



**PLACE DE L'IMAGERIE SCINTIGRAPHIQUE DANS
L'EXPLORATION DES TUMEURS NEURO ENDOCRINES :
EXPERIENCE DU SERVICE DE MEDECINE NUCLEAIRE DU
CHU HASSAN II DE FES**

MÉMOIRE Présenté par :

Docteur EL MSELMI SANAE

Né le 27/09/1990 à Fès

**POUR L'OBTENSION DU DIPLÔME DE SPECIALITE EN
MEDECINE**

OPTION : MEDECINE NUCLEAIRE

Sous la direction de :

PR ISMAILI ALAOUI NADIA

Session 2022

Remerciements

NOTRE CHÈRE MAITRE CHEF DE SERVICE LE PROFESSEUR ISMAILI ALAOUI NADIA

« Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et surtout humaines. Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre
profonde gratitude.

Merci professeur pour votre confiance et pour votre humanisme. »

A mes chers Parents

Pakito et Mkita

Aux deux êtres chers qui m'ont prodigué tant d'amour et d'affection ; qui ont fait tant de sacrifices pour mon éducation et mes études ; qui m'ont comblé par leur soutien et leur générosité et qui continuent à m'entourer de leur ample affection.

Que dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie

PLAN

I. Historique :	8
II. Embryologie :	9
III. Epidémiologie :	10
IV. Classifications :	11
V. Syndromes héréditaires génétiques :	14
VI. Généralités cliniques sur les TNE :	17
VII. Diagnostic positif des TNE :	25
VIII. Notion de théranostique :	66
I. MATERIEL ET METHODES :	84
II. RESULTATS :	86
III. DISCUSSION :	93
IV. CONCLUSION :	96
V. ANNEXES :	97
VI. Résumé :	98

A – Introduction :

Les tumeurs neuroendocrines constituent un groupe hétérogène de tumeurs rares caractérisées par leur capacité à sécréter des hormones ou des peptides. On estime leur incidence entre 2 et 5 nouveaux cas par an pour 100 000 personnes avec une prévalence de l'ordre de 35 personnes pour 100 000 selon la SEER database (« Surveillance, Epidemiology, and End Results Program »), la plus importante base de données épidémiologiques dans le domaine oncologique aux Etats Unis (1).

Ces tumeurs dérivent toutes des cellules du système endocrinien et on distingue les tumeurs issues du neuroectoderme représentant 15% des tumeurs neuroendocrines (telles que le carcinome médullaire de la thyroïde, le phéochromocytome ou encore le paragangliome), des tumeurs dérivées de l'endoderme représentant 85% des tumeurs neuroendocrines.

Ces dernières peuvent provenir de l'intestin antérieur (ou foregut) incluant les localisations thymiques, bronchiques, laryngées, gastriques, duodénales et pancréatiques, ou alors de l'intestin moyen (ou midgut) comprenant l'iléon, l'appendice et la jonction iléo-caecale, ou encore de l'intestin postérieur (ou hindgut) pour les localisations coliques ou rectales.

Le but de ce travail est d'évaluer les performances de l'imagerie scintigraphique à travers des cas colligés au service de Médecine Nucléaire du CHU HASSAN II de FES, notamment :

- La scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine (SRS) dans l'exploration des TNE d'origine neuro-endodermique.
- La scintigraphie à la MIBG marquée à l'iode 131 dans l'exploration des TNE d'origine neuro-ectodermique.

B – Rappel :

I. Historique :

La découverte de tumeurs neuroendocrines du système gastro-intestinal et du pancréas a commencé en 1870. C'est le physiologiste allemand HEIDENHEIM qui était le premier à décrire la population des cellules Chromaffines dans l'intestin grêle et suggérer que le tube digestif pourrait avoir une fonction endocrine. (2)

En 1914, le chirurgien français Antonin Gosset et le pathologiste franco-canadien Pierre Masson ont utilisé des techniques d'imprégnation à l'argent et ont démontré les propriétés de coloration à l'argentafine des tumeurs carcinoïdes. Ils ont suggéré que les tumeurs neuroendocrines peuvent provenir des cellules entérochromaffines (EC) (cellules de Kulchitzky) de la muqueuse intestinale (3).

En 1907 Siegfried Oberndorfer a été le premier à introduire le terme de carcinoïde. En 1927, le dermatologue néerlandais Cornelis Postma décrit le premier cas de syndrome carcinoïde chez un homme de 45 ans, qui s'est avéré plus tard souffrir d'une tumeur carcinoïde iléale métastatique.

En 1924, Seale Harris a été le premier à décrire l'hyperinsulinisme endogène/l'insulinome.

En 1942, William Becker et ses collègues ont été les premiers à décrire le syndrome de glucagonome.

Le premier cas de gastrinome a été décrit par Robert Zollinger et Edwin Ellison en 1955.

La première description du syndrome de VIPoma par John Verner et Ashton Morrison date de 1958 d'où le nom de syndrome Verner Morrison.

En 1977, les groupes de Lars-Inge Larsson et Jens Rehfeld, et d'Om Ganda ont

signalé les premiers cas de somatostatine. Et ce n'est qu'en 2013 que Jens Rehfeld et ses collègues ont décrit le syndrome du CCK-oma. (2)

II. Embryologie :

Les TNE proviennent des cellules dérivées de la crête neurale embryonnaire, du neuro ectoderme et de l'endoderme. Le système neuroendocrinien comprend les cellules neuroendocrines des surrénales, des îlots pancréatiques, des parathyroïdes, le l'hypophyse, des cellules C de la thyroïde, ainsi que des cellules neuroendocrines dispersées au long du corps entier (tube digestif, système biliaire, foie, poumon, urètre et cellules de Merckel cutanées). Par conséquent, les TNE peuvent atteindre tous les organes et tissus contenant ces cellules, sachant que dans la majorité des cas c'est l'axe gastro- entéro-pancréatique qui est atteint .(4)

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont des tumeurs développées aux dépens d'une glande endocrine comme le pancréas, les surrénales, la thyroïde, ou de simples populations de cellules endocrines dispersées au sein d'un organe, comme le tube digestif. Les cellules des TNE présentent de nombreuses similarités avec les neurones et les cellules endocrines, non seulement morphologiques, mais aussi dans l'expression de leurs gènes, de leurs protéines et de leurs hormones.

Selon leur origine, les TNE peuvent être classées en 3 groupes en référence à l'intestin embryologique primitif : TNE de l'intestin antérieur ou foregut (larynx, bronches, thymus, œsophage, estomac duodénum, jéjunum proximal et pancréas), de l'intestin moyen ou midgut (jéjunum distal, iléon, appendice, côlon droit), de l'intestin postérieur ou hindgut (côlon transverse, côlon gauche, rectum, pelvis).

III. Epidémiologie :

Les TNE sont responsables d'environ 0,5 % de tous les cancers. L'incidence brute est d'environ 0,2/100 000 par an. L'incidence a progressivement passé de 1,9 à 5,2/100 000 personnes par an au cours des trois dernières décennies. (5)

L'augmentation de l'incidence des TNE est plus rapide que celle des autres tumeurs du même organe. Elle augmente avec l'âge avec un pic entre 50 et 70 ans. L'amélioration du système de classification, des techniques de diagnostic telles que l'augmentation de l'utilisation des techniques d'endoscopie et d'imagerie moléculaire, et l'examen histopathologique de celles-ci sont considérées comme largement responsables de l'augmentation de l'incidence.

En raison de la lente croissance des TNE, leur prévalence augmente en même temps que leur incidence. La prévalence a été estimée à 35/100 000 par an.

La plupart des TNE sont diagnostiquées à un stade avancé. Selon les données SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) sur une étude incluant 19 669 cas de TNE, 59,9 % des TNE survenant dans le tractus gastro-intestinal étaient au stade localisé, suivi par les stades régional (19,9 %) et distant (15,5 %) (6).

Les localisations les plus fréquentes concernent l'appareil digestif (64%) puis les poumons (28%).

Les tumeurs neuroendocrines digestives (TNE) représentent quant à elle 1% de l'ensemble des tumeurs digestives.

Elles proviennent le plus souvent du grêle (29.14%), du rectum (24.88%), du colon (16.65%), du pancréas (11.45%) et de l'appendice (5.7%) et plus rarement de l'estomac de l'œsophage ou encore du foie et de la vésicule biliaire (7-8).

IV. Classifications :

En 2000, l'Organisation mondiale de la santé (OMS ou WHO) a établi une classification des tumeurs gastro-entéro- pancréatique (GEP) qui a remplacé le terme carcinoïde par TNE, et a identifié trois catégories histologiques indépendamment du site d'origine :

- Tumeur neuroendocrine bien différenciée probablement bénigne.
- Tumeur neuroendocrine bien différenciée au comportement incertain.
- Carcinome neuroendocrinien peu différencié à un comportement malin de haut grade (9).

En 2010, une autre classification, a été proposée, basée sur le potentiel de malignité des TNE indépendamment de l'origine, de la taille, de l'aspect anatomique ou de l'étendue de la tumeur (10) :

- Les TNED bien différenciées G1 ont un index de prolifération inférieur à 2 % et un index Ki67 inférieur ou égal à 2 %. Actuellement, le terme de carcinoïde leur est réservé ;
- Les TNED bien différenciées G2 ont un index de prolifération compris entre 2 et 20 % et un index Ki67 compris entre 3 et 20 % ;
- Les carcinomes neuroendocrines G3, qui sont peu différenciés et qui peuvent se caractériser par la présence de petites ou de grandes cellules, ont un index de prolifération et un index Ki67 supérieurs à 20 % ;
- Il existe également des tumeurs mixtes appelées actuellement « adéno-neuroendocrines ».

World Health Organization Classification 2010 for Neuroendocrine Neoplasms

Well differentiated NENs	Ki67index	Mitotic index
Neuroendocrine tumour (NET) G1	≤ 2 %	<2/10 HPF
Neuroendocrine tumour (NET) G2	3-20 %	2-20/10 HPF

Poorly differentiated NENs

Neuroendocrine carcinoma (NEC) G3*	>20 %	>20/10 HPF
------------------------------------	-------	------------

Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC)

*"NET G3" has been used for this category but is not advised since NETs are by definition well differentiated

Tableau I : Classification OMS 2010 des TNE.

En 2017, une nouvelle classification est apparue, elle respecte le cadre général et les principes de la classification OMS 2010 (11). La distinction fondamentale reste entre les tumeurs bien différenciées et les tumeurs peu différenciées. Les critères utilisés restent substantiellement les mêmes (statut de différenciation et capacités prolifératives évaluées par l'index mitotique et l'index Ki-67). La modification principale est l'introduction d'une catégorie supplémentaire de tumeurs bien différenciées, les tumeurs neuroendocrines G3, qui vient s'ajouter aux deux catégories déjà existantes, les tumeurs neuroendocrines G1 et G2.

La définition de cette nouvelle catégorie est simple, au moins en apparence : il s'agit des tumeurs de morphologie encore bien différenciée mais dont les capacités prolifératives sont élevées, correspondant à un grade G3.

World Health Organization Classification 2017 for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms

Well differentiated NENs		Ki67index* 	Mitotic index
Neuroendocrine tumour (NET) G1	<3	%	<2/10 HPF
Neuroendocrine tumour (NET) G2	3-20	%	2-20/10 HPF
Neuroendocrine tumour (NET) G3	>20	%	>20/10 HPF
Poorly differentiated NENs			
Neuroendocrine carcinoma (NEC) G3	>20	%	>20/10 HPF
Small cell type			
Large cell type			
Mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm (MiNEN)			

Tableau II : Classification OMS 2017 des TNE Pancréatiques (11).

Les tumeurs neuroendocrines pulmonaires sont classées en tumeurs carcinoïde typique de bas grade (TC), carcinoïde atypique de grade intermédiaire (CA), carcinome NE à grandes cellules de haut grade et carcinome à petites cellules.

Classification	Grade	Genre	FdR
Carcinoïde typique	Bas Ki 67 ≤ 5%	F>H	
Carcinoïde atypique	Grade Ki 67 5-20%	F>H	
Carcinome neuroendocrine à grande cellule (CNEGC)	Haut	H>F	Tabac
Carcinome bronchique à petite cellules(CBPC)	Haut	H>F	Tabac

Figure 1 : Classification OMS 2017 des TNE pulmonaires.

Les TNE sont également classées selon la topographie de leur origine embryologique dans le tube digestif primitif :

- Les tumeurs de l'intestin antérieur englobent les carcinoïdes du poumon, des bronches, de l'estomac, du duodénum proximal et du pancréas
- Les tumeurs de l'intestin moyen concernent ceux de la seconde portion du duodénum, du jéjunum, de l'iléon et du côlon droit. Elles constituent entre 60 % et 80 % de toutes les tumeurs carcinoïdes, celles de l'appendice et de l'iléon distal principalement, chez l'adulte et chez l'enfant ;
- Les tumeurs de l'intestin postérieur comportent les tumeurs carcinoïdes du côlon transverse et descendant et du rectum.

V. Syndromes héréditaires génétiques :

La plupart des tumeurs neuroendocrines sont sporadiques, une minorité peut se développer dans le cadre de syndromes héréditaires de prédisposition génétique qui sont : les néoplasies endocriniennes multiples de type 1 ou le syndrome de Wermer (NEM1), le syndrome de von Hippel-Lindau, la neurofibromatose de type 1 et la sclérose tubéreuse de Bourneville.

1. Néoplasies endocriniennes multiples de type 1 :

Les néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (NEM1) ou syndrome de Wermer est définie par l'atteinte tumorale chez le même sujet d'au moins deux glandes endocrines affectant l'antéhypophysaire, les parathyroïdes et le tissu endocrine entéro-pancréatique (12). D'autres atteintes endocrines ou non peuvent être retrouvées (tumeurs des corticosurrénales, carcinoïdes des bronches, du tube gastro-intestinal et du thymus, des lipomes, des angio fibromes et des

collagénomes). Il s'agit d'une pathologie héréditaire autosomique dominante liée à la mutation du gène NEM1 codant pour la ménine et situé sur le chromosome 11q13.

Le diagnostic des TNE est plus précoce chez les patients porteurs de NEM1 que chez les patients non mutés (13). Les insulinomes et les gastrinomes surviennent le plus souvent avant l'âge de 40 ans chez les patients NEM1 alors que les cas sporadiques sont plutôt observés chez des patients âgés de plus de 40 ans. Les lésions sont le plus souvent multiples. Cette donnée est à prendre en compte pour la prise en charge chirurgicale car la morbidité du geste est potentiellement plus importante.

2. Maladie de von Hippel-Lindau :

La maladie de Von Hippel-Lindau (VHL) est une maladie héréditaire causée par des mutations génétiques du gène de la LHV situé sur le chromosome 3, c'est un gène suppresseur impliqué dans le règlement de croissance des cellules et la dégradation du facteur hypoxie-inductible. La mutation de ce gène entraîne la division cellulaire de cellules anormales et la formation de tumeur. Elle est transmise de génération en génération dans un système autosomique dominant avec une pénétrance presque complète (14). La maladie de VHL est caractérisée par la présence de tumeurs bénignes et malignes affectant le système nerveux central, les reins, les surrénales, le pancréas, et les organes reproducteurs. Les manifestations courantes comprennent les hémangioblastomes du cerveau, de la moelle épinière et de la rétine, le phéochromocytome et le paragangliome, le carcinome des cellules rénales, les kystes du pancréas, les tumeurs neuroendocrines et les tumeurs du sac endolymphatique. Le diagnostic de LHV est posé en cas de suspicion clinique et confirmé par des tests moléculaires (15). Environ 35 à 70 % des patients atteints de LHV présentent une atteinte pancréatique, sous forme de kystes pancréatiques,

cystadenomes, et de TNE pancréatiques. Les tumeurs neuroendocrines peuvent devenir malignes et métastatiques chez 8 % des patients (14).

3. La neurofibromatose de type 1 :

La neurofibromatose de type 1 (NF1), précédemment connue sous le nom de maladie de Recklinghausen, est une maladie neurogénétique courante qui affecte le système nerveux central et périphérique et s'associe parfois à d'autres atteintes dermatologiques, cardiovasculaire, gastro-intestinales et orthopédiques sont souvent signalées (16). Elle est secondaire à la mutation germinale du gène suppresseur de tumeur NF1, situé sur le chromosome 17. Le gène NF1 code la neurofibromine, une protéine cytoplasmique qui joue un rôle fondamental dans la régulation négative de la voie de prolifération cellulaire des protéines Ras (17), qui représente une famille de protéines avec un rôle de proto-oncogène. Les patients atteints de NF1 sont plus à risque de développer diverses tumeurs, telles que les neurofibromes, les neurofibrosarcomes, les tumeurs stromales et les tumeurs neuroendocrines.

4. La sclérose tubéreuse de bourneville :

La sclérose tubéreuse de Bourneville est une maladie génétique multi-systémique se traduisant par la présence de tumeurs bénignes ou d'hamartomes pouvant atteindre plusieurs organes principalement le cerveau, la peau, les reins, les poumons, le cœur et la rétine.

Elle est autosomique dominante avec une prédominance des cas sporadiques. Deux gènes majeurs ont été identifiés : TSC1 et TSC2, localisés respectivement sur le chromosome 9 et 16 et codant pour deux protéines distinctes : l'hamartine et la tubérine qui ont un rôle antioncogène grâce à leurs actions complémentaires et

interactives (18). Cette dérégulation du complexe TSC1/TSC2 aboutit à une croissance cellulaire incontrôlée et la formation de ces tumeurs.

VI. Généralités cliniques sur les TNE :

Une grande proportion des TNE est non fonctionnelle et diagnostiquée fortuitement lors d'une procédure médicale pour autres causes. La majorité de ces tumeurs est découverte à un stade avancé et sont, dans une grande proportion soit métastatiques, soit non résécables au moment du diagnostic. Les symptômes cliniques des tumeurs fonctionnelles surgissent généralement après la survenue de métastases hépatiques. Les signes révélateurs des tumeurs fonctionnelles sont très variés selon leurs types histologiques, comme le syndrome carcinoïde, une hypoglycémie, une diarrhée isolée, le syndrome de Zollinger–Ellison, les symptômes de Verner–Morisson et la triade de Menard.

Les TNE carcinoïdes se développent au niveau des poumons, des bronches, du thymus, de l'intestin grêle, de l'appendice ou du rectum. Les TNE peuvent également se développer au niveau des glandes parathyroïdes, des surrénales, de l'hypophyse et la thyroïde et très rarement au niveau des ovaires, du col de l'utérus, des testicules, de la rate et du sein.

1. Les TNE gastro entero pancréatiques GEP :

Les TNE GEP touchent l'estomac, le pancréas et l'intestin. Elles sont souvent découvertes à l'âge de 50–60 ans, et sont difficiles à diagnostiquer, en particulier si elles sont asymptomatiques. La résection chirurgicale est réalisée en première intention, même dans les formes métastatiques. L'imagerie est importante pour l'évaluation de la maladie au moment du diagnostic et pendant le suivi (19). On

distingue les tumeurs carcinoïdes de la lumière tractus gastro-intestinal et pancréatique (9).

1.1. Les TNE de l'intestin grêle :

Les tumeurs neuroendocriniennes de l'intestin grêle sont de plus en plus fréquentes et sont désormais les tumeurs malignes primaires les plus courantes du grêle. La présentation clinique aspécifique et la croissance lente de ces tumeurs entraînent souvent un retard de diagnostic, souvent au stade de métastases (20). Les signes d'appel les plus fréquents sont le syndrome occlusif, les saignements et le syndrome carcinoïde qui se caractérise par une diarrhée motrice, un Flush (érythème paroxystique vasomoteur), un bronchospasme, une hypotension artérielle et une insuffisance cardiaque droite, en rapport avec l'hypersécrétion de sérotonine.

1.2. Les TNE appendiculaires :

Le diagnostic de ces tumeurs est généralement établi le plus souvent en postopératoire par l'étude anatomopathologique de la pièce d'appendicectomie. La majorité de ces tumeurs sont bénignes. Le syndrome carcinoïde est rare (1%).

1.3. Les TNE gastriques :

Contrairement aux autres TNE gastro-intestinaux, qui peuvent provoquer un syndrome carcinoïde, les TNE gastriques sont généralement non fonctionnelles. Elles sont diagnostiquées fortuitement ou devant le bilan de douleurs abdominales non spécifiques, d'une anémie, ou une hémorragie digestive haute (21). Les TNE gastrique de type II peuvent se manifester par le syndrome de Zollinger Ellisson qui se caractérise par des douleurs abdominales secondaires à des ulcères gastroduodénaux et une diarrhée sécrétoire due à la sécrétion excessive de la gastrine. Les TNE gastrique de type III présente le plus souvent une atteinte ganglionnaire et ou

métastatique au moment du diagnostic. Elles s'associent à syndrome carcinoïde atypique caractérisé par une éruption prurigineuse et des bouffées vasomotrices plus intenses secondaire à l'hypersécrétion de l'histamine et/ou des 5-hydroxytryptophane.

1.4. Les TNE colorectales :

Ces tumeurs rares sont associées à un traitement médical plus agressif et un pronostic moins bon que les adénocarcinomes. Ils sont sous-classifiés en deux types pathologiques : les carcinomes à petites cellules et les Carcinomes modérément différenciés.

1.5. Les TNE pancréatiques TNEP :

Ces tumeurs se développent à partir des cellules des îlots pancréatiques qui peuvent être responsable de production hormonale diverses. On distingue les TNEP non fonctionnelles et fonctionnelles qui sont associées à une variété de syndromes cliniques

1.5.1. les TNEP non fonctionnelles :

Ces tumeurs sont souvent découvertes fortuitement ou à l'occasion de symptômes liés à la masse tumorale, à l'invasion des structures adjacentes ou à des métastases le plus hépatiques. Ces symptômes peuvent inclure des douleurs abdominales, un amaigrissement, une anorexie, des nausées, ou un ictère (22).

1.5.2. Les TNEP fonctionnelles :

1.5.2.1. Les insulinomes :

Les insulinomes sont les TNEP-F les plus fréquentes, avec une incidence de 0,1 à 0,3 / million/ an (23). Les insulinomes sécrètent de l'insuline, leur syndrome

clinique est dû à l'hypoglycémie qui provoque des symptômes neuroglycopéniques et des symptômes neurovégétatifs. La neuroglycopénie comprend les manifestations psychiatriques et neurologiques de l'hypoglycémie, notamment la confusion, les troubles visuels, l'amnésie, le coma, l'altération de la conscience, les changements de comportement, les maux de tête et les convulsions. Les symptômes neurovégétatifs comprennent une transpiration, faiblesse musculaire, palpitations, tremblements, paresthésies et faim.

L'insulinome doit être suspecté chez tout patient présentant la triade de Whipple décrite classiquement : symptômes neuroglycopéniques et neurovégétatifs d'hypoglycémie, hypoglycémie documentée et réversibilité des symptômes par l'administration de glucose exogène. Le gold standard pour établir le diagnostic d'un insulinome est l'épreuve de jeûne de 72 heures (24).

Le diagnostic d'insulinome est établi de manière absolue à l'aide des 6 critères suivants :

1. Taux de glucose sanguin inférieur à 2,5 mmol/L (45 mg/dL).
2. L'insuline concomitante à des taux supérieurs à 6 mU/mL.
3. Taux de proinsuline supérieur à 5 pmol/L.
4. Taux de peptide C supérieur à 200 pmol/L.
5. Taux de bêta -hydroxybutyrate inférieur à 2,7 mmol/L.
6. Absence de sulfonylurées (métabolites) dans le plasma ou l'urine (25).

1.5.2.2. Les gastrinomes :

Les gastrinomes sont les TNEP les plus fréquents après les insulinomes, Ils surviennent principalement chez les hommes âgés. Le tableau clinique comprend :

des douleurs abdominales le plus souvent à type de brûlure épigastrique, des diarrhées chroniques, parfois abondante et sévère, associée à des nausées, vomissements et souvent le syndrome Zollinger–Ellison ou ulcère gastro–duodéal sévère secondairement à la sécrétion de la gastrine responsable d'une hypersécrétion d'acide gastrique (26). Le diagnostic de gastrinome repose sur la constatation d'une hypergastrinémie supérieure à 1000 pg/ml associée à une hyperchlorhydrie ou un pH gastrique acide (< 2).

1.5.2.3. Les Vipomes :

Le VIPome ou syndrome de Verner Morrison est une tumeur neuroendocrine rare, issue des îlots β pancréatiques qui sécrète l'hormone vasoactive intestinale polypeptide (VIP), à l'origine d'une achlorhydrie gastrique et de diarrhées hydriques profuses entraînant une hypokaliémie. Le diagnostic est posé à partir d'une analyse anatomopathologique de la tumeur et du dosage du VIP sanguin.

1.5.2.4. Les glucagonomes :

Les glucagonomes sont des tumeurs pancréatiques extrêmement rares responsables de l'hypersécrétion de l'hormone du glucagon. Le syndrome de glucagonome est un syndrome paranéoplasique caractérisé par un diabète, une dermatite (érythème migrateur nécrolytique), une thrombose veineuse profonde et une dépression. L'augmentation du glucagon provoque des symptômes systémiques, tels que la perte de poids, diarrhée, stomatite angulaire, chéilite, diabète sucré, thromboses veineuses profondes, anémie normochrome normocytaire et troubles neuropsychiatriques (27).

1.5.2.5. Le somatostatinome :

Les somatostatinomes sont les TNE fonctionnelles les moins fréquentes, principalement localisés dans le pancréas et le duodénum (28). La somatostatine est une hormone inhibitrice qui supprime les fonctions pancréatique, biliaire, gastrique et les sécrétions intestinales ainsi que la contractilité de la vésicule biliaire. La triade de la lithiase vésiculaire, de l'hyperglycémie et de la stéatorrhée caractérise le syndrome de somatostatinome. Un taux élevé de somatostatine (supérieur à 10 ng/ml) confirme le diagnostic.

