math et Guigui**, pour toutes ces belles choses qu'il nous reste à vivre ensemble.

**Juju et Tania**, notre amitié est l'une des plus belles choses de cet internat.

**A mes parents**, merci pour votre soutien sans faille et votre amour pendant toutes ces années. Je mesure chaque jour la chance que j'ai de vous avoir. Vous êtes pour moi de véritables exemples.

**A mes grands-parents** à qui je pense.

**A mes frères**, Olivier, Nicolas et Vincent et **belles-sœurs**, Sonia, Hélène et Elodie. Merci de faire de notre famille, une famille si soudée. Merci pour les moments passés et ceux qu'ils nous restent à partager.

**A mes neveux**, Louis, Antoine et Théo, mes rayons de soleil.

**A mes tantes et oncles, cousins et cousines**, en particulier ma cousine Anne-Laure qui a toujours été présente pour moi.  
Une pensée pour Geneviève et Didier.

## SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

# Table des matières

<b>PARTIE I : INTRODUCTION</b> .....	1
<b>I/ Les phéochromocytomes et les paragangliomes</b> .....	2
I.1 Introduction.....	2
I.2 Génétique et syndrome de prédisposition.....	3
I.3 Diagnostics clinique et biologique.....	4
I.4 Imagerie.....	5
I.5 Anatomopathologie.....	6
I.6 Traitement.....	7
<b>II/ Place de la TEP à la 18F-FDOPA dans la prise en charge des phéochromocytomes et des paragangliomes</b> .....	8
II.1 Principe de la TEP à la 18F-FDOPA.....	8
II.2 Indication de la TEP à la 18F-FDOPA en endocrinologie.....	8
II.3 Protocole d'acquisition d'une TEP à la 18F-FDOPA.....	9
II.4 Répartition physiologique et quantification de la 18F-FDOPA.....	10
II.5 Apport de la TEP à la 18F-FDOPA dans le diagnostic des phéochromocytomes et des paragangliomes.....	11
II.6 Sécrétion de catécholamines et intensité de captation de la 18F-FDOPA : une corrélation ?.....	12
<b>III/ L'ampérométrie à fibre de carbone : une technique pour évaluer la sécrétion catécholaminergique des cellules chromaffines</b> .....	14
<b>But de l'étude</b> .....	16
<b>Bibliographie</b> .....	17
<b>PARTIE II : ARTICLE</b> .....	21
<b>PARTIE III : DISCUSSION</b> .....	46
<b>Bibliographie</b> .....	50

## Liste des abréviations

<sup>123</sup>I-MIBG : MetaIodoBenzylGuanidine marquée à l'iode 123

<sup>18</sup>F-FDG : FluoroDeoxyGlucose marqué au fluor 18

<sup>18</sup>F-FDOPA : FluoroDihydrOxyPhénylAlanine marqué au fluor 18 ou fluorodopa

<sup>68</sup>Ga-DOTATATE : DOTA(0)-Tyr(3)-octreotide marqué au gallium 68

AADC : Aromatic L-Amino-Acid Decarboxylase

CGA : Chromogranine A

DOPA : DihydrOxyPhénylAlanine

EPAS1 : Endothelial PAS domain-containing protein 1

FH : Fumarate Hydratase

HIF2A : Hypoxia Inductible Factor 2A

Imax : amplitude du pic

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LAT1 : Large Amino acid Transporter 1

MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinases

MAX : MYC-Associated factor X

MB : Métabolique Burden = volume tumoral métabolique total

MDH2 : Malate DeHydrogenase 2

MN : Métanéphrine

NEM2 : Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2

NF1 : NeuroFibromatose de type 1

NM: Normétanéphrine

PASS : Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score

PHEO : Phéochromocytome

PPGL: Phéochromocytomes et Paragangliomes

RET : REarranged during Transfection

ROI : Region Of Interest

SDH- : Succinate DesHydrogenase

SPECT-CT : tomoscintigraphie couplée à un scanner

SUV : Standardized Uptake Value

TDM : TomoDensitoMétrie

TEP : Tomographie par Emission de Positons

TNEM127 : Transmembrane domain protein 127

VHL : Von Hippel Lindau

VMAT : Vesicular MonoAmine Transporter

# **PARTIE I**

## **INTRODUCTION**

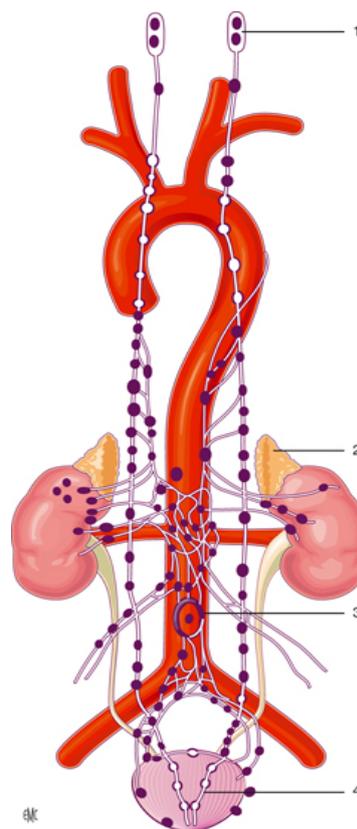
# I/ Les phéochromocytomes et les paragangliomes

## Introduction

Les phéochromocytomes et les paragangliomes (PPGL) sont des tumeurs neuroendocrines dérivées des cellules chromaffines issues des crêtes neurales embryonnaires. Le terme « phéochromocytome » est réservé aux tumeurs de la zone médullaire de la surrénale tandis que les paragangliomes sont extrasurréaliens, développés aux dépens du système nerveux sympathique ou parasympathique (Figure 1) (1).

Il s'agit de tumeurs rares, mais qui sont probablement sous-diagnostiquées, dont la prévalence actuelle est de 5 à 6 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an. Bien que souvent bénins, 20% des PPGL sont malins, avec une médiane de survie de 50% à 5 ans (1). Dans les formes sporadiques et bénignes, le traitement de ces tumeurs repose sur l'exérèse chirurgicale et le pronostic est excellent.

En cas de maladie métastatique, les options sont malheureusement peu nombreuses, reposant soit sur la radiothérapie métabolique soit sur la chimiothérapie, avec une efficacité limitée (2).



**Figure 1 :** Localisation possible des phéochromocytomes et des paragangliomes. 1 : paragangliomes de la tête et du cou ; 2 : phéochromocytomes ; 3 : organe de Zuckenberg ; 4 : paragangliomes vésicaux. D'après V. Rohmer, *Phéochromocytomes et paragangliomes*, EMC Endocrinologie 2013 (3).

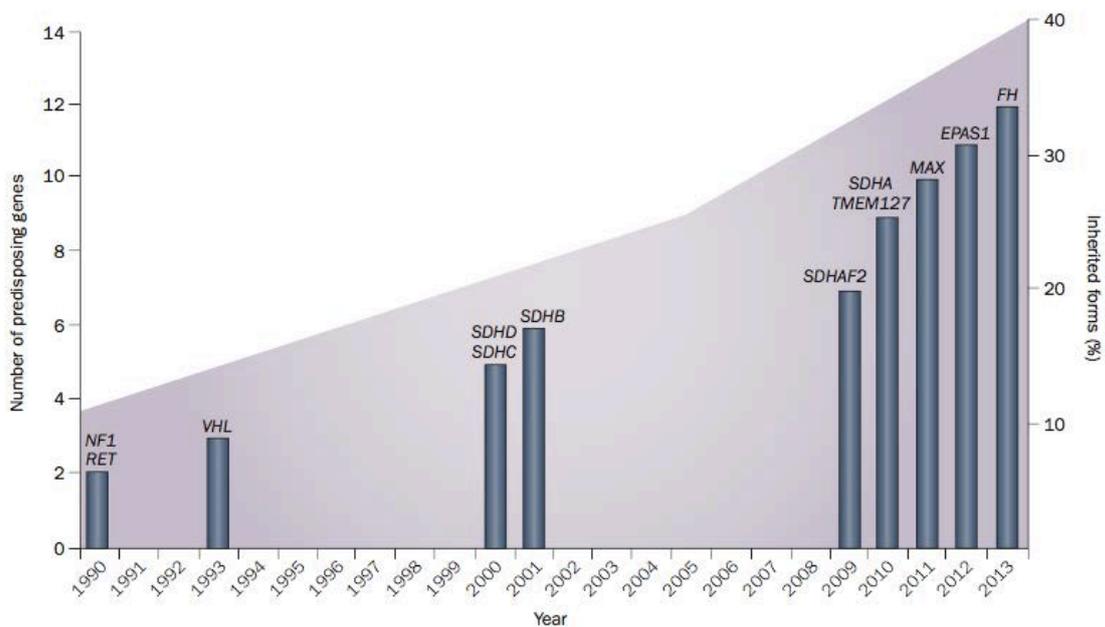
## Génétique et syndrome de prédisposition

Les PPGL sont des tumeurs hautement déterminées par la génétique puisque la prévalence des formes héréditaires des phéochromocytomes et paragangliomes est supérieure à 40% et 20% des tumeurs sont porteuses d'une mutation somatique sur l'un des gènes de prédisposition (4). Actuellement, une quinzaine de gènes de prédisposition ont été identifiés (*SDHD*, *SDHC*, *SDHB*, *SDHA*, *SDHAF2*, *VHL*, *RET*, *NF1*, *MAX*, *TMEM127*, *HIF2A*, *FH*, *MDH2*, *GOT2*, *SLC25A11*) (Figure 2).

Pour la plupart des gènes récemment découverts, la pénétrance des PPGL n'est pas connue du fait du manque de suivi à long terme chez les cas non-index. Cependant, les pénétrances connues varient de 2,5% pour la neurofibromatose de type 1 à plus de 90% pour *SDHD* (4).

Le profil transcriptionnel des phéochromocytomes et des paragangliomes génétiquement déterminés a permis de classer les tumeurs en deux clusters distincts (5) :

Le cluster 1 ou pseudo-hypoxique (où l'on retrouve les tumeurs secondaires aux mutations dans un gène codant pour une protéine mitochondriale (*SDHx*, *FH*, *MDH2*, *GOT2*, *SLC25A11*), ou pour la protéine *VHL*) et le cluster 2 ou MAP-kinase (où l'on retrouve les tumeurs secondaires aux mutations dans les autres gènes de prédisposition et les formes sporadiques). Le cluster 1 est subdivisé en un cluster C1A contenant les gènes du cycle de Krebs et un cluster C1B contenant les tumeurs mutées sur le gène *VHL* au niveau constitutionnel ou somatique. Parmi ces différents gènes, une mutation inactivatrice du gène *SDHB* est associée à un risque métastatique plus important (40 à 60%) et à un pronostic plus sévère (6).



**Figure 2 :** Echelle temporelle représentant la découverte des gènes de susceptibilité des PPGL. Le nombre cumulé de gènes et l'année d'identification sont représentés par des histogrammes. La courbe représente l'augmentation du pourcentage de formes héréditaires de PPGL dans le temps. *Favier et al, Paraganglioma and Pheochromocytoma : from genetics to personalized medicine, Nat Rev Endocrinol 2015 (5).*

## Diagnostique clinique et biologique

Les manifestations cliniques du phéochromocytome se caractérisent par leur grande variabilité en fonction de l'hormone sécrétée en excès et par leur non-spécificité. Les symptômes peuvent être permanents, fluctuants, voire absents.

Aux anomalies de la pression artérielle peuvent s'associer une tachycardie ou une arythmie, des malaises avec pâleur, des pertes de connaissance, des flushs, des céphalées, une anxiété, voire des accès de panique, des sueurs, une fatigue, une perte de poids, des nausées, une constipation ou une hyperglycémie. L'association céphalées, palpitations et sueurs constitue la classique et spécifique triade de Ménard (3).

Les événements cardiovasculaires chez ces patients sont fréquents (infarctus du myocarde, angor, accident vasculaire cérébral, cardiomyopathie adrénergique) et ne sont pas uniquement attribués à l'hypertension artérielle mais aussi au rôle toxique des catécholamines sur le système cardiovasculaire (7).

Les paragangliomes de la tête et du cou, thoraciques, abdominaux ou pelviens sont rarement sécréteurs, donc peu souvent fonctionnels, se manifestent par leur progression tumorale : masse palpable dans le cou, douleur, dysphagie, paralysie d'un nerf crânien ou acouphènes.

Le diagnostic positif de phéochromocytome est biologique. Il repose sur la mise en évidence d'une sécrétion anormalement élevée de catécholamines sous forme de leurs dérivés méthoxylés : métanéphrine et normétanéphrine (1). Les dosages urinaire ou plasmatique des métanéphrines et normétanéphrines constituent une méthode de détection plus sensible que le dosage des catécholamines puisqu'ils prennent en compte les variations de sécrétions dans le nyctémère (1, 8).

Le diagnostic est probable pour une valeur au-dessus de trois fois la normale. Les faux négatifs sont constitués par les tumeurs de petites tailles ou non sécrétrices (comme certaines tumeurs mutées *SDHB*) et les paragangliomes qui sont plus rarement sécréteurs (9). Le profil hormonal peut également permettre d'orienter le génotype: une sécrétion de métanéphrines et de normétanéphrines en quantité similaire oriente vers une mutation de *RET* ou de *NFI* alors qu'une sécrétion majoritairement de normétanéphrine est plutôt en faveur d'une mutation de *VHL* ou de *SDH*. Le dosage de la 3-méthoxytyramine aide au diagnostic des rares tumeurs qui sécrètent de la dopamine, souvent élevée dans les PPGL malins ou encore dans les paragangliomes de la base du cou et de la tête (1).

Enfin la chromogranine A (CGA) est un marqueur de tumeurs neuroendocrines, fréquemment élevée en cas de PPGL et directement corrélée à la taille de la tumeur. Il est cependant nécessaire de connaître les nombreux faux positifs tels que la prise d'inhibiteurs de la pompe à proton ou encore l'insuffisance rénale (10).

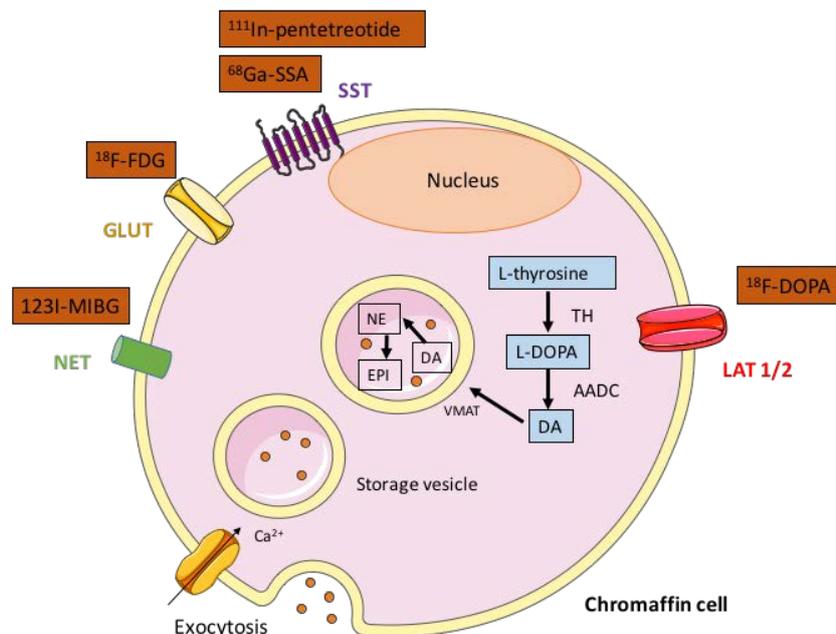
## Imagerie

Une fois le diagnostic biologique établi, l'étape suivante consiste à localiser la tumeur par imagerie. Le scanner ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont les examens de première intention afin de localiser la tumeur (1). Le phéochromocytome est habituellement une tumeur volumineuse, hétérogène, se rehaussant fortement après injection de produit de contraste sur le scanner. En IRM, les phéochromocytomes présentent en général un hypersignal en T2, sauf dans les tumeurs de grandes tailles avec hémorragie ou nécrose.

