

## Effet de la carbidopa sur la fixation de la $^{18}\text{F}$ -FDOPA dans l'insulinome: de la culture cellulaire à l'imagerie TEP du petit animal

**Imperiale A** <sup>1,2,3</sup>, Pierre A <sup>4</sup>, Boisson F <sup>3</sup>, Kreutter G <sup>5</sup>, Lavaux T <sup>6</sup>,  
Namer IJ <sup>1,2</sup>, Kessler L <sup>4,7</sup>, Brasse D <sup>3</sup>, Marchand P <sup>3</sup>, Detour J <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> : Biophysique et Médecine Nucléaire, CHRU Hautepierre, Strasbourg

<sup>2</sup> : ICube, CNRS/UMR 7357, Uds

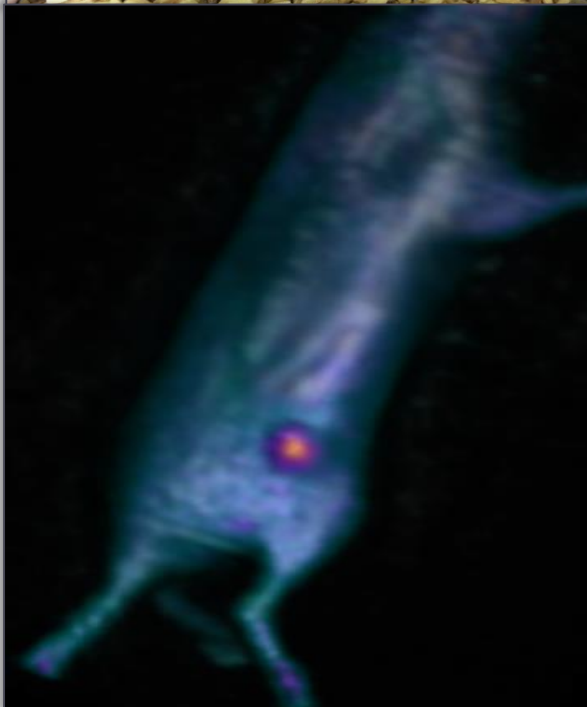
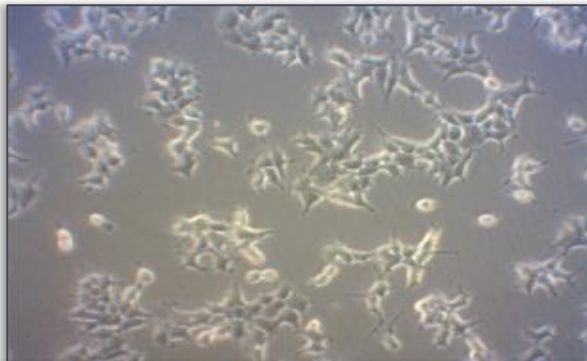
<sup>3</sup> : Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien (IPHC) UMR 7178, CNRS, Uds