2. Les TNE Pulmonaires :

Il semblerait que les TNE pulmonaires proviennent des cellules entéro chromaffines ou de Kulchitsky situées dans la muqueuse bronchique, d'autres versions suggèrent une origine indifférenciée des cellules souches bronchiques. Les tumeurs neuroendocrines pulmonaires comprennent un spectre de tumeurs allant du carcinoïde typique de bas grade (TC), du carcinoïde atypique de grade intermédiaire (CA) au carcinome NE à grandes cellules de haut grade et au carcinome à petites cellules (29) (figure 1). Les carcinoïdes bronchiques représentent 2 à 5 % de toutes les tumeurs pulmonaires (30). Environ la moitié des patients atteints de TC et de CA sont asymptomatique au moment du diagnostic. Les patients présentent généralement une dyspnée, une hémoptysie, une toux ou une pneumonie post-obstructive. Les tumeurs carcinoïdes périphériques sont le plus souvent découvertes de manière fortuite. Les syndromes paranéoplasiques les plus courants comprennent le syndrome carcinoïde et le syndrome de cushing.

3. les TNE du tractus génito-urinaire :

Ces tumeurs sont relativement rares et siègent principalement au niveau des reins et de la vessie. Elles se manifestent souvent par des douleurs abdominales, une augmentation du volume abdominal, un amaigrissement et une hématurie. Elles sont plus fréquentes chez la femme que chez l'homme. Chez la femme, les localisations les plus fréquentes sont le col de l'utérus et les ovaires. Chez l'homme, la prostate est le site le plus fréquent.

4. TNE thymique

Les tumeurs du thymus croissent à partir des cellules épithéliales du thymus (thymome, carcinome thymique), des lymphocytes (lymphome), des cellules de Kulchitsky (TNE) ou de tissu gras thymique (thymolipome).

5. Cancer médullaire de la thyroïde (CMT)

Le CMT dérive des cellules parafolliculaires C de la thyroïde. La majorité de ces tumeurs sont sporadiques, mais elles peuvent également être associées à des NEM 2 et au CMT familial. Le pronostic est lié à la taille de la tumeur, l'invasion, le grade et le stade. Au stade initial, des métastases des ganglions lymphatiques cervicaux sont souvent présentes et des métastases à distance peuvent également être présentes. Le CMT est traité chirurgicalement, actuellement le seul traitement curatif.

6. Carcinome à cellules de Merkel (MCC)

Le MCC est une tumeur maligne rare de la peau, très agressive qui touche principalement les zones exposées au soleil. Il se développe à partir de cellules neuroendocrines de la couche basale de l'épiderme. Jusqu'à` 50 % des MCC présentent des métastases ganglionnaires au diagnostic ou les développent lors du suivi. Le traitement de la MCC consiste en une résection chirurgicale à des fins de guérison ou de contrôle régional.

7. Phéochromocytome et paragangliome (PGL)

Ces tumeurs ont comme origine les cellules chromaffines (31). Ces cellules sont présentes dans la glande médullosurrénale et dans le système nerveux sympathique. Elles synthétisent et sécrètent les catécholamines (adrénaline et noradrénaline), des neuropeptides et des granines. Lorsque la tumeur est localisée dans la médullosurrénale il s'agit d'un phéochromocytome, pour toutes les autres localisations il s'agit de paragangliome. Ces lésions sont le plus souvent sporadiques, mais peuvent être héréditaires. La différenciation entre les paragangliomes bénins et malins ne peut pas être faite histologiquement, la présence de métastases permet de confirmer la malignité. Les PGL de la tête et du cou sont plus souvent d'origine parasympathique et ne produisent pas de catécholamines.

7.1. PGL Tête et cou

Les PGL de la tête et du cou sont des tumeurs rares, provenant en majorité du système nerveux parasympathique. Ils peuvent être classés en fonction de leur site d'origine, les plus courants étant le corps carotidien, le glomus tympanique et le glomus jugulaire et, moins fréquemment, le vagal et d'autres sites de la tête et du cou. Ils sont généralement à croissance lente, non hormono sécrétants et bénins. 10 à 50 % des cas sont familiaux et associés à des mutations SDHx ou VHL. L'imagerie est essentielle pour la stadification en raison de l'incidence élevée de la maladie multifocale.

7.2. PGL hors tête et cou :

Un certain nombre de syndromes familiaux sont associés aux PGL et il est de plus en plus reconnu que ces différents génotypes sont associés à une incidence plus élevée de malignité et de maladies extra-surrénales. Les principaux syndromes

familiaux comprennent les mutations MEN2, VHL, la neurofibromatose 1 (NF1) et SDHx.

VII. Diagnostic positif des TNE :

Le diagnostic positif des TNE est multidisciplinaire. Il se base sur des critères de symptômes cliniques, de tests hormonaux, d'explorations endoscopiques, d'imagerie médicale radiologique et métabolique et, enfin, histologiques.

Le bilan biologique initial des TNE doit comprendre au minimum le dosage de la chromogranine A circulante ainsi que d'autres marqueurs spécifiques pour évaluer leurs fonctionnalités :

1. Le diagnostic biologique des TNE :

1.1. La chromogranine A (CgA)

La CgA est une glycoprotéine hydrosoluble présente dans les granules chromaffines des cellules neuroendocrines. Elle est exprimée au niveau de l'hypophyse (à l'exception des cellules sécrétant la prolactine), la thyroïde et les parathyroïdes, les cellules du tractus digestif, le pancréas, les surrénales et les paraganglions, les seins et la prostate. La mesure de son taux sanguin aide au diagnostic des TNE aussi bien fonctionnelles que non fonctionnelles avec une excellente spécificité (84 à 98 %) bien que sa sensibilité diagnostique ne soit satisfaisante que pour les formes métastatiques (70–100%), en comparaison aux formes localisées (10–50%) (32,33).

Il existe de nombreuses causes de faux positifs, dont toutes les situations d'hyper-gastrinémie (inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), atrophie fundique, infection à H. pylori) et l'insuffisance rénale sévère. Il est conseillé de considérer une élévation de la chromogranine A uniquement en cas de gastrinémie normale. Les IPP

doivent être interrompus au moins 7 jours (préférentiellement 14 jours) avant de doser la chromogranine A, sauf chez les patients ayant un SZE chez qui les IPP ne doivent pas être arrêtés (33).

1.2. Le 5-HIAA (Acide 5-hydroxyindolacétique) :

La sérotonine (5-hydroxytryptophane) est synthétisée par les cellules entéro-chromaffines dans le tractus gastro-intestinal, puis métabolisée et excrétée dans l'urine sous forme de 5-HIAA. La sécrétion de sérotonine est la cause principale du syndrome carcinoïde. La sensibilité et la spécificité globales de 5-HIAA urinaire en présence du syndrome carcinoïde sont de l'ordre de 70% et 90%, respectivement (33). Les TNE de l'intestin moyen sont les plus susceptibles de générer le syndrome carcinoïde avec une élévation du taux de U-5-HIAA, ce qui atteste d'une spécificité élevée (100 %) dans ce contexte (34). Le taux de U-5-HIAA peut également dépendre du volume de la tumeur et peut être normal chez les patients atteints de tumeurs non métastatiques. Son dosage devrait être réalisé sur des urines collectées pendant 24-48 heures, après un régime pauvre en tryptophane et excluant les compléments nutritionnels (33).

1.3. Les dosages spécifiques :

Les dosages sériques de l'insuline, du C-peptide (proinsuline), de la gastrine, du peptide intestinal vasoactif (VIP), du glucagon, de la somatostatine devraient être utiles pour le diagnostic des TNE duodéno-pancréatiques, en tenant compte de l'état de fonctionnement de la tumeur, des symptômes cliniques et des données histologiques (35).

D'autres dosages spécifiques peuvent être orientés par la symptomatologie et la localisation notamment le dosage de la methanéphrine urinaire pour le diagnostic

Place de l'imagerie scintigraphique dans l'exploration des tumeurs neuro endocrines

des paraganliomes et les phéochromocytomes, la calcitonine pour le diagnostic du cancer médullaire de la thyroïde. D'autres substances trouvent leur intérêt dans le suivi de TNE dérivées de l'intestin primitif antérieur (larynx, trachée, thymus) telle la sous-unité alpha de la BHCG.

2. Imagerie conventionnelle des TNE :

Les techniques d'imagerie conventionnelle peuvent être utilisées pour localiser la tumeur primitive et pour sa stadification. Le choix de la modalité optimale dépend de l'indication, selon que l'on cherche à détecter une tumeur fonctionnelle devant un syndrome fonctionnel ou une tumeur non fonctionnelle devant des symptômes non spécifiques ou bien à faire le bilan d'extension d'une tumeur connue.

2.1. Tomodensitométrie :

La TDM avec injection de produit de contraste et acquisitions au temps artériel (30 secondes) puis au temps veineux portal (70–90 secondes) et au temps tardif (≥ 5 min) est indiquée dans le diagnostic et le bilan initial des TNE digestives car certaines tumeurs fortement vascularisées ne sont visibles que dans l'une de ces phases (36, 37). Les TNE digestives se présentent sous la forme d'une tumeur de petite taille hypervascularisée bien visible au temps artériel, avec lavage souvent rapide du produit de contraste et un aspect hypodense au temps tardif ou parfois sous forme d'un nodule ou un épaissement pariétal (38) (figure2). Le taux de détection des TNE GEP au scanner peut atteindre 94% si protocole multi phase (39).

Les TNE pulmonaires se présentent sous forme de nodules sphériques ou ovoïdes bien limités plutôt solides, de localisation endo bronchique pour les TNE bronchique associés à un syndrome d'obstruction bronchique ou un nodule périphérique isolé (40) (figure 3 et 4).

Les TNE pancréatiques présentent un aspect scanographique varié selon le type histologique. L'insulinome se présente sous forme d'une petite tumeur bien limitée hypervasculaire sans washout ou avec prise de contraste annulaire. Le gastrinome présente un rehaussement tardif. Les TNE pancréatiques non sécrétantes apparaissent sous forme d'une grosse tumeur hétérogène parfois nécrotique. (Figure 5,6,7)

Le scanner abdominal et pelvien est l'imagerie de choix pour le diagnostic des phéochromocytomes et paragangliomes (41). Sans et avec injection de produit de contraste, il est le plus souvent utilisé pour la localisation initiale d'un phéochromocytome surrénalien ou éventuellement d'un paragangliome abdominal. Ses limites de détection sont de 0.5 à 1.0 cm pour les tumeurs limitées à la surrénale (pour une sensibilité de 85 à 98%) ou 1.0 à 2.0 cm pour les tumeurs extra-surréaliennes (sensibilité de 77–90%) (48). En cas de chirurgie préalable (recherche de récurrence), la sensibilité est réduite. L'aspect typique est celui d'une lésion sphérique ou ovoïde, bien délimitée, tissulaire, avec une certaine hétérogénéité, des zones nécrotiques et des calcifications. L'injection de produit de contraste aide à la caractérisation de la lésion. (Figure8)

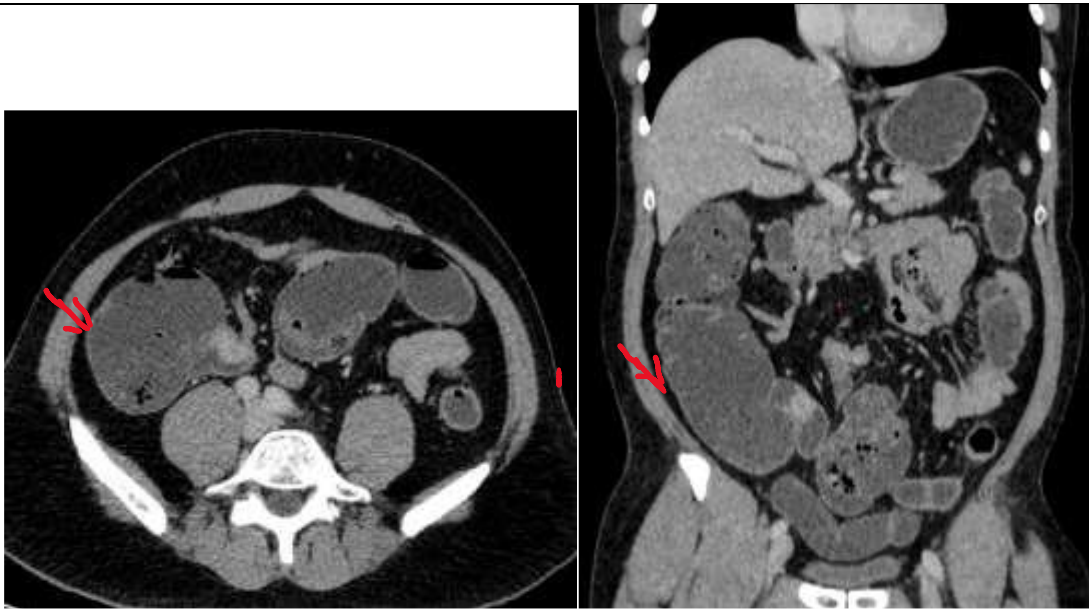


Figure 2 : scanner abdominal injecté en coupe transverse et frontale montrant une tumeur hyper vasculaire de la dernière anse iléale évoquant une TNE iléale.

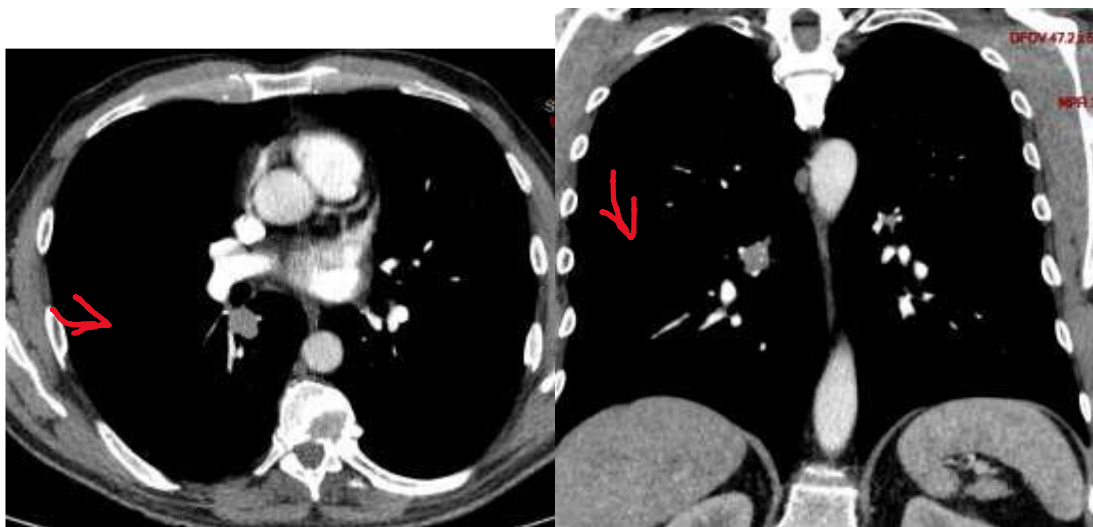


Figure 3 : scanner thoracique injecté en coupe transverse et frontale montrant une tumeur endo bronchique proximale (carcinoïde typique)

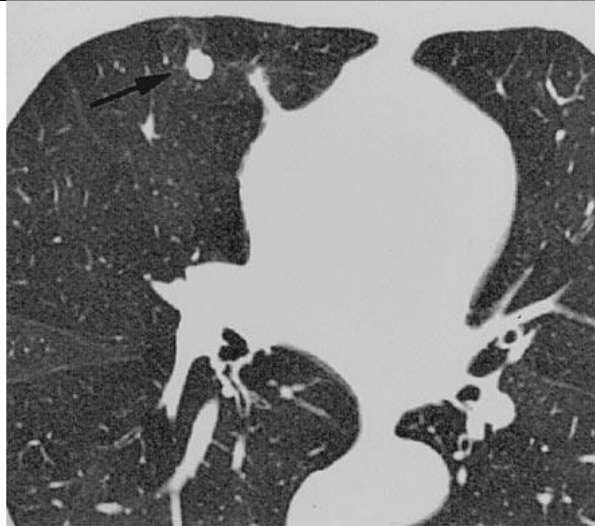


Figure 4 : scanner thoracique en coupe transverse, fenêtre pulmonaire montrant un petit nodule isolé bien limité périphérique (<5 mm) du lobe moyen (carcinoïde typique)

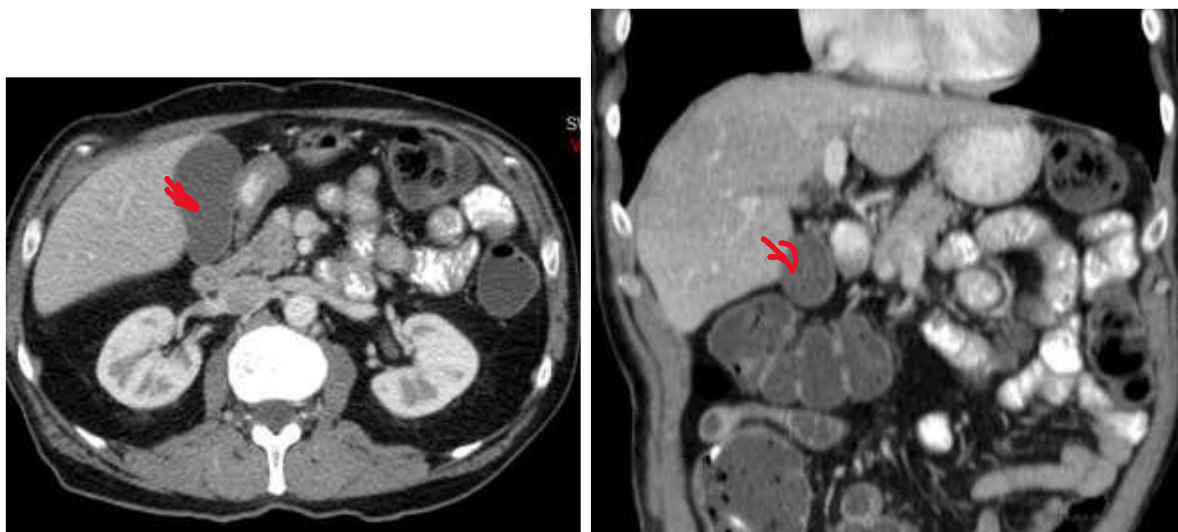


Figure 5 : scanner abdominal injecté en coupe transverse et frontale montrant une tumeur du corps du pancréas hypervasculaire (insulinome)

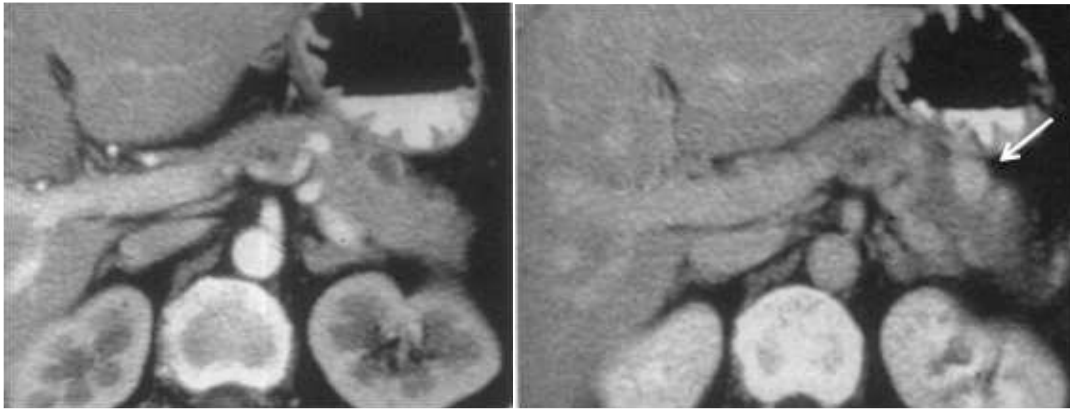


Figure 6 : coupe scannographique transverse passant au temps artériel (à gauche) et veineux (à droite) montrant une tumeur pancréatique à rehaussement tardif (gastrinome)



Figure 7 : scanner abdominal injecté en coupe transverse montrant une grosse tumeur pancréatique hypervasculaire en périphérique (TNE pancréatique non fonctionnelle).

2.2. Imagerie par résonance magnétique :

L'IRM avec injection de gadolinium et séquences de diffusion est plus sensible que la TDM pour la détection des métastases hépatiques et osseuses des TNE (42, 43).

Une IRM abdominopelvienne est recommandée en association à une TDM thoraco-abdominopelvienne afin de réaliser une recherche exhaustive de métastases. Si les métastases hépatiques ne peuvent être visualisées qu'en IRM, alors elle peut être utilisée comme principale modalité de suivi (37).

L'IRM cérébrale est recommandée en présence de symptômes évocateurs de métastases cérébrales, qui sont néanmoins rares dans les TNE, même en cas de CNE (4% des patients) (44). Bien que recommandée, la réalisation systématique d'une IRM cérébrale dans le bilan initial des CNE métastatiques n'est pas consensuelle (45).

Une IRM rachidienne ou corps-entier peut être réalisée chez les patients ayant des métastases hépatiques, afin d'identifier d'autres localisations métastatiques (en particulier osseuses ou péritonéales) (46). Sa principale limite est son accessibilité réduite. Ses performances diagnostiques semblent similaires à celles de la tomographie par émission de positons (TEP) au Ga-DOTA (respectivement 91% vs. 92%) mais pourraient être supérieures concernant les métastases hépatiques (respectivement 99% vs. 92%) et les métastases osseuses (respectivement 96% vs. 82%) (47).

L'IRM en signal T2 avec injection de gadolinium, qui associe une sensibilité (93–100% pour les tumeurs surrenaliennes, 90% pour les tumeurs extra-surrenaliennes) et une spécificité (70–80%) proches de celles du scanner, est préférable pour la

localisation de tumeurs extra-surréaliennes, chez la femme enceinte et chez l'enfant, ou en cas d'allergie au produit de contraste.

3. Echo endoscopie :

L'écho endoscopie est l'examen de référence pour les tumeurs non détectables par scanner/IRM. Elle est indiquée en cas de syndrome sécrétoire (mis en évidence par la clinique et la biologie) évoquant une TNE duodéno-pancréatique fonctionnelle, avec une imagerie morphologique normale ; Sa sensibilité pour la détection des TNE pancréatiques fonctionnelles notamment les insulinomes est de 89 %, mais dépend aussi de la localisation (la tête : 92 % ; queue 40%) (50), Sa performance est moins bonne pour les localisations duodénales (51).

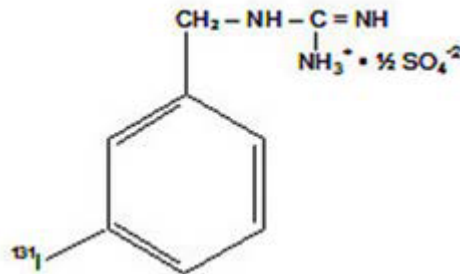
4. Imagerie fonctionnelle des TNE :

4.1. La scintigraphie à la méta iodo benzyl guanidine marquée à l'iode 123 ou à l'iode 131 :

4.1.1. Radiopharmaceutique :

En 1979, l'équipe d'Ann Arbor a développé un analogue de la noradrénaline la métaiodobenzylguanidine (MIBG) qui possède une grande affinité pour le système transporteur de la norépinéphrine : l'Uptake1 et le VMAT1. Elle va donc s'accumuler dans les cellules exprimant ces transporteurs ce qui en fait un traceur de choix pour l'exploration de tumeurs neuroendocrines comme les paragangliomes et les phéochromocytomes. La MIBG a une faible activité spécifique est bien adaptée pour le diagnostic. En effet, des quantités importantes de MIBG sont stockées dans les granules entraînant une radioactivité suffisante pour l'imagerie. L'intensité de la rétention de cette MIBG est directement sous la dépendance de la quantité de

granules, donc de l'intensité d'expression de VMAT1 (52). La MIBG peut être marquée avec de l'iode 123 ou de l'iode 131, marquage par échange isotopique.



Formule chimique de la MIBG

- MIBG Iode 123 :

L'isotope utilisé est l'iode 123 qui émet un rayonnement gamma de 159 keV avec une demi-vie physique de 13,2 heures. La MIBG [123I] est administrée par voie intra-veineuse lente (durée de l'injection au moins 5 minutes), avec rinçage éventuel avec sérum glucosé. Les activités administrées varient entre 80 à 300 en MBq (2 à 10 mCi).

- MIBG Iode 131 :

L'iode 131 est un émetteur de rayonnement gamma 364 keV et Beta 606 keV avec une demi-vie physique de 8 jours. La MIBG [131I] est administrée par voie intra-veineuse lente (durée de l'injection au moins 5 minutes), avec rinçage éventuel avec sérum glucosé. L'activité administrée est de 37 MBq (1 mCi).

4.1.2.Modalités d'examen :

L'examen nécessite une protection du tissu thyroïdien par l'ingestion d'iodure ou du perchlorate de potassium (habituellement on administre du Lugol 2 jours avant

et poursuivi 3 à 7 jours après l'injection du radiopharmaceutique selon l'isotope iode 123 ou iode 131). L'éviction de certains traitements sources d'interactions médicamenteuses est également recommandée dans la mesure du possible (antidépresseurs tricycliques, certains antihypertenseurs comme le labétolol et les inhibiteurs calciques, certains neuroleptiques et la plupart des traitements sympathomimétiques) (Annexe 1).

Après préparation digestive et hyperhydratation, les acquisitions sont réalisées 24 heures après l'injection, sur une gamma camera double tête avec des collimateurs de moyenne énergie pour l'iode 123, et de haute énergie pour l'iode 131. L'acquisition comprend un balayage du corps et des acquisitions statiques. Une tomoscintigraphie couplée à un scanner, ou TEMP-TDM est souvent associée (56).

4.1.3. Répartition physiologique du radiotracer

On observe physiologiquement une fixation du radiotracer au niveau des glandes salivaires, de la thyroïde, du myocarde, des bases pulmonaires, de la vessie, parfois le foie, la rate et le colon. On peut également observer une fixation discrète au niveau des surrénales avec la MIBG marquée à l'iode 123. L'élimination du produit se fait dans les urines.