Ces examens ont une bonne sensibilité pour la détection des lésions tumorales surrénaliennes (>90%), mais une médiocre spécificité (75 à 80%) (11). Pour la recherche de paragangliomes de la tête et du cou, l'angio-IRM doit être préférée du fait d'une meilleure résolution spatiale (12).

### Imagerie fonctionnelle

L'imagerie fonctionnelle est une technique complémentaire qui permet d'obtenir une meilleure spécificité et est particulièrement recommandée pour le diagnostic d'une maladie multifocale ou métastatique. Des ligands spécifiques sont utilisés dans ce but et ciblent soit différents récepteurs membranaires ou le système de transport des catécholamines (Figure 3) (13). En fonction du type de ligand utilisé, une tomoscintigraphie couplée à un scanner (SPECT-CT) peut être réalisée, comme c'est le cas pour la scintigraphie à la metaiodobenzylguanidine marquée à l'iode 123 ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) ou l' $^{111}\text{In}$ -pentetrotide (octreoscan). Les autres ligands tels que le  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG), le  $^{18}\text{F}$ -fluorodihydroxyphenylalanine ( $^{18}\text{F}$ -FDOPA) ou le  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA(0)-Tyr(3)-octreotide ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE) sont utilisés en tomographie à émission de positons (TEP) (13).



**Figure 3 :** Représentation des différents ligands utilisables en imagerie fonctionnelle et de la voie métabolique de la  $^{18}\text{F}$ -DOPA dans le phéochromocytome.

Le choix de l'utilisation de ces différents ligands revient au praticien, en fonction de la localisation du PPGL, de son caractère métastatique, des données génétiques et enfin de l'accessibilité locale (Figure 4).

Depuis le début des années 2000, la 6-fluoro-(18F)-L-DOPA, appelée Fluorodopa, qui est un analogue de la dihydroxyphénylalanine (DOPA) a été développé. Il s'agit d'un acide aminé aromatique rapidement capté par les cellules chromaffines, décarboxylé en dopamine et stocké dans les granules de sécrétion. Cette imagerie est recommandée en cas de paragangliomes de la tête et du coup ou en cas de phéochromocytomes non métastatiques (13).

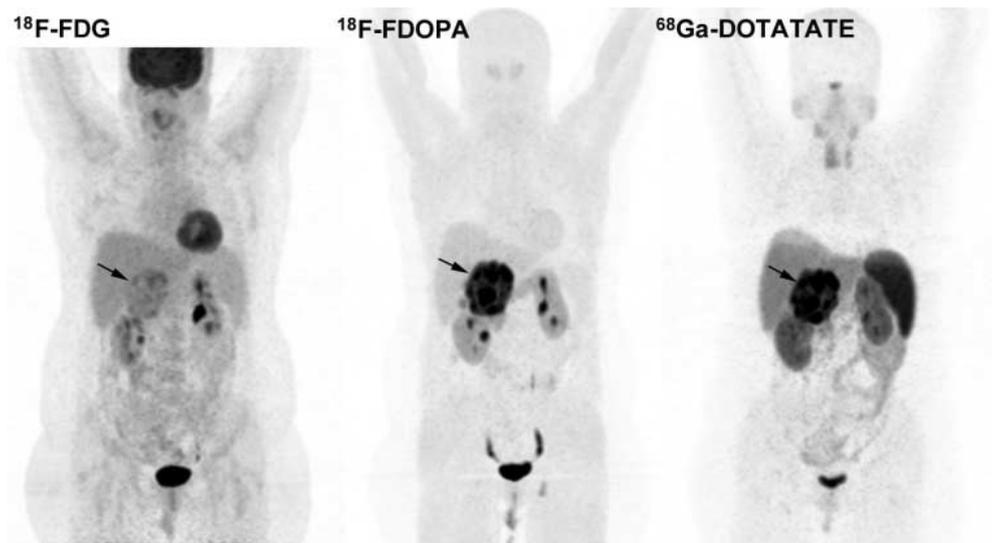


Figure 4 : Différentes modalités d'imageries fonctionnelles dans le cas d'un phéochromocytome sporadique droit. La tumeur (flèche) fixe peu le <sup>18</sup>F-FDG mais est hyperfixante pour le <sup>18</sup>F-FDOPA et le <sup>68</sup>GA-DOTATATE.

D'après *Castinetti F, Kroiss A, Kumar R, Pacak K, Taieb D. 15 YEARS OF PARAGANGLIOMA: Imaging and imaging-based treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. Endocr Relat Cancer. 2015 (14)*

## Anatomopathologie

L'analyse histologique de la tumeur ne permet pas de distinguer à ce jour une forme bénigne d'une forme maligne (Figure 5). Selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé, la malignité de ces tumeurs est définie par la présence de métastases au niveau d'un site extraparaganglionnaire (ganglions lymphatiques, os, foie). Toutefois, une grosse lésion tumorale, une location extrasurrénalienne ou une mutation de *SDHB* sont des situations à haut risque de malignité. Plusieurs scores ont été établis afin d'individualiser les tumeurs à risque de malignité, mais aucun ne permet d'établir avec certitude la nature des tumeurs. Le plus utilisé est le Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score (PASS) de Thompson. Un score inférieur à 4 est en faveur de la bénignité tandis qu'un score supérieur à 6 est en faveur de malignité (15).

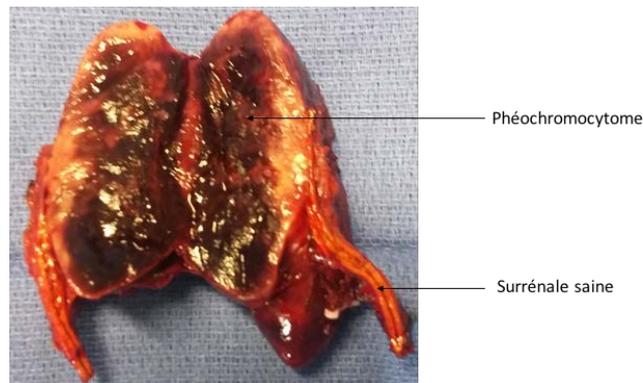


Figure 5 : Pièce de surrénalectomie réalisée par laparoscopie robot-assistée contenant un phéochromocytome de 5 cm chez une patiente de 41 ans. La surrénale saine est également bien visualisée. *Photographie personnelle.*

## Traitement

La prise en charge des patients porteurs de PPGL nécessite une équipe médicochirurgicale, multidisciplinaire et experte. Le traitement est défini au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. Le traitement est essentiellement chirurgical lorsque la tumeur est résécable. Toute intervention doit être soigneusement préparée afin d'éviter une crise aiguë adrénérgique secondaire à la libération massive de catécholamines lors de l'induction de l'anesthésie ou lors de la manipulation de la tumeur par le chirurgien (1). Classiquement, la préparation repose sur l'emploi d' $\alpha$ -bloquants puis de  $\beta$ -bloquants ou d'inhibiteurs calciques (16).

En cas de forme héréditaire, il peut être discuté une surrénalectomie partielle afin d'éviter les conséquences d'un traitement substitutif à vie d'une insuffisance surrénalienne. Cette attitude expose toutefois à un risque important de récurrence (17). En cas de facteur de risque de récurrence et/ou de malignité (âge jeune, paragangliome, tumeurs multiples, taille importante, contexte héréditaire), une surveillance à vie est nécessaire (1).

En cas de forme maligne, il n'existe malheureusement que peu de traitements, qui reposent essentiellement sur la radiothérapie métabolique interne vectorisée ou la chimiothérapie (temozolamide) (2). Des thérapies ciblées sont actuellement en cours d'évaluation, notamment le sunitinib, un inhibiteur des récepteurs tyrosine-kinase, dans un essai multicentrique FIRST-MAPP (18).

## **II/ Place de la TEP à la $^{18}\text{F}$ -FDOPA dans la prise en charge des phéochromocytomes et des paragangliomes**

### **Principe de la TEP à la $^{18}\text{F}$ -FDOPA**

La Tomographie par Emission de Positons (TEP) est une technique d'imagerie par émission apparue à la fin des années 1970. Son principe général consiste à injecter à un patient une molécule préalablement marquée à l'aide d'un radioélément pour en rendre possible sa détection et ainsi permettre l'étude de sa distribution dans le corps humain en général et dans certains organes en particulier. Cette technique a par la suite été associée à la tomodensitométrie, combinant ainsi une technique d'imagerie fonctionnelle à une technique d'imagerie morphologique, combinaison désignée par l'acronyme de TEP/TDM. La TEP/TDM permet donc d'obtenir des images dites de fusion dans lesquelles on superpose la distribution du radiotracer à un endroit donné avec une image de la morphologie au même endroit. De manière simplifiée, la réalisation d'un examen TEP passe par ces étapes : la production de l'isotope dans un cyclotron ou à l'aide d'un générateur, la synthèse de la molécule, l'injection du radiotracer, la détection des rayonnements gamma, la reconstruction tomographique et de nombreuses corrections permettant d'obtenir une image représentative au sein du patient et de permettre une quantification de ce radiotracer par un outil appelé Standardized Uptake Value ou SUV (19).

La 6-fluoro-( $^{18}\text{F}$ )-L-DOPA, appelée Fluorodopa est un analogue de la DOPA (dihydrophénylalanine) qui cible le métabolisme des catécholamines (20). La Fluorodopa rentre dans la cellule par les transporteurs d'acides aminés, LAT1 et 2 (large amino acid transporter). Une fois dans la cellule, elle subit une décarboxylation par AADC (Aromatic L-Amino-Acid Decarboxylase) et se transforme en  $^{18}\text{F}$ -FDA qui est transportée par VMAT (Vesicular Monoamine Transporters) du cytoplasme aux granules de sécrétion où elle sera stockée. L'isotope est le Fluor ( $^{18}\text{F}$ ) qui décroît en Oxygène ( $^{18}\text{O}$ ) stable, avec une période de 110 minutes, en émettant un positon d'énergie maximale 634 keV, suivi d'un rayonnement photonique d'annihilation de 511 keV.

### **Indication de la TEP à la $^{18}\text{F}$ -FDOPA en endocrinologie**

Actuellement, la TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA est utilisée soit en endocrinologie, notamment l'onco-endocrinologie soit en neurologie (gliomes de haut grade, syndrome parkinsonien). D'après la Société Française de Médecine Nucléaire, les indications en endocrinologie sont les suivantes:

<b>Paragangliomes et phéochromocytomes :</b> (sauf en cas de mutations SDHx)	Diagnostic et localisation Stadification, Détection de récurrence ou de maladie résiduelle
<b>Tumeurs carcinoïdes bien différenciées :</b>	Identification de la tumeur primitive, Stadification de la tumeur, Evolution de la maladie après surveillance / traitement
<b>Hyperinsulinisme congénital :</b>	Distinction entre une forme diffuse d'une forme localisée
<b>Hyperinsulinisme chez les adultes :</b>	Diagnostic et localisation d'un insulinome en cas d'imagerie conventionnelle négative
<b>TNE pancréatique (en dehors de l'insulinome) :</b>	Identification d'une tumeur primitive en cas d'imagerie des récepteurs SST négative, Stadification, Suivi
<b>Carcinome médullaire de la thyroïde :</b>	Recherche d'une récurrence ou d'une maladie résiduelle en cas d'élévation sérique de la calcitonine.

## **Protocole d'acquisition d'une TEP à la <sup>18</sup>F-FDOPA**

Chez l'adulte, la posologie recommandée est de 4 MBq/kg. En théorie, un jeûne protéique est requis pour éviter la compétition éventuelle entre les acides aminés apportés par l'alimentation et l'acide aminé administré (13).

Les images sont faites 60 minutes après l'injection. Il est possible de réaliser des acquisitions 5 à 10 minutes après l'injection, pour une durée de 10 à 15 minutes, en particulier dans la recherche de récurrence de carcinomes médullaires de la thyroïde, qui capte le radiotracer très précocement puis l'élimine rapidement (21).

La Carbidopa est une catécholamine qui inhibe la DOPA carboxylase qui convertit la L-DOPA en dopamine. Elle augmenterait la biodisponibilité du radiotracer dans les phéochromocytomes et les paragangliomes, en augmentant le rapport signal sur bruit, mais son utilisation n'est pas consensuelle (13, 22).

## Répartition physiologique et quantification de la $^{18}\text{F}$ -FDOPA

L'accumulation du radiotracer est physiologique au sein du striatum, du pancréas, des voies biliaires et en particulier de la vésicule biliaire, du duodénum, des reins et des voies urinaires (élimination rénale) et modérée au sein des surrénales et très modérée au niveau du foie (figure 6).

Les faux positifs peuvent être soit en rapport avec d'autres tumeurs neuroendocrines soit être retrouvés, de manière rare, dans des processus inflammatoires non spécifiques (pneumonie, en post-opératoire) puisque des transporteurs des acides aminés sont aussi présents dans des macrophages.

Des faux négatifs sont retrouvés en cas de petites lésions ou de mutations SDHx, sans que le mécanisme physiopathologique ne soit clairement établi (23).

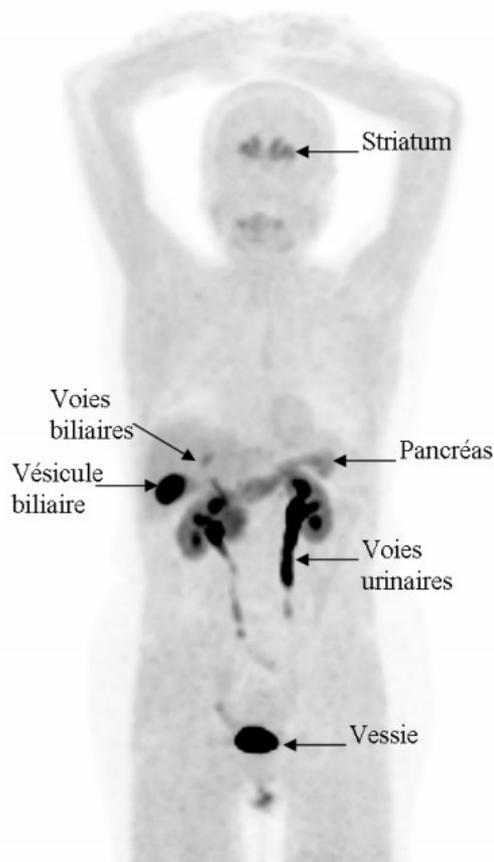


Figure 6 : Répartition physiologique de la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA dans l'organisme. D'après *sfmn.org*.

