



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Rôle du statut *SDH* dans la dynamique de croissance des
paragangliomes de la tête et du cou**

Présentée et soutenue publiquement le 6 janvier 2017 à 18h
au Pôle Formation

Par Domitille Fiaux - Camous

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Dominique Chevalier

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Philippe Herman

Monsieur le Professeur Pierre Fayoux

Madame le Docteur Catherine Cardot-Bauters

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Christophe Vincent

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
HR	Hazard Ratio
IQR	Inter-Quartile Range (Intervalle Inter-Quartile)
PGLTC	Paragangliomes de la Tête et du Cou
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
SDH	Succinate Déshydrogénase
TAP	Thoraco-Abdomino-Pelvien
VHL	Von Hippel Lindau

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	11
RESUME	14
INTRODUCTION	16
LES PARAGANGLIOMES DE LA TÊTE ET DU COU	18
I. Description clinique	18
a. Localisations	18
b. Manifestations cliniques	19
II. Démarche diagnostique	19
III. Diagnostic génétique	26
IV. Traitements	28
MATERIELS ET METHODES	29
I. Patients inclus	29
II. Données recueillies	29
III. Analyse statistique	30
RESULTATS	32
I. Population générale de l'étude	32
II. Evolutivité en fonction de l'origine génétique ou non	36
III. Facteurs pronostiques d'aggravation chez les patients <i>SDH</i>	38
DISCUSSION	42
CONCLUSION	45
BIBLIOGRAPHIE	46

RESUME

Contexte : Les paragangliomes de la tête et du cou (PGLTC) peuvent être soit d'origine sporadique, soit d'origine génétique. Les gènes de prédisposition les plus souvent retrouvés dans les PGLTC sont les gènes *SDH* qui agissent comme des gènes suppresseurs de tumeurs. L'objectif de cette étude était de comparer l'évolutivité des PGLTC en fonction de l'origine génétique *SDH* ou non, et de rechercher des facteurs pronostiques d'aggravation chez les patients mutés.

Méthodes : Dans cette étude rétrospective, nous avons inclus, de 1996 à 2015, tous les patients porteurs de PGLTC, soit d'origine sporadique, soit par mutation d'un gène *SDH*, ayant eu au moins deux imageries espacées dans le temps. Le critère principal d'évolutivité était défini par l'augmentation d'au moins 20% de sa taille par rapport à la mesure initiale, associé à l'avis de l'expert radiologique en faveur d'une augmentation. Les distributions du délai d'évolutivité ont été évaluées par des courbes de Kaplan Meier selon l'origine, et comparées par un test du log-rank. Chez les patients d'origine génétique, un modèle de Cox a permis une recherche des facteurs associés à l'évolution.

Résultats : Parmi les 78 patients inclus, 137 paragangliomes ont été suivis radiologiquement (Mutés N=103, Non mutés N=34). Les malades ont été suivis pendant une durée médiane de 25.6 mois [IQR (10.8-56.1)]. Parmi les 103 paragangliomes génétiques, 58 ont progressé dans un délai médian de 51 mois [IC95%, 36.9-NA), versus 15 des 34 paragangliomes non génétiques dans un délai médian de 24.9 mois (IC95%, 19.5- NA) ($p= 0.197$, test du log-rank). Les facteurs associés à la survenue d'une aggravation des paragangliomes dans un modèle de Cox multivarié étaient l'âge au diagnostic (HR=0.97 IC95%(0.95 ; 0.99)) et la présence d'une mutation *SDHB* (HR= 5,26 IC95% (1,77-15,68)).

Conclusion : Il n'y avait pas dans notre série de différence d'évolutivité entre les PGLTC d'origine sporadique ou liés à une mutation des gènes *SDH*. L'âge jeune et la présence d'une mutation du gène *SDHB* sont des facteurs d'évolutivité des PGLTC héréditaires. Un suivi radiologique annuel chez ces patients pourrait être proposé.

INTRODUCTION

Les phéochromocytomes et les paragangliomes sont des tumeurs hypervascularisées rares, issues des cellules chromaffines qui dérivent des cellules neuroendocrines issues de la crête neurale. Ces cellules sont impliquées à la fois dans la production, le stockage, le métabolisme et la sécrétion des catécholamines. Il existe une forte affinité des catécholamines pour les sels de chrome ; ainsi ces cellules se colorent en brun en leur présence, d'où leur nom de chromaffines.

Les phéochromocytomes se développent à partir des cellules chromaffines de la médullo-surrénale, alors que les paragangliomes se développent à partir des cellules chromaffines extrasurrénales des systèmes nerveux sympathique et parasympathique, les paraganglions.

Ces tumeurs sont le plus souvent bénignes mais peuvent parfois prendre une forme maligne caractérisée par la présence de métastases (présence de tissu chromaffine dans des organes qui ne le sont pas).

Les paragangliomes peuvent être divisés en deux catégories en fonction de leur localisation et de leur activité endocrinienne. D'une part les paragangliomes du système sympathique, le plus souvent situés au niveau thoraco-abdomino-pelvien et sécrétants. D'autre part, les paragangliomes du système parasympathique, rarement sécrétants et développés au niveau de la tête et du cou. Les PGLTC ont une incidence de 1 pour 30000 (1).

Les PGLTC peuvent être soit sporadiques, soit liés à des gènes de prédisposition. Trente à quarante % des PGLTC sont héréditaires (2,3). Les gènes les plus fréquents liés aux PGLTC sont les gènes *SDH* (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD* et *SDHAF2*), impliqués dans la formation d'une protéine mitochondriale, la succinate déshydrogénase (SDH), et plus rarement *VHL*.

Il n'existe à l'heure actuelle aucun consensus sur la surveillance radiologique des paragangliomes, qu'ils s'intègrent dans le cadre d'un syndrome de prédisposition génétique par mutation *SDH* ou de façon sporadique. Les formes familiales des PGLTC évoluent différemment des formes sporadiques qui sont généralement

bénignes et d'évolution lente. Elles sont plus souvent multiples, récidivantes et parfois malignes (4,5). Aucune étude n'a permis de montrer s'il existait une différence d'évolutivité entre les formes familiales et les formes sporadiques de PGLTC. Cette dynamique de croissance n'a pas non plus été étudiée en fonction du type de mutation des gènes *SDH*.

Notre étude comportait deux objectifs principaux :

1. Comparer l'évolutivité des PGLTC en fonction de leur origine génétique (mutations *SDH*) ou sporadique, à partir d'études radiologiques.
2. Etablir une étude pronostique à la recherche de facteurs associés à l'aggravation des paragangliomes liés à une mutation *SDH* afin d'orienter la surveillance radiologique optimale à délivrer selon le type génétique.

LES PARAGANGLIOMES DE LA TÊTE ET DU COU

I. Description clinique

a. Localisations

Les PGLTC représentent 3% des localisations extrasurrénales des paragangliomes, la majorité des localisations se trouvant au niveau abdominal (85%) ou thoracique (12%) (6).

Les localisations les plus fréquentes des PGLTC sont les suivantes (7) :

- Carotidiens : les plus fréquents (40 à 65%) (8), classiquement au niveau du glomus carotidien.
- Tympano-jugulaires (11 à 35%) (8) : au niveau du glomus tympanique dans l'oreille moyenne, proche du nerf de Jacobson ou au niveau du glomus jugulaire au niveau du golfe de la jugulaire.
- Vagaux (11 à 18%) (8) : satellites du nerf pneumogastrique.

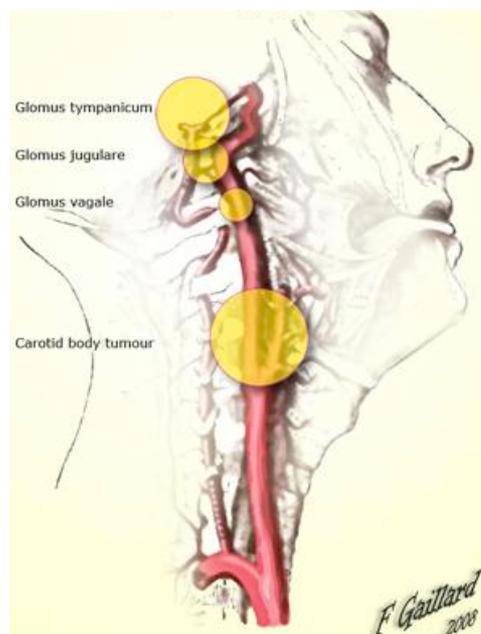


Figure 1 : Localisations des PGLTC. La taille des ronds jaunes est représentative de la distribution de chaque localisation. Les D'après F.Gaillard, dessin initial tiré de *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*, sous la direction de Susan Standring, Churchill Livingstone/Elsevier, 2008, 1576 pages

b. Manifestations cliniques

Un grand nombre de PGLTC est asymptomatique initialement. Les manifestations cliniques sont le plus souvent liées à la localisation anatomique des tumeurs, par irritation ou compression des structures adjacentes. Les plus décrites sont les acouphènes pulsatiles, les tuméfactions cervicales, les paralysies de certains nerfs crâniens et les hypoacusies. S’y associent parfois des signes d’hypersécrétion de catécholamine avec une hypertension artérielle, et des épisodes paroxystiques de céphalées, sueurs et palpitations.