<sup>4</sup> : Radiopharmacie, CHRU Hautepierre, Strasbourg

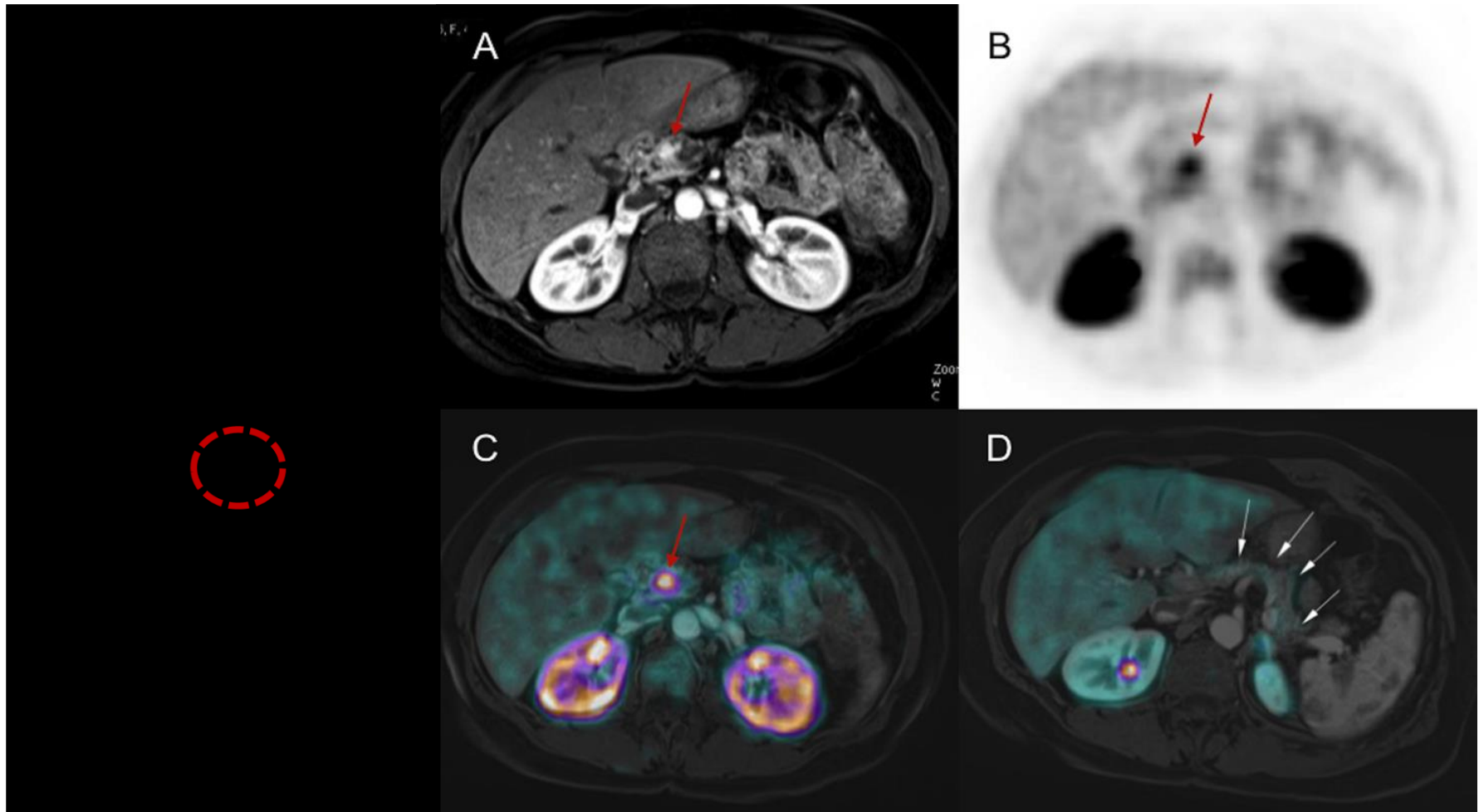
<sup>5</sup> : EA7293, Stress Vasculaire et Tissulaire en Transplantation, Illkirch

<sup>6</sup> : Biochimie et Biologie Moléculaire, CHRU Hautepierre, Strasbourg

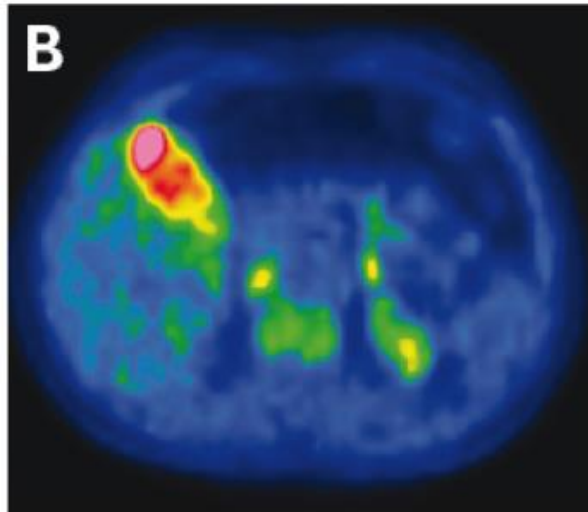
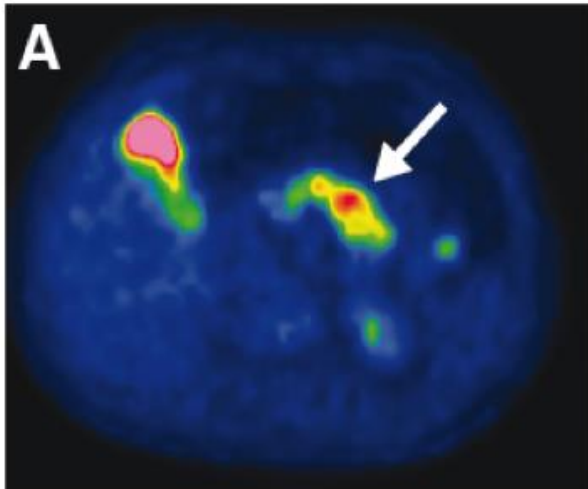
<sup>7</sup> : Diabétologie, CHRU Hautepierre, Strasbourg