Balayage du corps entier montrant la répartition physiologique de la MIBG.

4.1.4. Dosimétrie :

Pour une activité injectée de 240 MBq de la MIBG I123 chez un adulte, on retiendra une dose efficace corps entier de 4 mSv. Les doses absorbées aux organes cibles sont de 10 mGy pour les surrénales, 16 mGy pour la vessie et 140 mGy pour la thyroïde en l'absence de protection par du Lugol, ramenée à 3 mGy si la protection a été correctement réalisée.

4.1.5. Performances et indications de l'examen :

La scintigraphie à la MIBG possède une bien meilleure spécificité (95-100%) (53). Elle permet de confirmer la nature des lésions détectées par les examens précédents morphologiques et confirmer ainsi le diagnostic de phéochromocytome et de paragangliome.

Si la scintigraphie à la MIBG est un traceur de choix pour l'exploration des paragangliomes et des phéochromocytomes, elle ne trouve qu'une place toute relative dans la prise en charge des TNE GEP (54, 55). Sa sensibilité de détection de 50% pour les TNE digestives est bien inférieure à celle de la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine. Cet examen reste toutefois utile chez les patients pour qui un traitement palliatif à la MIBG marquée par de l'Iode 131 est envisagé (56,57,58).

4.2. La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine :

La somatostatine est un neuropeptide cyclique présent dans les cellules neuroendocrines, à forte densité dans le cerveau, dans le pancréas endocrinien et le tractus gastro-intestinal. La plupart des TNE digestives présentent une surexpression des récepteurs de la somatostatine. Il existe cinq sous-types différents de récepteurs, nommés sst1, sst2, sst3, sst4 et sst5. Le sous-type sst2 est surexprimé dans près de 80% des cas et joue un rôle majeur dans la prise en charge actuelle des TNE digestives. Il est la cible principale de l'imagerie fonctionnelle des récepteurs de la somatostatine (scintigraphie et imagerie TEP) et joue une place prépondérante dans de deux grandes classes thérapeutiques : les analogues de la somatostatine et la radiothérapie interne vectorisée. (59)

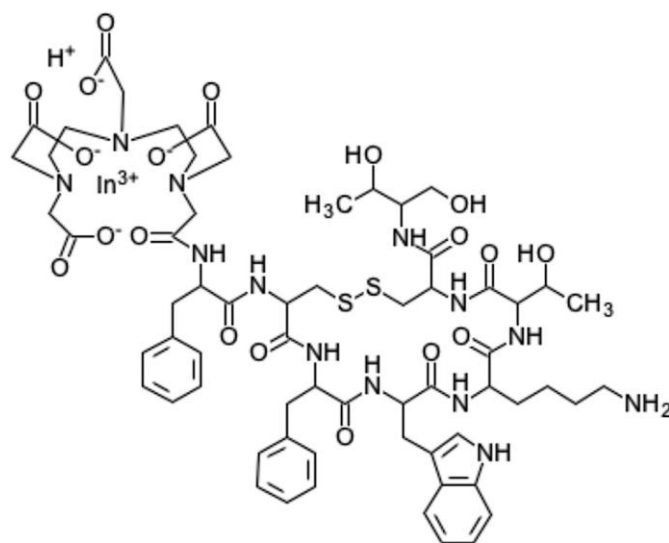
La somatostatine naturelle a une demi-vie plasmatique très courte (1-3 min) et des analogues synthétiques ont donc été développés, notamment l'acétate d'octréotide.

4.2.1. Radiopharmaceutique :

- DTPA-octréotide ou Pentétréotide marqué à l'Indium111 :

Octréoscan : ^{111}In -pentétréotide a été le premier agoniste SSTR commercialisé en 1995. Dans la molécule de ^{111}In -pentétréotide, le cycle biologiquement actif de l'octréotide reste intact et un pont DTPA est couplé au groupe phénylalanine pour qu'il puisse être marqué avec le ^{111}In . Le pentétréotide marqué à l' ^{111}In se lie spécifiquement aux récepteurs de la somatostatine, avec une affinité particulière pour les sous-types 2 et 5 (60,61). L'intensité de fixation lésionnelle est donc corrélée à la densité des récepteurs sst2 à la surface de la cellule tumorale. La principale indication scintigraphique est l'imagerie en TEMP/ TDM des TNE comme les tumeurs GEP, appelée SRS (scintigraphie des récepteurs de la somatostatine) ;

L'Indium111 émet deux rayonnements gamma d'énergies différentes (172 et 245 keV) qui rendent possible l'imagerie des récepteurs de la somatostatine ($T=2.8$ jours). Il émet également des électrons (Auger et conversion interne) permettant ainsi son utilisation dans le cadre de la radiothérapie vectorisée interne.



Formule chimique du ^{111}In -pentétréotide.

- ^{99m}Tc -hynic-octreotide TEKROTYD :

Le Tekrotyd a été développé par la société Polatom pour le marquage du ^{99m}Tc afin de rendre disponible un autre traceur de scintigraphie des récepteurs de la somatostatine. Depuis 2005, le ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-Tyr3- Octreotide fut utilisé en imagerie clinique et a eu un impact important dans la prise en charge des patients atteints de tumeurs neuroendocrines (62).

4.2.2. Modalités d'examen :

^{111}In -pentetreotide est disponible dans le commerce sous la forme OctreoScan. Le produit radiopharmaceutique doit être administré à l'aide d'un cathéter à demeure ou d'une aiguille papillon. Il est recommandé d'injecter par voie intraveineuse une dose de 185 à 222 MBq chez l'adulte. L'élimination du radiotraceur est essentiellement urinaire (90 % en 24h) avec une excrétion hépatobiliaire faible (2%).

Le patient doit être bien hydraté avant le début de l'examen et incité à uriner aussi souvent que possible au cours des premières heures après l'examen pour augmenter l'élimination du radionucléide. Un régime alimentaire liquide deux jours avant l'examen et l'administration de laxatifs la veille de l'examen sont recommandés (63). La préparation du patient dépend du protocole d'examen à appliquer et de la localisation des lésions à visualiser. Pour les patients sous traitement par analogues de la somatostatine, il est recommandé d'interrompre ce traitement temporairement afin d'éviter un blocage possible des récepteurs de la somatostatine.

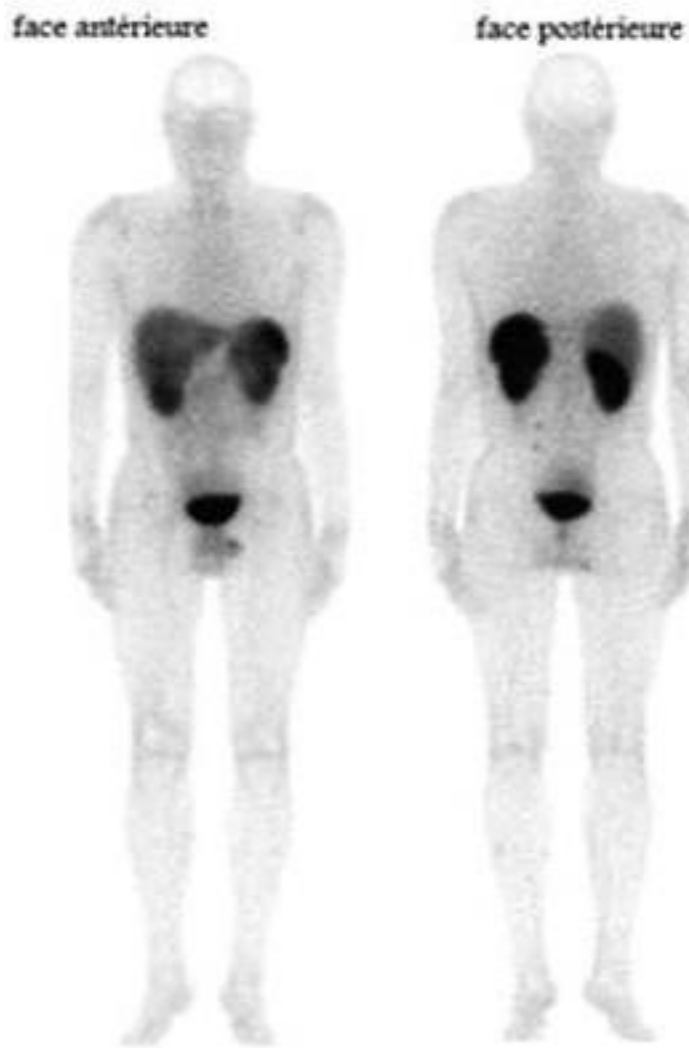
L'acquisition des images se fait sur une gamma caméra par tomographie par émission monophotonique (TEMP) idéalement dotée de détecteurs double têtes permettant des acquisitions planaires antéro-postérieures simultanées. On utilise un

collimateur de moyenne énergie, avec une fenêtre en énergie centrée sur les deux pics d'absorption totale de $172 \text{ keV} \pm 7.5\%$ et $245 \text{ keV} \pm 7.5\%$. Un balayage du corps entier est réalisé 4 heures après l'injection du radiotraceur et des acquisitions statiques viennent compléter l'examen à 24 heures. Une acquisition tomoscintigraphique couplée à un scanner TEMP-TDM est souvent réalisée. L'apport de l'imagerie hybride TEMP-TDM ne permet pas tant de gagner en sensibilité mais augmente la spécificité de l'examen.

4.2.3. Répartition physiologique :

Le pentétréotide s'accumule au niveau de la rate, du foie, de la vésicule biliaire, des reins, de la vessie et du tube digestif. Plus rarement, on peut retrouver une fixation thyroïdienne, hypophysaire, surrénalienne ou mammaire.

Les faux positifs les plus fréquents sont les granulomatoses (sarcoïdose, tuberculose), la fibrose pulmonaire, les rates accessoires, certaines pathologies thyroïdiennes et parathyroïdiennes, certaines maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde) ou atteintes virales bénignes. Les sites opératoires récents et les fractures présentent également une hyperfixation attendue (64).



Distribution physiologique de l'in-111 pentétréotide (63)

4.2.4. Dosimétrie :

La dose effective reçue par adulte pour une dose de 220MBq d'Octreoscan® est de 12mSv, alors qu'une dose de 740MBq de Tektrotyd®, donne une dose efficace de 3,7mSv

4.2.5. Performances et indications de l'examen :

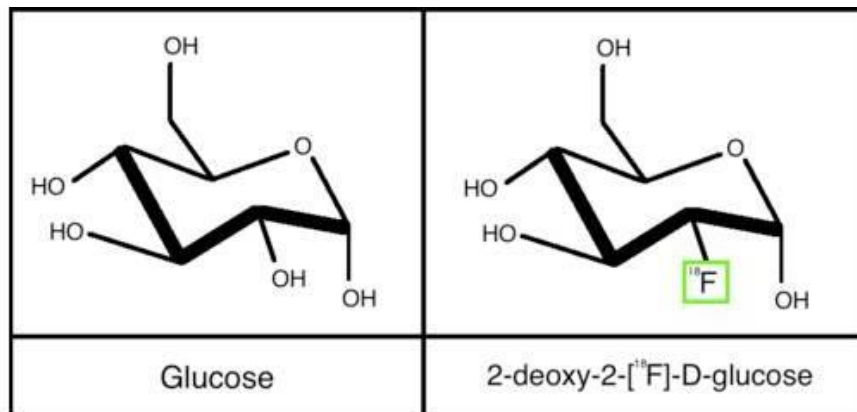
Les récepteurs Sst2 et sst5 sont exprimées dans 70 à 90 % des tumeurs neuroendocrines gastro-intestinales et tumeurs carcinoïdes. Les analogues de la somatostatine radiomarqués, comme le ^{111}In -pentetréotide, peuvent détecter ces tumeurs avec succès. La sensibilité globale de la scintigraphie au ^{111}In -pentetréotide pour la détection des tumeurs carcinoïdes (métastatiques) varie entre 86% et 95% (65) dans différentes études. La sensibilité de l'Octréoscan® pour les TNE digestives bien différenciées (grades 1 et 2) est supérieure à 80% (66,67). Certaines tumeurs neuroendocrines échappent pourtant à la sensibilité de l'Octréoscan® car elles expriment peu le sous-type sst2. C'est le cas des insulinomes qui présentent une surexpression des récepteurs sst2 dans seulement 50 % des cas (65) et de certaines TNE digestives peu différenciées. Par ailleurs, les lésions tumorales bien différenciées (surexprimant le sous type sst2), mais de petite taille, peuvent échapper à la résolution spatiale de l'Octréoscan®.

Le $^{99\text{mTc}}$ -Tektrotyd présente une performance diagnostique semblable à l' ^{111}In -pentetréotide (une sensibilité de 80 % et une spécificité de 92 %). Cependant l' ^{111}In -pentetréotide reste le radionucléide le plus utilisé dans la scintigraphie au récepteur de la somatostatine. Aucune comparaison directe de la performance technique et diagnostique du $^{99\text{mTc}}$ - EDDA/HYNIC-TOC par rapport à l'indium ^{111}In -pentetreotide n'a été fournie dans les études sur les TNE gastro-entéro-pancréatiques (68).

4.3. TEP au 18F- FDG :

4.3.1. Radiotracteur :

Le 18F-fluorodéoxyglucose est de loin le traceur le plus utilisé en tomoscintigraphie par émission de positons. Il s'agit d'un analogue du glucose marqué par du Fluor 18.



Formule chimique du 18F-fluorodéoxyglucose.

Il pénètre dans cellule tumorale via les récepteurs GLUT, récepteurs spécifiques du glucose, et y est transformé en fluorodeoxyglucose-6-phosphate par l'Hexokinase. Cette forme pharmacologique vient alors s'accumuler dans la cellule tumorale sans y être métabolisée. Son accumulation dans la tumeur reflète donc une augmentation de la consommation tissulaire de glucose (hypermétabolisme).

Sa captation cellulaire est en compétition avec celle du glucose d'où la nécessité d'un jeun préalable de 4 à 6 heures. Il est ensuite éliminé dans les urines.

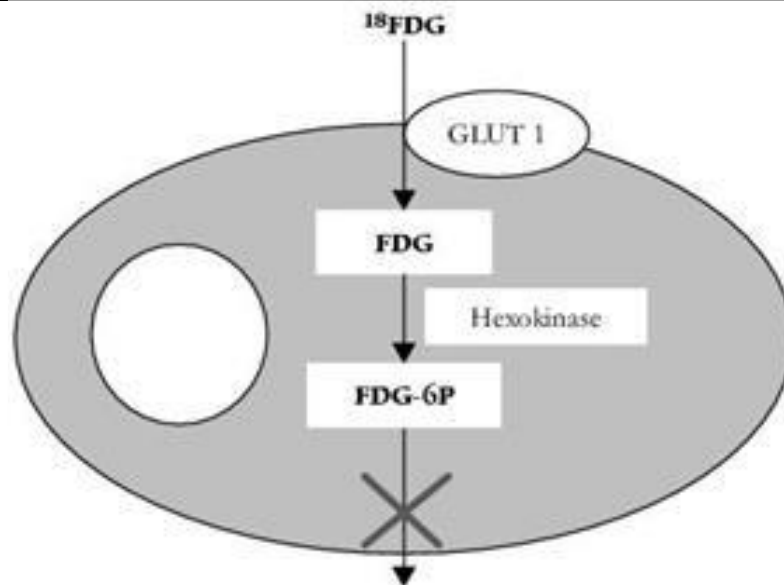


Schéma montrant l'accumulation du ^{18}F -fluorodéoxyglucose dans une cellule hypermétabolique.

Le Fluor 18 est un émetteur β^+ ($T=110$ minutes). Une fois émis, le positon parcourt quelques millimètres dans les tissus et perd progressivement son énergie cinétique. A l'état de repos, il interagit avec un électron du milieu environnant ce qui donne lieu à une réaction d'annihilation avec une émission de deux photons gamma de 511 keV, émis simultanément à 180° et détectés en coïncidence par la caméra TEP-TDM.

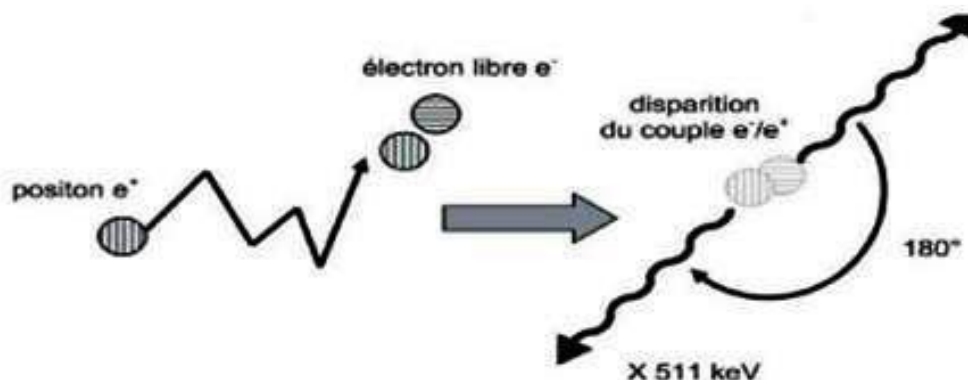


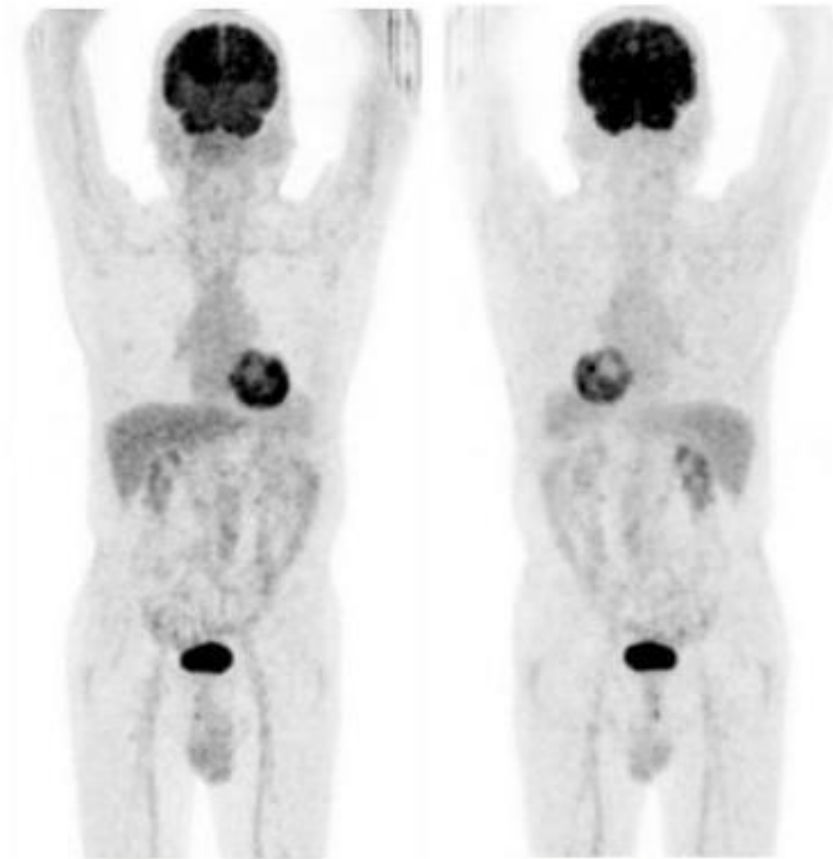
Schéma de la réaction d'annihilation permettant l'imagerie TEP.

4.3.2. Modalités de l'examen :

Les acquisitions sont réalisées 60 minutes après l'injection d'une activité de 4 MBq/kg en intraveineuse, en commençant par le topogramme, puis la TDM et enfin la TEP en mode 3 D explorant généralement chaque patient du vertex jusqu'à mi-cuisses.

4.3.3. Répartition physiologique du radiotraceur :

Le ^{18}F -FDG s'accumule physiologiquement au niveau du cerveau, du cœur, du foie, des voies urinaires et plus discrètement du tube digestif et des muscles.



TEP au ^{18}F -FDG normale, MIP en vue antérieure et postérieure.

4.3.4. Dosimétrie :

La dose efficace pour une injection de 240 MBq (patient de 60 kg) est de 4.6 mSv (avec une dose absorbée aux organes cibles en mGy de 38.4 pour la vessie, 25.8 pour le myocarde, 67.2 pour le cerveau, 6.3 pour les ovaires, 50.4 pour l'utérus et 28.8 pour les testicules).

4.3.5. Performances et indications de l'examen :

Le F18-FDG est un analogue fluoré du désoxyglucose, dont l'absorption par les cellules tumorales est basée sur l'augmentation accrue de l'expression du transporteur GLUT. Ce phénomène est plus souvent observé dans les TNE peu ou non différenciées (qui présentent une croissance rapide et concentrent fortement le FDG) que dans les tumeurs bien différenciées (croissance lente et ne concentrent pas de FDG) (69). Son intérêt pour l'exploration des tumeurs grades 1 et 2 reste très limité en raison de leur faible évolutivité et de leur faible niveau de consommation de glucose (70,71). Il n'est donc pas indiqué en première intention dans le diagnostic et le bilan d'extension des TNE bien différenciées mais peut être envisagé lorsque l'imagerie des récepteurs de la somatostatine s'avère négative.

Si la TEP au 18F-FDG semble vite dépassée lorsqu'il s'agit d'évaluer une TNE bien différenciée, plusieurs études ont démontré, en revanche, son intérêt diagnostique et pronostique pour les TNE peu différenciées (grade 3 essentiellement).

En effet, pour Binderup et al., l'avidité des lésions neuroendocrines pour le 18F-FDG est corrélée avec leur degré de différenciation. Cette étude retrouve une TEP au 18F-FDG positive chez 41% des patients de grade 1 contre 73% des patients de grade 2 et 92% des patients de grade 3 et des performances inférieures pour la

scintigraphie des récepteurs de la somatostatine et la MIBG lorsqu'il s'agit de grades 3 (72).

Cette corrélation au grade se retrouve aussi dans le travail d'Abgral et al. qui objective une supériorité de la TEP TDM au 18F-FDG face au scanner et à la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine lorsque le Ki67 est supérieur à 10%. (73). La TEP TDM au 18F-FDG est donc à réserver en premier lieu aux TNE de grade 3 ou du moins avec un Ki67 > 10%.

L'intérêt pronostique de la TEP TDM à la 18F-FDG a également été mis en évidence dans plusieurs études comme celle de Garin et al. qui retrouve une survie sans progression et une survie globale diminuées en cas de TEP TDM à la 18F-FDG positive, et ce, même pour les tumeurs de bas grade (74).

La TEP TDM au 18F-FDG aurait également un rôle prédictif de la réponse thérapeutique à la radiothérapie métabolique au ¹⁷⁷Lu-octreotate. Dans l'étude de Severi et al. la survie sans progression était supérieure chez les patients porteurs d'une TNE digestive dont la TEP était négative avant traitement (70).

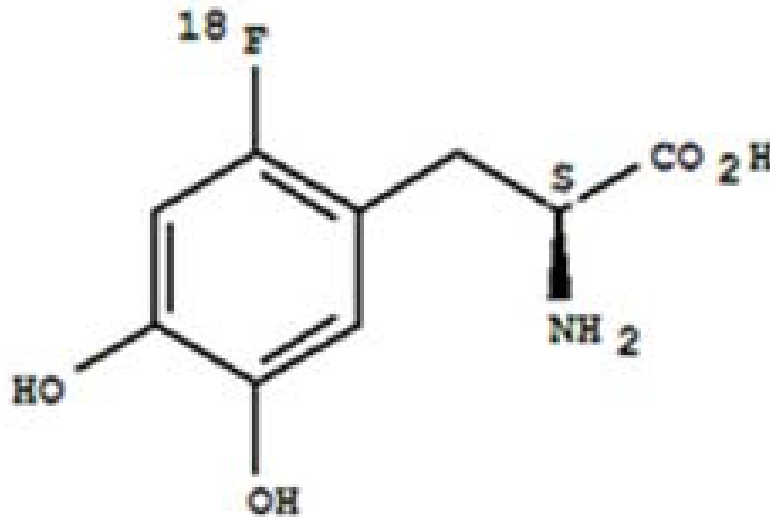
4.4. TEP à la 18F-DOPA :

4.4.1. Radiotraceur :

48

Place de l'imagerie scintigraphique dans l'exploration des tumeurs neuro endocrines

contenant 2 groupes hydroxyle sur les positions 3 et 4 du cycle phénol, qui peut être marqué avec l'isotope émetteur de positrons fluor-18 (^{18}F) en sixième position formant le ^{18}F -DOPA.



Formule chimique de la 6-fluoro-(^{18}F)-L-DOPA.

Elle pénètre dans la cellule tumorale entérochromaffine grâce aux transporteurs LAT1 (large amino acid transporter) et va ensuite y être décarboxylée par l'AADC (l'aromatic L amino Acid decarboxylase) en ^{18}F -FDA, analogue de la dopamine qui est neurotransmetteur catécholaminergique. Elle est alors transportée dans des granules de sécrétion par VMAT (vesicular monoamine transporter) et sera éliminée plus tard dans les urines (75).