II. Démarche diagnostique

Il n’existe pas de réel consensus sur la démarche diagnostique dans les PGLTC. Le plus souvent, celle-ci est orientée par le mode d’apparition de la maladie. En effet, la chronologie du bilan diagnostique ne sera pas la même si la symptomatologie ORL motive la première consultation, ou si la tumeur est découverte lors du bilan d’extension d’un phéochromocytome ou lors d’un dépistage familial génétique.

Quel que soit le mode d’entrée de la maladie, la phase diagnostique doit être multidisciplinaire. Au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille (CHRU), il existe un réseau de prise en charge qui rassemble ORL, chirurgiens cardio-vasculaires, endocrinologues, radiologues et généticiens. Les dossiers sont discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire. Le bilan systématiquement réalisé et permettant de faire le diagnostic de PGLTC repose sur plusieurs éléments détaillés dans la Figure 2 :

- une consultation ORL
- un bilan d’imagerie cervico-faciale
- une consultation en Endocrinologie avec bilan biologique (dosages de la métanéphrine plasmatique et de la chromogranine A, précurseurs des catécholamines)

- un dépistage génétique (bilan sanguin à la recherche des mutations germinales des gènes *SDH*), après avoir recueilli le consentement éclairé des patients
- en cas d'élévation des précurseurs des catécholamines : réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien à la recherche d'une localisation à distance
- en cas de mutation *SDH* : réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien et d'une imagerie fonctionnelle à la recherche d'autres localisations de paragangliomes. Un dépistage génétique familial sera également proposé.

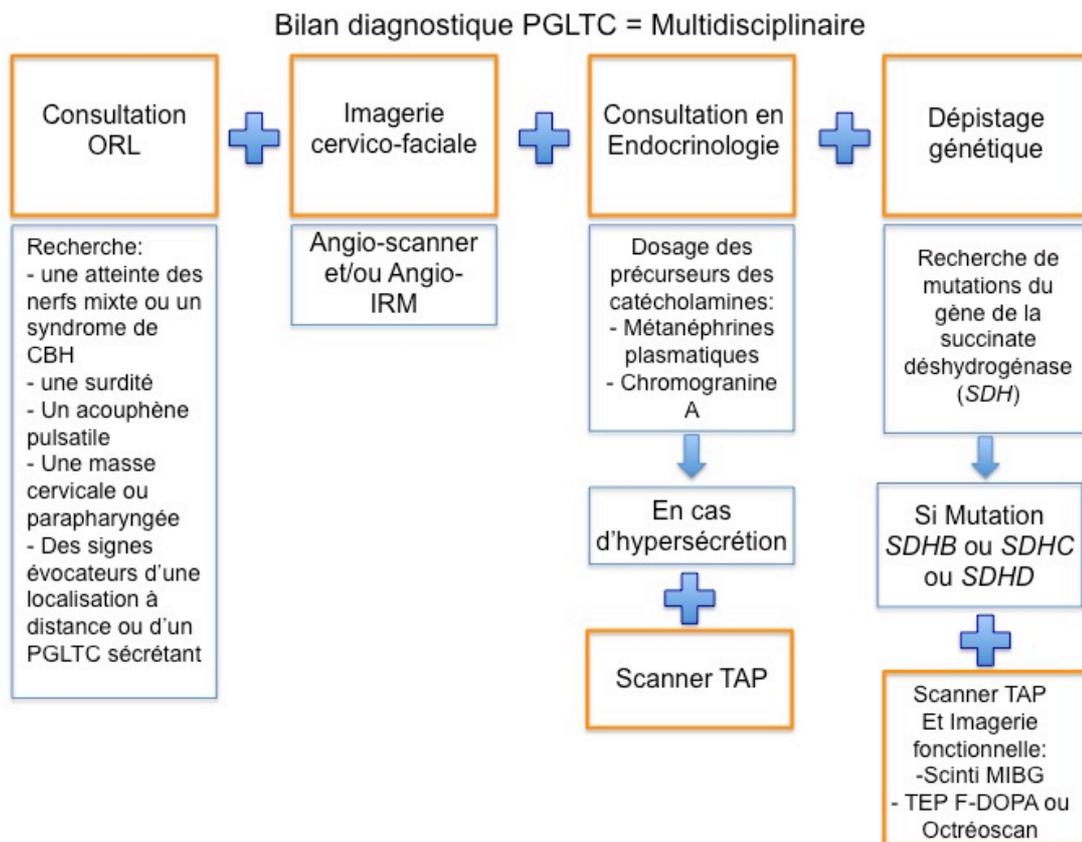


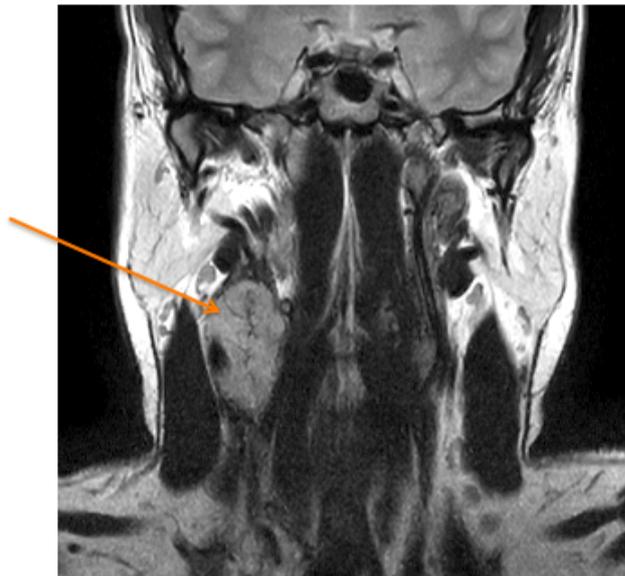
Figure 2 : Bilan diagnostique des PGLTC. CBH = Claude-Bernard-Horner. TAP = thoraco-abdomino-pelvien. D'après D. Fiaux – Camous 2016.

En complément d'un examen clinique évocateur, l'imagerie permet de confirmer le diagnostic, de préciser la topographie et l'extension locale de la lésion, d'évaluer le retentissement vasculaire et d'éliminer un diagnostic différentiel. Il existe des signes, à la fois sur l'angio-scanner et sur l'angio-IRM, qui sont évocateurs d'un

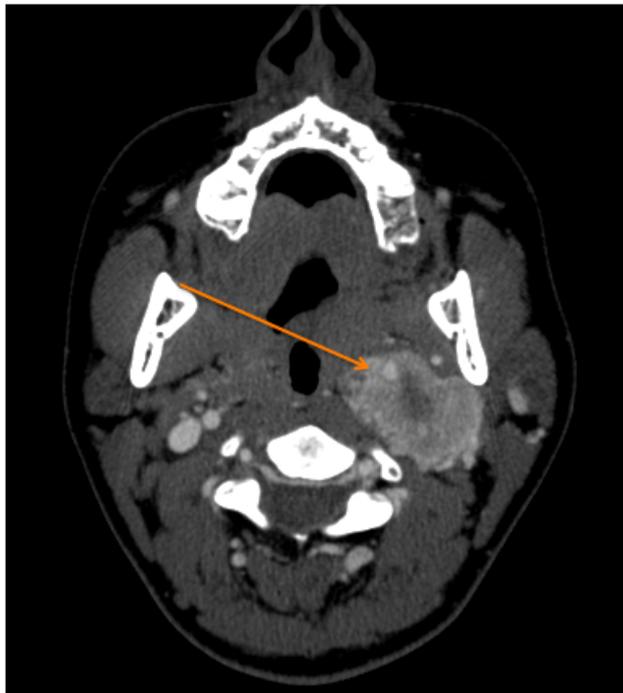
paragangliome. En premier lieu quel que soit l'examen réalisé, la localisation de la lésion permet d'évoquer le diagnostic. Sur l'angio-scanner cervico-facial, les arguments en faveur d'un paragangliome sont les suivants : une lésion hypervascularisée, caractérisée par un rehaussement intense au temps précoce (ou temps artériel) de l'injection de produit de contraste. Cet examen permet une analyse précise des atteintes osseuses notamment pour les atteintes tympano-jugulaires. Les petites tumeurs sont généralement homogènes, tandis que les tumeurs plus volumineuses peuvent être hétérogènes. La sensibilité de cet examen varie de 77% à 90% (9–12). Concernant l'angio-IRM, le diagnostic peut être posé devant une lésion tissulaire hypervascularisée, en hyposignal T1, et en hypersignal T2. La sensibilité de cet examen est de 90% (12), ce qui permet une meilleure détection que l'angio-scanner. En revanche, cet examen est moins performant pour décrire l'atteinte osseuse et les lésions hypotympaniques. La Figure 3 montre pour chaque localisation un exemple d'imagerie.

Figure 3 : Exemples d'imageries pour chaque localisation de PGLTC. Imageries réalisées au CHRU de Lille. D'après D. Fiaux – Camous 2016.

