

Pheochromocytomes, Paragangliomes et Syndromes associes:
Maladie de von Hippel-Lindau,
Neoplasie Endocrine Multiple de type 2 (NEM-2),
Neurofibromatose de type 1 (NF-1) et
Syndrome Paragangliomes-Pheochromocytomes de type 1 a 4

Une information destinée aux patients et à leurs proches

Auteur: Pr. Hartmut Neumann, Fribourg en Brisgau, Allemagne

Traduction française: Pr. Marc Klein (m.klein@chu-nancy.fr)

Avec l'appui du Pr Georges Weryha, Service d'Endocrinologie, CHU de
Nancy, France

Relu et approuvé par:

Dr. Mihaela Maria Muresan, Service Endocrinologie, HDL, Thonon-les-
Bains, Email:

m-muresan@ch-hopitauxduleman.fr

Dr. David Taieb, Service de Médecine Nucléaire, CHU Timone, Marseille,

Email: david.taieb@ap-hm.fr

Version de 2014

email: hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de

Version allemande avec la collaboration de:

Aurelia Winter, Maren Sullivan, Tobias Blüm, Mary Buchta, Gani Berisha, Freiburg, Prof. Dr. Hans-Jürgen Agostini, Freiburg, Privatdozent Dr. Carsten Bödeker, Freiburg, Prof. Dr. Graeme Eisenhofer, Dresden, Prof. Dr. Monika Engelhardt, Freiburg, Dr. Zoran Erlic, Freiburg, Privatdozent Dr. Sven Gläsker, Freiburg, Prof. Dr. Harald Gröben, Essen, Privatdozent Dr. Michael Hoffmann, Freiburg, Dr. Christian Leiber, Freiburg, Prof. Dr. Irina Mader, Freiburg, Dr. Luitgard Graul-Neumann, Berlin, Dr. Nicole Reisch, München, Prof. Dr. Arnd-Oliver Schäfer, Freiburg, Prof. Dr. Kurt Werner Schmid, Essen, Dr. Heiko Schweizer, Freiburg, Prof. Dr. Matthias Schott, Düsseldorf, Prof. Dr. Joachim Seufert, Freiburg, Prof. Dr. Dr. Martin Walz, Essen, Dr. Thorsten Wiech, Freiburg, Dr. Damian Wild, Freiburg

Tous droits réservés

Les résultats de la cohorte nancéienne ont été colligés grâce à la coopération des équipes du CHU de Nancy:

- Service d'Endocrinologie:

Pr. Georges Weryha, Email: g.weryha@chu-nancy.fr

Pr. Marc Klein, Email: m.klein@chu-nancy.fr

Dr. Mihaela Maria Muresan, Email: m-muresan@ch-hopitauxduleman.fr

Dr. Jérôme Chatelin, Email: j.chatelin@chu-nancy.fr

Dr. Thomas Cuny, Email: thomascuny@hotmail.com

- Service de Chirurgie Endocrinienne et Digestive :

Pr. Laurent Bresler, Email: l.bresler@chu-nancy.fr

Pr. Laurent Brunaud, Email: l.brunaud@chu-nancy.fr

- Service de Médecine Nucléaire :

Pr. Pierre Olivier, Email: p.olivier@chu-nancy.fr

- Laboratoire de Génétique :

Dr. Christophe Philippe, Email: c.philippe@chu-nancy.fr

- Laboratoire de Biochimie :

Dr. Françoise Barbé, Email: f.barbe@chu-nancy.fr

Préface et remerciements

A la demande de nombreux patients, nous mettons à leur disposition cet ouvrage consacré aux phéochromocytomes, paragangliomes et aux syndromes génétiques qui s'y rattachent. Ce livre est le fruit de notre expérience clinique et génétique. Il résulte de travaux de recherche qui ont conduit à de nombreuses publications scientifiques internationales au plus haut niveau. Les résultats exposés dans ces lignes sont basés sur la coopération d'équipes médicales et scientifiques réparties sur toute la planète. L'initiateur de cet ouvrage est le professeur Hartmut Neumann, Professeur de Médecine à l'Université de Fribourg en Brisgau (Allemagne).

Les auteurs remercient tous ceux qui ont participé à la collecte des données, patients, cliniciens et généticiens dont les efforts ont été déterminants.

Pour la version allemande, nous remercions particulièrement les collaborateurs du Professeur Hartmut Neumann et les collègues de l'Université de Fribourg en Brisgau qui ont participé à la rédaction et à la relecture du manuscrit.

Pour la version française, nous remercions le Professeur Marc Klein du service d'Endocrinologie de Nancy pour son travail de traduction, Madame Isabelle Rodier, et Madame le Docteur Bernadette Weryha pour leur travail de relecture minutieuse.

Les résultats des travaux scientifiques dont le Professeur Hartmut Neumann a été le coordinateur ou auxquels il a participé de façon active ont trouvé leur place dans ce document d'information. Ils proviennent de publications qui ont été citées au même titre que des travaux importants d'autres groupes de recherche dans la section de bibliographie.

Pour cette brochure d'information nous avons bénéficié de dons émanant des organismes de recherche suivants :

Prospektive Studie zur Epidemiologie, Diagnostik und Therapie von Phäochromozytomen und Paragangliomen (NE 70-3313) – Programme de Lutte Allemand contre le Cancer / Donation Mildred Scheel pour la Recherche contre le Cancer

Epidemiologie und Molekulargenetik der Neoplasien humaner Steuerungsorganellen: Phäochromozytome, Paragangliome und Phäochromozytom / Paragangliomen-assoziierte Syndrome (AuftragsNr. 107995) – Programme de Lutte Allemand contre le Cancer / Donation Mildred Scheel pour la Recherche contre le Cancer

Neue Molekulargenetische Klassifikation von Phäochromozytomen und Paragangliomen (Nr. NE 571/5-3) Société Allemande pour la Recherche

Defects in the Tricarboxylic acid (Krebs) cycle genes in tumourigenesis EU-Projekt Nr. LSHC-CT-2005-518200.

Les conférences Patient-Soignant sont uniques. Elles sont particulièrement nécessaires pour les patients porteurs de phéochromocytomes et de paragangliomes. Environ un patient sur quatre développe ce type de tumeur pour une cause connue. C'est une mutation. Si une mutation est présente, il existe souvent plus d'un patient atteint dans la même famille. Tout ceci rend les choses bien compliquées. Les patients sont souvent insatisfaits des informations reçues. C'est pour cette raison que j'ai décidé d'élaborer des informations détaillées basées sur ma très longue expérience, mes nombreux patients et leurs nombreuses questions. Quand j'ai fini de rassembler toutes ces informations, elles constituaient un livre. Un livre de 148 pages. Ce livre a été écrit en Allemand. Il a été écrit pour les patients. Il n'a pas été écrit initialement pour les médecins. Mais il a été lu aussi par des médecins, avec beaucoup d'intérêt pour les informations contenues. Je l'ai distribué à des nombreux patients en Allemagne. Les patients le reçoivent gratuitement. Je leur ai demandé de m'adresser en retour leurs impressions. J'ai eu beaucoup de réponses en retour. Nous avons appris qu'il contenait des erreurs. Nous avons appris que certains paragraphes n'étaient pas clairs. Nous avons procédé à de nombreuses modifications. Par la suite je me suis renseigné sur la situation dans d'autres pays. Je me suis rendu compte qu'il n'existait aucun livre de ce type dédié aux patients. Ceci m'a donné l'idée de contacter le Professeur Weryha. Il a eu la gentillesse de considérer que ce livre était intéressant. En conséquence nous avons décidé de le traduire en Français. Cette traduction n'a pas été facile. Le professeur Klein s'en est chargé. Je lui suis très reconnaissant. Marc, tu as tous mes remerciements pour toutes les nombreuses heures de travail. Une fois la traduction faite, nous avons confronté les versions. J'ai été très reconnaissant au Professeur Weryha d'être le premier à le faire. Ceci témoigne d'une relation d'amitié mais nous sommes en fait des vrais amis. J'ai ensuite réfléchi à qui, en France, pourrait apporter sa critique en tant que spécialiste. J'ai eu une merveilleuse et durable correspondance avec Mihaela Muresan qui a fait partie de l'équipe nancéenne puis est passée par Metz et qui travaille à présent à Thonon-les-Bains en tant qu'endocrinologue. La collaboration avec le Dr David Taieb, spécialiste en Médecine Nucléaire à Marseille, est plus récente. Ils ont tous deux analysé le livre et contribué à la traduction française. En outre, d'autres spécialistes à Nancy ont eu une importante contribution à l'aboutissement de la version finale. Et le voici: j'ai apporté 30 exemplaires similaires à la version en Allemand pour vous. Ils sont aussi gratuits. Une seule restriction: vous n'êtes pas autorisés de le diffuser sur internet. En revanche nous vous encourageons tous à lire ce livre et adresser au Professeur Weryha vos impressions, si vous considérez que ce livre est utile. Signalez-nous aussi, s'il vous plaît, vos propositions pour l'améliorer. Avec mes patients Allemands je lis certains chapitres relatifs à leur maladie quand je les vois en consultation. J'aurais voulu faire la même chose aujourd'hui avec vous. Mais mon Français n'est pas assez bon. Et le message risque de ne pas passer en trent minutes. Je dois dire que ce livre est assez long. J'ai dû insérer de nombreux aspects de la maladie. Ces aspects représentent la situation réelle des patients atteints. Ainsi, la plupart des patients seront intéressés que par certains chapitres. C'est pourquoi j'ai indiqué dans la préface le mode d'emploi de ce livre. Le traitement de ces tumeurs représente un défi particulier. Heureusement la plupart sont des tumeurs bénignes. Nous décrivons leur prise en charge chirurgicale. Pour les tumeurs abdominales et de la cage thoracique la chirurgie microinvasive est une avancée

remarquable. Elle peut être employée dans presque tous les cas. Un chapitre à part est consacré à la chirurgie des tumeurs glomiques. J'ai toujours pensé que ce domaine pose au moins en partie un problème important. C'est ainsi que je l'ai décrit. Les tumeurs malignes sont rares. Environ 5% seulement. Mais des données manquent toujours. Alors un autre chapitre est consacré à la chirurgie, aux traitements en médecine nucléaire et aux traitements médicamenteux. Les tumeurs pour lesquelles on trouve une véritable cause sont particulièrement importantes. Ceci peut être diagnostiqué par la biogénétique moléculaire. Une prise de sang suffit. Le conseil génétique est par la suite nécessaire. Il est fourni par un généticien. D'après mon expérience les patients en bénéficient mais les informations sont si riches qu'ils ne se souviennent plus de rien. C'est la raison pour laquelle j'ai rédigé plusieurs chapitres qui traitent de ce sujet. J'ai essayé d'expliquer de façon claire et abordable l'essentiel des analyses moléculaires. J'ai rajouté un chapitre sur ce qu'est une mutation et comment on les nommait. J'ai aussi essayé d'en expliquer les conséquences. Les patients porteurs de mutation ont besoin d'un conseil génétique minutieux. Ils doivent rencontrer le généticien. Mais le médecin référent reste l'endocrinologue. J'ai alors rajouté des chapitres qui décrivent la néoplasie endocrinienne multiple de type 2, la maladie de Von Hippel-Lindau, la neurofibromatose de type 1. Les syndromes paraganglionnaires occupent une place très importante. Les plus fréquents sont ceux résultant d'une mutation des gènes SDHD et SDHB. Elle sont présentées plus en détail. Nous connaissons aujourd'hui 7 gènes, incluant les SDHD et SDHB qui causent les syndromes paraganglionnaires. Les connaissances sont jusqu'à présent limitées pour les mutations de découverte récente. Il s'agit des SDHA, SDHAF2, SDHC, TMEM127 et MAX. J'ai rajouté des tableaux contenant ce type de mutation et les tumeurs qui correspondent. Ces tableaux proviennent des Registres de Freiburg qui contiennent 2000 de tels patients. La plupart sont Allemands. Mais d'autres patients venant de multiples autres pays dont la France et la Pologne sont inclus dans cette base de données. Un dernier aspect sont les images dans le livre. J'ai choisi environ 100 figures, pour la plupart des images radiologiques. Regardez-les plus particulièrement. Dites-nous si vous comprenez ce que l'on veut montrer. Si les légendes rattachées aux figures ne sont pas claires, vous devez nous le signaler aussi. En tout et pour tout, cette réunion est très importante. Je pense que nous avons une occasion unique d'améliorer les informations pour vous, pour d'autres patients et aussi pour de nombreuses familles. Je vous prie de bien vouloir nous aider dans cette entreprise. En effet j'organise régulièrement des réunions Patient/Soignant à Freiburg. J'ai pu constater que les patients apprennent vite. J'invite les patients, et donc vous tous, à poser des questions et à m'interrompre dans ma présentation pour ce faire. Je voudrais maintenant remercier le Dr Mihaela Muresan pour avoir traduit ces pages. Elle adresse ses meilleures salutations à tous les patients qui se souviennent d'elle, à tous les collègues avec qui elle a travaillé durant ses années de présence à Nancy. Elle est auprès d'eux ici par la pensée aujourd'hui.

Hartmut Neumann, Nancy, Octobre 29, 2011

1. Conseils au Lecteur	6
2. Qu'est-ce qu'un phéochromocytome, un paragangliome, une tumeur glomique?	7
3. Quelle est la dangerosité des phéochromocytomes ?	13
4. Signes de la maladie : symptômes et diagnostic	18
5. Diagnostic biologique	
6. Stratégie de l'imagerie médicale	26
7. Prise en charge préopératoire	35
8. Prise en charge opératoire des phéochromocytomes	37
9. Prise en charge chirurgicale et non chirurgicale des paragangliomes de la tête et du cou	45
10. Examen histologiques	49
11. Surveillance postopératoire	54
12. Phéochromocytomes et paragangliomes malins	57
13. Diagnostic moléculaire	62
14. Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2 (NEM 2)	82
15. Maladie de Von Hippel-Lindau	88
16. Phéochromocytome et neurofibromatose de type 1	91
17. Les Syndrome Paragangliome/Phéochromocytome héréditaires (syndrome GL/PH héréditaire) des types 1 à 4	94
18. Situations particulières	106
19. Nouveaux gènes candidats dans les phéochromocytomes héréditaires	109
20. L'appellation des mutations	110
21. Critères de qualité pour les centres prenant en charge les phéochromocytomes et les tumeurs glomiques	121
22. Tableaux des mutations mises en évidence au laboratoire de recherche de Fribourg	122
23. Bibliographie	139

1. Conseils au Lecteur

Ce livre est consacré aux phéochromocytomes, paragangliomes et aux maladies génétiques qui y sont associées. Il est écrit pour les patients. Il donne toutes les informations nécessaires à la compréhension de ces maladies pour les patients et leur famille.

Ces informations vont du plus simple au plus complexe et répondent aux exigences scientifiques actuelles.

L'appréciation du patient, lecteur de cet ouvrage, sera différente selon qu'il présente un risque de tumeur, qu'il soit porteur d'une tumeur connue non encore opérée ou que sa tumeur ait été opérée.

Chaque lecteur cherche sa part de vérité sur l'expression clinique de sa maladie et/ou sur les conséquences de sa mutation génétique. Ce livre regroupe les informations par chapitres. Chacun d'eux apporte une information sur un thème précis et évite les répétitions. Le lecteur est libre de se porter directement sur le chapitre qui l'intéresse. La lecture intégrale est optionnelle.

Ce livre est la synthèse de nombreuses années de consultations spécialisées, de multiples travaux de recherche cliniques et de génétiques menés à Fribourg. Les illustrations sont abondantes et didactiques. Nous avons cherché à présenter l'information avec un langage accessible au plus grand nombre. Toute suggestion destinée à améliorer le présent travail sera la bienvenue, et sera incorporée dans les mises à jour ultérieures que nous souhaitons régulières.

2. Qu'est-ce qu'un phéochromocytome? Qu'est-ce qu'un paragangliome et une tumeur glomique?

Le système nerveux pilote un grand nombre de fonctions de l'organisme. De nombreuses régulations sont inconscientes, par exemple les battements du cœur, la régulation de la pression artérielle, la concentration en oxygène du sang, l'équilibre acido-basique, la respiration, la circulation sanguine au sein des organes, la régulation thermique, l'activité digestive. Dans ce but, l'organisme humain a développé un système de commande spécifique, très ramifié, le système nerveux autonome ou paraganglionnaire formé par des paraganglions (illustration 1). La partie la plus interne des 2 surrénales, appelée la médullosurrénale, constitue le plus volumineux paraganglion. Chaque surrénale mesure environ 3 x 3 x 1 cm, et coiffe le pôle supérieur d'un rein. La surrénale est composée de deux structures, une couche périphérique, externe, appelée corticosurrénale et une partie centrale, la medulla, appelée médullosurrénale. Les tumeurs qui se développent aux dépens de la médullosurrénale sont appelées des phéochromocytomes (illustrations 1 et 2).

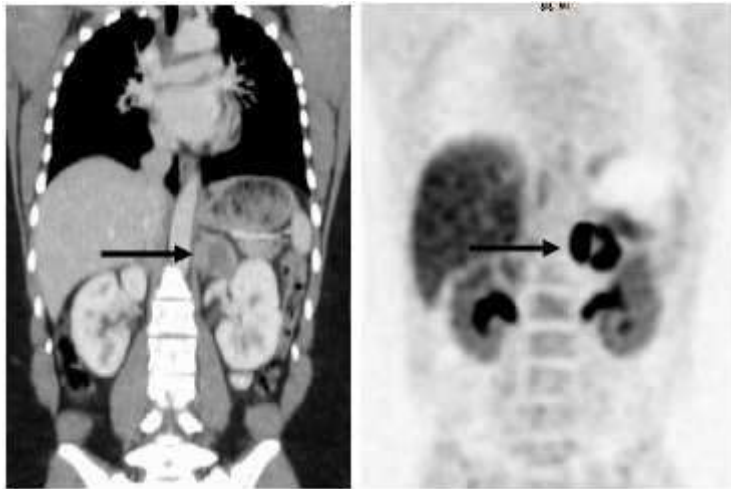


Illustration 1

Phéochromocytome de la surrénale gauche. Vues en coupes frontales. A gauche, scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste. A droite, image de la même région anatomique en tomoscintigraphie par émission de positrons (TEP) à la 18 fluoro-DOPA. On voit la tumeur surrénalienne gauche, une image du foie et des reins avec une prise de contraste plus intense des calices rénaux et l'activité du bruit de fond.

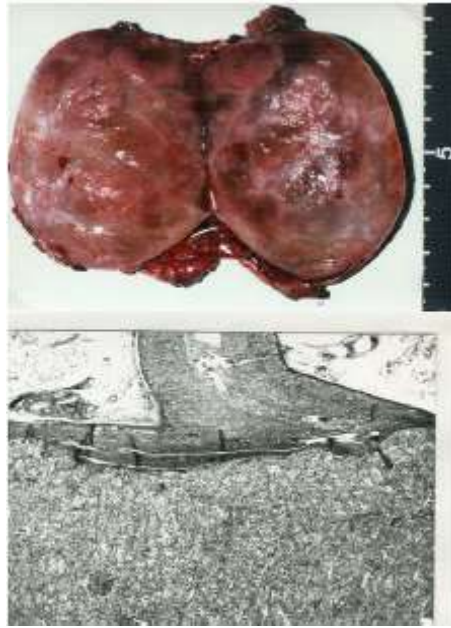


Illustration 2

Phéochromocytome de la surrénale d'un diamètre de 7 cm.

En haut : pièce opératoire coupée en son milieu et ouverte comme un livre.

En bas : coupe histopathologique de la tumeur. Le tissu tumoral occupe les 2/3 inférieurs de l'image, tandis que le tissu surrénalien normal, dans la partie médiane située au dessus de la tumeur est bordé de part et d'autre de tissu adipeux apparaissant plus clair sur l'image.

Les paraganglions sont présents dans différents endroits : le thorax (médiastin postérieur), l'abdomen (au voisinage des gros vaisseaux sanguins). Les tumeurs qui se développent à partir de ces paraganglions sont appelées des phéochromocytomes extrasurréniens (car développées à distance de la glande surrénale) (Illustration 3) ou paragangliomes.

Les phéochromocytomes (Illustrations 3 et 4) sont généralement bénins, ce qui signifie qu'ils ne s'accompagnent pas de métastases. Les phéochromocytomes produisent en excès les hormones que la médullosurrénale et les paraganglions synthétisent pour leur fonctionnement normal, l'adrénaline et la noradrénaline. Ces hormones, ainsi que leurs produits de dégradation (catabolites), les métanéphrines, normétanéphrines et l'acide vanylmandélique, sont dosés dans le sang e/ou les urines. Les symptômes cliniques des phéochromocytomes sont dus à la sécrétion excessive de ces hormones par la tumeur. Les symptômes sont variés, et correspondent principalement aux répercussions de l'excès hormonal sur l'appareil cardio-circulatoire. L'hypertension artérielle est au premier plan.

Dans les formes extrêmes, les poussées hypertensives peuvent menacer la vie lorsqu'elles sont responsables d'une hémorragie cérébrale ou d'une défaillance cardiaque.

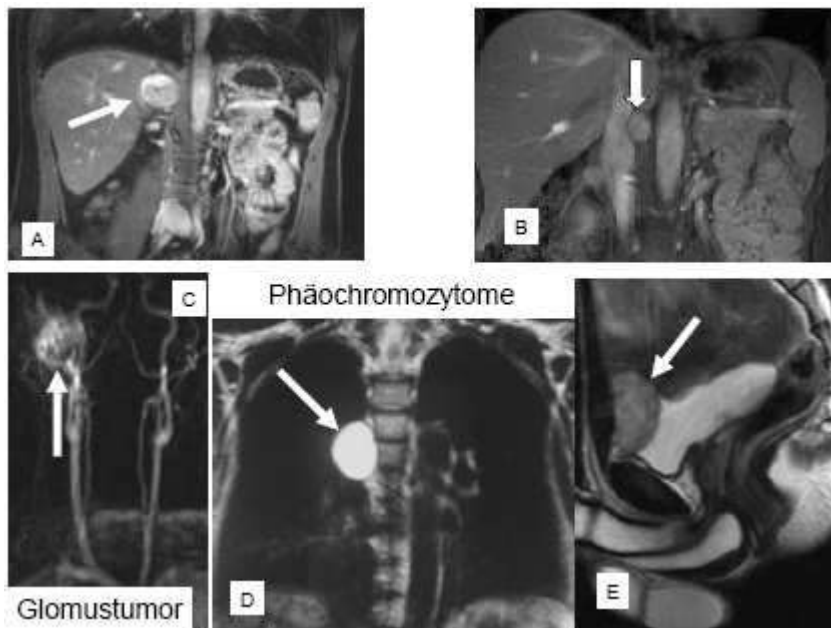


Illustration 3

Images radiologiques de phéochromocytomes et de tumeurs glomiques.

En haut à gauche : phéochromocytome de la surrénale droite (flèche). IRM en coupe frontale.

En haut à droite : phéochromocytome développé en dehors de la surrénale droite (flèche). IRM en coupe frontale.

En bas à gauche : tumeur glomique du glomus jugulaire (flèche). Angiographie, coupe frontale. On distingue en bas le départ des gros vaisseaux partant de l'aorte et gagnant les bras, le cou et la tête. Sur le côté droit, au voisinage des structures de la base du crâne (qui ont été effacées par des techniques de soustraction de l'image), la tumeur est arrondie et richement vascularisée.

En bas au milieu : phéochromocytome intrathoracique (flèche). IRM en coupe frontale. La tumeur ronde est située dans le médiastin postérieur droit un peu en avant de la colonne vertébrale.

En bas à droite : phéochromocytome de la vessie. IRM en coupe sagittale. On reconnaît derrière la tumeur la vessie remplie de produit de contraste étirée en arrière et vers le haut.

Les phéochromocytomes qui apparaissent en dehors de tout contexte héréditaire sont dits « sporadiques ». D'autres appartiennent aux formes familiales héréditaires. La plupart, c'est-à-dire environ 90% des phéochromocytomes, se développent à partir de la surrénale. Les phéochromocytomes extrasurréniens se situent avant tout au voisinage de la surrénale ou à proximité des gros vaisseaux proches de la surrénale. Les phéochromocytomes intrathoraciques sont très rares. Les phéochromocytomes surviennent avec une fréquence

équivalente dans les deux sexes. L'âge habituel de survenue des phéochromocytomes se situe entre les 30 et 60 ans.

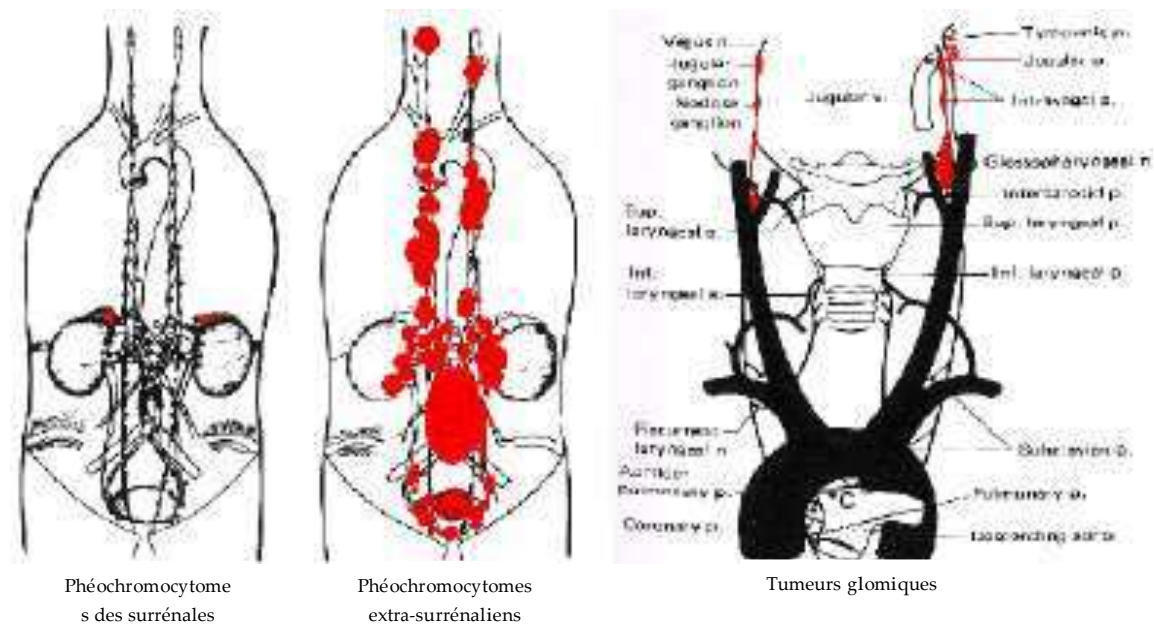


Illustration 4 :

Système paraganglionnaire et topographie des phéochromocytomes : à gauche surrenaliens, extrasurrenaliens au milieu, et tumeurs glomiques à droite. Les différentes localisations tumorales possibles sont indiquées en rouge. Tiré de : Manger et Gifford 1995 et Glenner et Grimley Atlas de Pathologie Tumorale (Atlas of Tumor Pathology) AFIP 1974.

Les tumeurs glomiques (illustrations 3 et 4) sont des tumeurs des paraganglions situées dans la région de la base du crâne et du cou. Ces tumeurs peuvent avoir une dénomination particulière en fonction de leur localisation telle que glomus carotidien, jugulaire, tympanique ou vagal. On parle par exemple de « tumeur du glomus carotidien ».

Terminologie

La terminologie pour les phéochromocytomes et les tumeurs glomiques n'est pas uniforme. Dans cet ouvrage d'information, nous avons recours à la terminologie utilisée le plus souvent. L'organisation mondiale de la santé (OMS) a proposée une dénomination (nomenclature) quelque peu différente.

Les phéochromocytomes tirent leur nom de leur coloration (propriétés tinctoriales) en présence de sels de chrome (du grec *phaios*, <jalo< «brun, sombre, foncé», *χρῶμα* *chroma*, couleur, coloré, mais aussi sensibles à la coloration par le chrome, *Kurro*< *kytos*, cytome = cellules, *oma*=tumeur. Au total : coloration foncée par le chrome dans le corps des cellules tumorales. L'OMS limite la dénomination phéochromocytome aux tumeurs développées à partir de la médullosurrénale. Nous utilisons le terme phéochromocytome pour les tumeurs surrénaliennes et extra-surrénaliennes.

Dans l'esprit du clinicien le phéochromocytome n'est pas tant cette tumeur de localisation et de distribution très particulière, mais correspond surtout à un tableau clinique évocateur associant hypertension artérielle, tachycardie (fréquence cardiaque rapide), attaques sudorales (crises de transpiration) et céphalées (maux de tête). Il est dès lors parfaitement compréhensible que les tumeurs extrasurrénaliennes, dont la présentation clinique est identique, puissent être désignées comme des phéochromocytomes. Dans ces circonstances, le terme phéochromocytome est complété par un qualificatif de localisation tel que phéochromocytome extra-surrénalien abdominal, thoracique ou médiastinal voire phéochromocytome vésical.

Paragangliomes

L'appellation paragangliome qualifie les tumeurs des paraganglions et pourrait, à l'instar du terme phéochromocytome, servir d'appellation commune à toutes les tumeurs de cette origine. L'OMS restreint toutefois cette terminologie aux seules tumeurs extrasurrénaliennes. Dans ce contexte, cette terminologie englobe également les tumeurs glomiques. Cela explique des appellations telles que paragangliomes thoraciques ou paragangliomes de la tête et du cou (head and neck pour les anglo-saxons).

Le système paraganglionnaire est constitué des systèmes sympathique et parasympathique dont les fonctions sont diamétralement opposées. De temps à autre, des appellations anciennes faisant référence à des affinités tinctoriales particulières sont utilisées pour qualifier ces tumeurs. Les tumeurs développées aux dépens du système sympathique ont une expression clinique riche, liée à la libération d'importantes quantités d'adrénaline et de

noradrenaline dans la circulation sanguine. On parle de tumeurs secretantes (en anglais secreting paraganglioma, par exemple les pheochromocytomes). Au contraire, les tumeurs du systeme parasympathique, c'est-a-dire les tumeurs de la base du crâne, du cou et du mediastin anterieur ne sont generalement pas secretantes. On parle de tumeurs non-secretantes (en anglais non-secreting paraganglioma)

3. Quelle est la dangerosité des phéochromocytomes ?

La réponse à la question concernant la dangerosité des phéochromocytomes est abordée dans cet écrit, mais n'est en réalité que partielle. L'histoire naturelle de la maladie doit être connue dans sa globalité. Chaque cas clinique a sa propre présentation

Les patients qui ont été opérés d'un phéochromocytome peuvent témoigner d'une histoire clinique qui a traîné plusieurs années avant d'aboutir au diagnostic. Les premières doléances amènent généralement le patient à consulter son médecin de famille, à un âge relativement jeune. Les plaintes sont alors le plus souvent aspécifiques, c'est-à-dire qu'elles ne font pas d'emblée évoquer une pathologie tumorale de la surrenale associée à une hypersécrétion d'hormones du stress. Un malaise général, des sensations cardiaques peu évocatrices ou des épisodes de sueurs inexplicables sont généralement au premier plan. Souvent un électrocardiogramme (ECG) a été réalisé à cette occasion et s'avère parfaitement normal.

Plusieurs cas de figures se présentent : certains patients ont une tension artérielle normale, d'autres ont une hypertension artérielle (HTA) apparemment banale. Leur traitement n'est pas spécifique du phéochromocytome et comporte souvent des bêtabloquants.

Une récurrence de la symptomatologie conduit souvent à une consultation spécialisée auprès d'un cardiologue qui poursuit les investigations par une échographie cardiaque ou la réalisation d'un ECG d'effort. Certains patients ont bénéficié d'une coronarographie. La plupart du temps tous ces examens permettent d'innocenter le cœur. Il n'est pas rare dans ce cas, que, « devant l'évidence », bon nombre de patients aient été convaincus de l'absence d'organicité des troubles, et pour peu qu'ils aient fait état d'un certain degré d'anxiété, aient été réorientés vers un psychiatre. Ce sont des événements particuliers tels qu'un entretien avec le médecin de famille, avec la supplique de poursuivre les investigations, ou le changement de médecin traitant qui ne donnait pas satisfaction, ou le recours à son remplaçant ou son associé, qui permettent en définitive de reconsidérer la symptomatologie avec un œil nouveau et d'aboutir au diagnostic. Pour quelques patients, la prescription d'un examen d'imagerie, tel qu'un scanner abdominal ou une IRM, par le médecin traitant ou par un autre praticien permet de mettre en évidence une tumeur. Le dosage combiné des catécholamines sanguines et urinaires permet également d'évoquer la tumeur dont

l'existence est prouvée par l'imagerie (échographie, scanner ou IRM). Avec le diagnostic ou même dès le stade de forte suspicion diagnostique, la prise en charge par le médecin prend une toute autre tournure. Certains patients sont informés à ce stade de la dangerosité de cette tumeur, hospitalisés dans un contexte d'urgence extrême avec à la clé la nécessité de se faire opérer sans délai. Ils deviennent d'un seul coup « le cas intéressant », « visité » par l'entourage du chirurgien et de l'anesthésiste, « préparé » médicalement, ce qui occasionne plusieurs jours de retard, avant d'être enfin opéré comme il se doit, « dans les règles de l'art », par une incision énorme de l'abdomen, « suffisante », avec l'argumentaire (l'excuse !) d'avoir ainsi une vision suffisante et appropriée pour pouvoir extraire sans soucis une tumeur aussi dangereuse.

Par la suite, il est fait part au patient, la plupart du temps, que l'analyse histopathologique minutieuse met en évidence une tumeur bénigne ou plus récemment que la tumeur a bénéficié de la quotation d'après le score de Thompson (score PASS, cf paragraphe 10) ce qui peut quelquefois conduire à de terribles incertitudes en terme de bénignité et de pronostic. Quant au suivi postopératoire, il se limite le plus souvent (quand des recommandations ont bien été prodiguées !) au dosage des catécholamines, tandis que l'approche génétique n'a que rarement été abordée.

Ce résumé clinique caricature à peine le déroulement habituel de la prise en charge d'un phéochromocytome et traduit assez bien sa dangerosité.

1. Les phéochromocytomes produisent les hormones du stress que sont l'adrénaline et la noradrénaline et les déversent de manière irrégulière et en quantités totalement imprévisibles dans la circulation sanguine, générant les symptômes tels que les palpitations cardiaques, les céphalées, les crises sudorales, ainsi qu'une hypertension artérielle paroxystique ou permanente. L'intervention chirurgicale permet l'ablation de la tumeur, ce qui abolit les symptômes et l'hypertension artérielle. L'expérience du Registre International du Phéochromocytome de Fribourg, qui collige plusieurs centaines de patients, le plus souvent jeunes et en pleine possession de leurs moyens, a montré que cette tumeur peut mettre en jeu le pronostic vital à l'occasion d'une poussée brutale. Toutefois des complications menaçantes pour la vie du patient ne sont plus observées de nos jours que dans de très rares cas. Elles sont généralement

précédées pendant de longs mois par certains des symptômes précédemment décrits et des fluctuations tensionnelles. De nombreux épisodes de tachycardie et crises sudorales rapprochées précèdent généralement les poussées d'insuffisance cardiaque et les attaques cérébrales (accidents vasculaires cérébraux ou AVC). Certaines circonstances particulières favorisent de telles complications aiguës, par exemple lorsqu'une tumeur n'a pas été reconnue avant l'opération comme un phéochromocytome et que l'opérateur la manipule sans précaution durant l'intervention, ce qui peut provoquer une sécrétion massive d'hormones dans le sang circulant.

2. Il se pose toujours et encore la question de savoir si l'administration intraveineuse de produit de contraste radiologique est dangereuse. Grâce à l'expérience du Service Universitaire d'Imagerie de Fribourg, la réponse est non. Certes, il n'existe pas de publication scientifique à ce propos, mais, même les coronarographies qui ont été colligées dans ce registre se sont déroulées sans complication. Toutefois, une angiographie tumorale (illustration 5), c'est-à-dire un examen radiologique réalisé pour déterminer à partir de quel organe intra-abdominal s'est développée la tumeur, est potentiellement dangereuse.

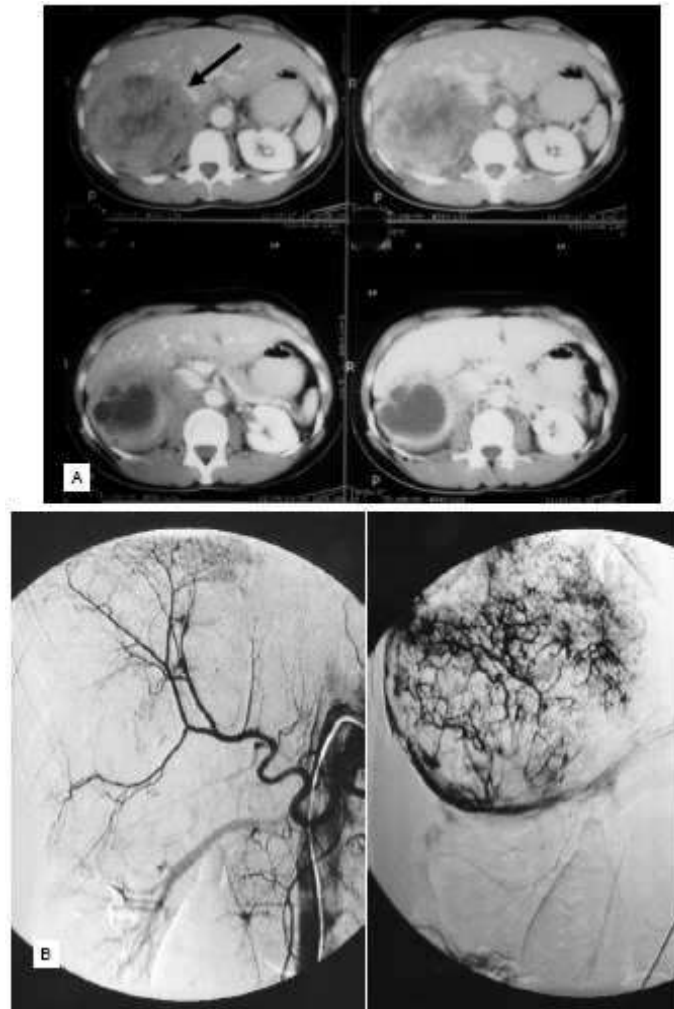


Illustration 5

Une masse asymptomatique de l'hypochondre droit (A : scanner avec injection de produit de contraste) de découverte fortuite au cours d'un bilan préopératoire pour un fibrome utérin. Absence d'hypertension artérielle. L'angiographie [(B) : image de gauche vascularisations du foie et du rein droit – image de droite : vascularisation de la tumeur. La tumeur est située au niveau de la bifurcation vasculaire visible sur l'image de gauche en haut au milieu.], réalisée chez cette patiente a été à l'origine d'un état de choc secondaire à une poussée hypertensive sévère. L'adrénaline urinaire mesurée à cette occasion était à 4648 mg/j (valeurs normales inférieures à 20) et la noradrénaline à 22893 mg/j (valeurs normales inférieures à 80). La tumeur a pu être opérée. Aucune séquelle n'est à déplorer.

Il est important de normaliser la pression artérielle avant l'opération (voir aussi au paragraphe 7). Pour cela on a recours à des médicaments appelés alpha-bloquants (alpha-bloqueurs). Les bêtabloquants ne doivent être proposés dans les phéochromocytomes qu'en cas de tachycardie rapide et qu'après l'introduction préalable d'un alpha-bloquant. L'expérience montre toutefois que l'administration d'un bêtabloquant avant la prescription d'un alpha-bloquant semble moins dangereuse que redouté.

En France, une autre classe d'hypotenseurs est utilisée avec une efficacité prouvée depuis 20 ans pour contrôler les chiffres tensionnelles et réduire la morbi-mortalité péri- et per opératoire: les dihydropyridines (nifédipine et nicardipine). Ces molécules sont efficaces et ont peu d'effets secondaires. Il n'y a pas de durée optimale de traitement validée. L'objectif principal reste l'équilibration de l'hypertension artérielle. Le traitement doit être maintenu jusqu'à l'intervention.

1. Au cours de la grossesse, il existe incontestablement un risque accru de poussées hypertensives paroxystiques du fait de la croissance en taille de l'utérus et des mouvements fœtaux (voir aussi au paragraphe 18)
2. Nous traiterons du faible risque de malignité des phéochromocytomes, de l'ordre de 5% dans les paragraphes 10 et 12.
3. En résumé, il n'existe pas en règle générale de situation mettant en jeu le pronostic vital pour les phéochromocytomes diagnostiqués avec un certain retard. Une préparation rapide à l'intervention et une opération diligentée avec célérité sont bien entendu souhaitables. Une prise en charge hospitalière en urgence n'est indiquée qu'en cas de majoration aiguë de la symptomatologie.

Une situation particulière est celle de la découverte d'un phéochromocytome asymptomatique chez des patients porteurs d'une mutation d'un des gènes suivants : RET, VHL, SDHD, SDHB, SDHC, NF1. Mis à part les personnes porteuses d'une mutation de SDHB qui expose plus fréquemment à un risque de malignité du phéochromocytome, il paraît généralement justifié d'attendre l'apparition de symptômes avant de proposer une prise en charge. Cela doit toutefois être discuté en profondeur avec le patient. Notre expérience fondée sur une surveillance des patients durant des périodes prolongées abonde dans le sens de ces propositions.

4. Signes de la maladie : symptômes et diagnostic

Les phéochromocytomes se manifestent par les effets sur l'organisme des hormones qu'ils synthétisent et sécrètent dans la circulation sanguine. Les symptômes cliniques sont dominés par une augmentation de l'activité cardio-circulatoire. Le cœur est hyperstimulé et ses battements sont plus rapides et plus vigoureux. La symptomatologie est généralement intermittente et évolue par poussées. La fréquence cardiaque peut être très rapide. Elle peut dépasser 200 battements par minute. Les patients ressentent leur cœur, ce qui est inhabituel. Beaucoup consultent leur médecin traitant, un interniste ou un cardiologue. Souvent, le jour de la consultation, les symptômes se sont amendés et le médecin ne détecte pas d'anomalie. Les répercussions sur l'activité cardio-circulatoire se traduisent également par une pression artérielle augmentée de façon constante ou intermittente (illustration 6). Une évolution par à coups, par poussées tensionnelles sévères est très évocatrice d'un phéochromocytome.

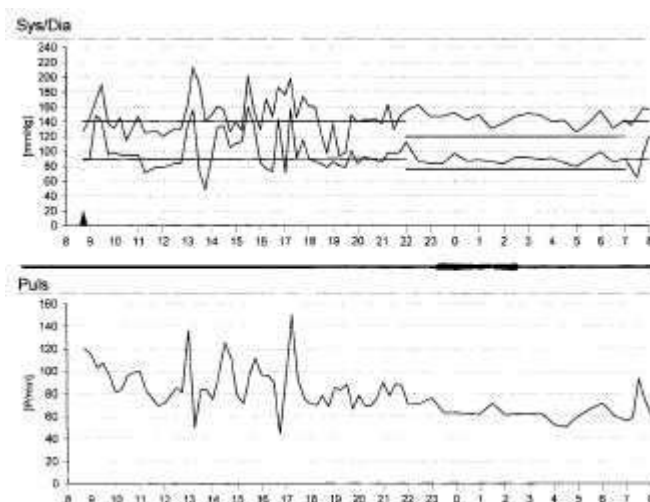


Illustration 6 :

Représentation de l'évolution sur 24 heures de la pression artérielle (systolique et diastolique, la fourchette des valeurs normales est matérialisée par les lignes continues horizontales) et de la fréquence cardiaque. On remarquera sur le tracé supérieur de brefs accès de poussées tensionnelles, et sur le tracé du bas plusieurs épisodes de courte durée de tachycardie.

D'autres symptômes fréquents sont des céphalées (maux de tête) et des crises sudorales (accès de transpiration). Certains patients ont des sueurs profuses sans la moindre explication et doivent régulièrement changer leurs vêtements trempés. Ces symptômes surviennent de façon irrégulière, quelquefois avec des intervalles libres de plusieurs semaines, quelquefois, au contraire, de manière pluriquotidienne. La liste des symptômes est longue. Les poussées peuvent se traduire sous la forme d'attaques de panique ou de crises

anxieuses. Elles sont souvent accompagnées d'une intense pâleur ou d'une dilatation des pupilles. Des accès de faiblesse, une perte de poids, des mictions impérieuses (envies pressantes d'aller uriner), des épisodes de diarrhée, une majoration de la glycémie (sucre élevé dans le sang, synonyme de diabète), des troubles du rythme cardiaque ou une défaillance cardiaque peuvent survenir (tableau 1). Les symptômes des phéochromocytomes sporadiques (non héréditaires) ne se différencient en rien de ceux des phéochromocytomes héréditaires qui surviennent chez les patients porteurs d'une mutation des gènes RET, VHL, NF1, SDHB, SDHC, SDHD et TMEM127. Tous ces phéochromocytomes sont à l'origine des mêmes plaintes. Ces doléances ne préjugent toutefois en rien de la localisation de la tumeur.