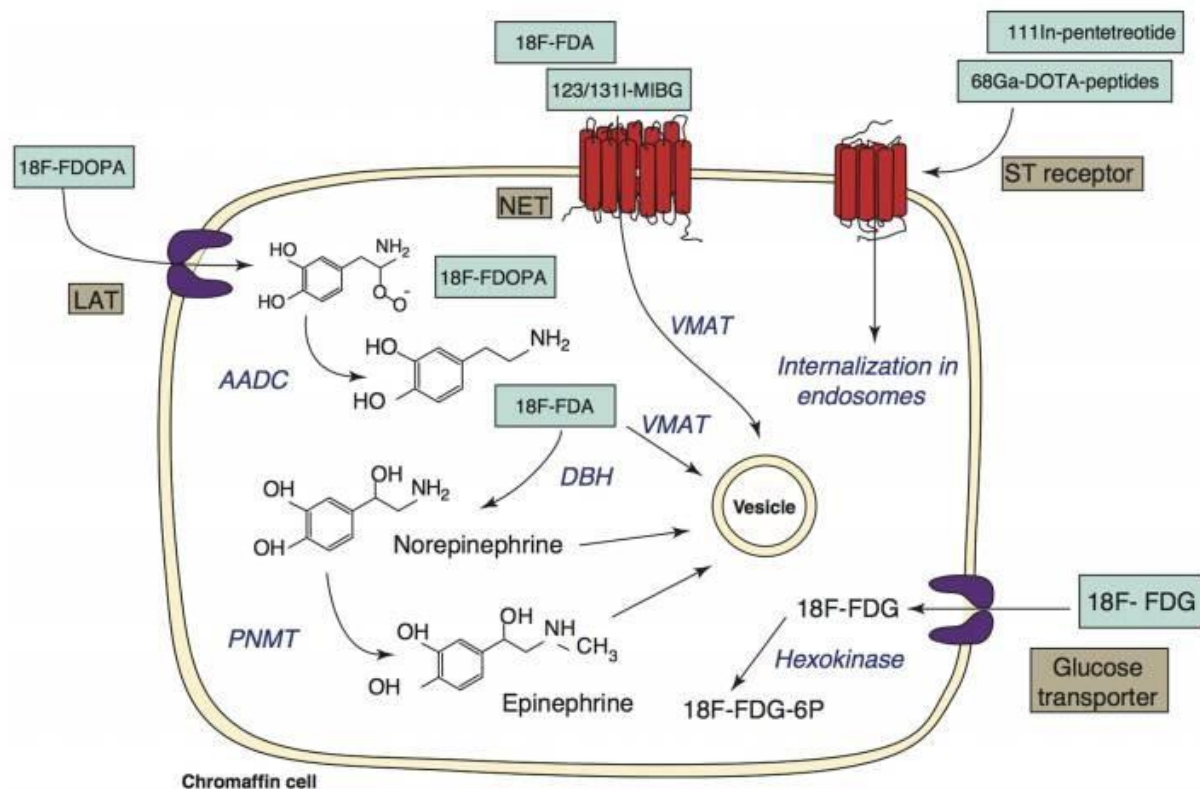


Illustration des différentes cibles cellulaires de l'imagerie fonctionnelle des tumeurs chromaffines (dont la 18F-DOPA) (75).

4.4.2. Modalités d'examen :

Il est recommandé que le patient soit à jeun afin de limiter la compétition entre les acides aminés apportés par l'alimentation et l'acide aminé radiomarqué.

L'injection doit être lente car elle peut parfois être douloureuse. Un cas de crise carcinoïde provoquée par l'injection a par ailleurs été rapporté dans la littérature (76).

Très peu d'interaction médicamenteuses sont retrouvées, on retiendra néanmoins les IMAO (inhibiteurs de la mono amine oxydase), la réserpine et l'halopéridol dont le retentissement métabolique est essentiellement cérébral.

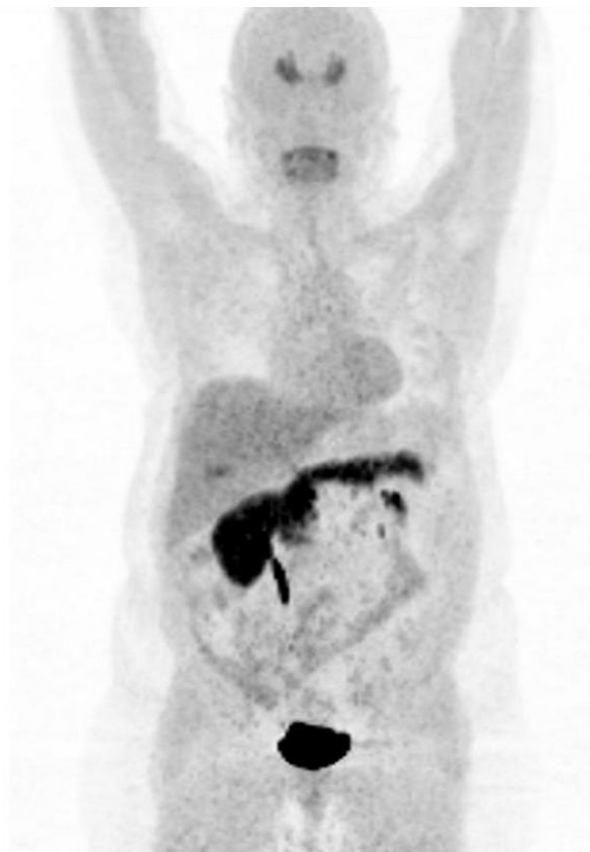
Une prémédication par la carbidopa (catécholamine utilisée dans le cadre de la maladie de parkinson pour inhiber la l-amino-acide aromatique décarboxylase et donc le métabolisme périphérique de la dopamine) est utile en cas de suspicion de

TNE pancréatique car elle permet la réduction de l'absorption de la FDOPA au niveau du pancréas ce qui augmente le ratio de fixation tumeur/pancréas sain,

Les acquisitions sont réalisées sur un appareil TEP, 60 minutes après l'injection d'une activité de 4.5 MBq/kg de DOPACIS® en intraveineuse, en commençant par le topogramme, puis la TDM et enfin la TEP en mode 3 D explorant chaque patient du vertex jusqu'à mi-cuisse (210 secondes/lit, fenêtre en énergie comprise entre 435 et 650 keV).

4.4.3. Répartition physiologique du radiotraceur

La 18F-DOPA se répartit physiologiquement au niveau des noyaux gris centraux, du pancréas, des voies biliaires ainsi que la vésicule biliaire, du duodénum, des reins et des voies urinaires et enfin au niveau du foie et des surrénales de manière modérée



MIP en vue antérieure d'une TEP à la 18F-DOPA normale.

4.4.4.4 Dosimétrie :

Pour une activité injectée de 280 MBq (patient de 60 kg), on retiendra une dose efficace corps entier de 7mSv (avec des doses absorbées aux organes cibles en mGy estimées à 84 pour la vessie, 8.7 pour les reins, 7.8 pour l'utérus, 2.8 pour les surrénales, 2.8 pour le pancréas et 2.3 pour la thyroïde).

4.4.5. Performances et indications de l'examen

La TEP TDM à la 18F-DOPA est un outil performant pour la détection et la stadification des tumeurs neuroendocrines primaires et de leurs métastases :

- Paragangliomes et Phéochromocytomes
- Les tumeurs carcinoïdes
- Carcinome médullaire de la thyroïde
- Paragangliomes et Phéochromocytomes :

Au cours des dernières décennies, la scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine (SRS) et le 123I/131I-MIBG ont été considérés comme des outils d'imagerie de première ligne dans le diagnostic des paragangliomes et phéochromocytomes. Toutefois, la sensibilité de ces modalités d'imagerie doit être revue à la baisse car certaines lésions peuvent ne mesurer que quelques millimètres et ne sont donc pas détectables par ces techniques.

L'introduction de la 18-FDOPA dans le diagnostic des phéochromocytomes a été proposée par Hoegerle et al. en 2002 (77), une PET au 18-FDOPA, une scintigraphie 123I-MIBG et une IRM ont été réalisées sur 14 patients consécutifs soupçonnés d'avoir des phéochromocytomes, la sensibilité était de 100 % pour la

TEP-18 FDOPA contre 71 % pour la scintigraphie 123I- MIBG, et la spécificité était de 100 % pour les deux procédures.

Depuis lors, plusieurs études ont été publiées comparant 18F-DOPA au 123I-MIBG, SRS, IRM et au CT (78) concluant que le 18F-DOPA avait une meilleure performance, en particulier, elle est très sensible pour la détection des PG de la tête et cou, généralement dérivé des ganglions parasympathiques.

En 2009, Timmers et al. ont publié une étude comparative de 52 patients (référence) utilisant la TEP FDOPA, la scintigraphie 123I-MIBG, la TEP/CT FDA et la TEP/CT FDG. Chez 15 patients présentant une mutation de la sous- unité B de la succinate déshydrogénase (SDHB), la FDA et le FDG ont présenté une sensibilité globale plus élevée (82 et 83 %) que le 123I-MIBG (57 %) et le FDOPA (20 %). Chez 13 patients sans mutation du SDHB, la FDOPA présentait la meilleure sensibilité basée sur les lésions (93 %), suivie par la FDA (76 %), le 123I-MIBG (59 %) et le FDG (62 %).

La TEP-CT au 18F-DOPA pourrait donc constituer l'examen de première ligne dans le diagnostic des PG/phéochromocytome, sauf chez les patients présentant des formes cliniquement agressives ou disposant d'une mutation SDHB ou le FDG donne de meilleurs résultats

- Carcinome médullaire de la thyroïde

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est dérivé des cellules sécrétrices de calcitonine (cellules C) de la thyroïde. Le CMT est caractérisé par la fréquence des métastases ganglionnaires (chez > 50 % des patients) et viscérales (5 %).

Une méta-analyse de huit études (incluant 147 patients) sur des cas de CMT récurrents présumés a révélé que le taux de détection de la FDOPA/PET- CT est de 66% (79). Toutes les études publiées ont confirmé la supériorité du FDOPA sur les

autres produits radiopharmaceutiques (80,81) en particulier dans la détection des ganglions lymphatiques métastatiques.

La performance du FDOPA varie en fonction des taux sériques des deux marqueurs biochimiques, la calcitonine (CTN) et l'antigène carcino-embryonnaire (CEA). Dans l'étude de Luster et al (80) aucun cas de PET/CT FDOPA réellement positif n'a été trouvé chez les patients présentant un CTN basal <60 ng/l, et inversement, aucun cas de PET/CT vrai-négatif n'a été trouvé chez des patients présentant une CTN >120 ng/l. La PET/CT FDOPA avait une sensibilité et une spécificité de 100 % lorsque le taux de CTN était >150 ng/l (82).

La ^{18}F -DOPA est un traceur très utile pour détecter les CMT persistants, sa sensibilité dépend largement des niveaux de la calcitonine, dans ce contexte, l'imagerie est recommandée si le taux de CTN est >150 ng/ml (Management Guidelines of the American Thyroïde Association) (83).

- Les tumeurs carcinoïdes

La TEP ^{18}F -FDOPA s'est révélée inestimable pour la détection, le marquage et le repérage des tumeurs carcinoïdes.

La ^{18}F -FDOPA offre un avantage certain par rapport à la ^{18}F -FDG pour la détection des tumeurs carcinoïdes d'autant plus que beaucoup de ces tumeurs sont indolentes (qui se développent lentement), ont une faible activité de prolifération et sont bien différenciées.

Dans les premières études réalisées en 2001, la TEP au ^{18}F -FDOPA s'est révélée prometteuse en tant qu'outil d'imagerie pour la détection et la stadification des tumeurs carcinoïdes gastro-intestinales montrant une meilleure sensibilité que le SRS (65 % contre 57 %) (84).

Les études de Jager et al. et de Balagova et al. rapportent une sensibilité supérieure à 89% pour l'exploration des TNE dérivées du midgut (82,85), avec une précision diagnostique de 92% dans l'étude de Kauhanen et al. (86).

Montravers et al. observe dans son étude une supériorité de TEP TDM à la 18F-DOPA par rapport à la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine pour l'exploration des TNE digestives carcinoïdes, tandis que les tumeurs non carcinoïdes semblent mieux explorées par la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (87).

Dans l'article de Koopman et al. sur les tumeurs carcinoïdes métastatiques, on observe une sensibilité par patient de 100% pour la TEP TDM à la 18F-DOPA, contre 92% pour l'Octréoscan® et 87% pour le scanner, (et une sensibilité augmentée à 96% lors de l'association des deux dernières techniques). La sensibilité par lésion est de 95% pour la TEP, contre 66% pour la scintigraphie et 60% pour le scanner (et 70% lors de l'association des deux dernières techniques) (76,88).

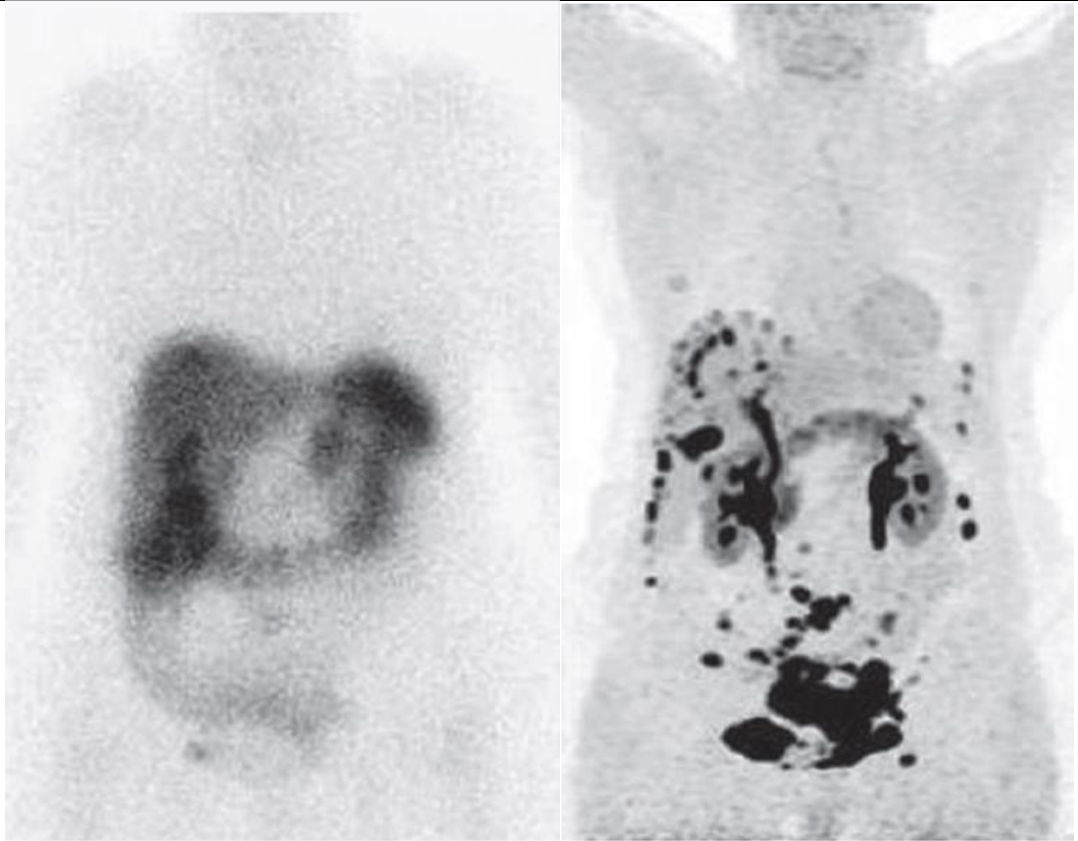
En 2004, Becherer et al. observait une supériorité de la TEP TDM à la 18F-DOPA pour la détection des métastases osseuses en comparaison avec le scanner et la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (avec des sensibilités respectives de 100%, 91% et 40% et une prévalence de métastases osseuses de 57% toutes TNE confondues). La TEP à la 18FDOPA se révélait en revanche inférieure à la scintigraphie pour l'exploration des métastases hépatiques et ses performances étaient insuffisantes pour les localisations pulmonaires secondaires (sensibilité de 20%) (89).

Actuellement, la TEP TDM à la 18F-DOPA est indiquée d'emblée pour le bilan d'extension des TNE carcinoïdes bien différenciées et en second lieu pour toutes les autres TNE digestives si l'imagerie des récepteurs de la somatostatine s'avère négative (87,88).

En 2008, Montravers et al. observe que la réalisation d'une TEP TDM à la 18F-DOPA impacte la prise en charge thérapeutique dans 25% des cas chez les patients porteurs d'une TNE digestive et dans presque 50% des cas s'il s'agit spécifiquement d'une tumeur carcinoïde (87).

Un petit nombre d'études, comparent la TEP des récepteurs de la somatostatine à la TEP à la 18F-DOPA et donnent l'avantage au DOTANOC (90,91).

La TEP au 18F-FDOPA est donc un outil de diagnostic performant pour l'imagerie de diverses TNE. Elle pourrait être considérée comme la modalité d'imagerie de première ligne pour les tumeurs bien différenciées de l'intestin moyen ayant une faible activité de prolifération. Elle est également utile chez les patients atteints de pheochromocytome et paragangliome pour confirmation du diagnostic, détermination du stade primaire et suivi de certains patients à haut risque. Elle doit être envisagée aussi dans l'évaluation du cancer médullaire récurrent de la thyroïde si le taux de CTN est supérieur à 150ng/ml. Inversement, elle semble d'une utilité limitée pour les TNE pancréatiques en raison de l'absorption physiologique par le pancréas, mais cet inconvénient peut être surmonté par une prémédication à la carbidopa (92).



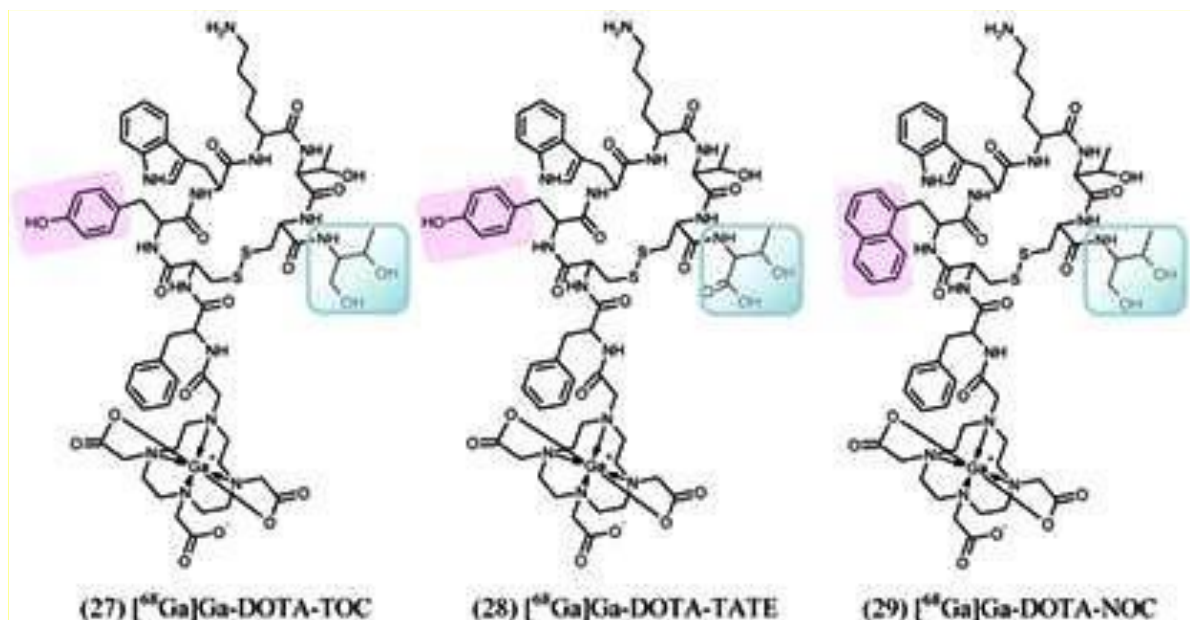
Suspicion clinique et biologique de récurrence d'une tumeur neuroendocrine iléale bien différenciée (grade non connu) opérée sept ans auparavant devant des douleurs abdominales et une sérotonine élevée et en progression. Scintigraphie à l'OctreoScan® (A) peu contributive. Aspect de carcinose abdominopelvienne diffuse sur la tomographie par émission de positons à la L-3,4-dihydroxyphénylalanine (B) confirmant l'évolution métastatique majeure de la maladie.

4.5. Imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine :

4.5.1.4.5.1 – Radiotracer :

Le radiotracer utilisé est, encore une fois, un analogue peptidique de la somatostatine marqué ici par du ^{68}Ga qui est un émetteur de positons obtenu à partir d'un générateur de Germanium 68 . Le chélateur DTPA est remplacé par du DOTA avec la modification de quelques acides aminés. Il s'agit essentiellement du ^{68}Ga -DOTATOC, du ^{68}Ga -DOTANOC et du ^{68}Ga -DOTATATE.

Le gallium-68 est un radionucléide qui présente, du fait de ses caractéristiques physiques favorables proches de celles du fluor-18, un intérêt pour le marquage de certains traceurs pour la PET. De plus, il est disponible dans la radiopharmacie, par élution d'un générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ qui peut être conservé un an, ce qui le rapproche de la souplesse d'utilisation du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (93).



Formules chimiques du DOTATOC, du DOTATATE et du DOTANOC, la partie non surlignée en rose ou en vert est commune aux trois traceurs.

Le ^{68}Ga -DOTA- (TATE ou TOC ou NOC) est formé d'un chélateur macrocyclique chimique, connu sous le nom de DOTA où se fixe le gallium (Ga) et un peptide cible (analogue de l'octréotide) :TATE ou NOC ou TOC.

Le ^{68}Ga -DOTANOC et le ^{68}Ga -DOTATATE sont les deux analogues de la somatostatine les plus courants utilisés dans l'évaluation du TNE. Leur mécanisme d'absorption dans les cellules neuroendocrines est dû à l'expression accrue des récepteurs de la SST. Le Ga-68 DOTATATE a une forte affinité pour les récepteurs SST2 (avec une affinité beaucoup plus faible pour quelques autres types de récepteurs), tandis que le Ga-68 DOTANOC a un profil d'affinité différent qui cible également les récepteurs SST2 ainsi que SST3 et SST5 (bien que l'affinité pour SST2 ne soit pas aussi élevée que celle du DOTATATE) (69).

4.5.2.Modalités d'examen :

Certains auteurs recommandent d'arrêter toute thérapie à base d'octréotide (lorsque cela est possible et non contre-indiqué) pour éviter un éventuel blocage des récepteurs de la SST.

Le jeûne avant l'injection n'est pas indiqué.

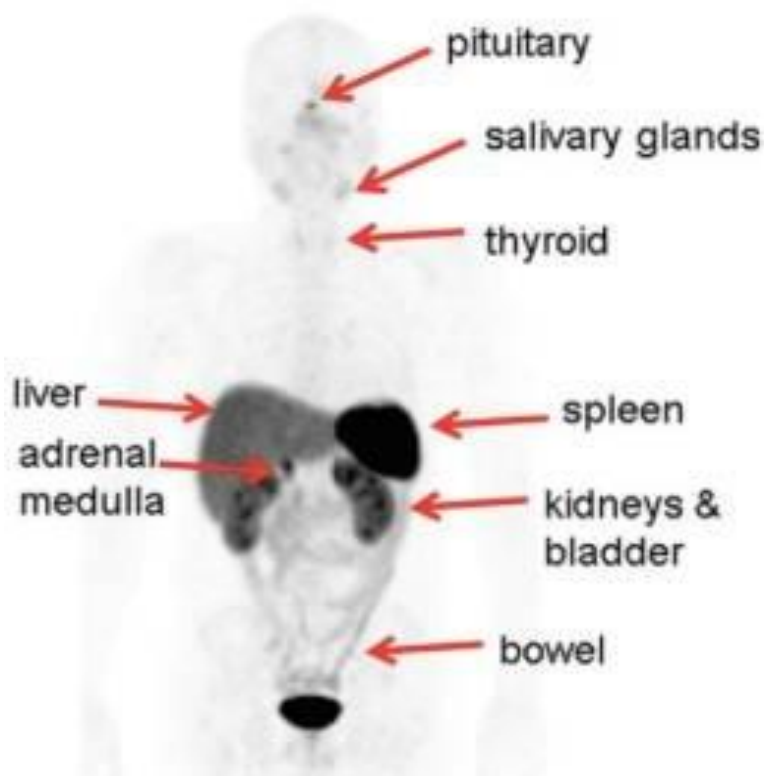
L'activité administrée varie entre 100 à 200 MBq, elle dépend également des caractéristiques de l'appareil PET. L'activité recommandée pour obtenir une bonne qualité d'image est d'au moins 100 MBq.

Le temps d'acquisition des images après l'injection varie entre 45 et 90 min et dépend principalement de l'analogue utilisé (94).

4.5.3. Répartition physiologique du radiotraceur :

Il existe une fixation physiologique au niveau de l'hypophyse, de la thyroïde, du foie, de la rate, des reins et des surrénales. On observe également souvent une fixation intense, focale mais physiologique au niveau du processus uncinatus du pancréas.

Les principales sources de faux positif sont les foyers inflammatoires ou infectieux, les méningiomes, la présence d'une rate accessoire ou de nodules de splénose.



TEP-68Ga-DOTATATE normal montrant la distribution physiologique du radiotraceur

4.5.4. Dosimétrie :

La dose efficace corps entier pour une TEP au ^{68}Ga -DOTATOC (dose injectée de 160 MBq) est d'environ 3,2 mSv contre 10 mSv en moyenne pour une Octréoscan® (95).

DOSIMETRIE POUR UNE INJECTION DE 160 MBq	^{68}Ga -DOTANOC	^{68}Ga -DOTATOC	^{68}Ga -DOTATATE	OCTREOSCAN®
REINS (mGy)	14,4	35,2	14,4	50
FOIE (mGy)	4,8	11,2	8	10
RATE (mGy)	11,2	38,4	44,8	40
VESSIE (mGy)	12,8	11,2	20,8	20
DOSE EFFICACE CORPS ENTIER (mSv)	3,2	3,2	4,8	10

Tableau récapitulatif des doses absorbées aux organes cibles (en mGy) suivie de la dose efficace corps entier (en mSv) pour le ^{68}Ga -DOTATOC, le ^{68}Ga -DOTANOC, le ^{68}Ga -DOTATATE et pour l'Octréoscan®.

4.5.5. Performances et indications de l'examen :

De nombreuses études ont montré le rôle potentiel de ces traceurs dans la stadification et la détection des récidives dans les TNE. Quelques études ont démontré que l'imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine modifiait la prise en charge du patient dans 20 à 60% des cas (96,97).