Par analogie avec le  $^{18}\text{F}$ FDG, une quantification du radiotracer est possible grâce à la mesure du SUV (Standardized Uptake Value) qui est défini par le rapport de l'activité mesurée dans le tissu considéré (en kBq/mL) sur une référence constituée par le rapport de l'activité injectée au patient (en kBq), sur son volume (mL). Cette référence représente l'activité par mL

qui aurait été trouvée si le radiopharmaceutique était réparti de manière homogène dans l'organisme. Le problème de la détermination du volume est simplifié en estimant que le patient possède sur sa globalité une densité hydrique, et donc une masse volumique de 1 g/mL. Le SUV est alors calculé, en substituant le volume du patient par le poids de ce dernier (24).

$$\text{SUV} = \frac{\text{Fixation dans le tissu considéré (KBq/mL)}}{\text{Activité injectée au patient (KBq)/Poids du patient (g)}}$$

En pratique, un SUV égal à 1 signifie que la fixation au sein de la région d'intérêt considérée est égale à la dilution volumique supposé uniforme du traceur au sein du "volume-patient" (absence d'hypermétabolisme). Un SUV égal à 10 signifie que la concentration de radioactivité au niveau de la région d'intérêt est alors 10 fois plus élevée que si le traceur était uniformément réparti dans l'organisme.

La mesure du SUV consiste à déterminer une région d'intérêt (ROI) sur la lésion ou l'organe exploré, sur plusieurs coupes et de relever la valeur maximale, appelée le SUV max ou la valeur moyenne, appelée SUVmoyen ou SUVmean. La valeur de SUV au niveau du foie sert de référence et les rapports entre le SUV moyen (ou SUV max) de la lésion et le SUV moyen (ou SUV max) du foie sont également utilisés en pratique courante.

Le volume tumoral métabolique total (ou metabolic burden, MB) est calculé comme le produit du volume tumoral par le SUVmoyen et reflète l'activité métabolique de l'ensemble de la tumeur (25).

## **Apport de la TEP à la <sup>18</sup>F-FDOPA dans le diagnostic des phéochromocytomes et des paragangliomes**

L'imagerie fonctionnelle se doit de confirmer ou d'éliminer un PPGL, de définir son extension ainsi que le nombre de lésions et enfin de rechercher des localisations secondaires (Figure 7).

Dans une méta-analyse récente de 11 études (275 patients), la sensibilité et la spécificité de la TEP à <sup>18</sup>F-FDOPA pour détecter les PPGL étaient de 79% % (IC95% :76–81%) et de 95% (IC95% 84–99%) respectivement (26). Les facteurs influençant le plus significativement la détection des PPGL avec une TEP à la <sup>18</sup>F-FDOPA étaient la localisation et le statut génétique. Un avantage spécifique de cette imagerie sur d'autres traceurs et notamment le <sup>68</sup>Ga-DOTATATE, est son absence d'accumulation physiologique dans les glandes surrénales, ce qui est particulièrement intéressant chez les patients avec une Néoplasie Endocrinienne Multiple (NEM2) pour le diagnostic de petits phéochromocytomes souvent bilatéraux (27). Cette imagerie permet également de détecter des reliquats de carcinomes médullaires de la thyroïde chez les patients NEM2 ou encore des tumeurs neuroendocrines pancréatiques chez les patients porteurs d'une maladie de Von Hippel Lindau (13).

Plusieurs études ont démontré que la TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA est un excellent premier examen d'imagerie dans les paragangliomes de la tête et du cou avec une sensibilité avoisinant 100% (28, 29). Elle est capable de détecter les lésions jugulaires occultes en imagerie conventionnelle grâce à la haute avidité des paragangliomes de la tête et du cou pour la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA et à l'absence de captation physiologique du traceur dans les structures adjacentes (rapport signal sur bruit) (30).

Dans les maladies métastatiques, la TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA a une meilleure sensibilité en cas d'absence de mutation *SDHB* (sensibilité de 93% contre 20% en cas de mutation *SDHB*) (27). La TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA est donc une imagerie de choix en absence de mutation *SDHB* ou en cas de statut génétique inconnu (13).

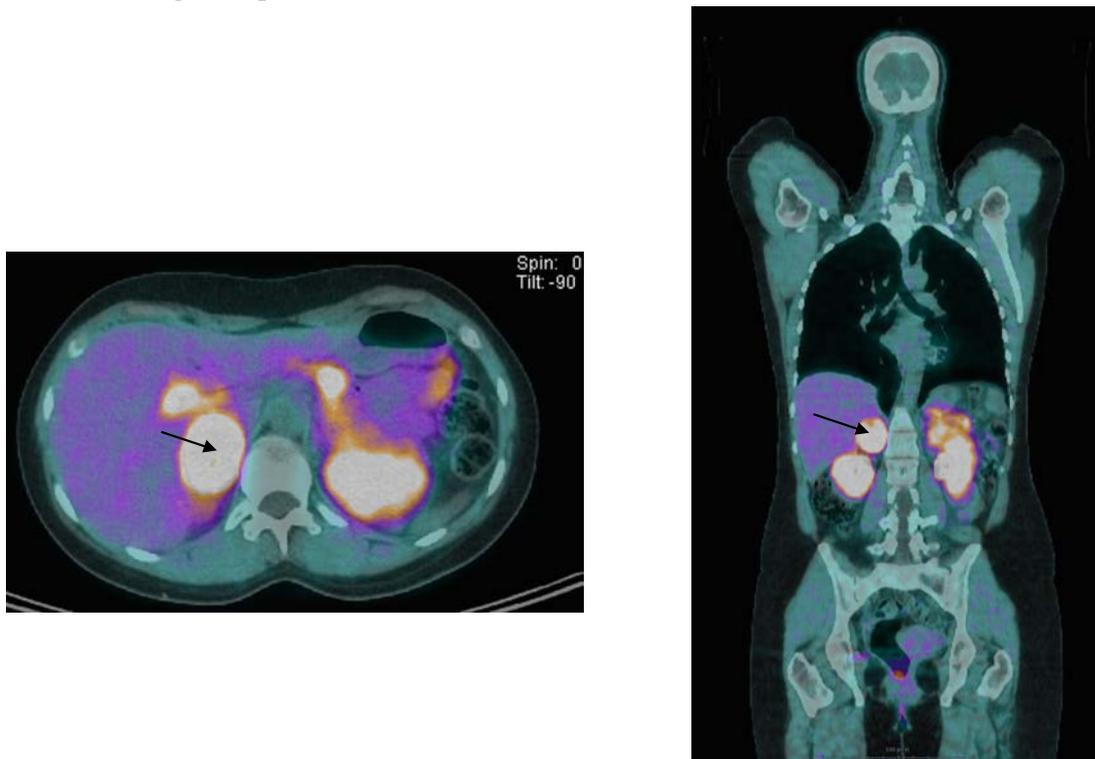


Figure 7 : Exemple de phéochromocytome droit intensément hypermétabolique en TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA. A noter, la fixation physiologique des reins, du pancréas, de la vésicule biliaire et du foie.

## **Sécrétion de catécholamines et intensité de captation de la $^{18}\text{F}$ -FDOPA : une corrélation ?**

Le traceur  $^{18}\text{F}$ -FDOPA est métabolisé de la même manière que les précurseurs des catécholamines et cela jusqu'au processus d'exocytose (31). De plus, il a déjà été démontré dans les tumeurs carcinoïdes que la sécrétion de sérotonine était corrélée avec le volume tumoral métabolique total (32). Il n'est donc pas illogique d'émettre l'hypothèse que la sécrétion de catécholamines pourrait, elle aussi, être corrélée à la captation de  $^{18}\text{F}$ -FDOPA.

D'un point de vue clinique, il n'existe que peu de données souvent contradictoires, concernant la quantification de la captation de ce traceur (SUV ou volume tumoral métabolique total) et sa corrélation avec la sécrétion de catécholamines (33, 34, 35). Il n'y a également pas, à notre connaissance, d'étude qui a tenté de mettre en évidence une corrélation entre la captation de F-FDOPA et la sécrétion de catécholamines *in vitro*.

### **III/ L'ampérométrie à fibre de carbone : une technique pour évaluer la sécrétion catécholaminergique des cellules chromaffines *in vitro*.**

L'ampérométrie est une méthode électrochimique qui permet d'enregistrer les événements d'exocytose sur une cellule unique et est basée sur l'oxydation des produits de sécrétion (les catécholamines) au contact d'une microélectrode placée au voisinage d'une cellule sécrétrice. L'oxydation des produits de sécrétion libère des électrons et crée ainsi un courant électrique qui est enregistré puis analysé (36) (figure 8).

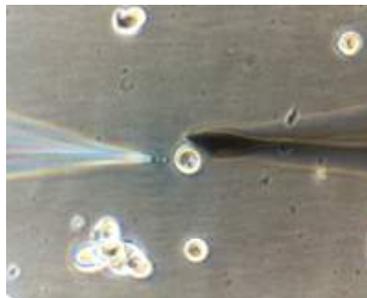
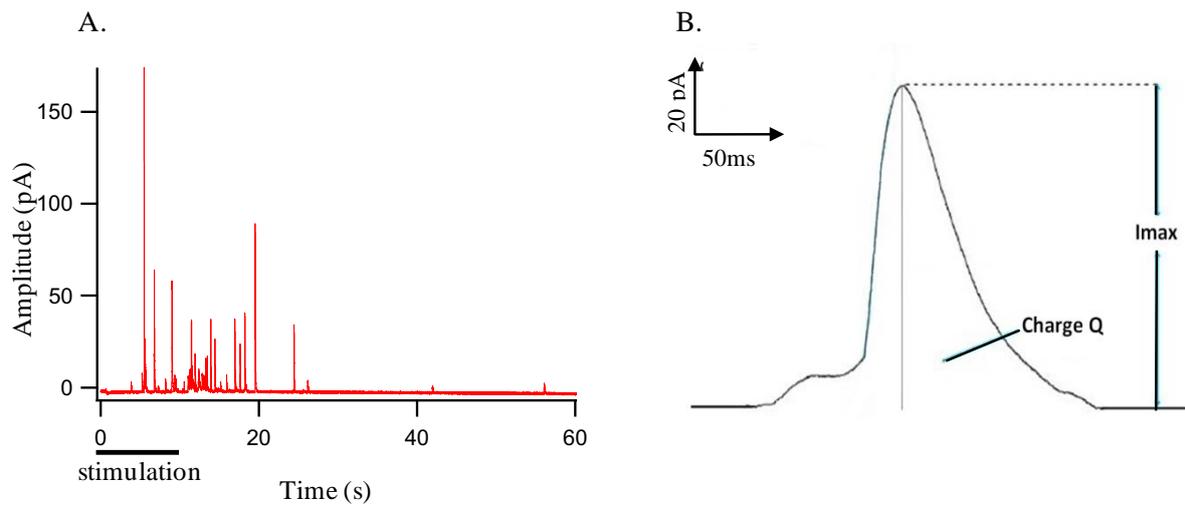


Figure 8 : Cellule étudiée au contact d'une pipette de stimulation (en blanc) et d'une microélectrode (en noir) permettant l'oxydation des produits de sécrétion et la création d'un courant électrique.

Chaque pic ampérométrique représente l'exocytose d'un seul granule de sécrétion et plusieurs paramètres peuvent être calculés à partir de l'analyse de ces pics (figure 9). Les principaux paramètres qui nous intéressent sont i) le nombre moyen de pics détectés par cellule qui reflète le nombre d'évènements d'exocytose et donc le degré d'activité sécrétrice des cellules. ii) la charge (Q), calculée par l'aire sous la courbe du pic et qui reflète la quantité de catécholamines libérées par un granule de sécrétion et iii) l'amplitude du pic ( $I_{max}$ ) qui représente le flux maximal de catécholamine libérées (36).

Cette technique électrophysiologique est particulièrement sensible car elle permet d'une part de mesurer précisément, à l'échelle unicellulaire, la quantité de catécholamines libérées, le nombre d'évènements d'exocytose ainsi que la charge moyenne en catécholamines par granule.

Les enregistrements ampérométriques de la sécrétion induite par une stimulation nicotinique sont effectués après la culture de cellules chromaffines de phéochromocytomes humains qui est réalisée directement après l'exérèse chirurgicale. Ces échantillons de phéochromocytomes ont été fournis par le Pr Laurent Brunaud, chirurgien au CHU de Nancy et les enregistrements ampérométriques ont été réalisés par l'équipe de recherche du Dr Gasman (UPR 3212) au sein du l'Institut de Neurosciences Cellulaires et Intégratives de Strasbourg.



**Figure 9 :** A : exemple de courant électrique recueilli après stimulation pendant 10 secondes d'une cellule chromaffine. B : schéma d'un pic ampérométrique : la charge Q (pC) est calculée par l'aire sous la courbe et reflète la quantité de catécholamines libérées par un granule de sécrétion ; l'amplitude du pic I<sub>max</sub> (pA) représente le flux maximal de catécholamines libérées par un granule.

## But de l'étude

La TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA est actuellement un examen de choix dans la prise en charge du phéochromocytome. Cependant, il existe des données divergentes concernant la corrélation entre la mesure de la captation de  $^{18}\text{F}$ -FDOPA et la sécrétion catécholaminergique. De plus il n'existe pas, à notre connaissance, de données *in vitro* à ce sujet.

Le but de notre étude était donc d'étudier l'éventuelle corrélation entre la captation de ce radiotracer, en utilisant le SUV et le volume tumoral métabolique total, et la sécrétion biologique de catécholamines chez 39 patients présentant un phéochromocytome confirmé histologiquement. En parallèle, nous avons effectué une analyse ampérométrique *in vitro* sur 5 de ces phéochromocytomes afin de déterminer si la quantité de catécholamines intra-vésiculaire ou la dynamique de l'exocytose étaient liées à la captation de  $^{18}\text{F}$ -FDOPA en TEP (Figure 10).