# Contexte : TEP/TDM à la $^{18}\text{F}$ -FDOPA + Carbidopa pour le diagnostic topographique des insulinomes



# Problématique et Objectif



Premedication With Carbidopa  
Masks Positive Finding of  
Insulinoma and  $\beta$ -Cell Hyperplasia  
in [ $^{18}\text{F}$ ]-Dihydroxy-Phenyl-Alanine  
Positron Emission Tomography

*Saila Kauhanen, Marko Seppänen, and Pirjo Nuutila*  
Turku Positron Emission Tomography Centre, Turku University Hospital,  
Turku, Finland

*J Clin Oncol.* 2008 Nov 10;26(32):5307-8;

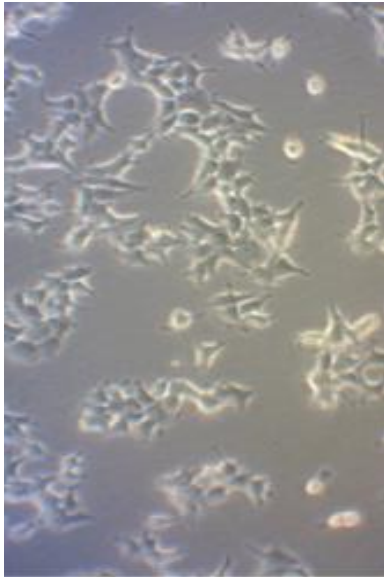
**3 pts** (2 insulinomes, 1 nesidioblastose)

TEP: + 3/3 sans cd

TEP (CD): - 2/3 (1 insulinome + nesidioblastose)

*Evaluer in vitro et in vivo  
l'effet de la carbidopa sur la  
fixation de la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA*

# Matériels et méthodes (1)



## *in vitro*

- Cellules beta RIN-m5F
- Sécrétion d'insuline +++
- Décarboxylase des AA (DAA) +++



## *in vivo*

- Xénogreffe développée sur souris nues athymiques après injection sous-cutanée de cellules RIN-m5F