Certains articles comparent les performances respectives de ces traceurs entre eux, mais il s'agit toujours de petites populations de patients (98). Il est donc difficile pour le moment de donner l'avantage à un seul de ces traceurs TEP pour l'exploration des TNE digestives.

Hoffman et al ont été les premiers à décrire le rôle potentiel de l'imagerie PET au ^{68}Ga et ont démontré sa supériorité sur la SRS dans l'évaluation des TNE (99). Depuis, plusieurs études ont été réalisées attestant de l'efficacité de l'imagerie au ^{68}Ga sur la SRS. L'étude de Gabriel et al. objective des performances supérieures pour la

TEP au ^{68}Ga – DOTATOC en comparaison avec le scanner et l'Octréoscan® pour le bilan des TNE digestives (avec des sensibilités respectives de 97%, 61% et 52%) (100).

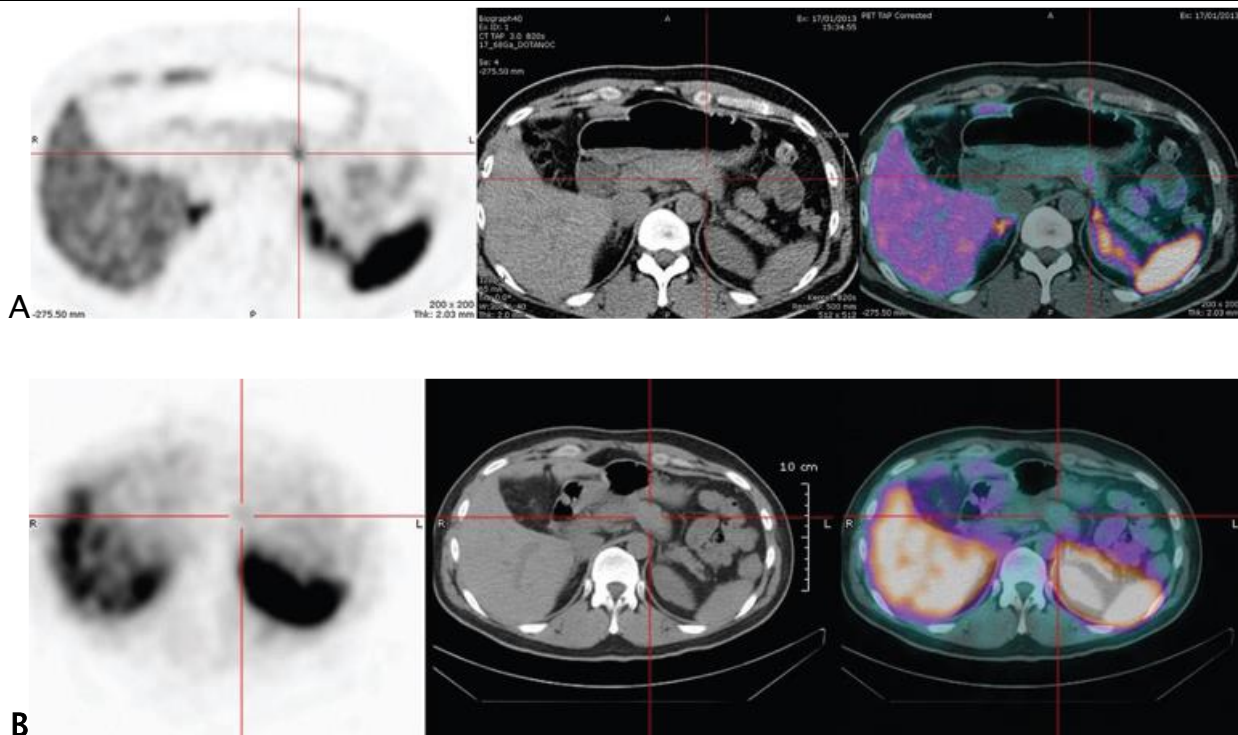
L'étude de Naswa et al., portant sur 109 patients atteints d'une TNE digestive, retrouve une sensibilité de 97% avec une spécificité de 100% pour la détection de métastases contre une sensibilité de 78% et une spécificité de 93% pour la détection de la tumeur primitive (96).

Quelques études comparent les performances de la TEP à la ^{18}F -DOPA à celle de la TEP au ^{68}Ga –DOTANOC : ces dernières retrouvent une supériorité du ^{68}Ga -DOTANOC pour l'exploration des TNE digestives. Il s'agit cependant d'études réalisées sur de petites populations de patients assez hétérogènes (90,91).

L'étude de Wild et al. donne un léger avantage à la TEP au ^{68}Ga -DOTANOC comparé au ^{68}Ga -DOTATATE pour le bilan des TNE digestives, ceci pouvant s'expliquer par une affinité plus large du DOTANOC pour les différents récepteurs de la somatostatine (98).

Le ^{68}Ga -DOTA semble être un excellent traceur pour l'évaluation des patients atteints de TNE connus et utile pour planifier la prise en charge des patients dans le cadre d'une approche théranostique.

Aux États-Unis, le ^{68}Ga -DOTA-TOC a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en 2019 en tant que radiopharmaceutique de premier intention pour l'imagerie des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro- pancréatiques à récepteurs de somatostatine positifs (SSTR) en utilisant la TEP. En Europe (Autriche, Allemagne, France), le ^{68}Ga -DOTA-TOC a déjà été approuvé en 2016 (101).



Tumeur neuroendocrine de la queue du pancréas de 3 mm détectée par la TEPDOTANOC (A) et confirmée par échoendoscopie. La scintigraphie à l'OctreoScan® (B) et les autres explorations morphologiques (scanner et IRM) étaient non contributives.

5. Le choix du radiotracteur :

Dans le chapitre précédent, nous avons détaillé les différents radiotraceurs destinés à l'étude du phénotype tumoral des TNE, notamment ceux dédiés à l'imagerie des analogues de la somatostatine (^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ et ^{68}Ga), le ^{18}F -DOPA et le ^{18}F -FDG.

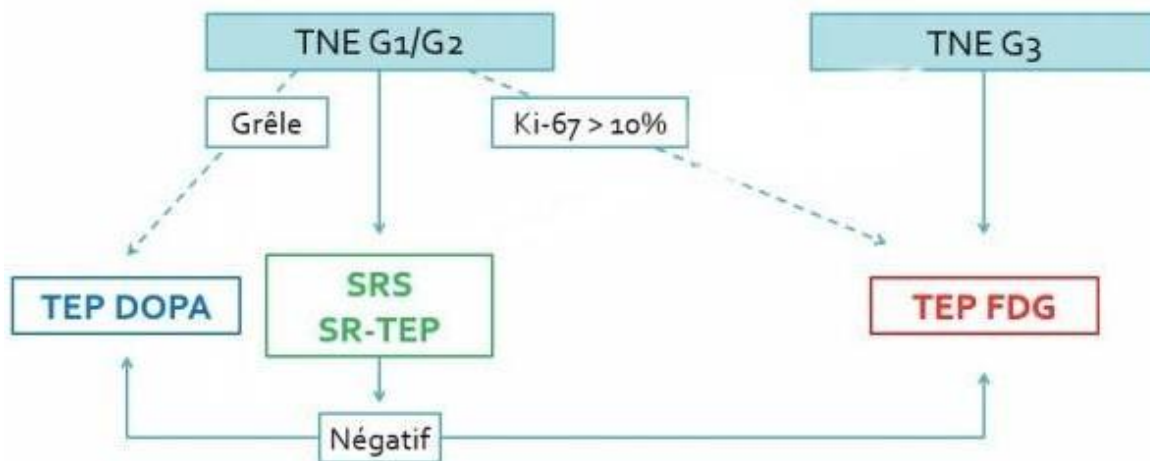
Le choix du radiotracteur doit être individualisé pour chaque patient en fonction des facteurs suivants :

- La différenciation et le grade tumoral (ki-67).
- Le caractère carcinoïde de la tumeur.

- le Projet thérapeutique.
- Le 18F-FDG
- Doit être indiqué en première intention pour les TNE peu différenciées ou de grade 3 OMS 2017 (ki-67>20%).
- Pour les TNE de grade intermédiaire G2 avec un indice ki 67>10% ou même pour les tumeurs bien différenciées, il peut aider à l'évaluation de l'agressivité tumoral et pour le pronostic.
- Il doit être indiqué aussi lorsque l'imagerie aux récepteurs de la SST est négative.
- Les analogues de SST

PET-Ga68 de préférence si disponible

- En première intention pour les TNE bien différenciées.
- Intérêt théranostique.
- Le 18F-DOPA
- En première intention dans le TNE de l'intestin moyen ou à sécrétion sérotoninergique.
- Il doit être indiqué aussi lorsque l'imagerie aux récepteurs de la SST est négative.



Arbre décisionnel du choix du radiotracer en fonction des caractéristiques des TNE.

VIII. Notion de théranostique :

La théranostique est un domaine émergent dans lequel le diagnostic et la thérapie ciblée spécifique sont combinés pour obtenir une approche de traitement personnalisée du patient. Dans la pratique clinique de la médecine nucléaire, la théranostique est souvent réalisée en utilisant la même molécule marquée avec deux différents radionucléides, un radionucléide pour l'imagerie et un autre pour la thérapie.

Le terme théranostique a été créé par John Funkhouser en 1998 pour décrire un matériau qui combine les modalités de la thérapie et de l'imagerie , ce principe de base a été appliqué dans la pathologie thyroïdienne pendant plus de 50 ans. Actuellement les progrès de la théranostique ont fait leur preuve dans le cancer de la prostate et dans les TNE ,cependant les application de la théranostique s'élargissent de jour en jour et passent progressivement de la recherche à l'octroi d'AMM et l'application clinique.

Historiquement, la première approche de l'imagerie et de la thérapie nucléaires pour les TNE a été le ^{111}In -DTPA-octréotide. Ce produit radiopharmaceutique utilisé pour l'imagerie gamma a été le pilier de l'imagerie nucléaire des TNE pendant de nombreuses décennies. La thérapie est également possible grâce aux électrons de Auger produits par les photons, qui endommagent l'ADN. Cependant, ce type de thérapie nécessite des doses élevées ce qui rend l'efficacité faible par rapport à la toxicité (102). Ces résultats décevants sont aussi expliqués par les propriétés physiques : parcours dans la matière limité de l'électron Auger. Une étude initiale sur 50 patients avait montré qu'il y avait un bénéfice clinique, cependant, des cas de leucémies ou syndrome myélodysplasique (SMD) ont été signalé chez les patients ayant reçu plus de 100 GBq de ^{111}In -pentetrotide. Ce traitement est encore utilisé

dans certains centres aux États-Unis, principalement en raison du manque d'accessibilité aux radiotraceurs émetteurs de rayonnement bêta – (103).

Les premiers résultats prometteurs concernant l'efficacité des analogues de la somatostatine dans la thérapie ont été montré pour le Yttrium 90, mais le risque accru de néphrotoxicité potentielle a réduit son utilisation. Aujourd'hui, le radio-isotope le plus couramment administré est le ^{177}Lu , émetteur bêta- et gamma combiné. Il présente l'avantage que le composant bêta peut produire l'effet thérapeutique, tandis que le composant gamma peut être utilisé pour l'imagerie de contrôle post-thérapeutique et les études dosimétriques.

Il existe plusieurs radiopharmaceutiques qui ont prouvé leur efficacité sur la thérapie des TNE, cependant dans le chapitre suivant, on ne s'intéresse qu'à ceux destinés à la thérapie des TNE gastropancréatiques notamment le ^{177}Lu tétium-DOTATATE et les radionucléides émetteurs de rayonnement α qui représentent l'avenir de la théranostique.

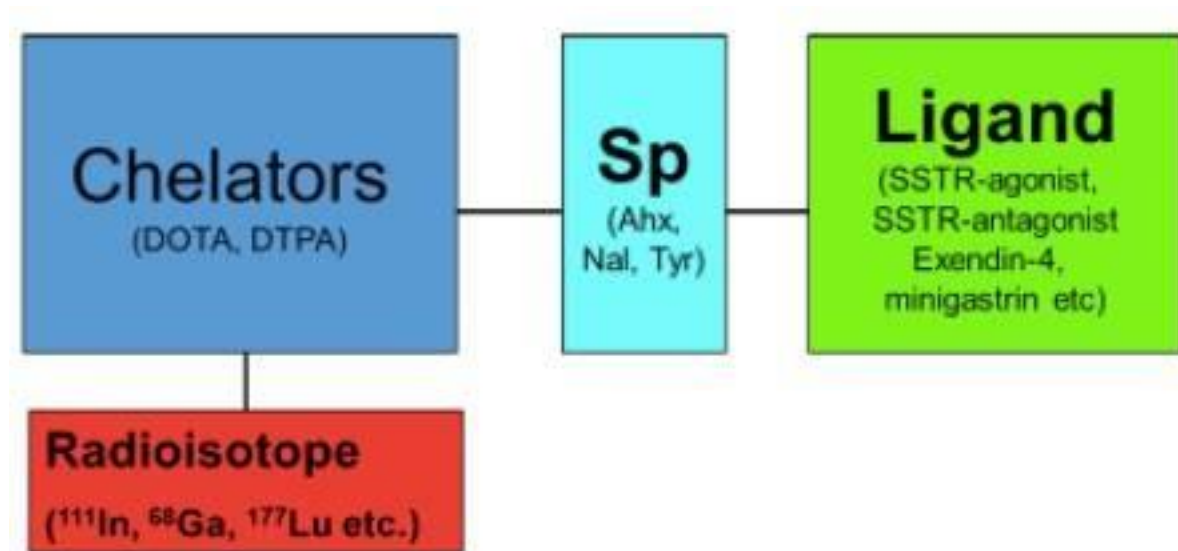
1. Principe :

Le principe de la théranostique dans les TNE repose sur l'expression des récepteurs membranaires de la somatostatine sur la surface cellulaire ce qui offrent la possibilité d'être ciblés par des agents moléculaires pour des fins diagnostiques et thérapeutiques. Cette approche théranostique est connue sous le nom de la thérapie aux radionucléides par récepteurs peptidiques (PRRT). Ces récepteurs comprennent SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4 et SSTR5, et les radionucléides disponibles diffèrent dans leurs affinités de liaison vers ces récepteurs, la plupart des agents ayant la plus grande affinité pour SSTR5 et surtout le SSTR2 (qui est exprimé chez plus de 90% des TNE gastro- pancréatiques). Après confirmation d'une expression élevée de SSTR avec des radiotraceurs diagnostiques ciblant les SSTR, des composés thérapeutiques

Place de l'imagerie scintigraphique dans l'exploration des tumeurs neuro endocrines

radiomarqués (analogues "chauds" de la somatostatine) peuvent être administrés. Ils vont se fixer aux SSTR à la surface des cellules tumorales. Après l'internalisation dans la cellule TNE, l'irradiation β^- ou α du composé provoque la rupture du brin d'ADN, ce qui conduit finalement à la mort de la cellule (104).

Les composés théranostiques sont composés d'un ligand spécifique (souvent un analogue peptidique, tel que octréotate, OPS-201/OPS-202, exendin-4...) qui reconnaît le récepteur ciblé, un espaceur (par exemple, l'acide aminohexanoïque (Ahx)) qui relie le ligand au chélateur (par exemple, DOTA, NODAGA, DTPA...), qui à son tour est capable de complexer et de stabiliser le radio-isotope.



Construction schématique d'un composé théranostique.

1. ^{177}Lu tétium-DOTATATE :

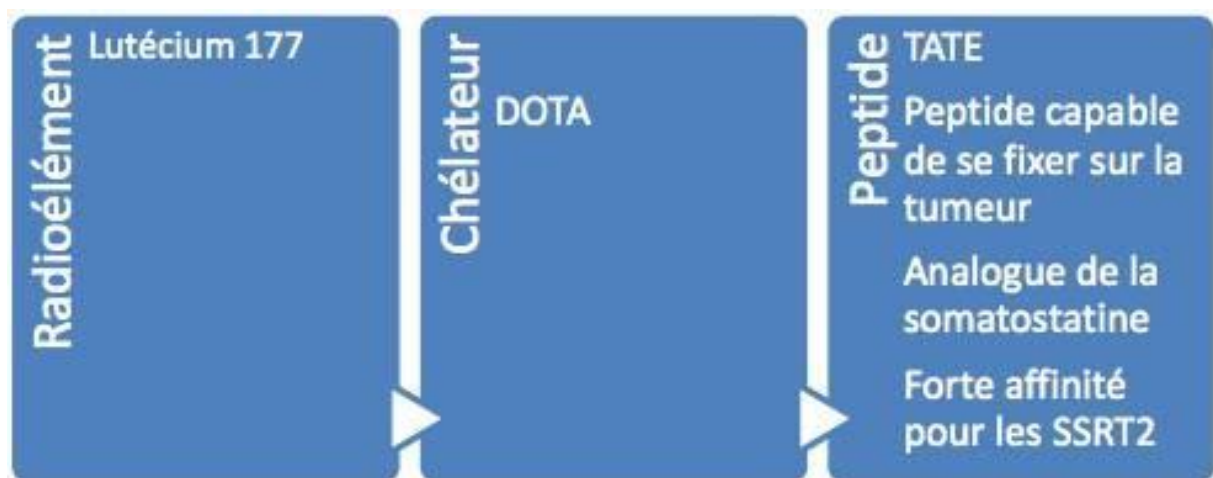
1. Propriétés physiques du ^{177}Lu :

Le ^{177}Lu est un radionucléide émetteur β^- et γ , avec une demi-vie de 6,73 jours. Par rapport à ^{90}Y , le ^{177}Lu a une énergie maximale et moyenne des particules de β plus faible (0,498 MeV et 0,133 MeV, respectivement). Cela se traduit par des profondeurs de pénétration maximale et moyenne des tissus mous de 1,7

Place de l'imagerie scintigraphique dans l'exploration des tumeurs neuro endocrines

mm et 0,23 mm respectivement, ce qui permet d'avoir un effet limité sur les tissus sains avoisinants. Le ^{177}Lu possède deux lignes d'émission gamma principales : 113 keV (6 % d'abondance relative) et 208 keV (11 % d'abondance relative). Ces dernières propriétés du ^{177}Lu permettent l'imagerie post-traitement et les évaluations dosimétriques (105).

L'analogue de la somatostatine qui est couplé par l'intermédiaire d'un chélateur (DOTA) au ^{177}Lu est l'octréotate (TATE), a une affinité pour les SSTR2 10 fois supérieure à celle de l'octréotide, lui conférant une meilleure irradiation tumorale. Dans une étude, l'utilisation de l'octréotate a entraîné une radioactivité intra-tumorale plus élevée que celle de l'octréotide, avec une absorption comparable dans les organes normaux, y compris les reins, la rate et le foie (106).



LUTATHERA : ^{177}Lu -DOTATATE

2. Approbation du ^{177}Lu dans le monde :

Lutathera® (^{177}Lu tétium-DOTATATE) a été approuvé en janvier 2018 en Amérique par la Food and Drug Administration (FDA) et en septembre 2017 en Europe par l'Agence européenne des médicaments (EMA) en tant que premier produit radiopharmaceutique pour la PRRT (thérapie aux radionucléides par récepteurs

Place de l'imagerie scintigraphique dans l'exploration des tumeurs neuro endocrines

peptidiques) dans les TNE gastro-entéro-pancréatiques progressives y compris ceux qui dérivent de l'intestin antérieur, moyen et postérieur (107).

Cette approbation revient principalement à la publication des résultats de l'essai clinique de phase 3 NETTER-1 en octobre 2017. L'essai incluait 229 patients, l'objectif était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du ¹⁷⁷Lu-Dotatate chez des patients atteints de TNE bien différenciée de l'intestin moyen (grade 1 et 2), métastatique ou localement avancée. Toutes les tumeurs étaient en progression sous analogue de la somatostatine à dose standard et devaient surexprimer les récepteurs de la somatostatine. Les patients étaient randomisés entre le ¹⁷⁷Lu-Dotatate plus octréotide LP 30 mg versus octréotide LP à 60mg seul. Le ¹⁷⁷Lu-Dotatate était utilisé à la dose de 7,4 GBq toutes les 8 semaines pour 4 injections. L'objectif principal de l'étude était la survie sans progression (SSP) (108). Les résultats de l'essai sont affichés dans le tableau suivant.

	Nombre de patient	Taux de survie sans progression a 20 mois	de Taux sans réponse objective	de Taux de réponse objective	Nombre de décès	Toxicité
Lutathéra + octréotide 30 mg	n=116	65,2%	18%	14	Neutropénie Thrombocytopénie Lymphopénie	1% 2% 9%
Octréotide 60 mg	n=113	10,8%	3%	26	0%	

Résultats de la phase 3 de l'étude NETTER-1 sur le ¹⁷⁷Lu.

Le Lutathera montre un bénéfice significatif sur la durée de survie sans progression ainsi qu'un meilleur taux de réponse. La survie globale et à long terme seront évaluée respectivement en 2021 et 2025.

3. Indications et sélection de patients :

Pour tous les patients sujets à recevoir la thérapie par Lutathera®, l'ENET (European neuroendocrine tumor society), a publié récemment des recommandations concernant des critères d'inclusion :

- Les TNE bien différenciées (G1 /G2) inopérables/métastasiques
- Les TNE bien différenciées G3 peuvent aussi être inclus s'ils montrent une absorption suffisante à l'imagerie
- Une Absorption suffisante de la tumeur a l'imagerie (défini comme l'absorption de la tumeur > foie) +/- FDG PET/CT ne présentant pas de sites d'absorption discordants.
- Réserves de moelle osseuse suffisantes (toxicité hématologique de grade 1 ou 2 généralement acceptable)
- La clairance de la créatine >50 ml/min
- Score de Karnofsky > 50 ou score ECOG 1 ou 2 (109)

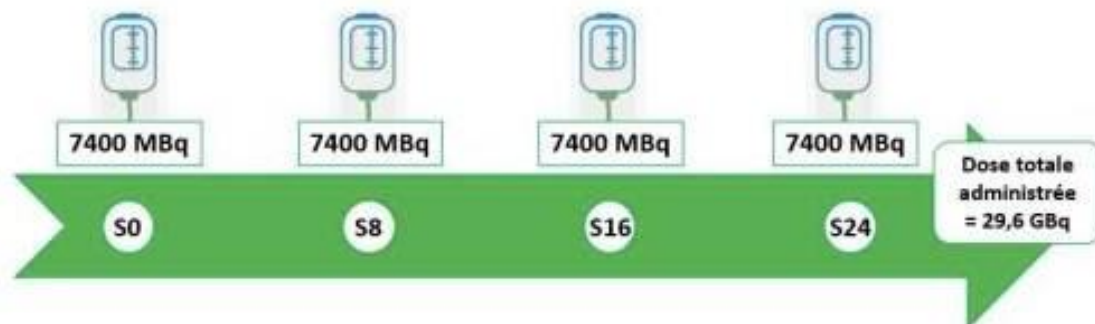
4. Préparation du patient :

La préparation du patient comprend un protocole de protection rénale grâce aux acides aminés (lysine, arginine) selon les recommandations conjointes de l'AIEA, de l'EANM et du SNMMI. Plusieurs schémas d'acides aminés pendant 1 ou 3 jours et de 25g ou 50 g ont été recommandés . Quel que soit le type de protocole, il doit être commencé 30 à 60 minutes avant l'administration du radio-peptide et doit être

Place de l'imagerie scintigraphique dans l'exploration des tumeurs neuro endocrines

poursuivi pendant 4 heures (ils diminuent de 40 % la fixation rénale). L'addition du Gélofusine est recommandé pour réduire davantage la dose de rayonnement absorbée par les reins, cependant, des réactions allergiques ont suscité des inquiétudes. Les paramètres vitaux doivent être surveillés pendant la perfusion de Gélofusine.

Pour les analogues de la somatostatine de longue durée d'action, le retrait doit se faire 4 à 6 semaines avant la première injection de Lu177, et pendant au moins 24 heures pour les formulations à courte durée d'action, car ils pourraient interférer avec la fixation des récepteurs. Le schéma thérapeutique est le suivant: trois à cinq cycles d'activité de 5,55–7,4 GBq avec un intervalle de temps de 6 à 12 semaines . Les protocoles de traitement standard actuels exigent le confinement des patients dans des services hospitaliers spécialisés pendant 1 à 3 jours après chaque administration (110).



Lutathera® : schéma thérapeutique

La prémédication antiémétique et la surveillance hémodynamique et clinique (crise carcinoïde, vomissements, surcharge volumique) sont aussi recommandées.

Des analyses biologiques M-1 ; J0 ; M+1 puis les 3 mois qui suivent la dernière cure, puis tous les 6 mois (effets indésirables retardés) sont recommandés, elles comprennent :

- ALAT, ASAT, albuminémie, bilirubinémie et taux de prothrombine
- Clairance de la créatinine
- NFS, Plaquettes

5. Toxicité :

Les organes les plus touchés sont la moelle osseuse et les reins. Les reins sont généralement l'organe limitant la dose, le radiopeptide est excrété au niveau rénal puis réabsorbé dans les tubules proximaux et donc retenu dans le parenchyme rénal. La moelle osseuse est irradiée à partir du radio-peptide circulant et aussi à partir de l'irradiation du radio-peptide absorbé dans les métastases osseuses.