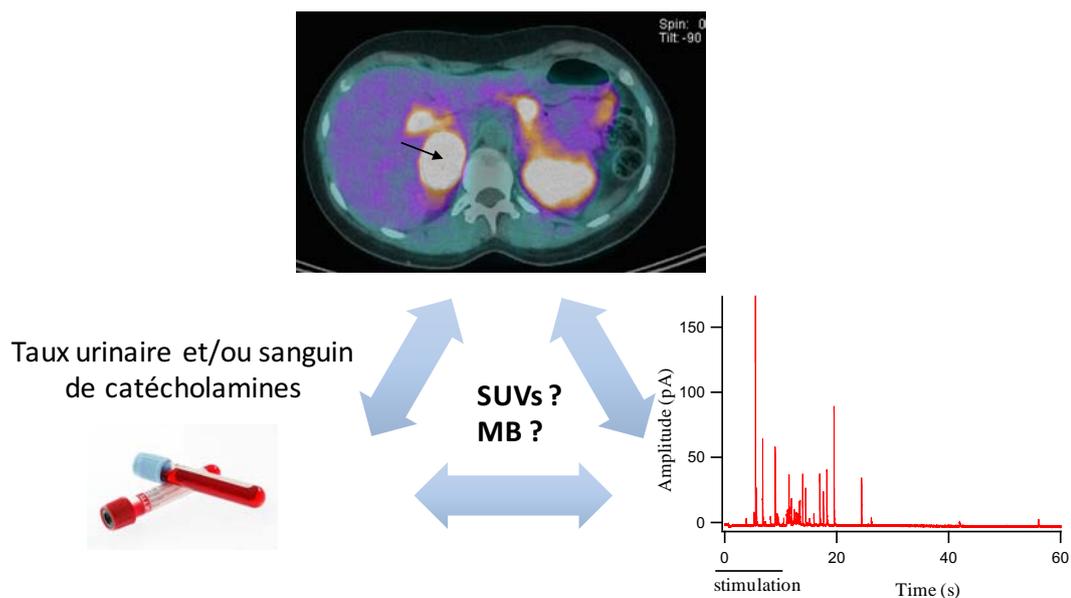


Figure 10 : La TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA prédit-elle la sécrétion hormonale des phéochromocytomes ?

# Bibliographie

1. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SKG, Murad MH, Naruse M, Pacak K, & Young WF. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014 99 1915–1942. (doi:10.1210/jc.2014-1498)
2. Baudin E, Habra MA, Deschamps F, Cote G, Dumont F, Cabanillas M, Arfi-Roufe J, Berdelou A, Moon B, Ghuzlan AA, Patel S, Leboulleux S, & Jimenez C. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *European Journal of Endocrinology* 2014 171 R111–R122. (doi:10.1530/EJE-14-0113)
3. Laboureau S & Rohmer V. Phéochromocytome et paragangliome. <http://www.em-premium.com/data/traites/gn/10-64274/> 2013 .
4. Burnichon N, Buffet A, & Gimenez-Roqueplo AP. Pheochromocytoma and paraganglioma: molecular testing and personalized medicine. *Current Opinion in Oncology* 2016 28 5–10. (doi:10.1097/CCO.0000000000000249)
5. Favier J, Amar L, & Gimenez-Roqueplo AP. Paraganglioma and phaeochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nature Reviews Endocrinology* 2015 11 101–111. (doi:10.1038/nrendo.2014.188)
6. Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, Rieubland C, Crespin M, Nau V, Khau Van Kien P, Corvol P, Plouin PF, Jeunemaitre X, & COMETE Network. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant phaeochromocytomas. *Cancer Research* 2003 63 5615–5621.
7. Stolk RF, Bakx C, Mulder J, Timmers HJLM, & Lenders JWM. Is the excess cardiovascular morbidity in pheochromocytoma related to blood pressure or to catecholamines? *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 1100–1106. (doi:10.1210/jc.2012-3669)
8. Eisenhofer G, Keiser H, Friberg P, Mezey E, Huynh TT, Hiremagalur B, Ellingson T, Duddempudi S, Eijsbouts A, & Lenders JW. Plasma metanephrines are markers of pheochromocytoma produced by catechol-O-methyltransferase within tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998 83 2175–2185. (doi:10.1210/jcem.83.6.4870)
9. Timmers HJLM, Pacak K, Huynh TT, Abu-Asab M, Tsokos M, Merino MJ, Baysal BE, Adams KT, & Eisenhofer G. Biochemically silent abdominal paragangliomas in patients with mutations in the succinate dehydrogenase subunit B gene. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008 93 4826–4832. (doi:10.1210/jc.2008-1093)
10. Herbomez M d', Cao C Do, Vezzosi D, Borzon-Chasot F, & Baudin E. Chromogranin A assay in clinical practice. *Annales d'Endocrinologie* 2010 71 274–280. (doi:10.1016/j.ando.2010.04.004)
11. Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, Grossman AB, & Pacak K. The optimal imaging of adrenal

- tumours: a comparison of different methods. *Endocrine-Related Cancer* 2007 14 587–599. (doi:10.1677/ERC-07-0045)
12. Gimenez-Roqueplo AP, Caumont-Prim A, Houzard C, Hignette C, Hernigou A, Halimi P, Niccoli P, Leboulleux S, Amar L, Borson-Chazot F, Cardot-Bauters C, Delemer B, Chabolle F, Coupier I, Libé R, Peitzsch M, Peyrard S, Tenenbaum F, Plouin PF, Chatellier G, & Rohmer V. Imaging Work-Up for Screening of Paraganglioma and Pheochromocytoma in SDHx Mutation Carriers: A Multicenter Prospective Study from the PGL.EVA Investigators. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012 98 E162–E173. (doi:10.1210/jc.2012-2975)
  13. Taïeb D, Timmers HJ, Hindié E, Guillet BA, Neumann HP, Walz MK, Opocher G, Herder WW de, Boedeker CC, Krijger RR de, Chiti A, Nahhas A Al-, Pacak K, & Rubello D. EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2012 39 1977–1995. (doi:10.1007/s00259-012-2215-8)
  14. Castinetti F, Kroiss A, Kumar R, Pacak K, & Taieb D. 15 YEARS OF PARAGANGLIOMA: Imaging and imaging-based treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine-Related Cancer* 2015 22 T135–T145. (doi:10.1530/ERC-15-0175)
  15. Thompson LDR. Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score (PASS) to Separate Benign From Malignant Neoplasms: A Clinicopathologic and Immunophenotypic Study of 100 Cases. *The American Journal of Surgical Pathology* 2002 26 551.
  16. Zee PA van der & Boer A de. Pheochromocytoma: a review on preoperative treatment with phenoxybenzamine or doxazosin. *The Netherlands Journal of Medicine* 2014 72 190–201.
  17. Castinetti F, Taieb D, Henry JF, Walz M, Guerin C, Brue T, Conte-Devolx B, Neumann HPH, & Sebag F. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Outcome of adrenal sparing surgery in heritable pheochromocytoma. *European Journal of Endocrinology* 2016 174 R9–R18. (doi:10.1530/EJE-15-0549)
  18. Ayala-Ramirez M, Chougnet CN, Habra MA, Palmer JL, Leboulleux S, Cabanillas ME, Caramella C, Anderson P, Ghuzlan A Al, Waguespack SG, Deandreis D, Baudin E, & Jimenez C. Treatment with Sunitinib for Patients with Progressive Metastatic Pheochromocytomas and Sympathetic Paragangliomas. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 4040–4050. (doi:10.1210/jc.2012-2356)
  19. Dreuille O de, Maszelin P, Foehrenbach H, Bonardel G, & Gaillard JF. Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP). *EMC - Radiologie* 2004 1 2–35. (doi:10.1016/j.emcrad.2003.12.001)
  20. Jager PL, Chirakal R, Marriott CJ, Brouwers AH, Koopmans KP, & Gulenchyn KY. 6-I-18F-Fluorodihydroxyphenylalanine PET in Neuroendocrine Tumors: Basic Aspects and Emerging Clinical Applications. *Journal of Nuclear Medicine* 2008 49 573–586. (doi:10.2967/jnumed.107.045708)
  21. Soussan M, Nataf V, Kerrou K, Grahek D, Pascal O, Talbot JN, & Montravers F. Added

- value of early 18F-FDOPA PET/CT acquisition time in medullary thyroid cancer. *Nuclear Medicine Communications* 2012 33 775–779. (doi:10.1097/MNM.0b013e3283543304)
22. Timmers HJLM, Hadi M, Carrasquillo JA, Chen CC, Martiniova L, Whatley M, Ling A, Eisenhofer G, Adams KT, & Pacak K. The Effects of Carbidopa on Uptake of 6-18F-Fluoro-l-DOPA in PET of Pheochromocytoma and Extraadrenal Abdominal Paraganglioma. *Journal of Nuclear Medicine* 2007 48 1599–1606. (doi:10.2967/jnumed.107.042721)
  23. Chondrogiannis S, Marzola MC, Nahhas A Al-, Venkatanarayana TD, Mazza A, Opocher G, & Rubello D. Normal biodistribution pattern and physiologic variants of 18F-DOPA PET imaging. *Nuclear Medicine Communications* 2013 34 1141–1149. (doi:10.1097/MNM.0000000000000008)
  24. Huang (Henry) Sung-Cheng. Anatomy of SUV. *Nuclear Medicine and Biology* 2000 27 643–646. (doi:10.1016/S0969-8051(00)00155-4)
  25. Berkowitz A, Basu S, Srinivas S, Sankaran S, Schuster S, & Alavi A. Determination of whole-body metabolic burden as a quantitative measure of disease activity in lymphoma: a novel approach with fluorodeoxyglucose-pet. *Nuclear Medicine Communications* 2008 29 521–526. (doi:10.1097/MNM.0b013e3282f813a4)
  26. Treglia G, Cocciolillo F, Waure C de, Nardo FD, Gualano MR, Castaldi P, Rufini V, & Giordano A. Diagnostic performance of 18F-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in patients with paraganglioma: a meta-analysis. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2012 39 1144–1153. (doi:10.1007/s00259-012-2087-y)
  27. Taïeb D, Tessonnier L, Sebag F, Niccoli-Sire P, Morange I, Colavolpe C, Micco C De, Barlier A, Palazzo FF, Henry JF, & Mundler O. The role of 18F-FDOPA and 18F-FDG-PET in the management of malignant and multifocal phaeochromocytomas. *Clinical Endocrinology* 2008 69 580–586. (doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03257.x)
  28. King KS, Chen CC, Alexopoulos DK, Whatley MA, Reynolds JC, Patronas N, Ling A, Adams KT, Xekouki P, Lando H, Stratakis CA, & Pacak K. Functional Imaging of SDHx-Related Head and Neck Paragangliomas: Comparison of 18F-Fluorodihydroxyphenylalanine, 18F-Fluorodopamine, 18F-Fluoro-2-Deoxy-d-Glucose PET, 123I-Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy, and 111In-Pentetreotide Scintigraphy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011 96 2779–2785. (doi:10.1210/jc.2011-0333)
  29. King KS, Whatley MA, Alexopoulos DK, Reynolds JC, Chen CC, Mattox DE, Jacobs S, & Pacak K. The use of functional imaging in a patient with head and neck paragangliomas. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 95 481–482. (doi:10.1210/jc.2009-2214)
  30. Hoegerle S, Ghanem N, Althoefer C, Schipper J, Brink I, Moser E, & Neumann HPH. 18F-DOPA positron emission tomography for the detection of glomus tumours. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2003 30 689–694. (doi:10.1007/s00259-003-1115-3)
  31. Taïeb D & Pacak K. New Insights into the Nuclear Imaging Phenotypes of Cluster 1

- Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. (doi:10.1016/j.tem.2017.08.001)
32. Fiebrich HB, Jong JR de, Kema IP, Koopmans KP, Sluiter W, Dierckx RAJO, Walenkamp AM, Links TP, Brouwers AH, & Vries EGE de. Total 18F-dopa PET tumour uptake reflects metabolic endocrine tumour activity in patients with a carcinoid tumour. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2011 38 1854–1861. (doi:10.1007/s00259-011-1862-5)
  33. Imani F, Agopian VG, Auerbach MS, Walter MA, Imani F, Benz MR, Dumont RA, Lai CK, Czernin JG, & Yeh MW. 18F-FDOPA PET and PET/CT Accurately Localize Pheochromocytomas. *Journal of Nuclear Medicine* 2009 50 513–519. (doi:10.2967/jnumed.108.058396)
  34. Fiebrich HB, Brouwers AH, Kerstens MN, Pijl MEJ, Kema IP, Jong JR de, Jager PL, Elsinga PH, Dierckx RAJO, Wal JE van der, Sluiter WJ, Vries EGE de, & Links TP. 6-[F-18]Fluoro-l-Dihydroxyphenylalanine Positron Emission Tomography Is Superior to Conventional Imaging with 123I-Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy, Computer Tomography, and Magnetic Resonance Imaging in Localizing Tumors Causing Catecholamine Excess. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009 94 3922–3930. (doi:10.1210/jc.2009-1054)
  35. Amodru V, Guerin C, Delcourt S, Romanet P, Loundou A, Viana B, Brue T, Castinetti F, Sebag F, Pacak K, & Taïeb D. Quantitative 18F-DOPA PET/CT in pheochromocytoma: the relationship between tumor secretion and its biochemical phenotype. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2017 1–5. (doi:10.1007/s00259-017-3833-y)
  36. Mosharov EV & Sulzer D. Analysis of exocytotic events recorded by amperometry. *Nature Methods* 2005 2 651–658. (doi:10.1038/nmeth782)

# **PARTIE II**

## **ARTICLE**

## **18F-FDOPA PET/CT uptake parameters correlate with catecholamines secretion in human pheochromocytomas**

S. Moog<sup>1,2,#</sup>, S. Houy<sup>2,#</sup>, E. Chevalier<sup>3</sup>, S. Ory<sup>2</sup>, G. Weryha<sup>1</sup>,  
M. Rame<sup>2</sup>, M. Klein<sup>1</sup>, L. Brunaud<sup>4</sup>, S. Gasman<sup>2\*</sup>, T. Cuny<sup>5\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Endocrinology, University Hospital of Nancy, FRANCE

<sup>2</sup> Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives (INCI), Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) et Université de Strasbourg, FRANCE

<sup>3</sup> Department of Nuclear Medicine, University Hospital of Nancy, FRANCE

<sup>4</sup> Department of Endocrine Surgery, University Hospital of Nancy, FRANCE

<sup>5</sup> Aix-Marseille Université, INSERM, U1251, Marseille Medical Genetics and AP-HM, Department of Endocrinology, Hôpital de la Conception, Centre de Référence des Maladies Rares Hypophysaires HYPO, 13005 Marseille, FRANCE

*# These authors equally contributed to this work*

*\* These authors equally contributed to this work*

*Corresponding author and person to whom requests should be addressed:*

Thomas Cuny, MD PhD

Department of Endocrinology, Hôpital de la Conception

Centre de Référence des Maladies Rares Hypophysaires HYPO

13005 Marseille, France.

Phone: +33491435241

Fax: +33491384131

Mail: thomas.cuny@ap-hm.fr

Short title: PHEO secretion and 18F-FDOPA PET/CT

Key Words: pheochromocytoma, PET/CT, 18F-FDOPA, catecholamine, exocytosis

Word count: 3688

Abstract (245 words)

**Objective:** 18F-FDOPA positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) is a sensitive nuclear imaging for the diagnosis of pheochromocytomas (PHEO). However, its utility as a predictive factor of the secretion of catecholamines remains poorly studied. The aim of our study was to evaluate the correlation between 18F-FDOPA PET/CT uptake and the secretion of catecholamines.

**Design and Methods:** 39 histologically-confirmed PHEO were included in this retrospective monocentric study. Patients underwent 18F-FDOPA PET/CT before surgery with evaluation of several uptake parameters (SUVmax, SUVmean and the metabolic burden [MB]) and measurement of plasma and/or urinary metanephrine (MN), normetanephrine (NM) and chromogranin A (CGA). 35 patients were screened for germline mutations in *RET*, *SDHx* and *VHL* genes. Once resected, primary cultures of 5 PHEO were used for real time measurement of catecholamines release by amperometry.