## Matériels et méthodes (2)

- *in vitro*

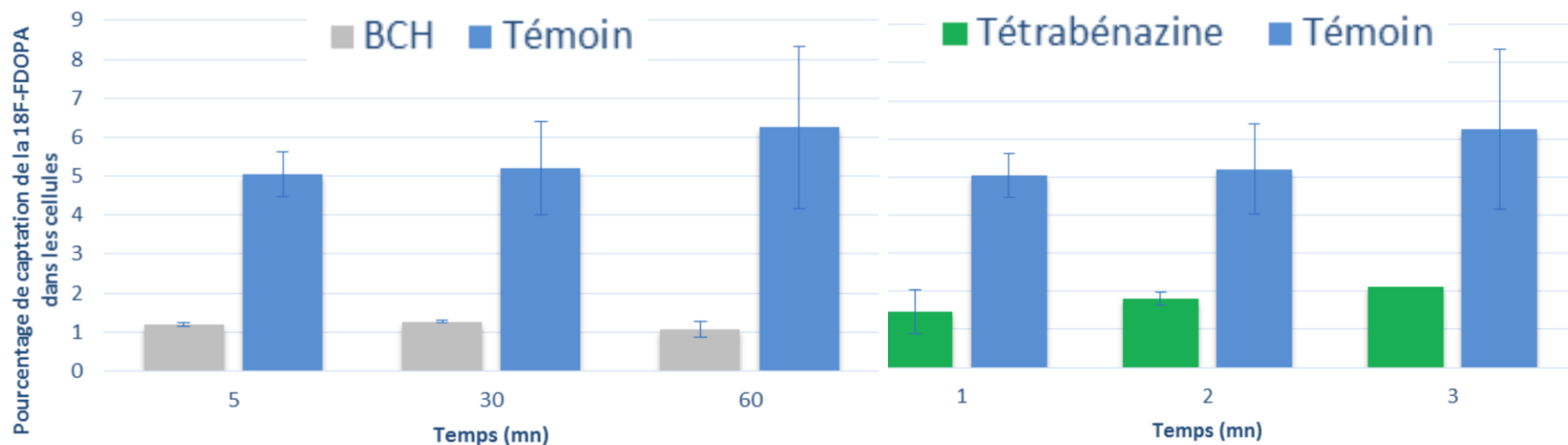
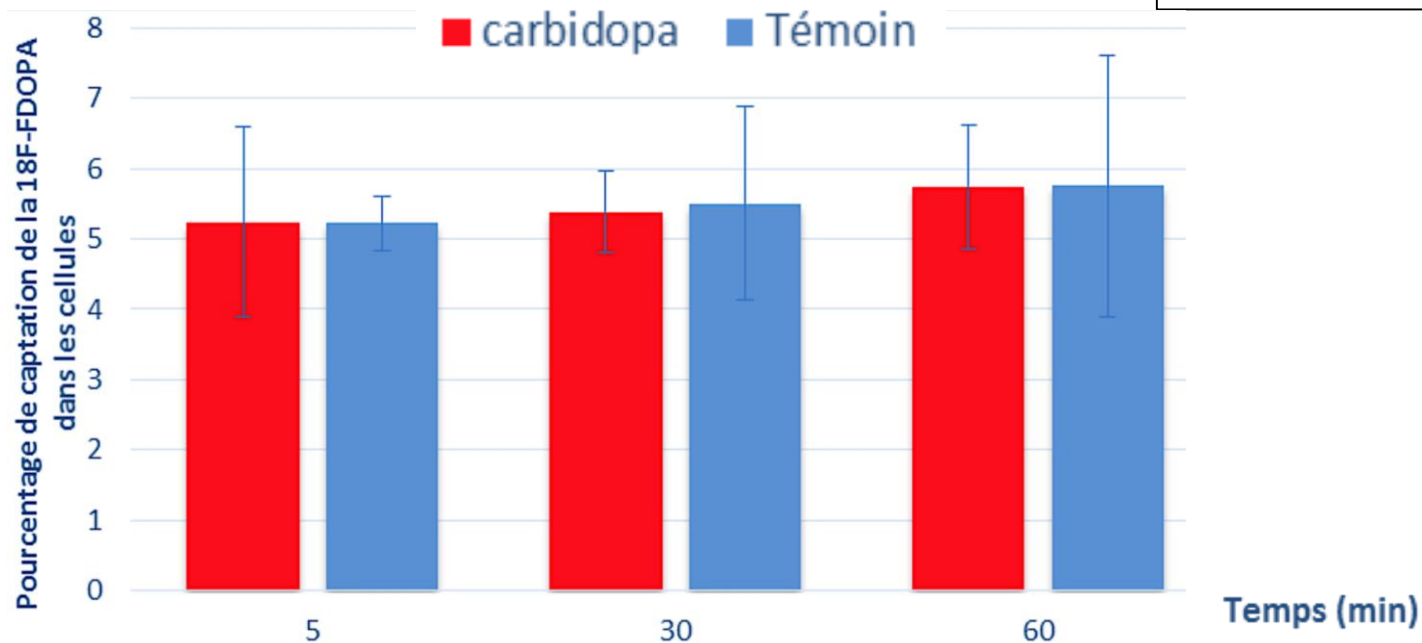
- Cellules traitées :
  1. carbidopa 80  $\mu\text{M}$  (DAA)
  2. BCH 10 mM (LAT)
  3. Tetrabenazine 10  $\mu\text{M}$  (VMAT)
- Cellules non traitées (temoin)
- 200 KBq de  $^{18}\text{F}$ -FDOPA
- Mesure de la radioactivité cellulaire à 5', 30', 60' (compteur gamma Wallac)