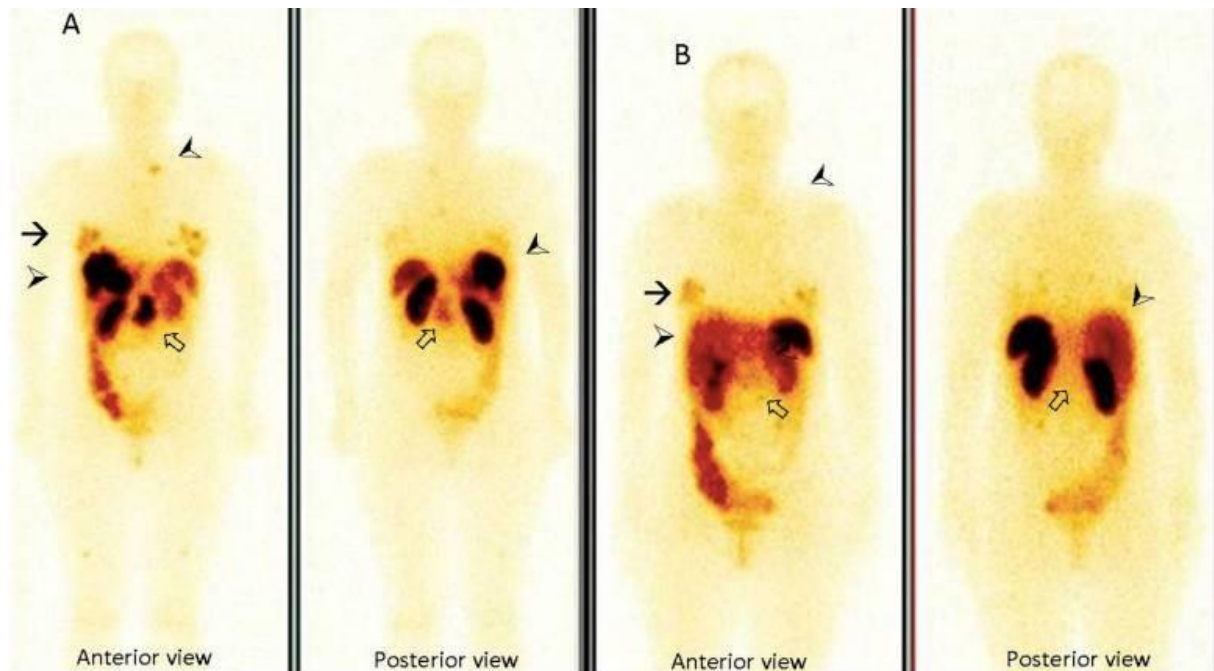
L'effet secondaire subaigu le plus fréquent survenant dans les 4 à 6 semaines suivant le traitement, est la toxicité hématologique (pancytopénie).

La protection rénale peut être assurée par l'administration de lysine et d'arginine par voie intraveineuse avant le traitement par Lu 177 qui réduit la réabsorption du radiopeptide (inhibition compétitive) mais provoque également des nausées et, occasionnellement, des vomissements (109). Avec une protection adéquate des acides aminés rénaux, une toxicité rénale de grade 3-4 se produit chez <3% des patients. Il n'existe actuellement aucune forme de myéloprotection disponible et des cas myélodysplasiques et de leucémies ont été signalés (111).

Les effets indésirables les plus souvent rencontrés sont :

- Nausées et vomissements.
- Douleurs abdominales (après 10 % des administrations).
- Perte temporaire de cheveux chez 60% des patients.
- Toxicité hématologique de grade 3/4 (<15% des patients).

- Crises hormonales dues à la libération de substances bioactives <1% (109).



Scintigraphies à l'¹¹¹In-pentétréotide réalisées 4 mois avant (A) et 12 mois après (B)

4 cycles de 7,4 GBq de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE chez une patiente de 56 ans présentant une TNE pancréatique métastatique hépatique, mammaire bilatérale et ganglionnaire sus-claviculaire. Ces figures montrent une bonne réponse thérapeutique au niveau hépatique, ganglionnaire sus-claviculaire et de la tumeur primitive pancréatique avec persistance de métastases résiduelles au niveau mammaire.

2. Les radionucléides émetteurs de rayonnement α :

La thérapie ciblée par les radionucléides utilisant des isotopes émetteurs alpha combinés à des vecteurs de ciblage spécifiques à la maladie (anticorps ou peptides) a le potentiel de traiter les tumeurs en délivrant une source de rayonnement cytotoxique directement aux cellules ciblées. La courte portée et la forte cytotoxicité

dû à l'énergie élevée des particules alpha entraînent la destruction des cellules tumorales avec un effet très limité sur les tissus sains. En raison de ce potentiel, le développement de produits radiopharmaceutiques émetteurs de particules alpha pour la thérapie alpha ciblée (TAT) est un domaine actif de la recherche médicale dans le monde entier (112).

1. Propriétés physiques

Les particules alpha ont une énergie élevée allant de 5 à 9 MeV et une très courte portée de 40 à 100 μm . La gamme de la particule α est donc équivalente à l'épaisseur de 1 à 3 cellules de largeur. En raison de la courte portée thérapeutique, l'accumulation intracellulaire de la particule alpha est préférable pour assurer une plus grande chance d'endommager le noyau de la cellule cible. Le transfert d'énergie linéaire (TEL) est un terme utilisé dans le domaine des rayonnements ionisants pour décrire l'énergie transférée par une particule ionisante traversant la matière, par unité de distance, elle est très élevée pour les particules alpha (80–100keV/ μm), ce qui attribue une plus grande probabilité de rupture de double brin d'ADN (et donc la mort cellulaire) par rapport aux particules β qui ont une faible TEL (probabilité de rupture de double brin multipliée par "20") (113).

En raison des problèmes de disponibilité et de production, de demi-vie, de coût et de capacité à les incorporer chimiquement et de manière stable dans un vecteur approprié, seuls quelques radionucléides sont médicalement pertinents et disponibles pour une utilisation clinique potentielle.

Les deux principaux radionucléides thérapeutiques utilisés dans la TAT préclinique et clinique des récepteurs de la somatostatine (SSR) sont le ^{213}Bi (Bismuth-213) et le ^{225}Ac (actinium 225).

Le ^{225}Ac est un émetteur alpha à durée de vie relativement longue, ($T_{1/2}=9,9$ jours). Il se désintègre via une cascade de six radionucléides de courte durée de vie jusqu'au ^{209}Bi . La voie de désintégration prédominante du ^{225}Ac produit quatre particules alpha avec des énergies allant de 5,8 à 8,4 MeV et un trajet dans les tissus de l'ordre de 47 à 85 μm . De plus, la cascade comprend deux désintégrations bêta d'énergie maximale de 1,6 et 0,6 MeV. Les co-émissions gamma utiles pour l'imagerie in vivo sont générées dans le trajet de désintégration de ^{225}Ac à partir de la désintégration de ^{221}Fr et ^{213}Bi . Sa longue demi-vie et les multiples particules alpha générées dans la chaîne de désintégration font du ^{225}Ac un radionucléide particulièrement cytotoxique.

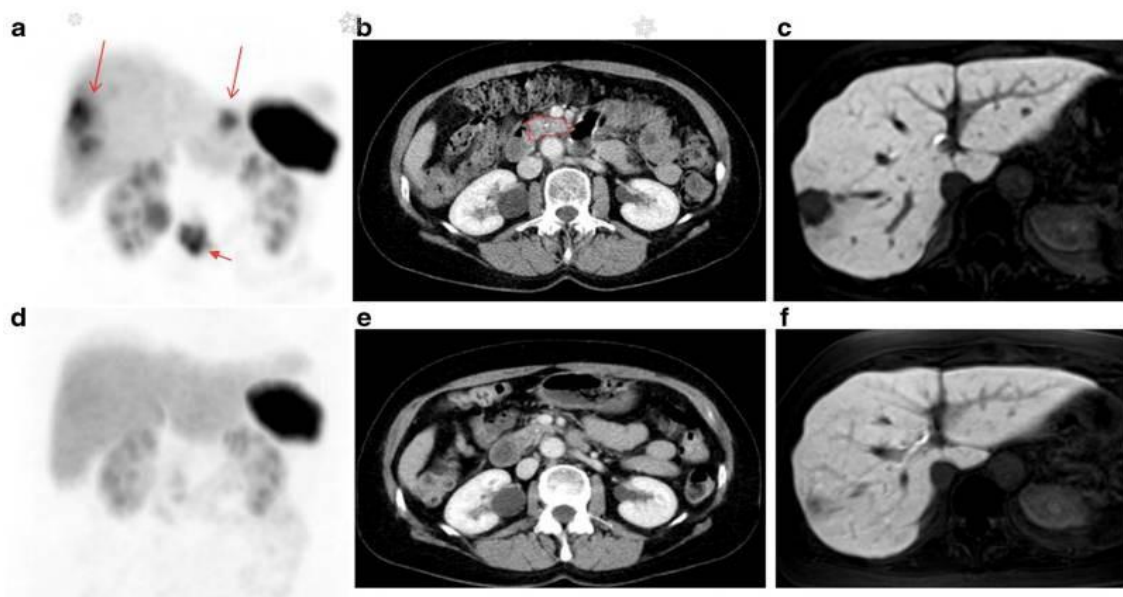
Le ^{213}Bi a une courte demi-vie de 45 minutes et peut être produit à partir d'un générateur de $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$, mais cette courte demi-vie nécessiterait une radiopharmacie sur place pour le produire. Le ^{213}Bi a été marqué avec succès avec des peptides DOTA d'une pureté $>99\%$ dans des études précliniques et cliniques (113,114). Le principal mécanisme de désintégration du ^{213}Bi est la désintégration initiale β à une énergie de 435keV, suivie presque instantanément de la désintégration alpha avec une énergie moyenne de 8,3MeV. L'imagerie post-thérapeutique du ^{213}Bi est possible, sur la base de l'émission de rayonnement γ provenant de la désintégration bêta initiale.

2. Études cliniques utilisant l' ^{225}Ac et le ^{213}Bi dans thérapie les TNE :

Le potentiel de l'alpha thérapie dans les tumeurs neuroendocrines à l'aide de DOTATOC marqué au ^{213}Bi et ^{225}Ac a été étudié avec succès in vitro et dans des études précliniques sur des animaux.

L'efficacité du TAT dans les études précliniques a incité le groupe de l'université de médecine de Heidelberg en Allemagne à étudier la TAT sur le plan clinique, la première étude sur des humains a été publiée en 2014 (114).

Cette première expérience humaine avec le ^{213}Bi -DOTATOC a décrit le traitement de sept patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées progressives avec des métastases hépatiques réfractaires au traitement par ^{90}Y -DOTATOC ou ^{177}Lu -DOTATOC. Cette étude a montré des données prometteuses avec une rémission partielle des métastases, et des effets secondaires favorables : la toxicité rénale chronique était modérée et la toxicité hématologique était moins prononcée qu'avec les thérapies β .

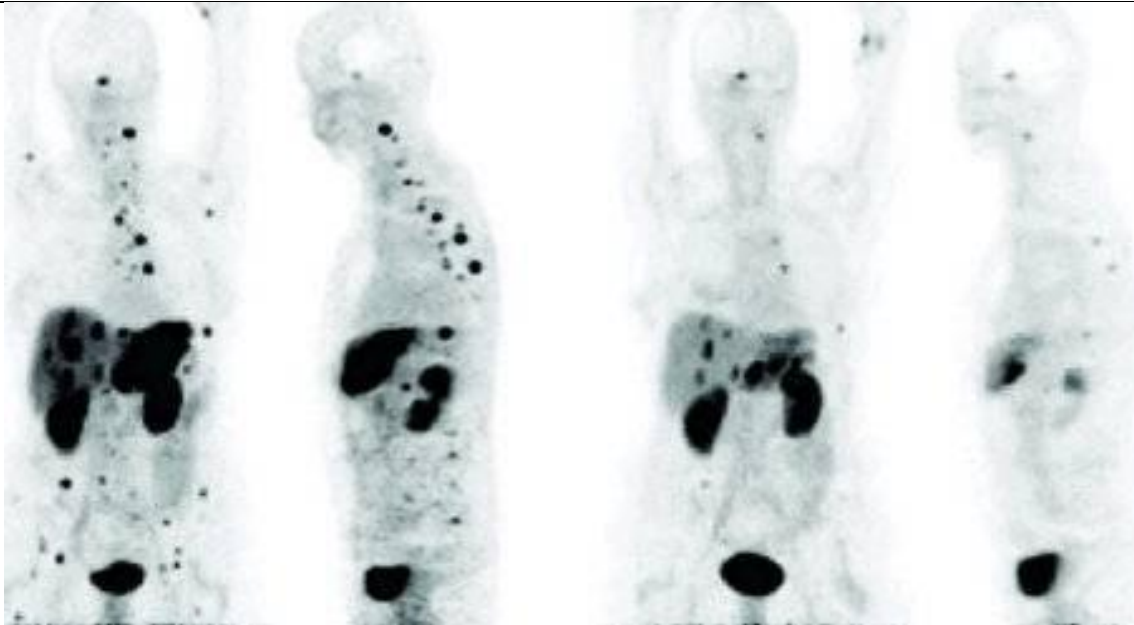


Patient n°5 de l'étude : avant le traitement (a–c) et après trois cycles de ^{213}Bi -DOTATOC (d–f) à une dose de 4 GBq. a/ Image de PET-CT au ^{68}Ga -DOTATOC montrant des métastases hépatiques résiduelles résistantes aux émetteurs β (flèches longues) et la tumeur primaire pancréatique (flèche courte). b/ Image de Scanner C+ avec la tumeur primaire délimitée en rouge. c/ Image d'IRM hépatique qui montre des

métastases en noir entouré d'un parenchyme sains. (d-f) Après trois cycles de ^{213}Bi -DOTATOC à une dose de 4 GBq, les lésions ont diminué sur l'image PET (d) et l'image CT (e), Également sur l'image d'IRM (f), la lésion résiduelle a presque disparu, comme le montre la prise contraste homogène du parenchyme hépatiques.

Les auteurs ont poursuivi ce travail et résument leur dernière expérience dans une revue de littérature (114). Sur un totale de 25 patients, 21 ont reçu un traitement intra artériel dans l'artère nourricier de la tumeur, tandis que quatre patients ont reçu des injections intraveineuses soit une activité cumulée de 2,6 à 21 GBq de ^{213}Bi -DOTATOC. Ils concluent qu'une thérapie ciblée peut offrir une option de traitement supplémentaire et précieuse aux patients réfractaires à la thérapie aux émetteurs β . À l'heure actuelle, il n'existe pas d'autres études cliniques publiées sur le TAT des TNE.

Lors de la conférence de la Société européenne des tumeurs neuroendocriniennes (ENETS) en 2018, les résultats du traitement de 10 patients atteints de tumeurs neuroendocriniennes métastatiques progressives, réfractaires au traitement par ^{177}Lu -DOTATATE, ont été présentés. Un à deux cycles (en moyenne 1,2) de ^{213}Bi ou ^{225}Ac -DOTATOC ont été effectués. Huit semaines après la thérapie, la TEP/CT au ^{68}Ga -DOTANOC a montré chez 60% des patients une réduction allant jusqu'à 40% du volume tumoral cible. Les effets secondaires ont été légers, seuls des cas de toxicité hématologique de grade 1 et 2 ont été observés (115).



Réponse au traitement par Bi-123 DOTANOC observée chez des patients présentant des tumeurs résistantes à un traitement antérieur par l'yttrium-90 et le lutétium-177. L'image ci-dessus montre la diminution des lésions hépatiques et des métastases osseuses après un traitement avec 11 GBq de Bi-123 DOTANOC. Images de SNM.

Les résultats de la TAT dans les TNE sont très prometteurs, elle donne notamment la possibilité de traiter les patients réfractaires aux émetteurs β . Le nombre limité de publications sur l'efficacité, la toxicité, et la tolérance à long terme nécessite une évaluation future dans un groupe plus large de patients.

3. PRRT perspectives futures :

Le champ d'application du PRRT s'élargit, grâce à l'introduction de nouveaux agents de SSTR et le développement de nouveaux radionucléides. En outre, les indications cliniques de la PRRT pourraient s'étendre au fur et à mesure que les résultats des essais cliniques sont publiés, de meilleures données concernant son rôle

actuel dans le traitement des TNE et son potentiel de combinaison avec d'autres thérapies vont émerger.

1. SSTR antagonistes :

Plus récemment, des antagonistes des SSTR ont été développés et entrent en usage clinique. Ils présentent l'avantages d'avoir une meilleure absorption des tumeurs que les agonistes.

Un antagoniste nommé JR11 a été développé comme traceur TEP marqué au ^{68}Ga à l'aide du chélateur NODAGA (^{68}Ga -OPS202) et comme agent thérapeutique marqué au ^{177}Lu à l'aide du chélateur DOTA. Un essai clinique de phase 1/2 comparant le ^{68}Ga -OPS202 au ^{68}Ga -DOTATOC PET-CT a montré que l'antagoniste était moins bien absorbé que le ^{68}Ga -DOTATOC dans les tissus sains du foie, pancréas et le tractus gastro-intestinal, mais que son absorption était similaire dans les lésions malignes, ce qui améliorerait considérablement le contraste des lésions.

Les investigations cliniques préliminaires avec le ^{177}Lu DOTA-JR-11, ont montré une absorption de 1,7 à 10,6 fois plus élevée que celle obtenue avec le ^{177}Lu -DOTATATE, de plus, la rétention rénale des antagonistes des SSTR est plus faible.

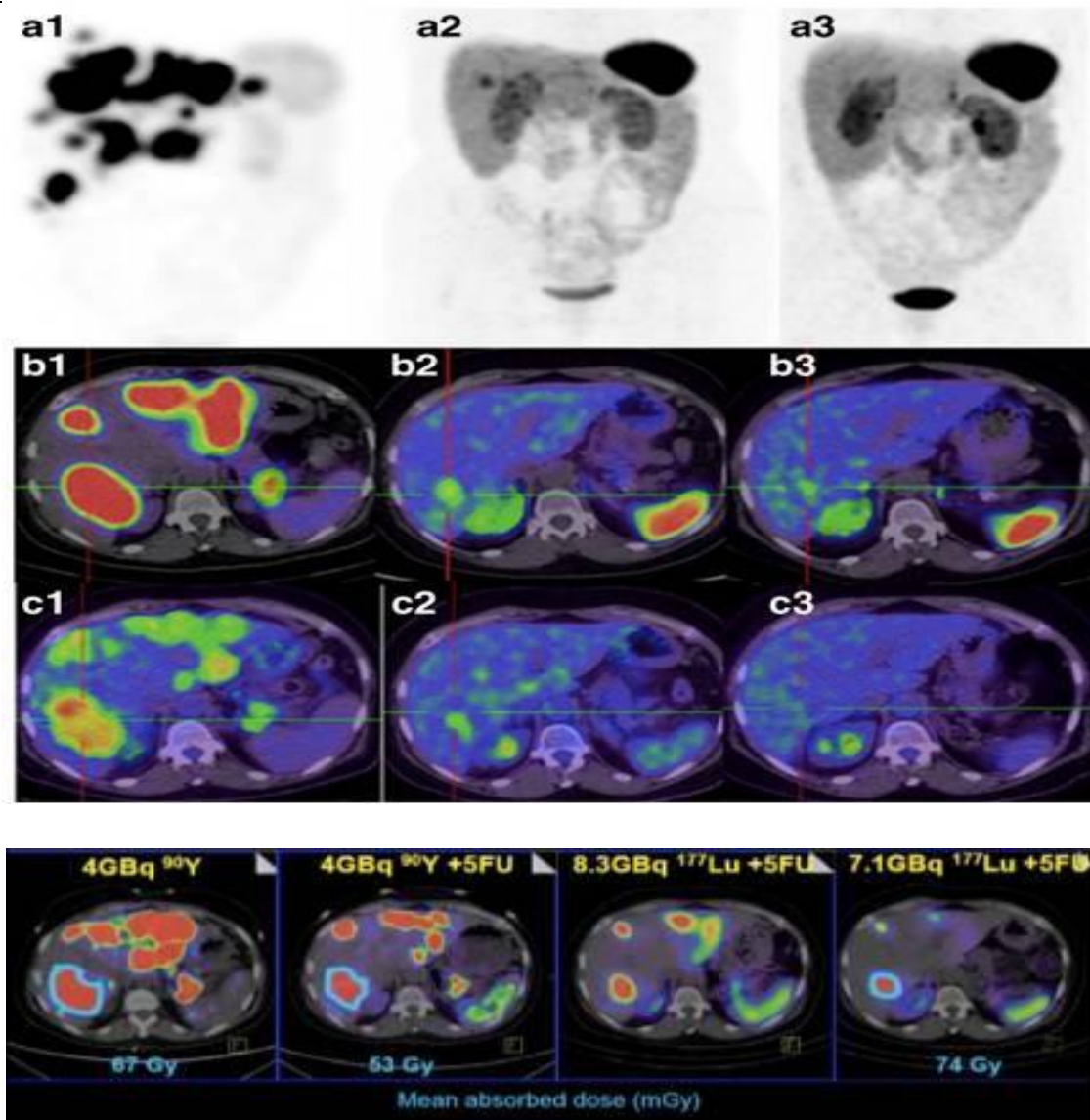
Ces caractéristiques signifient que PRRT avec des antagonistes des SSTR pourrait présenter des avantages significatifs par rapport à aux agonistes. Des études supplémentaires visant à évaluer le dosage optimal et le schéma de traitement sont actuellement en cours (109).

2. Thérapie des récepteurs peptidiques aux chimio-radionucléides PRCRT :

La PRRT a également évolué avec la combinaison d'analogues de somatostatine marqués à ^{90}Y et ^{177}Lu et la chimiothérapie, appelée thérapie des récepteurs

peptidiques aux chimioradionucléides (PRCRT). Les agents chimiothérapeutiques, en particulier ceux qui ont des effets radiosensibilisants, tels que le 5-Fluorouracile (5-FU) et son prodrogue, la capécitabine, ont été combinés à la PRRT. Une étude portant sur la perfusion combinée de 5-FU et de ^{177}Lu -DOTATATE a révélé des taux de réponse et de toxicité similaires à ceux de la PRRT seule. Une étude de phase 2 évaluant la capécitabine avec le ^{177}Lu -octreotate chez 33 patients a démontré une régression ou une stabilisation radiologique chez 94% d'entre eux sans augmentation significative de la toxicité, la survie à 1 et 2 ans était de 91 et 88% respectivement.

Bien qu'apparemment sûr et efficace, il n'existe actuellement aucune donnée confirmant la supériorité de la PRCRT par rapport à la PRRT. Par conséquent, l'utilisation de l'PRCRT plutôt que de l'PRRT seule pourrait être plus appropriée pour les personnes ayant des TNE de haut grade, la survie plus courte associée à ces tumeurs signifie que les avantages potentiels de la chimiothérapie sont plus susceptibles de l'emporter sur les risques (116).



Rangée du haut : SPECT/CT à l'octreoscan (a1) ; images TEP/CT à ^{68}Ga -DOTATATE après traitement (a2, 3). Rangée du milieu (b1–3) : Images fusionnées transaxiales. Rangée inférieure (c 1–3) : images fusionnées transaxiales TEP/CT ^{18}F -FDG. Il s'agit d'une femme de 54 ans atteinte de TNE pancréatique avec métastases hépatiques, une biopsie de la lésion hépatique a suggéré une tumeur G1 (Ki 67 de 1–2 %) mais elle a développé une maladie rapidement progressive sur CT concordant avec une forte affinité pour le FDG, ce qui est conforme avec le comportement d'une tumeur de haut grade. La PRRT a été jugée appropriée sur la base d'une expression élevée de SSTR et a été administrée comme traitement initial au choix du patient (images a1, b1, c1 avant la PRRT).

Elle a reçu deux cycles de 90Y-DOTATATE et deux cycles de 177Lu-DOTATATE avec une chimiothérapie concomitante de 5FU. L'imagerie à 3 mois après la PRCRT (a2, b2, c2) a montré une réponse spectaculaire et presque complète à la fois sur la PET au 68Ga-DOTATATE et au FDG. La réponse majeure a été maintenue jusqu'à 20 mois après le dernier suivi, sans aucun traitement intermédiaire (a3, b3, c3) (105)

C- NOTRE ETUDE :

I. MATERIEL ET METHODES :

1. Population :

Nous avons sélectionné rétrospectivement tous les patients ayant bénéficié d'une scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine ou à la I-131 MIBG, dans le service de Médecine Nucléaire du CHU de FES, du 04 Mai 2015 au 22 février 2022, dans le cadre du bilan initial d'extension ou du suivi d'une tumeur neuroendocrine (TNE) d'origine neuro-endodermique ou neuro-ectodermique (PHEO / PGL). Les neuroblastomes ont été exclus.

Les données cliniques (histoire la maladie, épidémiologie), biologiques (chromogranine A plasmatique, sérotoninémie, 5 HIAA urinaires des 24 heures, dérivés méthoxylés) et anatomo-pathologiques provenant des dossiers médicaux de chaque patient ont été analysées, de même que les comptes-rendus des différents examens d'imagerie dont ils ont bénéficié (scanner, IRM...).

2. Objectif de l'étude :

Le but de l'étude est d'évaluer les performances de l'imagerie scintigraphique notamment :

- La scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine (SRS) dans l'exploration des TNE d'origine neuro-endodermique.
- La scintigraphie à la MIBG marquée à l'iode 131 dans l'exploration des TNE d'origine neuro-ectodermique.

3. Modalités d'acquisition des images :

- Scintigraphie à la 131- MIBG :

Une préparation est assurée avant l'examen notamment la protection thyroïdienne par ingestion du Lugol 2 jours avant et 7 jours après l'injection du

radiopharmaceutique, l'éviction de tout traitement sources d'interactions médicamenteuses, une préparation digestive reposant sur un régime liquide et la prise de laxatifs et l'hyperhydratation par voie orale.

La MIBG [¹³¹I] est administrée par voie intra-veineuse lente (durée de l'injection au moins 5 minutes). L'activité administrée varie de 37 à 55.5 MBq (1-1.5 mCi).

Les acquisitions sont réalisées 24, 48 et 72 heures après l'injection, sur une gamma camera double tête avec des collimateurs haute énergie. On réalise un balayage du corps entier (vitesse recommandée de 5 centimètres par minute) et des acquisitions statiques. Les images se font en face antérieure et postérieure. Une tomoscintigraphie couplée à un scanner low dose, ou TEMP-TDM est souvent associée.

- Scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine :

Avant la réalisation de l'examen, un régime alimentaire liquide deux jours avant l'examen ainsi que la prise de laxatifs la veille de l'examen sont préconisés. Les traitements par analogues de la somatostatine sont interrompus afin d'éviter un blocage possible des récepteurs de la somatostatine.