**Results:** The MB of the PHEO positively correlated with 24-h urinary excretion of NM ( $r=0.64$ ,  $p<0.0001$ ), MN ( $r=0.49$ ,  $p=0.002$ ), combined MN and NM ( $r=0.75$ ,  $p<0.0001$ ) and eventually plasma free levels of NM ( $r=0.55$   $p=0.006$ ). In mutated-patients ( $n=12$ ) a similar correlation was observed between the MB and the 24h-urinary combined MN and NM ( $r=0.86$ ,  $p=0.0012$ ). A positive correlation was observed between the PHEO-to-liver SUVmax ratio and the mean number of exocytic events of the corresponding PHEO cells, as recorded during carbon fiber amperometry ( $p=0.01$ ).

**Conclusion:** While the 18F-FDOPA PET/CT metabolic burden of PHEO strongly correlates with the concentration of metanephrines, amperometric records suggest that the 18F-FDOPA uptake could be enhanced by the overactivity of the catecholamines exocytosis.

## **Introduction**

Pheochromocytomas (PHEO) define tumors arising from secreting adreno-medullary chromaffin cells that commonly produce one or more catecholamines whose degradation results in the release of metanephrine (MN) and normetanephrine (NM) in the plasma. Hypersecretion of catecholamines can cause sustained or paroxysmal elevations in blood pressure, headaches, episodic profuse sweating, palpitations and ultimately be the cause of severe cardiovascular morbidity (1, 2). Currently, nearly 40% of PHEO encountered in the clinic can be associated with a syndrome of predisposition in which the tumors are likely recurrent, multiple and/or metastatic (3).

Besides the hormonal evaluation, radiological and nuclear medicine imaging procedures are required for the diagnosis of a PHEO, including the search for metastasis. The <sup>18</sup>F-FDOPA positron emission tomography/computed tomography (<sup>18</sup>F-FDOPA PET/CT) has both high sensitivity and specificity for the characterization of these tumors, especially in case of small hereditary PHEO (4, 5). Principle of <sup>18</sup>F-FDOPA PET/CT is based on the property of the neuroendocrine tumor cells to uptake L-DOPA via the neutral amino acid transporter system L (LAT1 or LAT2), to decarboxylate it into dopamine thanks to the amino acid decarboxylase (AADC) and eventually store the amino acids (such as DOPA) and their biogenic amines in vesicles (6). A recent study suggests a positive correlation between the intensity of the <sup>18</sup>F-FDOPA uptake in patients with PHEO and their respective level of urinary MN (7). However, the relation between the <sup>18</sup>F-FDOPA PET/CT uptake parameters and the cellular pattern of catecholamines secretion in the corresponding tumors remains unexplored. A suitable technique to investigate this question is the carbon fiber amperometry allowing the real time measurement of catecholamines secretion at the level of one single cell (8).

Further information focusing on the potential correlation between <sup>18</sup>F-FDOPA uptake and tumor cell secretion could be of a great interest to optimize both the medical and surgical approaches of these potentially life-threatening tumors.

The aim of our study is therefore i/ to evaluate the relation between the 18F-FDOPA PET/CT uptake and the secretion of catecholamines in patients with histologically-confirmed PHEO and ii/ to compare, in a subgroup of PHEO, the characteristics of the 18F-FDOPA PET/CT uptake with the profiles of tumor cell secretion recorded in vitro by carbon fiber amperometry.

## **Subjects and Methods**

### Patient population

The present study was approved by the Ethics Committee of the University Hospital of Nancy (Nancy, France) and informed consent was obtained from each patient. This monocentric retrospective study enrolled 39 patients with histologically confirmed PHEO operated between January 2012 and June 2017 in the department of Endocrine surgery. Patients with parasympatric paragangliomas were ruled out from the study because they usually do not produce catecholamines. None of the patients had a metastatic PHEO at the time of the study. All patients underwent 18F-FDOPA PET/CT at the time of initial diagnosis and a complete endocrinological evaluation before surgery, including the measurement of plasma free MN and NM (nmol/l) and/or urinary MN, NM and 3-methoxytyramine (nmol/24h) by high-performance liquid chromatography (HPLC). Chromogranine A (CGA) levels were assessed by radio-immunoassay (CgA-RIA CT, Cis Bio International, Gif-sur-Yvette Cedex, France). Upper limits of normal (ULN) of free MN and NM were 4,05 and 9,8 nmol/l in plasma and 1625 and 2620 nmol/24h in urine, respectively. Upper reference limit for CGA was 100 mg/L. For the sake of consistency, we present the plasma free MN and NM as well as the urinary MN and NM and the CGA measurements as ratios normalized by the ULN. MN and NM ratios in plasma and urine were used to determine the catecholamine-secretion phenotype of the PHEO as previously described by Eisenhofer and coll (9): in the adrenergic (AD) phenotype, MN content exceeds 10% of the combined MN and NM contents, while noradrenergic (NAD) phenotype tumors present an increase in MN content which remained

below 10% of the combined MN and NM contents. A subset of tumors were defined as poorly-secreting if the urinary MN and NM levels were below 2 ULN.

When there were available, genetic assessments for germline mutations in *SDHB/D*, *VHL*, and *RET* were recorded.

Histopathological evaluation was ultimately considered as the gold standard for the diagnosis of PHEO and included tumor size, proliferation index assessed by Ki67 labeling (using the MIB-1 antibody) and the PASS score system as previously described by Thompson (10).

#### 18F-FDOPA PET/CT acquisition protocol

Images were obtained using Biograph 6 true point (Siemens Medical Solution, Knoxville) PET/CT scanner. Image acquisition was started  $66 \pm 14$ min after the direct intravenous injection of  $300 \pm 80$  MBq (4 MBq/kg) of 18F-FDOPA. Neither carbidopa was used for pretreatment nor fast was required before the images acquisition.

Heterogeneity of a lesion was defined during the CT scan procedure by the presence of hemorrhagic and/or necrotic tissue.

#### Image analysis and quantification of 18F-FDOPA uptake

Quantitative parameters of 18F-FDOPA uptake were obtained using IntelliSpace Portal 6.4 ISP (Philipps) and included the different standardized uptake values (i.e. SUV<sub>max</sub>, SUV<sub>mean</sub>, lesion to liver SUV<sub>max</sub> and lesion to liver SUV<sub>mean</sub>, respectively). All 18F-FDOPA PET/CT scans were interpreted by the same physician. All of these values were obtained from the volume of PHEO which was encompassed by an axial slice-by-slice approach. The SUV is the ratio between the image-derived radioactivity concentration and the whole body concentration of the injected radioactivity and was calculated as follows:  $SUV = \text{radioactivity concentration in a region of interest (KBq/mL)} / (\text{patient weight (g)} / \text{injected dose (KBq)})$ . The highest SUV in all the tumor volume was defined as SUV<sub>max</sub> whereas the average of SUV was defined as SUV<sub>mean</sub>. A normal liver region was defined by drawing a region of

interest to derive tumor-to-background ratios (PHEO to liver SUV) in order to facilitate comparisons between patients.

Metabolic burden (MB) was determined to serve as an image-derived index for overall tumor activity per patient, as previously described (11) and was calculate for each adrenal lesion as follows:  $MB = SUV_{mean} \times \text{tumor volume}$ . If the patient had bilateral PHEO, the whole-body MB was calculated as the sum of the MB of each lesion.

#### Primary culture of human pheochromocytomas

After resection, PHEO was cut longitudinally in two parts and a piece of the tumor zone dissected and placed in the operating room in CMF HBSS (Hank's balanced solution without  $Ca^{2+}$  and  $Mg^{2+}$ : 0.3 mM  $Na_2HPO_4$ , 4.1 mM  $NaHCO_3$ , 0.4 mM  $KH_2PO_4$ , 138 mM  $NaCl$ , 5.3 mM  $KCl$ , 5.5 mM Glucose, 1.2 mM  $CaCl_2$ , 0.5 mM  $MgCl_2$ , 0.4 mM  $MgSO_4$ ) supplemented with 0.2 % fetal bovine serum (FBS) and 1% penicillin/streptomycin (PS). The tumor was cut into small pieces ( $1 \text{ mm}^3$ ) before centrifugation at  $250 \times g$  for 5 minutes in complete RPMI (RPMI, 15% FBS, 1% PS). Pellet was resuspended in complete RPMI and settled during 15 to 30 minutes at room temperature in order to eliminate blood cells and fat with the supernatant. This step was repeated twice. Tumor pieces were washed in CMF HBSS, centrifugated at  $250 \times g$  for 5 minutes then dissociated by 1.5 mg/ml of collagenase B (Roche) with 1mg/ml of dispase 2 (Gibco) in HBSS during 45 minutes at  $37^\circ C$  under moderate agitation. After sedimentation, supernatant was recovered (fraction 1) and the pellet crushed in CMF HBSS. After sedimentation, supernatant was recovered (fraction 2). Both fractions were centrifugated 5 minutes at  $800 \times g$  at room temperature and resuspended into 3 mL of complete RPMI. 300  $\mu l$  of suspended cells were plated in poly-Lysin coated coverglass (MatTek). Cells were then incubated at  $37^\circ C$  in a water-saturated atmosphere with 5%  $CO_2$  and complete RPMI was added the following day.

### Carbon fiber amperometry

Only patients with sporadic PHEO and homogeneous lesions on the CT scan were included. Two days after culture, chromaffin cells originated from PHEO were washed with Locke's solution (NaCl 140 mM ; KCl 4.7 mM ; CaCl<sub>2</sub> 2.5 mM ; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2 mM ; MgSO<sub>4</sub> 1.2 mM ; EDTA 0.01 mM; HEPES 15 mM ; glucose 11 mM, pH 7.5) and processed for catecholamines release measurements by amperometry as previously described (12). Briefly, a carbon fiber electrode of 5 µm diameter (ALA Scientific Instruments) was held at a potential of + 650 mV compared with the reference electrode (Ag/AgCl) and approached close to the cells. Secretion of catecholamines was induced by a 10 seconds pressure ejection of 100 mM potassium (K<sup>+</sup>) solution from a micropipette positioned at 10 µm from the cell and recorded over 60 seconds. Amperometric recording were performed with an AMU130 amplifier (Radiometer Analytical), calibrated at 5 kHz, and digitally lowpass filtered at 1 kHz. Analysis of amperometric recordings was performed as previously described with a macro (laboratory of Dr. R. Borges; <http://webpages.ull.es/users/rborges/>) written for Igor software (Wavemetrics), allowing automatic spike detection and extraction of spike parameters (13). The spike parameters analysis was restricted to spikes with amplitudes higher than 5 pA. The number of amperometric spikes was counted as the total number of spikes with amplitude greater than 5 pA within 60 seconds. We investigated the total number of spikes per cell corresponding to the number of exocytotic events, the quantal size of individual spikes (Q) corresponding to the spike area above the baseline which is proportional to the amount of amines per granule and the spike amplitude (I<sub>max</sub>) which correspond to the maximal flow of catecholamines released per granule.

### Statistical analysis

For statistical analysis, GraphPad Prism ® 7.0 (Graph-Pad Software, San Diego, Calif., USA) was used. Data are reported as means ± SD or SEM. Comparative statistical evaluations between groups (biological phenotype cluster or genotype cluster) were accomplished with

Mann-Whitney test followed by Tukey's tests for multiple post hoc comparisons. For correlations between parameters of <sup>18</sup>F-FDOPA uptake and biological measurements or amperometry experiments, Spearman's rank order was performed. A p value <0.05 was considered to be significant for all tests.

## Results

### Overall patients characteristics

This study included 39 patients (17 males, 22 females, mean age 53 ± 15 yr) who had 41 histologically proven PHEO (2 patients had bilateral tumors). Hypertension was found in 24 patients (60%) at the time of diagnosis. Incidentaloma was the mode of presentation for 13 patients (22%), a proportion higher than the 5% reported in the literature (14). Biochemically, an adrenergic secretion phenotype, according to Eisenhofer's criterias, was found in 26 patients (65%) who presented a mean urinary MN level 11-fold time above the ULN. The remaining 13 patients had a biochemical phenotype in line with an oversecretion of norepinephrine, as their mean level of urinary NM was 6-fold upper the normal limit value. In total, 6 patients (15%) were considered as having poorly secreting-tumors, and only 2 patients had an elevated level of urinary 3 orthomethyldopamine including one patient with a Von Hippel Lindau (VHL) disease (Table 1).

A total of 35 patients have been screened for germline mutations and amongst them, 12 (34%) carried mutations as follows: *SDHD* (n = 3), *SDHB* (n = 2), *NFI* (n = 3), *VHL* (n = 1) and *RET* (n = 3). Half of them, had already been surgically-treated for others contralateral PHEO or parasympathetic paragangliomas.

Finally, the median histopathological PASS score was 1 (range 0-4) with a median Ki67 of 2 (range 0-6) and a mean size of 4.5 ± 2.6 cm (Table 1). While, there was no statistical difference in tumor size between the adrenergic and noradrenergic phenotype subgroups, PHEO had a significant lower size in the 12 patients with germline mutations compared to their non-mutated counterparts (3.1 ± 2.3cm vs 6.1 ± 2.9cm respectively, p=0.005).

### 18F-FDOPA PET/CT and hormonal secretion data

The 18F-FDOPA PET/CT data were available in all patients. The mean SUVmax and SUVmean of the lesions were  $10.4 \pm 6.1$  and  $5 \pm 3.3$  respectively. The mean tumor volume was  $69 \pm 101 \text{ cm}^3$  and the mean MB was  $260 \pm 375 \text{ cm}^3$ . In order to evaluate the usefulness of 18F-FDOPA PET/CT in the determination of catecholamines secretion, we found a statistically significant positive correlation between the MB of the tumor and the corresponding level of 24h-urinary NM ( $r=0.64$ ,  $p<0.0001$ ,  $n=36$ , Figure 1A), MN ( $r=0.49$ ,  $p=0.002$ ,  $n=35$ , Figure 1B) and combined MN and NM ( $r=0.75$ ,  $p<0.0001$ ,  $n=33$ , Figure 1C). Similarly, a positive correlation was observed between the tumor MB and the concentrations of plasma free NM ( $r=0.55$   $p=0.006$ ,  $n=23$ , Figure 1D) and CGA ( $r=0.61$ ,  $p=0.0005$ ,  $n=28$ , Figure 1E) but not with the plasma MN ( $r=0.11$ ,  $p=0.6$ ,  $n=22$ , data not shown).

In contrast, there was no correlation between the SUV characteristics of the PHEO (mean or max SUVs) and the corresponding concentrations of MN or NM either in the plasma or in the 24h-urinary sample (data not shown), except for the plasma levels of CGA for which a positive correlation was observed with both the SUVmean and the SUVmax of the PHEO ( $r=0.41$ ,  $p=0.02$  and  $r=0.55$ ,  $p=0.0019$  respectively, data not shown).

In addition, the six poorly-secreting PHEO showed a trend for both a lower MB ( $p=0.06$ ) and a lower size of the tumors ( $3.35 \pm 1.2\text{cm}$  vs  $5.1 \pm 0.4\text{cm}$ ,  $p=0.07$ ) compared to the secreting PHEO.