- *in vivo*

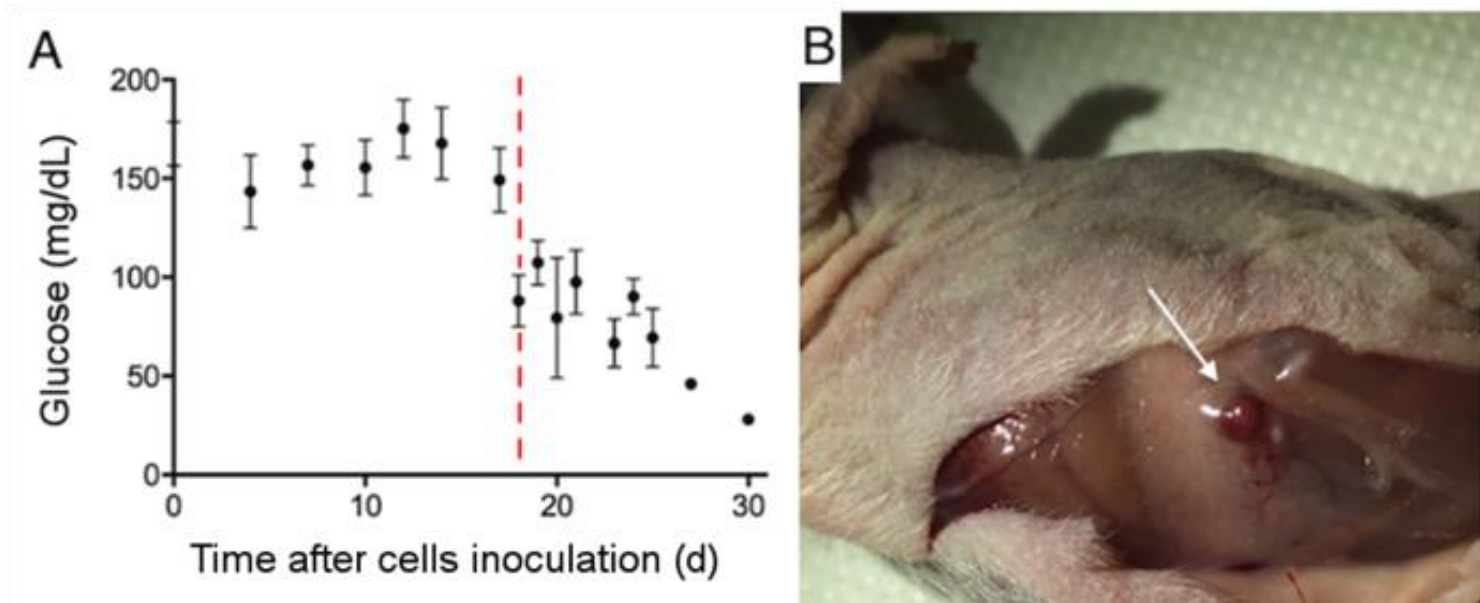
- 10 souris (femelles, 8-10 semaines, 24-28 g)
- Injection sc. de  $6 \times 10^6$  RIN-m5F/100  $\mu\text{L}$  de PBS
- Prémédication par carbidopa x os 20  $\mu\text{g}$ , 1h avant  $^{18}\text{F}$ -FDOPA
- Imagerie par  $\mu\text{TEP}$  (Inviscan), xénogreffe  $> 20 \text{ mm}^3$
- List mode (20 min, inj iv. de 5-7MBq de  $^{18}\text{F}$ -FDOPA)