Tableau 1. Fréquence de survenue des symptômes des phéochromocytomes

Céphalées	92%
Crises sudorales	65%
« Sensations » cardiaques, battements cardiaques vigoureux ou rapides	73%
Attaques de panique	60%
Inquiétude, anxiété	51%
Douleurs dans la poitrine, l'abdomen, les lombes (« mal de rein »)	48%
Nausées, vomissements	43%
Faiblesse	38%
Perte de poids	14%

Des phéochromocytomes asymptomatiques sont retrouvés avec une fréquence croissante du fait de leur recherche préventive, par exemple chez les apparentés de patients porteurs d'une mutation prédisposant à la maladie. Ces personnes qui bénéficient alors d'un examen soigneux sont souvent asymptomatiques. Elles peuvent avoir une pression artérielle normale, mais peuvent néanmoins présenter des concentrations augmentées de catécholamines dans le plasma ou les urines.

Les tumeurs glomiques entraînent une symptomatologie davantage liée à leur situation et à leur croissance. Les tumeurs du glomus carotidien peuvent être découvertes à la palpation du cou où elles peuvent même être quelquefois visibles (illustration 7). Elles peuvent aussi se développer en profondeur, vers la gorge, ce qui peut occasionner des phénomènes compressifs entraînant des difficultés à avaler. Des tumeurs du glomus tympanique peuvent entraîner des acouphènes (sifflements d'oreille), synchrones des pulsations cardiaques, ou des baisses de l'audition. Du fait du faible espace osseux au sein duquel ces tumeurs se développent, celles-ci peuvent occasionner des symptômes compressifs alors qu'elles sont encore de petite taille. Les tumeurs glomiques n'entraînent habituellement pas de majoration des concentrations des catécholamines plasmatiques ou urinaires.



Illustration 7 :

Tumeurs du glomus carotidien gauche

5. Diagnostic biologique

Le diagnostic de phéochromocytome repose sur des analyses biologiques et des examens d'imagerie médicale. Les analyses se pratiquent soit sur des urines recueillies pendant 24 heures soit sur du plasma après réalisation d'une prise de sang. Le recueil des urines doit être effectué dans un bocal contenant un conservateur tel que 10 ml d'acide chlorhydrique à 10%. Le prélèvement sanguin doit être immédiatement déposé sur un lit de glace et acheminé jusqu'au laboratoire sans casser la chaîne du froid.

Valeurs normales des catécholamines et de leurs catabolites

Les valeurs normales des laboratoires de Fribourg et de Dresde sont données ci-dessous à titre indicatif.

Valeurs normales en moles chez l'adulte pour les urines de 24 heures au laboratoire de Fribourg (et de Dresde entre parenthèses)		
Noradrénaline	< 504 (< 473)	nmol/24 h
Adrénaline	< 121 (< 109)	nmol/24 h
Dopamine	< 3, 2 (?)	◆mol/24 h
Métanéphrines	122 – 1540	nmol/24 h
Normétanéphrines	874 – 2846	nmol/24 h
Acide Vanylmandélique	9 - 34	◆mol/24 h
Valeurs normales en grammes chez l'adulte pour les urines de 24 heures au laboratoire de Fribourg (et de Dresde entre parenthèses)		
Noradrénaline	< 85,5 (< 80)	◆g/24 h
Adrénaline	< 22 (< 20)	◆g/24 h

3-Methoxytyramine	< 434	◆g/24 h
Métanéphrines	< 302	◆g/24 h
Normétanéphrines	< 527	◆g/24 h
Acide Vanylmandélique	< 6,7	mg/24 h
Valeurs normales dans le plasma en grammes au laboratoire de Fribourg (et de Dresde entre parenthèses)		
Noradrénaline	< 460	ng/l
Adrénaline	< 90	ng/l
Métanéphrines	< 70	ng/l
Normétanéphrines	< 120	ng/l
Formules de conversion de ng/l en nmol/l		
Noradrénaline	$\text{ng/l} \times 0,0059 = \text{nmol/l}$	
Adrénaline	$\text{ng/l} \times 0,0055 = \text{nmol/l}$	
Dopamine	$\text{ng/l} \times 0,0065 = \text{nmol/l}$	
Métanéphrines	$\text{ng/l} \times 0,0051 = \text{nmol/l}$	
Normétanéphrines	$\text{ng/l} \times 0,0054 = \text{nmol/l}$	
Acide Vanylmandélique	$\text{ng/l} \times 0,0051 = \text{nmol/l}$	

<i>Tests</i>	<i>sensibilité</i>	<i>spécificité</i>
Métanéphrines plasm.	97-99 %	82-96 %
Catécholamines plasm.	69-92 %	72-89 %
Catécholamines urin.	74-79 %	91-96 %
Métanéphrines urin.	60-88 %	89-97 %
VMA	46-77 %	86-99 %
Rapport méta/créatinine urin.	100 %	98 %

Synthèse et dégradation des catécholamines

Les hormones sont des produits chimiques élaborés par les glandes endocrines. Elles sont déversées directement dans la circulation sanguine. Les catécholamines sont des hormones qui sont synthétisées essentiellement par les surrénales, mais également dans d'autres cellules du système paraganglionnaire. Stricto sensu, seules l'adrénaline et la noradrénaline constituent les catécholamines, connues pour être sécrétées à l'occasion d'un stress. On les appelle catécholamines car elles dérivent d'un produit chimique appelé catéchol (synonymes : 1,2-dihydroxybenzène et 1,2-benzènediol et benzène-1,2-diol). La synthèse de l'adrénaline se fait principalement dans la médullosurrénale. En revanche, la noradrénaline est synthétisée dans la médullosurrénale, mais également dans d'autres cellules nerveuses qui la sécrètent en tant que messenger d'un signal (transmetteur). La synthèse et la dégradation (catabolisme) des catécholamines sont des processus complexes. La synthèse des catécholamines est résumée dans l'illustration 8. Le précurseur des catécholamines est un acide aminé appelé tyrosine. Sous l'action d'une enzyme, la tyrosine-hydroxylase, la tyrosine est transformée d'abord en Dopa. Dans un second temps, la Dopa est transformée en dopamine elle-même transformée en noradrénaline à l'étape suivante. Jusqu'à ce stade, l'élaboration des catécholamines est identique dans la médullosurrénale et dans les cellules nerveuses. Lors d'une étape ultérieure, dans la médullosurrénale, la noradrénaline peut être métabolisée plus avant en adrénaline sous l'action de l'enzyme appelée phényl-éthanolamine-N-méthyl-transférase.

La dégradation des catécholamines conduit en plusieurs étapes à un catabolite inactif appelé acide 3-méthoxy-4-hydroxymandélique (ou acide vanylmandélique). Ce catabolisme fait

appel à des enzymes spécialisées. Les deux principales étapes consistent en une méthylation réalisée par la catécholamine-O-Méthyl-Transférase ou COMT puis une désamination oxydative sous l'action de la monoamineoxydase (MAO). Les catécholamines circulantes sont en grande partie dégradées par le foie, mais également en partie dans des cellules nerveuses adrénergiques. La première étape conduit à la transformation par O-méthylation de l'adrénaline et de la noradrénaline en métadrénaline et normétadrénaline respectivement. L'enzyme principale de cette étape est la catécholamine-O-Méthyl-Transférase ou COMT, le donneur de méthyl est la S-adénylméthionine. La monoamineoxydase est à l'origine de la transformation oxydative secondaire des deux méthoxyamines en acide 3-méthoxy-4-hydroxymandélique (ou acide vanylmandélique). A côté de l'adrénaline, de la noradrénaline, de la métadrénaline et de la normétadrénaline, l'acide vanylmandélique est le catabolite principal des catécholamines éliminé par voie urinaire. L'illustration 9 montre les voies cataboliques des catécholamines. Les dosages des catécholamines et de leurs catabolites sont réalisés par différentes techniques (HPLC, ELISA, RIA). Les résultats obtenus peuvent être différents d'une technique à l'autre, ce qui impose de toujours préciser la technique utilisée par le laboratoire consulté et de se référer aux normes de cette technique pour le laboratoire considéré.

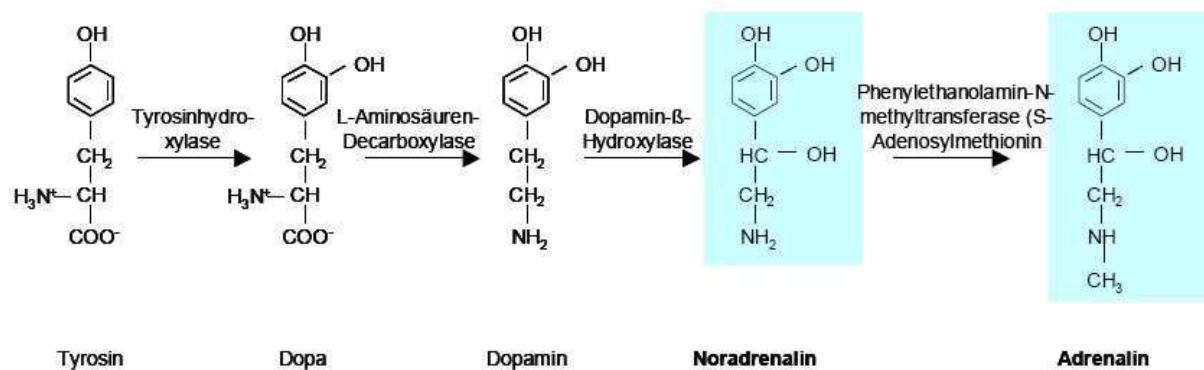


Illustration 8 : Synthèse des catécholamines

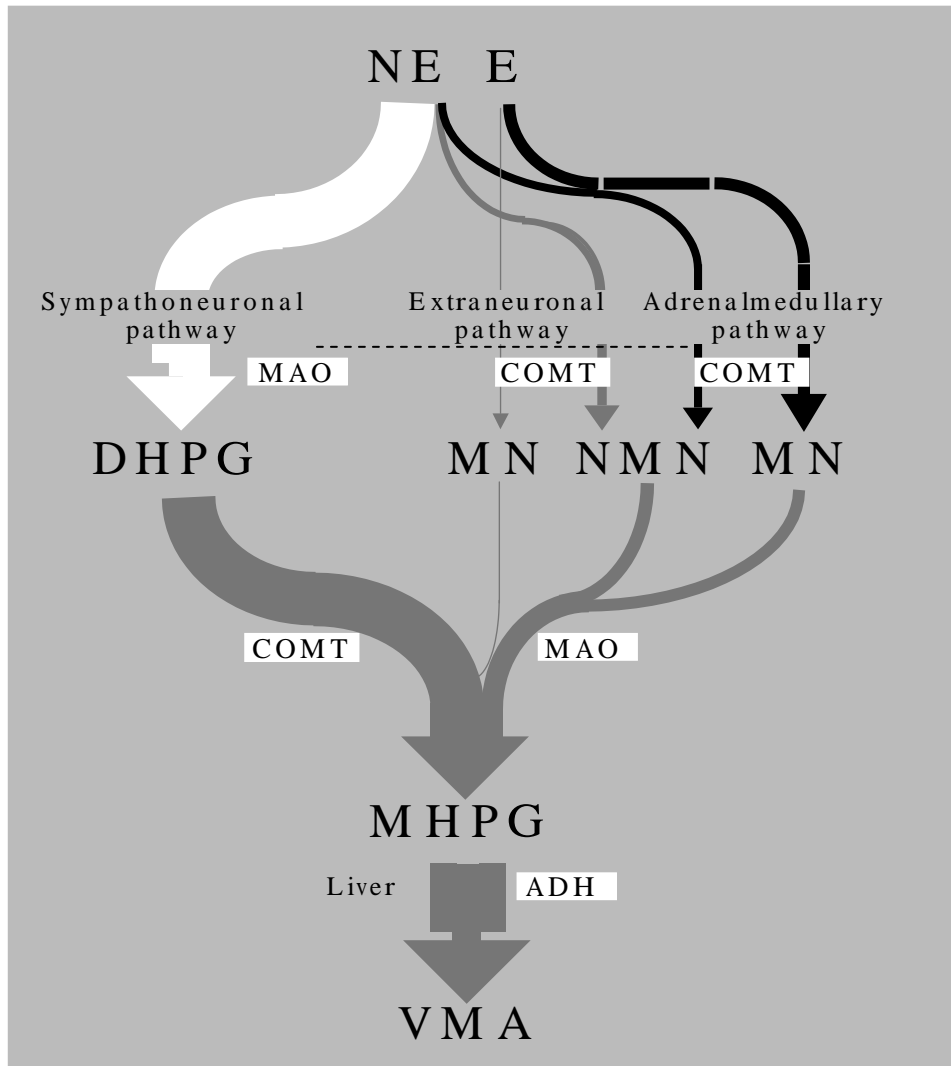


Illustration 9 : voies cataboliques des catécholamines

Test d'inhibition par la clonidine

La clonidine est un médicament antihypertenseur. Elle inhibe la sécrétion de noradrénaline et d'adrénaline. On l'utilise pour différencier une hypersécrétion modérée d'adrénaline et de noradrénaline au cours d'une hypertension commune, à celle plus massive observée au cours des phéochromocytomes. Pour ce test on administre par voie orale 300 µg de clonidine en une fois au patient. On dose la normétadrénaline dans le sang (plasma) juste avant et 3 heures après la prise du médicament. Un retour des taux de normétadrénaline aux valeurs normales permet d'éliminer un phéochromocytome.

6. Explorations d'imagerie des phéochromocytomes

L'échographie, le scanner (CT) ou tomodensitométrie (TDM), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou les explorations isotopiques ([scintigraphie à la MIBG, scintigraphie à l'octroétide marqué], imagerie par émission de positons [TEP au 18 FDG, DOPA-TEP]) sont les techniques d'imagerie utilisées dans la recherche d'un phéochromocytome. Certaines explorations isotopiques peuvent être couplées à des techniques d'imagerie classique (par exemple, DOPA-TEP-TDM ou DOPA-TEP-CT ou DOPA-PET-CT en anglais).

L'échographie est disponible partout. La plupart des patients porteurs d'un phéochromocytome ont bénéficié d'une échographie abdominale en raison d'une symptomatologie abdominale atypique. Des renseignements cliniques insuffisants associés au caractère rétropéritonéal de la tumeur sont à l'origine d'un réel manque de sensibilité de cette technique d'imagerie. Nous avons démontré en 1993 une sensibilité de 40%. Entre des mains expérimentées, cette sensibilité est certainement bien supérieure.

Le scanner (CT) ou tomodensitométrie (TDM) après injection de produit de contraste est une bonne technique qui a l'inconvénient d'être irradiante. Dans la mesure où elle peut détériorer une fonction rénale préalablement déjà altérée, il faut doser la créatinine dans le sang (sérum) avant de pratiquer cet examen. Le scanner ne sera pas injecté si la créatininémie dépasse 15 mg/l (ceci correspond sensiblement à une clairance de la créatinine d'environ 30 ml/min). Une réhydratation sera alors proposée avant vérification biologique de la fonction rénale. Le produit de contraste iodé peut également démasquer un hyperfonctionnement de la thyroïde, raison pour laquelle il convient d'apprécier la fonction thyroïdienne par un dosage de la TSH avant de réaliser le scanner. Le scanner permet la réalisation de coupes transversales à travers l'abdomen (comme des tranches). Les images sont reconstruites dans un plan coronal et/ou sagittal (dans des plans verticaux). Le pouvoir de résolution de cet examen est de l'ordre de 1 à 2 mm.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) (illustrations 3A, B, D, E, 10A et 11) est réalisée après injection d'un produit de contraste à base de gadolinium. Employé à bon escient, ce produit de contraste est moins dangereux pour le rein. La clairance de la créatinine doit être supérieure à 30 ml/min. Les images sont réalisées à partir d'un grand aimant qui crée un champ magnétique. L'examen est bruyant, raison pour laquelle des casques antibruit ou des boules « Quies » sont mis à disposition du patient pour la durée de l'examen. Le patient est glissé dans une espèce de tunnel relativement étroit et entouré d'une large ceinture ventrale. Il doit rester immobile durant 20 à 40 minutes. Nombre de patients, en particulier les enfants et les personnes souffrant de claustrophobie, trouvent cela désagréable, voire éprouvant. L'administration d'un anxiolytique avant l'examen peut être utile. Les images de l'IRM peuvent bénéficier de « pondérations » différentes (T1/T2), ce qui permet de modifier les contrastes et de détecter des tissus différents (des composants différents). Comme pour le scanner, un produit de contraste est administré par voie veineuse en cours d'examen, de sorte qu'un passage précoce à travers les organes (phase artérielle, environ 15 à 20 secondes après l'injection) permet une différenciation encore meilleure des structures anatomiques.

A noter que l'IRM est peu employée en France en raison du faible nombre d'appareils par nombre d'habitants. Elle sera volontiers remplacée par le scanner qui a l'avantage d'avoir des délais de rendez-vous plus courts mais qui est une méthode d'imagerie irradiante.

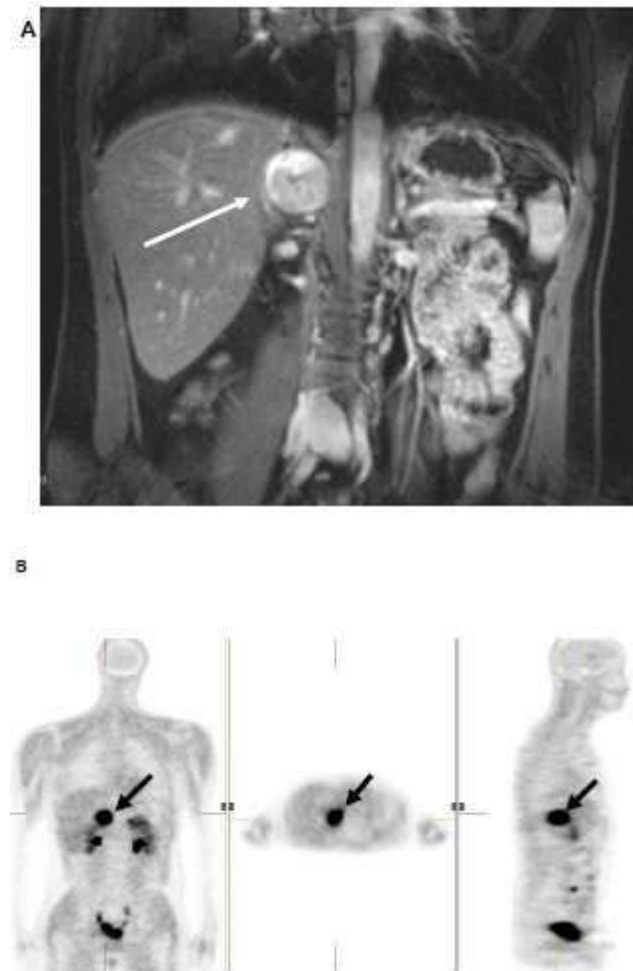


Illustration 10

Phéochromocytome de la surrénale droite, en IRM (A) et par 18Fluor-DOPA-TEP (B). Le [18F]-DOPA-TEP visualise la tumeur (flèche) en haut sur les vues antérieure et sagittale. En plus de l'activité de fond se surajoutent les prises de contraste intenses des cavités rénales et de la vessie.

Régulièrement, en plus des coupes transversales, sont réalisées des images dans le plan frontal (coronal). Il est possible grâce à cela de bien explorer l'espace profond de l'abdomen appelé espace rétro-péritonéal où se développent plus de 95% des phéochromocytomes. On réalise alors des coupes de 5 mm d'épaisseur sur 8 à 10 images. La sensibilité de l'IRM est équivalente de celle du scanner. Il est possible de passer à côté de petites tumeurs de moins de 1 cm situées à des endroits inhabituels.

L'imagerie nucléaire

Les explorations d'imagerie nucléaire ou isotopiques (illustrations 10, 11, 14) traduisent l'activité biologique des phéochromocytomes. Elles sont utiles pour rattacher à un phéochromocytome une image tumorale mise en évidence avec l'imagerie par coupes (scanner ou IRM) et pour détecter les phéochromocytomes multiples (plusieurs tumeurs à des endroits divers). Pour la scintigraphie conventionnelle, un traceur couramment utilisé est la $[^{123}\text{I}]\text{MIBG}$. Il est disponible partout, moyennant un délai de 2 – 3 jours pour le commander (illustration 11).

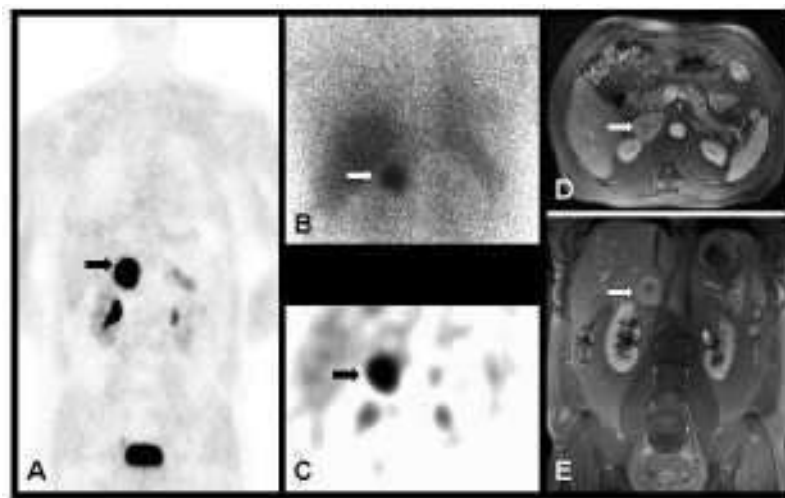


Illustration 11 : imagerie d'un même phéochromocytome par les techniques de 18Fluor DOPA TEP (A), scintigraphie à la MIBG (B), SPECT (C) et IRM en coupes transversale (D) et frontale (E). Le pouvoir discriminant de l'imagerie par 18Fluor DOPA TEP est clairement supérieur à celui des autres techniques scintigraphiques, à savoir MIBG et SPECT

Une imagerie positive en scintigraphie à la $[^{123}\text{I}]\text{MIBG}$ correspond en général à un phéochromocytome surrénalien ou extra-surrénalien. En présence d'un phéochromocytome malin, cet examen peut visualiser les métastases. Il est toutefois limité par son pouvoir de résolution et certains petits phéochromocytomes peuvent passer inaperçus. L'iode libre contenu dans l'activité injectée se fixe sur la thyroïde de manière physiologique et peut masquer des fixations anormales. Pour éviter cela, il faut saturer la thyroïde par des gouttes de solution iodée de Lugol (débuté la veille de l'examen). Les acquisitions sont réalisés 4 et 24 heures après l'administration du traceur radioactif, ce qui nécessite donc deux rendez-vous en médecine nucléaire. De nombreux

médicaments peuvent interférer avec cette scintigraphie, ce qui constitue un autre désavantage de cette technique. Parmi ces médicaments relevons de nombreux antihypertenseurs, des médicaments utilisés en cardiologie et des antidépresseurs. Il faudra tenter d'interrompre transitoirement ces traitements si l'on veut réaliser cet examen.

La scintigraphie à l'octréotide marqué est beaucoup moins sensible que la scintigraphie à la [¹²³I]MIBG dans cette indication.

La Tomographie par Emission de Positons (TEP) repose sur l'utilisation de traceurs différents (émetteurs de positons, de durée de vie brève) dont la captation est visualisée par des caméras très sensibles. Ces caméras comportent aussi un scanner, ce qui permet de coupler les images fonctionnelles et anatomiques. La TEP est désormais disponible dans de nombreux de grands centres en particulier dans les CHU (Centres Hospitalo-Universitaires).

Le 18-Fluoro-déoxyglucose (¹⁸F-FDG) et la 18-Fluoro-dihydroxyphenylalanine (¹⁸F-DOPA) (illustrations 9B, 10 et 11) sont les traceurs les plus utilisés.

Le ¹⁸F-FDG est un sucre radioactif qui est capté par les cellules de la même façon que le glucose. Bien que non spécifique, il est capté par la plupart des phéochromocytomes. La TEP au ¹⁸F-FDG requiert d'être à jeun au moins 6 heures avant l'injection du traceur et en cas de diabète d'avoir un équilibre glycémique satisfaisant.

La ¹⁸F DOPA est un acide aminé marqué au fluor 18. Elle est utilisée comme un précurseur des catécholamines et métabolisée par les phéochromocytomes de la même façon que la DOPA. Il n'est pas utile de bloquer la thyroïde avant l'examen, le temps compris entre l'injection du traceur et la réalisation des images est de l'ordre de 90 minutes. Le contraste et le pouvoir discriminant de l'imagerie par [¹⁸F] DOPA TEP est nettement supérieur à celui de la scintigraphie à la [¹²³I]MIBG, ce qui lui permet de mettre en évidence des phéochromocytomes de plus petite taille. Pour la visualisation des phéochromocytomes, d'autres techniques de médecine nucléaire alternatives, telles que la TEP au [⁶⁸Ga]DOTATOC ou au [⁶⁸Ga]DOTATATE TEP/CT, ne sont que très rarement

utilisées. On utilise plus volontiers ces techniques lors de l'exploration des phéochromocytomes malins (voir au chapitre 12 consacré aux phéochromocytomes malins).

Les examens de médecine nucléaire et l'IRM sont complémentaires et ont un intérêt tout particulier dans l'exploration des phéochromocytomes intrathoraciques et du bassin. Des exemples de phéochromocytomes intrathoraciques, situés dans le médiastin postérieur, sont visibles sur les illustrations 18, 29 et 62, de phéochromocytomes paracardiaques sur les illustrations 19, 56 et 57 et de phéochromocytomes intravésicaux sur l'illustration 3^E et 17.

Explorations d'imagerie des paragangliomes de la tête et du cou.

La stratégie d'imagerie développée pour les paragangliomes de la tête et du cou (les tumeurs glomiques) est différente des phéochromocytomes. La scintigraphie à l'octréotide marqué est bien plus sensible que la scintigraphie à la [¹²³I]MIBG dans cette indication. Les acquisitions sont réalisés 4 et 24 heures et parfois 48h après l'administration du traceur radioactif, ce qui nécessite donc deux rendez-vous en médecine nucléaire. Cet examen requiert le plus souvent une préparation digestive pour pouvoir explorer la région abdominale.

La TEP à la ¹⁸F DOPA est probablement l'examen l'un des examens les plus performant. Elle permet de détecter d'éventuelles tumeurs abdominales associées. De surcroît, les explorations par [⁶⁸Ga]DOTATOC et [⁶⁸Ga]DOTATATE TEP/CT donnent de bons résultats pour la mise en évidence de tumeurs glomiques multiples.

L'échographie permet de mesurer l'augmentation de taille de certaines structures cervicales. Faire la différence entre un gros ganglion lymphatique et une tumeur glomique peut être difficile.

L'IRM est pour l'instant l'examen d'imagerie de choix pour l'exploration des tumeurs glomiques. Elle requiert l'administration intraveineuse d'un produit de contraste à base de gadolinium. Des tumeurs glomiques carotidiennes sont présentées sur les illustrations 12 et 20, des tumeurs glomiques jugulaires et tympaniques sur l'illustration 21 et du glomus vagal sur l'illustration 13.

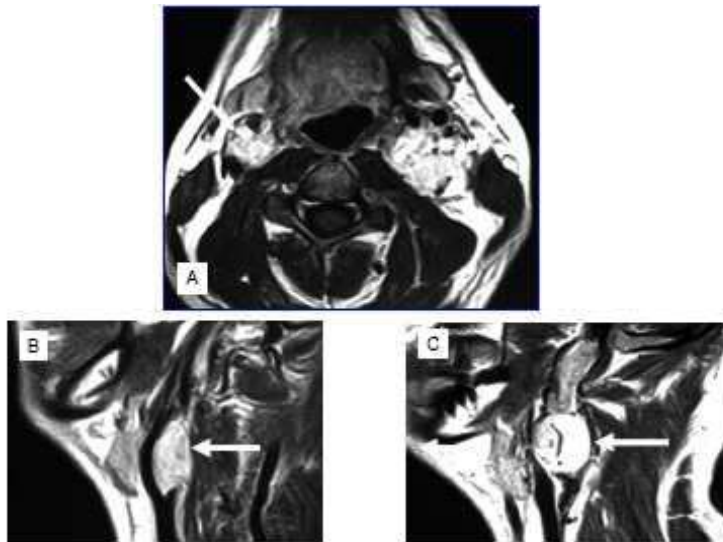


Illustration 12: La même tumeur glomique carotidienne visualisée par IRM en coupes transversale (A) et sagittales (B et C).

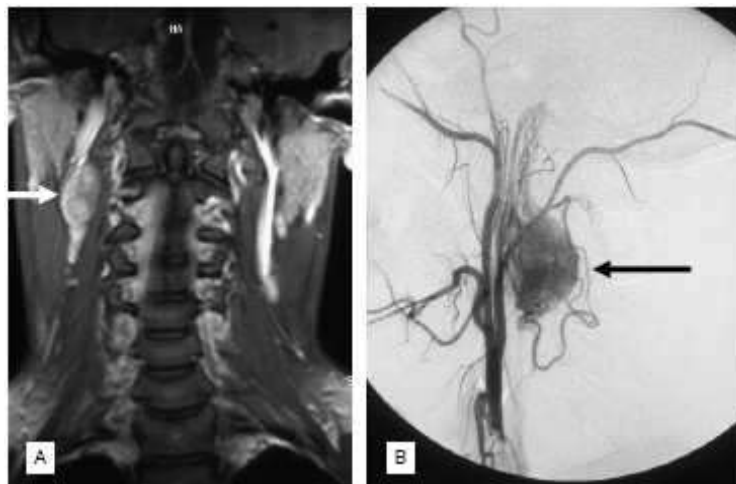


Illustration 13: Tumeur glomique vagale visualisée par (à gauche) et angiographie (à droite)

Les explorations par $[^{18}\text{F}]$ DOPA, $[^{68}\text{Ga}]$ DOTATOC et $[^{68}\text{Ga}]$ DOTATATE TEP/CT sont équivalentes pour la mise en évidence des tumeurs glomiques. La durée de ces examens est comprise entre 90 minutes et 2 heures. Cela permet une exploration de la tête au bassin. Ces examens ont une meilleure rentabilité (sensibilité) pour la recherche de tumeurs multiples ou de métastases (illustration 14).

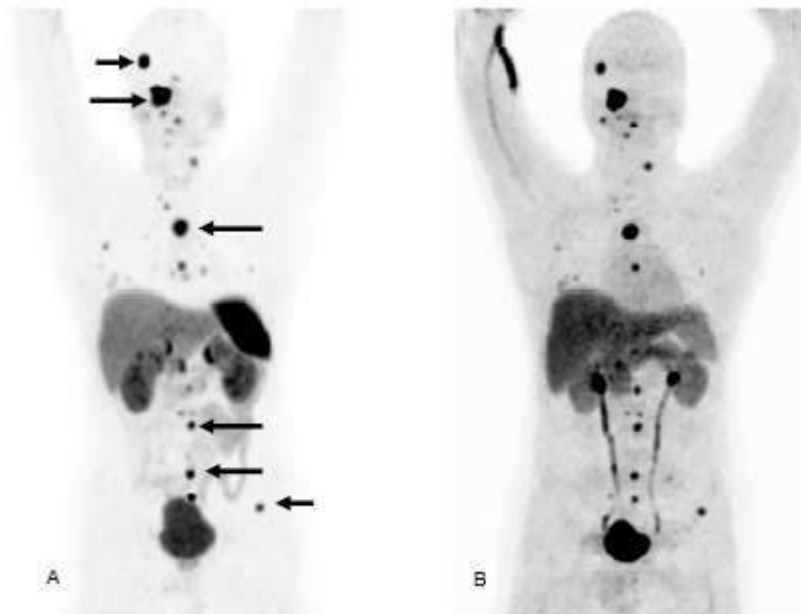


Illustration 14 : Tumeur glomique maligne

A : [^{68}Ga]DOTATATE TEP, B : [^{68}Ga]DOTATATE TEP. On remarque que les métastases (petits points ronds noirs dans la tête, le thorax et entre les deux uretères) sont mises en évidence avec la même qualité par les deux techniques. Quelques unes des métastases ont été repérées par une flèche sur l'image de gauche et confrontées à leur représentation sur l'image de droite.

L'angio-IRM et l'angio-scanner (illustration 15) viennent enrichir l'arsenal diagnostique. Il s'agit d'examens réalisés après bolus de produit de contraste à fort débit au temps artériel. Les résultats sont présentés grâce à de nombreux logiciels de traitement d'images (MIP, VRD) qui mettent bien en valeur les vaisseaux. Ces examens sont précieux pour l'étude de la vascularisation des tumeurs.

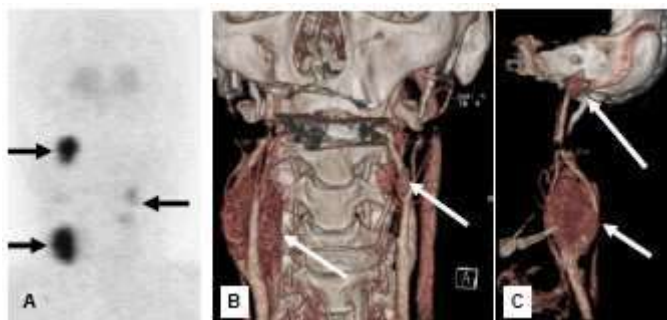


Illustration 15 : Mise en évidence de 3 tumeurs dans la région de la base du crâne et du cou par [^{18}F] DOPA TEP (A) et angioscanner (B et C), en l'occurrence une tumeur du glomus jugulaire (A et C) et une tumeur du glomus carotidien bilatérale (A, B et C)

Quelques points d'organisation

La multiplicité des techniques de diagnostic hormonologique et d'imagerie pose la question de la stratégie de mise en route de ces différentes investigations. Pour les phéochromocytomes ces techniques sont complémentaires. La place des techniques d'exploration isotopique est réduite pour le diagnostic, mais importante dans la perspective d'une sanction chirurgicale, dans la mesure où elle permet la mise en évidence de localisations tumorales multiples. Un problème d'organisation est la production et la livraison des traceurs isotopiques dans la perspective de la planification des examens isotopiques. Un autre est la durée des examens. Ainsi, il faut compter 24 heures pour la réalisation d'une scintigraphie à la MIBG et seulement 1 heure pour un examen DOPA TEP. Le dosage des catécholamines n'est pas effectué en routine quotidienne dans beaucoup de laboratoires.

7. Prise en charge préopératoire

Pour la prise en charge préopératoire, les examens complémentaires suivants sont également réalisés : un hémogramme, un bilan d'hémostase (de la coagulation sanguine) et un électrocardiogramme (ECG). L'obtention d'un parfait équilibre tensionnel est un préalable très important. Pour cela, l'idéal serait de disposer, à titre de référence, des données d'un suivi tensionnel au long cours.

Dans un grand nombre de pays européens et aux USA les alpha-bloquants, du fait de leur activité antagoniste des catécholamines, ont une place privilégiée dans l'arsenal destiné à équilibrer la pression artérielle. Dans la mesure où ils dilatent les artères, les alpha-bloquants, peuvent entraîner une réduction quelquefois trop drastique de la pression artérielle, à l'origine d'un collapsus. C'est pourquoi la mise en route de ces molécules nécessite une surveillance attentive, les patients doivent boire abondamment. Il est ainsi recommandé de boire 1 litre en 30 à 60 minutes, puis environ 3 litres par jour. La posologie initiale des alpha-bloquants habituellement préconisée est de 3 x 10 mg de phénoxybenzamine (non disponible en France; le labétalol est parfois employé). Une augmentation des posologies à 3 x 20 voire 3 x 30 mg conduit en général à une normalisation tensionnelle.

La manipulation peropératoire de la tumeur par le chirurgien est susceptible d'entraîner un relargage brutal de catécholamines dans la circulation sanguine. Afin d'éviter une poussée tensionnelle brutale secondaire, un alpha-bloquant est administré à la seringue électrique durant toute l'intervention sous la surveillance de l'anesthésiste. S'il paraît logique de bien équilibrer la pression artérielle avant l'intervention, il n'est pas prouvé que ces mesures soient parfaitement efficaces, et, malgré toutes ces précautions, des poussées brutales d'HTA peuvent émailler l'intervention chirurgicale. Aussi peut-on s'interroger sur la finalité de toute cette préparation rigoureuse préopératoire. Néanmoins, en l'état actuel de la question il est impossible d'avoir une attitude univoque, et les patients sont confrontés à des médecins qui pourront exiger cette préparation.

L'intervention chirurgicale est pratiquée sous anesthésie générale. Avant même le début de l'intervention, un fin cathéter est introduit dans une artère du poignet pour mesurer la pression artérielle de façon très précise et la surveiller rigoureusement durant toute l'intervention. Afin de pouvoir contrecarrer une poussée tensionnelle peropératoire, un second cathéter est mis en place dans une veine du cou (on parle de voie veineuse centrale). Cela permet à l'anesthésiste d'être très réactif en cas de montée tensionnelle et de délivrer un médicament antihypertenseur puissant et d'activité brève à proximité immédiate du cœur pour éviter une crise hypertensive dangereuse. De cette manière, il est possible de contrôler les fluctuations tensionnelles au cours de cette opération de courte durée, même en l'absence d'une préparation médicamenteuse minutieuse préalable. Dans les centres expérimentés, les patients sont transférés en salle de réveil pour une surveillance de 2 à 3 heures, puis reconduits dans leur service d'accueil. Ce n'est que dans des cas exceptionnels qu'une surveillance de 24 heures en réanimation est nécessaire.

8. Prise en charge opératoire des phéochromocytomes

Tumeurs surrenaliennes

La prise en charge chirurgicale des phéochromocytomes a considérablement évolué ces dernières années. Un progrès essentiel est l'avènement de la chirurgie endoscopique, encore appelée chirurgie minimale invasive ou chirurgie par « un trou de serrure » ou « une boutonnière » (illustration 16).

Compte tenu de la localisation de la plupart des phéochromocytomes dans l'une des deux surrénales, ou à leur voisinage immédiat (extra-surréaliens, rétropéritonéaux), la voie d'abord à privilégier est soit laparoscopique, à travers l'abdomen, soit rétropéritonéoscopique, par l'arrière.



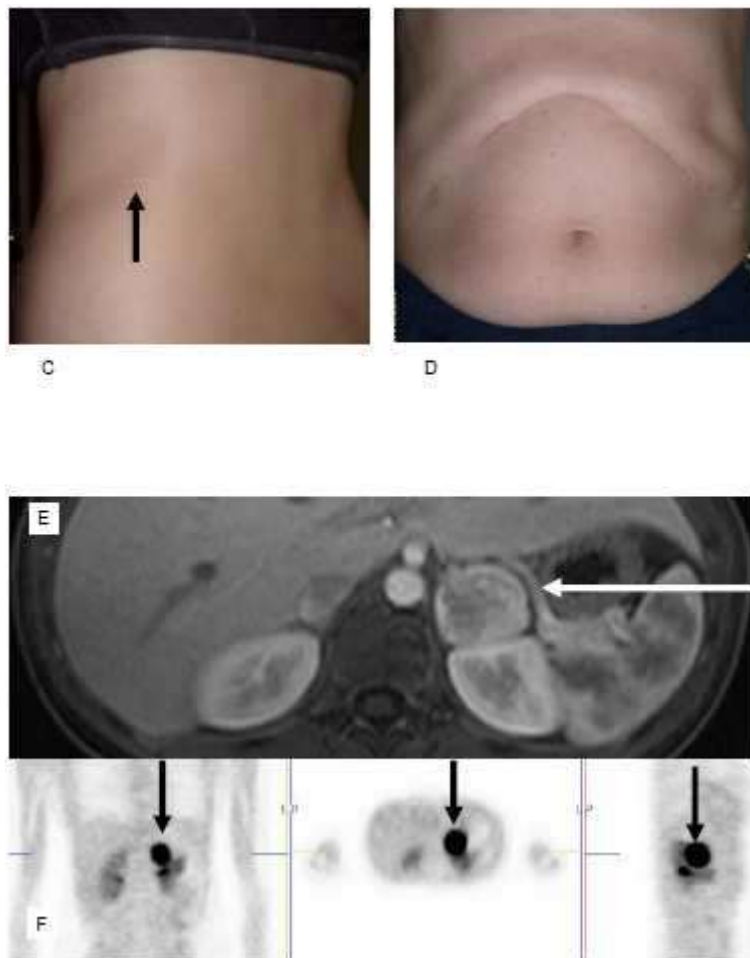


Illustration 16 : Cicatrices après chirurgie ouverte (A et D) et chirurgie endoscopique (B et C) pour phéochromocytome.

A : Cicatrice après une double intervention pour un phéochromocytome surrénalien.

B : Cicatrice après une intervention endoscopique bilatérale par voie postérieure.

C : Cicatrice après l'ablation endoscopique d'un phéochromocytome extra-surrénalien développé sous la surrénale gauche (même patiente qu'en E).

D : Aspect après l'ablation de tumeurs bilatérales des surrénales pratiquée avec succès des années plus tôt chez le père par laparotomie conventionnelle.

E : Scanner, coupe transversale et F : 18Fluor DOPA PET vues frontale, transversale et latérale du phéochromocytome décrit en C.

Ces techniques opératoires requièrent une expérience conséquente et ne devraient être pratiquées que par des chirurgiens entraînés à la chirurgie endoscopique des surrénales. Leurs avantages sont nombreux. Les cicatrices sont très petites et les conséquences

esthétiques quasi parfaites. Le choc opératoire est minime et le temps de récupération est réduit. La durée d'hospitalisation est raccourcie et ne dure plus que 3 à 5 jours en moyenne. Des complications telles que des saignements ou des infections sont exceptionnelles. Des travaux scientifiques ne montrent pas de majoration de la durée de l'intervention elle-même.

La voie d'abord ne nécessite généralement que trois petites ouvertures pour le système optique et les instruments opératoires. En cas de difficultés à mettre en évidence la tumeur, une sonde endoscopique d'échographie peut être insérée par l'une des ouvertures pour participer à la détection peropératoire du phéochromocytome. Il est important de préciser que la chirurgie minimale invasive peut être proposée dans presque toutes les circonstances et quelle que soit la taille de la tumeur. Il n'existe pratiquement pas d'argument en faveur d'une laparotomie avec une grande voie d'abord abdominale. L'expérience grandissante avec la technique par « des trous de boutonnière » permet également de réséquer à l'heure actuelle une majorité de phéochromocytomes extra-surréaliens par voie endoscopique. Les progrès sont tels qu'il devient possible, chez certains patients, d'introduire tous les instruments par une seule petite incision et de retirer la tumeur par cette même voie (illustration 16).

Les phéochromocytomes surréaliens devraient, si possible, être opérés avec une technique conservatrice, permettant de préserver une certaine quantité de tissu sain de la surrénale opérée. La limite entre tissu tumoral et tissu normal de la surrénale est généralement plus visible lors des interventions endoscopiques que lors des laparotomies, ce qui rend ces gestes chirurgicaux conservateurs plus faciles. Dans le cas de phéochromocytomes bilatéraux, les techniques endoscopiques permettent lors de la même intervention de réséquer les deux tumeurs, tout en préservant un maximum de parenchyme (tissu) surréalien normal. Cela permet de préserver la production vitale de cortisone chez environ 9 patients sur 10 atteints de phéochromocytomes bilatéraux. Après intervention sur les 2 surrénales en raison d'un phéochromocytome bilatéral ou après intervention sur une surrénale alors que la surrénale controlatérale avait été fragilisée ou ôtée par le passé par une autre intervention ou un accident, il est possible de tester l'aptitude fonctionnelle du tissu surréalien épargné par un test à l'ACTH (voir paragraphe suites opératoires).

Réinterventions

Une réintervention est toujours délicate pour un chirurgien. La nouvelle intervention peut soit être localisée à distance de la première, soit toucher la même région anatomique. Une première intervention, par exemple une appendicectomie, une cholécystectomie ou une hystérectomie, peut être à l'origine de la constitution de brides qui ont poussé dans l'abdomen. La réintervention par voie endoscopique devra consacrer du temps pour dégager la voie d'accès au phéochromocytome de ces brides. Cela peut toutefois être évité si la réintervention suit une autre voie d'abord (par exemple par derrière) que la première opération. La réintervention est encore plus délicate lorsqu'elle s'effectue dans un territoire déjà opéré, par exemple s'il existe une récurrence (un nouveau phéochromocytome) sur une surrenale déjà opérée. La libération et l'ablation de la tumeur par voie endoscopique devient alors encore plus chronophage, mais il faut savoir qu'elle n'en demeure pas moins possible, la plupart du temps entre des mains entraînées.

Tumeurs de l'enfant

Les phéochromocytomes et les tumeurs glomiques sont rares chez l'enfant. Ils se développent aux mêmes endroits que chez l'adulte et l'adolescent. Le geste opératoire est rendu plus difficile du fait de la plus petite taille de l'organisme. Dans ces circonstances, la parfaite localisation préopératoire de la tumeur par les techniques d'imagerie, est capitale. Le recours à la chirurgie endoscopique est de mise, avec des incisions minimales. C'est dans ces circonstances qu'il faudrait envisager, dans la mesure du possible, d'intervenir et de réséquer la tumeur via une seule boutonnière.

Tumeurs abdominales extra-surréaliennes et tumeurs au voisinage de la vessie

La plupart des phéochromocytomes extra-surréaliens sont situés au voisinage immédiat de la surrenale. De temps en temps il est impossible avant l'opération, de déterminer si le phéochromocytome se développe à partir de la surrenale ou s'il en est distinct. Ces tumeurs sont toujours situées à proximité immédiate des gros vaisseaux, artériels tels que l'aorte, ou

veineux, tels que la veine cave inférieure (illustrations 3B, 16A, 50C, 50I). Certaines tumeurs s'étendent même entre ces structures vasculaires. De telles interventions sont un défi pour le chirurgien. Il n'est pas rare qu'il soit discuté en préopératoire s'il convient de faire une laparotomie ou s'il est possible d'intervenir par voie endoscopique. Des données telles que la taille de la tumeur, son caractère unique ou multifocal, sa potentielle malignité, sont prises en compte pour décider de la stratégie opératoire. Toutefois, si l'on en croit l'expérience de centres de référence, il n'existe plus guère d'arguments décisifs pour imposer une laparotomie classique. Même l'argument disant qu'une large ouverture permet de mieux voir le champ opératoire n'est pas convaincant. Par conséquent, les phéochromocytomes extra-surréaliens peuvent et devraient également être opérés par voie endoscopique.

Les tumeurs situées dans la paroi de la vessie (illustrations 3^E et 17) sont rares, mais classiques. Jusqu'à présent ces tumeurs étaient réséquées via une chirurgie « ouverte », réséquant également une partie de la vessie. Ce type d'intervention consistait à découper un trou dans la vessie, dont les bords étaient secondairement rapprochés et suturés. L'ablation par voie endoscopique de telles tumeurs ne conduit pas toujours à une ouverture de la vessie ni à une résection vésicale partielle.



Illustration 17 : phéochromocytome de la vessie. Coupe scanographique transversale. La partie haute de l'image est le devant, la partie basse, l'arrière. La tumeur (flèche) se développe depuis la paroi vésicale postérieure vers l'avant dans la vessie.

Tumeurs de la cage thoracique

Les phéochromocytomes thoraciques se développent soit dans la partie postérieure de la cage thoracique au voisinage des chaînes ganglionnaires paravertébrales, soit à proximité du cœur, dans ce qu'on appelle le médiastin. Des exemples de tumeurs des chaînes ganglionnaires paravertébrales sont donnés par les illustrations 18, 60 et 62 ; des exemples de tumeurs paracardiaques par l'illustration 19.

L'ablation des tumeurs des chaînes ganglionnaires paravertébrales est généralement possible par voie endoscopique. Durant l'anesthésie générale, un seul poumon est ventilé, ce qui suffit à assurer une oxygénation suffisante. L'autre poumon s'affaisse ce qui laisse davantage de place à l'opérateur dans la moitié de cage thoracique où se situe la tumeur. Dans cet espace, les instruments de la chirurgie endoscopique peuvent être utilisés en toute sérénité pour procéder à l'ablation de la tumeur. Pour les tumeurs de gros volume, l'opérateur doit s'assurer de ne pas léser les structures vasculaires de proximité qui assurent la vascularisation de la moelle épinière.

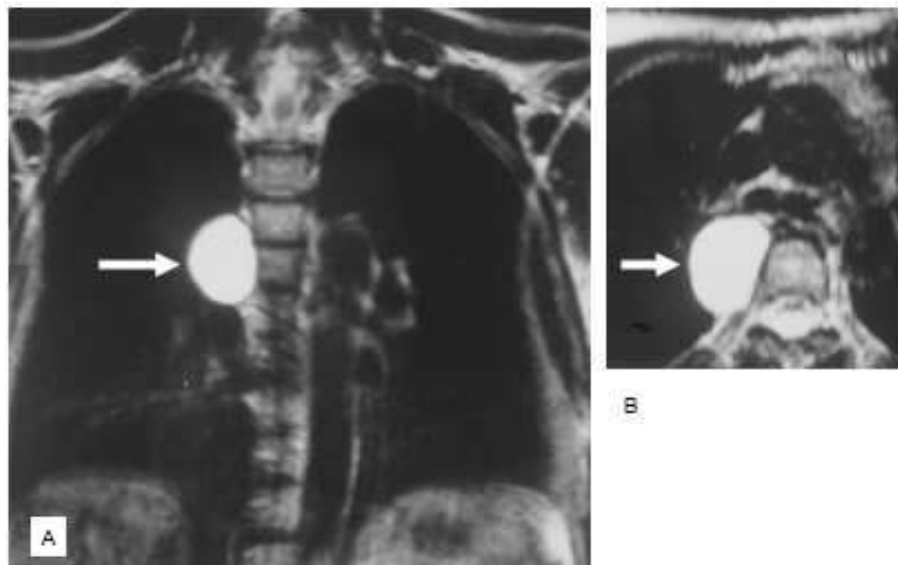


Illustration 18 : phéochromocytome intrathoracique. Coupes frontale (à gauche) et transversale (à droite). La tumeur est située dans la partie postérieure droite de la cage thoracique, à côté de la colonne vertébrale, dans les environs des chaînes ganglionnaires paravertébrales

Les tumeurs du médiastin devraient être extirpées par un chirurgien cardiaque ou thoracique. Pour des tumeurs de petite taille, le geste est généralement simple et non

compliqué. Pour des tumeurs plus volumineuses (exemple avec l'illustration 20), des blessures potentielles de plusieurs nerfs sont inéluctables.

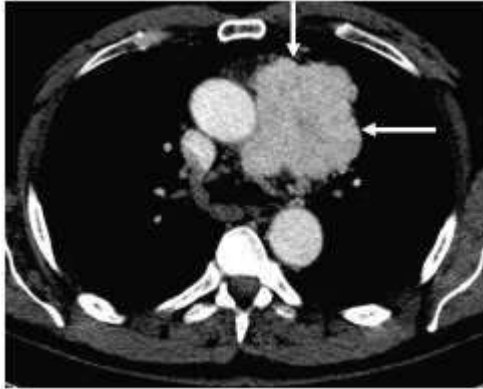


Illustration 19 : phéochromocytome intrathoracique (flèches). Coupe transversale. La tumeur est située dans la partie antérieure de la cage thoracique à proximité immédiate des gros vaisseaux et de structures nerveuses.

Prise en charge des phéochromocytomes muets

Les phéochromocytomes muets sont des tumeurs qui ont l'apparence de phéochromocytomes selon les critères de l'imagerie médicale, mais qui ne sont à l'origine d'aucun symptôme. De tels phéochromocytomes sont rencontrés de plus en plus fréquemment. On les retrouve notamment chez des personnes qui ont été identifiées comme porteuses de l'une des mutations de gène prédisposant au phéochromocytome (RET, VHL, SDHB et SDHD). La découverte d'une telle tumeur peut avoir lieu :

- soit dans le cadre d'un bilan initial clinique et paraclinique chez une personne explorée dans un contexte d'atteinte familiale,
- soit dans le cadre de la surveillance exercée chez une personne ayant déjà été opérée d'un phéochromocytome par le passé,
- soit encore suite à la découverte d'une autre pathologie qui peut survenir en association à un phéochromocytome dans un contexte syndromique de maladies associées. C'est le cas par exemple en association à un cancer médullaire de la thyroïde dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple de type II imputable à une mutation du gène RET.

A l'heure actuelle, les experts ne sont pas tous d'accord pour définir la prise en charge d'une telle tumeur, notamment s'il convient de l'opérer ou si elle peut être laissée en place. De toute façon il est indispensable d'effectuer une surveillance tensionnelle

rapprochée chez ces patients. Il faut répéter les mesures de pression artérielle et également réaliser au minimum un holter tensionnel sur 24 heures. Tous les arguments doivent être pris en considération dans cette décision. Nous évoquons ci-dessous quelques situations particulières :

1. Chez une jeune femme, l'ablation de la tumeur est à privilégier dans la mesure où une grossesse éventuelle pourrait s'accompagner de crises hypertensives liées à la stimulation mécanique d'un phéochromocytome par un gros utérus gravide ou par les mouvements du fœtus. Cette considération est au moins valable pour tous les phéochromocytomes intra-abdominaux, c'est-à-dire 95% des phéochromocytomes.
2. La mise en évidence d'une mutation prédisposante peut servir de guide décisionnel dans le sens d'une décision chirurgicale ou au contraire d'une simple surveillance. Les mutations des gènes RET ou de la SDHD sont exceptionnellement associées à des évolutions dramatiques du phéochromocytome. Cela constitue un argument contre l'intervention chirurgicale. Dans le contexte d'une mutation du gène VHL, il a été décrit des observations isolées d'évolution maligne. Cela ne semble toutefois pas suffisant pour conseiller une opération. En revanche, dans le cas d'une mutation du gène de la SDHB, environ 1/3 des patients connaissent une évolution maligne, ce qui représente un argument important en faveur de l'exérèse tumorale.
3. Les catécholamines ou les métanéphrines peuvent être normales ou élevées. Par conséquent, si leurs concentrations sont élevées, il est logique d'extrapoler que la tumeur sécrète des hormones dans la circulation sanguine. Il n'y a pas de directive en faveur d'une opération à tout prix lorsque le taux circulants de ces hormones est élevé, mais la plupart des spécialistes s'accordent en faveur d'une sanction chirurgicale dans ces circonstances.

9. Prise en charge chirurgicale et non chirurgicale des paragangliomes de la tête et du cou

Les paragangliomes de la tête et du cou, dans l'appellation Anglo-Saxonne « Head and Neck Paragangliomas » se singularisent de plusieurs manières comme une entité à part. Elles se manifestent, non par les symptômes classiques d'hypertension artérielle ou de crises sudorales, mais par leur extension dans l'espace, par des signes de compression ou d'infiltration des structures de voisinage. Elles sont rattachées au système parasymphatique du système nerveux autonome et se colorent mal lors des techniques de coloration histologique en coupes fines, ce qui leur a valu la dénomination de « non-chromaffine ». Leur rattachement au groupe des tumeurs paraganglionnaires du système nerveux autonome n'a pas fait l'objet de considérations particulières du fait de leur prise en charge par des chirurgiens ORL et des neurochirurgiens.

Les plus fréquentes sont les tumeurs du glomus carotidien (illustrations 7, 12 et 20). Elles sont situées au voisinage immédiat des artères carotides primitives et de leur division en artère carotide externe et artère carotide interne. Elles sont également très proches des nerfs vagues et des gros troncs veineux drainant la tête et le cou. Comme toutes les tumeurs paraganglionnaires, phéochromocytomes et tumeurs glomiques, elles sont richement vascularisées. Une classification de la répartition et de l'extension des tumeurs du glomus carotidien a été proposée par un chirurgien ORL, Shamblin. La classification de Shamblin comporte 3 stades. Le stade I correspond aux tumeurs situées à proximité des gros vaisseaux du cou, au voisinage immédiat des artères carotide interne et externe (illustration 20A). Les tumeurs de stade II (illustration 20B) commencent à entourer ces vaisseaux, et à les envahir partiellement tandis que les structures vasculaires sont complètement englobées, envahies, par les tumeurs de stade III (illustration 20C).

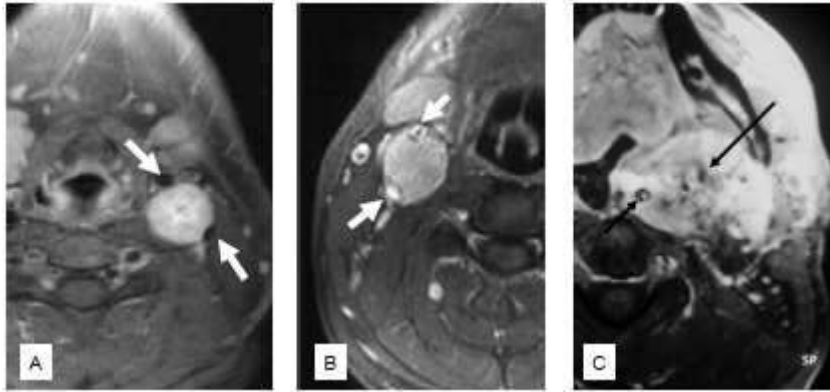


Illustration 20 : exemples de tumeurs du glomus carotidien pour la classification de Shamblin

A : tumeur du glomus carotidien gauche, stade I de Shamblin

B : tumeur du glomus carotidien droit, stade II de Shamblin

C : tumeur du glomus carotidien gauche, stade III de Shamblin

Les flèches indiquent les gros vaisseaux, à savoir l'artère carotide interne et l'artère carotide externe. En A, ces artères sont en dehors de la tumeur, en B, elles sont partiellement englobées dans la tumeur, en C, elles sont totalement englobées par la tumeur.

Du fait de la proximité étroite avec des vaisseaux à débit sanguin important, il est facilement compréhensible que la prise en charge chirurgicale de ces tumeurs du glomus carotidien soit particulièrement délicate. Il n'est pas rare que les conditions soient techniquement très difficiles et que l'intervention dure plusieurs heures. D'une part, il faut épargner les structures vasculaires et nerveuses avoisinantes, d'autre part il faut impérativement ligaturer les vaisseaux affluents (qui gagnent la tumeur) et effluents (qui sortent de la tumeur) de la tumeur. Parmi les complications classiques, signalons les lésions des nerfs crâniens, en particulier le nerf vague ou pneumogastrique. De tels dommages du nerf vague peuvent entraîner des troubles de la déglutition (fausses routes) et des enrrouements.

Les tumeurs des glomus jugulaire et tympanique (illustration 21) sont plus rares. Ces deux structures anatomiques sont si proches que l'on parle également de tumeurs du glomus jugulo-tympanique. Ces tumeurs sont classées en 4 stades (de A à D) décrits par le chirurgien ORL Fisch. Des exemples de tumeurs des glomus jugulaire et tympanique des stades A à D figurent dans les illustrations 21 A à D.

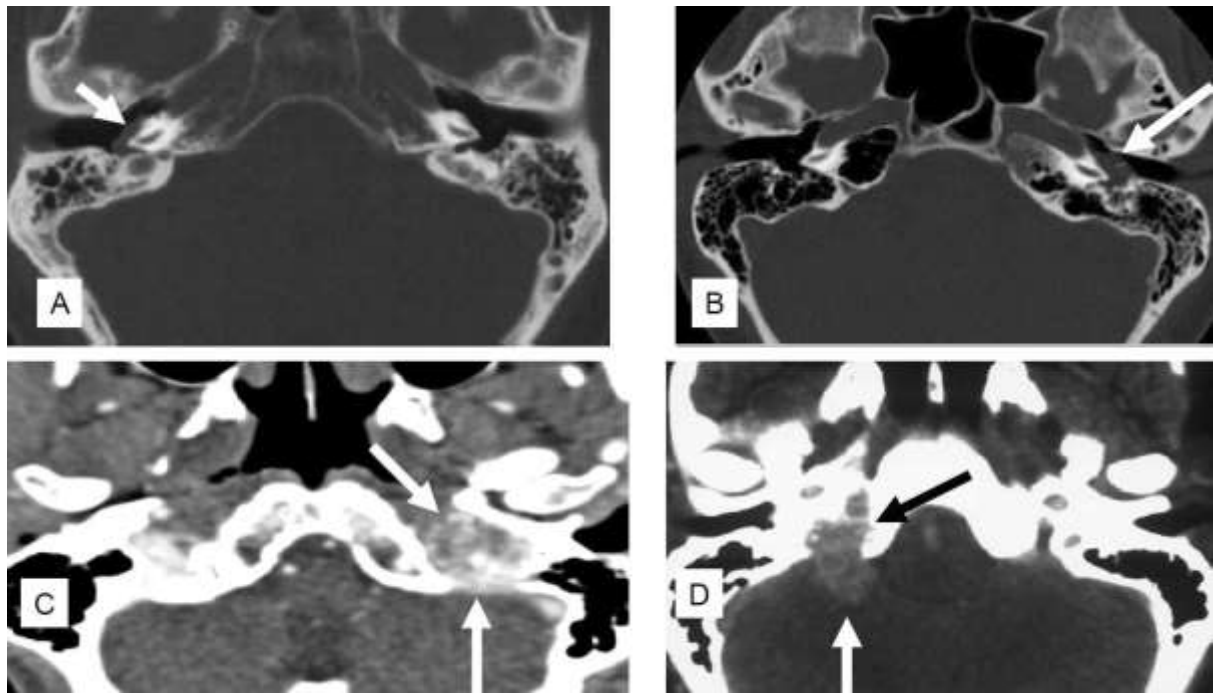


Illustration 21 : exemples de tumeurs glomiques de la base du crâne, au voisinage du rocher. Stadification selon la classification de Fisch (stades A à D). Les tumeurs des stades A et B émanent du glomus tympanique, les tumeurs des stades C et D se sont développées à partir du glomus jugulaire.

A : tumeur du glomus tympanique droit, stade A de Fisch. Scanner, coupe transversale à hauteur de l'oreille moyenne.

B : tumeur du glomus tympanique gauche, stade B de Fisch. Scanner, coupe transversale à hauteur de l'oreille moyenne.

C : tumeur du glomus jugulaire gauche, stade C de Fisch. Scanner, coupe transversale à hauteur de l'oreille moyenne.

D : tumeur du glomus jugulaire droit, stade D de Fisch. Scanner, coupe transversale à hauteur de l'oreille moyenne.

La classification de Fisch permet de poser les indications opératoires et d'évaluer les résultats postopératoires. Les patients porteurs de telles tumeurs se plaignent assez fréquemment de bourdonnements d'oreille (acouphènes) ou d'une baisse de l'acuité auditive (hypoacousie) du côté où se développe la tumeur. Ces tumeurs se développent également au voisinage immédiat d'artères, de veines et de nerfs importants. Le nerf vague et le nerf facial peuvent être englobés par la tumeur. L'habileté du chirurgien est essentielle. Des séquelles irréversibles peuvent être liées au développement de la tumeur ou à l'intervention elle-même. La génétique moléculaire va exercer une influence croissante sur la prise en charge des tumeurs glomiques. Elle permet une meilleure compréhension de l'histoire naturelle de

ces tumeurs. Elle identifie des personnes porteuses de mutations des gènes SDHB, C et D qui ont un potentiel évolutif plus important. Cela conduit à la réalisation d'examens d'imagerie poussés chez les patients qui présentent un risque tumoral élevé. L'imagerie découvre des paragangliomes asymptomatiques à un stade pré- ou infra-clinique. L'indication opératoire dépend de l'évolutivité de la tumeur.

Le traitement de référence des PGL glomiques est chirurgical. Toutefois, la morbidité immédiate de la chirurgie peut atteindre 40% des cas avec des degrés de sévérité variable. La radiothérapie externe peut représenter une alternative à la chirurgie dans des indications bien sélectionnées. Il existe un consensus pour l'irradiation des formes inextirpables, récidivantes après la chirurgie, survenant chez des patients inopérables pour raison d'état général et pour l'irradiation des formes malignes en postopératoire. Les effets secondaires de la radiothérapie sont très rares et généralement modérés, allant de l'œsophagite à une xérostomie (sécheresse buccale), avec d'exceptionnelles toxicités sur les nerfs crâniens. Le risque de cancer secondaire à long terme, bien que minime (très inférieur à 1/1000), rend cette option difficile à envisager chez les patients jeunes porteurs de formes peu évolutives. La radiothérapie entraîne un arrêt de croissance de la tumeur avec une stabilisation en imagerie; une réponse complète étant observée au mieux dans 20% des cas. L'apport des techniques d'irradiation par stéréotaxie permet d'améliorer l'épargne des tissus sains avoisinants, notamment les glandes salivaires. La radiochirurgie par gamma knife est envisageable dans certains cas mais cette technique n'est disponible que dans certains centres hospitalo-universitaires.

Des informations complémentaires seront trouvées aux paragraphes consacrés au diagnostic de génétique moléculaire.

10. Examens histologiques

Les phéochromocytomes et les paragangliomes sont constitués de cellules principales et de cellules de soutien, qui constituent des petits cordons cellulaires appelés « Zellballen ». Les cellules principales sont généralement grandes avec un noyau volumineux. Elles assurent la synthèse et la sécrétion des catécholamines. La mise en évidence de Chromogranine A est la preuve qu'il s'agit d'une tumeur endocrine active. Les cellules de soutien ou cellules sustentaculaires ont un aspect fusiforme et un petit noyau. Une caractéristique des tumeurs est leur richesse vasculaire, dont témoigne l'abondance de capillaires, mais également de vaisseaux de plus gros calibre. Les phéochromocytomes peuvent également présenter des signes dégénératifs tels que des remaniements nécrotiques ou des cicatrices conjonctives.

La tumeur se développe le plus souvent en cordons «Zellballen» et est bien vascularisée (illustration 22). L'analyse histopathologique ne permet pas, contrairement à beaucoup d'autres variétés tumorales, de déterminer si le phéochromocytome est bénin ou malin. On ne peut affirmer le caractère malin d'une telle tumeur que lorsqu'elle s'accompagne d'un développement métastatique. Les métastases sont des essaimages, des migrations de cellules tumorales, dans des ganglions lymphatiques ou des organes à distance ; on parle alors de métastases viscérales ou systémiques. Ces métastases systémiques se développent le plus souvent dans les poumons, le foie et les os.

La progression de la tumeur dans le tissu adipeux adjacent (illustration 24), peut être un argument en faveur de la malignité, mais n'est pas pathognomonique (ce n'est pas une certitude). D'autres signes de malignité sont décrits mais ne donnent pas de certitude : multiplications cellulaires nombreuses, formes cellulaires très irrégulières (illustration 23) et progression de bourgeons cellulaires tumoraux à l'intérieur des vaisseaux (illustration 25).

De telles constatations très fines, permettent à l'anatomopathologiste (le médecin qui analyse la pièce opératoire), d'attribuer des points à ces observations puis, en additionnant ces points, d'élaborer un score qui reflète le potentiel de malignité de la tumeur. Le score le plus utilisé est celui de Thompson (tableau 2). Ce système de score ne fait toutefois pas l'unanimité de l'ensemble des spécialistes. Une utilisation inconsidérée d'un score peut

générer une inquiétude importante et injustifiée chez le patient. Ce score apporte des arguments pour proposer un suivi rapproché.

Un autre enseignement important de l'analyse microscopique de la tumeur est l'analyse des limites de section de cette pièce opératoire. Cela permet de savoir si la tumeur a été réséquée (enlevée) dans sa totalité (berges en tissu sain) ou s'il reste de la tumeur dans l'organisme (limites en zone tumorale). Là encore, cela peut être la source de malentendus, lorsque le chirurgien affirme avoir extirpé la tumeur dans sa totalité, ce que ne peut pas confirmer l'anatomopathologiste. En cas de doute, le jugement du chirurgien est prépondérant.

Tableau 2

Système de score histopathologique pour différencier les phéochromocytomes bénins et malins (score PASS = Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score)

Caractéristique	Score
Architecture diffuse/gros nids cellulaires	2
Mitoses atypiques	2
Nécrose	2
Envahissement extra-surrénalien de la graisse	2
Cellularité importante	2
Invasion vasculaire	1
Monotonie cellulaire	2
Invasion capsulaire	1
Fuseaux cellulaires (> 10%)	2
Noyaux hyperchromasiques	1
> 3 mitoses/10 HPF	2
Pléomorphisme nucléaire important	1

Un score PASS ≤ 3 est en faveur d'un comportement bénin

Un score PASS ≥ 4 est un argument en faveur d'un potentiel malin.

D'après Thompson, Am J Surg Pathol 2002 ;26 : 551-566.

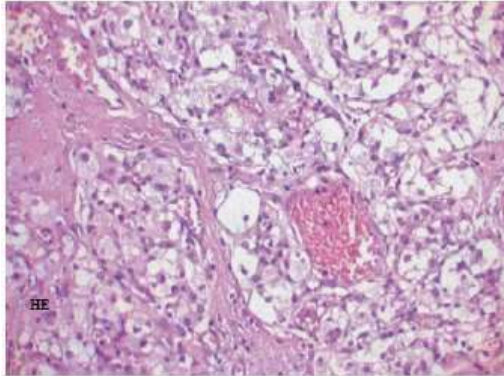


Illustration 22

Phéochromocytome. Présence de formations en nids des cellules tumorales. Au milieu, et entre ces îlots, un vaisseau sanguin rempli de globules rouges.

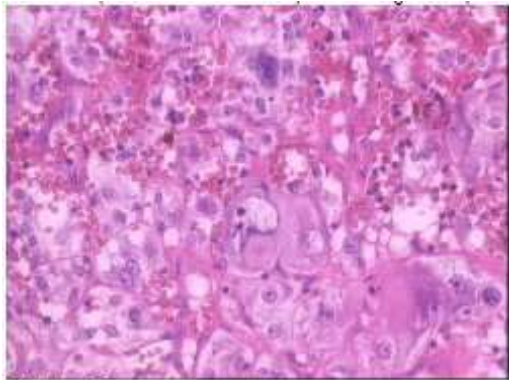


Illustration 23

Phéochromocytome. Pléomorphisme nucléaire important. Les cellules de la tumeur ont des noyaux de tailles très différentes.

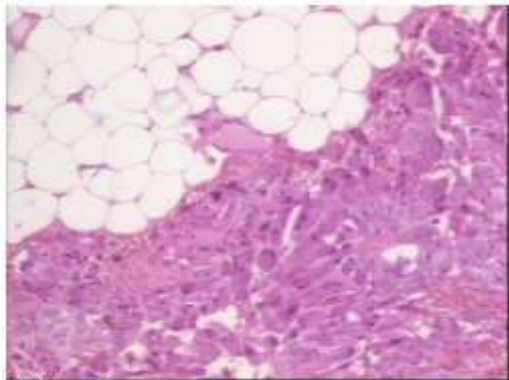


Illustration 24

Phéochromocytome. Envahissement de la graisse extra-surrénalienne. La tumeur (moitié inférieure droite de l'image) s'insinue dans le tissu adipeux (moitié supérieure gauche de l'image).

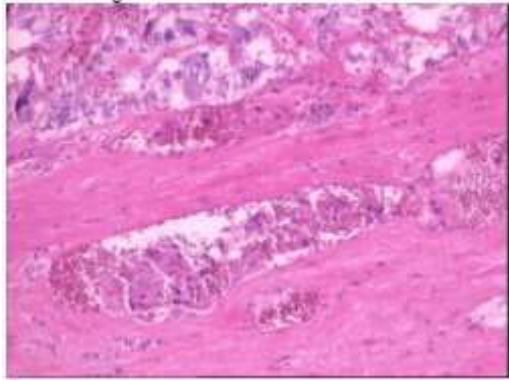


Illustration 25

Phéochromocytome. Envahissement vasculaire. Dans la masse tumorale (partie supérieure gauche de l'image) présence d'îlots de cellules tumorales mélangés à des globules rouges contenus dans des vaisseaux coupés longitudinalement.

Immunohistochimie

Les études d'immunohistochimie utilisent le marquage par anticorps antiprotéines. L'analyse histologique de routine des phéochromocytomes et des paragangliomes utilise l'immunomarquage pour la Chromogranine A pour différencier la tumeur du tissu qui l'entoure.

Depuis récemment le marquage immunohistologique analyse la présence des protéines codées par des gènes cibles. Si le marquage est anormal, il est possible que la protéine ait une structure altérée suite aux mutations du gène qui l'encode. Par exemple: un examen normal montre clairement le marquage correspondant au complexe SDHB-SDHC-SDHD (figure 26A). Si le marquage est absent la mutation d'un de ces trois gènes est probable (figure 26B). Le résultat va orienter, par conséquent, les recherches génétiques sanguines. A présent nous disposons également d'études immunohistochimiques pour les protéines MEM127, SDHA et MAX.

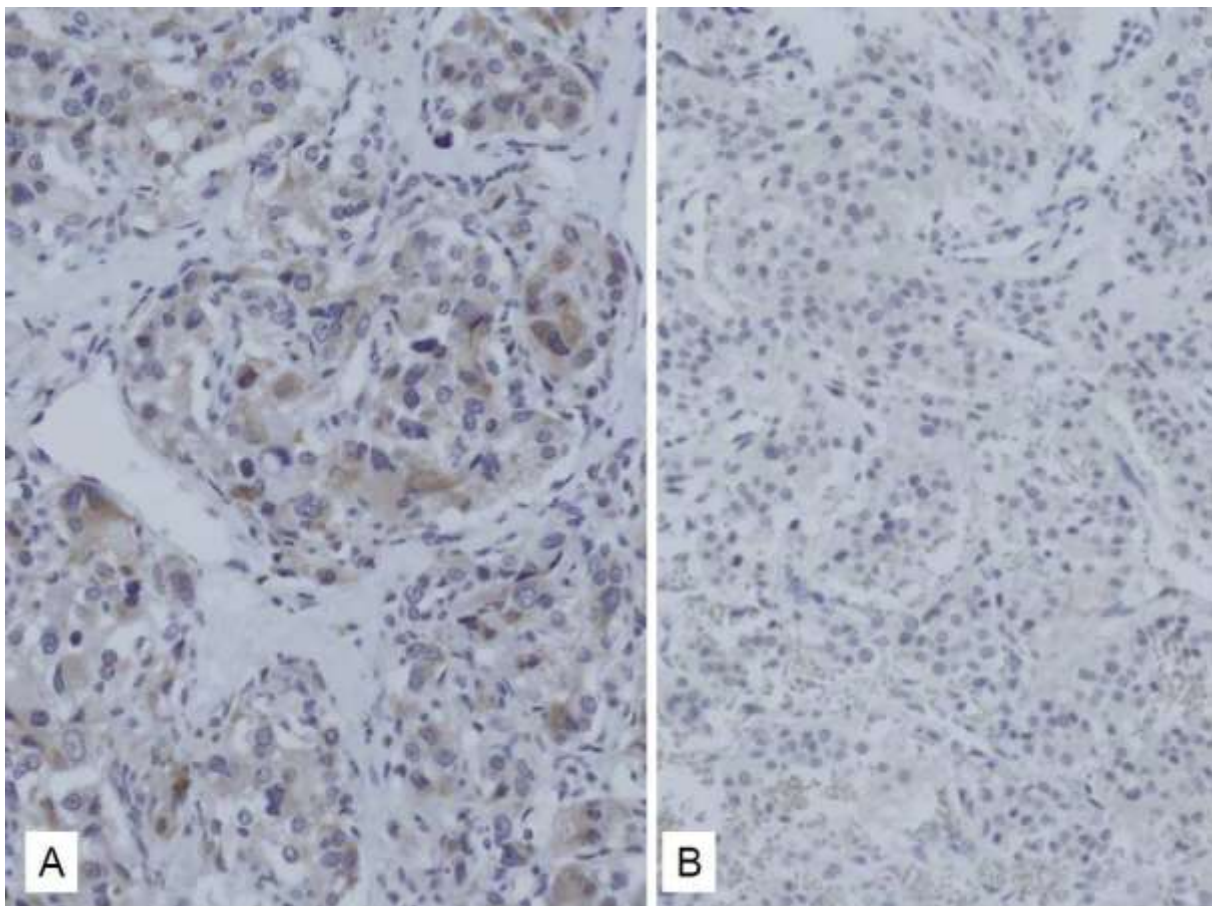


Illustration 26 A et B

11. Surveillance postopératoire

La surveillance postopératoire des phéochromocytomes et des tumeurs glomiques a pour objectif :

1. d'apprécier le succès de l'opération
2. de déterminer le risque de développer d'autres tumeurs par des analyses de génétique moléculaire des gènes dits de susceptibilité (RET, VHL, SDHB, SDHD, SDHC, TMEM 127).
3. de discuter avec le patient des résultats de l'analyse microscopique de la pièce opératoire. Dans le cas très rare d'un phéochromocytome malin ou d'une tumeur glomique maligne, il faut envisager des traitements complémentaires de médecine nucléaire ou une chimiothérapie, et le cas échéant, l'organiser.

En règle générale, c'est le chirurgien qui informe le patient du caractère complet ou non de l'exérèse de la tumeur. De ce fait, la surveillance postopératoire est souvent tronquée. Les traitements préopératoires sont arrêtés et le patient considéré comme guéri, ce qu'il est d'ailleurs le plus souvent le cas. Les patients sont inquiets d'être porteurs d'une tumeur très rare, la proposition d'une surveillance postopératoire est pertinente car elle les rassure. Cette surveillance est en général assurée par un endocrinologue ou le médecin de famille, et, en cas de tumeur glomique par un ORL.

La pression artérielle doit être surveillée régulièrement. On s'attend à sa normalisation spontanée sans traitement. Si l'ablation de la tumeur a été complète, on s'attend à une normalisation des hormones sécrétées en excès (catécholamines et/ou dérivés méthoxylés). C'est pourquoi des dosages de ces paramètres sont répétés pour étudier la décroissance de ces hormones jusqu'aux valeurs de référence.

Une imagerie médicale de contrôle postopératoire n'est en général pas réalisée. Elle n'est pas nécessaire si la pression artérielle et les concentrations hormonales se normalisent.

L'ablation d'un phéochromocytome surrénalien bilatéral est une situation particulière tout comme la résection d'un phéochromocytome chez un patient déjà opéré de la surrénale controlatérale (illustration 27).

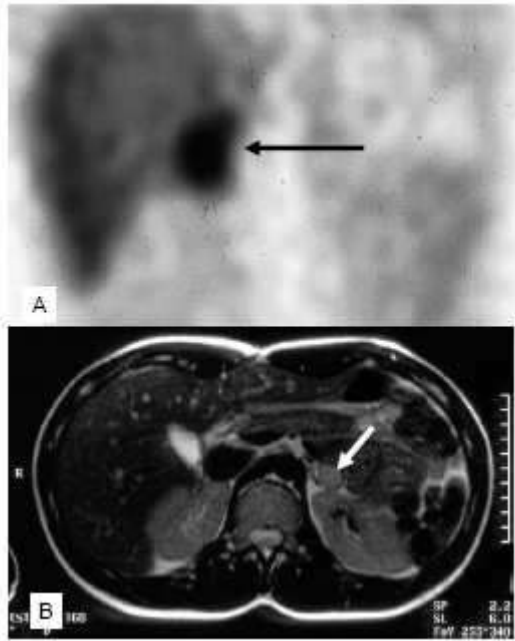


Illustration 27

Patient de 17 ans porteur d'une mutation du gène VHL. Etat après l'ablation de la surrénale droite à l'âge de 12 ans. A l'âge de 17 ans, ablation d'un phéochromocytome de la surrénale gauche (image du bas) avec préservation d'une quantité suffisante de cortex surrénalien pour assurer une fonction glucocorticoïde ne nécessitant pas de supplémentation. Le test de stimulation par l'ACTH a montré une augmentation normale du cortisol.

Dans ce cas précis, il est indispensable de déterminer la réserve fonctionnelle du tissu surrénalien résiduel par la réalisation d'un test à l'ACTH. En effet, contrairement à la médullo-surrénale dont la perte est compensée par le système nerveux autonome, la perte des deux cortex surrénaliens entraîne une insuffisance cortico-surrénalienne. Le test à l'ACTH permet de tester la fonction glucocorticoïde. La capacité de réponse du cortex surrénalien est appréciée par l'élévation du cortisol sanguin 30 et 60 minutes après administration d'ACTH (hormone adrénocorticotrope). Ce test peut être réalisé en ambulatoire (illustration 28).

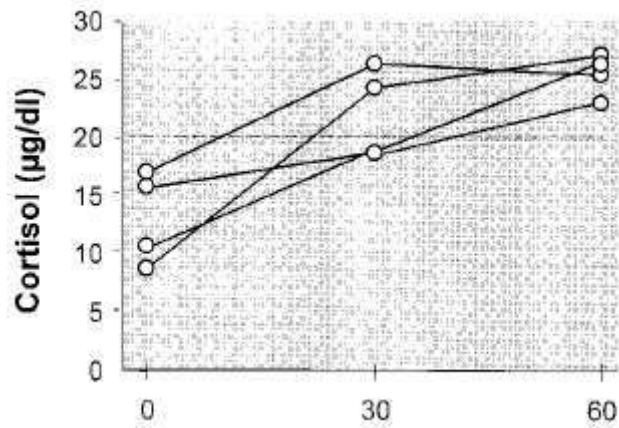


Illustration 28

Exploration de la fonction glucocorticoïde chez 4 patients opérés par coelio-chirurgie d'un phéochromocytome bilatéral avec préservation du cortex surrénalien. Cortisolémie avant et après test de stimulation par l'ACTH. On espère une augmentation de la cortisolémie au-delà de 20 µg/dl. L'augmentation significative du cortisol après l'administration de l'ACTH prouve que le chirurgien a laissé en place suffisamment de tissu fonctionnel de la corticosurrénale. Extrait de Neumann et coll. JCEM 1999.

En cas de mutation d'un des gènes de susceptibilité prédisposant à des formes multiples ou à des récurrences, la surveillance durera toute la vie du patient. Le programme de surveillance sera détaillé au paragraphe consacré à chacune de ces maladies.

12. Phéochromocytomes et paragangliomes malins

La prise en charge des phéochromocytomes malins et des tumeurs glomiques malignes est identique. Les phéochromocytomes sont rarement malins : 5 % des cas seulement toutes origines confondues mais dans certains contextes génétiques (SDHB) la malignité touche jusqu'à un tiers des patients). Les tumeurs glomiques malignes sont encore plus rares. Il faut être sûr du diagnostic de malignité. Seule la survenue de métastases à distance permet d'affirmer la malignité du phéochromocytome. Le diagnostic de certitude des métastases est histologique (par l'analyse de prélèvements). La détection clinique des métastases se fait devant l'association de lésions à l'imagerie médicale (scanner ou IRM) et de concentrations élevées de catécholamines circulantes ou urinaires. La mise en évidence de lésions requiert souvent la réalisation de plusieurs examens comme la scintigraphie à la [¹²³I] MIBG, la TEP au [¹⁸F]FDG et la TEP à la [¹⁸F]DOPA. Ces examens sont souvent plus performants que par le scanner ou l'IRM. Les résultats des analyses génétiques peuvent guider le choix des examens nucléaires. La TEP au [⁶⁸Ga]DOTATOC ou au [⁶⁸Ga]DOTAtate TEP/CT sont en cours d'évaluation. Les localisations les plus fréquentes des métastases sont le poumon, le foie et le squelette (illustration 29).

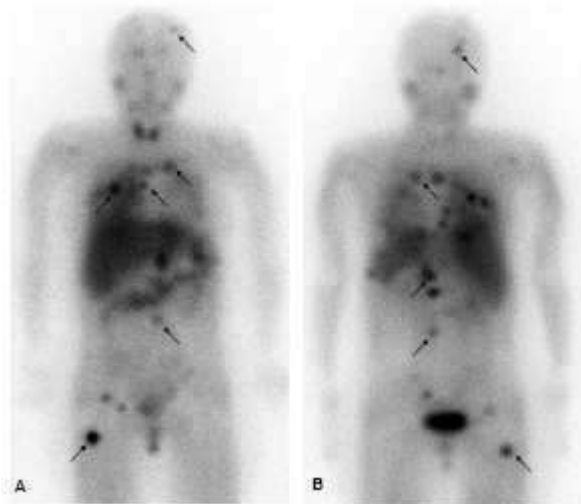


Illustration 29

Scintigraphie par la [¹²³I] MIBG chez une patiente de 16 ans atteinte d'un phéochromocytome malin. Les flèches montrent des métastases osseuses. A : vue antérieure, B : vue postérieure. L'examen permet d'envisager une IRA-thérapie métabolique par une forte dose de MIBG marquée par l'iode 131.

Des diagnostics erronés de phéochromocytome malin peuvent être portés devant :

1. la survenue successive de plusieurs phéochromocytomes extra-surréaliens, par exemple dans l'abdomen, où ils sont difficiles à distinguer de métastases de ganglions lymphatiques
2. l'interprétation inexacte de tumeurs multiples synchrones prises pour des métastases (illustration 29).

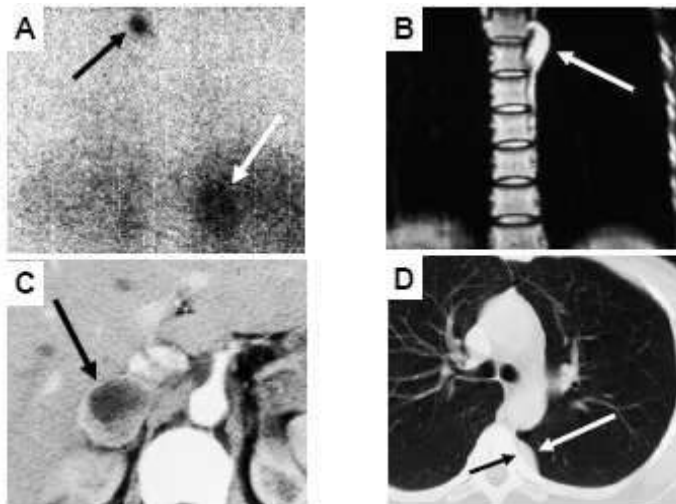


Illustration 30.

Diagnostic erroné de phéochromocytome malin.

La Scintigraphie par la [¹²³I] MIBG, en vue postérieure met en évidence le phéochromocytome surrénalien (flèche blanche), visible au scanner en coupe transversale (image C). Une image additionnelle est visible en haut, un peu à gauche de la ligne médiane, dans les environs du thorax (flèche noire). Cette image a été interprétée comme une métastase du phéochromocytome. Les images B et D, de l'IRM en vue frontale et transversale permettent de rectifier le diagnostic en faveur d'un phéochromocytome extra-surrénalien développé de manière typique à partir d'un paraganglion. La patiente de 33 ans ainsi explorée est porteuse d'une mutation de la SDHD. Les mutations de SDHD s'expriment souvent chez les patients par des tumeurs multiples.

La mise en évidence de métastases modifie l'attitude thérapeutique. En présence de métastases ganglionnaires découvertes lors d'un curage ganglionnaire complet ou de modifications histopathologiques de la tumeur en faveur de la malignité, il n'y a pas d'indication à une reprise chirurgicale, mais il convient d'effectuer une surveillance rapprochée. L'élément le plus important dans la prise en charge thérapeutique est l'opération. Ainsi, il faudrait toujours, chaque fois que cela est possible, procéder à l'ablation chirurgicale des métastases. Les autres possibilités thérapeutiques ont une efficacité mineure.

Radiothérapie vectorisée

Un traitement par une IRA-thérapie métabolique par la [¹³¹I] MIBG (recourant aux radiations émises par l'iode 131 couplé à la MIBG) est indiqué lorsque des métastases sont mises en évidence par la scintigraphie de surveillance à la MIBG. Les doses recommandées sont de 3,7 à 11,2 GBq par cure. Généralement plusieurs séances sont nécessaires. Une nouvelle dose de [¹³¹I] MIBG peut être administrée 2 mois après la dose initiale. Le groupe de P. A. Fitzgerald à San Francisco utilise des doses nettement plus conséquentes de l'ordre de 29,6 GBq. Les principaux effets secondaires sont une diminution significative des globules blancs (leucopénie) et des plaquettes (thrombopénie) dans le sang circulant, raison pour laquelle il est recommandé d'effectuer un prélèvement de cellules souches sanguines avant d'administrer au patient des doses massives de MIBG thérapeutique. Les patients les plus répondeurs sont ceux qui présentent des lésions tumorales de petites tailles. Ainsi, une chirurgie de réduction peut être indiquée avant une radiothérapie vectorisée. Ce traitement permet une stabilisation de la maladie dans de nombreux cas.

Une alternative de l'IRA-thérapie métabolique par la [¹³¹I] MIBG est représentée par le [¹⁷⁷Lu]DOTATATE ou l' [⁹⁰Y]DOTATOC ou plus précisément l' [⁹⁰Y]DOTATATE, thérapies indiquées pour les phéochromocytomes malins avec mise en évidence des métastases par le [⁶⁸Ga]DOTATATE ou plus précisément le [⁶⁸Ga]DOTATOC TEP/CT ou la scintigraphie à l'octréotide marqué (Octréoscan). Le traitement consiste en une administration de 1,5 GBq / m² de surface corporelle de [⁹⁰Y]DOTATOC ou [⁹⁰Y]DOTATATE ou une dose fixe de 7,4 GBq de [¹⁷⁷Lu]DOTATATE. Habituellement 4 cures thérapeutiques sont proposées dans un intervalle de 2 mois. Compte tenu de la néphrotoxicité (toxicité pour le rein) du [⁹⁰Y]DOTATOC ou [⁹⁰Y]DOTATATE, des mesures de protection du rein sont prises avant le traitement (une perfusion d'acides aminés par exemple). Les chances de succès de ce traitement sont mal connues. L'absence de progression de la maladie est déjà considérée comme un certain succès thérapeutique.

Chimiothérapie

La chimiothérapie des phéochromocytomes malins peut être associée à un traitement isotopique ou être proposée après une IRA-thérapie métabolique si ce type de traitement s'avère inefficace. Le protocole de chimiothérapie standard (protocole d'Averbuch) associe

Cyclophosphamide, Vincristine et Dacarbazine (CVD). Cette séquence de 48 heures est répétée de façon mensuelle 3 à 6 fois, en fonction de la réponse et de la tolérance. L'efficacité thérapeutique de cette chimiothérapie est appréciée sur la chute des catécholamines dans le plasma ou les urines et sur la réduction de la taille tumorale. Une rémission complète est obtenue chez environ 20% des patients, une rémission partielle chez 45%.

En l'absence d'efficacité du protocole CVD, d'autres molécules peuvent être essayées, notamment Vindésine/DTIC, AraC, CDT plus anthracycline, des combinaisons de Vépéside, Carboplatine, Vincristine, Cyclophosphamide, Adriamycine ou Temozolomide plus Thalidomide.

Les phéochromocytomes et les paragangliomes sont caractérisés par une néovascularisation importante à l'architecture irrégulière. Ce type de vascularisation tumorale est souvent lié au caractère malin et à la surexpression du VEGF et de l'un de ses récepteurs, le VEGFR2. Le développement récent d'inhibiteurs multiples de protéines kinases permet de cibler ce type de néoplasies par le biais des récepteurs activés lors de la mise en place de la néo-angiogenèse (VEGFR2, PDGFR), mais également les voies de signalisation activées lors de la prolifération des cellules tumorales (cRaf, c-KIT, FLT-3). Des études précliniques essaient d'évaluer le potentiel de deux inhibiteurs multiples de protéines kinases, le Sunitinib et le Sorafenib de freiner la prolifération des cellules tumorales et la néoangiogenèse dans le phéochromocytome/paragangliome.

Dans un second temps, il sera évalué l'intérêt de leur association avec le Temozolomide, un agent alkylant utilisé dans le traitement du phéochromocytome/paragangliome malin mais dont l'efficacité reste faible.

Ces études précliniques seront réalisées parallèlement à un tout nouveau essai clinique (First International Randomized Study in Malignant Progressive Pheochromocytoma and Paraganglioma: FIRSTMAPP) au sein de l'ENS@T qui associe dix laboratoires internationaux.

A terme, ces études devraient permettre de proposer une nouvelle approche thérapeutique afin de pallier la faible efficacité des traitements actuellement proposés pour la prise en charge de ce type de tumeurs.

Greffe de cellules souches autologues

Avant de débiter une chimiothérapie planifiée ou une IRA-thérapie par MIBG à l'iode 131 à forte dose, il est conseillé d'effectuer une aphérèse (prélèvement de cellules souches). Cela permet de disposer de cellules souches de son propre corps (autologues) au cas où le patient présenterait une destruction de ses cellules immunitaires (aplasie médullaire) en raison de la toxicité du traitement. Cette précaution est particulièrement indiquée en cas d'infiltration du squelette par les cellules tumorales. Il faut considérer que dans ce cas la préservation de cellules souches peut s'avérer plus difficile. Le recueil des cellules souches peut alors bénéficier d'une stimulation préalable de leur production par du GM-CSF (Neupogen ou Granocyte). Ce produit s'administre sous la forme d'une injection quotidienne sous la peau (sous-cutanée) pendant quelques jours. De nos jours, une cure de cyclophosphamide n'est plus qu'exceptionnellement associée.

13. Diagnostic Moléculaire

Maladies héréditaires associées à un phéochromocytome ou une tumeur glomique

Le diagnostic moléculaire ou génétique a pour cible les maladies héréditaires. En ce qui concerne les maladies héréditaires associées à un phéochromocytome ou une tumeur glomique, cette démarche a un intérêt en termes de prévention, aussi bien pour la prise en charge initiale que pour le suivi. La reconnaissance d'une anomalie génétique chez un individu permet, en fonction de la mutation retrouvée chez le sujet porteur, de prévoir l'âge de survenue des tumeurs, leur localisation, leur caractère potentiellement multiple, leur comportement vraisemblable en terme de malignité ou de bénignité, leur association possible à d'autres maladies ou tumeurs. Par exemple, pour les tumeurs du système nerveux autonome, c'est-à-dire les tumeurs paraganglionnaires, il existe une association de cancers de la thyroïde, de maladies de la peau, des yeux, du système nerveux central, des reins et du pancréas.

Les maladies héréditaires associées à un phéochromocytome ou une tumeur glomique sont : les néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM-2), la maladie de Von Hippel-Lindau, la neurofibromatose de type 1 ou maladie de Von Recklinghausen, et les syndromes phéochromocytome-paragangliome de types 1 à 4. Les principales caractéristiques de ces maladies ont été résumées dans le tableau 3. Une description plus détaillée est donnée dans les paragraphes 14 à 17.

Tableau 3. Maladies héréditaires associées à un phéochromocytome ou une tumeur glomique (*ne touche que des enfants de personnes atteintes)

	MEN 2	VHL	NF 1	PGL1	PGL3	PGL4
Age moyen au diagnostic	<30 ans	30 ans	42 ans	32 ans	41 ans	31 ans
Tumeur unique/ tumeurs multiples	33% / 67%	42% / 58%	83% / 17%	26 / 74%	89% / 11%	72% / 28%
Localisation surrenalienne; extra-surrenalienne intra-abdominale	Quasiment toujours surrenalienne	88% / 12%	94% / 6%	53% / 21%	Très rare	28% / 50%
Phéochromocytome intrathoracique	Extrêmement rare	rare	Très rare	18%	Très rare	9%
Tumeurs glomiques	0% Très rare	Très rare	Très rare	79%	100 %	31%
Malignité	4%	rare	12%	rare	Pas décrit à ce jour	35%
Autres tumeurs	Cancer médullaire de la thyroïde, hyperparathyroïdie	Angiomes rétiens, hémangioblastomes du système nerveux central, cancers du rein, tumeurs endocrines du pancréas	Neurofibromes, hamartomes de l'iris, tumeurs des gaines nerveuses	aucune	aucune	Cancer rénal (rare)
Mode de transmission	Autosomique dominant*	Autosomique dominant	Autosomique dominant	Autosomique dominant	Autosomique dominant	Autosomique dominant
Nom du gène muté	RET	VHL	NF1	SDHD	SDHC	SDHB
Localisation chromosomique du gène	10q11.2	3p25-26	17q11.2	11q23	1q21	1p36
Nombre d'exons	21	3	60	4	6	8

Le typage génétique

Le typage génétique repose sur des examens de génétique moléculaire complexes et rigoureux. Un prélèvement sanguin suffit. Cet examen étudie le capital génétique du patient. Il est centré sur les gènes connus pour être responsables de la maladie. Chaque gène comporte des parties utiles appelées « exons » qui sont numérotés comme les pages d'un livre. Chaque exon est composé de plusieurs centaines à plusieurs milliers de composants élémentaires appelés « bases ». La modification isolée d'une base (mutation ponctuelle) ou le désordre dans l'arrangement des exons (polymorphisme) sont responsables du déclenchement de la maladie.

En fonction du gène que l'on souhaite étudier, un ou plusieurs morceaux d'ADN sont isolés au moyen de sondes spéciales. Les fragments de gène sont multipliés par la technique dite de PCR afin d'en obtenir une grande quantité pour les analyses. Le contenu des exons qui forment le gène est analysé par la technique dite du séquençage. Le séquençage met en évidence les anomalies de structure du code génétique sous la forme de mutation ponctuelle ou de polymorphisme.

Dans le laboratoire de Fribourg, la technique utilisée est la DHPLC. Le résultat sort sous forme d'une courbe (chromatographie) qui est comparée à la courbe de référence (voir illustration 31).

Pour l'analyse de fragments de gènes plus importants, c'est-à-dire d'un ou de plusieurs exons, d'autres techniques sont mises en œuvre : soit la MLPA (Multiple Ligation-dependent Probe Amplification; illustration 31), soit la QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments). Les mutations du gène considéré sont indiquées sous forme tabulaire.

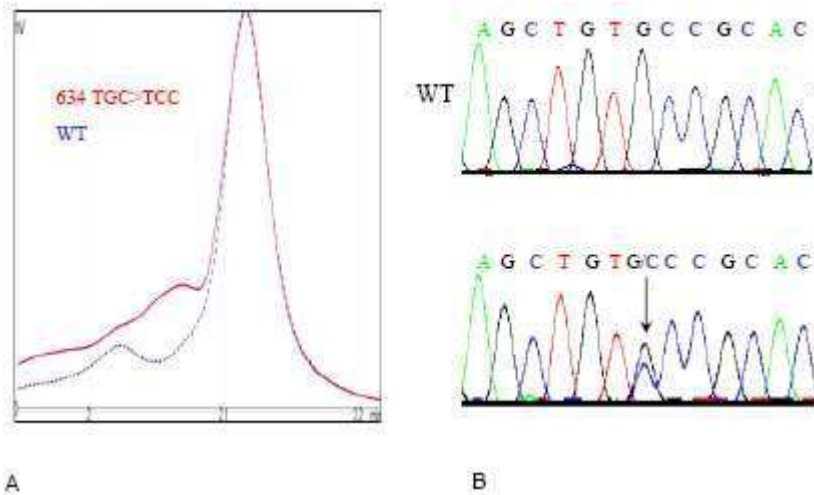


Illustration 31

Chromatographie (selon la méthode appelée DHPLC) et séquençage.

A : DHPLC : on remarque incontestablement une différence entre la courbe rouge et la courbe normale en pointillés bleus. B : Le séquençage correspondant permet de comparer le tracé normal (WT pour wild type en anglais, ce qui signifie phénotype sauvage, donc non muté) en haut et le tracé pathologique où une flèche signale la double matérialisation anormale en bleu (C = cytosine) et noir (G = guanine). (Neumann et al. New England Journal of Medicine 2007).

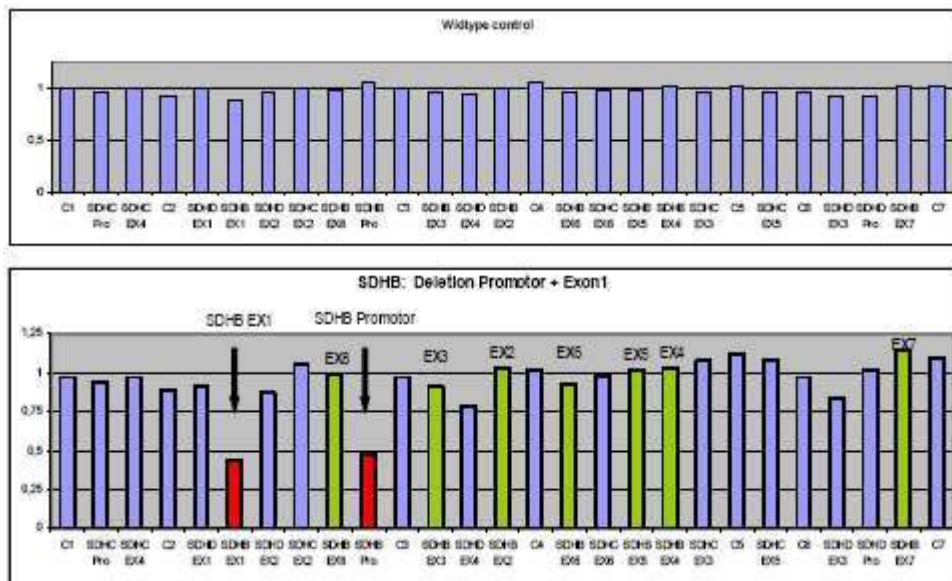


Illustration 32

Représentation de la mise en évidence d'une importante délétion du gène de la SDHB par la technique de la MLPA (Multiple Ligation-dependent Probe Amplification).

En haut, aspect normal. En bas aspect muté. On s'attend à ce que 2 gènes soient altérés à hauteur de certains exons dans le fragment du génome analysé. Ces anomalies sont matérialisées par une diminution de la moitié de la hauteur des 2 colonnes correspondant aux gènes mutés à savoir pour l'exon 1 de SDHB (SDHB Ex1) et pour son promoteur (SDHB Pro) (colonnes rouges et flèches). Les

autres exons du gène de la SDHB sont matérialisés par des colonnes colorées en vert dont la hauteur de 1 est normale (= 100 %)

Structure et analyse des gènes responsables

Gène RET

Les mutations du gène RET prédisposent à la néoplasie endocrinienne multiple de type 2, abrégée NEM 2. La maladie est décrite au paragraphe 14. Le gène RET est analysé lorsque le patient ou un de ses proches est porteur d'un cancer médullaire de la thyroïde ou d'un phéochromocytome.

Le gène RET comporte 21 exons. Une mutation du gène RET est retrouvée chez pratiquement tous les patients atteints de NEM 2. Les mutations n'existent qu'à quelques endroits bien précis, sur quelques exons. Ceci permet de limiter la recherche à ces localisations particulières ;

L'expression clinique de la maladie diffère grandement d'une mutation à l'autre.

On peut retrouver la liste des mutations du gène RET sur le site Internet :

http://arup.utah.edu/database/MEN2/MEN2_display.php?sort=1#m.

La plupart des mutations, qui affectent plus de $\frac{3}{4}$ des patients atteints de NEM 2 touchent un seul codon, le codon 634, situé dans l'exon 11. Plus rares sont les mutations des codons 609, 611, 618 et 620, situées dans l'exon 10. La forme la plus sévère de NEM 2 est la NEM 2B. Elle est caractérisée par son agressivité évolutive et ses névromes sous-muqueux. Elle est due habituellement à une mutation du codon 918 sur l'exon 16. Un phéochromocytome ne survient que chez 50% des patients atteints d'une NEM 2, et n'est observé presque exclusivement qu'en association à une mutation des exons 10, 11 et 16. Dans notre propre population de près de 2000 patients porteurs d'un phéochromocytome ou d'une tumeur glomique, nous n'avons mis en évidence qu'une seule mutation située en dehors de ces exons, en l'occurrence dans l'exon 13.

Aucune anomalie génique de plus grande taille, telles que des pertes d'un exon entier voire de plusieurs exons (délétions) n'a été décrite au cours des NEM 2. Il n'est donc pas nécessaire

de mettre en œuvre des techniques destinées à mettre en évidence de telles anomalies. L'analyse du gène RET se fait uniquement par séquençage.

Pratiquement tous les patients atteints de NEM 2 vont développer un carcinome médullaire de la thyroïde qui peut signaler sa présence par des concentrations élevées de calcitonine dans le sang. La découverte d'un phéochromocytome chez un adulte ne fait rechercher la mutation du gène RET que s'il est associé à un cancer médullaire de la thyroïde signalé par une augmentation de la calcitonine plasmatique.

Gène VHL

Le gène VHL est muté au cours de la maladie de Von Hippel-Lindau. Cette maladie est décrite au paragraphe 15. Elle associe phéochromocytome, hémangioblastome de la rétine ou du système nerveux central. L'altération de l'acuité visuelle dans un contexte de maladie familiale fait évoquer le diagnostic de maladie de Von Hippel-Lindau et déclenche l'enquête génétique. Les tumeurs du système nerveux central touchent le plus souvent le cervelet, le tronc cérébral ou la moelle épinière. Les patients atteints de maladie de Von Hippel-Lindau peuvent également développer des cancers du rein. La survenue de tels cancers dans la famille est également un argument pour le diagnostic de la maladie. Le phéochromocytome peut être le premier événement de la maladie de Von Hippel-Lindau.

Le gène VHL est constitué de 3 exons. Il code pour une protéine (pVHL) de 213 acides aminés. Les mutations sont situées entre les emplacements 54 et 213. La dénomination des nucléotides a changé avec le temps. La mutation appelée « mutation de la Forêt Noire » s'écrit VHL c. 5005 T>C dans l'ancienne appellation, 292 T>C (p.Y98H) actuellement.

La liste des mutations du gène VHL est consultable sur le site Internet : <http://www.umd.be/VHL/>.

Les mutations ponctuelles sont mises en évidence par séquençage.

A côté de ces mutations existent des pertes de quantités importantes du matériel génique du gène VHL. Un ou plusieurs exons peuvent manquer. Ces anomalies sont démontrées par la technique MLPA.

Gène SDHA

Le gène SDHA est un nouveau gène identifié chez les patients porteurs de paragangliomes familiaux. Il contient 15 exons, ce qui rend son analyse laborieuse et chère. Les patients identifiés jusqu'à présent ont un âge au diagnostic < 30 ans, des tumeurs multiples, extra-surréaliennes et malignes. Les données actuelles sont cependant limitées, des informations supplémentaires seront nécessaires avant d'établir une prise en charge spécifique liée à ce type de mutation.

Gène SDHB

Le gène SDHB est analysé pour reconnaître les patients atteints du syndrome paragangliome/phéochromocytome héréditaire de type 4. Ce syndrome est décrit au paragraphe 17. Les patients porteurs de la mutation du gène SDHB peuvent développer des phéochromocytomes surréaliens ou extra-surréaliens, dans l'abdomen, le bassin, la cage thoracique et également des tumeurs glomiques. Des tumeurs associées d'autres organes sont décrites, mais rares. Des cancers rénaux sont retrouvés, mais beaucoup plus rarement qu'au cours de la maladie de Von Hippel-Lindau.

Le gène SDHB comporte 8 exons. Il code pour une protéine (SDHB) de 280 acides aminés, ce qui signifie que les mutations peuvent affecter l'un des 280 codons. La liste des mutations du gène SDHB décrites à ce jour est consultable sur le site Internet :

http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHB.

Les mutations peuvent se situer dans les exons ou aux positions +1, +2, -1 ou -2 de ces exons. Ces mutations sont mises en évidence par séquençage. A côté de ces mutations existent des pertes de quantités importantes du matériel génique du gène SDHB. Un ou plusieurs exons peuvent manquer. Ces anomalies ne peuvent pas être déterminées par séquençage. Une technique d'analyse spéciale est requise, généralement la QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments). Les mutations du gène SDHB décrites par le laboratoire de Fribourg sont présentées au paragraphe 23.

Gene SDHC

Le gène SDHC est analysé pour reconnaître les patients atteints du syndrome paragangliome/phéochromocytome héréditaire de type 3. Ce syndrome est décrit au paragraphe 17. Les patients porteurs d'une mutation SDHC ne développent en règle générale que des tumeurs glomiques. Seuls quelques cas isolés de patients porteurs de phéochromocytomes surrenaliens ou extra-surrenaliens abdominaux ou thoraciques ont été décrits. On peut en pratique limiter l'étude du gène SDHC aux patients porteurs d'une tumeur glomique.

Le gène SDHC est constitué de 6 exons. Il code pour une protéine (SDHC) de 169 acides aminés, ce qui signifie que les mutations peuvent toucher l'un des 169 codons. La liste des mutations du gène SDHC décrites à ce jour est consultable sur le site Internet : http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHC.

Les mutations peuvent se situer dans les exons ou aux positions +1, +2, -1 ou -2 de ces exons. Ces mutations sont mises en évidence par séquençage. A coté de ces mutations existent des pertes de quantités importantes du matériel génique du gène SDHC. Un ou plusieurs exons peuvent manquer. Ces anomalies ne peuvent pas être déterminées par séquençage. Une technique d'analyse spéciale est requise, généralement la QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments). Les mutations du gène SDHC décrites par le laboratoire de Fribourg sont présentées au paragraphe 23.

Gène SDHD

Le gène SDHD est analysé pour reconnaître les patients atteints du syndrome paragangliome/phéochromocytome héréditaire de type 1. Ce syndrome est décrit au paragraphe 17. Les patients porteurs de la mutation du gène SDHD peuvent développer des phéochromocytomes surrenaliens ou extrasurrenaliens, dans l'abdomen, le bassin, la cage thoracique et également des tumeurs glomiques. Le gène SDHD est constitué de 4 exons. Il code pour une protéine (SDHD) de 160 acides aminés, ce qui signifie que les mutations peuvent toucher l'un des 160 codons. La liste des mutations du gène SDHD décrites à ce jour est consultable sur le site Internet:

http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHD.

Les mutations peuvent se situer dans les exons ou aux positions +1, +2, -1 ou -2 de ces exons. Ces mutations sont mises en évidence par séquençage. A côté de ces mutations existent des pertes de quantités importantes du matériel génique du gène SDHD. Un ou plusieurs exons peuvent manquer. Ces anomalies ne peuvent pas être déterminées par séquençage. Une technique d'analyse spéciale est requise, généralement la QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments). Les mutations du gène SDHD décrites par le laboratoire de Fribourg sont présentées au paragraphe 23.

Gène SDHAF2 (SDH5)

Il a été observé récemment des mutations du gène SDHAF2 chez des patients porteurs de tumeurs glomiques. Le syndrome paragangliome/phéochromocytome héréditaire de type 2 qui y est rattaché est décrit au paragraphe 17. Jusqu'à présent seulement deux familles atteintes de ce syndrome ont été décrites dans le monde. C'est pourquoi il ne faut rechercher une mutation de ce gène que chez des patients porteurs de tumeurs glomiques dont d'autres membres de la famille sont porteurs de tumeurs glomiques.

Le gène SDHAF2 est constitué de 4 exons. Il code pour une protéine (SDHAF2) de 167 acides aminés, ce qui signifie que les mutations peuvent toucher l'un des 167 codons. Les mutations pourraient en principe se situer dans les exons ou aux positions +1, +2, -1 ou -2 de ces exons. Toutefois, malgré des investigations menées chez de nombreux patients porteurs de tumeurs glomiques, une seule mutation du gène a été décrite à ce jour.

Gène TMEM127

Le gène TMEM127 est un nouveau gène identifié chez les patients porteurs de paragangliomes familiaux. Il contient 3 exons, ce qui rend son analyse laborieuse et chère. Les patients identifiés jusqu'à présent ont un âge au diagnostic inférieur à 30 ans, des tumeurs multiples, extra-surréaliennes et malignes. Les données actuelles sont cependant limitées, des informations supplémentaires seront nécessaires avant d'établir une prise en charge spécifique liée à ce type de mutation.

Gène MAX

Le gène MAX est également un nouveau gène identifié chez les patients porteurs de paragangliomes familiaux. Il contient 3 exons, ce qui rend son analyse laborieuse et chère. Les patients identifiés jusqu'à présent ont un âge au diagnostic inférieur à 30 ans, des tumeurs multiples, extra-surréaliennes et malignes. Les données actuelles sont cependant limitées, des informations supplémentaires seront nécessaires avant d'établir une prise en charge spécifique liée à ce type de mutation.

Quand faut-il réaliser une recherche de mutation ?

Quels gènes faut-il analyser ?

Nous nous appuyons sur les résultats du projet de recherche sur les phéochromocytomes et les tumeurs glomiques soutenu par le Programme de Lutte Allemand contre le Cancer (numéro de projet 106024) pour tenter de répondre à ces questions. Ces résultats ont contribué à 3 travaux de recherche centrés sur cette thématique en 2009. Tous les résultats s'appuient également sur les données du registre international des phéochromocytomes et tumeurs glomiques qui est conduit à Fribourg. La proportion la plus importante des patients examinés, soit environ 950 patients, vit en Allemagne. Les patients porteurs d'un phéochromocytome ont 20 à 30 % de chances d'être porteurs d'une mutation, les patients porteurs de tumeurs glomiques environ 27 %. Compte tenu de ces données se pose la question de savoir quand procéder à une analyse génique, et vis-à-vis de quel(s) gène(s). Les risques sont tellement importants pour les patients qu'il a longtemps été admis qu'il fallait réaliser une analyse génétique chez tous les patients. Les contraintes financières nous obligent à reconsidérer cette attitude et à la rendre plus pertinente.

A. Phéochromocytomes – Renseignements apportés par l'histoire de la maladie

Avant toute analyse génétique il faudrait colliger diverses informations afin de déterminer quel gène a le plus de chance d'être atteint d'une mutation.

L'âge de découverte du phéochromocytome est plus bas chez les patients porteurs d'une mutation que chez les patients souffrant d'un phéochromocytome sporadique. Il n'y a pas de

séparation franche entre les âges de survenue, mais on peut considérer l'intervalle 30 – 45 ans comme une frontière raisonnable.

L'interrogatoire et l'examen devraient porter sur les maladies associées. Après l'opération d'un cancer médullaire de la thyroïde, l'analyse génétique peut être cantonnée à la recherche d'une mutation du gène RET. La notion d'angiomes rétiens ou du système nerveux central permet de se limiter à l'analyse du gène VHL. En présence d'antécédents de cancer du rein, la première analyse à effectuer est celle du gène VHL, puis celle de SDHB. Chez les patients atteints à la fois de phéochromocytomes et de tumeurs glomiques, il faudrait étudier en priorité les gènes SDHD et SDHB. Chez les patients porteurs de neurofibromes ou d'autres stigmates de neurofibromatose de type 1, on peut être assuré qu'une mutation du gène NF 1 va être mise en évidence.

La constitution d'un arbre généalogique est une démarche importante. Là encore il faut s'enquérir des maladies des différents ascendants, collatéraux et descendants. Cela renseigne bien sur la probabilité de découvrir une mutation.

En se focalisant sur certaines caractéristiques telles qu'un jeune âge (< 45 ans au moment du diagnostic), une anamnèse familiale positive, avec plus d'un phéochromocytome (phéochromocytomes multiples), des phéochromocytomes extrasurréniens abdominaux, des phéochromocytomes de la cage thoracique (phéochromocytomes thoraciques) et des patients atteints de phéochromocytomes malins, on peut déterminer des répartitions telles que celles représentées dans les illustrations 33 à 38. A partir de là, il devient possible de déterminer des algorithmes (illustration 43) permettant de déterminer si une mutation est vraisemblable et sur quel gène elle doit être recherchée. Une approche similaire peut être proposée pour les tumeurs glomiques (tumeurs glomiques multiples et tumeurs glomiques malignes) (illustrations 39 à 42).

B. Paragangliomes de la tête et du cou – Renseignements apportés par l’histoire de la maladie

Pour les patients atteints d’une tumeur glomique, le typage peut se limiter aux gènes SDHB, SDHC et SDHD. Certes ce type de tumeur peut survenir également dans un contexte de mutation de RET (NEM 2), de VHL ou de NF 1, mais sa survenue est secondaire, bien après les autres symptômes plus habituels de ces maladies. Aussi, l’analyse des gènes RET, VHL et NF 1 n’est-elle pas indiquée chez les patients porteurs d’une tumeur glomique indemnes de manifestations cliniques orientant vers l’une ou l’autre des maladies associées à ces mutations. Les critères jeune âge de survenue, tumeurs glomiques multiples, survenue concomitante de phéochromocytomes et tumeurs glomiques malignes apportent des renseignements très utiles pour choisir entre les gènes SDHB, SDHC et SDHD, celui qui a le plus de chances d’être muté chez un patient particulier. Quarante ans semblent être un âge limite raisonnable. La survenue de tumeurs glomiques multiples, l’existence simultanée d’un phéochromocytome et/ou des antécédents familiaux de tumeurs glomiques plaident pour une mutation de SDHD, la survenue de tumeurs glomiques malignes, en faveur d’une mutation de SDHB.

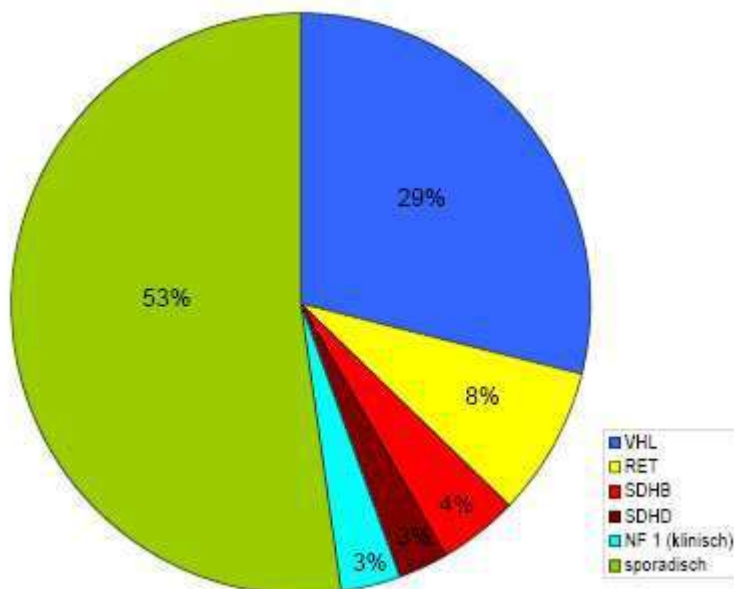


Illustration 33 : répartition des mutations chez 698 patients atteints de phéochromocytomes.
Registre Fribourgeois pour l’Allemagne, à la date du 1.3..2007 Deutsche Krebshilfe Projekt 106024

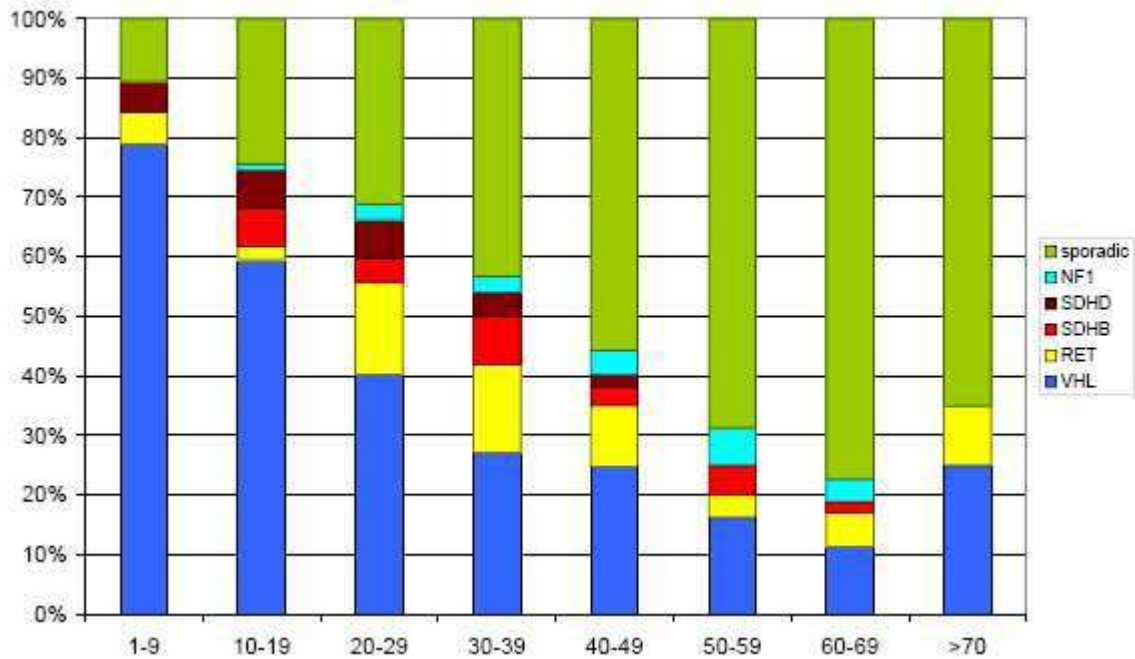


Illustration 34 : répartition des mutations chez des patients atteints de phéochromocytomes.

Les patients sont répartis en décades, c'est-à-dire tous les patients d'âge compris entre 1 et 9 ans, entre 10 et 19 ans etc... et rapportés à 100% de la tranche d'âge. Le code couleur permet d'apprécier combien de patients sont porteurs d'un phéochromocytome sporadique et combien de patients ont un phéochromocytome associé à une mutation donnée.

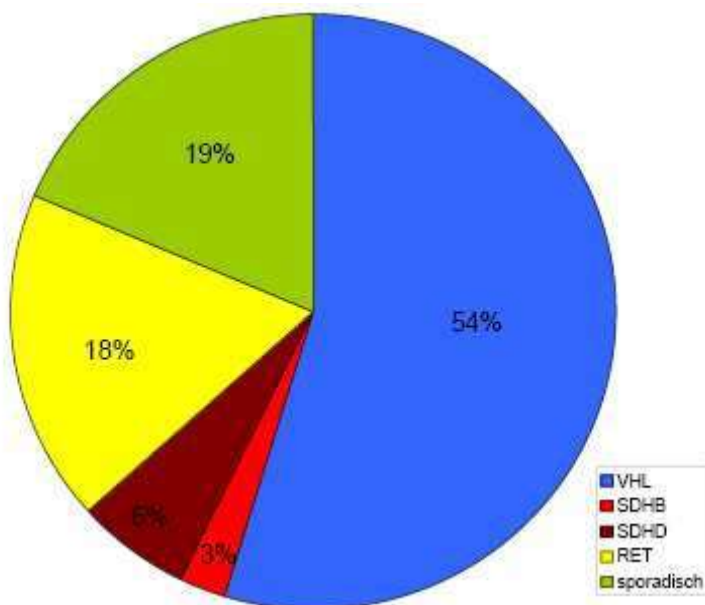


Illustration 35 : répartition des mutations chez des patients atteints de phéochromocytomes multiples.

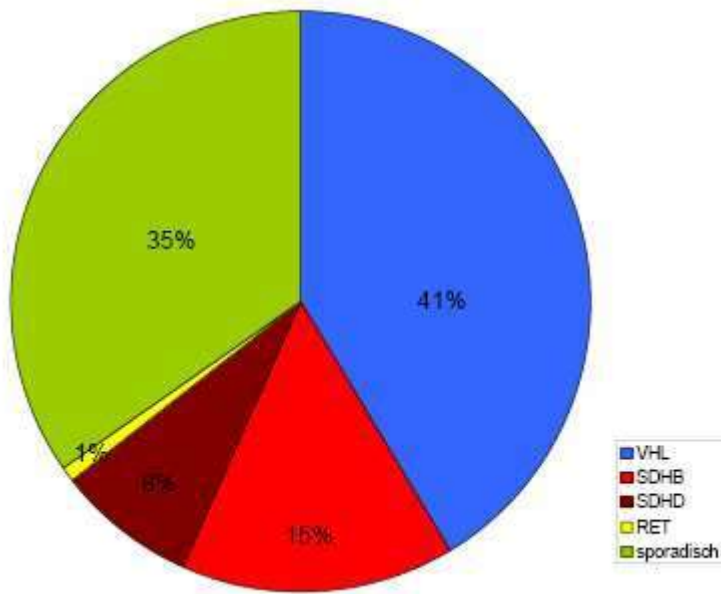


Illustration 36 : répartition des mutations chez des patients atteints de phéochromocytomes extrasurréniensabdominaux.

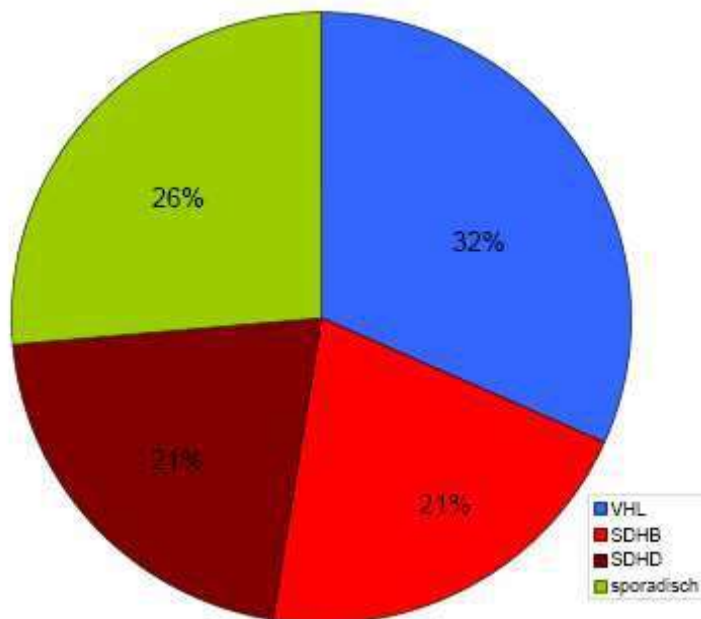


Illustration 37 : répartition des mutations chez des patients atteints de phéochromocytomes intra-thoraciques.

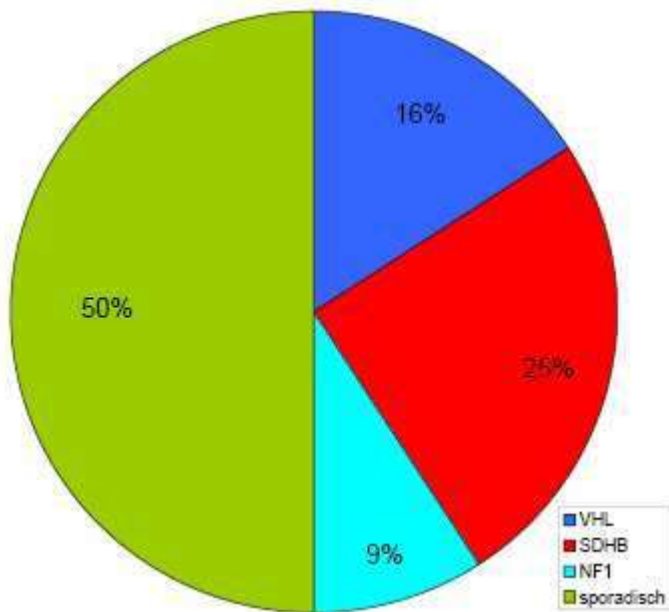


Illustration 38 : répartition des mutations chez des patients atteints de phéochromocytomes malins.

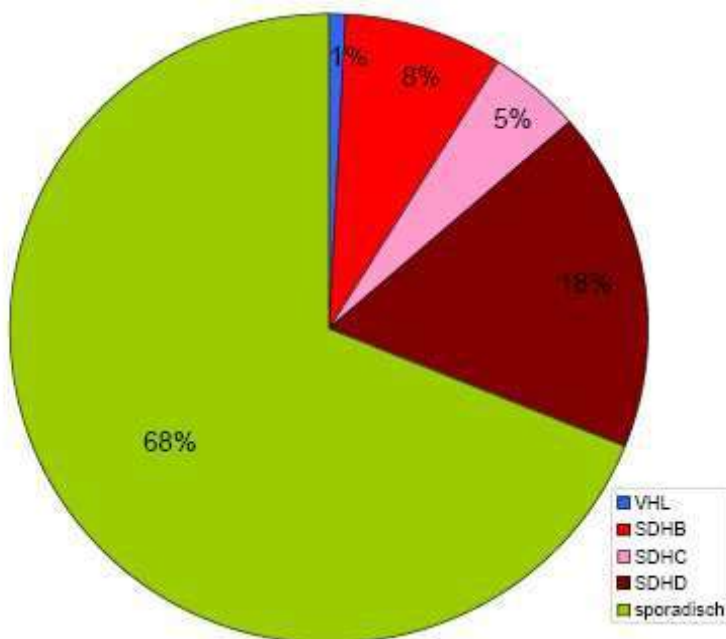


Illustration 39 : répartition des mutations chez 259 patients atteints de tumeurs glomiques.
Registre Fribourgeois pour l'Allemagne, à la date du 1. 3. 2007 Deutsche Krebshilfe Projekt 106024

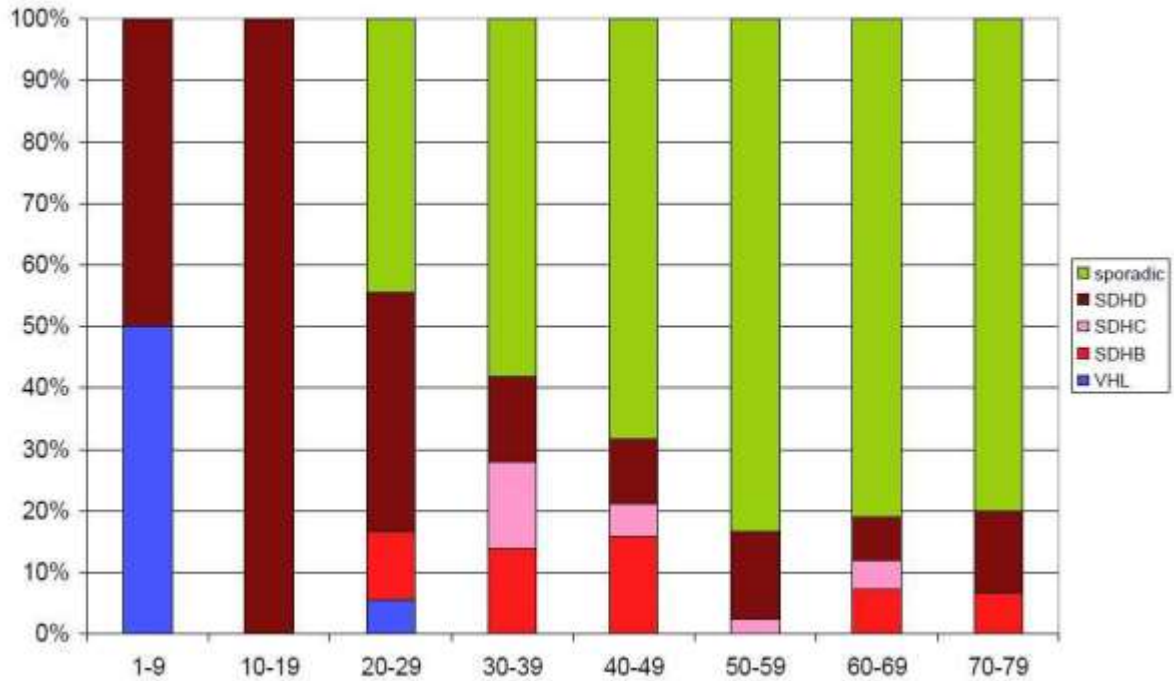


Illustration 40 : répartition des mutations chez des patients atteints de tumeurs glomériques. Les patients sont répartis en décades, c'est-à-dire tous les patients d'âge compris entre 1 et 9 ans, entre 10 et 19 ans etc... et rapportés à 100% de la tranche d'âge. Le code couleur permet d'apprécier combien de patients sont porteurs d'une tumeur glomérique sporadique et combien de patients ont une tumeur associée à une mutation donnée.

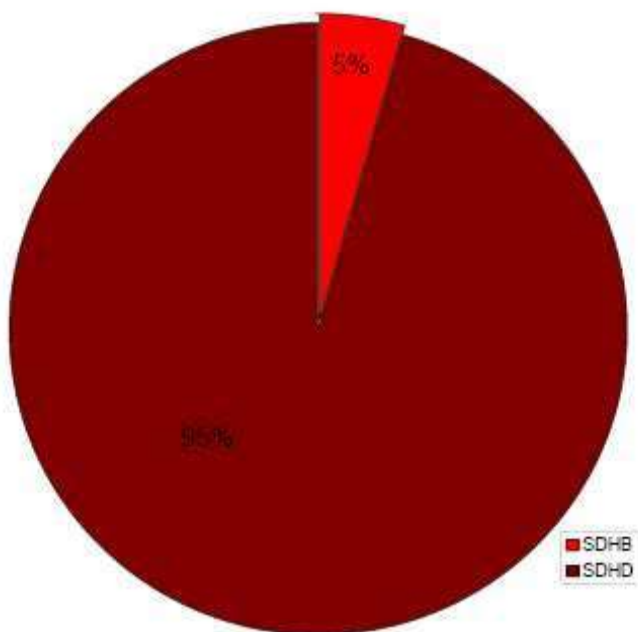


Illustration 41 : répartition des mutations chez des patients atteints de tumeurs glomériques multiples.

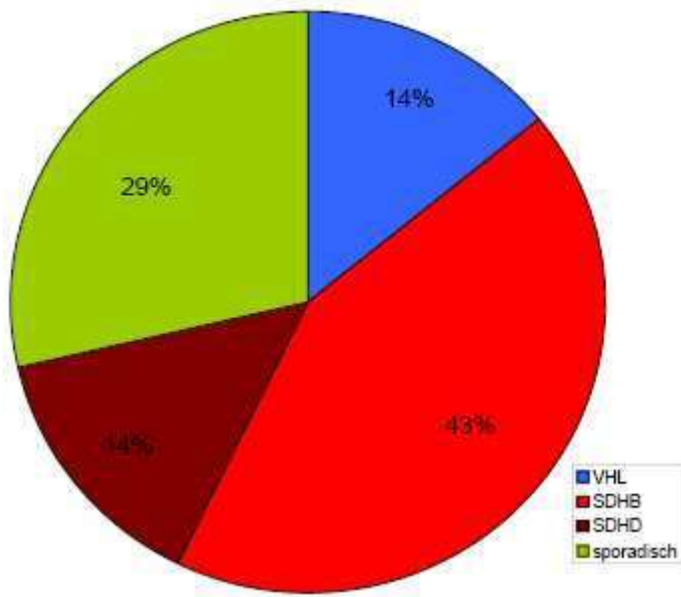


Illustration 42 : répartition des mutations chez des patients atteints de tumeurs glomiques malignes.

Résumé pour un patient présentant un phéochromocytome surrénalien unique et bénin

Tous les gènes : il y a très peu de chance qu'un patient de plus de 30 ans soit porteur d'une mutation, en l'absence d'argument contraire lié aux antécédents familiaux, à la localisation tumorale, au nombre de tumeurs ou à son comportement malin.

RET : un cancer médullaire de la thyroïde a été mis en évidence chez tous les patients porteurs d'une mutation de RET. La majoration du taux de calcitonine dans le sang en était le stigmate biologique. Des mutations n'ont été mises en évidence que pour les exons 10, 11, 13 et 16. L'étude du gène RET n'est pertinente qu'en présence de concentration élevée de calcitonine ou de cancer médullaire de la thyroïde.

VHL : Environ un tiers des patients est porteur d'angiomes rétiens ou d'un hémangioblastome du système nerveux central. Un tiers supplémentaire des patients a une histoire familiale mentionnant des tumeurs du spectre VHL. Il est donc pertinent de procéder à l'étude des mutations du gène VHL.

SDHD : Environ la moitié des patients présente une tumeur glomique. Environ la moitié des patients a une histoire familiale de phéochromocytome ou de tumeur glomique. Il est légitime de tester le gène.

SDHB : On retrouve rarement une histoire familiale de phéochromocytome ou de tumeur glomique. La présence de plus d'une tumeur glomique est rare. L'analyse est pertinente.

NF1 : Tous les patients ont des manifestations cutanées ou oculaires stigmates de la NF1. On peut surseoir à l'analyse génétique.

SDHC : Des tumeurs localisées dans la surrénale sont très rares. L'analyse génétique n'est pas pertinente.

SDHAF2 : Il n'a pas été décrit de tumeurs localisées dans la surrénale. L'analyse génétique n'est donc pas pertinente.

TMEM127 : Il n'y a à ce jour que des données concernant la présentation clinique. L'analyse génétique pourrait donc s'avérer pertinente.

Les résultats concernant la mise en évidence d'une tumeur unique localisée dans la surrénale ont été résumés dans les illustrations 44 et 45. On reconnaît qu'en l'absence de données anamnestiques familiales évocatrices et de signe clinique ou biologique d'orientation (état cutané, concentration de calcitonine dans le sérum) chez un patient de plus de 40 ans, il est très rare de trouver une mutation de l'un des gènes candidats.

Algorithme test.	Age ≤ 45 ans Tumeurs multiples Extrasurréaliennes		Phéochromocytome
	Plusieurs paragangliomes de la tête et du cou (PGTC)		
Au moins un prédicteur		Pas de prédicteur	Pas d'analyse de gène
Ordre de Testing	si PGTC et tumeur unique	pas de PGCT (PGCT/tumeurs multiples/localisation surrénalienne	

Illustration 43

Algorithme, schéma de réflexion qui sert de guide pour déterminer avec le plus de pertinence possible une mutation chez un patient porteur d'un phéochromocytome.

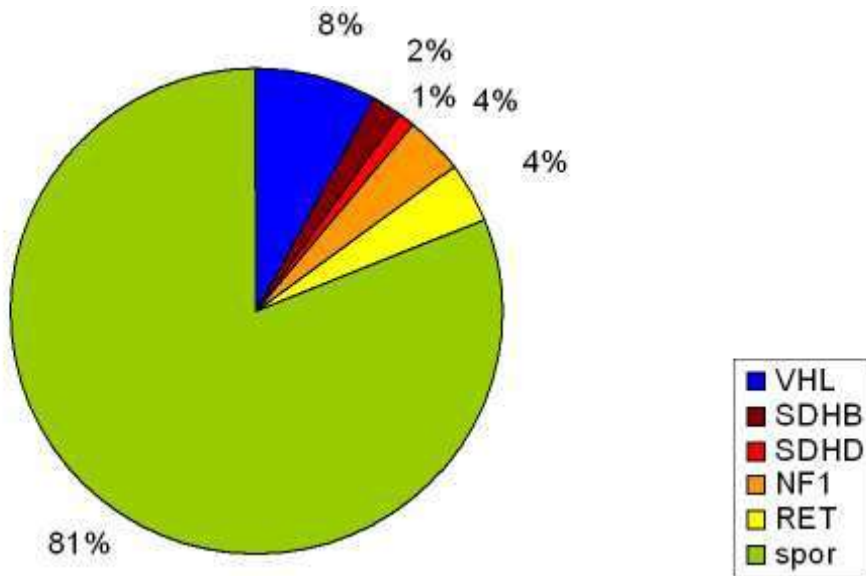


Illustration 44 Répartition des mutations chez des patients atteints d'un phéochromocytome bénin, unique, localisé dans la surrenale.

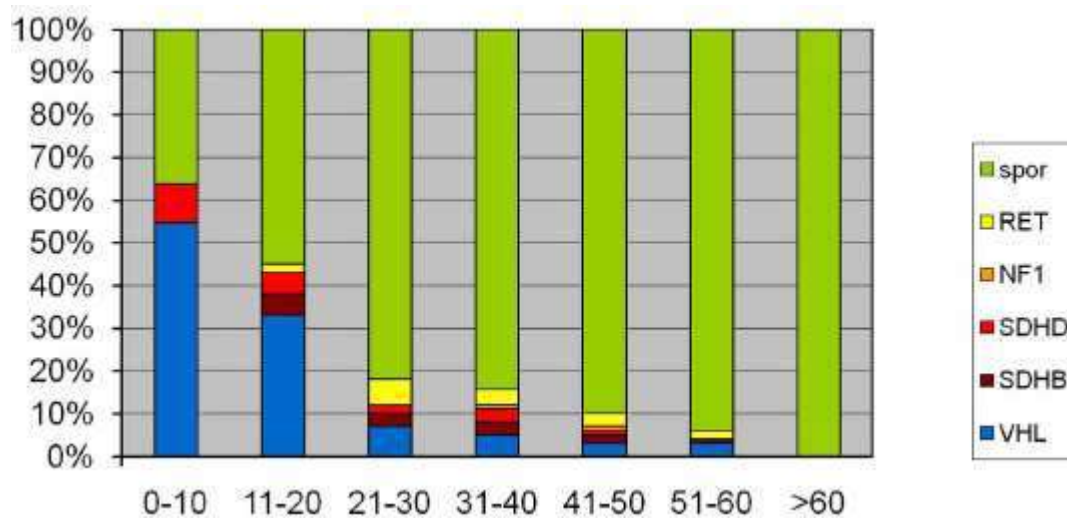


Illustration 45 Répartition des mutations par décades d'âge chez des patients atteints d'un phéochromocytome bénin, unique, localisé dans la surrenale.

14. Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2 (NEM 2)

La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2 (NEM 2) (Illustration 45) est une maladie héréditaire à l'origine de différentes variétés de tumeurs. Elle est liée à une mutation du gène RET (rearranged in transfection). On en distingue 3 sous-types :

LaNEM 2A qui associe un cancer médullaire de la thyroïde, un phéochromocytome et une hyperplasie parathyroïdienne,

LaNEM 2B qui associe un cancer médullaire de la thyroïde, un phéochromocytome et des anomalies constitutionnelles avec aspect marfanöide, des névromes de la langue, de la conjonctive et du colon,

LeCMTF (cancer médullaire de la thyroïde familial) au cours duquel seule la thyroïde est affectée. Il n'y a pas de phéochromocytome dans cette forme d'atteinte.

Le cancer médullaire de la thyroïde est l'élément important en ce qui concerne la médecine de prévention et de dépistage. Il se développe à partir des cellules parafolliculaires de la thyroïde, encore appelées cellules C, car elles produisent la calcitonine. Une hyperplasie des cellules C est une étape précédant l'apparition du cancer. Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) peut métastaser dans les ganglions régionaux du cou et du médiastin antérieur. Les métastases systémiques touchent avant tout les os, le foie et les poumons. En présence de métastases, la prise en charge est difficile. C'est pourquoi, le but de la prise en charge préventive est de détecter le cancer médullaire de la thyroïde suffisamment tôt pour éviter le développement de métastases. Cela peut être réalisé par la mise en évidence d'une prédisposition familiale reconnue sur la mutation du gène RET identique chez les apparentés d'une même famille. Il est recommandé de proposer une thyroïdectomie totale dès l'âge de 6 ans chez les porteurs de la mutation au sein d'une famille de NEM 2A. Pour les porteurs d'une mutation du gène prédisposant à une NEM 2B, cette thyroïdectomie prophylactique est proposée encore plus précocement, dès la première année de vie, compte tenu d'un comportement particulièrement agressif et d'une survenue très précoce du CMT. Le spectre des mutations du gène RET est listé dans le paragraphe 18. La plupart des mutations touchent le codon 634 qui est situé dans l'exon 11. D'autres mutations prédisposant à la

NEM 2A sont situées dans les exons 609, 611, 618 et 620. Des mutations du codon 918 de l'exon 16 prédisposent pour la quasi-totalité des cas de NEM 2B.

Le phéochromocytome est présent dans environ 50 % des cas de NEM 2A et 2B. Des développements simultanés dans les deux surrénales ou successivement dans une surrénale, puis, quelques années plus tard, dans l'autre surrénale, sont classiques. Les phéochromocytomes des NEM 2 sont presque toujours localisés dans une surrénale. Des localisations extra-surréaliennes rétropéritonéales sont rares, des localisations extra-surréaliennes intrathoraciques ou cervicales, sont très rares. L'âge de survenue du phéochromocytome au cours des NEM 2 est compris entre 15 et 75 ans, 35 ans en moyenne. Les phéochromocytomes sont très rarement malins au cours de la NEM 2.

Les mutations de RET du registre international fribourgeois consacré au phéochromocytome sont résumées au paragraphe 18. Lorsqu'une mutation de RET est mise en évidence chez un patient porteur d'un phéochromocytome, il faut pratiquer le bilan endocrinien à la recherche d'une NEM 2 (tableau 4). La calcitonine devrait être dosée à l'état basal puis 2 et 5 minutes après l'administration de pentagastrine (test à la pentagastrine). Ce test permet de dépister pratiquement tous les CMT. Malheureusement la pentagastrine n'est à l'heure actuelle plus disponible en pratique. L'ACE (antigène carcino-embryonnaire) est également augmenté la plupart du temps. Les dosages de calcium et de parathormone permettent d'explorer les parathyroïdes. Pour la technique opératoire et les suites opératoires d'un CMT, des informations spéciales doivent être recueillies.

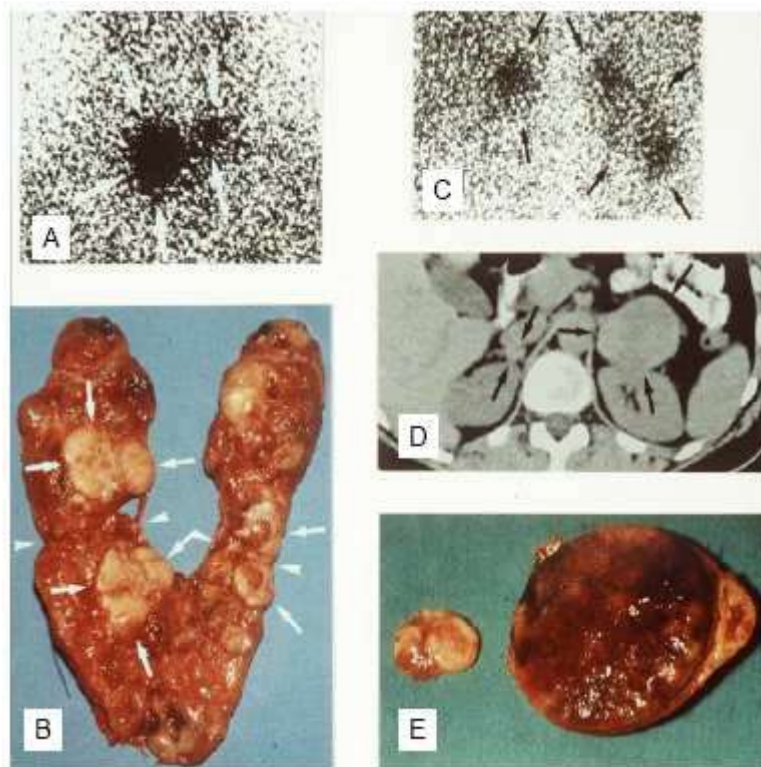


Illustration 46

Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2 (NEM 2). Patient de 44 ans. A et B : cancer médullaire de la thyroïde ; scintigraphie à la MIBG (A et C) et pièce opératoire (B) montrant une tumeur double (flèches longues) ; les pointes de flèche situent l'endroit où la pièce opératoire a été incisée et ouverte comme un livre. C-E : phéochromocytome bilatéral (D : scanner abdominal en coupe transversal).

Tableau 4 : Bilan endocrinien non surrénalien de la Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2.

- Calcitonine Sérique
- Calcitonine avant et 2 et 5 Minutes après Stimulation par la Pentagastrine
- Antigène Carcinoembryonnaire (ACE) Sérique
- Parathormone, Calcium, Phosphore Sériques

Un exemple classique d'arbre généalogique d'une famille de NEM 2 est proposé à l'illustration 47. Il s'agit de la famille de Minna Roll, chez laquelle le médecin Fribourgeois Félix Fränkel avait décrit un phéochromocytome surrénalien bilatéral en 1886. L'aspect

clinique, les résultats histopathologiques et, en 2007, la mise en évidence d'une mutation au sein de la famille a permis de rattacher ce phéochromocytome à une NEM 2A.

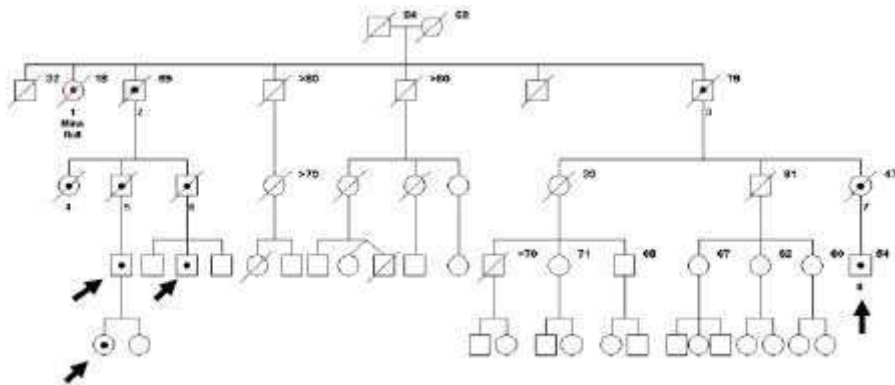


Illustration 47

Exemple d'arbre généalogique d'une famille « classique » atteinte de Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2 (NEM 2). L'histoire de la maladie de Minna Roll (voir l'arbre généalogique) a été décrite en 1886, la mutation a été déterminée a posteriori à Fribourg en 2007 (Neumann et al. New England Journal of Medicine 2007).

Les flèches signalent les membres de la famille, toujours vivants, chez lesquels la mutation, qui devait également être celle présentée Minna Roll, a pu être déterminée, en l'occurrence : RET Codon 634 Cystéine>Tryptophan (Cys634Trp soit C634W).

Pénétrance

Pour pouvoir déterminer le profil de risque d'un patient porteur d'une mutation donnée, l'idéal serait de disposer d'un nombre très important de personnes porteuses de la même mutation. Il serait ainsi possible de déterminer le mode d'entrée dans la maladie, ainsi que les différentes composantes individuelles du tableau clinique. Pour la NEM 2, ces composantes sont le cancer médullaire de la thyroïde (CMT), le phéochromocytome et l'hyperparathyroïdie (HPT). Pour le CMT il est possible de colliger les résultats de l'analyse histopathologique de la pièce opératoire et/ ou des mesures des concentrations sanguines de calcitonine. Pour le phéochromocytome, on tiendra compte des analyses de la pièce opératoire, de l'imagerie des surrénales par IRM ou scanner et des concentrations des catécholamines, pour l'hyperparathyroïdie, des dosages sanguins de parathormone. De telles investigations ont été réalisées par notre équipe pour la mutation p.C634W retrouvée dans le gène RET chez 92 patients (illustration 48).

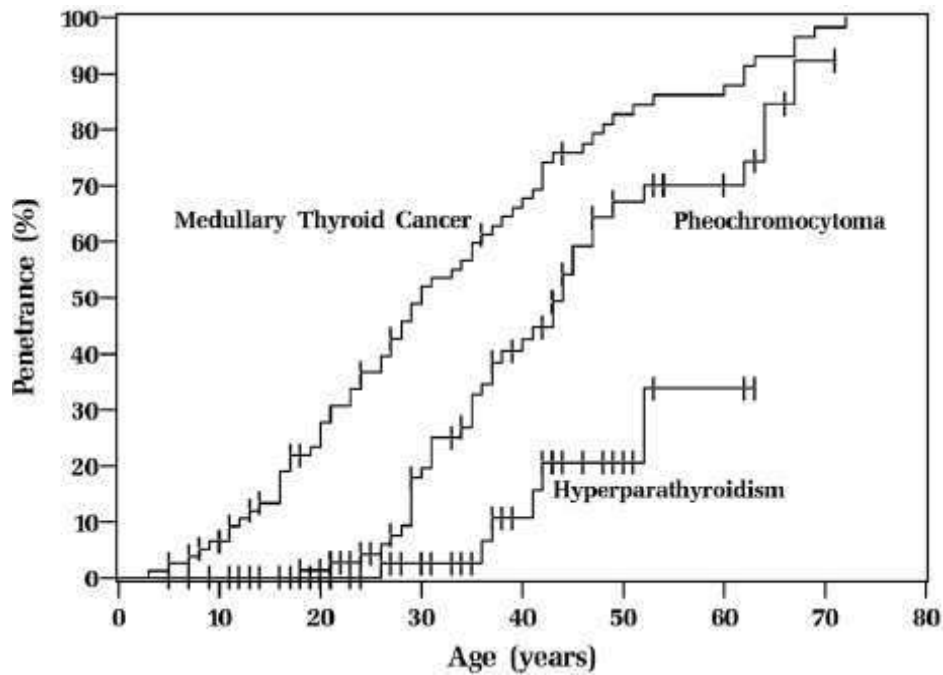


Illustration 48: Pénétrance pour la survenue d'un cancer médullaire de la thyroïde (Medullary Thyroid Cancer), d'un phéochromocytome (Pheochromocytoma) et d'une hyperparathyroïdie (Hyperparathyroidism) chez des patients porteurs de la mutation faux-sens Cys>Trp à hauteur du Codon 634 du gène RET (Cys634Trp ou C634W).

La pénétrance pour le CMT est de 52 % à l'âge de 30 ans, 83 % à l'âge de 50 ans. Pour le phéochromocytome, la pénétrance est de 20 % à l'âge de 30 ans et de 67 % à l'âge de 50 ans. Pour l'HPT, la pénétrance est de 3 % à 30 ans, 21 % à 50 ans.

Pour les patients porteurs d'une mutation dans l'exon 10, c'est-à-dire des codons 609, 611, 618 et 620, des informations concernant la pénétrance des différents symptômes ont pu être déterminées à partir des données internationales du registre fribourgeois (illustration 49).

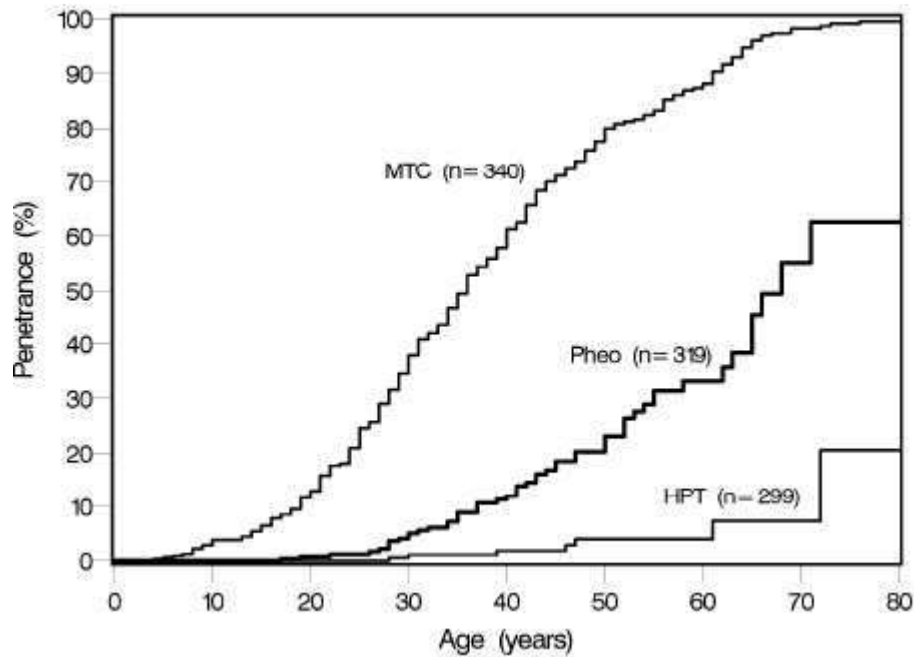


Illustration 49

Pénétrance pour la survenue d'un cancer médullaire de la thyroïde (MTC), d'un phéochromocytome (Pheo) et d'une hyperparathyroïdie (HPT) chez des patients porteurs d'une mutation de RET au niveau de l'exon 10 (codons 609, 611, 618, 620).

Nous avons pu mettre en évidence 22 mutations différentes au sein des 340 porteurs de mutations. Le risque spécifique pour chaque codon n'a pu être individualisé. La prévalence à 50 ans était de 57 % pour le CMT, 23 % pour le phéochromocytome et 4 % pour l'HPT. Des données complémentaires concernant la prévalence des anomalies peuvent être trouvées dans la littérature scientifique.

15. Maladie de Von Hippel-Lindau

Un vade-mecum consacré à la maladie de Von Hippel-Lindau et destiné aux malades et aux médecins a déjà été élaboré en 2010 par notre équipe (Alsmeier et Neumann 2010). C'est pourquoi nous n'aborderons ici la maladie de Von Hippel-Lindau que du point de vue du phéochromocytome. La prise en charge prophylactique est particulièrement efficace dans la maladie de Von Hippel-Lindau car la plupart des anomalies développées au cours de la maladie répondent bien à une prise en charge précoce : traitement par laser pour les angiomes rétiniens, opération neurochirurgicale pour les hémangioblastomes du cervelet, du tronc cérébral et de la moelle épinière, néphrectomie conservatrice pour les cancers du rein, chirurgie endoscopique pour les phéochromocytomes. Les phéochromocytomes développés au cours de la maladie de Von Hippel-Lindau, visibles sur les illustrations 50 et 51, sont exemplaires. Les autres manifestations importantes de la maladie sont rappelées dans l'illustration 52.

En fonction du développement d'un phéochromocytome au cours de l'affection, la maladie de Von Hippel-Lindau est subdivisée en type 1 (majoritairement sans phéochromocytome) et type 2 (majoritairement associé à un phéochromocytome). Une subdivision supplémentaire du type 2 conduit aux types 2A (majoritairement sans cancer du rein), 2B (cancers du rein fréquents) et 2C au sein duquel, les familles arborant une mutation du gène VHL ne développent qu'un phéochromocytome.

Le substratum de la maladie de Von Hippel-Lindau est l'existence d'une mutation du gène VHL. La survenue d'un phéochromocytome est associée à de nombreuses mutations différentes réparties sur tous les exons du gène. Les mutations mises en évidence au sein du Registre International du Phéochromocytome stationné à Fribourg, ainsi que les tumeurs survenues dans les autres tissus sont colligées au paragraphe 23. Le bilan à réaliser chez les patients porteurs d'un phéochromocytome du fait d'une mutation de VHL est détaillé dans le tableau 5.

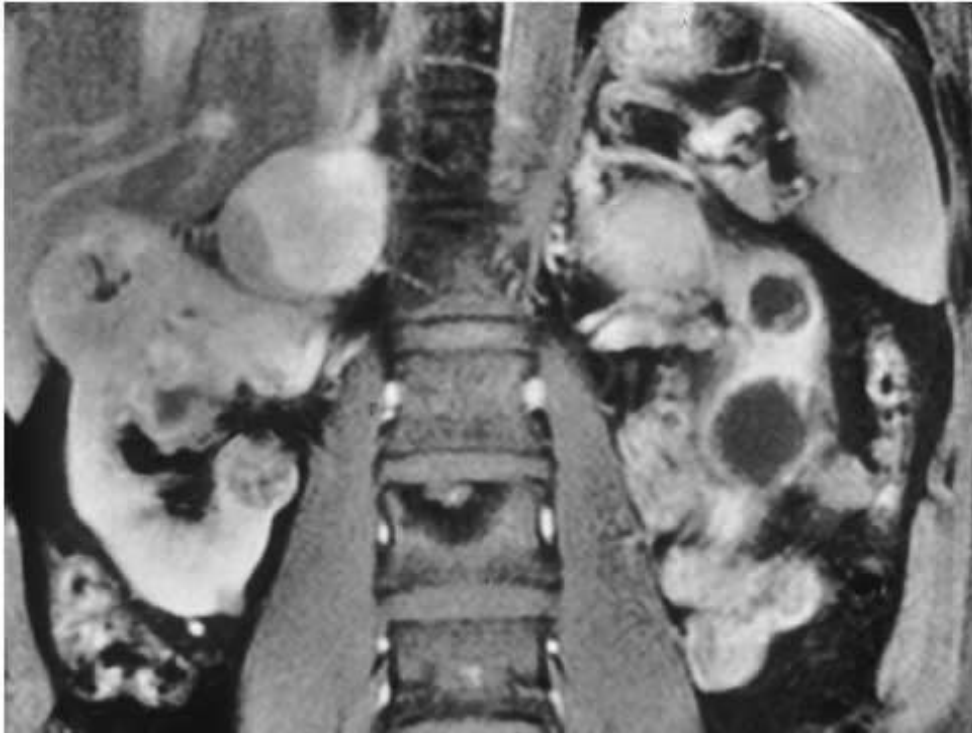


Illustration 50. Maladie de Von Hippel-Lindau chez un patient de 34 ans. IRM en coupe frontale. Mise en évidence simultanée d'un phéochromocytome surrénalien bilatéral et d'un cancer du rein, en partie kystisé, bilatéral.

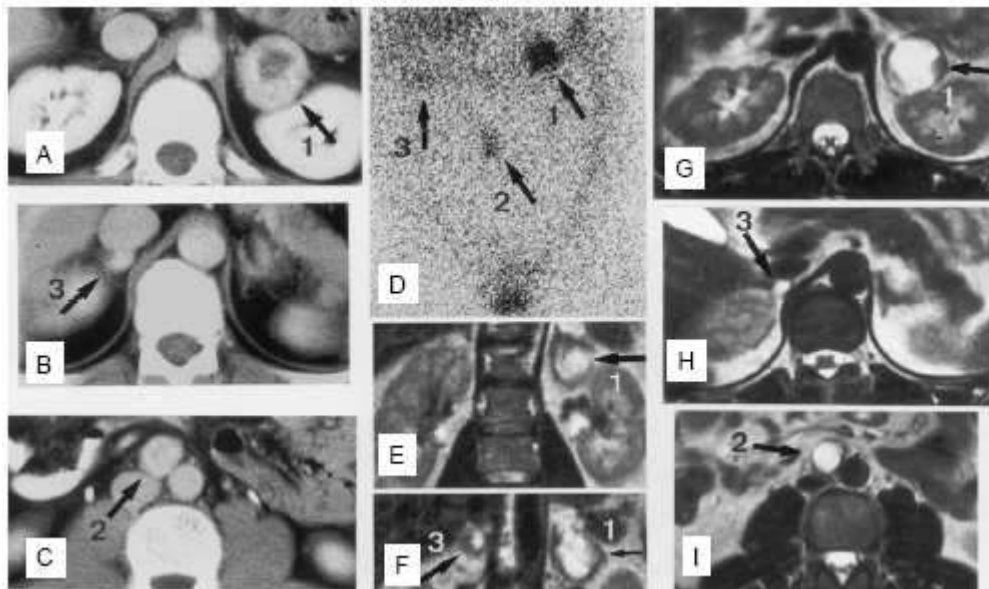


Illustration 51. Patient de 30 ans présentant un phéochromocytome surrénalien bilatéral (1, 3) et un phéochromocytome extra-surrénalien abdominal (2). A-C : scanner. D : scintigraphie à la MIBG (aperçu frontal). E – F : IRM en coupe frontale. G – I : IRM en coupes transversales. Les 3 tumeurs ont été réséquées par voie laparoscopique.

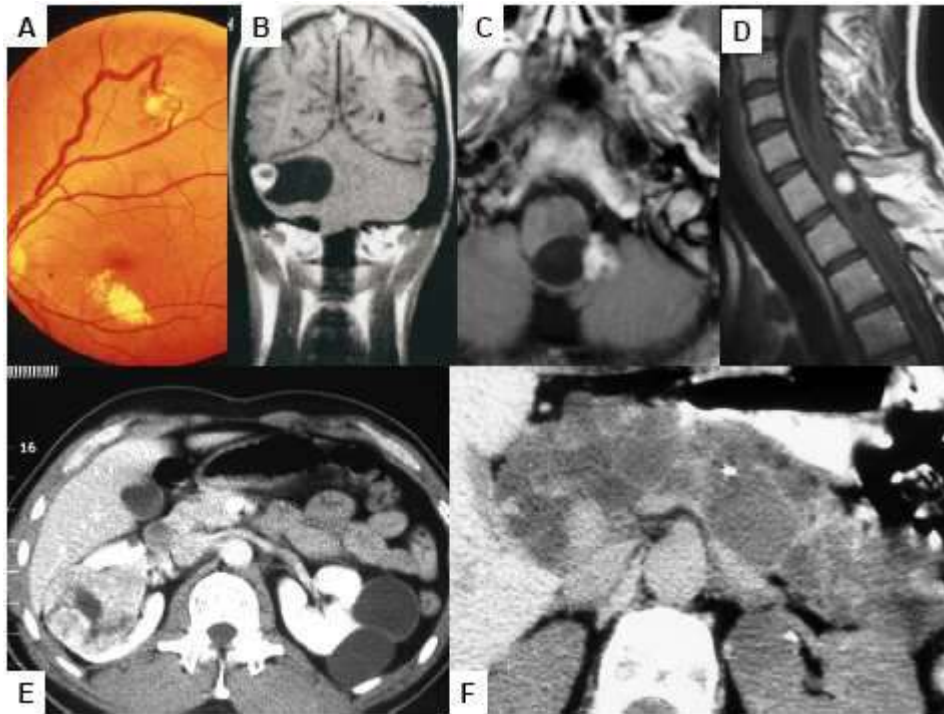


Illustration 52.

Anomalies situées en dehors du système paraganglionnaire au cours de la maladie de Von Hippel-Lindau : Angiome de la rétine (A), Hémangioblastome du système nerveux central : Cervelet (B, IRM en coupe Frontale), Tronc cérébral (C, vue supérieure), moelle épinière, région cervicale, coupe sagittale (D), cancer du rein et kystes rénaux (E), nombreux kystes pancréatiques (F).

Tableau 5 : bilan au cours de la maladie de Von Hippel-Lindau

- Examen du fond de l'œil et angiofluorographie
- IRM cérébrale
- IRM médullaire
- Scanner ou IRM de l'Abdomen Catécholamines et leurs dérivés méthoxylés dans le plasma et les urines de 24 heures

16. Phéochromocytome et neurofibromatose de type 1.

La neurofibromatose de type 1, également appelée maladie de Recklinghausen est caractérisée par des neurofibromes multiples de la peau. C'est une maladie héréditaire associée à un fort taux de mutations spontanées du gène responsable. Ce dernier, appelé NF1 est localisé sur le chromosome 17 (17q11.2). D'autres symptômes caractéristiques sont les taches cutanées café au lait, des macules simulant des taches de rousseurs des creux axillaires (pseudo-éphélides) et des nodosités brunâtres de l'iris appelées nodules de Lisch (illustrations 53 à 55). Se surajoutent diverses variétés de tumeurs bénignes ou malignes à point de départ du système nerveux ou des organes endocrines.

Les patients atteints d'un phéochromocytome au cours de la neurofibromatose de type 1 sont rares. Dans le registre international fribourgeois du phéochromocytome, il n'y en a que 5 % environ. Même dans les séries cliniques de neurofibromatose de type 1, les phéochromocytomes sont rares, présents chez seulement 3 % environ des patients. De ce fait, les comptes rendus colligeant des séries de patients associant NF1 et phéochromocytomes sont rares.

La maladie est liée à des mutations du gène NF1. Ce gène est constitué de 57 exons ce qui en fait l'un des plus grands gènes chez l'homme. De ce fait, son analyse est à la fois chronophage et dispendieuse. Cette difficulté d'analyse est encore amplifiée par l'existence de 36 pseudo-gènes et la nécessité de rechercher quelquefois des anomalies de segments de gène très longs (délétions de grande taille). Le groupe de travail fribourgeois a rédigé 3 publications, en 2006 et 2007, consacrées aux données de génétique moléculaire et cliniques de patients souffrant de NF1, et à l'examen de leurs phéochromocytomes. Les principaux résultats, et les plus importants pour la pratique clinique sont : chez environ 90 % de ces patients, la mutation de NF1 peut être mise en évidence. La mutation mise en évidence ne renseigne toutefois nullement sur le tableau clinique attendu. Par ailleurs, la survenue d'un phéochromocytome n'est pas corrélée avec une mutation particulière du gène NF1. Une mutation de NF1 est mise en évidence uniquement chez les patients présentant des manifestations cutanées compatibles avec la maladie de Recklinghausen. L'ensemble de ces résultats permet de conclure que l'analyse du gène NF1 ne s'impose pas en pratique clinique, compte tenu des stigmates cliniques de la maladie et du coût élevé de l'étude de ce gène.

Dans le contexte de NF1, les phéochromocytomes sont essentiellement surrenaliens. Ils sont bilatéraux dans 20% des observations, malins dans 12 % des cas. Une histoire familiale évocatrice n'est retrouvée que pour 16 % de ces patients.



Illustration 53
Neurofibromatose avec la présence de très nombreux neurofibromes de la peau

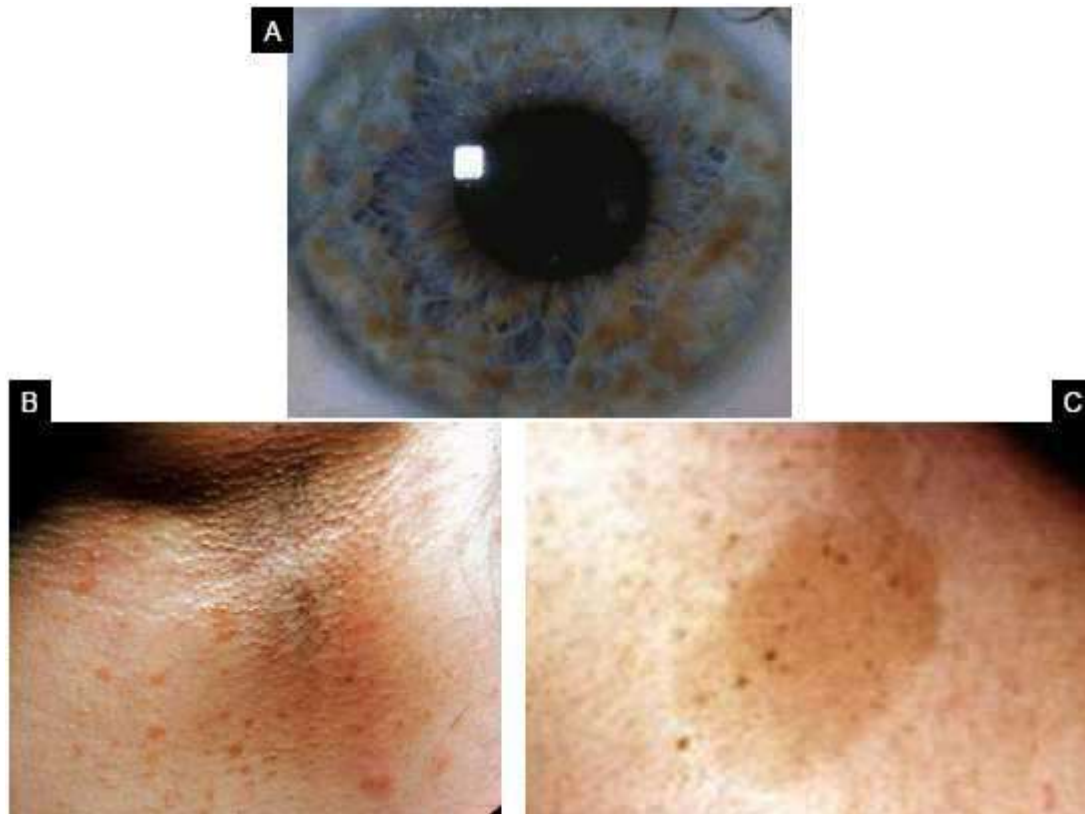


Illustration 54. Neurofibromatose de Recklinghausen. A. Nodules de Lisch iriens. B. pseudo éphélides du creux axillaire. C. Tache café au lait.

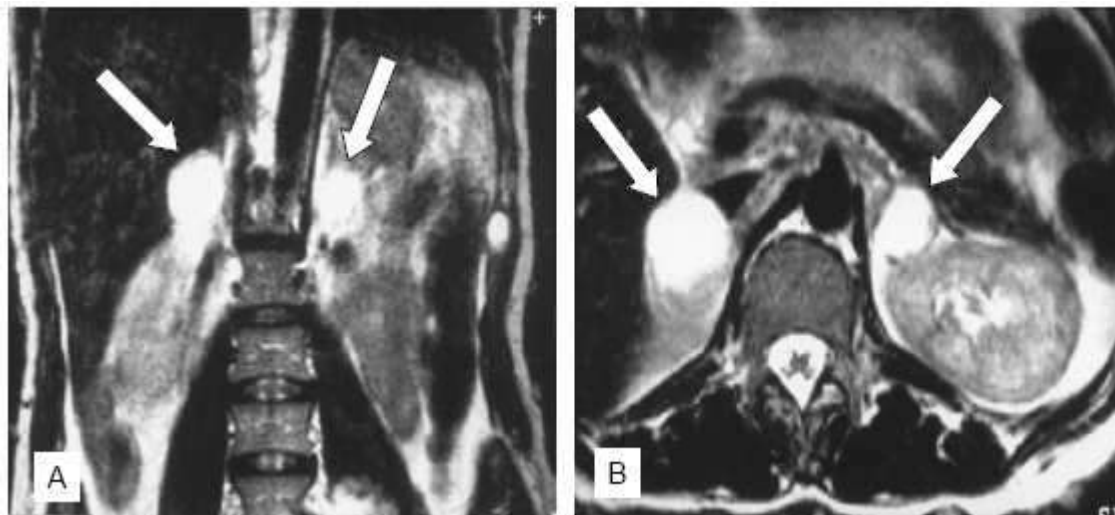


Illustration 55
Phéochromocytome surrénalien bilatéral dans un contexte de neurofibromatose de type 1.
IRM en coupes frontale (A) et transversale (B)

17. Le Syndrome Paragangliome/Phéochromocytome héréditaire (syndrome PGL/PH héréditaire) des types 1 à 4.

Le Syndrome Paragangliome/Phéochromocytome héréditaire (syndrome PGL/PH héréditaire ou encore PHEO/PGL héréditaire) est un ensemble de maladies héréditaires caractérisées par le développement de phéochromocytomes et de tumeurs glomiques. On en distingue 4 types. La numérotation est fonction de la date de leur description, en 2000 (type 1), avant (type 2) ou après (types 3 et 4). La dénomination « syndrome des paragangliomes héréditaires » repose sur le fait, qu'initialement, seuls des patients porteurs de tumeurs glomiques (paragangliomes de la base du crâne et du cou, head and neck paraganglioma) ont été décrits dans les comptes-rendus scientifiques. De nos jours, le rattachement des patients à l'un des 4 types est déterminé par les résultats de l'étude génétique. Les patients atteints d'un syndrome PHEO/PGL héréditaire de type 1 sont porteurs d'une mutation du gène SDHD, de type 2 d'une mutation de SDHAF2, de type 3 d'une mutation du gène SDHC, de type 4 d'une mutation du gène SDHB.

<u>Appellation</u>	<u>Gène</u>	<u>Localisation Chromosomique</u>
syndrome PGL/PH héréditaire de Type 1	SDHD	11q23
syndrome PGL/PH héréditaire de Type 2	SDHAF2(SDH5)	11q13
syndrome PGL/PH héréditaire de Type 3	SDHC	1q21-23
syndrome PGL/PH héréditaire de Type 4	SDHB	1q36
syndrome sans nom, pour l'instant	SDHA	5p15.33
<u>Gène modifié</u>	<u>Maladie</u>	
SDHA	syndrome PGL/PH héréditaire sans nom	
SDHB	syndrome PGL/PH héréditaire de Type 4	
SDHC	syndrome PGL/PH héréditaire de Type 3	
SDHD	syndrome PGL/PH héréditaire de Type 1	
SDHAF2 (SDH5)	syndrome PGL/PH héréditaire de Type 2	

Le Syndrome Phéochromocytome / Paragangliome héréditaire de type 1 (PGL 1)

Les patients atteints d'un syndrome phéochromocytome / paragangliome héréditaire de type 1 (PGL 1) sont porteurs d'une mutation du gène SDHD. Il s'agit soit d'une mutation de l'exon 4, détectée par séquençage, soit de la perte d'un gros fragment, avec délétion d'un ou de plusieurs exons, détectée par QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments). Le PGL 1 est le plus fréquent des syndromes phéochromocytomes / paragangliomes héréditaires. La présentation typique associe chez le même patient plusieurs tumeurs qu'il s'agisse de tumeurs glomiques ou de phéochromocytomes. Il a cependant été décrit des mutations de SDHD chez des patients porteurs d'une tumeur unique. Le Registre Fribourgeois dénombre plus de 100 personnes souffrant de mutation de SDHD et porteuses de tumeurs. L'âge au moment du diagnostic varie entre 5 et 70 ans, pour un âge moyen de 30 ans. Les deux sexes sont atteints de manière équivalente. Des tumeurs glomiques ont été retrouvées chez la quasi-totalité des patients. La plupart des patients avaient une tumeur glomique carotidienne. Environ 1/3 des patients étaient porteurs de tumeurs glomiques multiples. Environ 1/4 des patients étaient porteurs de phéochromocytomes, dont une majorité de phéochromocytomes multiples. La moitié des phéochromocytomes étaient extra-surréniens, intra-abdominaux, et 1/3 étaient intrathoraciques. Des phéochromocytomes malins ou des tumeurs glomiques malignes étaient observés chez moins de 5 % des patients. L'hérédité de PGL 1 a une particularité importante. La prédisposition génétique est transmise de génération en génération chez la moitié des descendants. Cela signifie que l'anomalie est potentiellement transmise à la moitié des enfants d'une personne prédisposée. La maladie n'affecte en fait que des patients qui ont hérité de la prédisposition par leur père (illustration 56). Ce mode de transmission est appelé « parent-of-origin-effect » ou encore (mais de façon incorrecte) « maternal imprinting ». Des exemples de PGL 1 sont donnés dans les illustrations 57 et 58. Un tableau recensant les mutations de SDHD mises en évidence dans le laboratoire de Fribourg est reproduit au paragraphe 23.

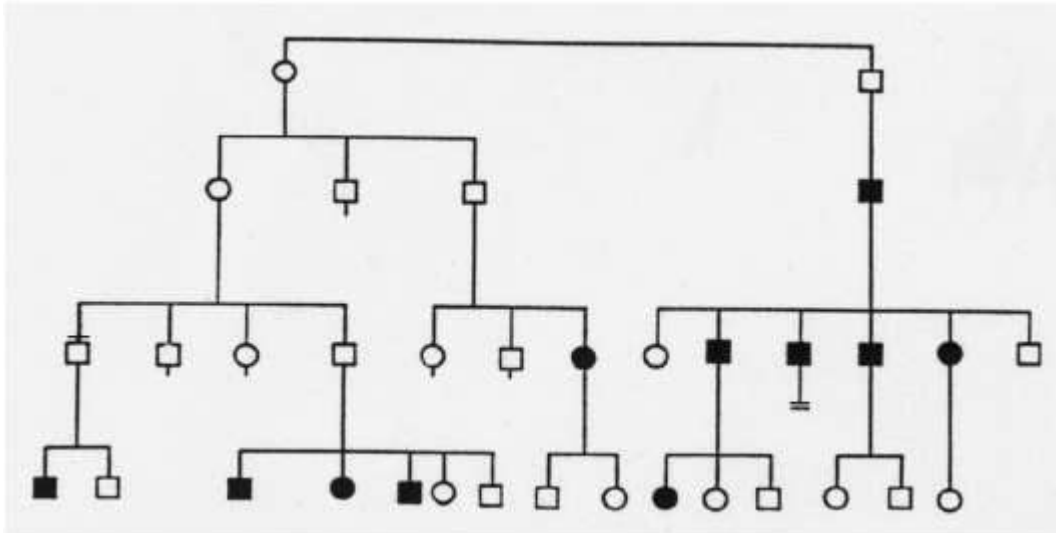


Illustration 56

Arbre généalogique d'une famille porteuse d'une mutation SDHD.

Cercles : femmes, carrés : hommes, en noir : personnes touchées par l'anomalie. Le développement de tumeurs n'est observé que chez les patients dont le gène a été transmis par le père.

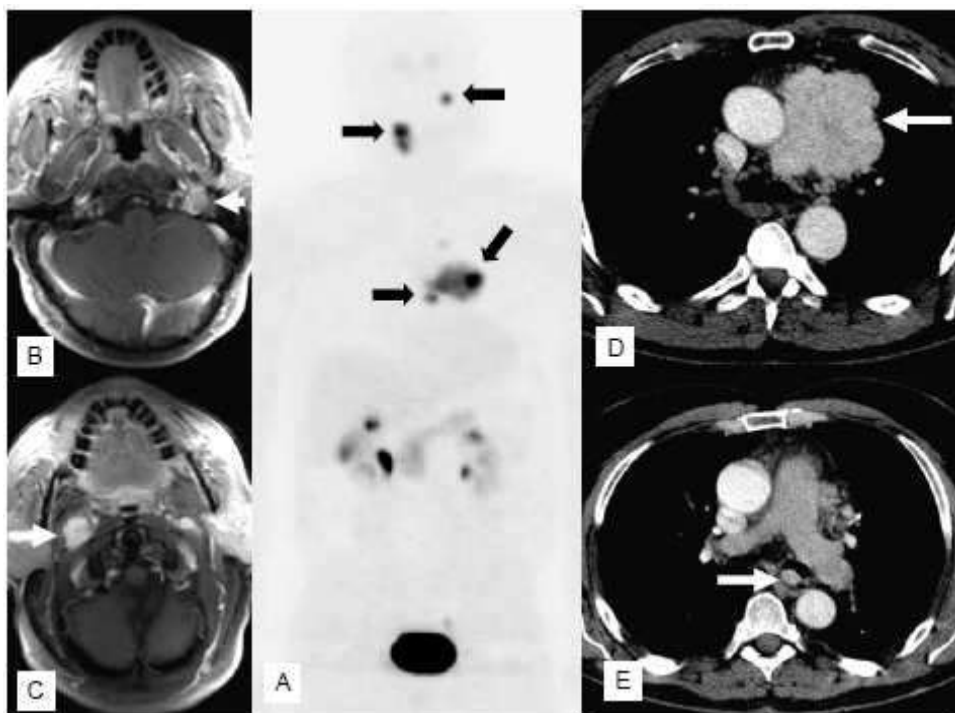


Illustration 57. Patient de 56 ans porteur d'une mutation SDHD. A : 18Fluoro DOPA PET : tumeurs glomiques bilatérales (2 flèches supérieures) associées à 2 phéochromocytomes médiastinaux (flèches inférieures). B et C : tumeurs glomiques correspondant aux flèches supérieures de A. D et E phéochromocytomes thoraciques (phéochromocytomes médiastinaux correspondant aux flèches inférieures de A. A : Vue Frontale. B-E : coupes transversales (IRM [B et C] et scanner [D et E])



Illustration 58

Patient de 36 ans porteur d'une mutation SDHD.

Tumeur du glomus carotidien droit récidivant après une première opération (en haut à gauche et flèche du haut en C). Phéochromocytome gauche (2^{ème} image de gauche). Très petit phéochromocytome thoracique situé entre l'artère pulmonaire et l'aorte (à gauche, sur les 2 images du bas, angioscanner en D, angio IRM en E). En haut à droite : 18Fluoro DOPA PET : on distingue aisément la tumeur glomique carotidienne et la tumeur paracardiaque (2 flèches). En revanche, seul du bruit de fond est visible dans l'abdomen supérieur gauche, sans qu'une tumeur ne soit suspectée.

Le Syndrome Phéochromocytome / Paragangliome héréditaire de type 2 (PGL 2)

Les patients atteints d'un syndrome phéochromocytome / paragangliome héréditaire de type 2 (PGL 2) sont porteurs d'une mutation du gène SDHAF2. A ce jour une seule mutation de ce gène a été mise en évidence. Elle est située à la proximité immédiate de l'exon 4 et est désignée SDHAF2 c.232G>A (p.Gly78Arg).

Tous les patients atteints de PGL 2 étaient atteints exclusivement de tumeurs glomiques. L'âge au moment du diagnostic varie entre 30 et 70 ans, pour un âge moyen de 40 ans environ. Les deux sexes sont atteints de manière équivalente. La transmission est autosomique dominante. La maladie touche ainsi chaque génération et dans les deux sexes.

Le Syndrome Phéochromocytome / Paragangliome héréditaire de type 3 (PGL 3)

Les patients atteints d'un syndrome phéochromocytome / paragangliome héréditaire de type 3 (PGL 3) sont porteurs d'une mutation du gène SDHC (illustration 59). Il s'agit soit d'une mutation de l'exon 6, détectée par séquençage, soit de la perte d'un gros fragment, avec délétion d'un ou de plusieurs exons, détectée par QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments). Le PGL 3 est rare. Le PGL 3 est caractérisé par la survenue de tumeurs glomiques. Dans le registre international fribourgeois, plus de 30 patients ont été répertoriés. Presque toutes ces personnes avaient une tumeur glomique. Très peu de patients avaient des antécédents familiaux évocateurs. L'âge au moment du diagnostic varie entre 30 et 70 ans, pour un âge moyen de 40 ans environ. De ce fait, les patients porteurs de tumeurs glomiques dans un contexte de mutation de SDHC ne peuvent être distingués des patients porteurs de tumeurs glomiques sans mise en évidence de mutation (tumeurs sporadiques).

Après avoir longtemps supposé que la mutation de SDHC ne prédisposait pas à la survenue d'un phéochromocytome, on a décrit plusieurs observations de phéochromocytomes associés à cette mutation. Ces patients avaient soit un phéochromocytome surrénalien, soit un phéochromocytome extra-surrénalien de l'abdomen ou thoracique. Ces observations sont toutefois très rares.

La transmission de PGL 3 est autosomique dominante. La maladie touche ainsi chaque génération et dans les deux sexes. La prévalence de la maladie est faible, ce qui explique que l'histoire de la maladie familiale soit généralement pauvre.

Un exemple de PGL 3 est donné dans l'illustration 59. Un tableau recensant les mutations de SDHC mises en évidence dans le laboratoire de Fribourg est reproduit au paragraphe 23.

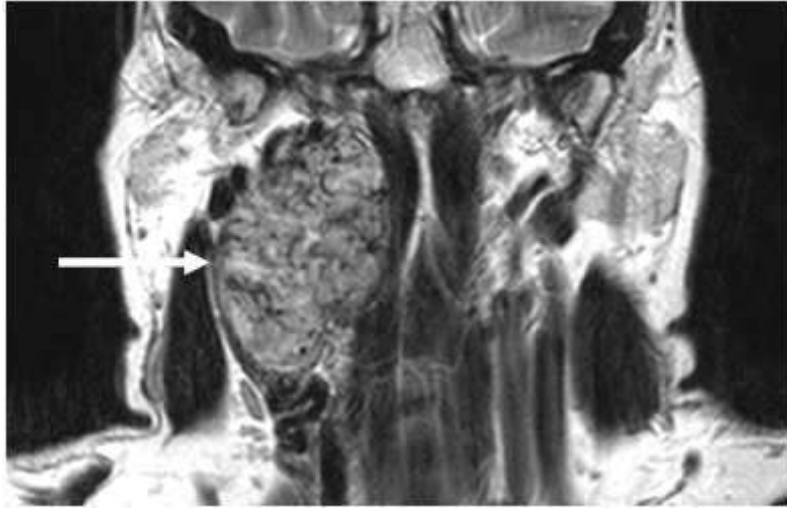


Illustration 59

Patient de 37 ans porteur d'une mutation SDHC. Tumeur du glomus carotidien droit. Aspect après une opération (cure incomplète) et une radiothérapie (sans effet).

Le Syndrome Phéochromocytome / Paragangliome héréditaire de type 4 (PGL 4)

Les patients atteints d'un syndrome phéochromocytome / paragangliome héréditaire de type 4 (PGL 4) sont porteurs d'une mutation du gène SDHB (illustration 60 - 62). Il s'agit soit d'une mutation de l'un des 8 exons, détectée par séquençage, soit de la perte d'un gros fragment, avec délétion d'un ou de plusieurs exons, détectée par QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments). Après le PGL 1, le PGL 4 est le deuxième syndrome phéochromocytome / paragangliome héréditaire le plus fréquent.

Habituellement les patients atteints de PGL 4 développent des phéochromocytomes extra-surréaliens ou des tumeurs glomiques. Souvent les patients n'ont qu'une seule tumeur. Seulement 2/3 des patients PGL 4 sont porteurs d'un phéochromocytome ou d'une tumeur glomique. Le tiers restant correspond à des apparentés, porteurs de la mutation, mais indemnes de toute tumeur. L'âge au moment du diagnostic varie de 15 à 70 ans, pour un âge moyen de 40 ans environ. Les deux sexes sont atteints de manière équivalente.

Des tumeurs glomiques sont détectées chez environ 1/3 des patients; la moitié touche le glomus carotidien. Elles sont rarement multiples.

La moitié des patients développe un phéochromocytome, dont seulement un tiers est localisé dans la surrénale et 2/3 sont des phéochromocytomes extra-surréaliens abdominaux. Environ 10% des patients affectés d'un phéochromocytome ont des phéochromocytomes multiples, 10 % ont une localisation thoracique. Près d'un tiers des phéochromocytomes ou des tumeurs glomiques sont malins.

Quelques patients ont développé un cancer du rein dans le contexte du PGL 4. Cela ne concerne toutefois qu'un petit nombre de familles. Lors de la réalisation d'une IRM abdominale une étude minutieuse de la structure rénale doit être de règle. La transmission de PGL 4 est autosomique dominante. La maladie touche ainsi chaque génération et dans les deux sexes. La pénétrance de la maladie est faible, ce qui explique que l'histoire de la maladie familiale est généralement pauvre. Des exemples de PGL 4 sont donnés dans les illustrations 60 et 62. Un tableau recensant les mutations de SDHB mises en évidence dans le laboratoire de Fribourg est reproduit au paragraphe 23.



Illustration 60

Patient de 18 ans porteur d'une mutation SDHB et d'un phéochromocytome de la vessie. 5 ans de troubles circulatoires, notamment au moment de la miction. La tumeur est trouvée de façon fortuite lors des investigations urologiques menées en raison de l'hypertension artérielle. Ablation complète de la tumeur par voie endoscopique, sans ouverture de la vessie.

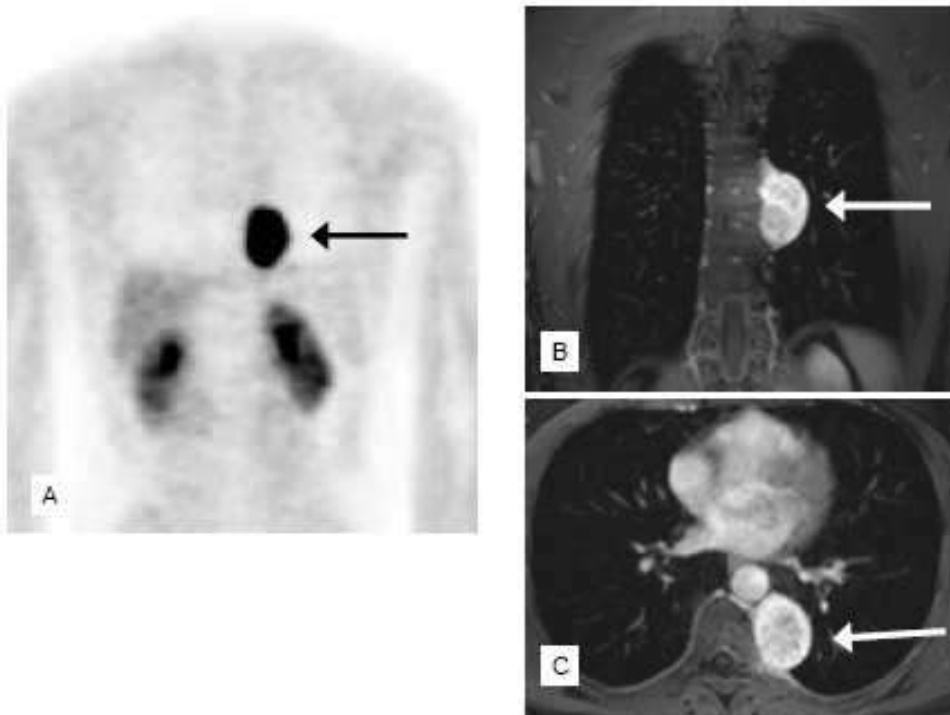


Illustration 61. Patient de 45 ans porteur d'une mutation SDHB et d'un phéochromocytome thoracique. Mise en évidence par 18-Fluoro DOPA PET (A) et IRM selon 2 plans (B et C). La tumeur est marquée par la prise du produit de contraste. Succès de la résection endoscopique.

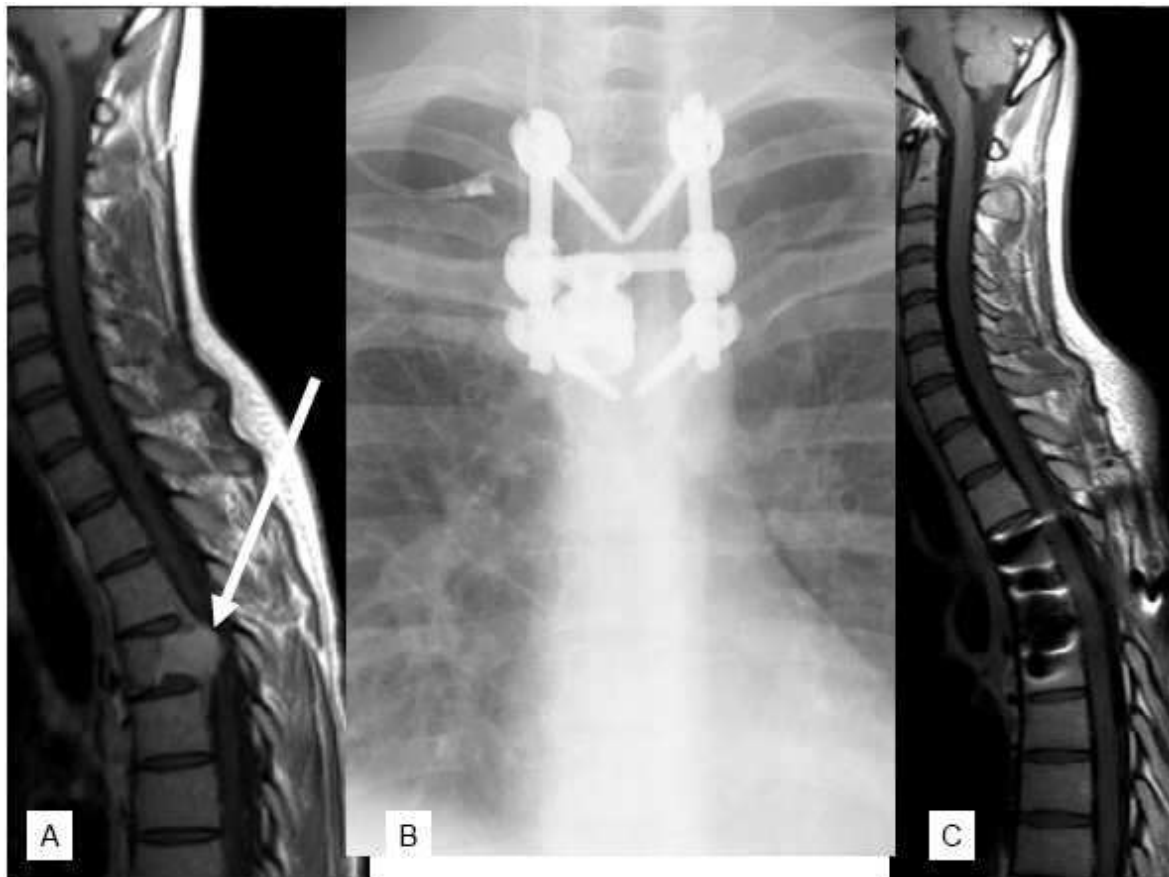


Illustration 62

Patiente de 28 ans porteuse d'une mutation SDHB et d'un phéochromocytome malin. L'image de gauche met en évidence une métastase osseuse d'un corps vertébral (flèche). Le corps vertébral a été réséqué et remplacé par une prothèse en titane (images du milieu et de droite), sans conséquence neurologique ni réduction de taille du corps vertébral.

Une étude de pénétrance liée à l'âge a été réalisée récemment sur les patients présentant des mutations SDHD/SDHB répertoriées à Fribourg. Les résultats sont présentés dans les illustrations 63A-C. Il existe des différences entre les tumeurs de la tête et cou/thoraciques/abdominales (63A). Une différence saisissante est présente au niveau de la pénétrance quand on compare les patients porteurs d'une mutation SDHB ayant des tumeurs sécrétantes aux membres de la famille (63B). Ceci n'est pas le cas des porteurs d'une mutation SDHD (63C).

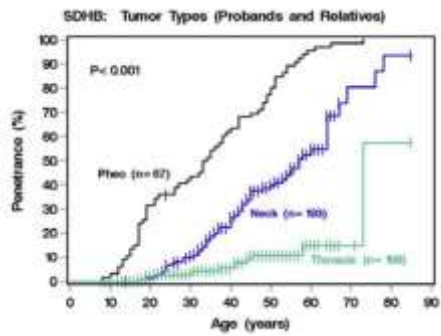


Illustration 63A

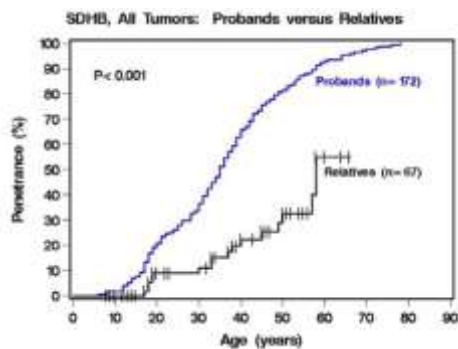


Illustration 63B

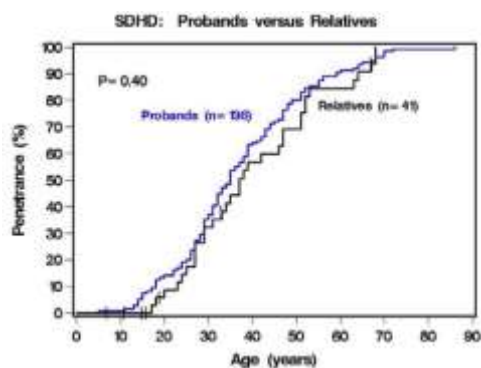


Illustration 63C

Illustration 63 A-C: étude de pénétrance liée à l'âge pour les patients porteurs d'une mutation SDHB ou SDHD

A: Calcul du risque pour phéochromocytomes surrénaliens, paragangliomes de la tête et du cou et paragangliomes extrasurrénaliens abdominaux et thoraciques chez les patients porteurs d'une mutation SDHB.

B: Estimation du risque pour les patients probands (premiers diagnostiqués dans une famille) SDHB symptomatiques et les autres membres porteurs de la mutation.

C: Estimation du risque pour les patients probands (premiers diagnostiqués dans une famille) SDHD symptomatiques et les autres membres porteurs de la mutation.

Prise en charge des patients atteints de PGL 1 ou de PGL 4

Tous les porteurs de mutation (à l'exception des descendants de patientes mutées pour SDHD) doivent bénéficier d'un examen soigneux. La prise en charge cherche à mettre en évidence un phéochromocytome ou un paragangliome quelle que soit sa situation, c'est-à-dire au niveau cervical et de la base du crâne, dans la cage thoracique, l'abdomen et le bassin. Les investigations standard comportent :

Tableau 6 : Bilan effectué chez les patients porteurs d'un PGL 1 ou d'un PGL 4

- une IRM de la base du crâne et du cou
- une IRM du thorax
- une IRM abdominale et pelvienne
- le dosage des catécholamines ou des métanéphrines plasmatiques ou urinaires de 24 heures

Ce programme standard peut subir des modifications en fonction des points de vue :

Une imagerie scintigraphique par ^{123}I -MIBG , 18-F-DOPA ou Octréoscan peut remplacer l'IRM avec une sensibilité moindre,

Une scintigraphie peut être couplée à l'IRM ou à un scanner, par exemple au cours d'un examen appelé 18-F DOPA PET CT.

En Allemagne, comme les caisses d'assurance maladie ne remboursent qu'une exploration d'imagerie par région du corps par jour , l'exploration IRM complète nécessitera 3 jours, tandis que la réalisation d'un 18-F DOPA PET CT permettra une exploration corporelle totale en 1 seule journée.

Pour les porteurs d'une mutation SDHC, les recommandations sont d'effectuer une fois une imagerie thoraco-abdominale. Par la suite, il est possible de se focaliser sur la tête et le cou puisque ces patients développent presque exclusivement des paragangliomes dans cette localisation.

Surveillance des patients PGL 1 et PGL 4

Les patients porteurs d'une mutation du gène SDHB ou SDHD découverte après chirurgie doivent bénéficier du bilan qui aurait dû être proposé avant l'intervention (tableau 6). Il est très important que ces patients bénéficient d'une surveillance régulière. Le calendrier précis de ce suivi varie cependant d'un centre spécialisé à l'autre au niveau international. Il paraît néanmoins raisonnable :

- chez les patients PGL 1 de procéder à une surveillance annuelle suivant les modalités susmentionnées. En l'absence d'anomalies dans un territoire de l'organisme, la surveillance peut être espacée dans cette zone. En l'absence de toute anomalie, la périodicité de la surveillance peut être élargie à trois ans.

- chez les patients PGL 4, compte tenu de la possibilité de développer un phéochromocytome malin, il est impensable d'envisager une surveillance supra-annuelle, même si beaucoup de patients ne développent pas de nouvelle tumeur pendant des années. Étonnamment, il n'est pas rare d'observer des apparentés, porteurs d'une mutation de SDHB décelée lors du dépistage familial de l'anomalie, indemnes de toute tumeur, même à un âge quelquefois avancé. Pour de telles personnes, une surveillance tous les trois ans paraît suffisante.

Prise en charge et surveillance des patients PGL 2 et PGL 3

Les patients PGL 2 et PGL 3 sont rares. L'expérience fait par conséquent défaut pour pouvoir prôner des modalités précises de prise en charge et de surveillance. C'est encore plus vrai pour PGL 2.

Chez les patients PGL 3, après mise en évidence d'une mutation de SDHC, il est raisonnable de proposer une exploration complète du système nerveux autonome par des examens radiographiques ou une imagerie combinée scintigraphique et radiologique. Le syndrome PGL 3 est très rarement associé au développement de tumeurs multiples ou malignes. De ce fait, une surveillance tous les trois ans semble suffisante.

La connaissance des syndromes phéochromocytomes/paragangliomes héréditaires est récente, basée sur des travaux scientifiques et des données dépassant de très peu les 10 ans. Des publications à venir serviront à apporter les renseignements nouveaux susceptibles d'entraîner des modifications dans la prise en charge et la surveillance de ces maladies.

18. Situations particulières

Phéochromocytome au cours de la grossesse.

La survenue d'un phéochromocytome au cours d'une grossesse est certes très rare, mais conduit à une situation périlleuse. Dans la littérature scientifique et dans le registre international américano-européen fribourgeois de telles observations sont colligées. Le pronostic vital peut être mis en jeu. Nous n'avons cependant pas connaissance d'observation de ce type récente, ayant été prise en charge selon les modalités « modernes » décrites précédemment. L'illustration 62 montre certes une patiente enceinte mais dont le phéochromocytome, de localisation thoracique, ne risque pas d'être comprimé ou repoussé par un utérus gravide situé bien à distance, ce qui évite les à coups hypertensifs.

Une autre observation rapportée en 1979 a eu une issue plus dramatique. Une jeune femme de 22 ans se plaignait depuis 6 mois de manifestations sévères. Elle décrivait notamment de violentes céphalées, bien différentes de ses migraines habituelles, qu'elle connaissait bien. Elle signalait de surcroît des crises sudorales profuses. La pression artérielle était considérablement augmentée, avec des mesures pouvant atteindre 280/120 mm Hg. Au 9^{ème} mois de grossesse une intervention lourde permettait dans le même temps opératoire de procéder à une césarienne et à l'ablation d'un phéochromocytome. La mère et l'enfant ont tous deux bien récupéré des suites opératoires. Une analyse génétique a permis, quelques années plus tard, de rattacher ce phéochromocytome à une maladie de Von Hippel-Lindau.

Comme souvent pour un phéochromocytome, la reconnaissance des symptômes et la bonne analyse de leur signification sont déterminants. La chirurgie du phéochromocytome au cours de la grossesse a toujours été délicate. Les progrès de l'anesthésie et de la chirurgie endoscopique atténuent les risques pour la mère et pour l'enfant sans toutefois les supprimer.

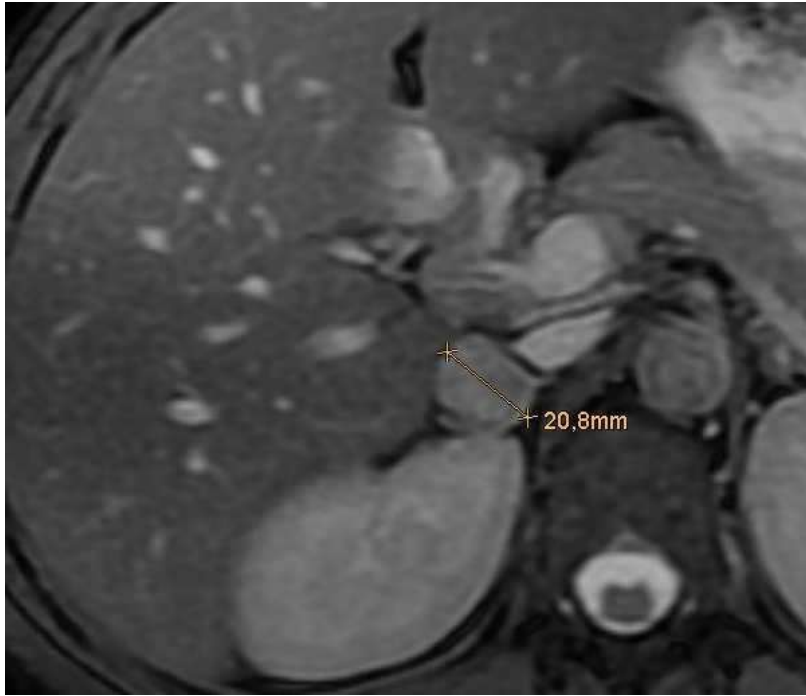


Illustration 62

Patiente porteuse d'un phéochromocytome de la surrenale droite (2 x 2,5 cm). IRM 10 jours après césarienne à 38 semaines de grossesse, tumeur silencieuse tout au long de la grossesse.

Phéochromocytome chez l'enfant et l'adolescent

La survenue d'un phéochromocytome chez l'enfant ou l'adolescent incite à se poser tout particulièrement la question de l'étiologie. Comme nous l'avons déjà mentionné précédemment pour les syndromes associés à un phéochromocytome, la survenue d'un phéochromocytome, très tôt dans l'existence, peut déjà être l'expression d'un tel syndrome. L'âge de survenue est en effet significativement plus jeune que pour les phéochromocytomes sporadiques. L'analyse des données du registre international fribourgeois montre qu'un phéochromocytome, chez l'enfant (4 – 10 ans), survient dans le contexte d'un syndrome de prédisposition dans plus de 90 % des cas, et chez l'adolescent (11 – 18 ans) dans 70 % des cas. Dans ce groupe d'âge, la survenue d'un phéochromocytome permet donc la mise en évidence d'une mutation dans l'immense majorité des cas. La mutation la plus fréquente est celle du gène VHL.

19. Nouveaux gènes candidats dans les phéochromocytomes héréditaires.

En présence d'un phéochromocytome ou d'une tumeur glomique chez plusieurs apparentés, il faut évoquer l'existence d'une mutation génique prédisposante chez l'ensemble des personnes atteintes. Il arrive malgré tout, que, chez de tels patients, l'analyse génique ne parvienne pas à identifier une telle mutation. Il est très vraisemblable que de telles mutations existent également chez des patients porteurs de tumeurs multiples ou ayant développé une tumeur très jeune (c'est-à-dire avant 20 ans). Chez ces patients, dans un nombre restreint de cas, l'analyse génique n'a pas réussi à identifier de mutation sans exclure formellement leur existence. Elle n'a tout simplement pas encore été identifiée à ce jour.

Gène TMEM127

Des mutations du gène TMEM127 ont été récemment décrites chez des patients porteurs de paragangliomes, principalement des tumeurs surrenaliennes. Cependant, quelques tumeurs extrasurrenaliennes ont été rapportées.

Gène MAX

Les quelques patients porteurs de mutation du gène MAX rapportés jusqu'à présent ont développé des tumeurs surrenaliennes uniquement.

Gène SDHA

Les cas rapportés restent jusqu'à présent peu nombreux.

On attend les données de séries plus nombreuses...

20. L'appellation des mutations

20.1 Bases génétiques

La génétique moléculaire a pour objectifs de trouver des anomalies du matériel héréditaire (patrimoine génétique) qui sont à l'origine de maladies. Dans cette démarche, des gènes candidats bien définis sont analysés à la recherche de mutations. Avec la mise en évidence d'une mutation, la question de l'origine de la maladie tumorale chez un patient est résolue. Une perspective majeure est de proposer une prise en charge prophylactique, aux porteurs d'une telle mutation, indemnes de tout symptôme. On parle alors de diagnostic présymptomatique. La surveillance sera dirigée en fonction de la nature de la mutation. Le patient doit être informé sur les risques que lui fait encourir la mutation dont il est porteur. Le contenu complexe de cette information, du spectre des risques encourus, doit être prodigué lors d'une consultation spécialisée de conseil génétique. Le patient doit ensuite retourner chez le médecin référent qui le prend en charge. Ce dernier lui répète les risques encourus et lui explique la surveillance à mettre en œuvre et met en place les examens complémentaires.

Pour comprendre ce qu'est une hérédité défectueuse, il peut être utile de disposer de quelques connaissances de base. Les informations qui suivent apportent les renseignements utiles pour la compréhension des conséquences cliniques des mutations.

20.2 Les Chromosomes

Les gènes sont localisés, dans l'espèce humaine, sur 46 chromosomes. Il existe 22 paires soit 44 autosomes, et 2 chromosomes sexuels. Ils sont numérotés en fonction de leur taille. Le plus grand est le chromosome 1. Les chromosomes sexuels sont appelés X (féminin) et Y (masculin). Les femmes sont porteuses de 2 chromosomes X et les hommes d'un chromosome X et d'un chromosome Y en guise de 23^{ème} paire chromosomique. Les chromosomes sont constitués du centromère, d'un bras court (p) et d'un bras long (q).

Une coloration par le Giemsa fait apparaître des bandes, sur les chromosomes. Ces bandes sont numérotées à partir de la partie centrale, appelée centromère. Quelques unes des bandes

sont elles-mêmes subdivisées en sous-bandes. Les sous-bandes sont également numérotées. Cela permet une localisation précise sur les chromosomes. Par exemple, le gène de la SDHD est situé en 11q2 .3, ce qui signifie, qu'il est porté par le bras long du chromosome 11, à hauteur de la bande 2 et de la sous-bande 3.

La structure des chromosomes n'est pas reconnaissable avec un microscope optique. Les chromosomes sont constitués d'une molécule d'ADN double brin. Les 2 brins, qui sont unis par des résidus phosphates et sucrés, forment une double hélice, en forme de spirale. Chaque brin est constitué d'acide désoxyribonucléique (ADN = DNA pour desoxiribonucleic acid des anglo-saxons). Les bases (nucléotides) qui le constituent sont la guanine G, l'adénine A, la thymine T et la cytosine C.

20.3 l'ADN (DNA) et les acides aminés

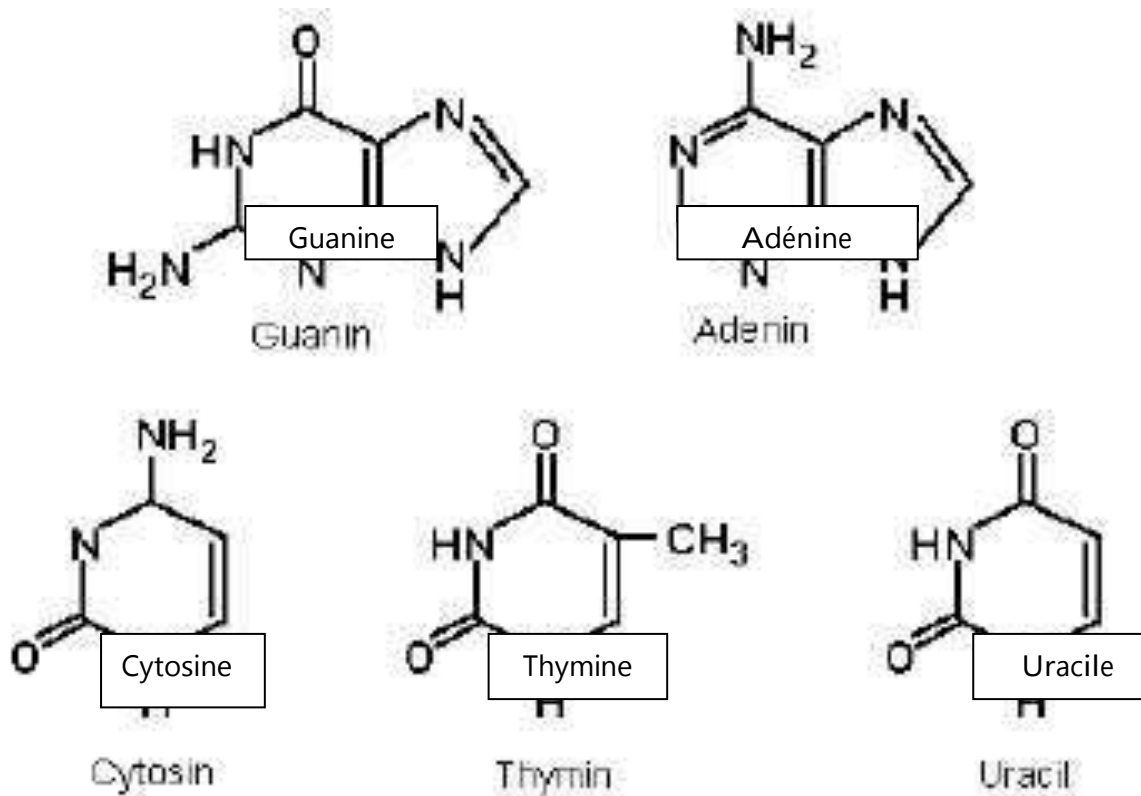
Les éléments constitutifs de l'ADN sont les 4 bases qui sont portées par un squelette constitué de résidus phosphates et sucrés. L'association d'une base, d'un sucre et d'un résidu phosphate constitue un nucléotide. L'ADN est ainsi caractérisé et défini par la succession séquentielle des 4 bases. Les 4 bases sont la guanine, l'adénine, la thymine et la cytosine, abrégées G, A, T et C (illustration 65). Un gène est constitué d'ADN qui code la synthèse d'une protéine spécifique. Les gènes sont donc constitués de séquences d'ADN. La séquence (ordre de succession) des bases (avec leur nature, leur nombre et leur place sur le brin) est déterminante pour la nature et la taille de la protéine synthétisée. Cette protéine est elle-même constituée éléments constitutifs appelés acides aminés qui sont incorporés dans la protéine suivant un codage très précis dépendant de la nature et de la séquence des bases. Il existe 20 acides aminés. Leur formule chimique est développée dans l'illustration 66. Des abréviations sont utilisées pour les acides aminés, soit sous forme de trois lettres, soit sous forme d'une seule lettre majuscule (tableau 7).

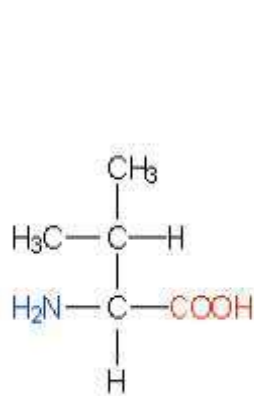
Tableau 7 : abréviations des 20 acides aminés constituant les protéines. Ac. = acide

Acide Amine	abréviation à 3 lettres	à abréviation à 1 lettre	Acide Amine	abréviation à 3 lettres	à abréviation à 1 lettre
1. Alanine	Ala	A	11. Leucine	Leu	L
2. Arginine	Arg	R	12. Lysine	Lys	K
3. Ac. aspartique	Asp	D	13. Méthionine	Met	M
4. Asparagine	Asn	N	14. Phénylalanine	Phe	F
5. Cystéine	Cys	C	15. Proline	Pro	P
6. Glutamine	Glu	E	16. Sérine	Ser	S
7. Ac. glutamique	Gln	Q	17. Thréonine	Thr	T
8. Glycine	Gly	G	18. Tryptophane	Trp	W
9. Isoleucine	Ile	I	19. Tyrosine	Tyr	Y
10. Histidine	His	H	20. Valine	Val	V

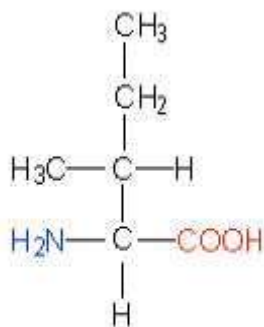
Illustration 65. Les Bases de l'ADN : Adénine (A), Cytosine (C), Guanine (G) et Thymine

Dans l'ARN, la thymine (T) est remplacée par l'Uracile (U).

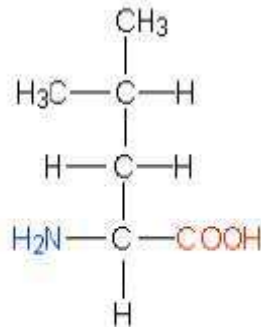




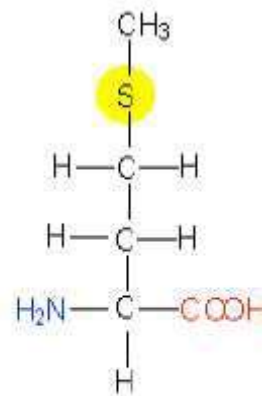
Valin
(Val; V)



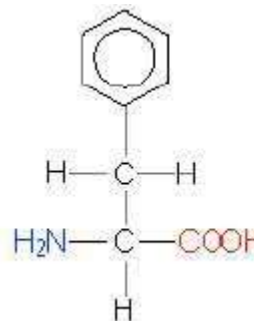
Isoleucin
(Ile; I)



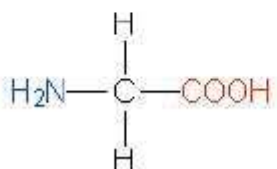
Leucin
(Leu; L)



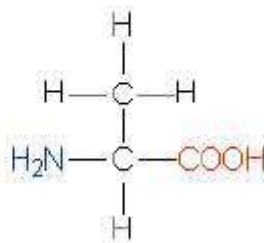
Methionin
(Met; M)



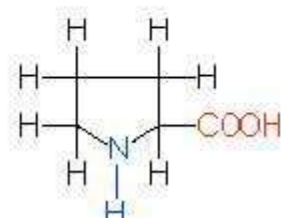
Phénylalanine



Glycine



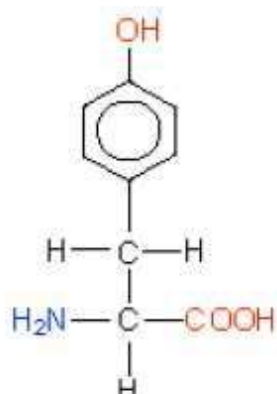
Alanine



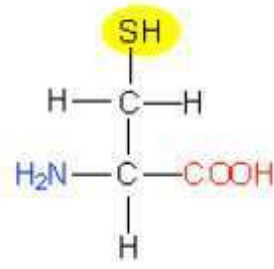
Proline



Tryptophan
(Trp; W)



Tyrosin
(Tyr; Y)



Cystein
(Cys; C)

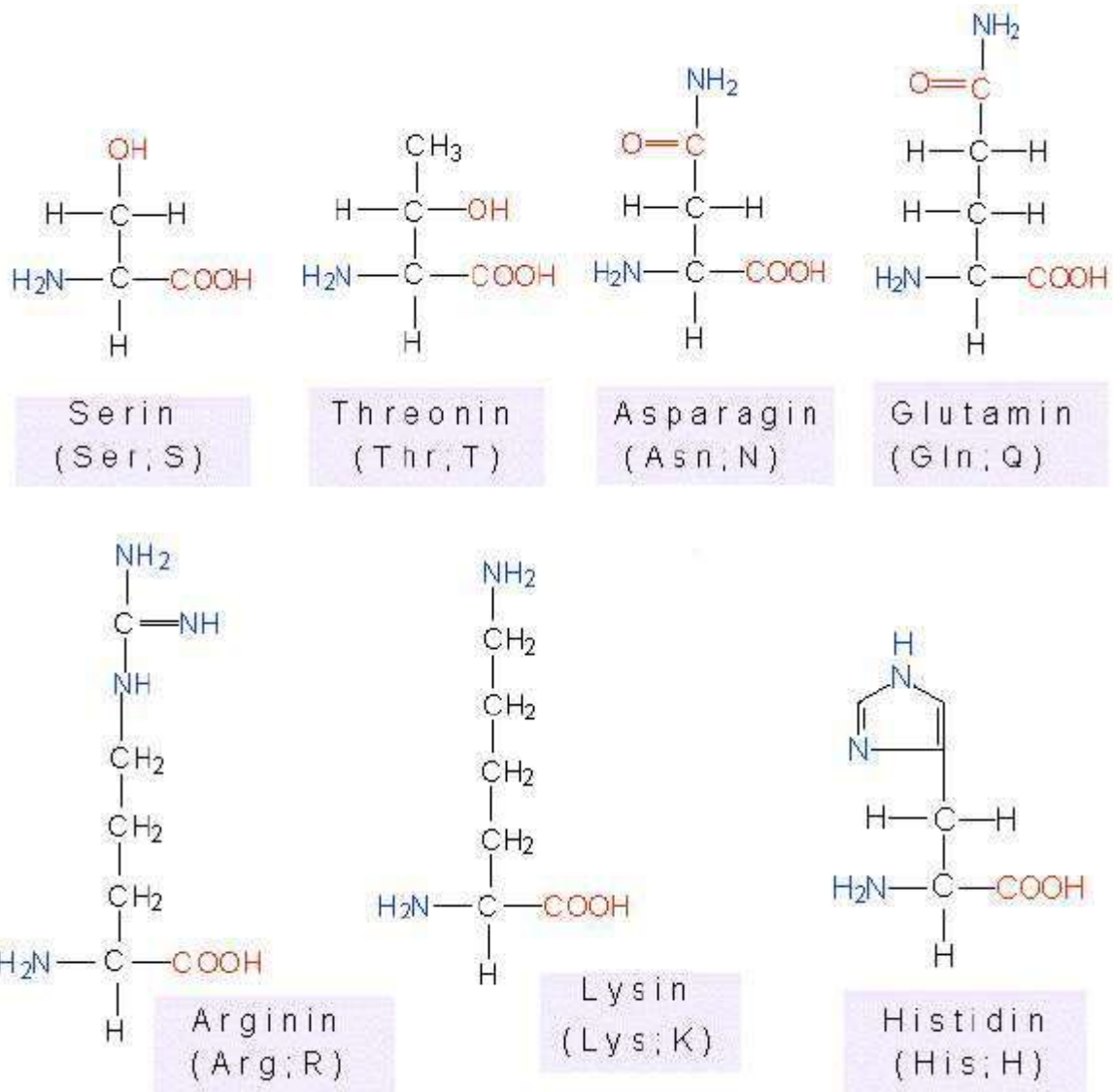


Illustration 66. Structure chimique des acides aminés.

20.4. Le Code génétique

Le code génétique est le fondement de la génétique humaine moderne, et, par delà, de beaucoup de questions importantes en biologie et en médecine. Une modification dans le code génétique conduit à la synthèse de protéines anormales. Les modifications les plus insignifiantes peuvent de ce fait avoir des conséquences majeures.

Le code génétique est défini par la succession des bases de l'ADN. Une succession de 3 bases, par exemple ATC ou TCC ou GGG définit, un acide aminé (amino acid ou aa). A partir des 4

bases A, T, C et G, il est mathématiquement possible de constituer 64 combinaisons différentes de 3 bases, des triplets appelés codons quand ils sont codants pour un aa. De ce fait, il y a beaucoup plus de codons que les 20 aa pour lesquels ils codent. Le code génétique comporte également les informations pour le début et la fin de la protéine. Le début est toujours représenté par l'aa méthionine, dont le code est ATG. La fin est définie par ce qu'on appelle un codon stop. Il peut s'agir soit de TGA, soit de TAA ou encore de TAG qui sont affublés des noms, opale, ocre et ambre. Il reste 60 triplets différents disponibles pour les 19 aa restants. Certains aa sont codés par plusieurs triplets (= codons) différents. Tournés différemment, un à 6 triplets (codons) codent à chaque fois pour l'un des aa. Le fait que certains aa soient codés par plusieurs codons différents est appelé dégénérescence du code génétique.

20.5. DNA, RNA, Exons, Introns, Promoteur

L'ADN génomique est l'ADN que l'on retrouve dans chaque cellule de l'organisme au niveau du noyau. Les globules blancs du sang circulant, qui sont également appelés leucocytes et qui possèdent un noyau, sont donc pourvus d'ADN génomique. Comme les examens génétiques requièrent de l'ADN génomique, il est possible d'en disposer à partir d'une simple prise de sang.

Pour que la synthèse des protéines puisse avoir lieu, il faut que les informations soient transférées depuis le noyau à d'autres structures cellulaires. Cette transmission se fait par l'intermédiaire des ARN messagers, copies légèrement modifiées des gènes portés par l'ADN génomique. Ces copies utilisent la base appelée uracile, abrégée U, à la place de la thymine. La chaîne d'information ainsi élaborée n'est plus portée par l'ADN (acide désoxyribonucléique), mais l'ARN (acide ribonucléique, ribonucleic acid des anglo-saxons ou RNA). Cet ARN qui véhicule l'information depuis le noyau est appelé messenger (noté ARNm, ou mRNA pour les anglo-saxons pour messenger RNA). Le gène de départ (ADN) est donc transcrit en ARN qui va lui-même être traduit, permettant ainsi la synthèse d'une protéine. C'est pour cela, que, pour le code génétique, la plupart du temps, au lieu d'indiquer la thymine (T), de l'ADN, il est généralement noté l'uracile (U) de l'ARN (illustration 67).

Les gènes sont constitués de l'assemblage de fragments d'ADN qui ont certaines caractéristiques structurelles. Ces fragments sont appelés promoteur, exon(s) et intron(s). La plupart des gènes possèdent plusieurs exons et donc, plusieurs introns, qui sont désignés par un nombre. Le promoteur sert à réguler la transcription du gène. La séquence codante d'un gène débute au niveau de l'exon 1 par le codon d'initiation, (ATG) correspondant à la méthionine. La séquence codante d'un gène se termine par l'un des codons stop (TGA, TAA ou TAG). La séquence codante d'un gène est morcelée en exons qui sont interrompus par des séquences non codantes appelées introns. Seuls les exons prodiguent les informations pour la synthèse d'une protéine. Le rôle des introns reste inconnu. L'ARNm est une « copie » de l'ADN de tous les exons d'un gène, les introns ayant été éliminés. Les informations des exons doivent être rassemblées et recollées après élimination des données introniques. Cette opération s'appelle l'épissage (le splicing des anglo-saxons). Pour être éliminés, les introns sont reconnus, car ils possèdent deux sites d'épissage localisés, l'un au début (dinucléotide CG), l'autre à la fin (dinucléotide AG) de la séquence intronique. La traduction inverse de l'ARNm en ADN conduit à une séquence d'ADN qui ne serait constituée que de l'ADN des exons. L'ADN qui contient l'information codante est encore appelé ADN complémentaire, noté ADNc (cDNA en anglais). Un gène est donc caractérisé par son ADNc. Les séquences des ADNc de tous les gènes connus et des informations complémentaires concernant ces gènes sont disponibles dans des banques de données disponibles sur Internet.

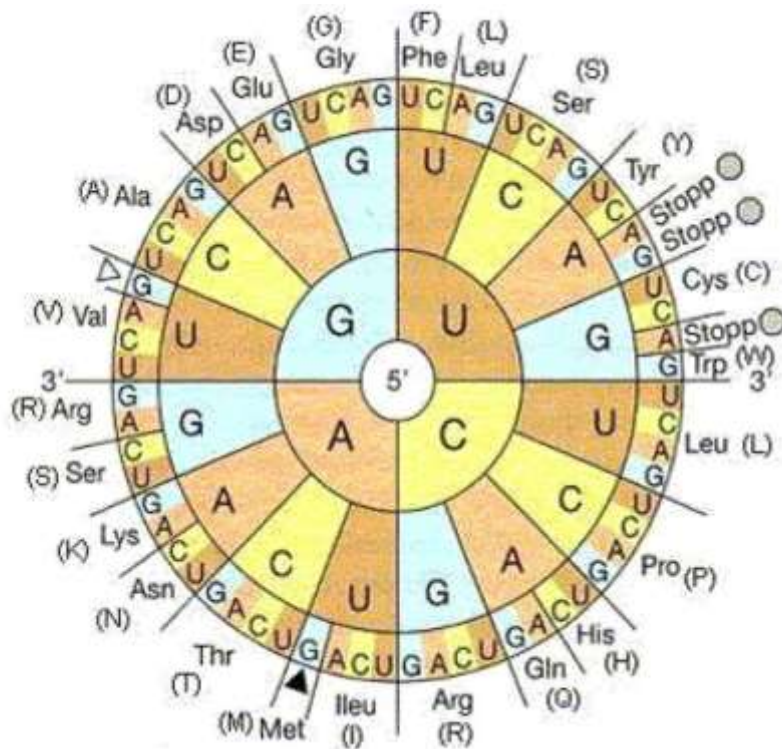


Illustration 67 : Le Code génétique

Les bases de l'ARN ont été portées dans les cases de couleurs. Les triplets (codons) doivent être lus du dedans vers le dehors. Ainsi, par exemple, le triplet CAC code l'histidine (nomenclature à 3 lettres, His - nomenclature à 1 lettre, H). Les acides aminés sont répertoriés sur le cercle extérieur par leurs abréviations à 3 lettres et à 1 lettre. Comme l'uracile (U) est une base de l'ARN et non de l'ADN, il convient de remplacer U par T (pour thymine) lorsque cela est nécessaire comme par exemple pour décrire une mutation au niveau de l'ADN. Les abréviations des acides aminés sont rappelées dans le tableau 7.

20.6. Variantes du DNA et leur localisation dans le cDNA et les codons

La succession des bases est appelée une séquence. L'analyse d'une succession de bases est de ce fait appelée séquençage. Le séquençage d'un gène permet de se rendre compte si la séquence qui le constitue est normale ou s'il existe un écart par rapport à la séquence normale (appelée variante). La séquence normale est encore appelée séquence sauvage ou en anglais wild type.

Quand un écart est observé, il doit être localisé. Pour cela on va compter les bases de l'ADNc. On écrit l'un après l'autre le gène, c pour les bases de l'ADNc, le nombre, la base normale, le symbole > pour signifier l'échange et en dernier la base trouvée. Ainsi, par exemple, VHL c. 505 T>C, signifie que pour le gène VHL, la base thymine en position 505 de l'ADNc est

remplacé par une cytosine. Lorsque la variante touche le site d'épissage, on utilise le numéro de la dernière ou de la première base de l'exon et l'on rajoute +1 ou +2, respectivement -1 ou -2. VHL c. 676+2 T>G signifie que la 2^{ème} base du site d'épissage, qui suit la base 676 de l'ADNc, en l'occurrence une thymine, a été changée en guanine.

La modification de la base doit être interprétée en fonction de sa localisation et de sa signification au niveau du codon. La numérotation des codons suit les acides aminés de l'ADNc. L'appellation devient p. pour protéine, suivie de l'abréviation par 3 lettres ou 1 lettre de l'acide aminé, puis du nouvel acide aminé. On appelle par exemple VHL p. A103L, la protéine codée par VHL dont l'acide aminé en position 103, initialement une alanine, a été remplacée par une leucine. La nomenclature VHL p. Ala103Leu a la même signification. La modification d'une base peut résulter au niveau du codon considéré (ici par exemple 55) en un échange d'acide aminé, par exemple TGC>TCC (cystéine>Sérine (p.Cys55Ser), en la genèse d'un codon stop TGC>TGA : cystéine>Opale = stop ou x (p.Cys55x) ou, en une synthèse du même acide aminé.

20.7. Mutation et Polymorphisme

Le concept de mutation n'est pas utilisé de manière univoque. Ici et dans l'acception majoritaire, le terme de mutation est désigné pour parler d'une modification d'un gène à l'origine d'une maladie, mais aussi une prédisposition héréditaire à cette maladie. Le terme neutre variante, sera distingué en mutation et polymorphisme (ce dernier constituant une modification de l'ADN qui ne prédispose pas à une maladie). Le spectre des mutations est large. Certaines mutations ne dérivent que d'un échange de bases, ce que l'on désigne également par mutation ponctuelle. D'autres résultent de la perte de longs fragments de gène (grandes délétions) ou de réarrangements complexes du gène.

20.8. Modifications de l'ADN (variants), qui sont toujours considérées comme des mutations délétères

Les modifications de l'ADN qui sont toujours considérées comme des mutations délétères sont les codons stop, les petites pertes (délétions) ou insertions qui décalent le cadre de

lecture, aussi longtemps qu'elles ne touchent pas un ou plusieurs codons, ou qu'il ne s'agit pas de délétions d'un ou de plusieurs exons ou de grands réarrangements. La plupart des mutations sont des mutations ponctuelles qui conduisent soit à la substitution d'un acide aminé par un autre, soit à un codon stop. Dans ces explications détaillées, les mutations peuvent être résumées différemment, à savoir celles qui vont entraîner un raccourcissement de la protéine (mutation tronquante = truncating mutation) et celles qui ne vont pas entraîner un raccourcissement de la protéine (mutation non tronquante = non truncating mutation). Lorsqu'il ne peut pas être prouvé de modification dans la protéine, on parle de modification putative de la protéine.

20.8.1 Mutations raccourcissantes (mutations tronquantes = truncating mutations)

1. Mutation à l'origine d'un codon stop = non-sens

Ces mutations touchent une base et modifient le triplet, c'est-à-dire le codon qui en résulte de sorte que le résultat est la succession de bases TAA (ocre), TAG (ambre) ou TGA (opale). À la place d'ocre, opale ou ambre on écrit X, par exemple p.Cys13X ; dans ce cas, la protéine est limitée à 13 acides aminés.

2. Mutation au niveau du site d'épissage

En règle générale, il y a une modification d'un nucléotide situé une ou deux positions après l'exon ou avant le suivant. Par exemple Gen x c.553+2T>G. On indique la mutation du site d'épissage. L'exon suivant va manquer à la protéine.

3. Mutation avec modification du cadre de lecture (frameshift mutation)

Une délétion emportant un, deux ou trois fois x plus 1 ou 2 nucléotide(s) ou une insertion d'un, deux ou trois fois x plus 1 ou 2 nucléotide(s), c'est-à-dire non multiple de 3 (soit 4, 5, 7, 8, 10, 11 etc... nucléotides) décale d'une ou deux lettres le cadre de lecture et aboutit à la synthèse d'une protéine produite inexacte et tronquée. Par exemple si l'on insert un A au niveau du deuxième codon, dans la séquence ATG/TTG/CCG/TGC/CCT/AAG, cela donne ATG/TAT/GCC/GTG/CCC/TAA/G... Il s'ensuit que le 4^{ème} codon devient GTG, ce qui correspond à un codon stop. Cette mutation se traduit par un raccourcissement important

de la protéine : p.Leu2TyrFS4X : l'acide aminé leucine en position 2 est substitué par une tyrosine suite à une mutation avec modification du cadre de lecture (FS), et, 4 codons plus loin, apparaît un codon stop. La plupart du temps on n'indique comme conséquence que FS. Dans certains cas d'insertion ou de délétion, ce n'est pas un codon stop qui est généré, mais il en résulte une modification du site d'épissage qui conduit également à une protéine tronquée.

4. Des délétions et des réarrangements de grande taille conduisent également à une protéine tronquée si elles décalent le cadre de lecture. On arrive seulement à savoir quels sont les exons manquants ou dupliqués par des techniques de MLPA, de QMPSF ou des techniques équivalentes. En revanche, il n'est généralement pas possible de déterminer les endroits précis des cassures et les remaniements précis des séquences. Les travaux concernant le gène VHL menés au laboratoire de Fribourg ont démontré que les grandes délétions de ce gène sont différentes d'une famille atteinte de la maladie à l'autre.

5. Les mutations entraînant la délétion ou l'insertion d'un ou de plusieurs codons sont rares. Il n'est pas encore parfaitement établi si de telles mutations sont à l'origine d'une pathologie ou non. Il est généralement admis que oui. Il en est de même pour les mutations faux-sens.

20.8.2. Mutations sans raccourcissement de la protéine (mutations faux-sens = missense mutation)

Les mutations faux-sens surviennent lorsqu'un acide aminé est remplacé par un autre acide aminé, et que cette substitution est à l'origine d'une maladie. La plupart du temps elles résultent d'une mutation ponctuelle au cours de laquelle une base est remplacée par une autre. Quelquefois ce sont deux, voire trois bases qui sont échangées. Les mutations du codon 918 du gène RET, RET p.C634W ou de VHL p.Y98H en sont d'excellents exemples. Pour ces deux mutations, au sein d'une même famille, seules les personnes porteuses de la mutation vont pouvoir développer la maladie. On appelle cela la coségrégation. Par ailleurs, il y a plusieurs centaines de personnes issues de la population normale (donneurs de sang) pour lesquelles une mutation n'est pas délétère. Les deux conditions doivent être remplies avant de considérer des variants faux-sens d'ADN comme des mutations.

21. Critères de qualité pour les centres prenant en charge des phéochromocytomes et des paragangliomes.

Les patients atteints de phéochromocytomes et des paragangliomes devraient être pris en charge dans des centres expérimentés. Disposer des informations prodiguées par cet opuscule est utile, mais insuffisant. Il faut également se prévaloir d'une grande expérience pratique. En effet, si l'on considère la rareté des maladies évoquées ici, le nombre de patients pris en charge chaque année est forcément limité. Nous considérons qu'un nombre de 10 nouveaux cas annuels de phéochromocytomes est un minimum pour acquérir une certaine expérience. Même certains services universitaires n'atteignent pas ce quota, ce qui est inquiétant. Si l'on tient compte du fait que, pour le diagnostic et la sanction chirurgicale, ce ne sont pas toujours les mêmes médecins qui sont amenés à prendre en charge le patient, on comprend mieux les déconvenues de certains patients et pourquoi certaines prises en charge sont très peu satisfaisantes. De surcroît, à tout cela s'ajoute la nécessité d'un diagnostic de génétique moléculaire et d'un conseil génétique de qualité. Ces techniques modernes permettent un travail de premier ordre et orientent le conseil génétique et l'attitude clinique dans l'optique d'une médecine de prévention. Les patients sont ravis de savoir que leur centre répond à ces critères de qualité. La distance n'est pas un obstacle insurmontable. Une prise en charge adéquate des patients atteints de phéochromocytomes n'a de sens qu'au sein de centres proposant une prise en charge multidisciplinaire intégrée. Un soutien officiel de cette démarche serait le bienvenu.

22. Tableaux des mutations mises en évidence au laboratoire de recherche de Fribourg

Nous avons colligé dans les tableaux ci après les mutations mises en évidence au laboratoire de recherche de Fribourg concernant les gènes RET, NF1, VHL, SDHB, SDHC et SDHD, chez des patients ayant développé un phéochromocytome ou une tumeur glomique.

Mutation	AS	Exon	Lokalisationen
NF1 c. 61-1 G>A	Défaut d'épissage	2	Neurofibrome cutané
NF1 c. 269 T>C	L90P	3	Neurofibrome cutané
NF1 c. 277 T>C	C93R	3	Neurofibrome cutané
NF1 c. 1062+2 T>C	Défaut d'épissage	7	Neurofibrome cutané
NF1 c. 1466 A>G	Y489C	10b	Neurofibrome cutané
NF1 c. 1580 del C	T527LfsX29	10c	Neurofibrome cutané
NF1 c. 2023 ins G	T676NfsX24	13	Neurofibrome cutané
NF1 c. 2409+1 G>C	Défaut d'épissage	15	Neurofibrome cutané
NF1 c. 2849 ins TT	Q950HfsX5	16	Neurofibrome cutané
NF1 c. 3826 C>T	R1276X	22	Neurofibrome cutané
NF1 c. 4077 del T	Q1360NfsX25	23-2	Neurofibrome cutané
NF1 c. 5537+1 G>T	Défaut d'épissage	29	Neurofibrome cutané
NF1 c. 6641+1 G>A	Défaut d'épissage	35	Neurofibrome cutané
NF1 c. 6795 ins C	S2266QfsX20	37	Neurofibrome cutané
NF1 c. 6858+2 T>C	Défaut d'épissage	37	Neurofibrome cutané
NF1 c. 7337 C>G	S2446X	41	Neurofibrome cutané
NF1 c. 7739 C>G	S2580A	44	Neurofibrome cutané
NF1 c. 7833 T/A	D2611E	45	Neurofibrome cutané

Tableau 8: mutations mises en évidence au laboratoire de recherche de Fribourg concernant le gène, NF1. La Mutation NF1c.2849 ins TT était homozygote.

Mutation/Codon	AS	Exon	Lésions associées
RET 609 5 mutations différentes	C609R ou G ou S ou F	10	Cancer médullaire de la thyroïde HPT seulement si C609S
RET 611 3 mutations différentes	C611Y ou W ou F	10	Cancer médullaire de la thyroïde HPT seulement si C611Y
RET 618 6 mutations différentes	C618S ou R ou G ou Y ou F	10	Cancer médullaire de la thyroïde HPT seulement si C618T
RET 620 4 mutations différentes	C620R ou G ou S ou F	10	Cancer médullaire de la thyroïde HPT seulement si C620R
RET 634 TGC>CGC	C634R	11	Cancer médullaire de la thyroïde Adénome parathyroïdien
RET 634 TGC>TAC	C634Y	11	Cancer médullaire de la thyroïde Adénome parathyroïdien
RET 634 TGC>TCC	C634S	11	Cancer médullaire de la thyroïde
RET 634 TGC>TGG	C634W	11	Cancer médullaire de la thyroïde
RET 634 TGC>TTC	C634F	11	Cancer médullaire de la thyroïde
RET 790 TTG>TTT	L790F	13	Cancer médullaire de la thyroïde
RET 918 ATG>ACG	M918T	16	Cancer médullaire de la thyroïde Habitus Marfanoïde Névromes muqueux

Tableau 9: Mutations observées chez les Patients porteurs d'un Phéochromocytome et d'une NEM 2. Pour d'autres informations concernant les mutations de l'exon 10 voir Frank Raue K et al. Hum Mutat 2010; 32:51-8

Mutation ancienne dénomination	Mutation nouvelle dénomination	AS	Exon	Mutations, publiées sur Internet	Patients avec phéo / total mutations Freiburg	Lésions associées chez les patients porteurs de la mutation
VHL 404 G>C	191 G>C	R64P	1	*	2/4	Aucune
VHL 406 T>A	193 T>A	S65T	1	-	1/1	Aucune
VHL 406 T>C	193 T>C	S65P	1	*	1/1	O, SNC, R, P
VHL 407 C>A	194 C>A	S65X	1	*	1/3	O, SNC, R, P
VHL 407 C>T	194 C>T	S65L	1	*	1/5	O, SNC, R, P
VHL 416 C>G	203 C>G	S68W	1	*	1/3	aucune
VHL 421 G>T	208 G>T	E70X		*	1/3	SNC, R, P, I
VHL 430 C>T	217 C>T	Q73X	1	*	1/3	O, SNC, R, P
VHL 437_439 del TCT	224_226 del TCT	76delF	1	*	1/14	O, SNC, R, P, I
VHL 442 T>G	229 T>G	C77R	1	-	1/1	aucune
VHL 446 A>G	233 A>G	N78S	1	*	1/3	O, SNC, R, P
VHL 449_454 del GCAGTC	236_241 del GCAGTC	R79S80del	1	-	1/2	O, SNC, P
VHL 452 G>A	239 G>A	S80N	1	*	1/2	O, SNC, P
VHL 452 G>T	239 G>T	S80I	1	*	1/3	O, SNC
VHL 453 T>G	240 T>G	S80R	1	*	1/7	O, SNC, R, P, I
VHL 457 C>G	244 C>G	R82G	1	-	1/1	R
VHL 463 G>A	250 G>A	V84 M	1	-	1/1	aucune
VHL 469 C>G	256 C>G	P86A	1	*	2/2	O
VHL 469 C>T	256 C>T	P86S		*	1/3	O, SNC, R, P
VHL 479 T>C	266 T>C	L89P	1	*	1/10	O, SNC, R, P, I
VHL 490 G>A	277 G>A	G93S	1	*	4/4	aucune
VHL 490 G>C	277 G>C	G93R		-	2/2	O
VHL 490 G>T	277 G>T	G93C	1	-	3/6	O, SNC, R, P
VHL 493 G>T	280 G>T	E94X	1	*	1/4	O, SNC, R
VHL 500 ins A	287 ins A	P97AfsX35	1	-	1/1	O, SNC, P
VHL 505 T>C*	292 T>C	Y98H	1	*	81/208	O, SNC, R, I

VHL 532 C>A	319 C>A	R107S	1	-	2/2	O, SNC
VHL 532 C>G	319 C>G	R107G	1	-	1/2	aucune
VHL 553 G>A	340 G>A	G114S	1	*	5/8	O, SNC, I
VHL 553+1 G>T	340+1 G>T	Défaut d'épissage	1	*	3/5	O, SNC, R, P
VHL 557 A>G	344 A>G	H115R	2	*	1/5	O, SNC, R, P
VHL 560 T>C	347 T>C	L116P	2	-	1/2	aucune
VHL 566 T>G	353 T>G	L118R	2	*	1/1	O
VHL 570 C>G	357 C>G	F119L	2	*	3/5	O, SNC, I
VHL 575 A>G	362 A>G	D121G	2	*	1/4	O, I
VHL 577+578 GC>AT	364+365 GC>AT	A122I	2	-	1/1	O, I
VHL 584 C>T	371 C>T	T124I	2	-	3/5	O, I
VHL 589 G>A	376 G>A	D126N	2	-	1/3	aucune
VHL 601 G>T	388 G>T	V130F	2	-	1/4	O, R, P
VHL 606 C>A	393 C>A	N131K	2	*	1/1	O, R, P, I
VHL 607 C>T	394 C>T	Q132X	2	*	1/2	O, R, P, I
VHL 620 T>G	407 T>G	F136C	2	*	3/4	O
VHL 665 T>C	452 T>C	I151T	2	-	1/10	O, SNC, R
VHL 666 C>G	453 C>G	I151M	2	*	1/1	SNC, R
VHL 676+2 T>C	463+2 T>C	Défaut d'épissage	2	*	1/4	O, SNC, R, P
VHL 677-2 A>G	464-2 A>G	Défaut d'épissage	3	*	1/6	O, SNC, R, P, I
VHL 679 T>A	466 T>A	Y156N	3	-	1/1	aucune
VHL 680 A>G	467 A>G	Y156C	3	*	7/11	SNC
VHL 694 C>T	481 C>T	R161X	3	*	2/29	O, SNC, R, P
VHL 695 G>A	482 G>A	R161Q	3	*	10/10	O, SNC, R, P
VHL 695 G>C	482 G>C	R161P	3	*	1/4	O, SNC, R, P, I
VHL 701 T>A	488 T>A	L163H	3	-	2/3	O, SNC, R, P, I
VHL 703 C>T	490 C>T	Q164X	3	*	1/4	O, SNC, R, P

VHL 709 G>T	496 G>T	V166F	3	*	1/1	O, SNC, P
VHL 712 C>T	499 C>T	R167W	3	*	20/37	O, SNC, R, P, I
VHL 713 G>A	500 G>A	R167Q	3	*	14/23	O, SNC, R, P, I
VHL 722 T>G	509 T>G	V170G	3	*	1/1	aucune
VHL 738 C>G	525 C>G	Y175X	3	*	1/1	O, SNC, P
VHL 746 T>A	533 T>A	L178Q	3	*	3/3	O, SNC, P
VHL 751 A>G	538 A>G	I180V	3	*	1/1	aucune
VHL 761 C>A	548 C>A	S183X	3	*	2/9	O, SNC, R, P, I
VHL 775 C>G	562 C>G	L188V	3	*	9/14	O, SNC
VHL 796 C>T	583 C>T	Q195X	3	*	3/6	O, SNC, R, P, I
VHL 806 T>A	593 T>A	L198Q	3	-	5/10	I
VHL 853 T>G	640 T>G	X214G	3	-	3/4	O, SNC
VHL Délétion Exon 1	VHL Délétion Exon 1	Délétion	1		1/16	O, SNC, R, P, I
VHL Délétion Exon 1+2	VHL Délétion Exon 1+2	Délétion	1+2		1/8	O, SNC, R, P
VHL Délétion Exon 2	VHL Délétion Exon 2	Délétion	2		1/11	O, SNC, R, P
VHL Délétion Exon 1-3	VHL Délétion Exon 1-3	Délétion	1-3		1/55	O, SNC, R, P, I
VHL Délétion Exon 2+3	VHL Délétion Exon 2+3	Délétion	2+3			O, SNC, R, P
VHL Délétion Exon 3	VHL Délétion Exon 3	Délétion	3			O, SNC, R, P, I

Tableau 10: Mutations du gène VHL, déterminées au laboratoire de Fribourg chez les Patients porteurs d'un Phéochromocytome.

Abréviations pour les tumeurs et kystes d'autres organes : O = atteinte ophtalmologique, SNC = Tumeur du système nerveux central, R = Tumeur rénale, P = atteinte du pancréas exocrine, I= tumeur des îlots

*Mutations, publiées sur Internet.

Pour la mutation VHLp.Y98H, l'auteur a rédigé un opusculé d'informations séparé. La page internet, dans laquelle les mutations VHL ont été publiées est la suivante : www.umd.be/VHL/.

Mutation	AS	Exon	HGMD	LOVD	localisation
SDHB c. 155 del C	S8PfsX2	1	-	+	extra-surrénalien, thoracique, Tumeur glomique
SDHB c. 183 del A	T17PfsX60	1	+	+	Tumeur glomique
SDHB c. 213 C>T	R27X	2	+	+	extra-surrénalien, Tumeur glomique
SDHB 221_224 dup CCAG	T31PfsX33	2	-	+	surrénale
SDHB c. 270 C>G	R46G	2	+	+	surrénale, extra-surrénalien, thoracique, Tumeur glomique
SDHB c. 271 G>A	R46Q	2	+	+	surrénale, Tumeur glomique
SDHB c. 291 G>A	G53R	2	+	+	surrénale
SDHB 300_304 del CCTCA	P56YfsX5	2	+	+	extra-surrénalien
SDHB c. 328 T>C	L65R	2	+	+	surrénale, extra-surrénalien
SDHB c. 394 T>C	L87S	3	+	+	extra-surrénalien
SDHB 402 C>T	R90X	3	+	+	surrénale, extra-surrénalien
SDHB c. 421-2 A>G	Site d'épissage	4	+	+	surrénale, extra-surrénalien, thoracique, Tumeur glomique
SDHB c. 436 G>A	C101Y	4	+	+	extra-surrénalien
SDHB c. 462 A>C	T110P	4	+	+	surrénale, Tumeur glomique
SDHB c. 557+1 G>A	Site d'épissage	4	+	+	surrénale,

					Tumeur glomique
SDHB c. 637 dup A	Q169AfsX10	5	-	-	extra-surrénalien
SDHB c. 675-2 A>G	Site d'épissage	6	-	+	extra-surrénalien, Tumeur glomique
SDHB 708 T>C	C192R	6	+	+	extra-surrénalien
SDHB c. 709 G>A	C192Y	6	+	+	extra-surrénalien
SDHB 721 G>A	C196Y	6	+	+	surrénale, extra-surrénalien
SDHB c. 783 C>T	R217C	7	+	+	surrénale, extra-surrénalien
SDHB c. 822 C>T	R230C	7	+	+	surrénale, extra-surrénalien, Tumeur glomique
SDHB c. 823 G>A	R230H	7	+	+	extra-surrénalien, Tumeur glomique
SDHB 823 G>T	R230L	7	+	+	Tumeur glomique
SDHB c. 859 G>A	R242H	7	+	+	surrénale, Tumeur glomique
SDHB c. 870 A>T	I246F	7	+	+	Tumeur glomique
SDHB c. 881 C>A	C249X	7	+	+	surrénale
SDHB c. 899+1 G>A	Site d'épissage	7	+	+	surrénale, extra-surrénalien, Tumeur glomique
SDHB Del Exon 1	Délétion	1	+	+	surrénale, extra-surrénalien, Tumeur glomique
SDHB Duplication Exon 3	Duplication	3	+	+	extra-surrénalien, Tumeur glomique

Tableau 11: Sélection des mutations du gène SDHB mises en évidence dans le laboratoire de Fribourg. La page internet pour les mutations des gènes du groupe SDHx est intitulée HGMD ou LOVD.

Localisations : exclusivement des tumeurs du système nerveux autonome.

Mutation	AS	Exon	HGMD	LOVD	localisation
SDHC c. 3 G>A	M1?	1	+	+	Tumeur glomique
SDHC c. 23 dup A	H8QfsX12	2	+	+	Tumeur glomique
SDHC c. 39 C>A	C13X	2	+	+	Tumeur glomique
SDHC c. 43 C>T	R15X	2	+	+	Tumeur glomique
SDHC c. 148 C>T	R50C	3	+	+	Tumeur glomique
SDHC c. 173 T>C	I58T	3	+	+	Tumeur glomique
SDHC c. 210 C>G	C70W	4	+	+	Tumeur glomique
SDHC c. 214 C>T	R72C	4	+	+	Tumeur glomique
SDHC c. 218 ins A	Site d'épissage	4	+	+	Tumeur glomique

Tableau 12 : Sélection des mutations du gène SDHC mises en évidence dans le laboratoire de Fribourg. La page internet pour les mutations des gènes du groupe SDHx est intitulée HGMD ou LOVD.

Localisations : exclusivement des tumeurs du système nerveux autonome.

Mutation	AS	Exon	HGMD	LOVD	Localisations
SDHD c. 2T>A	M1?	1	+	-	Tumeur glomique
SDHD c. 14 G>A	W5X	1	+	+	surrénale, extra-surrénalien, thoracique, Tumeur glomique
SDHD c. 33 C>A	C11X	1	+	+	surrénale, extra-surrénalien, thoracique, Tumeur glomique
SDHD c. 36_37 del TG	A13PfsX 55	1	+	+	surrénale, extra-surrénalien, Tumeur glomique
SDHD c. 49 C>T	R17X	1	+	+	Tumeur glomique
SDHD c. 52+1 G>T	Site d'épissa ge	1/2	-	-	surrénale
SDHD c. 52+2T>G	Site d'épissa ge	1/2	+	+	surrénale, Tumeur glomique
SDHD c. 53-2 A>G	Site d'épissa ge	1/2	-	+	Tumeur glomique
SDHD c. 112 C>T	R38X	2	+	+	surrénale, extra-surrénalien, thoracique, Tumeur glomique
SDHD c. 184^185 ins TC	A62SfsX 25	3	+	+	Tumeur glomique
SDHD c. 209 G>T	R70M	3	+	+	
SDHD c. 242 C>T	P81L	3	+	+	Tumeur glomique
SDHD c. 274 G>T	D92Y	3	+	+	Tumeur glomique
SDHD c. 317 G>T	G106V	4	+	+	surrénale, extra-surrénalien, thoracique, Tumeur glomique
SDHD c. 337_340 del GACT	D113Mfs X21	4	+	+	Tumeur glomique
SDHD c. 341 A>G	Y114C	4	+	+	surrénale, Tumeur glomique
SDHD c. 361 C>T	Q121X	4	+	+	surrénale, extra-surrénalien
SDHD c. 370 del G	A124Pfs X11	4	+	+	Tumeur glomique

SDHD c. 441 del G	G148Afs X20	4	+	+	surrénale, extra-surrénalien, thoracique, Tumeur glomique
SDHD c. 443 G>T	G148V	4	+	+	Tumeur glomique
SDHD Délétion Exon 1	Délétion de grande taille	1	+	-	Tumeur glomique
SDHD Délétion Exon 3	Délétion de grande taille	3	+	-	Tumeur glomique
SDHD Délétion Exon 3+4	Délétion de grande taille	3+4	+	-	Tumeur glomique

Tableau 13 : Sélection des mutations du gène SDHD mises en évidence dans le laboratoire de Fribourg. La page internet pour les mutations des gènes du groupe SDHx est intitulée HGMD ou LOVD.

Localisations : exclusivement des tumeurs du système nerveux autonome.

23. Bibliographie

- Alberts MW, McMeekin JO, George JM. Mixed multiple endocrine neoplasia syndromes. *JAMA* 1980;244:1236-1237
- Alsmeyer G, Neumann HPH (Hrg). Die Von Hippel-Lindau Erkrankung – Eine Patienten – orientierte Krankheitsbeschreibung Hrg: Verein für von der von Hippel-Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien e.V. 2010
- Al-Sobhi S, Peschel R, Zihak C, Bartsch G, Neumann H, Janetschek G. Laparoscopic partial adrenalectomy for recurrent pheochromocytoma after open partial adrenalectomy in von Hippel-Lindau disease. *J Endourol.* 2002 Apr;16(3):171-4.
- Amar L, Bertherat J, Baudin E, Ajzenberg C, Bressac-de Paillerets B, Chabre O, Chamontin B, Delemer B, Giraud S, Murat A, Niccoli-Sire P, Richard S, Rohmer V, Sadoul JL, Strompf L, Schlumberger M, Bertagna X, Plouin PF, Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol.* 2005;23:8812-8
- Amar, L.; Servais, A.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Zinzindohoue, F.; Chatellier, G.; Plouin, P.F. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005b Apr;90(4):2110-2116.
- American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA Jr. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2009 Jun;19(6):565-612. Review. Erratum in: *Thyroid.* 2009 Nov;19(11):1295
- Andersen GS Toftdahl DB, Lund JO, Strandgaard S, Nielsen PE. The incidence rate ofphaeochromocytoma and Conn's syndrome in Denmark, 1977-1981. *Journal of Human Hypertension* 1988;2:187-189
- Anouar, Y.; Desmoucelles, C.; Yon, L.; Leprince, J.; Breault, L.; Gallo-Payet, N.; Vaudry, H. Identification of a novel secretogranin II-derived peptide (SgII(187-252)) in adult and fetal human adrenal glands using antibodies raised against the human recombinant peptide. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998a Aug;83(8):2944-2951.
- Anouar, Y.; Yon, L.; Desmoucelles, C.; Leprince, J.; Breault, L.; Gallo-Payet, N.; Vaudry, H. Identification of a novel secretogranin II-derived peptide in the adult and fetal human adrenal gland. *Endocr Res.* 1998b Aug-Nov;24(3-4):731-736.
- Anouar, Y.; Yon, L.; Guillemot, J.; Thouennon, E.; Barbier, L.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Bertherat, J.; Lefebvre, H.; Klein, M.; Muresan, M.; Grouzmann, E.; Plouin, P.F.; Vaudry, H.; Elkhoulou, A.G. Development of novel tools for the diagnosis and prognosis of pheochromocytoma using peptide marker immunoassay and gene expression profiling approaches. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Aug;1073:533-540.
- Astuti D, Douglas F, Lennard TW, Aligianis IA, Woodward ER, Evans DG, Eng C, Latif F, Maher ER. Germline SDHD mutation in familial pheochromocytoma. *Lancet* 2001;357:1181-1182
- Astuti D, Latif F, Dallol A, Dahia PL, Douglas F, George E, Skoldberg F, Husebye ES, Eng C, Maher ER. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. *Am J Hum Genet* 2001;69:49-54
- Averbuch SD, Steakley CS, Young RCea: Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristin and dacarbacin. *Ann Int Med* 1988; 109: 267-273
- Azizi, M.; Fumeron, C.; Jebara, V.; Day, M.; Fagon, J.Y.; Plouin, P.F. Phaeochromocytoma revealed by type A acute aortic dissection. *J Hum Hypertens.* 1994 Jan;8(1):69-70.
- Badenhop RF, Cherian S, Lord RS, Baysal BE, Taschner PE, Schofield PR. Novel mutation in the SDHD gene in pedigree with familial carotid body paraganglioma and sensorineural hearing loss genes. *Genes Chromosomes Cancer* 2001;31:255-263
- Baudin E, Habra MA, Deschamps F, Cote G, Dumont F, Cabanillas M, Arfi-Roufe J, Berdelou A, Moon B, Al Ghuzlan A, Patel S, Leboulleux S, Jimenez C. Therapy of endocrine disease: treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2014 Sep;171(3):R111-22. doi: 10.1530/EJE-14-0113. Epub 2014 Jun 2. Review.
- Bausch B, Boedeker CC, Berlis A, Brink I, Cybulla M, Walz MK, Januszewicz A, Opocher G, Eng C and Neumann HP Genetic and Clinical Investigation of Pheochromocytoma: A 22-year experience, from Freiburg, Germany to International Effort. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006;1073: 112-121.
- Bausch B, Borozdin W, Mautner VF, Hoffmann MM, Boehm D, Robledo M, Cascon A, Harenberg T, Schiavi F, Pawlu C, Peczkowska M, Letizia C, Calvieri S, Arnaldi G, Klingenberg-Noftz RD, Reisch N, Fassina A, Brunaud L, Walter MA, Mannelli M, MacGregor G, Palazzo FF, Barontini M, Walz MK, Kremens B, Brabant G, Pfäffe R, Koschker AC, Lohoefer F, Mohaupt M, Gimm O, Jarzab B, McWhinney SR, Opocher G, Januszewicz A, Kohlhase J, Eng C, Neumann HP; European-American Phaeochromocytoma Registry Study Group. Germline NF1 mutational spectra and loss-of-heterozygosity analyses in patients with pheochromocytoma and neurofibromatosis type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2784-92
- Bausch B, Borozdin W, Neumann HP and the European-American Pheochromocytoma Study working Group. Clinical and genetic characteristics of patients with neurofibromatosis type 1 and pheochromocytoma. *New England Journal of Medicine* 2006;354(25): 2729-31.
- Bausch B, Koschker AC, Fassnacht M, Stoevesandt J, Hoffmann MM, Eng C, Allolio B and Neumann HP. Comprehensive mutation scanning of NF1 in apparently sporadic cases of pheochromocytoma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;91(9): 3478-81
- Bausch B, Wellner U, Bausch D, Schiavi F, Barontini M, Sanso G, Walz MK, Peczkowska M, Weryha G, Dall'igna P, Cecchetto G, Bisogno G, Moeller LC, Bockenbauer D, Patocs A, Rác K, Zabolotnyi D, Yaremchuk S, Dzivite-Krisane I, Castinetti F, Taieb D, Malinoc A, von Dobschuetz E, Roessler J, Schmid KW, Opocher G, Eng C, Neumann HP. Long-term prognosis of patients with pediatric pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer.* 2013 Dec 16;21(1):17-25. doi: 10.1530/ERC-13-0415. Print 2014 Feb
- Bauters C, Vantyghem MC, Leteurtre E, Odou MF, Mouton C, Porchet N, Wemeau JL, Proye C, Pigny P. Hereditary phaeochromocytomas and paragangliomas: a study of five susceptibility genes. *J Med Genet.* 2003 Jun;40(6):e75.
- Bayley JP, Kunst HP, Cascon A, Sampietro ML, Gaal J, Korpershoek E, Hinojar-Gutierrez A, Timmers HJ, Hoefsloot LH, Hermesen MA, Suárez C, Hussain AK, Vriends AH, Hes FJ, Jansen JC, Tops CM, Corssmit EP, de Knijff P, Lenders JW, Cremers CW, Devilee P, Dinjens WN, de Krijger RR, Robledo M. SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and phaeochromocytoma. *Lancet Oncol.* 2010 Apr;11(4):366-72.
- Bayley JP, Kunst HP, Cascon A, Sampietro ML, Gaal J, Korpershoek E, Hinojar-Gutierrez A, Timmers HJ, Hoefsloot LH, Hermesen MA, Suarez C, Hussain AK, Vriends AH, Hes FJ, Jansen JC, Tops CM, Corssmit EP, de Knijff P, Lenders JW, Cremers CW, Devilee P, Dinjens WN, de Krijger RR, Robledo M (2010) SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and phaeochromocytoma. In: *Lancet Oncol.* 2010;11:366-372
- Bayley JP, Oldenburg RA, Nuk J, Hoekstra AS, van der Meer CA, Korpershoek E, McGillivray B, Corssmit EP, Dinjens WN, de Krijger RR, Devilee P, Jansen JC, Hes FJ. Paraganglioma and pheochromocytoma upon maternal transmission of SDHD mutations. *BMC Med Genet.* 2014 Oct 10;15:111. doi: 10.1186/s12881-014-0111-8.

Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Myssiorek D, Bosch A, van der Mey A, Taschner PE, Rubinstein WS, Myers EN, Richard CW, 3rd, Cornelisse CJ, Devilee P, Devlin B. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science* 2000;287:848-851

Baysal BE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Drovdic CM, Savul SA, McLeod DR, Yee HA, Brackmann DE, Slattery WH, Myers EN, Ferrell RE, Rubinstein WS. Prevalence of SDHB, SDHC, and SDHD germline mutations in clinic patients with head and neck paragangliomas. *J Med Genet* 2002;39:178-183

Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, Carney JA, Lie JT. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clinic Proceedings* 1983;58:802-804

Beldjord, C.; Desclaux-Arramond, F.; Raffin-Sanson, M.; Corvol, J.C.; De Keyzer, Y.; Luton, J.P.; Plouin, P.F.; Bertagna, X. The RET protooncogene in sporadic pheochromocytomas: frequent MEN 2-like mutations and new molecular defects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Jul;80(7):2063-2068.

Benn, D.E.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Reilly, J.R.; Bertherat, J.; Burgess, J.; Byth, K.; Croxson, M.; Dahia, P.L.; Elston, M.; Gimm, O.; Henley, D.; Herman, P.; Murday, V.; Niccoli-Sire, P.; Pasiaka, J.L.; Rohmer, V.; Tucker, K.; Jeunemaitre, X.; Marsh, D.J.; Plouin, P.F.; Robinson, B.G. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Mar;91(3):827-836.

Boedeker CC, Erlic Z, Richard S, Kontny U, Gimenez-Roqueplo AP, Cascon A, Robledo M, de Campos JM, van Nederveen FH, de Krijger RR, Burnichon N, Gaal J, Walter MA, Reschke K, Wiech T, Weber J, Rückauer K, Plouin PF, Darrouzet V, Giraud S, Eng C, Neumann HP. Head and neck paragangliomas in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jun;94(6):1938-44.

Bonnet, S.; Durand, X.; Baton, O.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Baudin, E.; Visset, J.; Algayres, J.P.; Baranger, B. [Malignant hereditary paraganglioma: problems raised by non-functional forms management]. *Ann Chir.* 2006 Dec;131(10):626-630.

Brauckhoff M, Gimm O, Nguyen-Thanh P, Bär A, Ukkat J, Brauckhoff K, Bönsch T, Dralle H. Critical size of residual adrenal tissue and recovery from impaired early postoperative adrenocortical function after subtotal bilateral adrenalectomy. *Surgery* 2003; 134: 1020 – 1028

Brauckhoff M, Stock K, Stock S, Lorenz K, Sekulla C, Brauckhoff K, Nguyen Thanh P, Gimm O, Spielmann RP, Dralle H. Limitations of intraoperative adrenal remnant volume measurement in patients undergoing subtotal adrenalectomy. *World J Surg* 2008; 32: 863 – 874

Brink I, Schaefer O, Walz M, Neumann HP. Fluorine-18 DOPA PET Imaging of Paraganglioma Syndrome. *Clinical Nuclear Medicine* 2006;31(1):39-41

Bryant J, Farmer J, Kessler LJ, Townsend RR, Nathanson KL. Pheochromocytoma: the expanding genetic differential diagnosis. Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in pheochromocytoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Aug 20;95(16):1196-204.

Burnichon, N.; Briere, J.J.; Libe, R.; Vescovo, L.; Riviere, J.; Tissier, F.; Jouanno, E.; Jeunemaitre, X.; Benit, P.; Tzagoloff, A.; Rustin, P.; Bertherat, J.; Favier, J.; Gimenez-Roqueplo, A.P. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet.* 2009;19(15):3011-3020.

Carney JA, Stratakis CA. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney Triad. *Am J Med Genet* 2002;108:132-139

Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 1999;74:543-552

Carty SE, Helm AK, Amico JA, Clarke MR, Foley TP, Watson CG, Mulvihill JJ: The variable penetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 1998;124: 1106-1114

Cascón A, Escobar B, Montero-Conde C, Rodríguez-Antona C, Ruiz-Llorente S, Osorio A, Mercadillo F, Letón R, Campos JM, García-Sagredo JM, Benítez J, Malumbres M, Robledo M. Loss of the actin regulator HSPC300 results in clear cell renal cell carcinoma protection in Von Hippel-Lindau patients. *Hum Mutat.* 2007 Jun;28(6):613-21.

Cascón A, Inglada-Pérez L, Comino-Méndez I, de Cubas AA, Letón R, Mora J, Marazuela M, Galofré JC, Quesada-Charneco M, Robledo M. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma in Spanish pediatric patients. *Endocr Relat Cancer.* 2013 May 30;20(3):L1-6. doi: 10.1530/ERC-12-0339. Print 2013 Jun.

Cascon A, Landa Í, López-Jiménez E, Díez-Hernández, A, Buchta M, Montero-Conde C, Leskelä S, Leandro-García LJ, Letón R, Rodríguez-Antona C, Eng C, Neumann HPH, Robledo M. Molecular characterisation of a common SDHB deletion in paraganglioma patients. *J. Med. Genet.* 2008;45:233-238

Cascón A, López-Jiménez E, Landa I, Leskelä S, Leandro-García LJ, Maliszewska A, Letón R, de la Vega L, García-Barcina MJ, Sanabria C, Álvarez-Escolá C, Rodríguez-Antona C, Robledo M. Rationalization of genetic testing in patients with apparently sporadic pheochromocytoma/paraganglioma. *Horm Metab Res.* 2009 Sep;41(9):672-5.

Cascon A, Ruiz-Llorente S, Cebrian A, Telleria D, Rivero JC, Diez JJ, Lopez-Ibarra PJ, Jaunsolo MA, Benitez J, Robledo M. Identification of novel SDHD mutations in patients with pheochromocytoma and/or paraganglioma. *Eur J Hum Genet* 2002;10:457-461

Cascon, A.; Pita, G.; Burnichon, N.; Landa, I.; Lopez-Jimenez, E.; Montero-Conde, C.; Leskela, S.; Leandro-Garcia, L.J.; Leton, R.; Rodriguez-Antona, C.; Diaz, J.A.; Lopez-Vidriero, E.; Gonzalez-Neira, A.; Velasco, A.; Matias-Guiu, X.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Robledo, M. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma in Spanish patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May;94(5):1701-1705.

Castellano M, Mori L, Giacchè M, Agliozzo E, Tosini R, Panarotto A, Cappelli C, Mulatero P, Cumetti D, Veglio F, Agabiti-Rosei E. Genetic mutation screening in an Italian cohort of nonsyndromic pheochromocytoma/paraganglioma patients. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Aug;1073:156-65.

Castinetti F, Qi XP, Walz MK, Maia AL, Sansó G, Peczkowska M, Hasse-Lazar K, Links TP, Dvorakova S, Toledo RA, Mian C, Bugalho MJ, Wohllk N, Kollyukh O, Canu L, Loli P, Bergmann SR, Biarnes Costa J, Makay O, Patocs A, Pfeifer M, Shah NS, Cuny T, Brauckhoff M, Bausch B, von Dobschuetz E, Letizia C, Barczynski M, Alevizaki MK, Czetwertynska M, Ugurlu MU, Valk G, Plukker JT, Sartorato P, Siqueira DR, Barontini M, Szperl M, Jarzab B, Verbeek HH, Zelinka T, Vlcek P, Toledo SP, Coutinho FL, Mannelli M, Recasens M, Demarquet L, Petramala L, Yaremchuk S, Zabolotnyi D, Schiavi F, Opocher G, Racz K, Januszewicz A, Weryha G, Henry JF, Brue T, Conte-Devolx B, Eng C, Neumann HP. Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in pheochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: an international retrospective population-based study. *Lancet Oncol.* 2014 May;15(6):648-55. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70154-8. Epub 2014 Apr 15

Castro-Vega LJ, Buffet A, De Cubas AA, Cascón A, Menara M, Khalifa E, Amar L, Azriel S, Bourdeau I, Chabre O, Currás-Freixes M, Franco-Vidal V, Guillaud-Bataille M, Simian C, Morin A, Letón R, Gómez-Graña A, Pollard PJ, Rustin P, Robledo M, Favier J, Gimenez-Roqueplo AP. Germline mutations in FH confer predisposition to malignant pheochromocytomas and paragangliomas. *Hum Mol Genet.* 2014 May 1;23(9):2440-6. doi: 10.1093/hmg/ddt639. Epub 2013 Dec 13.

Castro-Vega LJ, Buffet A, De Cubas AA, Cascón A, Menara M, Khalifa E, Amar L, Azriel S, Bourdeau I, Chabre O, Currás-Freixes M, Franco-Vidal V, Guillaud-Bataille M, Simian C, Morin A, Letón R, Gómez-Graña A, Pollard PJ, Rustin P, Robledo M, Favier J, Gimenez-Roqueplo AP. Germline mutations in FH confer predisposition to malignant pheochromocytomas and paragangliomas. *Hum Mol Genet.* 2014 May 1;23(9):2440-6. doi: 10.1093/hmg/ddt639. Epub 2013 Dec 13

Clark GR, Sciacovelli M, Gaude E, Walsh DM, Kirby G, Simpson MA, Trembath RC, Berg JN, Woodward ER, Kinning E, Morrison PJ, Frezza C, Maher ER. Germline FH Mutations Presenting With Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Oct;99(10):E2046-50. doi: 10.1210/jc.2014-1659. Epub 2014 Jul 8.

Comino-Méndez I, de Cubas AA, Bernal C, Álvarez-Escolá C, Sánchez-Malo C, Ramírez-Tortosa CL, Pedrinaci S, Rapizzi E, Ercolino T, Bernini G, Bacca A, Letón R, Pita G, Alonso MR, Leandro-García LJ, Gómez-Graña A, Inglada-Pérez L, Mancikova V, Rodríguez-Antona C, Mannelli M, Robledo M, Cascón A. Tumoral EPAS1 (HIF2A) mutations explain sporadic pheochromocytoma and paraganglioma in the absence of erythrocytosis. *Hum Mol Genet.* 2013 Jun 1;22(11):2169-76. doi: 10.1093/hmg/ddt069. Epub 2013 Feb 14.

Comino-Méndez I, Gracia-Aznárez FJ, Schiavi F, Landa I, Leandro-García LJ, Letón R, Honrado E, Ramos-Medina R, Caronia D, Pita G, Gómez-Graña A, de Cubas AA, Inglada-Pérez L, Maliszewska A, Taschin E, Bobisse S, Pica G, Loli P, Hernández-Lavado R, Díaz JA, Gómez-Morales M, González-Neira A, Roncador G, Rodríguez-Antona C, Benítez J, Mannelli M, Opocher G, Robledo M, Cascón A. Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause of hereditary pheochromocytoma. *Nat Genet.* 2011 Jun 19;43(7):663-7.

Cotesta D, Petramala L, Serra V, Pergolini M, Crescenzi E, Zinnamosca L, De Toma G, Ciardi A, Carbone I, Massa R, Filetti S, Letizia C. Clinical experience with pheochromocytoma in a single centre over 16 years. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2009 Dec;16(4):183-93

Crabtree JS, Scacheri PC, Ward JM, Garrett-Beal L, Emmert-Buck MR, Edgemon KA, Lorang D, Libutti SK, Chandrasekharappa SC, Marx SJ, Spiegel AM, Collins FS. A mouse model of MEN1 develops multiple endocrine tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:1118-1123

Dackiw APB, Cote GJ, Fleming JB, Schultz PN, Stanford P, Vassilopoulou-Sellin R, Evans DB, Gagel RF, Lee JE. Screening for MEN1 mutations in patients with atypical endocrine neoplasia. *Surgery* 1999;126:1097-1104

Dannerberg H, Dinjens WNM, Abbou M, Van Urik H, Pauw BKH, Mouwen D, Mooi WJ, de Krijger RR. Frequent germ-line Succinate Dehydrogenase Subunit D Mutations in patients with apparently sporadic parasympathetic paraganglioma. *Clin Cancer Res* 2002;8:2061-2066

de Jong WH, Eisenhofer G, Post WJ, Muskiet FA, de Vries EG, Kema IP. Dietary influences on plasma and urinary metanephrines: implications for diagnosis of catecholamine-producing tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Aug;94(8):2841-9. Epub 2009 Jun 30

DeLellis R H, PU, Lloyd R, Eng C, eds Pathology and Molecular Genetics of Endocrine Tumours (WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs). IARC Press, Lyon 2003

Dluhy RG. Death of an axiom. *N Engl J Med* 2002;346:1486-1488

Dralle H, Schürmeyer T, Kotzerke T, Kernitz J, Grosse H, von zur Mühlen A. Surgical aspects of familial pheochromocytoma. *Horm Metab Res - Suppl* 1989; 21 (Suppl): 34 – 38

Eisenhofer G, Aneman A, Hooper D, Rundqvist B, Friberg P. Mesenteric organ production, hepatic metabolism, and renal elimination of norepinephrine and its metabolites in humans. *J Neurochem* 1996;66:1565-1573

Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan WM, Walther MM, Goldstein DS, Keiser HR. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med* 1999;340:1872-1879

Eisenhofer G, Pacak K, Huynh TT, Qin N, Bratslavsky G, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, Grebe SK, Timmers HJ, Bornstein SR, Lenders JW. *Endocr Relat Cancer.* 2010 Dec 21;18(1):97-111.

Eisenhofer G, Timmers HJ, Lenders JW, Bornstein SR, Tiebel O, Mannelli M, King KS, Vocke CD, Linehan WM, Bratslavsky G, Pacak K. Age at diagnosis of pheochromocytoma differs according to catecholamine phenotype and tumor location. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;96(2):375-84.

Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, van Amstel HK, Lips CJ, Nishisho I, Takai SI, Marsh DJ, Robinson BG, Frank-Raue K, Raue F, Xue F, Noll WW, Romei C, Pacini F, Fink M, Niederle B, Zedenius J, Nordenskjöld M, Komminoth P, Hendy GN, Mulligan LM, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA* 1996;276:1575-1579

Eric Z, Hoffmann MM, Sullivan M, Franke G, Peczkowska M, Harsch I, Schott M, Gabbert HE, Valimäki M, Preuss SF, Hasse-Lazar K, Waligorski D, Robledo M, Januszewicz A, Eng C, Neumann HP. Pathogenicity of DNA Variants and Double Mutations in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 and Von Hippel-Lindau Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jan;95(1):308-13.

Eric Z, Neumann HP. Diagnosing patients with hereditary paraganglial tumours. *Lancet Oncol.* 2009 Aug;10(8):741.

Eric Z, Neumann HPH. Clinical question: When should genetic testing be obtained in a patient with pheochromocytoma or paraganglioma? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 epub ahead

Eric Z, Rybicki L, Peczkowska M, Golcher H, Kann PH, Brauckhoff M, Müssig K, Muresan M, Schäffler A, Reisch N, Schott M, Fassnacht M, Opocher G, Klose S, Fottner C, Forrer F, Plöckinger U, Petersenn S, Zabolotny D, Kollukch O, Yaremchuk S, Januszewicz A, Walz MK, Eng C, Neumann HPH for the European-American Pheochromocytoma Study Group. Clinical Predictors and Algorithm for the Genetic Diagnosis of Pheochromocytoma Patients. *Clin Cancer Res.* 2009 Oct 15;15(20):6378-85. Epub 2009 Oct 13

Favier, J.; Briere, J.J.; Stropf, L.; Amar, L.; Filali, M.; Jeunemaitre, X.; Rustin, P.; Gimenez-Roqueplo, A.P. Hereditary paraganglioma/pheochromocytoma and inherited succinate dehydrogenase deficiency. *Horm Res.* 2005;63(4):171-179.

Fernandez-Calvet L, Garcia-Mayor RV. Incidence of pheochromocytoma in South Galicia, Spain. *Journal of Internal Medicine* 1994;236:675-677

Fishbein L, Merrill S, Fraker DL, Cohen DL, Nathanson KL. Inherited mutations in pheochromocytoma and paraganglioma: why all patients should be offered genetic testing. *Ann Surg Oncol.* 2013 May;20(5):1444-50. doi: 10.1245/s10434-013-2942-5. Epub 2013 Mar 20.

Franke G, Bausch B, Hoffmann MM, Cybulla M, Wilhelm C, Kohlhase J, Scherer G, Neumann HP. Alu-Alu recombination underlies the vast majority of large VHL germline deletions: Molecular characterization and genotype-phenotype correlations in VHL patients. *Hum Mutat.* 2009 May;30(5):776-86.

Frank-Raue K, Rybicki LA, Eric Z, Schweizer H, Winter A, Milos I, Toledo SP, Toledo RA, Tavares MR, Alevizaki M, Mian C, Siggelkow H, Hufner M, Wohlk N, Opocher G, Dvořáková S, Bendlova B, Czetwertynska M, Skasko E, Barontini M, Sanso G, Vorländer C, Maia AL, Patocs A, Links TP, de Groot JW, Kerstens MN, Valk GD, Miehle K, Musholt TJ, Biarnes J, Damjanovic S, Muresan M, Wüster C, Fassnacht M, Peczkowska M, Fauth C, Golcher H, Walter MA, Pichl J, Raue F, Eng C, Neumann HP; International RET Exon 10 Consortium. Risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germline RET mutations located in exon 10. *Hum Mutat.* 2011 Jan;32(1):51-8.

Gagner M, Breton G, Pharand D, Pomp A. Is laparoscopic surgery indicated in pheochromocytoma? *Surgery* 1996;120:1076-79

Gagner M, Lacroix A, Bolté E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 1992 Oct 1;327(14):1033.

Gimenez-Roqueplo AP, Caumont-Prim A, Houzard C, Hignette C, Hernigou A, Halimi P, Niccoli P, Lebouilleux S, Amar L, Borson-Chazot F, Cardot-Bauters C, Delemer B, Chabolle F, Coupier I, Libé R, Peitzsch M, Peyrard S, Tenenbaum F, Plouin PF, Chatellier G, Rohmer V. Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHx mutation carriers: a multicenter prospective study from the PGL.EVA Investigators. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jan;98(1):E162-73. doi: 10.1210/jc.2012-2975. Epub 2012 Nov 15.

Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, Mourad JJ, Plouin PF, Corvol P, Rotig A, Jeunemaitre X. The R22X mutation of the SDHD gene in hereditary paraganglioma abolishes the enzymatic activity of Complex II in mitochondrial respiratory chain and activates the hypoxia pathway. *Am J Hum Genet* 2001;69:1186-1197

Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, Rieubland C, Crespin M, Nau V, Khau Van Kien P, Corvol P, Plouin PF, Jeunemaitre X; COMETE Network. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Res*. 2003 Sep 1;63(17):5615-21.

Gimenez-Roqueplo AP, Lehnert H, Mannelli M, Neumann HP, Opocher G, Maher ER, Plouin PF Pheochromocytoma, new genes and screening strategies. *Clinical Endocrinology* 2006;65(6):699-705

Gimenez-Roqueplo, A.P. New advances in the genetics of pheochromocytoma and paraganglioma syndromes. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Aug;1073:112-121.

Gimenez-Roqueplo, A.P.; Burnichon, N.; Amar, L.; Favier, J.; Jeunemaitre, X.; Plouin, P.F. Recent advances in the genetics of pheochromocytoma and functional paraganglioma. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008 Apr;35(4):376-379.

Gimenez-Roqueplo, A.P.; Dupuy, M.; Delalande, O.; Visot, A.; Jedynek, C.P.; Peillon, F.; Derome, P.J. [Prolactin microadenoma in men. Study of 14 cases]. *Ann Med Interne (Paris)*. 1992;143(2):94-97.

Gimm O, Armanios M, Dziema H, Neumann HPH, Eng C. Somatic and occult germline mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in non-familial pheochromocytomas. *Cancer Res* 2000;60:6822-6825.

Glenner GG, Grimley PM. Tumors of the extraadrenal paraganglioma system. *Armed Forces Institute of Pathology* 1974

Grumolato, L.; Elkahloun, A.G.; Ghzili, H.; Alexandre, D.; Coulouarn, C.; Yon, L.; Salier, J.P.; Eiden, L.E.; Fournier, A.; Vaudry, H.; Anouar, Y. Microarray and suppression subtractive hybridization analyses of gene expression in pheochromocytoma cells reveal pleiotropic effects of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide on cell proliferation, survival, and adhesion. *Endocrinology*. 2003 Jun;144(6):2368-2379.

Guerin, M.; Guillemot, J.; Thouennon, E.; Pierre, A.; El-Yamani, F.Z.; Montero-Hadjadje, M.; Dubessy, C.; Magoul, R.; Lihmann, I.; Anouar, Y.; Yon, L. Granins and their derived peptides in normal and tumoral chromaffin tissue: Implications for the diagnosis and prognosis of pheochromocytoma. *Regul Pept*. Nov 30;165(1):21-29.

Guillemot, J.; Ait-Ali, D.; Turkiquer, V.; Montero-Hadjadje, M.; Fournier, A.; Vaudry, H.; Anouar, Y.; Yon, L. Involvement of multiple signaling pathways in PACAP-induced EM66 secretion from chromaffin cells. *Regul Pept*. 2006a Nov 15;137(1-2):79-88.

Guillemot, J.; Ait-Ali, D.; Turkiquer, V.; Montero-Hadjadje, M.; Fournier, A.; Vaudry, H.; Anouar, Y.; Yon, L. PACAP stimulates the release of the secretogranin II-derived peptide EM66 from chromaffin cells. *Ann N Y Acad Sci*. 2006b Jul;1070:309-312.

Guillemot, J.; Anouar, Y.; Montero-Hadjadje, M.; Grouzmann, E.; Grumolato, L.; Roshmaninho-Salgado, J.; Turkiquer, V.; Duparc, C.; Lefebvre, H.; Plouin, P.F.; Klein, M.; Muresan, M.; Chow, B.K.; Vaudry, H.; Yon, L. Circulating EM66 is a highly sensitive marker for the diagnosis and follow-up of pheochromocytoma. *Int J Cancer*. 2006c Apr 15;118(8):2003-2012.

Guillemot, J.; Barbier, L.; Thouennon, E.; Vallet-Erdtmann, V.; Montero-Hadjadje, M.; Lefebvre, H.; Klein, M.; Muresan, M.; Plouin, P.F.; Seidah, N.; Vaudry, H.; Anouar, Y.; Yon, L. Expression and processing of the neuroendocrine protein secretogranin II in benign and malignant pheochromocytomas. *Ann N Y Acad Sci*. 2006d Aug;1073:527-532.

Guillemot, J.; Compagnon, P.; Cartier, D.; Thouennon, E.; Bastard, C.; Lihmann, I.; Pichon, P.; Thuillez, C.; Plouin, P.F.; Bertherat, J.; Anouar, Y.; Kuhn, J.M.; Yon, L.; Lefebvre, H. Metoclopramide stimulates catecholamine- and granin-derived peptide secretion from pheochromocytoma cells through activation of serotonin type 4 (5-HT4) receptors. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Mar;16(1):281-290.

Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE, Rubenstein A, Viskochil D. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997;278:51-57

Hao HX, Khalimonchuk O, Schraders M, Dephore N, Bayley JP, Kunst H, Devilee P, Cremers CW, Schiffman JD, Bentz BG, Gygi SP, Winge DR, Kremer H, Rutter J. SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. *Science*. 2009 Aug 28;325(5944):1139-42.

Hartley L, Perry-Keene D. Pheochromocytoma in Queensland - 1970-83. *Australian & New Zealand Journal of Surgery* 1985;55:471-475

Hoegerle S, Ghanem N, Althoefer C, Schipper J, Brink I, Moser, E, Neumann HPH. ¹⁸F DOPA positron emission tomography for detection of glomus tumors: comparison to MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:689-694

Hoegerle S, Nitzsche E, Althoefer C, Ghanem N, Manz T, Brink I, Reincke M, Moser E, Neumann HPH. High diagnostic accuracy of ¹⁸Fluor-DOPA whole-body positron emission tomography for detection of pheochromocytomas. *Radiology* 2002;22:507-512

Jafri M, Whitworth J, Rattenberry E, Vialard L, Kilby G, Kumar AV, Izatt L, Laloo F, Brennan P, Cook J, Morrison PJ, Canham N, Armstrong R, Brewer C, Tomkins S, Donaldson A, Barwell J, Cole TR, Atkinson AB, Aylwin S, Ball SG, Srirangalingam U, Chew SL, Evans DG, Hodgson SV, Irving R, Woodward E, Macdonald F, Maher ER. Evaluation of SDHB, SDHD and VHL gene susceptibility testing in the assessment of individuals with non-syndromic pheochromocytoma, paraganglioma and head and neck paraganglioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Jun;78(6):898-906. doi: 10.1111/cen.12074. Epub 2013 Apr 6.

Janetschek G, Finkenstedt G, Gasser R, Waibel UG, Peschel R, Bartsch G, Neumann HPH. Laparoscopic surgery for pheochromocytoma: adrenalectomy, partial resection, excision of paragangliomas. *J Urol* 1998;160:330-334

Kopp I, Bartsch D, Wild A, Schilling T, Nies C, Bergenfelz A, Reider H, Simon B, Rothmund M. Predictive genetic screening and clinical findings in multiple endocrine neoplasia type I families. *World J Surg* 2001;25:610-616

Lamarre-Cliche, M.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Billaud, E.; Baudin, E.; Luton, J.P.; Plouin, P.F. Effects of slow-release octreotide on urinary metanephrine excretion and plasma chromogranin A and catecholamine levels in patients with malignant or recurrent pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Nov;57(5):629-634.

Langrehr JM, Bahra M, Kristiansen G, Neumann HP, Neumann LM, Plöckinger U, Lopez-Hänninen E. Neuroendocrine tumor of the pancreas and bilateral adrenal pheochromocytomas. A rare manifestation of von Hippel-Lindau disease in childhood. *J Pediatr Surg*. 2007;42:1291-4

Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005;366:665-75

Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Manelli M, Friberg P, Keiser Machens A, Brauckhoff M, Holzhausen HJ, Nguyen Thanh P, Lehnert H, Dralle H. Codon-specific development of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia Type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3999 – 4003

Maher ER, Eng C. The pressure rises: update on the genetics of pheochromocytoma. *Hum Mol Genet* 2002;11:2347-2354

Malinoc A, Sullivan M, Wiech T, Schmid KW, Jilg C, Straeter J, Deger S, Hoffmann MM, Bosse A, Rasp G, Eng C, Neumann HP. Biallelic inactivation of the *SDHC* Gene in Renal Carcinoma associated with Paraganglioma Syndrome Type 3 Enocrine Related Cancer, in press

Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. *J Clin Hypertens* 2002; 4:62-72

Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma: a clinical review. In: *Hypertension: Pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd edition. Eds.: Laragh JH, Brenner BM. Raven Press, New York 1995

Mannelli M, Ercolino T, Giache V, Simi L, Cirami C, Parenti G. Genetic screening for pheochromocytoma: should SDHC gene analysis be included? *J Med Genet* 2007;44:586-587

Masuoka J, Brandmer S, Paulus W, Soffer D, Vital A, Chimelli L, Jouveta A, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Germline SDHD mutation in paraganglioma of the spinal cord. *Oncogene* 2001;20:5084-5086

McWhinney SR, Pilarski RT, Forrester SR, Schneider MC, Sarquis MM, Dias EP, Eng C Large germline deletions of mitochondrial complex II subunits SDHB and SDHD in hereditary paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5694-9.

Mikhail AA, Tolhurst SR, Orvieto MA, Stockton BR, Zorn KC, Weiss RE, Kaplan EL, Shalhav AL. Open versus laparoscopic simultaneous bilateral adrenalectomy. *Urology.* 2006 Apr;67(4):693-6. Epub 2006 Apr 11.

Milos IN, Frank-Raue K, Wohllk N, Maia AL, Pusiol E, Patocs A, Robledo M, Biarnes J, Barontini M, Links TP, de Groot JW, Dvorakova S, Peczkowska M, Rybicki LA, Sullivan M, Raue F, Zosin I, Eng C, Neumann HPH. Age-related neoplastic risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germ line RET Cys634Trp (TGC>TGG) mutation. *Endocr Relat Cancer* 2008 Dec;15(4):1035-1041. Epub 2008 Sep 15

Milunsky JM, Maher TA, Michelis VV, Milunsky A. Novel mutations and the emergency of common mutation in the SDHD gene causing familial paraganglioma. *Am J Med Genet* 2001;100:311-314

Modigliani E, Vasen HM, Raue K, Dralle H, Frilling A, Gheri RG, Brandi ML, Limbert E, Niederle B, Forgas L, Feingold M, Calmettes C Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study. The Euromen Study Group. *J Intern Med.* 1995 Oct;238(4):363-7.

Nathanson K, Baysal B, Drovdic C, Komminoth P, Neumann H. Familial paraganglioma-pheochromocytoma syndromes characterized by SDHB, SDHC and SDHD mutations. In: DeLellis R, Heitz PU, Lloyd R, Eng C, eds, *Pathology and Molecular Genetics of Endocrine Tumours (WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs)*, IARC Press, Lyon 2003

Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, Schipper J, Klisch J, Althoefer C, Zerres K, Januszewicz A, Smith WM, Munk R, Manz T, Glaesker S, Apel TW, Treier M, Reinke M, Walz MK, Hoang-Vu C, Brauckhoff M, Klein-Franke A, Klose P, Schmidt H, Maier-Woelfle M, Peczkowska M, Szmigielski C, Eng C. Germline mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002;346:1459-1466

Neumann HP, Cybulla M, Gläsker S, Coulin C, Van Velthoven V, Berlis A, Hader C, Schäfer O, Treier M, Brink I, Schultze-Seemann W, Leiber C, Rückauer K, Junker B, Agostini FJ, Hetzel A, Boedecker CC. Von Hippel-Lindau Erkrankung. *Interdisziplinäre Patientenversorgung. Ophthalmologie.* 2007;104:119-26

Neumann HP, Erlic Z, Boedeker CC, Rybicki LA, Robledo M, Hermesen M, Schiavi F, Falcioni M, Kwok P, Bauters C, Lampe K, Fischer M, Edelman E, Benn DE, Robinson BG, Wiegand S, Rasp G, Stuck BA, Hoffmann MM, Sullivan M, Sevilla MA, Weiss MM, Peczkowska M, Kubaszek A, Pigny P, Ward RL, Learoyd D, Croxson M, Zabolotny D, Yaremchuk S, Draf W, Muresan M, Lorenz RR, Knipping S, Strohm M, Dyckhoff G, Matthias C, Reisch N, Preuss SF, Esser D, Walter MA, Kaftan H, Stöver T, Fottner C, Gorgulla H, Malekpour M, Zarandy MM, Schipper J, Brase C, Glien A, Kühnemund M, Koscielny S, Schwerdtfeger P, Välimäki M, Szyfter W, Finckh U, Zerres K, Cascon A, Opocher G, Ridder GJ, Januszewicz A, Suarez C, Eng C. Clinical predictors for germline mutations in head and neck paraganglioma patients: cost reduction strategy in genetic diagnostic process as fall-out. *Cancer Res.* 2009 Apr 15;69(8):3650-6.

Neumann HP, Vortmeyer A, Schmidt D, Werner M, Erlic Z, Cascon A, Bausch B, Januszewicz A, Eng C. Evidence of MEN-2 in the original description of classic pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 2007;357:1311-5

Neumann HP. My life for pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer.* 2014 May 8;21(3):P1-8. doi: 10.1530/ERC-13-0528. Print 2014 Jun

Neumann HPH, Bender BU, Gimm O. Nebennierenmarktumoren. In: *Molekularmedizinische Grundlagen von Tumoren der Nebenniere.* Hrg. Ganten D, Ruckpaul K. Springer-Verlag Heidelberg/Berlin 2001:315-364

Neumann HPH, Bender BU, Reincke M, Eggstein S, Laubenberger J, Kirste G. Adrenal sparing surgery for Pheochromocytoma. *Brit J Surg* 1999;84:94-97

Neumann HPH, Berger DP, Sigmund G, Blum U, Parmer RJ, Schmidt D, Volk B, Kirste G. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and Von Hippel-Lindau syndrome *N Engl J Med* 1993;329:1351-1358

Neumann HPH, Eng C, Mulligan LM, Glavac D, Zäuner I, Ponder BAJ, Crossey PA, Maher ER, Brauch H. Consequences of direct genetic testing for germline mutations in the clinical management of families with multiple endocrine neoplasia type 2 *JAMA* 1995;274:1149-1151

Neumann HPH, Erlic Z. Maternal Transmission of Symptomatic Disease with SDHD Mutation: Fact or Fiction? *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1573-5

Neumann HPH, Reincke M, Bender BU, Elsner R, Janetschek G. Preserved adrenocortical function after laparoscopic bilateral adrenal sparing surgery for hereditary pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2608-2610

Neumann HPH. Age-related neoplastic risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germ line RET Cys634Trp (TGC>TGG) mutation. *Endocr Relat Cancer* 2008 Dec;15(4):1035-1041. Epub 2008 Sep 15.

Neumann HPH. Malignes Phäochromozytom In: *Das rote Buch - Hämatologie und internistische Onkologie.* Hrg. Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R. ECO MED, Landsberg 2002

Neumann HPH. *Von Hippel-Lindau Erkrankung - Monographie Selbstverlag* 2002

Neumann, H.P.H. et al in: Schieppati A, Daina E, Sessa A, Remuzzi G (eds): *Rare Kidney Diseases. Contrib Nephrol.* Basel, Karger, 2001, vol 136, pp 193-207

Neumann, HPH. Pheochromocytoma, Chapter 343, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th edition. Eds: Dan L. Longo, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, & Joseph Loscalzo McGraw-Hill Companies 2011

Nguyen L, Niccoli-Sire P, Caron P, Bastie D, Maes B, Chabrier G, Chabre O, Rohmer V, Lecomte P, Henry JF, Conte-Devolx B; French Calcitonin Tumors Study Group. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: a prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2001 Jan;144(1):37-44

Niemann S, Müller U, Engelhardt D, Lohse P: Autosomal dominant malignant and catecholamine-producing paraganglioma caused by a splice donor site mutation in SDHC, *Hum Genet* 2003;113:92-94.

Niemann S, Müller U. Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma type 3. *Nature Genet* 2000;26:268-270

Niemeijer ND, Alblas G, van Hulsteijn LT, Dekkers OM, Corssmit EP. Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Nov;81(5):642-51. doi: 10.1111/cen.12542. Epub 2014 Jul 30.

Pacak K, Eisenhofer G, Carasquillo JA, Chen CC, Li ST, Goldstein DS. [18F]fluorodopamine positron emission tomographic (PET) scanning for diagnostic localization of pheochromocytoma. *Hypertension* 2001; 38: 6-8

Park VM, Pivnik EK. Neurofibromatosis type 1: a protein truncation assay yielding identification of mutations in 73% of patients. *J Med Genet* 1998;35:813-820

Peczkowska M, Cascon A, Prejbisz A, Kubaszek A, Cwikla BJ, Furmanek M, Erlic Z, Eng C, Januszewicz A, Neumann HPH. Extra-adrenal and adrenal pheochromocytomas associated with a germline SDHC mutation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:111-5

Peczkowska M, Erlic Z, Hoffmann MM, Furmanek M, Cwikla J, Kubaszek A, Prejbisz A, Szutkowski Z, Kawecki A, Chojnowski K, Lewczuk A, Litwin M, Szyfter W, Walter M, Sullivan M, Eng C, Januszewicz A, Neumann HPH. Impact of Screening Kindreds for SDHD p.Cys11X as a Common Mutation Associated with Paraganglioma Syndrome Type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Dec;93(12):4818-25. Epub 2008 Sep 30

Peczkowska M, Januszewicz A, Jarzab B, Neumann HP, Kubaszek A, Janaszek-Sitkowitzka H, Litwin M, Antoniewicz J, Aksamit-Bialoszewska E, Roslonowska E, Prejbisz A, Januszewicz M, Michalowska I, Ciwla J, Furmanek M, Walecki J.

Pheochromocytoma in children and adolescents based on the Polish Pheochromocytoma registry. *Ann Diagn Paed Pathol* 2007;11:15-20

Phaeochromocytoma Study Group in Japan, Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, Itagaki E, Katabami T, Kakoi N, Rakugi H, Ikeda Y, Tanabe A, Nigawara T, Ito S, Kimura I, Naruse M. Frequent EPAS1/HIF2 α exons 9 and 12 mutations in non-familial pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer*. 2014 May 6;21(3):405-14. doi: 10.1530/ERC-13-0494. Print 2014 Jun.

Pick L. Ganglioma embryonale sympathicum. Eine typische bösartige Geschwulstform des sympathischen Nervensystems. *Berliner klinische Wochenschrift* 1912;49:16-22

Pigny, P.; Cardot-Bauters, C. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma: new developments. *Ann Endocrinol (Paris)*. Mar;71(2):76-82.

Pigny, P.; Vincent, A.; Cardot Bauters, C.; Bertrand, M.; de Montpreville, V.T.; Crepin, M.; Porchet, N.; Caron, P. Paraganglioma after maternal transmission of a succinate dehydrogenase gene mutation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1609-1615.

Plate KH, Vortmeyer AO, Zagzag D, Neumann HP. WHO Classification of CNS tumors: Von Hippel-Lindau disease and haemangioblastoma. In: WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Eds Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2007

Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, Boulblil G, Chatellier G. Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1480-1486.

Plouin, P.F.; Bertherat, J.; Chatellier, G.; Billaud, E.; Azizi, M.; Grouzmann, E.; Epelbaum, J. Short-term effects of octreotide on blood pressure and plasma catecholamines and neuropeptide Y levels in patients with phaeochromocytoma: a placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Mar;42(3):289-294.

Plouin, P.F.; Chatellier, G.; Grouzmann, E.; Azizi, M.; Denolle, T.; Comoy, E.; Corvol, P. Plasma neuropeptide Y and catecholamine concentrations and urinary metanephrine excretion in patients with adrenal or ectopic phaeochromocytoma. *J Hypertens Suppl*. 1991 Dec;9(6):S272-273.

Plouin, P.F.; Chatellier, G.; Rougeot, M.A.; Comoy, E.; Menard, J.; Corvol, P. Plasma renin activity in phaeochromocytoma: effects of beta-blockade and converting enzyme inhibition. *J Hypertens*. 1988 Jul;6(7):579-585.

Plouin, P.F.; Degoulet, P.; Tugaye, A.; Ducrocq, M.B.; Menard, J. [Screening for phaeochromocytoma : in which hypertensive patients? A semiological study of 2585 patients, including 11 with phaeochromocytoma (author's transl)]. *Nouv Presse Med*. 1981a Mar 7;10(11):869-872.

Plouin, P.F.; Duclos, J.M.; Menard, J.; Comoy, E.; Bohuon, C.; Alexandre, J.M. Biochemical tests for diagnosis of phaeochromocytoma: urinary versus plasma determinations. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981b Mar 14;282(6267):853-854.

Plouin, P.F.; Menard, J.; Corvol, P. Hypertensive crisis in patient with phaeochromocytoma given metoclopramide. *Lancet*. 1976 Dec 18;2(7999):1357-1358.

Qin Y, Yao L, King EE, Buddavarapu K, Lenci RE, Chocron ES, Lechleiter JD, Sass M, Aronin N, Schiavi F, Boaretto F, Opocher G, Toledo RA, Toledo SP, Stiles C, Aguiar RC, Dahia PL (2010) Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet* 2010;43:229-233

Reach, G.; Thibonnier, M.; Simon, A.; Plouin, P.F.; Parienty, R.; Pradel, J.; Wellers, M.; Siboulet, J.; Alexandre, J.H.; Corvol, P.; Milliez, P. [Phaeochromocytoma: localisation by computerised scanner tomography. 5 cases (author's transl)]. *Nouv Presse Med*. 1979 Jun 30;8(29):2391-2393.

Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP Pheochromocytoma: Presentation, diagnosis and treatment *Journal of Hypertension* 2006;24(12): 2331-2339

Reisch N, Walz MK, Erlic Z, Neumann HPH Das Phäochromozytom – noch immer eine Herausforderung *Der Internist* 2009 Jan;50(1):27-35.

Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1981;305:1617-1627

Ricketts CJ, Forman JR, Rattenberry E, Bradshaw N, Laloo F, Izatt L, Cole TR, Armstrong R, Kumar VK, Morrison PJ, Atkinson AB, Douglas F, Ball SG, Cook J, Srirangalingam U, Killick P, Kirby G, Aylwin S, Woodward ER, Evans DG, Hodgson SV, Murday V, Chew SL, Connell JM, Blundell TL, Macdonald F, Maher ER. Tumor risks and genotype-phenotype-proteotype analysis in 358 patients with germline mutations in SDHB and SDHD. *Hum Mutat*. 2010;31:41-51.

Rutherford MA, Rankin AJ, Yates TM, Mark PB, Perry CG, Reed NS, Freel EM. Management of metastatic phaeochromocytoma and paraganglioma: use of iodine-131-meta-iodobenzylguanidine therapy in a tertiary referral centre. *QJM*. 2014 Sep 29. pii: hcu208. [Epub ahead of print]

Schiavi F, Boedeker CC, Bausch B, Peczkowska M, Gomez CF, Strassburg T, Pawlu C, Buchta M, Salzmann M, Hoffmann MM, Berlis A, Brink I, Cybulla M, Muresan M, Walter MA, Forrer F, Valimaki M, Kawecki A, Szutkowski Z, Schipper J, Walz MK, Pigny P, Bauters C, Willet-Brozick JE, Baysal BE, Januszewicz A, Eng C, Opocher G, Neumann HP for the European-American Paraganglioma Study Group. Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the SDHC gene. *JAMA* 2005;294(16):2057-63

Schiavi F, Milne RL, Anda E, Blay P, Castellano M, Opocher G, Robledo M, Cascón A. Are we overestimating the penetrance of mutations in SDHB? *Hum Mutat*. 2010 Jun;31(6):761-2.

Schiavi F, Savvoukidis T, Trabalzini F, Grego F, Piazza M, Amistà P, Demattè S, Del Piano A, Cecchini ME, Erlic Z, De Lazzari P, Mantero F, Opocher G. Paraganglioma syndrome: SDHB, SDHC, and SDHD mutations in head and neck paragangliomas. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Aug;1073:190-7.

Schovanek J, Martucci V, Wesley R, Fojo T, Del Rivero J, Huynh T, Adams K, Kebebew E, Frysak Z, Stratakis CA, Pacak K. The size of the primary tumor and age at initial diagnosis are independent predictors of the metastatic behavior and survival of patients with SDHB-related pheochromocytoma and paraganglioma: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2014 Jul 21;14:523. doi: 10.1186/1471-2407-14-523.

Schussheim DH, Skarulis MC, Agarwal SK, Simonds WF, Burns AL, Spiegel AM, Marx SJ. Multiple endocrine neoplasia type 1: new clinical and basic findings. *Trends Endocrinol Metab*. 2001 May-Jun;12(4):173-8

Sigl E, Behmel A, Henn T, Wirnsberger G, Weinhausl A, Kaserer K, Niederle B, Pfragner R. Cytogenetic and CGH studies of four neuroendocrine tumors and tumor-derived cell lines of a patient with multiple endocrine neoplasia type 1. *Int J Oncol* 1999;15: 41-51

Sjursen W, Halvorsen H, Hofslie E, Bachke S, Berge A, Engebretsen LF, Falkmer SE, Falkmer UG, Varhaug JE. Mutation screening in a Norwegian cohort with pheochromocytoma. *Fam Cancer*. 2013 Sep;12(3):529-35. doi: 10.1007/s10689-013-9608-0.

Stenstrom G, Svardstudd K. Pheochromocytoma in Sweden 1958-1981. An analysis of the National Cancer Registry Data. *Acta Med Scand* 1986;220:225-232

Taïeb D, Kaliski A, Boedeker CC, Martucci V, Fojo T, Adler JR Jr, Pacak K. Current approaches and recent developments in the management of head and neck paragangliomas. *Endocr Rev*. 2014 Oct;35(5):795-819. doi: 10.1210/er.2014-1026. Epub 2014 Jul 17.

Taschner PE, Jansen JC, Baysal BE, Bosch A, Rosenberg EH, Brocker-Vriends AH, Der Mey AG, Van Ommen GJ, Cornelisse CJ, Devilee P. Nearly all hereditary paragangliomas in the Netherlands are caused by founder mutations in the SDHD gene. *Gene Chromosome Cancer* 2001;31:274-281

Thompson (2002) Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms. *Am J Surg Pathol* 26: 551-566

Thouennon, E.; Elkahoulou, A.G.; Guillemot, J.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Bertherat, J.; Pierre, A.; Ghzili, H.; Grumolato, L.; Muresan, M.; Klein, M.; Lefebvre, H.; Ouafik, L.; Vaudry, H.; Plouin, P.F.; Yon, L.; Anouar, Y. Identification of potential gene markers and insights into the pathophysiology of pheochromocytoma malignancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Dec;92(12):4865-4872.

Thouennon, E.; Pierre, A.; Tanguy, Y.; Guillemot, J.; Manecka, D.L.; Guerin, M.; Ouafik, L.; Muresan, M.; Klein, M.; Bertherat, J.; Lefebvre, H.; Plouin, P.F.; Yon, L.; Anouar, Y. Expression of trophic amidated peptides and their receptors in benign and malignant pheochromocytomas: high expression of adrenomedullin RDC1 receptor and implication in tumoral cell survival. *Endocr Relat Cancer.* Sep;17(3):637-651.

Thouennon, E.; Pierre, A.; Yon, L.; Anouar, Y. Expression of trophic peptides and their receptors in chromaffin cells and pheochromocytoma. *Cell Mol Neurobiol.* Nov;30(8):1383-1389.

Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Havekes B, Eisenhofer G, Martiniova L, Adams KT, Pacak K. Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluoro-deoxyglucose, and 18F-fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Dec;94(12):4757-67.

Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC, Carrasquillo JA, Ling A, Eisenhofer G, Adams KT, Solis D, Lenders JW, Pacak K. Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol.* 2007 Jun 1;25(16):2262-9.

Timmers, H.J.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Mannelli, M.; Pacak, K. Clinical aspects of SDHx-related pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer.* 2009 Jun;16(2):391-400.

Timmers, H.J.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Mannelli, M.; Pacak, K. Clinical aspects of SDHx-related pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer.* 2009 Jun;16(2):391-400.

Tischler AS Pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: updates. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1272-1284

Toledo RA, Qin Y, Srikantan S, Morales NP, Li Q, Deng Y, Kim SW, Pereira MA, Toledo SP, Su X, Aguiar RC, Dahia PL. In vivo and in vitro oncogenic effects of HIF2A mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer.* 2013 May 21;20(3):349-59. doi: 10.1530/ERC-13-0101. Print 2013 Jun

Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD, Edwards CR, Heath DA, Jackson CE, Jansen S, Lips K, Monson JP, O'Halloran D, Sampson J, Shalet SM, Wheeler MH, Zink A, and Thakker RV: Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Q J Med* 1996;89:653-669

Van der Mey AG, Maaswinkel-Mooy PD, Cornelisse CJ, Schmidt PH, Van de Camp JJ. Genomic imprinting in hereditary glomus tumors: evidence for new genetic theory. *Lancet* 1989;2:1291-1294

van Nederveen FH, Gaal J, Favier J, Korpershoek E, Oldenburg RA, de Bruyn EM, Sleddens HF, Derckx P, Rivière J, Dannenberg H, Petri BJ, Komminoth P, Pacak K, Hop WC, Pollard PJ, Mannelli M, Bayley JP, Perren A, Niemann S, Verhofstad AA, de Bruïne AP, Maher ER, Tissier F, Méatchi T, Badoual C, Bertherat J, Amar L, Alataki D, Van Marck E, Ferrau F, François J, de Herder WW, Peeters MP, van Linge A, Lenders JW, Gimenez-Roqueplo AP, de Krijger RR, Dinjens WN. An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and pheochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. *Lancet Oncol.* 2009 Aug;10(8):764-71

Walther MM, Herring J, Choyke PL, Linehan WM. Laparoscopic partial adrenalectomy in patients with hereditary forms of pheochromocytoma. *J Urol.* 2000 Jul;164(1):14-7.

Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM. von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol.* 1999 Nov;162(5):1582-6.

Walther MM, Reiter R, Keiser HR, Choyke PL, Venzon D, Hurley K, Gnarr JR, Reynolds JC, Glenn GM, Zbar B, Linehan WM. Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma. *J Urol.* 1999 Sep;162(3 Pt 1):659-64.

Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Deligiannis A, Szuczik E, Petersenn S, Ommer A, Groeben H, Peitgen K, Janssen OE, Philipp T, Neumann HP, Schmid KW, Mann K. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy--results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery* 2006;140:943-8

Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Koch JA, Neumann HP, Petersenn S, Schmid KW and Mann K Laparoscopic and Retroperitoneoscopic Treatment of Pheochromocytomas and Retroperitoneal Paragangliomas: Results of 161 Tumors in 126 Patients. *World Journal of Surgery* 2006;30: 1-10.

Walz MK, Peitgen K, Neumann HPH, Janssen OE, Philipp T, Mann K. Endoscopic treatment of solitary, bilateral multiple, and recurrent pheochromocytomas and paragangliomas. *World J Surg* 2002;26:1005-1012

Walz MK, Petersenn S, Koch JA, Mann K, Neumann HP, Schmid KW. Endoscopic treatment of large primary adrenal tumours. *British Journal of Surgery* 2005;92(6):719-23

Welander J, Andreasson A, Brauckhoff M, Bäckdahl M, Larsson C, Gimm O, Söderkvist P. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer.* 2014 Jun;21(3):495-504. doi: 10.1530/ERC-13-0384. Epub 2014 Apr 16.

Wohlk N, Schweizer H, Erlic Z, Schmid KW, Walz MK, Raue F, Neumann HP. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;24(3):371-87

Yang C, Zhuang Z, Fliedner SM, Shankavaram U, Sun MG, Bullova P, Zhu R, Elkahoulou AG, Kourlas PJ, Merino M, Kebebew E, Pacak K. Germ-line PHD1 and PHD2 mutations detected in patients with pheochromocytoma/paraganglioma-polycythemia. *J Mol Med (Berl).* 2014 Sep 30. [Epub ahead of print]

Yao L, Schiavi F, Cascon A, Qin Y, Inglada-Pérez L, King EE, Toledo RA, Ercolino T, Rapizzi E, Ricketts CJ, Mori L, Giacchè M, Mendola A, Taschin E, Boaretto F, Loli P, Iacobone M, Rossi GP, Biondi B, Lima-Junior JV, Kater CE, Bex M, Vikkula M, Grossman AB, Gruber SB, Barontini M, Persu A, Castellano M, Toledo SP, Maher ER, Mannelli M, Opocher G, Robledo M, Dahia PL. Spectrum and prevalence of FP/TMEM127 gene mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. *JAMA.* 2010 Dec 15;304(23):2611-9.

Yon, L.; Guillemot, J.; Montero-Hadjadje, M.; Grumolato, L.; Leprince, J.; Lefebvre, H.; Contesse, V.; Plouin, P.F.; Vaudry, H.; Anouar, Y. Identification of the secretogranin II-derived peptide EM66 in pheochromocytomas as a potential marker for discriminating benign versus malignant tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jun;88(6):2579-2585.

Zantour, B.; Guilhaume, B.; Tissier, F.; Louvel, A.; Jeunemaitre, X.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Bertagna, X. A thyroid nodule revealing a paraganglioma in a patient with a new germline mutation in the succinate dehydrogenase B gene. *Eur J Endocrinol.* 2004 Oct;151(4):433-438.