



PARAGANGLIOMES ET PHEOCHROMOCYTOMES

Référence : **ANPGM_116**Page : 1/7
Numéro de version : **1.0**Date de Création : **mars 2011**Date de validation en assemblée plénière: **20/03/2013**

Date de la remise à jour :

Motif :

Validation :

| | Nom | Hôpital | Date |
|-----------------|--|---|----------------|
| Rédacteur(s) | <i>Pr AP GIMENEZ-ROQUEPLO avec V Barbu, A Barlier, S Bezieau, B Bressac, A Calender, A Carrié, E Clauser, S Giraud, M Guillaud-Bataille, MO North, MF Odou, E Pasmant, P Pigny, S Pinson, N Porchet, D Prunier, F Savagner, V Rohmer</i> | HEGP AP-HP | juin 2011 |
| Vérificateur(s) | Conseil Scientifique du GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines) | | Septembre 2011 |
| Approbateur(s) | Bureau ANPGM : Michel GOOSSENS Marc DELPECH Michel VIDAUD | Hôpital Henri Mondor-APHP Hôpital Cochin-APHP Hôpital Cochin-APHP | 20/03/2013 |



PARAGANGLIOMES ET PHEOCHROMOCYTOMES

Référence : ANPGM_116

Page : 2/7
Numéro de version : 1.0

SOMMAIRE

I. Rappels sur la pathologie 3

II. Contexte clinique pour l'analyse génétique 3

 A. Proposant

 B. Apparenté non atteint

III. Arbre décisionnel pour l'analyse génétique 5

 A. Etape pré analytique

 B. Analyse des gènes de prédisposition

 1- Proposant

 2- Apparenté

PARAGANGLIOMES ET PHEOCHROMOCYTOMES

Référence : ANPGM_116

Page : 3/7
Numéro de version : 1.0

I. Rappels sur la pathologie

Les paragangliomes (PGL) et les phéochromocytomes (PH) sont des tumeurs neuro-endocrines rares, le plus souvent bénignes, qui se développent aux dépens des paraganglions. En 2004, l'OMS a établi les définitions suivantes : on appelle *paragangliome* une tumeur qui se développe aux dépens du système nerveux parasymphatique ou sympathique extra-surrénalien. Les paragangliomes sont dits fonctionnels lorsqu'ils sécrètent des catécholamines (dopamine, adrénaline, noradrénaline). Le terme *Phéochromocytome* est réservé aux tumeurs de la glande médullosurrénale.

Ces tumeurs se classent parmi les maladies orphelines (MIM 171300). Elles sont caractérisées par la diversité de leurs localisations, la possibilité de tumeurs multiples, malignes, et leur intégration dans le tableau clinique de différents syndromes de prédisposition familiale.

Environ 30% des PGL/PH sont génétiquement déterminés secondaires à la présence d'une mutation constitutionnelle délétère sur un gène de susceptibilité. Dix gènes de susceptibilité sont actuellement reconnus (les gènes *SDHx*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2*, *VHL*, *RET*, *NF1*, *TMEM127*, *MAX*). Dans les grandes études de cohorte, le taux global de mutation sur les gènes *SDHB*, *VHL*, *SDHD*, *SDHC*, *RET* et *NF1* est de 29%. Les mutations sur les gènes *SDHAF2*, *SDHA*, *TMEM127* et *MAX* ont pour le moment uniquement été décrites chez un petit nombre de patients.

Les avancées récentes de la génétique du PGL/PH, démontrant que la recherche d'une mutation constitutionnelle sur un gène de susceptibilité est importante pour la prise en charge des patients atteints et de leurs familles, ont positionné le test génétique dans la stratégie diagnostique du PGL/PH. Compte tenu du fort pourcentage de mutation identifiée chez les patients ayant une présentation apparemment sporadique (sans aucune lésion syndromique associée au PGL/PH) de la maladie (12%), il est maintenant admis que tout patient chez qui le diagnostic a été posé, quel que soit son âge et son type de tumeur, doit se voir proposer un test génétique. En effet, la positivité du test génétique aura une grande importance pour la prise en charge et la surveillance ultérieure de ce patient, mais aussi pour les membres de sa famille qui pourront bénéficier d'un dépistage génétique familial présymptomatique puis, en cas de positivité du test, d'un dépistage préclinique d'éventuelle(s) tumeur(s). Un meilleur dépistage des formes familiales doit permettre une détection précoce des lésions asymptomatiques associées et des récives. Le diagnostic génétique du PGL/PH devrait permettre de réduire la morbidité de ces tumeurs notamment de celles liées au gène *SDHB* qui sont à haut risque de récive et de malignité.

II. Contexte clinique pour l'analyse génétique

A. Proposant

Tout patient chez lequel un PGL/PH est diagnostiqué doit se voir offrir une consultation de d'oncogénétique au cours de laquelle, après analyse clinico-biologique de son dossier, un test génétique lui sera proposé.

Les gènes à analyser seront ciblés en fonction :

- 1) de l'histoire personnelle et familiale du patient (présentation syndromique, familiale ou sporadique);
- 2) de caractéristiques cliniques simples évaluées au moment du diagnostic (forme maligne ou bénigne, âge de début de la maladie ; localisation(s)).
- 3) du profil de sécrétion catécholaminergique de la tumeur (adrénaline, noradrénaline, dopamine)
- 4) des résultats des examens immunohistochimiques (*SDHB*, *SDHA*, *MAX*) réalisés sur la pièce opératoire