# Résultats : *in vitro*

moyenne  $\pm$  ESM  
10<sup>6</sup> cellules



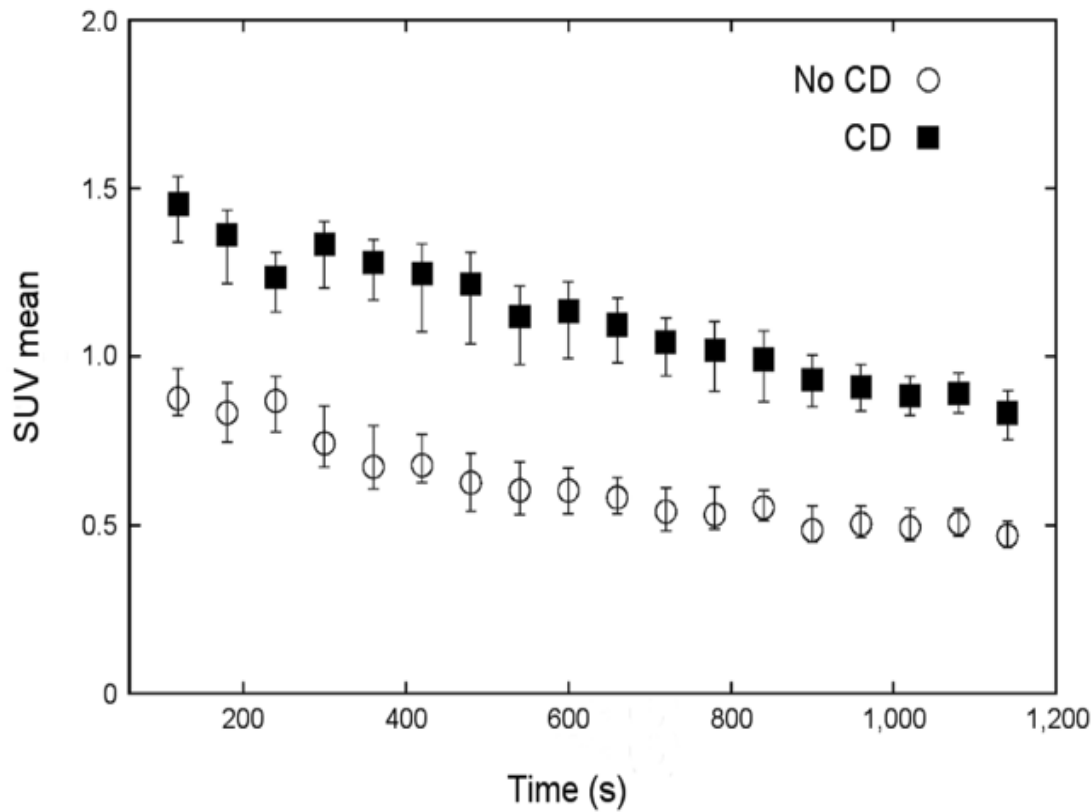
## Résultats : *in vivo*



- Tumeurs fonctionnelles
- Confirmation histologique *post mortem* d'insulinome
- 4/10 souris décédés d'hypoglycémie avant TEP
- 3/traitées vs. 3/non traitées
- Volume tumoral non significativement différent (environ 60 mm<sup>3</sup>)
- Glycémie capillaire < 60 mg/dL (aucune relation taille vs. glyc.)