A significant lower MB was observed in the 12 mutated-PHEO as compared to the sporadic PHEO ( $87 \pm 109$  vs.  $385 \pm 494$ ,  $p=0.008$ ), mainly due to the fact that mutated-PHEO displayed a lower size as compared to the non-mutated tumors (see earlier). Of note, the MB of mutated-PHEO, even when they were smaller, positively correlated with the urinary levels of MN ( $r=0.69$ ,  $p=0.01$ ,  $n=11$ , data not shown), NM ( $r=0.64$ ,  $p = 0.03$ ,  $n=11$ , data not shown) and combined MN and NM ( $r=0.86$ ,  $p=0.0012$ ,  $n=10$ , Figure 1F).

At the histopathological level, the PASS score and/or the Ki67 proliferation index of the tumor did not correlate one way or another, with its corresponding 18F-FDOPA PET/CT uptake parameters (data not shown).

In summary, we found a positive correlation between the MB of the PHEO as calculated by the 18F-FDOPA PET/CT and their respective circulating (plasma) or excreting (urinary) levels of MN and/or NM. We then wondered if, besides the concentration of metanephrines, the pattern of catecholamines secretion as measured by amperometry could also influence the 18F-FDOPA PET/CT uptake by the tumor.

### Amperometry analysis

Among our cohort samples, 5 freshly resected PHEO originating from 5 distinct patients (2 women and 3 men, all sporadic, 3 adrenergic (AD) and 2 noradrenergic (NAD) phenotypes) were placed in primary culture in order to perform real-time single cell catecholamine secretion measurement using carbon fiber amperometry (8). Tumor chromaffin cells were stimulated with a depolarizing concentration of  $K^+$  for 10 seconds and amperometric spikes were measured over a period of 60 seconds. A representative amperometric trace recorded from a chromaffin cell cultured from patient's 2 PHEO is illustrated in Figure 2A. Each spike represents a single granule fusion event with the surface area or quantal size (Q) being proportional to the amount of catecholamines released per event, and the spike amplitude value ( $I_{max}$ ) the maximal flux of catecholamines (Figure 2B). Table 2 summarizes the 18F-FDOPA PET/CT and the amperometric parameters for this subgroup of PHEO.

The mean number of spikes detected per cell was  $24.7 \pm 4.4$ , the mean area under the spike trace (Q) was  $0.83 \pm 0.12$  pC and mean  $I_{max}$  was  $16 \pm 2.0$  pA. No correlation was found between either the SUV or the MB of the tumor and the corresponding quantal size Q or the spike height value  $I_{max}$  (data not shown), meaning that the amount of catecholamines stored per secretory granules does not seem to influence the 18F-DOPA uptake of the tumor. Interestingly, we found a strict positive correlation between the lesion SUV<sub>max</sub>/liver

SUVmax ratio and the number of spikes per cell obtained from the corresponding tumor ( $r=1$ ,  $p=0.01$ , Figure 2C) which suggest that the uptake amounts (as reflected by the SUVmax) is related to the total number of exocytotic events.

## **Discussion**

Nuclear medicine imaging modalities play a pivotal role in the management of patients with adrenal lesions, especially PHEO (4). Over the past years, PET/CT exams have marked a step forward regarding the localization, the relapse, as well as the aggressiveness of the disease. Recent studies also suggest that PET/CT may, in certain circumstances, give information about the functional status of an adrenal lesion, especially in case of cortisol-secreting lesions (15).

In this study, we found a positive correlation between the  $^{18}\text{F}$ -FDOPA metabolic burden in a series of 39 operated PHEO and the corresponding urinary and/or plasma concentrations of metanephrines and normetanephrines. While only a few studies have been published on the topic, some similar observations have been made by others in the past (7, 16, 17). However, there is still no consensus concerning the best predictive uptake parameter of the  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/CT to use in clinical practice. Although Amodru and coll. recently showed that the SUVmax value of the PHEO correlates with the concentration of the circulating catecholamines (7), Imani and coll. did not find statistically significant correlation between SUVmax of the PHEO and the corresponding biochemical markers (17). This discrepancy could be due to the SUVmax parameter itself, which is subject to many sources of variability that are not controlled or even taken into account in most reported studies and reflects a single-pixel value (18, 19). The synthesis of the catecholamines and their subsequent secretion in PHEO, albeit heterogeneous, is likely to occur in all part of the tumor so that whether the SUVmax is a reliable tool to predict the capacity the tumor has to secrete catecholamines is questionable. Until now, the SUVmax has been mostly used to predict the malignancy or proliferative activity (15, 20, 21) rather than the secreting-status of different types of tumors, including

adrenal cortical tumors in which it strongly correlates with the definitive histopathological Weiss score system (22).

Instead, our study shows that the MB of the PHEO, which takes into consideration both the mean of the SUV and the volume of the lesion, properly estimates the concentration of catecholamines released by the tumor. Accordingly, two previous studies identified a positive correlation between the biochemical parameters of medullary thyroid carcinoma and carcinoid tumors and the whole MB of the tumor as calculated during the  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/CT (23, 24). Using the MB as a predictor of catecholamines concentration is subject to the fact that the size of the PHEO positively correlates with the concentration of normetanephrines and metanephrines, as suggested in a previous study (25). As such, a trend for a lower MB was observed in our subgroup of poorly secreting PHEO (defined by an intermediate secreting status  $< 2\text{ULN}$ ) compared to their secreting counterparts. While conducting this study, we wondered if similar concentrations of MN and NM would be observed in a PHEO alternatively secreting high amount of catecholamines followed by periods of quiescence (i.e. paroxysmal secretion) and in a PHEO which would permanently release moderate levels of catecholamines. While biochemically it could lead to similar concentrations, a strong difference remains in terms of pattern of secretion, and whether uptake of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA could be influenced by this pattern of secretion is currently unknown. This hypothesis prompted us to compare, in the second part of this work, the  $^{18}\text{F}$ -FDOPA uptake parameters of 5 PHEO with their respective capacity of secretion reflected by the number of exocytotic events obtained after stimulation by amperometric recordings. Subsequently, we show here for the first time, that a positive correlation exists between the PHEO-to-liver  $\text{SUV}_{\text{max}}$  ratio and the mean number of spikes per cell recorded during the carbon fiber amperometry. Our result thus suggest that the more important exocytic activity the PHEO has, the more uptake of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA occurs and leads to high  $\text{SUV}_{\text{max}}$  values. In contrast, no correlation was observed between any of the amperometric parameters of the PHEO and its MB and several hypothesis could be subsequently discussed. For instance, the MB reflects the metabolic activity of the

lesion in its entirety, which means that the result obtained is the synthesis of poorly- as well as highly-secreting PHEO cells. On the opposite, the amperometric experiments are conducted in one single cell, being either a poorly-, an intermediate or a highly-secreting cell. This could also be the reason why a positive correlation is rather observed with the SUVmax of the PHEO as this parameter reflects a highly-active zone of the tumor where the cells uptake important amount of 18F-FDOPA and therefore are likely to be all highly-secreting. According to that point, it is therefore not surprising to observe that the MB, which represents the whole uptake of the PHEO at the metabolic imaging level positively correlates with the level of urinary/plasmatic catecholamines, which reflect the secreting activity of the entire PHEO at the biological level.

Finally, our study has obvious inherent limitations due to its retrospective nature. In that respect, we only included patients with well-characterized biological data and complete 18F-FDOPA PET/CT reports. Because we included surgically-treated patients, meaning that a majority of these patients should have been diagnosed with symptoms of catecholamines hypersecretion, correlation might be slightly overestimated. However, an unexpected high prevalence of incidental PHEO is noted in our series, at least higher than the one reported in the literature. Also, the 18F-FDOPA PET/CT acquisitions over the study period have not been performed according to a strict protocol as this is the case in prospective studies, and could therefore be the source of bias of reproducibility. To avoid the maximum of variability between the data, all of our 18F-FDOPA PET/CT scans were interpreted by the same physician. Only sporadic pheochromocytomas were used in the amperometric analysis because mutated PHEO don't have the same pattern of 18F-FDOPA uptake (5). Nevertheless, other experiments will have to be performed in this subgroup of patients to confirm or not these data.

As summarizing conclusions, pheochromocytomas are life-threatening tumors which are source of significant morbidities in clinical practice (26). Rather than the total amount of catecholamines, it appears as critical to improve the understanding of the mechanisms

involved in the pattern of secretion displayed by the tumors, as the PHEO-induced cause of mortality mainly occurs during adrenergic storm when the tumors suddenly release important amount of catecholamines (27). While the MB as provided by the 18F-FDOPA PET/CT correlates with the concentration of catecholamines, further investigations are needed to specify if the SUVmax can be a reliable tool to predict the secretion pattern of the tumor, as suggested by the amperometric experiments.

## **DISCLOSURE**

Declaration of Interest: The authors have no conflict of interest that could be perceived as prejudicing the impartiality of the research reported

Funding: INSERM is providing SG's salary. SH benefited of a PhD fellowship from 'Région Alsace' and 'Ligue Contre le Cancer'. Part of this work has been supported by grants from "Ligue contre le Cancer" (CCIRGE) and "Fondation ARC" to SG.

## References

1. Agarwal G, Sadacharan D, Kapoor A, Batra A, Dabadghao P, Chand G, Mishra A, Agarwal A, Verma AK, & Mishra SK. Cardiovascular dysfunction and catecholamine cardiomyopathy in pheochromocytoma patients and their reversal following surgical cure: results of a prospective case-control study. *Surgery* 2011 **150** 1202–1211. (doi:10.1016/j.surg.2011.09.001)
2. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SKG, Murad MH, Naruse M, Pacak K, & Young WF. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014 **99** 1915–1942. (doi:10.1210/jc.2014-1498)
3. Favier J, Amar L, & Gimenez-Roqueplo AP. Paraganglioma and phaeochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nature Reviews Endocrinology* 2015 **11** 101–111. (doi:10.1038/nrendo.2014.188)
4. Taïeb D, Timmers HJ, Hindié E, Guillet BA, Neumann HP, Walz MK, Opocher G, Herder WW de, Boedeker CC, Krijger RR de, Chiti A, Nahhas A Al-, Pacak K, & Rubello D. EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2012 **39** 1977–1995. (doi:10.1007/s00259-012-2215-8)
5. Castinetti F, Kroiss A, Kumar R, Pacak K, & Taieb D. 15 YEARS OF PARAGANGLIOMA: Imaging and imaging-based treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine-Related Cancer* 2015 **22** T135–T145. (doi:10.1530/ERC-15-0175)
6. Jager PL, Chirakal R, Marriott CJ, Brouwers AH, Koopmans KP, & Gulenchyn KY. 6-I-18F-Fluorodihydroxyphenylalanine PET in Neuroendocrine Tumors: Basic Aspects and Emerging Clinical Applications. *Journal of Nuclear Medicine* 2008 **49** 573–586. (doi:10.2967/jnumed.107.045708)
7. Amodru V, Guerin C, Delcourt S, Romanet P, Loundou A, Viana B, Brue T, Castinetti F,

- Sebag F, Pacak K, & Taïeb D. Quantitative 18F-DOPA PET/CT in pheochromocytoma: the relationship between tumor secretion and its biochemical phenotype. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2017 1–5. (doi:10.1007/s00259-017-3833-y)
8. Mosharov EV & Sulzer D. Analysis of exocytotic events recorded by amperometry. *Nature Methods* 2005 **2** 651–658. (doi:10.1038/nmeth782)
  9. Eisenhofer G, Lenders JWM, Goldstein DS, Mannelli M, Csako G, Walther MM, Brouwers FM, & Pacak K. Pheochromocytoma Catecholamine Phenotypes and Prediction of Tumor Size and Location by Use of Plasma Free Metanephrines. *Clinical Chemistry* 2005 **51** 735–744. (doi:10.1373/clinchem.2004.045484)
  10. Thompson LDR. Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score (PASS) to Separate Benign From Malignant Neoplasms: A Clinicopathologic and Immunophenotypic Study of 100 Cases. *The American Journal of Surgical Pathology* 2002 **26** 551.
  11. Berkowitz A, Basu S, Srinivas S, Sankaran S, Schuster S, & Alavi A. Determination of whole-body metabolic burden as a quantitative measure of disease activity in lymphoma: a novel approach with fluorodeoxyglucose-pet. *Nuclear Medicine Communications* 2008 **29** 521–526. (doi:10.1097/MNM.0b013e3282f813a4)
  12. Houy S, Estay-Ahumada C, Croisé P, Calco V, Haeberlé AM, Bailly Y, Billuart P, Vitale N, Bader MF, Ory S, & Gasman S. Oligophrenin-1 Connects Exocytotic Fusion to Compensatory Endocytosis in Neuroendocrine Cells. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 2015 **35** 11045–11055. (doi:10.1523/JNEUROSCI.4048-14.2015)
  13. Segura F, Brioso MA, Gómez JF, Machado JD, & Borges R. Automatic analysis for amperometrical recordings of exocytosis. *Journal of Neuroscience Methods* 2000 **103** 151–156.
  14. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, & Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocrine Reviews* 2004 **25** 309–340. (doi:10.1210/er.2002-0031)
  15. Humbert A-L, Lecoanet G, Moog S, Bouderraoui F, Bresler L, Vignaud J-M, et al. The computed tomography adrenal wash-out analysis properly classifies cortisol secreting

adrenocortical adenomas. *Endocrine* 2018 In press.

16. Fiebrich HB, Brouwers AH, Kerstens MN, Pijl MEJ, Kema IP, Jong JR de, Jager PL, Elsinga PH, Dierckx RAJO, Wal JE van der, Sluiter WJ, Vries EGE de, & Links TP. 6-[F-18]Fluoro-l-Dihydroxyphenylalanine Positron Emission Tomography Is Superior to Conventional Imaging with 123I-Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy, Computer Tomography, and Magnetic Resonance Imaging in Localizing Tumors Causing Catecholamine Excess. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009 **94** 3922–3930. (doi:10.1210/jc.2009-1054)
17. Imani F, Agopian VG, Auerbach MS, Walter MA, Imani F, Benz MR, Dumont RA, Lai CK, Czernin JG, & Yeh MW. 18F-FDOPA PET and PET/CT Accurately Localize Pheochromocytomas. *Journal of Nuclear Medicine* 2009 **50** 513–519. (doi:10.2967/jnumed.108.058396)
18. Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OS, & Lammertsma AA. Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 2004 **45** 1519–1527.
19. Keyes JW. SUV: standard uptake or silly useless value? *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 1995 **36** 1836–1839.
20. Guerin C, Pattou F, Brunaud L, Lifante JC, Mirallié E, Haissaguerre M, Huglo D, Olivier P, Houzard C, Ansquer C, Hindié E, Loundou A, Archange C, Tabarin A, Sebag F, Baumstarck K, & Taïeb D. Performance of 18F-FDG PET/CT in the Characterization of Adrenal Masses in Noncancer Patients: A Prospective Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2017 **102** 2465–2472. (doi:10.1210/jc.2017-00254)
21. Groussin L, Bonardel G, Silvéra S, Tissier F, Coste J, Abiven G, Libé R, Bienvenu M, Alberini JL, Salenave S, Bouchard P, Bertherat J, Dousset B, Legmann P, Richard B, Foehrenbach H, Bertagna X, & Tenenbaum F. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for the Diagnosis of Adrenocortical Tumors: A Prospective Study in 77 Operated Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009 **94** 1713–1722. (doi:10.1210/jc.2008-2302)
22. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *The American journal of surgical pathology* 1984 **8** 163–169.