Le radiotraceur utilisé est ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC. L'activité administrée est 740 MBq. Les acquisitions planaires corps entier antéro-postérieures sont réalisées à 10 min, 1h, 2h, 4h et 24 h après l'injection. Une acquisition tomoscintigraphique couplée à un scanner TEMP-TDM est réalisée à 4h de l'injection.

Chaque examen est interprété par un interne de médecine nucléaire et un médecin nucléaire sénior.

4. Traitement des données statistiques :

Les données recueillies pour cette étude sont caractérisées par leur moyenne et leur écart type lorsqu'il s'agit de variables quantitatives et par un pourcentage lorsqu'il s'agit de variables qualitatives.

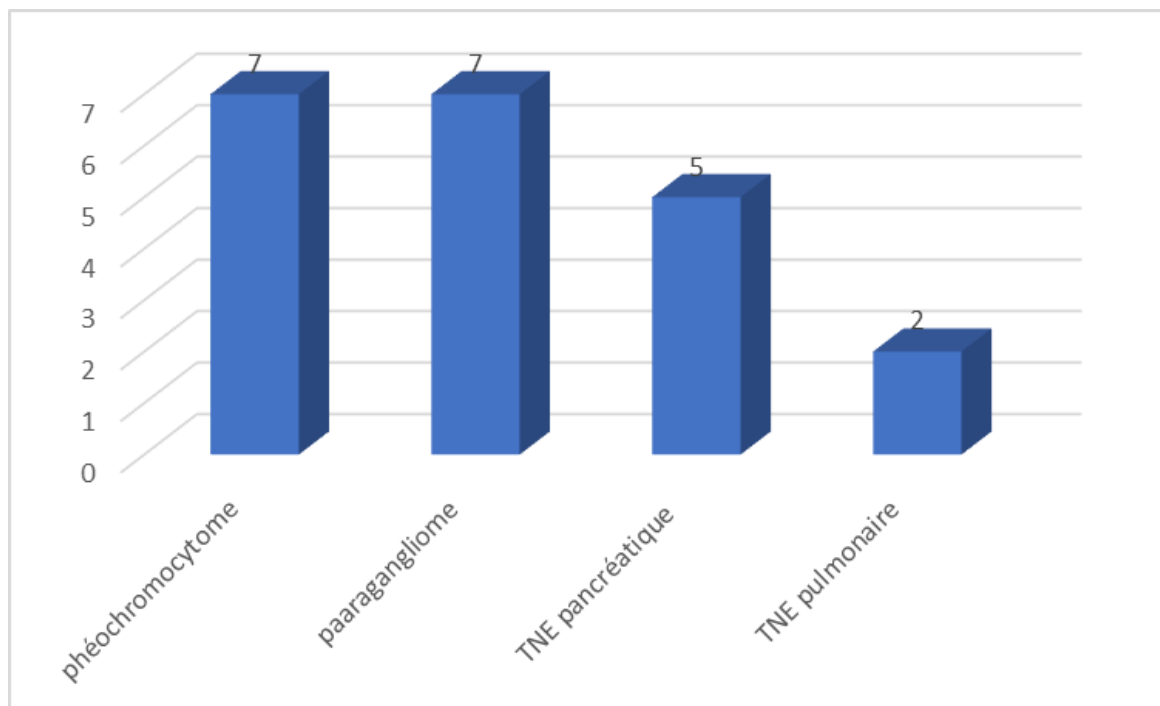
II. RESULTATS :

1. Etude de la population totale :

1.1. Données épidémiologiques :

21 patients (11 femmes et 10 hommes) porteurs d'une tumeur neuroendocrine ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen au diagnostic initial de la maladie était de 42 ans [17 à 75 ans].

La tumeur primitive était un phéochromocytome dans 33% des cas (n=7), un paragangliome dans 33 % des cas (n=7), une TNE du pancréas dans 24% des cas (n=5), une TNE du poumon dans 2 cas (graphique 1).



Graphique 1 : répartition des patients en fonction de la tumeur primitive.

1.2. Données biologiques :

Les données biologiques comprenant le dosage plasmatique de la chromogranine A ainsi que les dosages spécifiques de l'insulinémie, du peptide C et des dérivés méthoxylés urinaires n'étaient disponibles que pour 90% des patients lors du diagnostic initial de la maladie. Le dosage de ces marqueurs était positif 71 % des cas (n=15).

1.3. Données anatomo pathologiques :

Les résultats d'anatomopathologie étaient disponibles pour 76 % des patients (n=16/21).

Sur les prélèvements disponibles, on retrouvait environ 33 % de patients avec un paragangliome confirmé et 33 % avec phéochromocytome. Les TNE confirmé par l'étude anatomopathologique était pulmonaire dans deux cas avec un cas de tumeur G1 bien différenciée et une tumeur G3 peu différenciée.

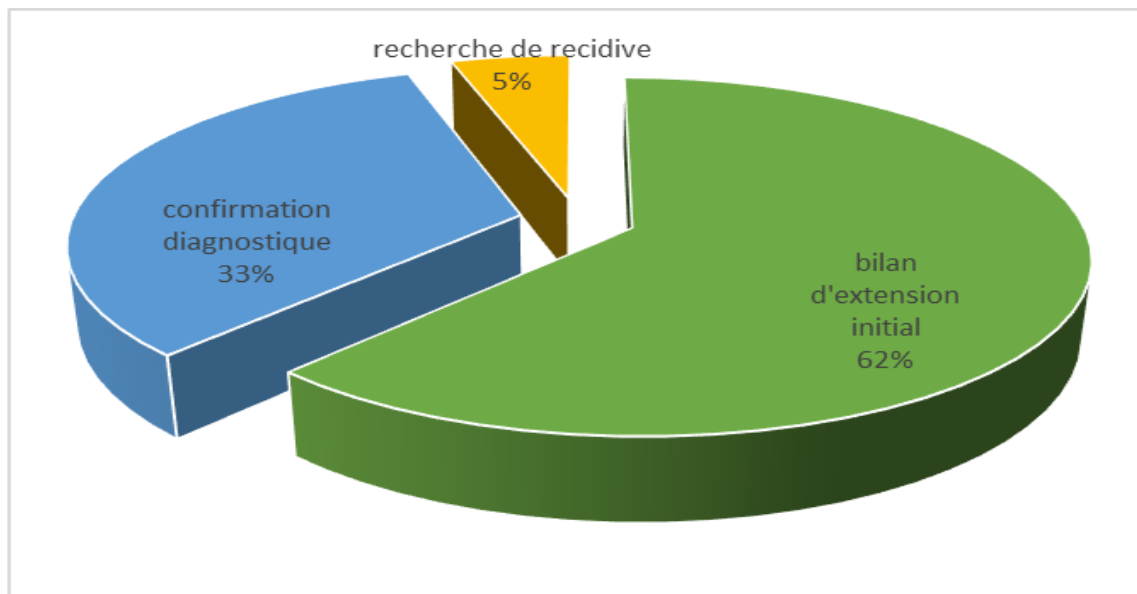
1.4. Les données de l'imagerie morphologique :

Une imagerie en coupe (IRM et/ou TDM) a été réalisée chez la majorité des patients. Elle était normale chez seulement 3 cas. Elle a permis de diagnostiquer la tumeur primitive dans 85.7% des cas (n = 18/21) et des lésions métastatiques dans 19 % des cas (n= 4/21).

1.5. Les données de l'imagerie scintigraphique :

21 examens scintigraphiques ont été analysés dont 13 examens de scintigraphie à I-131 MIBG et 8 examens de SRS.

L'indication était un bilan d'extension initial de la maladie chez 62 % des patients (n=13/21), une confirmation diagnostique chez 33 % des patients (n=6/21) et une recherche de récurrence chez 5% des cas. (Graphique 2)



Graphique 2 : répartition des patients en fonction de l'indication.

27.3 % des patients avaient déjà bénéficié d'une chirurgie d'exérèse de leur tumeur primitive avant la première évaluation scintigraphique (n=6/22).

2. Etude du groupe PGL/PHEO:

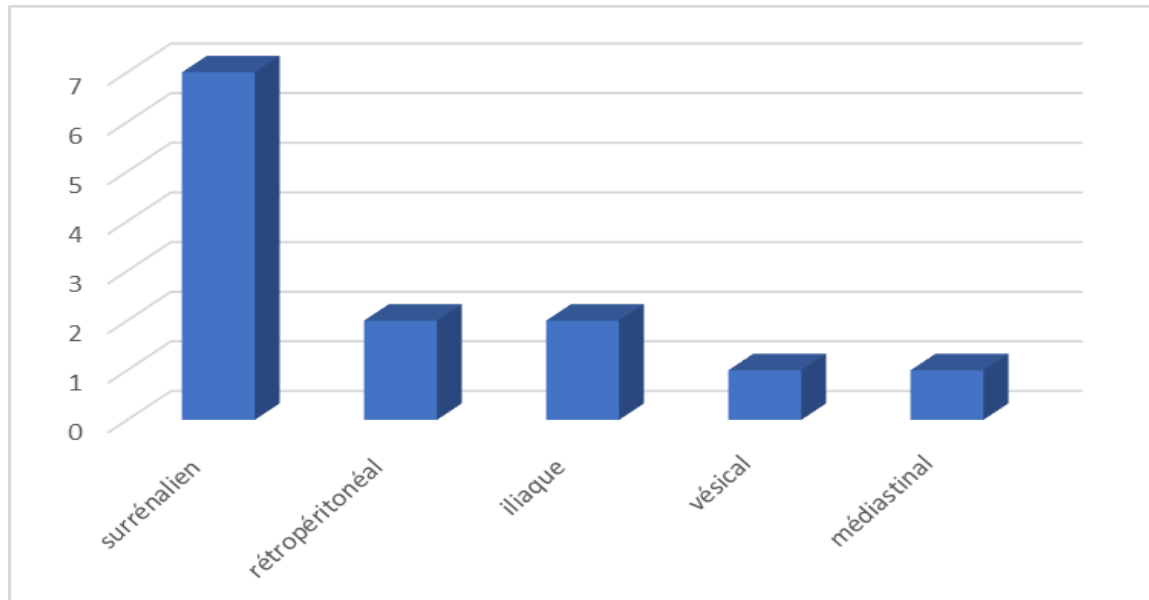
2.1. Les données épidémiologiques :

Parmi la population totale, 13 patients étaient adressés pour scintigraphie à I-131 MIBG dans le cadre d'un bilan de PGL/ PHEO. Les caractéristiques des patients sont représentées dans le tableau 1.

La localisation était surrénalienne dans 50% des cas. (Graphique 3)

Patient	Sexe	Age (ans)	Site de la tumeur primitive	Histologie	Résultats de la scintigraphie
1	M	20	Rétro hilaire	PGL	Positive
2	F	68	Surrénalien droit	phéo	Positive
3	F	22	Pré iliaque	PGL	Positive
4	F	38	Vésical	PGL	Négative
5	M	59	Surrénalien droit	phéo malin	Positive
6	F	24	Surrénalien bilatéral	phéo	Positive
7	M	43	Surrénalien droit	phéo	Positive
8	M	43	Rétro péritonéal	GIST	Négative
9	F	52	Fosse iliaque gauche	PGL	Positive
10	M	23	Surrénalien droit	phéo	Positive
11	M	26	Surrénalien bilatéral	phéo	Positive
12	F	42	Surrénalien droit	phéo	Négative
13	F	74	Médiastinal antérieur	PGL	Positive

Tableau 1 : caractéristiques épidémiologiques, histologiques et scintigraphiques de la sous population PHEO/PGL.



Graphique 3 : répartition des patients en fonction de la localisation de la tumeur primitive.

2.2. Les données biologiques :

Le dosage des dérivés méthoxylés urinaires a été réalisé chez 92 % des patients (n=12/13). Il était positif dans 69 % des cas (n=9/13).

2.3. Les données anatomo pathologiques :

L'étude anatomopathologique finale était en faveur d'un phéochromocytome dans 50 % des cas, d'un paragangliome 35.7 %.

2.4. Résultats de la scintigraphie à I-131 MIBG :

La scintigraphie à I-131 MIBG était positive dans 77 % (n=10/13) et négative dans 23 % (n=3/13) dont deux cas opérés avant l'examen et un cas de tumeur de GIST confirmée. Aucun cas de faux négatif ou de faux positif n'a été rapporté. La sensibilité et la spécificité étaient donc de 100 %. La valeur prédictive positive (VPP) ainsi que la valeur prédictive négative (VPN) étaient de 100%.

Place de l'imagerie scintigraphique dans l'exploration des tumeurs neuro endocrines

Des lésions métastatiques ont été détectées au niveau hépatique chez 2/14 cas, au niveau osseux chez 2/14 cas et au niveau pulmonaire chez 1/14 cas.

La scintigraphie I-131 MIBG a permis, d'autre part, d'identifier des lésions métastatiques non diagnostiquées sur l'imagerie morphologique dans 3 cas soit 21% des cas.

3. Etude du groupe TNE d'origine neuro endodermique :

3.1. Les données épidémiologiques :

Parmi la population totale, 8 patients étaient adressés pour scintigraphie au ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC. 3 cas de suspicion d'insulinome, 3 cas de TNE gastro entéro pancréatique et deux cas de TNE pulmonaire.

Les caractéristiques des patients sont représentées dans le tableau 2.

Patient	Sexe	Age (ans)	Site de la tumeur primitive	Histologie	Résultats de la scintigraphie
1	F	32	pancréas	–	Négative
2	F	17	pancréas	–	Négative
3	F	75	pancréas	–	Négative
4	M	60	pancréas	–	Négative
5	M	39	poumon	TNE G3 peu différenciée	Négative
6	M	59	pancréas	–	Négative
7	M	56	poumon	TNE G1 bien différenciée	Positive
8	F	22	Pré iliaque	PGL	Positive

3.2. Les données biologiques :

Le dosage de l'insulinémie et du peptide C a été réalisé chez 3 patients pour suspicion d'insulinome. Il était positif dans les 3 cas. Le dosage de la chromogranine A a été réalisé chez 3 patient revenant positif dans 2 cas.

3.3– Les données anatomo pathologiques :

Une biopsie avec examen anatomopathologique ont été pratiqués dans les deux cas TNE pulmonaire révélant une TNE bien différenciée de G1 dans un cas et une TNE peu différenciée de G3.

3.4– Résultats de la scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine :

La SRS n'était positive que dans 25% des cas (n=2/8). Elle était négative dans 75% des cas (n=6/8) dont 3 cas de suspicion d'insulinome avec imagerie morphologique négative, deux cas de suspicion de TNE pancréatique révélée par l'imagerie en coupe, et un cas de TNE pulmonaire peu différenciée G3.

Au total, on avait 2 vrais positifs (VP), 3 vrais négatifs (VN), 3 faux négatifs (FN) et aucun faux positif (FP), soit une sensibilité de 40%, une spécificité de 100 %, une VVP de 100 %, une VVN de 50 %,

La SRS permettait de diagnostiquer des lésions métastatiques non révélées par l'imagerie morphologique chez 2 cas.

III. DISCUSSION :

L'imagerie aux analogues d'octréotide radiomarqués et à la MIBG a été largement utilisée dans la détection et l'évaluation pré thérapeutique des tumeurs neuroendocrines (117, 118, 119).

La MIBG radiomarquée s'est avérée avoir une sensibilité et une spécificité très élevées pour le diagnostic des tumeurs surrenalo médullaires, mais une moins bonne sensibilité pour détecter des autres tumeurs neuroendocrines (117, 119). Dans notre groupe PHEO/PGL la sensibilité et la spécificité de la scintigraphie à la MIBG étaient de 100%. Ces résultats sont concordants avec la littérature, notamment la méta analyse de Jacobson AF et al, portée sur 22 études qui ont confirmé une sensibilité et une spécificité de la scintigraphie à la MIBG de 94% et 92% respectivement (54). Kaltsas G a démontré la supériorité de la scintigraphie à la MIBG par rapport à la SRS dans la détection des phéochromocytomes/paragangliomes (100 % contre 75 %) (57).

Cependant, la scintigraphie à MIBG peut sembler jouer un rôle complémentaire dans la détection de lésions métastatiques insoupçonnées. Dans la même étude de Kaltsas G, la sensibilité de la scintigraphie à la MIBG dans la détection des métastases hépatiques était 67 %. Dans notre étude, la scintigraphie à la MIBG a permis d'identifier des lésions métastatiques non diagnostiquées sur l'imagerie morphologique dans 21% des cas.

La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine est actuellement indiquée pour la détection et la localisation d'une TNE du carrefour gastro entéro pancréatique, devant une présentation clinique ou biologique évocatrice. Elle joue une place importante dans le bilan d'extension initial de la maladie, le suivi des patients et la détection des récives tumorales. La sensibilité globale de la SRS pour la détection des tumeurs carcinoïdes varie entre 86% et 95% (65) dans différentes études.

Dans notre échantillon, la SRS n'était positive que dans 25% des cas. Elle était négative dans 75% des patients avec 3 cas de suspicion d'insulinome, deux cas de suspicion de TNE pancréatique révélée par l'imagerie en coupe dont la taille est centimétrique et un cas de TNE pulmonaire G3. Nos résultats peuvent être expliqués par le fait que certaines tumeurs neuroendocrines échappent à la sensibilité de l'octréotide marqué car elles expriment peu le sous-type sst2. C'est le cas des insulinomes qui présentent une surexpression des récepteurs sst2 dans seulement 50 % des cas et de certaines TNE digestives peu différenciées. Aussi, les lésions tumorales bien différenciées (surexprimant le sous type sst2), mais de petite taille, peuvent échapper à la résolution spatiale de la SRS.

Dans notre sous-groupe, la sensibilité et la spécificité de la SRS est de 40% et 100 % respectivement. Ces données rejoignent ceux de la littérature, notamment dans l'étude rétrospective de Malherbe et al (120), réalisée au CHU de Tours incluant 178 patients ; il a été réalisé 192 examens TEMP à l'Octréoscan® (moyenne de 1,3 examens/patient). Trois indications majeures des Octréoscan® ont été relevées : les diagnostics de première intention (32 %), les bilans d'extension (40 %) et le suivi thérapeutique (28 %). D'après les données recueillies lors des 61 explorations diagnostiques, on observe 27 VP (vrai positif), 26 VN (vrai négatif), 1 FP (faux positif) et 7 FN (faux négatif) soit une sensibilité de 79 %, spécificité de 96 %, une VPP et VPN de 96 % et 79 %, respectivement. L'Octréoscan montre une très bonne spécificité dans le diagnostic des TNE, mais une sensibilité moyenne (seules les tumeurs présentant une densité suffisante de récepteurs de la somatostatine peuvent être détectées).

D'autres études présentent des résultats semblables sur la sensibilité et la spécificité du ^{99m}Tc-tektrityd dans le diagnostic des TNE. L'étude incluant le plus grand nombre de patients (n=495) réalisée au département de médecine nucléaire au centre clinique de Serbie (59) montre les résultats suivants : il y a eu 334 de vrais

Place de l'imagerie scintigraphique dans l'exploration des tumeurs neuro endocrines

positifs (TP), 73 vrais négatifs (TN), 6 faux positifs (FP) et 82 faux négatifs (FN), soit une VVP de 98%, une VVN de 47% (121).

IV. CONCLUSION :

Dans notre étude, la scintigraphie à la MIBG a montré une très bonne sensibilité pour la détection des phéochromocytomes et des paragangliomes. Elle a montré d'avantage sa supériorité quant à la détection des lésions métastatiques par rapport au scanner ou à l'IRM.

L'imagerie aux analogues d'octréotide radiomarqués montre une très bonne spécificité dans le diagnostic des TNE, mais une sensibilité moyenne (seules les tumeurs présentant une densité suffisante de RS peuvent être détectées). Les perspectives se penchent actuellement vers l'émergence des nouveaux traceurs TEP des récepteurs de la somatostatine (le ^{68}Ga -DOTANOC, le ^{68}Ga -DOTATATE ou encore le ^{68}Ga -DOTANOC) qui présentent aujourd'hui de nombreux avantages qui en font des MRP prometteurs ; leur sensibilité dans le diagnostic des TNE est importante ($\approx 94\%$), ils sont utilisables en imagerie TEP qui présente une meilleure résolution que la TEMP.

V. ANNEXES :

Annexe 1 : liste des médicaments interférents avec la MIBG.

TABLEAU 5 : LISTE DES MÉDICAMENTS INTERFÉRENTS AVEC LA MIBG.

Interference mechanism	Drug category	Active ingredient	Half-life	Suspension
Calcium-mediated	Dihydropyridine calcium antagonists Non-dihydropyridine calcium antagonists	Nifedipine, amlodipine Diltiazem, verapamil	110 hrs 14 days	14 days 14 days
Type-1 uptake	Alkaloid Non-selective monoamine reuptake inhibitors (antidepressants) Selective monoamine reuptake inhibitors	Cocaine Desipramine, imipramine, clomipramine, imipramine, clomipramine, doxapiline, maprotiline Fluoxetine Citalopram Paroxetine Sertraline Fluvoxamine Escitalopram	1 hr 21-28 days 4-6 days 33-37 hrs 21 hrs 26 hrs 15 hrs 22-32 hrs 12-36 hrs	7-14 days 7-21 days 7-21 days
Depletion of neurosecretory vesicle content	Antipsychotics Opioid analgesics Antidepressants Sympathomimetics for systemic use such as nasal decongestants Sympathomimetics for systemic use such as cardiac stimulants α - β blockers	Butyrophenones (haloperidol, droperidol) Phenothiazine (levomepromazine, chlorpromazine, promethazine, fluphenazine) Tamoxifen Tamoxifen Trazodone Pseudoephedrine, phenylpropanolamine, chlorpheniramine Ephedrine Labetalol	21-28 days 21-28 days 7-14 days 21-28 days 7-14 days 5-6 hrs 7-14 days	21-28 days 21-28 days 7-14 days 21-28 days 7-14 days 21 days
Mixed (type-1 uptake; depletion of neurosecretory vesicle content) Mixed (inhibition of active transport to vesicles; depletion of neurosecretory vesicle content)	Rauwolfia alkaloids	Reserpine	5-100 hrs	14 days

VI. Résumé :

Introduction :

Les tumeurs neuro endocrines (TNE) constituent un groupe hétérogène de tumeurs, caractérisé par l'expression de protéines de structure et de produits de sécrétion hormonaux communs aux neurones et aux cellules endocrines.

Le but de ce travail est d'évaluer les performances de l'imagerie scintigraphique, à travers les cas colligés au service de Médecine Nucléaire du CHU HASSAN II de Fès, notamment :

- La scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine (SRS) dans l'exploration des TNE d'origine neuro-endodermique, regroupées sous l'appellation de TNE gastro entéro pancréatique (TNE GEP) ;
- La scintigraphie à la MIBG marquée à l'iode 131 dans l'exploration des TNE d'origine neuro-ectodermique qui regroupent les phéochromocytomes et les paragangliomes.
- Méthode :

Nous avons étudié rétrospectivement tous les dossiers de patients porteurs d'une tumeur neuroendocrine et ayant bénéficié d'une SRS ou d'une scintigraphie à la I-131 MIBG, dans le service de Médecine Nucléaire du CHU HASSAN II de FES. Nous avons effectué une analyse des données cliniques, biologiques et anatomopathologiques associées à chaque examen scintigraphique.

Résultats :

21 examens scintigraphiques ont été analysés dont 13 examens de scintigraphie à I-131 MIBG et 8 examens de SRS. L'âge moyen des patients était de

42 ans, avec une prédominance féminine. L'indication était un bilan d'extension dans 62% des cas, confirmation diagnostique dans 33 % des cas et recherche de récurrence dans 5% des cas. La tumeur primitive était un phéochromocytome dans 33% des cas (n=7), un paragangliome dans 33% des cas (n=7), une TNE du pancréas dans 24 % des cas (n=5) et une TNE du poumon dans 2 cas.

La scintigraphie à I-131 MIBG était positive dans 77 % (n=10) et négative dans 23 % (n=3) dont deux cas opérés avant l'examen et un cas de tumeur de GIST confirmée. La scintigraphie I-131 MIBG a permis d'identifier des lésions métastatiques non diagnostiquées sur l'imagerie morphologique dans 3 cas soit 21% des cas.

La SRS a été réalisée chez 8 cas dont 5 cas de suspicion de tumeur pancréatique, deux cas de TNE pulmonaire et un cas de paragangliome iliaque. Elle était négative dans 6 cas (5 cas de TNE pancréatique suspectée et un cas de TNE pulmonaire peu différenciée de grade 3). La SRS permettait de diagnostiquer des lésions métastatiques non révélées par l'imagerie morphologique chez 2 cas.

Conclusion :

L'imagerie scintigraphique des TNE (SRS, I-131 MIBG) a longtemps fait référence en médecine nucléaire pour la caractérisation et le bilan d'extension de ces tumeurs avec une sensibilité élevée. Dans notre étude elle a permis d'identifier des lésions métastatiques omises sur les autres moyens d'imagerie morphologique ce qui confirme sa supériorité dans cette entité de tumeurs.

D- références :

- [1] Pape U-F, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):135-56.
- [2] de Herder WW, Rehfeld JF, Kidd M, Modlin IM. A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. janv 2016;30(1):3-17.
- [3] Marincola P, Liu EH. History of Neuroendocrine Tumors. In: Yalcin S, Öberg K, éditeurs. *Neuroendocrine Tumours [Internet]*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015 [cité 14 nov 2020]. p. 7-21. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-45215-8_2
- [4] Leotlela PD, Jauch A, Holtgreve-Grez H, Thakker RV. Genetics of neuroendocrine and carcinoid tumours. *Endocr Relat Cancer*. déc 2003;10(4):437-50.
- [5] Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*. 2004;80 Suppl 1:3-7.
- [6] Kilickap S, Hayran KM. Epidemiology of Neuroendocrine Tumors. In: Yalcin S, Öberg K, éditeurs. *Neuroendocrine Tumours [Internet]*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015 [cité 15 nov 2020]. p. 23-33. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-45215-8_3
- [7] Cives M, Strosberg J. An update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Oncol Williston Park N*. 2014 Sep;28(9):749-56, 758.

- [8] Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, Seward JB, Callahan JA, Pitot HC, et al. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation*. 1993 Apr;87(4):1188-96.
- [9] Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia N Y N*. 5 nov 2017;19(12):991-1002.
- [10] Scoazec JY, Couvelard A. Une nouvelle classification OMS des tumeurs (neuro) endocrines digestives. *Ann Pathol* 2011;31:88-92.
- [11] Classification des tumeurs neuroendocrines pancréatiques : nouveautés introduites par la classification OMS 2017 des tumeurs des organes endocrines et perspectives – EM consulte [Internet]. [cité 20 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1184711/classification-des-tumeurs-neuroendocrines-pancreas>.
- [12] M V, R D, P C. La néoplasie endocrinienne multiple de type 1 : mise au point après le congrès de l'ENETS 2019: Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Development after the ENETS 2019 Congress [Internet]. Vol. 80 Suppl 1, *Annales d'endocrinologie. Ann Endocrinol (Paris)*; 2019 [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31606058/>
- [13] Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2012;97(9):2990-3011.
- [14] Chittiboina P, Lonser RR. Von Hippel-Lindau disease. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:139-56.

- [15] Varshney N, Kebede AA, Owusu-Dapaah H, Lather J, Kaushik M, Bhullar JS. A Review of Von Hipp Lindau Syndrome. J Kidney Cancer VHL. 2017;4(3):20-9.
- [16] Cimino PJ, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. Handb Clin Neurol. 2018;148:799-811.
- [17] Zandomeni MR, Chahdi Beltrame M, de Santibañes M, Mazza O, Pekolj J, de Santibañes E, et al. Major and Minor Duodenal Papilla Neuroendocrine Tumors in Type 1 Neurofibromatosis: Case Report. J Gastrointest Cancer. mars 2018;49(1):71-4.
- [18] Chaouki S, Elarqam L, Atmani S, Bouharrou A, Hida M. La sclérose tubéreuse de Bourneville : à propos de 11 observations. J Pédiatrie Puériculture. 1 oct 2008;21(7):305-10.
- [19] Baumann T, Rottenburger C, Nicolas G, Wild D. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NET) – Imaging and staging. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2016;30:45–57.
- [20] Scott AT, Howe JR. Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. J Oncol Pract. 2018;14(8):471-82.
- [21] Gluckman CR, Metz DC. Gastric Neuroendocrine Tumors (Carcinoids). Curr Gastroenterol Rep. 12 mars 2019;21(4):13.
- [22] Anderson CW, Bennett JJ. Clinical Presentation and Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Surg Oncol Clin N Am. avr 2016;25(2):363-74.

- [23] de Herder WW, Niederle B, Scoazec J-Y, Pauwels S, Kloppel G, Falconi M, et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology*. 2006;84(3):183-8.

- [24] Aggarwal S, Nand N, Damle N, Godara R, Kumar R. Insulinoma Presenting with Neuropsychiatric Symptoms. *J Assoc Physicians India*. juin 2017;65(6):95-6.

- [25] Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, Herder WW de, Kaltsas G, Komminoth P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):98-119.

- [26] Hain E, Coriat R, Dousset B, Gaujoux S. [Management of gastrinoma]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. nov 2016;45(11):986-91.

- [27] John AM, Schwartz RA. Glucagonoma syndrome: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. déc 2016;30 (12):2016-22.

- [28] Soga J, Yakuwa Y. Somatostatinoma/inhibitory syndrome: a statistical evaluation of 173 reported cases as compared to other pancreatic endocrinomas. *J Exp Clin Cancer Res CR*. mars 1999;18(1):13-22.

- [29] Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. oct 2010;21 Suppl 7: vii65–71.

- [30] Kulkarni HR, Singh A, Baum RP. Advances in the diagnosis of neuroendocrine neoplasms. *Semin Nucl Med* 2016; 46:395–404.

- [31] Chang CA, Pattison DA, Tothill RW, Kong G, Akhurst TJ, Hicks RJ, et al. (68)GaDOTATATE and (18)F-FDG PET/CT in Paraganglioma and Pheochromocytoma: utility, patterns and heterogeneity. *Cancer Imaging* 2016;16:22.
- [32] Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. oct 2011;18 Suppl 1:S17-25.
- [33] Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G, Gross D, Grossman A, Jensen RT, et al. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):201-11.
- [34] Eriksson B, Kloppel G, Krenning E, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors – welldifferentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008;87: 8-19
- [35] Oberg K. Diagnostic work-up of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Clinics* 2012; 67:109-12.
- [36] Ronot M, Cuccioli F, Dioguardi Burgio M, Vullierme M-P, Hentic O, Ruszniewski P, d'Assignies G & Vilgrain V 2017 Neuroendocrine liver metastases: Vascular patterns on triple-phase MDCT are indicative of primary tumour location. *European Journal of Radiology* 89 156-162. (doi:10.1016/j.ejrad.2017.02.007)
- [37] Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, Fazio N, Giammarile F, Hicks RJ, Kjaer A et al. 2017 ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear

- Medicine and Hybrid Imaging. Neuroendocrinology 105 212–244. (doi:10.1159/000471879)
- [38] Pilleul Frank, Marianne Penigaud, Laurent Milot, Jean-Christophe Saurin, Jean-Alain Chayvialle, Pierre-Jean Valette. Possible Small-Bowel Neoplasms: Contrast-enhanced and Water-enhanced Multidetector CT Enteroclysis Radiology 2006;241:796–801
- [39] Sahani DV, Bonaffini PA, Fernández-Del Castillo C, Blake MA. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of imaging in diagnosis and management. Radiology. 2013 Jan;266(1):38–61. doi: 10.1148/radiol.12112512. PMID: 23264526.
- [40] Mi-Young Jeung, Bernard Gasser, Afshin Gangi, Dominique Charneau, Xavier Ducroq, Romain Kessler, Elisabeth Quoix, Catherine Roy. Bronchial Carcinoid Tumors of the Thorax: Spectrum of Radiologic Findings Radiographics, 2002;22:351–365
- [41] Lumachi F, . Sensitivity and positive predictive value of CT, MRI and 123I-MIBG scintigraphy in localizing pheochromocytomas : A prospective study. Nucl Med Commun 2006;27:583–7.
- [42] Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, Caillet H, Laplanche A, Boige V, Ducreux M, Duvillard P, Elias D, Schlumberger M et al. 2005 Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. Journal of Clinical Oncology 23 70–78. (doi:10.1200/JCO.2005.01.013)

- [43] d'Assignies G, Fina P, Bruno O, Vullierme MP, Paradis V, Sauvanet A, Ruszniewski P & Vilgrain V 2013 High sensitivity of diffusion-weighted MRI for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors compared with T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MRI, using histological findings as a standard of reference. *Radiology* 268 390-399. (doi:10.1148/radiol.13121628)
- [44] Sorbye H, Welin S, Langer SW, Vestermark LW, Holt N, Osterlund P, Dueland S, Hofslis E, Guren MG, Ohrling K et al. 2013 Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study. *Annals of Oncology* 24 152-160. (doi:10.1093/annonc/mds276)
- [45] Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, Raymond E, Wiedenmann B, Niederle B, Sedlackova E, Toumpanakis C, Anlauf M, Cwikla JB et al. 2016 ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology* 103 186-194. (doi:10.1159/000443172)
- [46] Moryoussef F, de Mestier L, Belkebir M, Deguelte-Lardière S, Brix H, Kianmanesh R, Hoeffel C & Cadiot G 2016 Impact on Management of Liver and Whole-Body Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Sequences for Neuroendocrine Tumors: A Pilot Study. *Neuroendocrinology*. (doi:10.1159/000446369)
- [47] Schraml C, Schwenzer NF, Sperling O, Aschoff P, Lichy MP, Muller M, Brendle C, Werner MK, Claussen CD & Pfannenberger C 2013 Staging of neuroendocrine tumours: comparison of [68Ga]DOTATOC multiphase

- PET/CT and whole-body MRI. Cancer Imaging 13 63–72. (doi:10.1102/1470- 7330.2013.0007)
- [48] Illias L, Shulkin B, Pacak K: New functional imaging modalities for chromaffine tumors , neuroblastomas and ganglioneuromas. Trends in Endocrinology and Metabolisme 2005 vol 16, n°2, 66–72
- [49] Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, Ferone D, Ito T, Weber W, Zheng-Pei Z et al. 2016 ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology 103 119–124. (doi:10.1159/000443168)
- [50] Sotoudehmanesh R, Hedayat A, Shirazian N, Shahraeeni S, Ainechi S, Zeinali F, Kolahdoozan S. Endoscopic ultrasonography (EUS) in the localization of insulinoma. Endocrine. 2007 Jun;31(3):238–41. doi: 10.1007/s12020-007-0045-4. PMID: 17906369.
- [51] Thomas-Marques L, Murat A, Delemer B, Penfornis A, Cardot-Bauters C, Baudin E, Niccoli-Sire P, Levoir D, Choplin Hdu B, Chabre O, Jovenin N, Cadiot G; Groupe des Tumeurs Endocrines (GTE). Prospective endoscopic ultrasonographic evaluation of the frequency of nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Am J Gastroenterol. 2006 Feb;101(2):266–73. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00367.x. PMID: 16454829.
- [52] Taieb D, Neumann H, Rubello D, Al-Nahhas A, Guillet B, Hindie´ E. Modern nuclear imaging for paragangliomas: beyond SPECT. J Nucl Med 2012;53:264–74

- [53] Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K: Pheochromocytoma. Lancet 2005;366:665–675
- [54] Jacobson AF, Deng H, Lombard J, Lessig HJ, Black RR. I-123-Meta-Iodobenzylguanidine Scintigraphy for the Detection of Neuroblastoma and Pheochromocytoma: Results of a Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jun;95(6):2596–606.
- [55] Ezziddin S, Logvinski T, Yong-Hing C, Ahmadzadehfar H, Fischer H-P, Palmedo H, et al. Factors Predicting Tracer Uptake in Somatostatin Receptor and MIBG Scintigraphy of Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. J Nucl Med. 2006 Feb 1;47(2):223–33.
- [56] Bombardieri E, Giammarile F, Aktolun C, Baum RP, Bischof Delaloye A, Maffioli L, et al. 131I/123I-metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010 Dec;37(12):2436–46.
- [57] Kaltsas G, Korbonits M, Heintz E, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Chew SL, et al. Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Feb;86(2):895–902.
- [58] Taal BG, Hoefnagel CA, Valdes Olmos RA, Boot H, Beijnen JH. Palliative effect of metaiodobenzylguanidine in metastatic carcinoid tumors. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1996 Jun;14(6):1829–38.
- [59] Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Krenning EP. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic

- neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011 Mar;40(1):173–85, ix.
- [60] Virgolini I, Traub T, Novotny C, Leimer M, Füssler B, Li SR, et al. New trends in peptide receptor radioligands. *Q J Nucl Med* 2001;45:153–9
- [61] Bombardieri E, Ambrosini V, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Del Vecchio S, et al. ¹¹¹In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* juill 2010;37(7):1441-8.
- [62] Toumi A, Arab A, Ayachi N, Guezguez M. Comparaison entre deux dérivés de l'octréotide pour la scintigraphie des récepteurs à la somatostatine. *Médecine Nucl.* mai 2018;42(3):162-3.
- [63] Calzada M, Keller I, Potier L, Gaura-Schmidt V, Maurel G, Kiffel T, et al. Médecine nucléaire et imagerie multimodalités des tumeurs endocrines. *Médecine Nucl.* août 2010;34(8):444-50.
- [64] BUMED_T_2015_LUPORSI_MARIE.pdf [Internet]. [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUMED_T_2015_LUPORSI_MARIE.pdf
- [65] de Herder, W.W., Kwekkeboom, D.J., Feelders, R.A. et al. Somatostatin receptor imaging for neuroendocrine tumors. *Pituitary* 9, 243–248 (2006). <https://doi.org/10.1007/s11102-006-0270-5>
- [66] Chougnet CN, Leboulleux S, Caramella C, Lumbroso J, Borget I, Déandreis D, et al. Frequency and characterization of gastro-entero-pancreatic

- neuroendocrine tumor patients with high-grade of uptake at somatostatin receptor scintigraphy. *Endocr Relat Cancer*. 2013 Apr;20(2):229–39.
- [67] Lebtahi R, Cadiot G, Delahaye N, Genin R, Daou D, Peker MC, et al. Detection of bone metastases in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors: bone scintigraphy compared with somatostatin receptor scintigraphy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1999 Oct;40(10):1602–8.
- [68] CT-16023_TEKTROTYD_PIC_INS_Avis2_CT16023.pdf [Internet]. [cité 12 déc 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT16023_TEKTROTYD_PIC_INS_Avis2_CT16023.pdf
- [69] Kuruva et al. – PET in Evaluation of Neuroendocrine Tumors.pdf [Internet]. [cité 18 déc 2020]. Disponible sur: https://s3.amazonaws.com/rdcms-snmml/files/production/public/ACNM/010_PET%20in%20neuroendocrine%20tumors%20for%20Spotlights%20with%20Simin%20edits%207-27-15.pdf
- [70] Severi S, Nanni O, Bodei L, Sansovini M, Ianniello A, Nicoletti S, et al. Role of 18FDG PET/CT in patients treated with 177Lu-DOTATATE for advanced differentiated neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Jun;40(6):881–8.

- [71] Sundin A. Radiological and nuclear medicine imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012 Dec;26(6):803-18.
- [72] Binderup T, Knigge U, Loft A, Mortensen J, Pfeifer A, Federspiel B, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, 123I-MIBG scintigraphy, and 18F-FDG PET. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2010 May;51(5):704-12.
- [73] Abgral R, Leboulleux S, Déandreis D, Aupérin A, Lumbroso J, Dromain C, et al. Performance of (18)fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for high Ki67 ($\geq 10\%$) well-differentiated endocrine carcinoma staging. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2011;96(3):665-71.
- [74] Garin E, Le Jeune F, Devillers A, Cuggia M, de Lajarte-Thirouard A-S, Bouriel C, et al. Predictive value of 18F-FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2009 Jun;50(6):858-64.
- [75] Blanchet EM, Martucci V, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: current functional and future molecular imaging. *Cancer Imaging Diagn*. 2012;1:58.
- [76] Koopmans KP, de Vries EGE, Kema IP, Elsinga PH, Neels OC, Sluiter WJ, et al. Staging of carcinoid tumours with 18F-DOPA PET: a prospective, diagnostic accuracy study. *Lancet Oncol*. 2006 Sep;7(9):728-34.

- [77] Hoegerle S, Nitzsche E, Altehoefer C, Ghanem N, Manz T, Brink I, Reincke M, Moser E, Neumann HP. Pheochromocytomas: detection with 18F DOPA whole body PET--initial results. *Radiology*. 2002 Feb;222(2):507-12. doi: 10.1148/radiol.2222010622. PMID: 11818620.
- [78] Fiebrich HB, Brouwers AH, Kerstens MN, Pijl ME, Kema IP, de Jong JR, Jager PL, Elsinga PH, Dierckx RA, van der Wal JE, Sluiter WJ, de Vries EG, Links TP. 6-[F-18]Fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to conventional imaging with (123)I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, computer tomography, and magnetic resonance imaging in localizing tumors causing catecholamine excess. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct;94(10):3922-30. doi: 10.1210/jc.2009-1054. Epub 2009 Jul 21. PMID: 19622618.
- [79] Treglia G, Cocciolillo F, Di Nardo F, Poscia A, de Waure C, Giordano A, et al. Detection rate of recurrent medullary thyroid carcinoma using fluorine-18 dihydroxyphenylalanine positron emission tomography: a meta-analysis. *Acad Radiol*. oct 2012;19(10):1290-9.
- [80] Luster M, Karges W, Zeich K, Pauls S, Verburg FA, Dralle H, et al. Clinical value of 18-fluorine-fluorodihydroxyphenylalanine positron emission tomography/computed tomography in the follow-up of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. mai 2010;20(5):527-33.
- [81] Treglia G, Castaldi P, Villani MF, Perotti G, de Waure C, Filice A, et al. Comparison of 18F-DOPA, 18F-FDG and 68Ga-somatostatin analogue PET/CT in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. avr 2012;39(4):569-80.

- [82] Balogova S, Talbot J-N, Nataf V, Michaud L, Huchet V, Kerrou K, et al. 18F-Fluorodihydroxyphenylalanine vs other radiopharmaceuticals for imaging neuroendocrine tumours according to their type. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juin 2013;40(6):943-66.
- [83] American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. juin 2009;19(6):565-612.
- [84] Hoegerle S, Altehoefer C, Ghanem N, Koehler G, Waller CF, Scheruebl H, Moser E, Nitzsche E. Whole-body 18F dopa PET for detection of gastrointestinal carcinoid tumors. *Radiology*. 2001 Aug;220(2):373-80. doi: 10.1148/radiology.220.2.r01au25373. PMID: 11477239.
- [85] Jager PL, Chirakal R, Marriott CJ, Brouwers AH, Koopmans KP, Gulenchyn KY. 6-l-18FFluorodihydroxyphenylalanine PET in Neuroendocrine Tumors: Basic Aspects and Emerging Clinical Applications. *J Nucl Med*. 2008 Apr 1;49(4):573-86.
- [86] Kauhanen S, Seppänen M, Ovaska J, Minn H, Bergman J, Korsoff P, et al. The clinical value of [18F]fluoro-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in primary diagnosis, staging, and restaging of neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Mar 1;16(1):255-65.
- [87] Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Ruszniewski P, Beco V de, Aide N, et al. Can Fluorodihydroxyphenylalanine PET Replace Somatostatin Receptor Scintigraphy in Patients with Digestive Endocrine Tumors? *J Nucl Med*. 2006 Sep 1;47(9):1455-62.

- [88] Koopmans KP, Neels OC, Kema IP, Elsinga PH, Sluiter WJ, Vanghillewe K, et al. Improved staging of patients with carcinoid and islet cell tumors with 18F-dihydroxy-phenylalanine and 11C-5-hydroxy-tryptophan positron emission tomography. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Mar 20;26(9):1489-95.
- [89] Becherer A, Szabó M, Karanikas G, Wunderbaldinger P, Angelberger P, Raderer M, et al. Imaging of advanced neuroendocrine tumors with (18)F-FDOPA PET. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2004 Jul;45(7):1161-7.
- [90] Ambrosini V, Tomassetti P, Castellucci P, Campana D, Montini G, Rubello D, et al. Comparison between 68Ga-DOTA-NOC and 18F-DOPA PET for the detection of gastroentero- pancreatic and lung neuro-endocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Apr 17;35(8):1431-8.
- [91] Haug A, Auernhammer CJ, Wängler B, Tiling R, Schmidt G, Göke B, et al. Intraindividual comparison of 68Ga-DOTA-TATE and 18F-DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Jan 10;36(5):765-70.
- [92] Lussey Lepoutre C, Hindié E, Montravers F, Detour J, Ribeiro M-J, Taïeb D, et al. The current role of 18F-FDOPA PET for neuroendocrine tumor imaging. *Médecine Nucl*. 1 févr 2016;40.
- [93] Chomet M, Cross T, Géraudie B, Chipan A-S, Talbot J-N, Nataf V. Gallium-68: considérations pratiques pour le succès des applications cliniques au sein d'un service de médecine nucléaire. *Médecine Nucl*. sept 2014;38(4):229-34.

- [94] Virgolini et al. – 2010 – Procedure guidelines for PETCT tumour imaging wit.pdf [Internet]. [cité 18 déc 2020]. Disponible sur: https://www.eanm.org/publications/guidelines/gl_Ga68DOTA.pdf
- [95] Mure A, Lebtahi R, Labriolle-Vaylet C, Askienazy S. Imagerie des récepteurs de la somatostatine dans les tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques. [Internet]. undefined. 1998 [cité 9 déc 2020]. Disponiblesur:/paper/Imagerie-des-r%C3%A9cepteurs-de-la-somatostatine-dans-Mure Lebtahi/b81c283eac7ed88c554293ba3c492b31fe46270c
- [96] Naswa N, Sharma P, Kumar A, Nazar AH, Kumar R, Chumber S, et al. Gallium-68-DOTANOC PET/CT of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a prospective single-center study. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Nov;197(5):1221–8.
- [97] Froeling V, Elgeti F, Maurer MH, Scheurig-Muenkler C, Beck A, Kroencke TJ, et al. Impact of Ga-68 DOTATOC PET/CT on the diagnosis and treatment of patients with multiple endocrine neoplasia. *Ann Nucl Med*. 2012 Nov;26(9):738–43.
- [98] Wild D, Bomanji JB, Benkert P, Maecke H, Ell PJ, Reubi JC, et al. Comparison of 68Ga- DOTANOC and 68Ga-DOTATATE PET/CT Within Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med*. 2013 Mar 1;54(3):364–72.
- [99] Hofmann M, Maecke H, Börner R, Weckesser E, Schöffski P, Oei L, et al. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand

- (68)Ga-DOTATOC: preliminary data. Eur J Nucl Med. déc 2001;28(12):1751-7.
- [100] Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-Octreotide PET in Neuroendocrine Tumors: Comparison with Somatostatin Receptor Scintigraphy and CT. J Nucl Med. 2007 Apr 1;48(4):508-18.
- [101] Hennrich U, Benešová M. [68Ga]Ga-DOTA-TOC: The First FDA- Approved 68Ga-Radiopharmaceutical for PET Imaging. Pharmaceuticals. mars 2020;13(3):38.
- [102] Mittra ES. Neuroendocrine Tumor Therapy: 177 Lu-DOTATATE. Am J Roentgenol. août 2018;211(2):278-85.
- [103] Lee ST, Kulkarni HR, Singh A, Baum RP. Theranostics of Neuroendocrine Tumors. Visc Med. 2017;33(5):358-66.
- [104] Werner RA, Weich A, Kircher M, Solnes LB, Javadi MS, Higuchi T, et al. The theranostic promise for Neuroendocrine Tumors in the late 2010s – Where do we stand, where do we go? Theranostics. 29 nov 2018;8(22):6088-100.
- [105] Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, Pavel ME, Baum RP, Hörsch D, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging. mai 2013;40(5):800-16.
- [106] Esser JP, Krenning EP, Teunissen JJ, Kooij PP, van Gasteren AL, Bakker WH, Kwekkeboom DJ. Comparison of [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate and [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotide: which peptide is preferable for PRRT?

- Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2006 Nov;33(11):1346–51. doi: 10.1007/s00259-006-0172-9. Epub 2006 Jul 18. PMID: 16847654.
- [107] Filippi L, Chiaravalloti A, Schillaci O, Cianni R, Bagni O. Theranostic approaches in nuclear medicine: current status and future prospects. *Expert Rev Med Devices*. 2 avr 2020;17(4):331-43.
- [108] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *New England Journal of Medicine*. 2017;376:125–35
- [109] Pencharz D, Gnanasegaran G, Navalkissoor S. Theranostics in neuroendocrine tumours: somatostatin receptor imaging and therapy. *Br J Radiol*. nov 2018;91(1091):20180108.
- [110] Kim K, Kim S-J. Lu-177-Based Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Advanced Neuroendocrine Tumors. *Nucl Med Mol Imaging*. juin 2018;52(3):208.
- [111] van der Zwan WA, Bodei L, Mueller-Brand J, de Herder WW, Kvols LK, Kwekkeboom DJ. GEP-NETs UPDATE: Radionuclide therapy in neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol*. janv 2015;172(1):R1-8.
- [112] Robertson AKH, Ramogida CF, Schaffer P, Radchenko V. Development of ²²⁵Ac Radiopharmaceuticals: TRIUMF Perspectives and Experiences. *Curr Radiopharm*. déc 2018;11(3):156-72.
- [113] Navalkissoor S, Grossman A. Targeted Alpha Particle Therapy for Neuroendocrine Tumours: The Next Generation of Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Neuroendocrinology*. 2019;108(3):256-64.

- [114] Kratochwil C, Giesel FL, Bruchertseifer F, Mier W, Apostolidis C, Boll R, et al. ^{213}Bi -DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. nov 2014;41(11):2106-19.
- [115] Kunikowska J, Królicki L. Targeted α -Emitter Therapy of Neuroendocrine Tumors. *Semin Nucl Med*. mars 2020;50(2):171-6.
- [116] Kong G, Callahan J, Hofman MS, Pattison DA, Akhurst T, Michael M, et al. High clinical and morphologic response using ^{90}Y -DOTA-octreotate sequenced with ^{177}Lu -DOTA-octreotate induction peptide receptor chemoradionuclide therapy (PRCRT) for bulky neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mars 2017;44(3):476-89.
- [117] Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Pauwels S, Kvols LK, Reubi JC. 1995 Somatostatin receptor scintigraphy. In: Freeman L, ed. *nuclear medicine annals*. New York: Raven Press; 1-50.
- [118] Kaltsas GA, Putignano P, Mukherjee JJ, et al. 1998 Carcinoid tumours presenting as breast cancer: the utility of radionuclide imaging with ^{123}I -MIBG and ^{111}In -DTPA pentetate. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 49:685-689.
- [119] Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, et al. 1993 Somatostatin receptor scintigraphy with ^{111}In -DTPA $^{\text{dPhe1}}$ and ^{123}I -Tyr 3 octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med*. 20:716-731.
- [120] C. Malherbe, A. Ligonie, A.C. Dupont, M. Courtehoux, Y. Venel, M.J. Santiago Ribeiro, N. Arlicot, S. Maia, Intérêt diagnostique de la

scintigraphie des récepteurs à la somatostatine à l'¹¹¹Indium-pentétréotide (Octréoscan®) : étude rétrospective au CHRU de Tours, Médecine Nucléaire, Volume 41, Issue 3, 2017, Page 184, ISSN 0928-1258, <https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2017.02.124>.

- [121] Artiko V, Afgan A, Petrović J, Radović B, Petrović N, Vlajković M, et al. Evaluation of neuroendocrine tumors with 99mTc-EDDA/HYNIC TOC. Nucl Med Rev. 2016;19(2):99-103.