# Résultats : *in vivo*

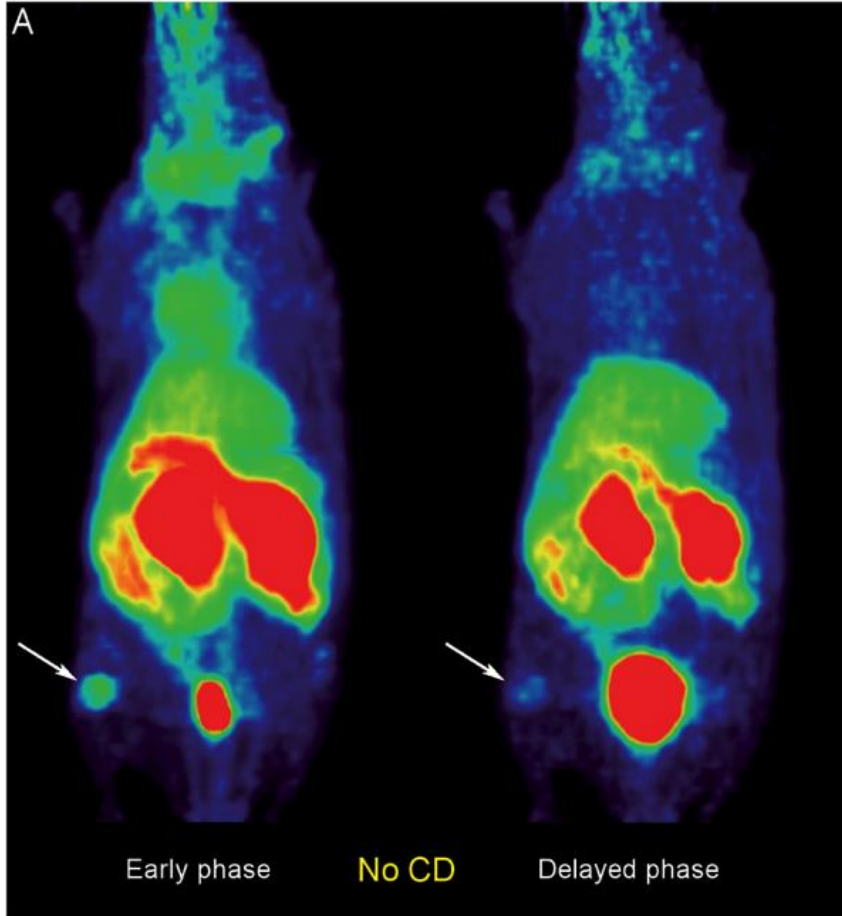
## Carbidopa vs. No Carbidopa



- Xénogreffe clairement détectable dans les 6 souris
- Profile dynamique de fixation comparable entre traitées et non traitées
- Augmentation précoce et décroissance progressive (35%) de la fixation
- SUV xénogreffe carbidopa > SUV xénogreffe contrôle ( $p < 0,05$ , MWU-test)