23. Verbeek HHG, Plukker JTM, Koopmans KP, Groot JWB de, Hofstra RMW, Muller Kobold AC, Horst-Schrivers ANA van der, Brouwers AH, & Links TP. Clinical relevance of 18F-FDG PET and 18F-DOPA PET in recurrent medullary thyroid carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 2012 **53** 1863–1871. (doi:10.2967/jnumed.112.105940)
24. Fiebrich HB, Jong JR de, Kema IP, Koopmans KP, Sluiter W, Dierckx RAJO, Walenkamp AM, Links TP, Brouwers AH, & Vries EGE de. Total 18F-dopa PET tumour uptake reflects metabolic endocrine tumour activity in patients with a carcinoid tumour. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2011 **38** 1854–1861. (doi:10.1007/s00259-011-1862-5)
25. Haissaguerre M, Courel M, Caron P, Denost S, Dubessy C, Gosse P, Appavoupoulle V, Belleannée G, Jullié ML, Montero-Hadjadje M, Yon L, Corcuff JB, Fagour C, Mazerolles C, Wagner T, Nunes ML, Anouar Y, & Tabarin A. Normotensive Incidentally Discovered Pheochromocytomas Display Specific Biochemical, Cellular, and Molecular Characteristics. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013 **98** 4346–4354. (doi:10.1210/jc.2013-1844)
26. Riester A, Weismann D, Quinkler M, Lichtenauer UD, Sommerer S, Halbritter R, Penning R, Spitzweg C, Schopohl J, Beuschlein F, & Reincke M. Life-threatening events in patients with pheochromocytoma. *European Journal of Endocrinology* 2015 **173** 757–764. (doi:10.1530/EJE-15-0483)
27. Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, & Neumann HPH. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. *Journal of Hypertension* 2006 **24** 2331–2339. (doi:10.1097/01.hjh.0000251887.01885.54)

## Legends

**Table 1:** Clinical, biochemical and functional characteristics of the 39 patients with PHEO.

*VHL*: Von Hippel Lindau; *NF1*: Neurofibromatosis type 1; *SDHx*: Succinate Deshydrogénase ; MN: metanephrine; NM: normetanephrine; CGA: chromogranin A ; ULN : Upper Limit of Normal ; SUV : Standardized Uptake Value.

**Figure 1:** Correlation between the 18F-FDOPA PET/CT metabolic burden of the PHEO and the respective ULN ratios of **A**, 24h-urinary NM **B**, 24h-urinary MN **C**, 24h-urinary combined MN and NM, **D**, plasma free NM **E**, plasma Chromogranine A **F**, 24h-urinary combined MN and NM in the subgroup of mutated pheochromocytomas (n = 11). For correlation, Spearman's rank order was performed.

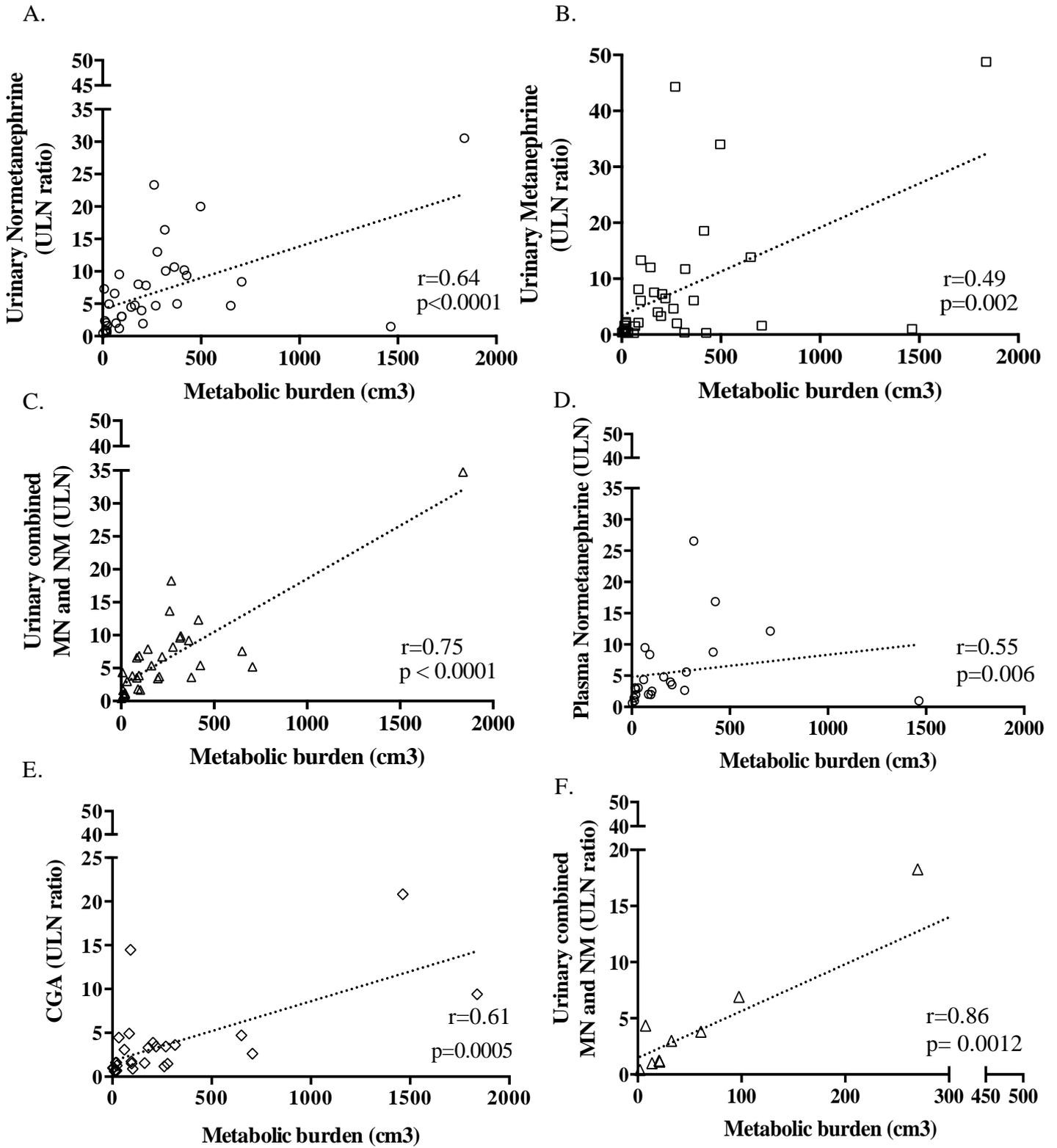
**Figure 2:** **A**, Amperometric recording of catecholamines release after stimulation of one chromaffin cell; **B**, Schematic representation of one amperometric spike. Each spike represents a single granule fusion event with the surface area or quantal size (Q) being proportional to the amount of catecholamine released per event, and the spike height value (Imax) the maximal flux of catecholamines; **C**, Correlation between the mean number of spikes recorded by amperometry in primary culture of 5 pheochromocytomas and their corresponding lesion-to-liver SUVmax ratio. For correlation, Spearman's rank order was performed.

**Table 2:** Clinical, functional and amperometric characteristics of 5 primary cultures of human pheochromocytomas.

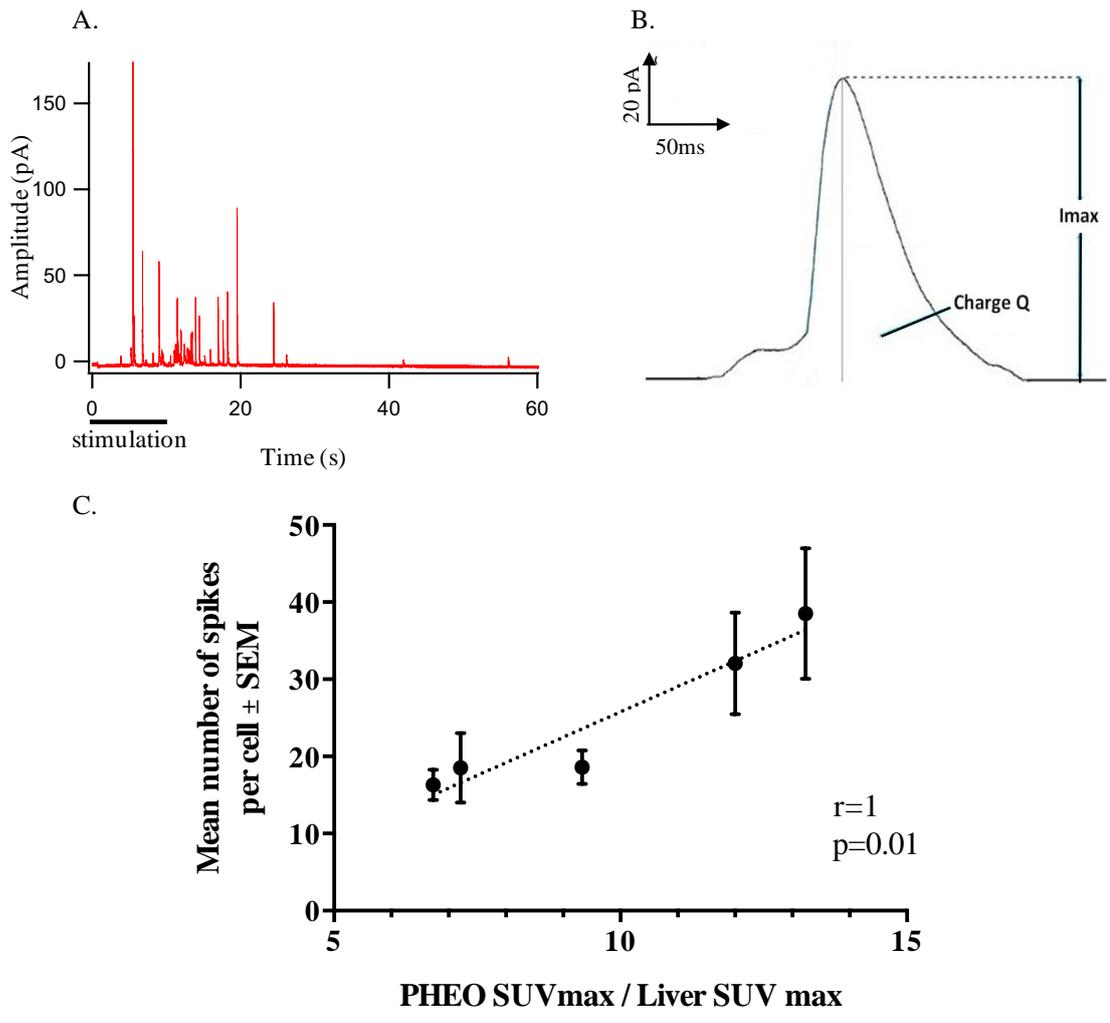
SUV: Standardized Uptake Value

<b>Clinical Characteristics (n=39)</b>	
Mean Age $\pm$ SD (years)	53 $\pm$ 15
Female	22 (56%)
Presentation	
Incidentaloma	13 (22%)
HTA	24 (60%)
Tumoral syndrome	11 (27%)
<b>Paraclinical Characteristics (n=39)</b>	
<b>Germline mutations</b>	12/35
<i>RET</i>	3
<i>VHL</i>	1
<i>NF1</i>	3
<i>SDHB</i>	2
<i>SDHD</i>	3
<b>Biochemical Analysis (mean <math>\pm</math> SD)</b>	
Adrenergic / Noradrenergic phenotype	n = 26/ n = 13
Total urinary MN and NM, ULN ratio (n = 34)	6.3 $\pm$ 6.6
Urinary MN, ULN ratio (n = 37)	7.5 $\pm$ 11.7
Urinary NM, mean ULN ratio (n = 37)	6.8 $\pm$ 6.8
Urinary 3-methoxytyramine, ULN ratio (n = 22)	1.16 $\pm$ 0.72
Plasma-free MN, ULN ratio (n = 22)	5.5 $\pm$ 8.1
Plasma-free NM, ULN ratio (n =23)	5.6 $\pm$ 6.1
CGA (mg/L) (n =30)	345 $\pm$ 443
<b><sup>18</sup>F-FDOPA PET/CT uptake parameters (mean <math>\pm</math> SD)</b>	
SUV mean	8.9 $\pm$ 5.0
SUV max	10.4 $\pm$ 6.1
Metabolic Burden (cm <sup>3</sup> )	260 $\pm$ 375
<b>Histology</b>	
Size (cm) mean $\pm$ SD	4.5 $\pm$ 2.6
Bilateral tumor	2 (5%)
Metastatic tumor	0
Mean PASS score (range)	1 (0-4)
Mean Ki67 (range)	2 (0-6)

**Table 1**



**Figure 1**



**Figure 2**

Patient	Sex	Tumor size (mm)	Secretion phenotype	Lesion SUVmax/Liver SUVmax	Metabolic Burden (cm <sup>3</sup> )	Number of cells analyzed by amperometry	Number of spikes per cell (mean ± SEM)	Charge Q (pC) (mean ± SEM)	Amplitude I <sub>max</sub> (pA) (mean ± SEM)
<b>1</b>	F	80	AD	7.2	650	14	18.4 ± 4.5	1.27 ± 0.10	13.7 ± 0.80
<b>2</b>	M	37	AD	12	84	19	32 ± 6.6	0.90 ± 0.10	21.3 ± 2.16
<b>3</b>	F	50	AD	9.3	220	23	18.6 ± 2.2	0.68 ± 0.05	11.3 ± 0.81
<b>4</b>	M	44	NAD	6.7	378	21	16.3 ± 2.0	0.81 ± 0.10	20.2 ± 2.71
<b>5</b>	M	40	NAD	13.2	278	6	38.5 ± 8.5	0.51 ± 0.12	13.7 ± 2.90
<b>Mean ± SEM</b>		<b>50 ± 7.7</b>		<b>9.6 ± 1.3</b>	<b>322 ± 94</b>	<b>16.6 ± 3.0</b>	<b>24.7 ± 4.4</b>	<b>0.83 ± 0.12</b>	<b>16 ± 2.0</b>

**Table 2**

# **PARTIE III**

## **DISCUSSION**

La médecine nucléaire exerce un rôle prépondérant dans la pratique quotidienne de l'endocrinologie, notamment dans les pathologies surrenaliennes telles que le phéochromocytome (PHEO).

Au travers de notre étude, nous avons cherché à déterminer si la captation d'un radiotracer, la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, pouvait être liée à la sécrétion de catécholamines de ces tumeurs. En effet, d'un point de vue physiopathologique, cette hypothèse est cohérente puisque la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, tout comme la DOPA endogène, s'accumule dans les granules de sécrétion des cellules chromaffines, avant le relargage dans la circulation sanguine via un processus d'exocytose vésiculaire.