Paragangliomes de la bifurcation carotidienne :

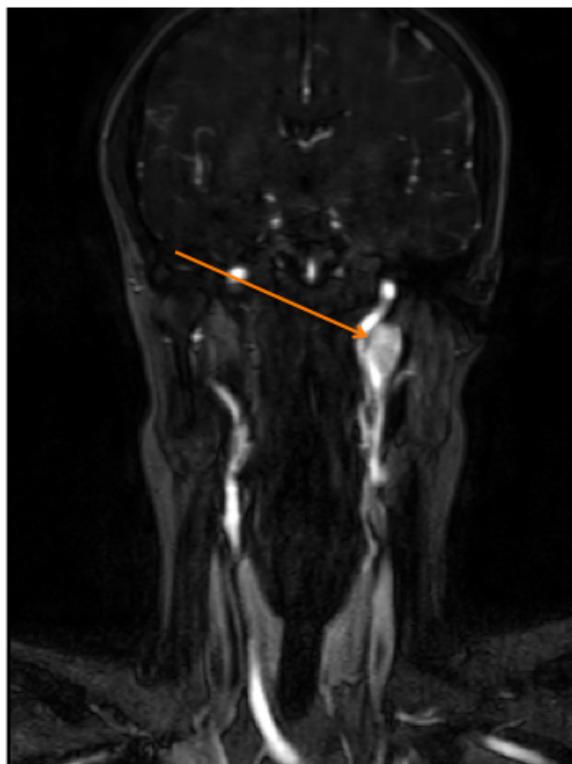


IRM en coupe frontale, séquence T1 : Paragangliome de la bifurcation carotidienne droite.

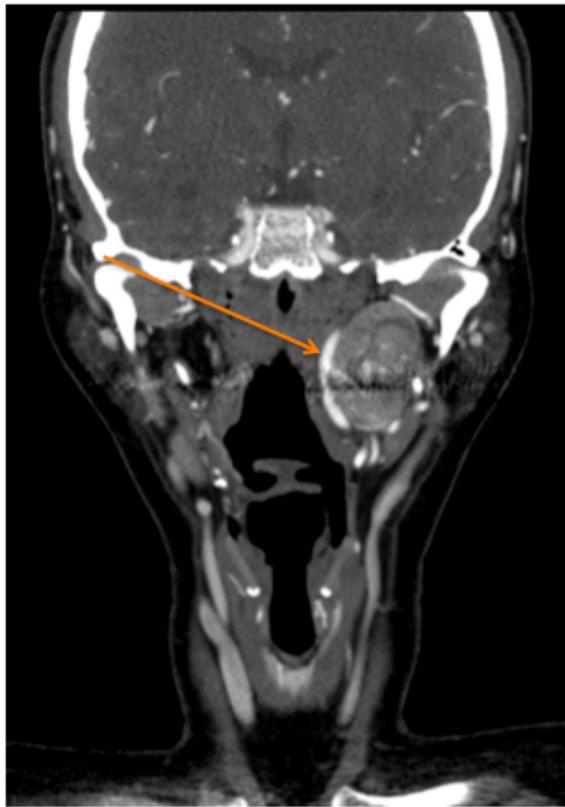


TDM avec injection de produit de contraste au temps artériel, en coupe axiale : Paragangliome de la bifurcation carotidienne gauche englobant la bifurcation.

Paragangliomes carotidiens:



IRM en diffusion en séquence T1 avec injection de gadolinium, en coupe frontale : paragangliome carotidien gauche.

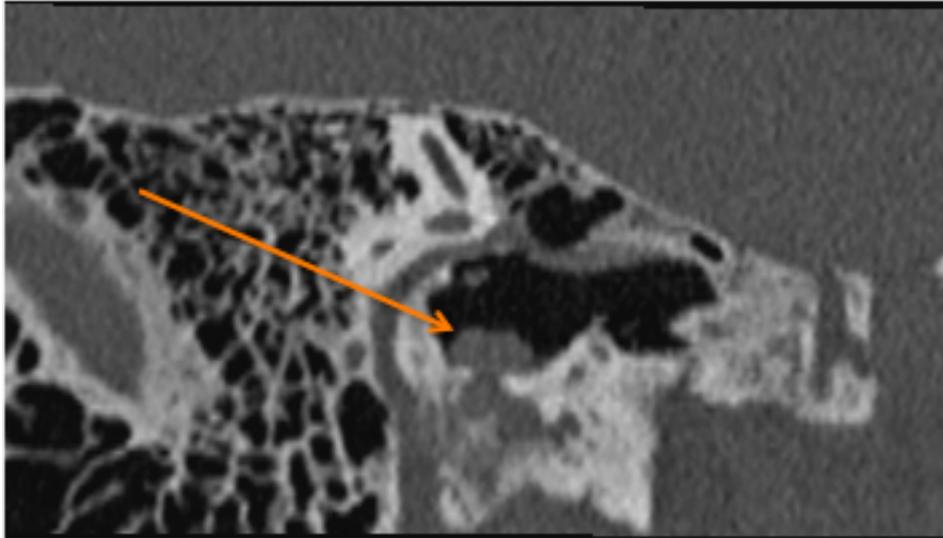


TDM avec injection de produit de contraste au temps tardif, en coupe frontale : paragangliome carotidien gauche refoulant la carotide interne.

Paragangliomes tympano-jugulaires:

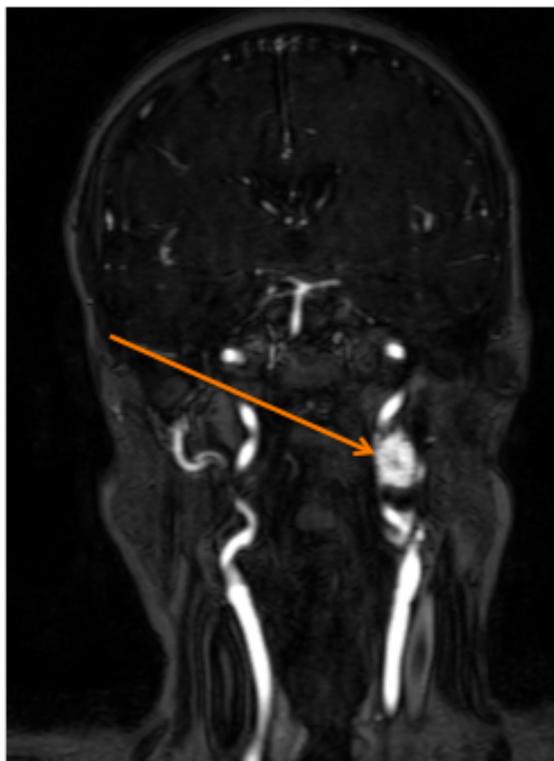


IRM en séquence T1 avec injection de gadolinium, en coupe frontale : paragangliome tympano-jugulaire gauche.



TDM des rochers sans injection de produit de contraste, en coupe coronale : paragangliome au niveau de l'hypotympan et du foramen jugulaire droit.

Paragangliomes vagues:

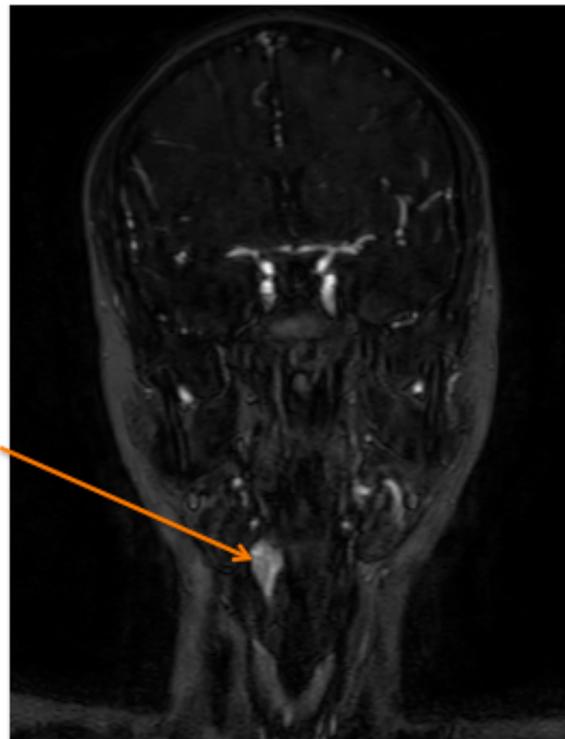


IRM en diffusion avec injection de gadolinium, en coupe frontale : paragangliome vagal gauche.

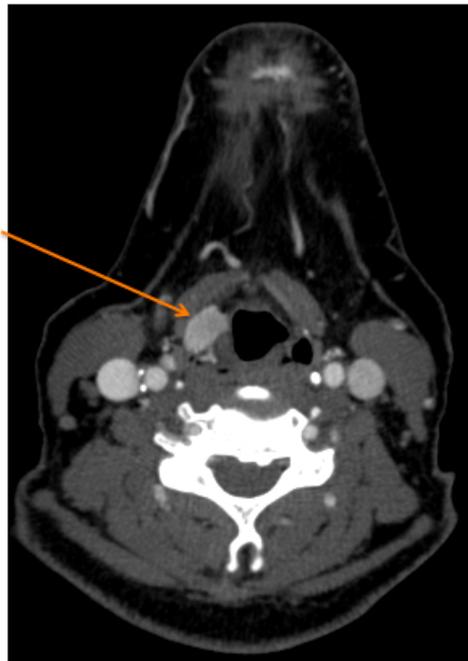


TDM avec injection de produit de contraste au temps artériel, en coupe frontale : paragangliome vagal gauche.

Paragangliomes à localisations exceptionnelles:



IRM avec injection de gadolinium, en coupe frontale : paragangliome paralaryngé droit.



TDM avec injection de produit de contraste, au temps artériel, en coupe axiale : paragangliome paralaryngé droit.

III. Diagnostic génétique

Les PGLTC peuvent être sporadiques ou d'origine génétique. Trente à quarante % des PGLTC sont héréditaires (2,3). Lorsqu'ils sont d'origine génétique, ils peuvent être associés à des paragangliomes ou phéochromocytomes sécrétants d'origine sympathiques de localisations thoraco-abdomino-pelviennes, et/ou être présents sous la forme de multiples PGLTC (13,14).

Plusieurs gènes de prédisposition aux paragangliomes multiples et aux phéochromocytomes ont été identifiés : *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF*, *VHL*, *NF-1*, *RET*, *TMEM127*, *MAX* (15). Les mutations les plus retrouvées dans les PGLTC sont les mutations *SDH* et plus rarement *VHL*.

Les mutations *SDH* sont situées au niveau de gènes codants pour les sous-unités d'une enzyme mitochondriale, la succinate déshydrogénase (*SDH*), qui compose le complexe II mitochondrial. Cette enzyme permet l'oxydation du succinate en fumarate dans le cycle de Krebs, et le transport d'électrons dans le cadre de la chaîne respiratoire mitochondriale.

La SDH est composée de quatre sous-unités (Figure 4): SDHA et SDHB (activité catalytique), et SDHC et SDHD (protéines d'ancrage). Cinq gènes codent pour ces sous-unités : *SDHA* (composé de 15 exons et situé sur le chromosome 5p15), *SDHB* (composé de 8 exons et situé sur le chromosome 1p36), *SDHC* (composé de 6 exons et situé sur le chromosome 1q23), *SDHD* (composé de 4 exons et situé sur le chromosome 11q23), et *SDHAF2* (composé de 4 exons et situé sur le chromosome 11q13).

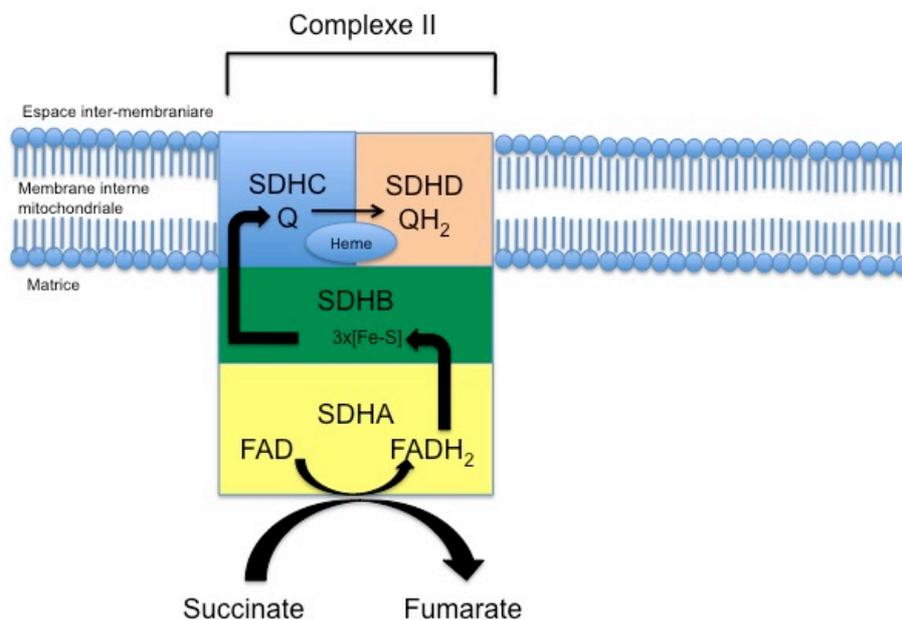


Figure 4: Schéma de la succinate déshydrogénase et de ses sous-unités. D'après D. Fiaux – Camous 2016.

La physiopathologie aboutissant à l'apparition de paragangliomes est encore mal connue, notamment pour expliquer les localisations de ces tumeurs.

Néanmoins, il a été montré que des mutations germinales au niveau de ces gènes suppresseurs de tumeurs entraînent une inactivation de l'enzyme SDH, qui conduit à une accumulation du succinate, son substrat dans le cycle de Krebs. Le succinate entre en compétition avec un autre intermédiaire du cycle de Krebs, l'alpha-cétoglutarate (leur structure étant très proche), nécessaire à l'activité d'enzymes responsables de la déméthylation active de l'ADN. Cela conduit à une

stabilisation du facteur d'induction de l'hypoxie (HIF-alpha). Cette accumulation de HIF-alpha entraîne des modifications épigénétiques et une activation des voies de l'hypoxie cellulaire et de l'angiogénèse (16–18).

Ces mutations mises en évidence depuis les années 2000, sont détectables par un test génétique après prélèvement sanguin ou par une analyse immunohistochimique sur un prélèvement tumoral, caractérisée par la perte de l'immuno-marquage SDHB (19).

Les mutations *SDHC* et *SDHD* sont directement liées à l'apparition de PGLTC (75% des sujets *SDHD* développent un PGLTC). Les mutations *SDHB* sont plus fréquemment associées à des paragangliomes sécrétants thoraco-abdomino-pelviens ou à des phéochromocytomes, mais peuvent également être retrouvées dans les PGLTC (15% des sujets *SDHB*). Le mode de transmission de ces mutations est autosomique dominant et plus particulièrement soumis à empreinte maternelle pour *SDHD*. La pénétrance de la maladie est incomplète et l'expressivité variable (4,5,20–23).

IV. Traitements

Il existe différentes options thérapeutiques qui sont adaptées en fonction du terrain, de la localisation, de la rapidité d'évolution, de la multiplicité et de l'extension des PGLTC. Lorsque les lésions évoluent lentement, la surveillance avec une imagerie de contrôle est souvent possible. La morbidité des PGLTC est le plus souvent liée à l'atteinte des nerfs crâniens qui sont proches des axes vasculaires. Les traitements de référence sont la chirurgie et la radiothérapie (externe, en mode stéréotaxique). La prise en charge doit être pluridisciplinaire, et privilégier une faible morbidité et une bonne qualité de vie au patient. En cas de paragangliome thoraco-abdomino-pelvien ou de phéochromocytome concomitants, la prise en charge de ceux-ci est souvent réalisée avant le traitement des PGLTC (24,25).

MATERIELS ET METHODES

I. Patients inclus

Dans cette étude de cohorte rétrospective, nous avons inclus tous les patients suivis pour au moins un PGLTC au CHRU de Lille, de 1996 à 2015, et ayant bénéficié d'un dépistage génétique. Nous avons ainsi colligé les données de patients ayant consulté soit dans le service d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale, soit dans le service d'Otologie et Otoneurologie, soit dans le service d'Endocrinologie du CHRU de Lille.

Seuls les patients ayant eu au moins 2 imageries (Tomodensitométrie ou IRM) espacées dans le temps ont été inclus. Parmi les PGLTC d'origine génétique, nous avons uniquement retenu ceux associés à une mutation *SDH* (*SDHB*, *SDHC* ou *SDHD*), à des fins d'homogénéité de la population étudiée. En effet, celles-ci sont les plus fréquentes des PGLTC et notamment dans notre série. De plus, les mutations correspondant à des syndromes familiaux comme le syndrome de Von Hippel Lindau (VHL) ou la neurofibromatose de type 1 (NF1) ont été exclus car ils représentaient peu de patients (n=1) et l'évolutivité des paragangliomes dans ces syndromes pouvait être différente. Nous avons également exclus les paragangliomes malins (n=4), car ceux-ci présentaient également une évolution beaucoup plus agressive et différente des paragangliomes bénins. Enfin, les suivis radiologiques après traitement par radiothérapie ou Gamma-Knife ont été exclus car l'évolutivité tumorale était alors modifiée par le traitement.

Les imageries réalisées étaient soit des angio-scanners soit des angio-IRM.

II. Données recueillies

Pour chaque patient nous avons recueilli, à partir du dossier médical ou d'entretiens téléphoniques avec les patients, les données suivantes :

- les données démographiques
- le nombre de PGLTC, leurs modes de découverte, leurs localisations et leurs extensions,
- le bilan et les explorations complémentaires réalisées
- le caractère sécrétant ou non des paragangliomes
- la présence de paragangliomes ou de phéochromocytomes à distance de la tête et du cou
- le résultat du dépistage génétique et le cas échéant le type de mutation retrouvé
- les imageries réalisées, en précisant leurs dates, la taille des paragangliomes (diamètre transverse x diamètre antéro-postérieur x hauteur) et la conclusion du radiologue sur l'existence ou non d'une évolutivité. Toutes les mesures ont été relues par le même radiologue (Docteur Frédérique Dubrulle, Service de Radiologie et d'Imagerie ORL, Hôpital Huriez, CHRU de Lille), en comparant les différentes imageries pour un même paragangliome afin de permettre une meilleure homogénéité des mesures et de mieux apprécier leurs variations. Pour chaque imagerie analysée, celle-ci était comparée à la précédente, afin de s'assurer que les mesures étaient prises aux mêmes niveaux.
- les traitements reçus et leurs complications
- les récives ou les poursuites évolutives
- la date de dernières nouvelles et l'état clinique à cette date

III. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel R 3.1.0 (<http://www.r-project.org/>).

Les caractéristiques des patients inclus ont été décrites en utilisant pour les paramètres quantitatifs, les médianes (interquartile range IQR), et pour les paramètres qualitatifs, les effectifs (%). La comparaison des caractéristiques à l'inclusion selon l'origine génétique ou le type de mutation a utilisé des tests exacts de Fisher (pour les mesures qualitatives ou binaires) et des tests de rang de Mann-Whitney (pour les mesures quantitatives, continues ou discrètes).

Le critère principal d'évolutivité d'un paragangliome a été défini par l'augmentation d'au moins 20% de sa taille par rapport à la mesure initiale associée à l'avis de l'expert radiologique en faveur d'une augmentation (26,27). Nous avons également considéré le délai de première évolution pour chaque patient.

La distribution du délai d'évolutivité a alors été estimée par la méthode de Kaplan Meier, globalement puis selon l'origine (génétique ou non) avec comparaisons des distributions par un test du log-rank. Une même stratégie a été utilisée pour comparer au sein des paragangliomes d'origine génétique les différentes mutations décrites. Une recherche des facteurs associés à l'évolution a utilisé un modèle semi-paramétrique de Cox, avec prise en compte éventuelle du facteur sujet (dans l'analyse des paragangliomes) par un effet aléatoire.

Tous les tests statistiques étaient de formulation bilatérale et ont été effectués au seuil de 5%.

RESULTATS

I. Population générale de l'étude

Parmi les 155 patients suivis au CHRU de Lille pour PGLTC de 1996 à 2015, 78 présentaient les critères d'inclusion avec au moins deux imageries de suivi.

Au sein des patients exclus, 30 sujets n'avaient pas bénéficié du dépistage génétique car celui-ci n'était pas systématique avant les années 2000. Un patient présentait une mutation du type *VHL*. Quarante-trois patients ont été exclus (Mutés : N=21, Non mutés N=22) car nous n'avons pu retrouver deux imageries à des temps différents pour ces paragangliomes, soit parce qu'ils recevaient un traitement modifiant l'évolution après un seul contrôle radiologique, soit parce que nous n'avons pas pu nous procurer les imageries. Trois patients présentaient des paragangliomes malins.

Parmi les 78 patients inclus (mutés N=46, non mutés N=32), 137 paragangliomes ont été suivis radiologiquement (mutés N=103, non mutés N=34).

Les caractéristiques des patients sont détaillées dans le Tableau 1. L'âge médian au diagnostic était de 40 ans (IQR (29,25-52)) chez les patients mutés contre 54 ans (IQR (45-63)) chez les non mutés ($p= 0.0003$). On observe également une fréquence plus élevée d'hommes (46% versus 22% ; $p= 0.035$) et un nombre de paragangliomes – total ou évalués - par malade plus élevé dans le groupe d'origine génétique que non génétique ($p < 0.0001$).

Tableau 1 : Caractéristiques des malades à l'inclusion selon l'origine génétique ou non des paragangliomes

Paramètres	Valeurs	Non mutés		Mutés		p-value
		N=32		N=46		
Sexe	F	25	78.12 %	25	54.35 %	0.035
	M	7	21.88 %	21	45.65 %	
Age au diagnostic		32	53.5 [44.75; 63.25]	46	40 [29.25; 52]	0.0003
Déficit nerfs crâniens au diagnostic	non	23	71.88 %	37	82.22 %	0.40
	oui	9	28.12 %	8	17.78 %	
	NA	0		1		
Symptomatologie vasomotrice	non	31	96.88 %	45	97.83 %	1.00
	oui	1	3.12 %	1	2.17 %	
Explorations fonctionnelles métaboliques réalisées	non	24	82.76 %	25	54.35 %	0.014
	oui	5	17.24 %	21	45.65 %	
	NA	3		0		
Nb PGLTC total		32	1 [1; 1]	46	3 [2; 4]	<0.0001
Nb PGLTC évalués		32	1 [1; 1]	46	2 [1; 3]	<0.0001

Les caractéristiques des paragangliomes sont décrites sur le Tableau 2, selon leur origine génétique ou non. Les tumeurs mutées sont plus fréquemment sécrétantes ou associées à des lésions thoraco-abdomino-pelviennes sécrétantes (28% des cas versus 3%, $p=0.001$), situées au niveau de la bifurcation carotidienne (84% vs 24%, $p<0.0001$), et au niveau vagal (28% vs 9%, $p=0.020$). De plus, ce sont les seuls avec des tumeurs à distance (dans 27% des cas) ($p<0.0001$).

Tableau 2 : Caractéristiques des paragangliomes à l'inclusion selon leur origine génétique ou non

Paramètres	Valeurs	Non mutés		Mutés		p-value
		N=34		N=103		
Déficit nerfs crâniens au diagnostic	non	24	70.59 %	84	82.35 %	0.15
	oui	10	29.41 %	18	17.65 %	
	NA	0		1		
Symptomatologie vasomotrice	non	33	97.06 %	102	99.03 %	0.44
	oui	1	2.94 %	1	0.97 %	
Secrétant	non	32	96.97 %	74	71.84 %	0.001
	oui	1	3.03 %	29	28.16 %	
	NA	1		0		
Explorations fonctionnelles métaboliques réalisées	non	26	83.87 %	49	47.57 %	0.0004
	oui	5	16.13 %	54	52.43 %	
	NA	3		0		
Bifurcation carotidienne	non	26	76.47 %	16	15.53 %	<0.0001
	oui	8	23.53 %	87	84.47 %	
Carotidien	non	30	88.24 %	47	45.63 %	<0.0001
	oui	4	11.76 %	56	54.37 %	
Vagal	non	31	91.18 %	74	71.84 %	0.020
	oui	3	8.82 %	29	28.16 %	
Tympano-jugulaire	non	15	44.12 %	57	55.34 %	0.32
	oui	19	55.88 %	46	44.66 %	
Localisation exceptionnelle	non	34	100%	98	95.15 %	0.33
	oui	0	0%	5	4.85 %	
Paragangliomes à distance	non	34	100%	75	72.82 %	0.0001
	oui	0	0%	28	27.18 %	
Extension à la base du crâne	non	18	52.94 %	65	63.11 %	0.32
	oui	16	47.06 %	38	36.89 %	

Le Tableau 3 présente les caractéristiques des malades avec paragangliome d'origine génétique selon le type de mutation, et le Tableau 4 celles de leurs paragangliomes. Il n'y avait pas dans notre série de mutation *SDHAF*. On observe

que les malades avec mutation *SDHD* ont un nombre supérieur de tumeurs que les malades avec un autre type de mutation (3 en médiane versus 1 pour les *SDHC* et 2 pour les *SDHB*).

Sur les paragangliomes eux-mêmes, on note une fréquence plus élevée de déficit des nerfs crâniens au diagnostic pour les paragangliomes de mutation *SDHB* ($p=0.009$). Les paragangliomes de mutation *SDHC* sont moins fréquemment localisés sur la bifurcation carotidienne ($p=0.002$) et sont plus fréquemment associés à une extension au niveau de la base du crâne ($p= 0.05$).

Tableau 3 : Comparaison des malades avec paragangliome d'origine génétique selon le type de mutation

Paramètres	Valeurs	<i>SDHB</i>		<i>SDHC</i>		<i>SDHD</i>		p-value
		N=2		N=6		N=38		
Sexe	F	0	0%	4	66.67 %	21	55.26 %	0.36
	M	2	100%	2	33.33 %	17	44.74 %	
Age au diagnostic		2	50 [45.5; 54.5]	6	52 [36.25; 58.75]	38	38.5 [27.5; 50.5]	0.31
Déficit nerfs crâniens au diagnostic	non	1	50%	4	66.67 %	32	86.49 %	0.15
	oui	1	50%	2	33.33 %	5	13.51 %	
	NA	0		0		1		
Symptomatologie vasomotrice	non	2	100%	6	100%	36	97.3 %	1.00
	oui	0	0%	0	0%	1	2.7 %	
Sécrétant ou associé à une lésion sécrétante	non	2	100%	6	100%	28	73.68 %	0.44
	oui	0	0%	0	0%	10	26.32 %	
Explorations fonctionnelles métaboliques réalisées	non	0	0%	6	100%	19	50%	0.015
	oui	2	100%	0	0%	19	50%	
Nb PGLTC total		2	2.5 [2.25; 2.75]	6	1 [1; 1.75]	38	3 [2; 4]	0.038
Nb PGLTC évalués		2	2 [1.5; 2.5]	6	1 [1; 1]	38	2 [1; 3]	0.040

Tableau 4 : Comparaison des paragangliomes d'origine génétique selon le type de mutation

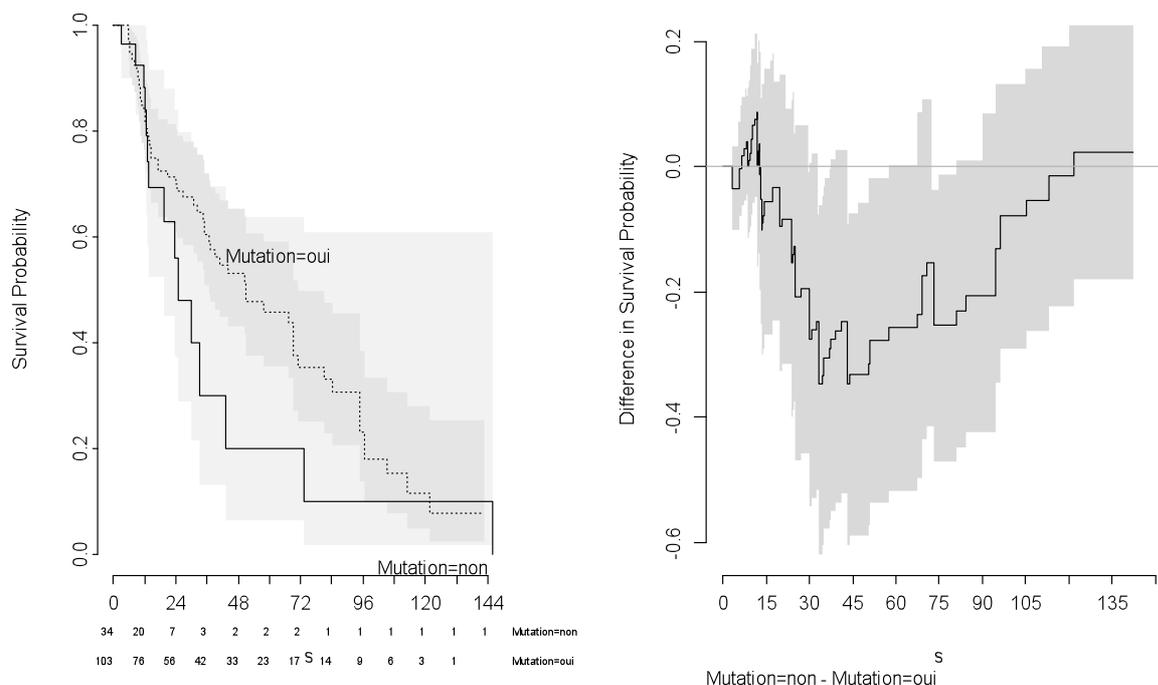
Paramètres	Valeurs	SDHB		SDHC		SDHD		p-value
		N=4		N=7		N=92		
Déficit nerfs crâniens au diagnostic	non	1	25%	5	71.43 %	78	85.71 %	0.009
	oui	3	75%	2	28.57 %	13	14.29 %	
	NA	0		0		1		
Symptomatologie vasomotrice	non	4	100%	7	100%	91	98.91 %	1.00
	oui	0	0%	0	0%	1	1.09 %	
Sécrétant ou associé à une lésion sécrétante	non	4	100%	7	100%	63	68.48 %	0.12
	oui	0	0%	0	0%	29	31.52 %	
Explorations fonctionnelles métaboliques réalisées	non	0	0%	7	100%	42	45.65 %	0.0006
	oui	4	100%	0	0%	50	54.35 %	
Bifurcation carotidienne	non	0	0%	5	71.43 %	11	11.96 %	0.002
	oui	4	100%	2	28.57 %	81	88.04 %	
Carotidien	non	0	0%	5	71.43 %	42	45.65 %	0.088
	oui	4	100%	2	28.57 %	50	54.35 %	
Vagal	non	1	25%	6	85.71 %	67	72.83 %	0.081
	oui	3	75%	1	14.29 %	25	27.17 %	
Tympano-jugulaire	non	4	100%	2	28.57 %	51	55.43 %	0.096
	oui	0	0%	5	71.43 %	41	44.57 %	
Localisation exceptionnelle	non	4	100%	7	100%	87	94.57 %	1.00
	oui	0	0%	0	0%	5	5.43 %	
Paragangliomes à distance	non	4	100%	7	100%	64	69.57 %	0.14
	oui	0	0%	0	0%	28	30.43 %	
Extension à la base du crâne	non	4	100%	2	28.57 %	59	64.13 %	0.051
	oui	0	0%	5	71.43 %	33	35.87 %	

II. Evolutivité en fonction de l'origine génétique ou non

Au total, les malades ont été suivis pendant une durée médiane de 25.6 mois [IQR (10.8-56.1)]. Sur les 137 paragangliomes, 73 ont progressé chez 44 malades. La Figure 5 décrit la survie sans progression des paragangliomes selon leur origine génétique ou non. Parmi les 103 paragangliomes génétiques, 58 ont progressé dans un délai médian de 51 mois [IC95%, 36.9-NA), versus 15 des 34 paragangliomes non génétiques dans un délai médian de 24.9 mois (IC95%, 19.5- NA) ($p= 0.197$,

test du log-rank). Le rapport des fonctions de risque instantané est estimé à HR=0.68 (IC95%, 0.38-1.24).

Figure 5 : Survie sans progression des 137 paragangliomes selon l'origine génétique ou non (à Gauche), et différence de pourcentage entre les deux courbes de survie selon l'origine génétique ou non (à Droite).



La Figure 6 décrit la distribution du délai de progression minimal chez les 78 malades inclus, selon l'origine génétique ou non des paragangliomes. Trente et un des 46 malades avec origine génétique ont présenté une progression sur au moins l'un de leurs paragangliomes dans un délai médian de 39.1 mois [IC95%, 30.8-NA), versus 14 des 32 malades avec paragangliomes non génétiques dans un délai médian de 24.9 mois (IC95%, 19.5- NA) ($p= 0.38$, test du log-rank).

Tableau 5 : Facteurs associés au risque d'aggravation chez les paragangliomes d'origine génétique – Analyses univariées

Paramètres	Valeurs	N	HR	IC95%	p-value
Sexe	F	60	1.00		
	M	43	0.87	(0.5 ; 1.49)	0.60
Age au diagnostic		103	0.97	(0.95 ; 0.99)	0.013
Déficit nerfs crâniens au diagnostic	non	84	1.00		
	oui	18	0.8	(0.44 ; 1.47)	0.47
Symptomatologie vasomotrice	non	102	1.00		
	oui	1	3.39	(0.46 ; 25.13)	0.23
Sécrétant	non	74	1.00		
	oui	29	0.99	(0.52 ; 1.87)	0.96
Explorations fonctionnelles métaboliques réalisées	non	49	1.00		
	oui	54	0.93	(0.55 ; 1.57)	0.78
Bifurcation carotidienne	non	16	1.00		
	oui	87	1.43	(0.67 ; 3.08)	0.36
Carotidien	non	47	1.00		
	oui	56	0.74	(0.43 ; 1.27)	0.28
Vagal	non	74	1.00		
	oui	29	1.22	(0.69 ; 2.15)	0.49
Tympano-jugulaire	non	57	1.00		
	oui	46	1.3	(0.77 ; 2.19)	0.33
Paragangliomes à distance	non	75	1.00		
	oui	28	0.92	(0.49 ; 1.75)	0.80
Extension à la base du crâne	non	65	1.00		
	oui	38	0.62	(0.36 ; 1.07)	0.087
Mutation <i>SDHB</i>	non	99	1.00		
	oui	4	3.77	(1.32 ; 10.79)	0.013
Mutation <i>SDHC</i>	non	96	1.00		
	oui	7	1.15	(0.41 ; 3.23)	0.79
Mutation <i>SDHD</i>	non	11	1.00		
	oui	92	0.53	(0.25 ; 1.15)	0.11

Tableau 6 : Facteurs associés au risque d'aggravation chez les paragangliomes d'origine génétique – Analyse multivariée

Paramètres	HR	IC95%	p-value
Age au diagnostic	0.97	(0.95 ; 0.99)	0.013
Mutation <i>SDHB</i>	5.26	(1.77; 15.68)	0.0029

Figure 7 : Estimation de l'influence de l'âge au diagnostic sur la survie sans progression des 103 paragangliomes globalement

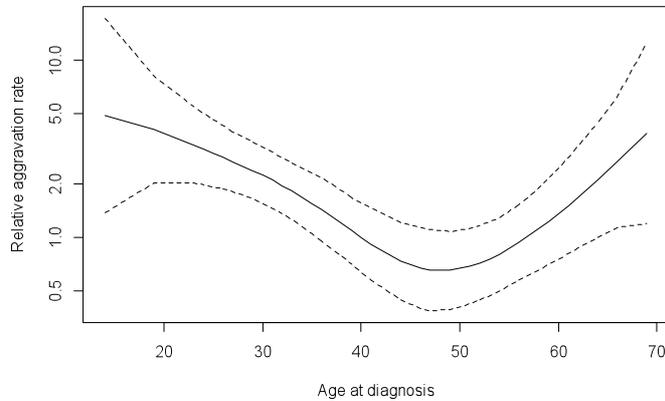
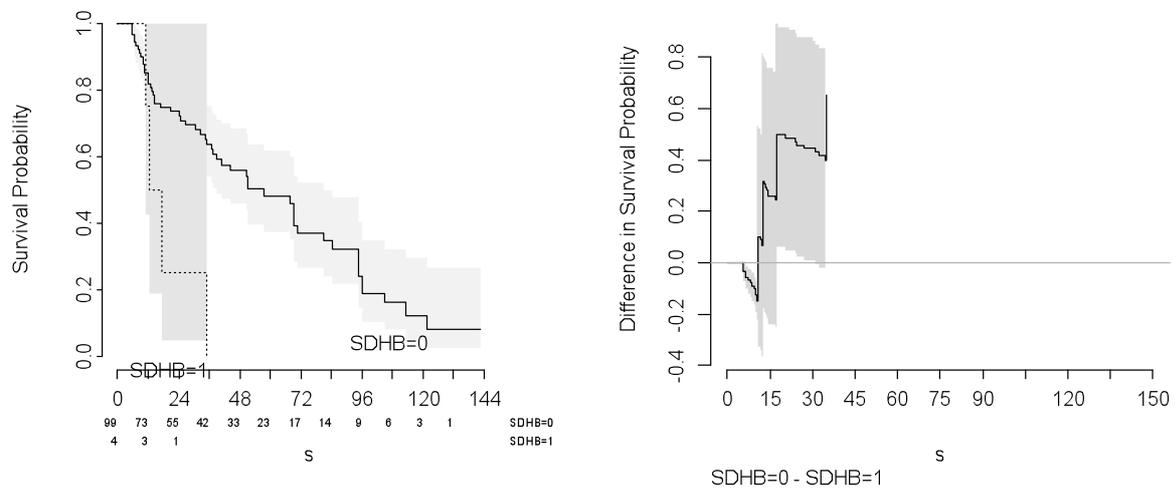


Figure 8 : Survie sans progression des 103 paragangliomes selon la présence ou non d'une mutation *SDHB* (à Gauche), et différence de pourcentage entre les deux courbes de survie selon la présence d'une mutation *SDHB* ou non (à Droite).



En revanche, le délai de première aggravation n'apparaît modifié ni par l'âge au diagnostic ($p=0.11$), ni par le type de mutation (Tableau 7).

Tableau 7 : Facteurs associés au risque d'aggravation des malades avec paragangliomes d'origine génétique – Analyses univariées

Paramètres	Valeurs	N	HR	IC95%	p-value
Sexe	F	25	1.00		
	M	21	0.82	(0.4 ; 1.68)	0.58
Age au diagnostic		46	0.98	(0.95 ; 1.01)	0.11
Déficit nerfs crâniens au diagnostic	non	37	1.00		
	oui	8	0.81	(0.35 ; 1.84)	0.61
Symptomatologie vasomotrice	non	45	1.00		
	oui	1	3.62	(0.46 ; 28.3)	0.22
Nb PGLTC total		46	1.03	(0.82 ; 1.30)	0.79
Nb PGLTC évalués		46	1.31	(0.96 ; 1.80)	0.089
Mutation <i>SDHB</i>	non	44	1.00		
	oui	2	2.36	(0.54 ; 10.3)	0.25
Mutation <i>SDHC</i>	non	40	1.00		
	oui	6	0.67	(0.20 ; 2.26)	0.52
Mutation <i>SDHD</i>	non	8	1.00		
	oui	38	1.03	(0.38 ; 2.76)	0.96

DISCUSSION

Les caractéristiques cliniques et démographiques de notre série sont comparables avec les données de la littérature sur les PGLTC, notamment concernant la répartition des localisations et la répartition des différents types de mutations *SDH* (majorité de *SDHD*) (28,29). L'âge au diagnostic était plus jeune chez les patients mutés que chez les non mutés, ce qui correspond aux autres séries décrites.

Il n'y a pas dans notre étude de différence significative d'évolutivité et de survie sans progression entre les patients mutés et non mutés. Au-delà de la significativité, il semble néanmoins exister une tendance dans notre série à une progression plus rapide chez les patients non mutés. Cette tendance graphique (Figure 1) pourrait être expliquée par le fait que les patients non mutés sont généralement pris en charge car leur lésion devient symptomatique (témoin d'une phase évolutive) alors que les patients mutés sont généralement suivis pour des lésions multiples de petite taille, asymptomatiques pour la plupart. D'autre part, certaines études récentes suggèrent que l'absence de différence de survie sans progression entre les deux groupes pourrait s'expliquer par la présence de mutations d'autres gènes de prédisposition aux paragangliomes (par exemple *NF-1*) parmi environ un tiers des origines sporadiques (18).

Au sein des patients avec PGLTC d'origine génétique, les facteurs pronostiques significatifs d'aggravation étaient l'âge au diagnostic et la présence de la mutation *SDHB*. En effet, il existe une progression plus rapide chez les patients de moins de 40 ans (HR=0.97 IC95%(0.95 ; 0.99) p=0.013 en analyse multivariée). De la même manière, les patients porteurs d'une mutation du gène *SDHB* avaient un risque de progression plus élevé que les patients porteurs des autres types de mutations *SDH* (HR= 5,26 IC95% (1,77-15,68) p=0,0029 en analyse multivariée). Tous les patients *SDHB* ont progressé dans les deux ans de suivi, alors que pour les autres types de mutations, l'évolution était plus progressive. Ces résultats suggèrent qu'une surveillance radiologique rapprochée annuelle pourrait être proposée chez les patients jeunes et chez les patients porteurs de la mutation *SDHB*, contre une surveillance plus espacée (tous les deux ans) et guidée par la clinique pour les autres patients.

Ces résultats pour les PGLTC sont concordants avec les données retrouvées dans la littérature concernant toutes les localisations de paragangliomes et phéochromocytomes. Benn DE. et al. 2006 (30) rapportent dans leur étude internationale sur 116 patients que la présence de mutations du gène *SDHB* est un facteur de risque de malignité et de mauvais pronostic, et les équipes de Neumann HP. et al. 2009 et de Srirangalingam U. et al. 2008 proposaient une surveillance radiologique annuelle pour les paragangliomes liés à une mutation *SDHB* (31,32).

Une des limites de notre étude était le manque de puissance pour la comparabilité des groupes mutés et non mutés. Tout d'abord, les patients non mutés ayant bénéficié d'au moins deux imageries espacées dans le temps, étaient moins nombreux que les patients avec PGLTC d'origine génétique. On peut expliquer cette différence par le fait que ces patients présentent des lésions uniques qui sont souvent traitées chirurgicalement après une seule imagerie, tandis que les patients mutés sont généralement traités pour une de leurs localisations puis surveillés radiologiquement pour les autres lésions.

D'autre part, les patients non mutés présentaient des caractéristiques à l'inclusion différentes du groupe des patients porteurs de mutations *SDH*. En effet, les patients d'origine génétique étaient plus jeunes que les patients d'origine sporadique, les localisations des tumeurs n'étaient pas réparties de la même façon selon les groupes, et il existait plus de paragangliomes ou phéochromocytomes associés chez les patients porteurs de mutation. Ces différences sont structurelles donc difficilement contournables.

Afin d'obtenir une évaluation de l'évolutivité fiable des paragangliomes de notre série, nous avons considéré qu'il existait une augmentation d'un paragangliome entre deux imageries, par la conjonction de deux évènements.

Premièrement, lorsque la taille de la lésion sur l'imagerie augmentait de 20%. Ce critère est utilisé dans de nombreuses études sur la progression tumorale pour les tumeurs malignes ou bénignes, lorsque l'évaluation de la taille tumorale est réalisée par 3 mesures dans différentes directions de l'espace. Cette stratégie est utilisée entre autres dans les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) de progression tumorale pour évaluer l'effet des traitements (27) et par A. C. Lawson McLean et al. pour l'analyse de l'évolutivité des schwannomes dans la neurofibromatose de type 2 (26). Il serait intéressant de réaliser une étude sur ce

seuil de 20% afin de s'assurer qu'il correspond bien à un critère permettant de valider avec certitude la variation de la taille du paragangliome par un radiologue.

Ensuite, cette augmentation devait être confirmée par l'expert radiologique en faveur d'une évolution. L'analyse radiologique était réalisée par le même radiologue pour tous les clichés en comparant avec les imageries précédentes, afin de permettre une meilleure cohérence et une meilleure pertinence des tailles estimées. Cependant, nous n'avons pas pu faire relire les clichés par un autre radiologue afin de diminuer la variance de l'interprétation. D.Muenzel et al. (2012) (33) ont montré dans leur étude que la variabilité de mesures radiologiques était plus faible lorsqu'un seul radiologue réalise l'ensemble des interprétations.

Cette étude permet d'évaluer le rôle des différentes mutations *SDH* sur l'évolutivité tumorale. Néanmoins, une étude complémentaire serait nécessaire, afin de rechercher l'influence des types de mutations (non-sens, faux-sens ou silencieuse) sur l'évolution des PGLTC au sein de chaque mutation *SDH*.

CONCLUSION

En conclusion, notre série suggère qu'il n'y a pas de différence d'évolutivité entre les PGLTC d'origine sporadique ou génétique. L'âge jeune et la présence d'une mutation du gène *SDHB* sont des facteurs pronostiques majeurs d'aggravation des paragangliomes liés aux mutations *SDH*, ce qui incite à réaliser une surveillance radiologique rapprochée chez ces patients. D'autres études avec des séries plus larges sont nécessaires pour confirmer ces résultats avec notamment une étude précise des sous-types de mutations *SDH*.

BIBLIOGRAPHIE

1. Woolen S, Gemmete JJ. Parangliomas of the Head and Neck. *Neuroimaging Clin N Am*. mai 2016;26(2):259-78.
2. Williams MD, Rich TA. Parangliomas Arising in the Head and Neck: A Morphologic Review and Genetic Update. *Surg Pathol Clin*. déc 2014;7(4):543-57.
3. Capatina C, Ntali G, Karavitaki N, Grossman AB. The management of head-and-neck parangliomas. *Endocr Relat Cancer*. oct 2013;20(5):R291-305.
4. Pasini B, Stratakis CA. SDH mutations in tumorigenesis and inherited endocrine tumours: lesson from the pheochromocytoma-paranglioma syndromes. *J Intern Med*. juill 2009;266(1):19-42.
5. Hensen EF, Bayley J-P. Recent advances in the genetics of SDH-related paranglioma and pheochromocytoma. *Fam Cancer*. juin 2011;10(2):355-63.
6. Wasserman PG, Savargaonkar P. Parangliomas: classification, pathology, and differential diagnosis. *Otolaryngol Clin North Am*. oct 2001;34(5):845-862, v-vi.
7. Moore MG, Nettekville JL, Mendenhall WM, Isaacson B, Nussenbaum B. Head and Neck Parangliomas: An Update on Evaluation and Management. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. avr 2016;154(4):597-605.
8. Werter IM, Rustemeijer C. Head and neck parangliomas. *Neth J Med*. déc 2013;71(10):508-11.
9. Barber B, Ingram M, Khan S, Bano G, Hodgson S, Vlahos I. Clinicoradiological manifestations of paranglioma syndromes associated with succinyl dehydrogenase enzyme mutation. *Insights Imaging*. août 2011;2(4):431-8.
10. Sahdev A, Sohaib A, Monson JP, Grossman AB, Chew SL, Reznik RH. CT and MR imaging of unusual locations of extra-adrenal parangliomas (pheochromocytomas). *Eur Radiol*. janv 2005;15(1):85-92.
11. van den Berg R. Imaging and management of head and neck parangliomas. *Eur Radiol*. juill 2005;15(7):1310-8.
12. Ilias I, Shulkin B, Pacak K. New functional imaging modalities for chromaffin tumors, neuroblastomas and ganglioneuromas. *Trends Endocrinol Metab TEM*. mars 2005;16(2):66-72.
13. Burnichon N, Rohmer V, Amar L, Herman P, Leboulleux S, Darrouzet V, et al. The succinate dehydrogenase genetic testing in a large prospective series of patients with parangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*. août 2009;94(8):2817-27.
14. Mannelli M, Castellano M, Schiavi F, Filetti S, Giacchè M, Mori L, et al. Clinically guided genetic screening in a large cohort of italian patients with pheochromocytomas and/or functional or nonfunctional parangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*. mai 2009;94(5):1541-7.
15. Jafri M, Whitworth J, Rattenberry E, Vialard L, Kilby G, Kumar AV, et al. Evaluation of SDHB, SDHD and VHL gene susceptibility testing in the assessment of individuals with non-syndromic pheochromocytoma, paranglioma and head and neck paranglioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. juin 2013;78(6):898-906.
16. Pollard PJ, Brière JJ, Alam NA, Barwell J, Barclay E, Wortham NC, et al. Accumulation of Krebs cycle intermediates and over-expression of HIF1alpha in tumours which result from germline FH and SDH mutations. *Hum Mol Genet*. 1 août 2005;14(15):2231-9.
17. Selak MA, Armour SM, MacKenzie ED, Boulahbel H, Watson DG, Mansfield KD, et al. Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF-alpha prolyl hydroxylase. *Cancer Cell*. janv 2005;7(1):77-85.
18. Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo A-P. Paranglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol*. févr 2015;11(2):101-11.
19. van Nederveen FH, Gaal J, Favier J, Korpershoek E, Oldenburg RA, de Bruyn EMCA, et al. An immunohistochemical procedure to detect patients with paranglioma and pheochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. *Lancet Oncol*. août 2009;10(8):764-71.
20. Eng C, Kiuru M, Fernandez MJ, Aaltonen LA. A role for mitochondrial enzymes in inherited neoplasia and beyond. *Nat Rev Cancer*. mars 2003;3(3):193-202.
21. Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Myssiorek D, Bosch A, et al. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paranglioma. *Science*. 4 févr 2000;287(5454):848-51.
22. Astuti D, Latif F, Dallol A, Dahia PL, Douglas F, George E, et al. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paranglioma. *Am J Hum Genet*. juill 2001;69(1):49-54.
23. Niemann S, Müller U. Mutations in SDHC cause autosomal dominant paranglioma, type 3. *Nat Genet*. nov 2000;26(3):268-70.

24. Corssmit EP, Romijn JA. Clinical management of paragangliomas. *Eur J Endocrinol.* déc 2014;171(6):R231-243.
25. Taïeb D, Kaliski A, Boedeker CC, Martucci V, Fojo T, Adler JR, et al. Current approaches and recent developments in the management of head and neck paragangliomas. *Endocr Rev.* oct 2014;35(5):795-819.
26. Lawson McLean AC, Rosahl SK. Growth Dynamics of Intracranial Tumors in Patients with Neurofibromatosis Type 2. *World Neurosurg.* 21 oct 2016;
27. Nishino M, Jackman DM, Hatabu H, Yeap BY, Cioffredi L-A, Yap JT, et al. New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) guidelines for advanced non-small cell lung cancer: comparison with original RECIST and impact on assessment of tumor response to targeted therapy. *AJR Am J Roentgenol.* sept 2010;195(3):W221-228.
28. Sridhara SK, Yener M, Hanna EY, Rich T, Jimenez C, Kupferman ME. Genetic testing in head and neck paraganglioma: who, what, and why? *J Neurol Surg Part B Skull Base.* août 2013;74(4):236-40.
29. Piccini V, Rapizzi E, Bacca A, Di Trapani G, Pulli R, Giachè V, et al. Head and neck paragangliomas: genetic spectrum and clinical variability in 79 consecutive patients. *Endocr Relat Cancer.* avr 2012;19(2):149-55.
30. Benn DE, Gimenez-Roqueplo A-P, Reilly JR, Bertherat J, Burgess J, Byth K, et al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2006;91(3):827-36.
31. Neumann HPH, Eng C. The approach to the patient with paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2009;94(8):2677-83.
32. Srirangalingam U, Walker L, Khoo B, MacDonald F, Gardner D, Wilkin TJ, et al. Clinical manifestations of familial paraganglioma and pheochromocytomas in succinate dehydrogenase B (SDH-B) gene mutation carriers. *Clin Endocrinol (Oxf).* oct 2008;69(4):587-96.
33. Muenzel D, Engels H-P, Bruegel M, Kehl V, Rummeny EJ, Metz S. Intra- and inter-observer variability in measurement of target lesions: implication on response evaluation according to RECIST 1.1. *Radiol Oncol.* mars 2012;46(1):8-18.

AUTEUR : FIAUX – CAMOUS Domitille

Date de Soutenance : 6 janvier 2017

Titre de la Thèse : Rôle du statut *SDH* dans la dynamique de croissance des paragangliomes de la tête et du cou

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Médecine, ORL

DES : OrL et chirurgie cervico-faciale

Mots-clés : Paragangliomes, *SDH*, dépistage génétique, croissance tumorale

Résumé :

Contexte : Les paragangliomes de la tête et du cou (PGLTC) peuvent être soit d'origine sporadique, soit d'origine génétique. Les gènes de prédisposition les plus souvent retrouvés dans les PGLTC sont les gènes *SDH* qui agissent comme des gènes suppresseurs de tumeurs. L'objectif de cette étude était de comparer l'évolutivité des PGLTC en fonction de l'origine génétique *SDH* ou non, et de rechercher des facteurs pronostiques d'aggravation chez les patients mutés.

Méthodes : Dans cette étude rétrospective, nous avons inclus, de 1996 à 2015, tous les patients porteurs de PGLTC, soit d'origine sporadique, soit par mutation d'un gène *SDH*, ayant eu au moins deux imageries espacées dans le temps. Le critère principal d'évolutivité était défini par l'augmentation d'au moins 20% de sa taille par rapport à la mesure initiale associé à l'avis de l'expert radiologique en faveur d'une augmentation. Les distributions du délai d'évolutivité ont été évaluées par des courbes de Kaplan Meier selon l'origine, et comparées par un test du log-rank. Chez les patients d'origine génétique, un modèle de Cox a permis une recherche des facteurs associés à l'évolution.

Résultats : Parmi les 78 patients inclus, 137 paragangliomes ont été suivis radiologiquement (Mutés N=103, Non mutés N=34). Les malades ont été suivis pendant une durée médiane de 25.6 mois [IQR (10.8-56.1)]. Parmi les 103 paragangliomes génétiques, 58 ont progressé dans un délai médian de 51 mois [IC95%, 36.9-NA), versus 15 des 34 paragangliomes non génétiques dans un délai médian de 24.9 mois (IC95%, 19.5- NA) ($p= 0.197$, test du log-rank). Les facteurs associés à la survenue d'une aggravation des paragangliomes dans un modèle de Cox multivarié étaient l'âge au diagnostic (HR=0.97 IC95%(0.95 ; 0.99)) et la présence d'une mutation *SDHB* (HR= 5,26 IC95% (1,77-15,68)).

Conclusion : Il n'y avait pas dans notre série de différence d'évolutivité entre les PGLTC d'origine sporadique ou liés à une mutation des gènes *SDH*. L'âge jeune et la présence d'une mutation du gène *SDHB* sont des facteurs d'évolutivité des PGLTC héréditaires. Un suivi radiologique annuel chez ces patients pourrait être proposé.

Composition du Jury :

Président : Pr Dominique Chevalier

Directeur de thèse : Pr Christophe Vincent

Asseseurs : Pr Philippe Herman, Pr Pierre Fayoux, Dr Catherine Cardot-Bauters