# Sans Carbidopa

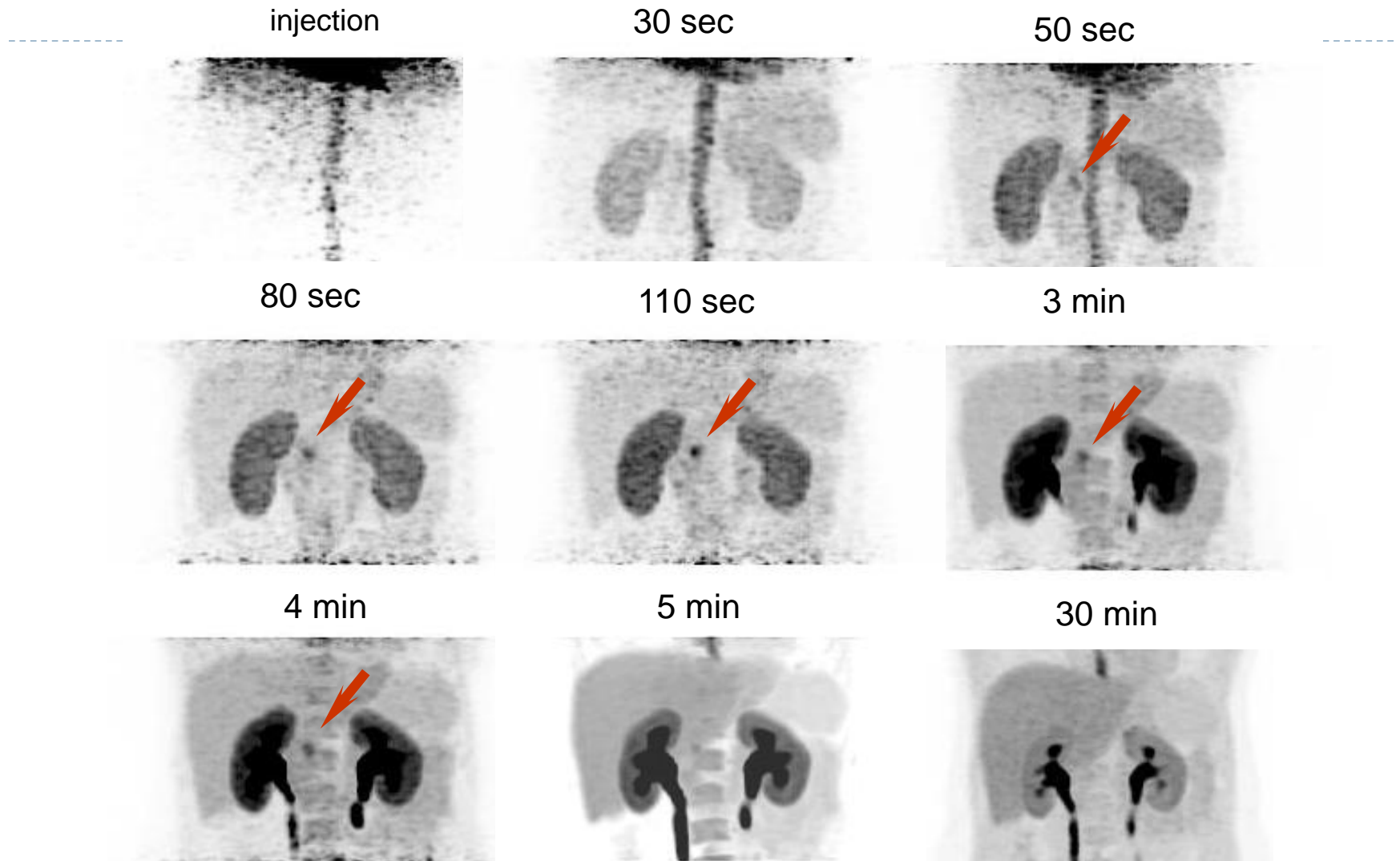


Xénogreffe de 38 mm<sup>3</sup>

Image précoce (0–5 min) **SUV : 0.94**

Image tardive : (15–20 min) **SUV : 0.46**

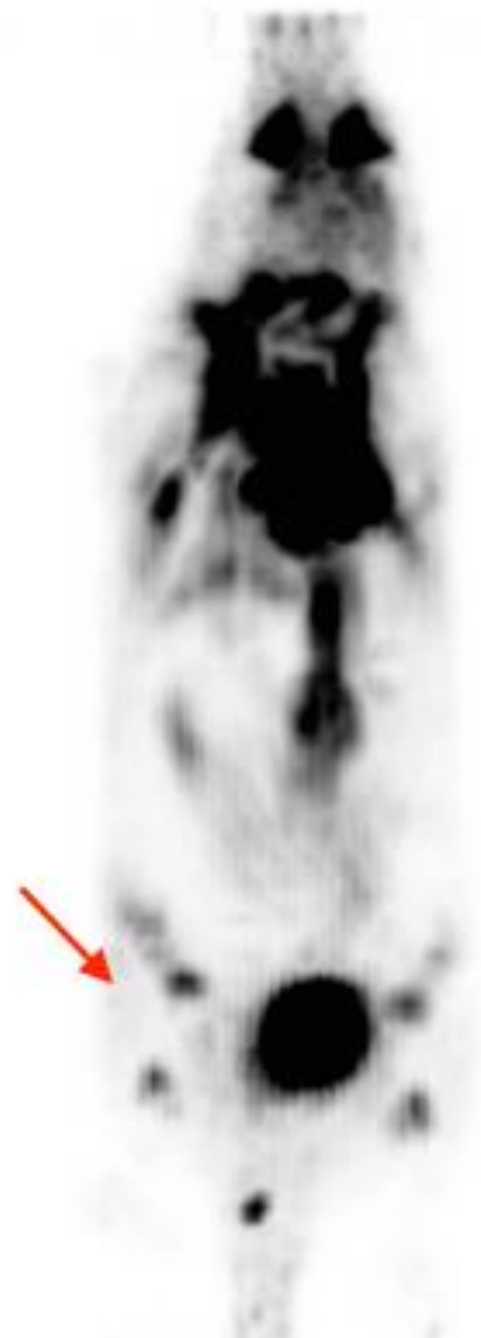
# Pattern dynamique analogue déjà observé chez l'homme



## Limitations

---

- Différences significatives entre la souris et l'homme
- Croissance de la xénogreffe tumorale plus rapide que celle de l'insulinome humain (souris athymique? Repiquage cellulaire répété?)
- Pas de fixation significative du  $^{18}\text{F}$ -FDG au niveau de la xénogreffe dans 2 animaux



# Conclusions

---

- Ce travail représente la première investigation préclinique concernant l'effet de la carbidopa sur la fixation de la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA dans l'insulinome
- La carbidopa n'influence pas de manière significative l'accumulation *in vitro* de la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA dans les cellules RIN-m5F
- La carbidopa améliore la visualisation de l'insulinome *in vivo*
- Chez l'homme, en l'absence d'analogues radiomarqués du GLP-1, nous recommandons la TEP/TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA avec carbidopa et acquisition pancréatique précoce