Pour ce faire, nous avons d'une part étudié les paramètres de captation de la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA usuels, à savoir les SUVs et leurs ratios par rapport au foie et d'autre part le volume tumoral métabolique total qui est le produit du SUVmoyen de l'ensemble de la lésion par le volume tumoral. Sur les 39 patients étudiés, nous avons pu mettre en évidence une corrélation significative entre le volume tumoral métabolique total et les différents paramètres biologiques, à savoir les taux urinaires de métanéphrine (MN) et normétanéphrine (NM) combinées, les MN et NM urinaires, ainsi que la NM plasmatique et le taux de CGA. Ces corrélations, exceptée celle de la CGA, n'étaient pas retrouvées avec les paramètres SUVs.

Bien que peu d'autres études ne se soient intéressées à ce sujet jusqu'à présent, certaines observations similaires ont été faites par d'autres auteurs dans le passé (1, 2, 3). A l'heure actuelle, il existe encore une source d'incertitude quant au meilleur paramètre prédictif reflétant la captation de la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA à utiliser en pratique clinique. Bien qu'Amodru et coll. aient récemment démontré que le SUVmax du PHEO était corrélé à la concentration de catécholamines circulantes (1), une autre étude menée par Imani et coll. n'a pas trouvé de corrélation statistiquement significative entre le SUVmax et les marqueurs biochimiques correspondants (2).

Ces différences pourraient s'expliquer par le paramètre même du SUVmax, qui est sujet à de nombreuses sources de variabilité qui ne sont pas contrôlées et qui reflète la valeur d'un seul pixel et non d'un volume tumoral comme c'est le cas du volume tumoral métabolique total (4). Jusqu'à présent, le SUVmax était principalement utilisé en TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG pour prédire l'activité proliférative et la malignité de différents types de tumeurs (5, 6, 7), y compris les tumeurs corticosurrenaliennes, dans lesquelles il est fortement corrélé avec le score histopathologique de Weiss (8). Il est également établi que la captation en TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA est corrélée au grade tumoral et à la prolifération dans les gliomes (9). Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre le score histopathologique (PASS) ou l'indice de prolifération ki67 et les paramètres de captation de la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA. Les phéochromocytomes sont cependant des tumeurs très peu prolifératives et il est à noter que notre recueil ne comportait aucun PHEO malin.

Au contraire, notre étude démontre que le volume tumoral métabolique total, qui prend en considération à la fois le SUVmoyen et le volume de la lésion, estime correctement la concentration de catécholamines sécrétées par la tumeur. Au même titre, deux études antérieures ont retrouvé une corrélation positive entre les paramètres biochimiques du carcinome médullaire de la thyroïde ou de tumeurs carcinoïdes (calcitonine et sérotonine respectivement) et le volume tumoral métabolique total en TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA (10, 11).

L'utilisation du volume tumoral métabolique total comme paramètre prédictif de la sécrétion de catécholamines est induite par une corrélation positive entre la taille de la lésion et la concentration de MN et NM circulantes (12). Par conséquent, une tendance à un volume tumoral métabolique total plus faible a été observée dans notre sous-groupe de phéochromocytomes faiblement sécréteurs (défini par une sécrétion à moins de deux fois la limite supérieure de la normale) par rapport au reste des phéochromocytomes. Le volume tumoral métabolique total peut également être utile dans les PHEO déterminés génétiquement puisque nous avons retrouvé dans cette sous-population une corrélation significative entre ce paramètre et le taux de MN et NM combinés.

Afin de caractériser au mieux le profil de captation de la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA en fonction de la sécrétion, nous avons dans la deuxième partie de ce travail étudié la sécrétion de cinq tumeurs à l'échelle unicellulaire en utilisant l'ampérométrie à fibre de carbone. Nous nous sommes intéressés aux différents paramètres mesurables par cette technique, notamment le nombre de pics ampérométriques représentant le nombre d'évènements d'exocytose pour une cellule. Nous avons également étudié la charge Q qui représente l'aire sous le pic et donc le taux de catécholamines libérées lors d'un évènement d'exocytose ainsi que l'amplitude  $I_{\text{max}}$  de chaque pic qui représente le flux de catécholamines libérées par un granule (13). Nos expériences ont permis de montrer pour la première fois qu'il existe une corrélation positive entre le rapport SUVmax PHEO / SUVmax hépatique et le nombre moyen de pics par cellule enregistrés. Au contraire, aucune corrélation n'est observée avec le volume tumoral métabolique total. Une explication plausible serait que plus l'activité d'exocytose du phéochromocytome est élevée, plus celui-ci est susceptible de capter le radiotracer et plus la valeur de SUVmax est élevée. L'absence de corrélation avec le volume tumoral métabolique total n'est pas encore résolue. Une hypothèse pourrait être que le volume tumoral métabolique total reflète l'activité métabolique de la lésion dans son ensemble, ce qui signifie que le résultat obtenu est la somme de cellules peu ou très sécrétantes. A l'inverse, les expériences ampérométriques sont réalisées sur une cellule unique, qu'il s'agisse d'une cellule peu, moyennement ou hautement sécrétante. Cela pourrait être la raison pour laquelle une corrélation positive est plutôt observée avec le SUVmax du PHEO car ce paramètre reflète une zone hautement active de la tumeur où les cellules captent une quantité importante de  $^{18}\text{F}$ -FDOPA.

Notre étude comporte des limites inhérentes évidentes en raison de sa nature rétrospective. Les acquisitions de TEP/TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA au cours de la période d'étude n'ont pas été effectuées selon un protocole strict comme c'est le cas dans les études prospectives et pourraient donc être la source d'un biais de reproductibilité. Afin de limiter ce biais, nous n'avons inclus que des patients ayant des données biologiques et radiologiques bien caractérisées. Enfin, nous avons choisi de n'étudier que des phéochromocytomes sporadiques en analyse ampérométrique car il est bien connu maintenant que certaines formes génétiques, notamment les formes *SDHx*, captent différemment le radiotracer (14). Il sera cependant nécessaire d'effectuer ces analyses sur des tumeurs génétiquement déterminées, afin d'établir s'il existe également une corrélation dans ces sous-types.

En conclusion, ce travail collaboratif nous a permis de démontrer que le volume tumoral

métabolique total déterminé en TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA était un bon outil pour évaluer la sécrétion catécholaminergique des phéochromocytomes. Les analyses ampérométriques suggèrent quant à elles que l'hypercaptation de radiotracteur pourrait être liée à la capacité qu'à la tumeur à relarguer ces hormones par le biais de l'exocytose vésiculaire. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si le SUVmax pourrait être un outil fiable pour prédire le profil de sécrétion de la tumeur, comme le suggèrent les expériences ampérométriques.

## Bibliographie :

1. Amodru V, Guerin C, Delcourt S, Romanet P, Loundou A, Viana B, Brue T, Castinetti F, Sebag F, Pacak K, & Taïeb D. Quantitative 18F-DOPA PET/CT in pheochromocytoma: the relationship between tumor secretion and its biochemical phenotype. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2017 1–5. (doi:10.1007/s00259-017-3833-y)
2. Imani F, Agopian VG, Auerbach MS, Walter MA, Imani F, Benz MR, Dumont RA, Lai CK, Czernin JG, & Yeh MW. 18F-FDOPA PET and PET/CT Accurately Localize Pheochromocytomas. *Journal of Nuclear Medicine* 2009 **50** 513–519. (doi:10.2967/jnumed.108.058396)
3. Fiebrich HB, Brouwers AH, Kerstens MN, Pijl MEJ, Kema IP, Jong JR de, Jager PL, Elsinga PH, Dierckx RAJO, Wal JE van der, Sluiter WJ, Vries EGE de, & Links TP. 6-[F-18]Fluoro-l-Dihydroxyphenylalanine Positron Emission Tomography Is Superior to Conventional Imaging with 123I-Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy, Computer Tomography, and Magnetic Resonance Imaging in Localizing Tumors Causing Catecholamine Excess. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009 **94** 3922–3930. (doi:10.1210/jc.2009-1054)
4. Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OS, & Lammertsma AA. Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 2004 **45** 1519–1527.
5. Humbert AL, Lecoanet G, Moog S, Bouderraoui F, Bresler L, Vignaud JM, Chevalier E, Brunaud L, Klein M, & Cuny T. The computed tomography adrenal wash-out analysis properly classifies cortisol secreting adrenocortical adenomas. *Endocrine* 2018 . (doi:10.1007/s12020-018-1522-7)
6. Guerin C, Pattou F, Brunaud L, Lifante JC, Mirallié E, Haissaguerre M, Huglo D, Olivier P, Houzard C, Ansquer C, Hindié E, Loundou A, Archange C, Tabarin A, Sebag F, Baumstarck K, & Taïeb D. Performance of 18F-FDG PET/CT in the Characterization of Adrenal Masses in Noncancer Patients: A Prospective Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2017 **102** 2465–2472. (doi:10.1210/jc.2017-00254)
7. Groussin L, Bonardel G, Silvéra S, Tissier F, Coste J, Abiven G, Libé R, Bienvenu M, Alberini JL, Salenave S, Bouchard P, Bertherat J, Dousset B, Legmann P, Richard B, Foehrenbach H, Bertagna X, & Tenenbaum F. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for the Diagnosis of Adrenocortical Tumors: A Prospective Study in 77 Operated Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009 **94** 1713–1722. (doi:10.1210/jc.2008-2302)
8. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *The American journal of surgical pathology* 1984 **8** 163–169.
9. Fueger BJ, Czernin J, Cloughesy T, Silverman DH, Geist CL, Walter MA, Schiepers C, Nghiemphu P, Lai A, Phelps ME, & Chen W. Correlation of 6-18F-Fluoro-l-Dopa PET Uptake with Proliferation and Tumor Grade in Newly Diagnosed and Recurrent Gliomas. *Journal of Nuclear Medicine* 2010 **51** 1532–1538. (doi:10.2967/jnumed.110.078592)

10. Fiebrich HB, Jong JR de, Kema IP, Koopmans KP, Sluiter W, Dierckx RAJO, Walenkamp AM, Links TP, Brouwers AH, & Vries EGE de. Total 18F-dopa PET tumour uptake reflects metabolic endocrine tumour activity in patients with a carcinoid tumour. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2011 **38** 1854–1861. (doi:10.1007/s00259-011-1862-5)
11. Verbeek HHG, Plukker JTM, Koopmans KP, Groot JWB de, Hofstra RMW, Muller Kobold AC, Horst-Schrivers ANA van der, Brouwers AH, & Links TP. Clinical relevance of 18F-FDG PET and 18F-DOPA PET in recurrent medullary thyroid carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 2012 **53** 1863–1871. (doi:10.2967/jnumed.112.105940)
12. Haissaguerre M, Courel M, Caron P, Denost S, Dubessy C, Gosse P, Appavoupouille V, Belleannée G, Jullié ML, Montero-Hadjadje M, Yon L, Corcuff JB, Fagour C, Mazerolles C, Wagner T, Nunes ML, Anouar Y, & Tabarin A. Normotensive Incidentally Discovered Pheochromocytomas Display Specific Biochemical, Cellular, and Molecular Characteristics. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013 **98** 4346–4354. (doi:10.1210/jc.2013-1844)
13. Mosharov EV & Sulzer D. Analysis of exocytotic events recorded by amperometry. *Nature Methods* 2005 **2** 651–658. (doi:10.1038/nmeth782)
14. Castinetti F, Kroiss A, Kumar R, Pacak K, & Taieb D. 15 YEARS OF PARAGANGLIOMA: Imaging and imaging-based treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine-Related Cancer* 2015 **22** T135–T145. (doi:10.1530/ERC-15-0175)



## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

**Introduction :** Le phéochromocytome (PHEO) est une tumeur neuroendocrine rare dont l'hypersécrétion de catécholamines peut entraîner une morbidité importante par le biais des complications cardiovasculaires qu'elle engendre. La tomographie par émission de positons couplée au scanner (TEP/TDM) à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA est un examen très sensible pour diagnostiquer ces tumeurs. Cependant son utilité en tant que facteur prédictif de la sécrétion hormonale des PHEO n'a été que très peu étudié.

**Matériels et méthodes :** Nous avons réalisé une étude monocentrique rétrospective incluant 39 patients atteints d'un phéochromocytome confirmé histologiquement. Ces patients ont bénéficié en pré-opératoire d'une évaluation endocrinologique (évaluation clinique et génétique, dosage des métanéphrines (MN) et normétanéphrines (NM) urinaires sur 24 heures et/ou plasmatiques et de la Chromogranine A (CGA)) et d'une TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA avec détermination du SUVmax (*maximal Standardized Uptake Values*), SUVmoyen et des ratios SUVmax PHEO / SUVmax hépatique et SUVmoyen PHEO / SUVmoyen hépatique. Le volume tumoral métabolique total (MB) était déterminé par  $\text{MB} = \text{SUVmoyen} \times \text{volume tumoral}$ . Parallèlement, une analyse fine de l'exocytose en temps réel par ampérométrie à fibre de carbone a été réalisée sur cinq cultures cellulaires de phéochromocytomes humains. Le nombre de pics par cellule représentant le nombre d'évènements d'exocytose a été quantifié.

**Résultats :** Le MB est corrélé aux taux urinaires de MN et NM combinées ( $r=0.75$ ,  $p<0,0001$ ,  $n=33$ ), aux taux de NM urinaires ( $r=0.64$ ,  $p<0.0001$ ,  $n=36$ ) et de MN urinaires ( $r=0.49$ ,  $p=0.002$ ,  $n=35$ ) ainsi qu'aux taux de NM plasmatiques ( $r=0.55$ ,  $p=0.006$ ,  $n=23$ ) et de CGA ( $r=0.61$ ,  $p=0.0005$ ,  $n=28$ ). Les paramètres SUVs (SUVmoyen, SUVmax) sont quant à eux uniquement corrélés avec la CGA ( $r=0.41$ ,  $p=0,02$  et  $r=0.55$ ,  $p=0.0019$  respectivement). La captation de  $^{18}\text{F}$ -FDOPA des phéochromocytomes mutés déterminée par le MB reste corrélée aux taux de MN et NM combinées ( $r=0.86$ ,  $p=0.0012$ ,  $n=10$ ). En analyse ampérométrique, une corrélation positive est observée entre le ratio SUVmax PHEO / SUVmax hépatique et le nombre de pics par cellule obtenu pour chaque tumeur ( $r=1$ ,  $p=0,01$ ).

**Conclusion :** Le MB est un outil important pour la détermination de la sécrétion hormonale des phéochromocytomes en TEP/TDM. L'augmentation de l'activité de l'exocytose au niveau cellulaire semble favoriser la captation de  $^{18}\text{F}$ -FDOPA.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** DOES  $^{18}\text{F}$ -FDOPA POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY PREDICT THE HORMONAL SECRETION OF PHEOCHROMOCYTOMAS ?

---

**THÈSE :** MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2018

---

**MOTS CLEFS :** phéochromocytome -  $^{18}\text{F}$ -FDOPA TEP/TDM – catécholamines - ampérométrie à fibre de carbone.

---

**INTITULÉ ET ADRESSE :**

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex