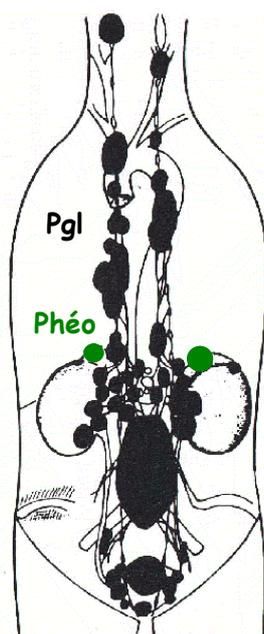


**Le Syndrome Paragangliome/  
Phéochromocytome Héréditaire  
(OMIM 171300 et 168000)**

**Livret d'informations**

*Version 2006*



Rédigé par le Dr Anne-Paule Gimenez-Roqueplo pour le réseau multidisciplinaire de recherche clinique dédié à la prise en charge du paragangliome héréditaire (PGL.NET) en collaboration avec le Conseil Scientifique du Groupe des Tumeurs Endocrines (GTE).

*Réseau d'oncogénétique (DHOS 2004) relatif aux Tumeurs Endocrines*

## Sommaire

I. Généralités	p. 3
II. Description clinique	p. 4
III. Les méthodes diagnostiques	p. 4
IV. Le diagnostic génétique	p. 5
V. Les outils thérapeutiques	p. 9
VI. Quelques références bibliographiques	p. 10
Annexes	p. 11
1. Liste des membres du réseau PGL.NET	p. 12
2. Liste des laboratoires réalisant le test génétique du syndrome paragangliome/phéochromocytome héréditaire	p. 14
3. Feuille de renseignements cliniques à remplir pour toute demande de test	p. 15
4. Consentement éclairé	p. 16
5. Brochure d'information pour le conseil génétique	p. 17
6. Lettre d'information destinée aux apparentés d'un sujet prédisposé génétiquement	p. 20
7. Adresses des coordonnateurs régionaux du protocole PGL.EVA	p. 22
8. Notice d'information du protocole PGL.EVA	p. 24
9. Synopsis de l'étude PGL.EVA	p. 28

## I. Généralités

Les paragangliomes/phéochromocytomes sont des tumeurs rares et très vascularisées dont la prévalence est comprise entre 1/10000 et 1/30000. Ces tumeurs se développent aux dépens des paraganglions, tissus neuroendocrines issus de la migration des cellules de la crête neurale qui constituent le système nerveux sympathique (tissu chromaffine) et parasympathique (tissu non-chromaffine), largement répandus dans l'organisme à partir de l'oreille moyenne et de la base du crâne jusqu'au pelvis et l'épididyme. Environ 30% des paragangliomes seraient génétiquement déterminés (incidence ~ 1/300000). Alors que les paragangliomes sporadiques sont habituellement bénins et de croissance lente, les formes familiales sont de survenue plus précoce, volontiers bilatérales voire multifocales, récidivantes et/ou malignes. Les gènes porteurs des mutations chez les patients atteints de paragangliome héréditaire ont été identifiés en 2000 et 2001. Il s'agit des gènes codant pour trois sous-unités de la succinate deshydrogenase mitochondriale ou complexe II mitochondrial (*SDHD*, *SDHB* et *SDHC*)<sup>1</sup>.

*Les paragangliomes ont la même origine embryologique et la même structure histologique que les phéochromocytomes. Selon la dernière classification publiée en 2004 par la World Human Organization, le terme **paragangliome** (PGL) définit une tumeur développée aux dépens du tissu chromaffine extrasurrénal du système nerveux sympathique ou parasympathique. Le terme **phéochromocytome** (PH) est réservé aux paragangliomes fonctionnels développés aux dépens des cellules chromaffines de la médullosurrénale.*

Les PGL sont classiquement divisés en deux catégories selon leur localisation anatomique, leur activité endocrinienne et leur mode de révélation. Les PGL associés au système parasympathique se développent dans le cou et au niveau de la base du crâne. Rarement fonctionnels, ils sont le plus souvent pris en charge par les chirurgiens oto-rhino-laryngologistes (ORL) et/ou neurovasculaires. Les PGL associés au système sympathique sont localisés dans la région thoraco-abdomino-pelvienne. Souvent fonctionnels, ils sécrètent des catécholamines et sont le plus souvent pris en charge par les endocrinologues ou les néphrologues puis opérés par des chirurgiens spécialisés. La morbi-mortalité résulte, pour les PGL de la tête et du cou, de leur extension locorégionale aux vaisseaux adjacents, aux nerfs crâniens et à la base du crâne et, pour les tumeurs fonctionnelles, des poussées tensionnelles

---

<sup>1</sup> Baysal BE. Hereditary paraganglioma targets diverse paraganglia. J Med Genet, 2002, 39:617-622

provoquées par les décharges catécholaminergiques pouvant entraîner des événements cardiovasculaires majeurs.

## II. Description clinique

**Les PGL de la tête et du cou** se développent classiquement au niveau du glomus carotidien. Petit organe mesurant 3 à 5 mm, il est directement situé dans l'adventice de la bifurcation carotidienne. Principal chémorecepteur de l'organisme, il est capable de détecter précocement la baisse de la pression partielle en oxygène dans le sang circulant et de déclencher un potentiel d'action en réponse à l'hypoxie ( $PaO_2 < 60$  mmHg) pour stimuler la respiration via le système nerveux autonome. Les autres localisations sont le glomus vagal (satellite du nerf vague), le glomus tympanique adjacent au nerf de Jacobson (oreille moyenne) et le glomus jugulaire (golfe jugulaire). Ces tumeurs dérivent des paraganglions parasymphatiques normaux qui, le plus souvent, n'ont pas d'activité hormonale sécrétrice. C'est souvent la découverte d'une **tuméfaction cervicale** parfois pulsatile, des **acouphènes** ou une **hyposcousie**, d'une **dysphonie** qui permettent leur découverte.

**Les PGL thoraco-abdomino-pelviens** se développent préférentiellement au niveau de la médullosurrénale et le long des chaînes ganglionnaires para-aortiques, au niveau de l'organe de Zuckerkandl, des chaînes ganglionnaires pré-vertébrales et para-vertébrales abdominales et thoraciques, du pelvis, des ovaires, des testicules, du vagin, de la prostate, de l'urètre, de la vessie et du foie. Certains d'entre eux ont une activité sécrétrice et peuvent sécréter des catécholamines (dopamine, adrénaline et noradrénaline). Les circonstances de découverte sont extrêmement variables allant du bilan étiologique d'une **hypertension artérielle**, de l'exploration d'un **incidentalome** ou d'un tableau de **malaises** associant **sueurs**, **céphalées** et **palpitations**.

## III. Les méthodes diagnostiques

**Le bilan clinique initial doit rechercher d'emblée des paragangliomes multifocaux et/ou fonctionnels et/ou des localisations secondaires dont la mise en évidence modifiera la prise en charge thérapeutique.** Il doit comprendre une imagerie de la tête et du cou (angio-IRM), un dosage des métanéphrines urinaires rapportées à la créatininurie des 24 heures ou plasmatiques, une scintigraphie à la méta-iodobenzyl-guanidine radiomarquée par l'iode 123 ( $^{123}\text{I}$ -mIBG) qui détecte les localisations abdomino-pelviennes sécrétantes et/ou par

le pentétréotide radiomarqué à l'indium 111 (Octreoscan®) qui détecte les localisations cervico-thoraciques non-fonctionnelles. La positivité de l'examen scintigraphique permettra ensuite de guider l'imagerie par scanner ou IRM.

#### IV. Le diagnostic génétique

Les gènes *SDHD*, *SDHB* et *SDHC* sont considérés comme des gènes suppresseurs de tumeurs. Ils codent pour trois protéines du complexe II mitochondrial ou succinate deshydrogenase (succinate ubiquinone oxidoreductase). Cette enzyme, localisée dans la mitochondrie, est située au carrefour de deux voies métaboliques majeures, la chaîne respiratoire mitochondriale, siège de la phosphorylation oxydative, et le cycle de Krebs, où elle est impliquée dans les voies de réponse à l'hypoxie<sup>2</sup>. **Le mode de transmission est autosomique dominant pour *SDHB* et *SDHC* et autosomique dominant soumis à empreinte génomique maternelle pour le gène *SDHD*.** Des mutations non-sens, faux-sens et des délétions des gènes *SDHD* et *SDHB* ont été décrites dans des familles de paragangliomes et de phéochromocytomes, mais aussi dans des cas de phéochromocytomes de présentation apparemment sporadique. Les mutations rapportées sur le gène *SDHC* sont beaucoup plus rares<sup>3</sup>.

**La pénétrance de la maladie est incomplète et l'expressivité variable.** L'observation de 62 familles récoltées par le consortium SDH international a permis de donner les premières estimations de la pénétrance de la maladie qui dépend du gène muté et de la localisation. A 40 ans, 73% des sujets porteurs d'une mutation *SDHD* auront développé une tumeur et seulement 45% des sujets *SDHB*. De plus, 68% des sujets *SDHD* auront développé un PGL de la tête ou du cou et seulement 15% des sujets *SDHB*. A 60 ans, 69% des sujets *SDHB* auront développé un PGL thoraco-abdomino-pelvien alors que ce ne sera le cas que chez 35% des sujets *SDHD*<sup>4</sup>.

*Les mutations du gène **SDHD** sont préférentiellement retrouvées dans des familles de PGL de la tête et du cou ainsi que les rares sujets décrits comme porteurs d'une mutation sur le gène **SDHC**. Les mutations du gène **SDHB** sont plus fréquemment associées à des formes de PGL fonctionnels ou PH ayant une présentation apparemment sporadique.*

<sup>2</sup> Brière JJ, Favier J, El Ghouzzi VE et al. Succinate dehydrogenase deficiency in human. Cell Mol Life Sci, 2005, 62:2317-2324

<sup>3</sup> Bayley JP, Devillee P, Taschner PE. The mutation SDH database: an online resource for succinate dehydrogenase sequence variants involved in pheochromocytoma, paraganglioma and mitochondrial complex II deficiency. BMC Med Genet. 2005; 6:39. [http://chromium.liacs.nl/lovd\\_sdh/](http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/)

<sup>4</sup> Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JE et al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91:827-36

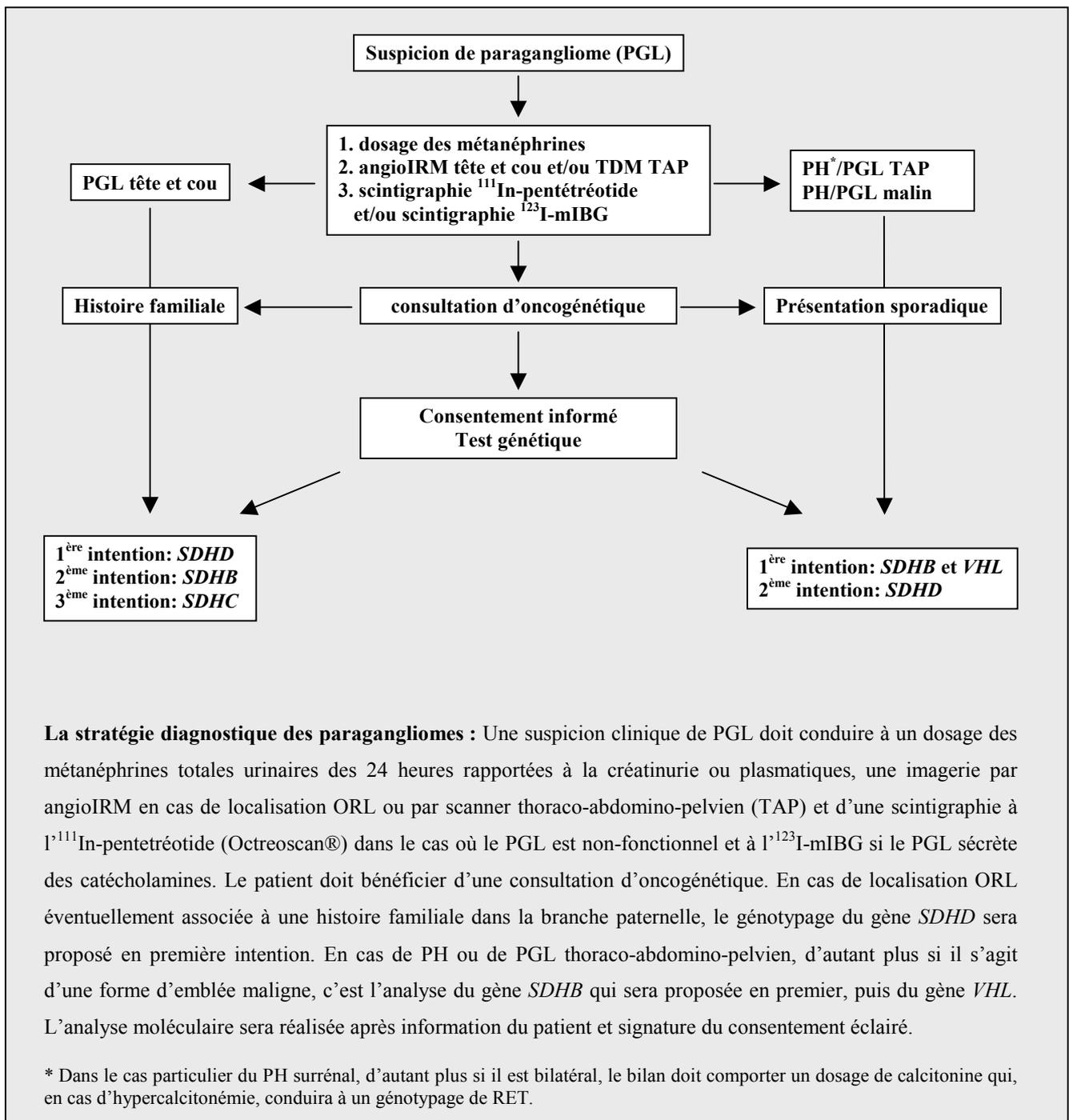
**Il a été démontré que la mise en évidence d'une mutation constitutionnelle sur le gène *SDHB* est un facteur de risque de malignité et de mauvais pronostic.** Initialement, c'est l'étude rétrospective d'une série de 84 PH collectés à l'hôpital Broussais au sein du réseau COMETE qui a révélé que la présence d'une mutation sur le gène *SDHB* (10% des cas) chez un patient porteur d'un PGL fonctionnel ou d'un PH est un facteur pronostique de récurrence et de malignité et une indication pour une surveillance rapprochée de ces patients. Ces résultats ont ensuite été confirmés sur l'étude d'une grande série multicentrique française (sous l'égide des réseaux de recherche clinique COMETE, PGL.NET, GTE) comportant 314 patients dont 52 patients avec une forme maligne dont 18 (34.6 %) liées à *SDHB* et par plusieurs autres équipes internationales<sup>5</sup>.

**Les indications actuelles du test génétique** reposent sur les résultats du réseau national PGL.NET (GIS-Institut des Maladies Rares) dédié à la prise en charge multidisciplinaire des paragangliomes héréditaires, qui a identifié plus de 100 familles françaises porteuses d'une mutation SDH dans ses deux premières années d'activité et sur le travail collaboratif ayant permis le génotypage de 314 patients porteurs d'un PGL fonctionnel ou PH. **Tout patient porteur d'un paragangliome, d'autant plus s'il est âgé de moins de 35 ans ou s'il est porteur de plusieurs localisations ou d'un paragangliome malin, doit se voir proposer un test génétique à visée diagnostique.** Devant un PGL de la tête et du cou, surtout si l'arbre généalogique montre une histoire familiale de PH/PGL dans la branche paternelle, il faut en première intention rechercher une mutation sur le gène *SDHD*. Devant un PH ou un PGL fonctionnel abdomino-pelvien, à plus forte raison s'il est malin, il faudra rechercher en première intention une mutation sur le gène *SDHB*. Il est à noter que l'on peut aussi retrouver des PGL et des PH chez les patients atteints par la maladie de von Hippel Lindau, notamment dans le type IIC de la maladie.

**Ce test génétique doit être proposé dans le cadre d'une consultation multidisciplinaire spécialisée** ou par un médecin parfaitement informé sur la génétique de la maladie dans le cadre d'une consultation dédiée conformément à la loi encadrant la pratique de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne (décret 2000-570 du 23 juin 2000). Le test génétique sera réalisé sur l'ADN extrait de 20 cc de sang total prélevés sur EDTA après signature du consentement éclairé par un laboratoire expert (Liste donnée en Annexes). Le résultat du test sera annoncé par le médecin prescripteur lors d'une nouvelle consultation.

---

<sup>5</sup> Gimenez-Roqueplo AP et al. Cancer Research, 2003, 63:5615-5621; Amar L, et al. J Clin Oncol, 2005, 23:8812-8818; Neumann HP, et al. JAMA, 2004, 292:943-951



Le test génétique du paragangliome héréditaire offre désormais la possibilité de proposer un **dépistage génétique présymptomatique** à tous les apparentés du premier degré d'un cas index porteur d'une mutation sur l'un des trois gènes *SDH* dans le cadre d'une consultation multidisciplinaire spécialisée conformément à la loi encadrant la pratique de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne. Un dépistage clinique des tumeurs à un stade présymptomatique pourra être réalisé chez tous les sujets identifiés comme porteurs d'une mutation délétère sur un gène de prédisposition. Les sujets porteurs d'une mutation familiale sur les gènes *SDHB* ou *SDHC* sont prédisposés à développer des PGL et doivent bénéficier

d'un dépistage clinique. Le mécanisme d'empreinte génomique maternelle, propre au gène *SDHD*, conduit à prendre en compte le sexe du parent transmetteur lors du conseil génétique. Ainsi, un sujet ayant reçu la mutation de sa mère ne développera pas la maladie mais pourra transmettre la mutation, ce qui conduit à observer des "sauts de génération" au sein de ces familles. Par contre, les sujets ayant reçu une mutation du gène *SDHD* de leur père seront à risque de développer le phénotype et doivent bénéficier d'un dépistage des tumeurs comme les sujets porteurs d'une mutation sur *SDHB* ou *SDHC*.

**Les procédures de dépistage clinique présymptomatique des paragangliomes**, qui sont bien établies pour d'autres formes héréditaires de cancer comme le cancer du sein lié aux mutations *BRCA1/BRCA2*, le syndrome *HNPCC* ou les néoplasies endocriniennes multiples de type 1 et 2, **ne sont pas validées pour le PGL/PH héréditaire**. L'attitude empirique est de proposer une imagerie de la tête et du cou à la recherche des localisations ORL, un dosage des métanéphrines pour rechercher une sécrétion de catécholamines, une scintigraphie à la *mIBG* si les métanéphrines sont élevées, un octreoscan<sup>®</sup> si les métanéphrines sont normales. Ces scintigraphies conduiront à des imageries traditionnelles ciblées (*angioTDM* ou *angio IRM*) en cas d'identification d'un foyer de fixation du traceur anormal.

*Une étude prospective multicentrique -PGL.EVA : évaluation des méthodes de dépistage du paragangliome héréditaire chez les sujets prédisposés génétiquement (PHRC national 2004)- est actuellement en cours dans 22 centres français. Les principaux objectifs de cette étude sont de déterminer les performances des outils diagnostiques pour dépister des tumeurs infracentimétriques et d'établir les règles de consensus pour le dépistage des paragangliomes.*

**Les membres du réseau PGL.NET recommandent d'offrir la possibilité d'un dépistage génétique présymptomatique chez le sujet mineur à partir de l'âge de 6 ans** (l'âge le plus précoce d'apparition des premiers symptômes est de 7 ans pour les 116 sujets inclus dans le consortium *SDH* international) suivi d'un dépistage clinique des tumeurs en cas de positivité du test. La réalisation de ce test génétique présymptomatique du paragangliome héréditaire chez le sujet mineur offre un réel bénéfice individuel direct au sujet testé en permettant, en cas de positivité, de dépister des tumeurs de petite taille et de prévenir l'évolutivité métastatique.

## V. Les outils thérapeutiques

**Le traitement spécifique est l'exérèse chirurgicale**, si possible précoce, des tumeurs qui doit être réalisée par des équipes chirurgicales entraînées. L'acte chirurgical est rendu difficile par le caractère hypervasculaire des tumeurs, par leurs rapports intimes avec le réseau vasculo-nerveux locorégional et par les décharges catécholaminergiques qui peuvent survenir lors de la mobilisation de la tumeur en per-opératoire. Dans les cas de paragangliomes fonctionnels, l'acte chirurgical doit être encadré par une préparation et une surveillance anesthésiques spécialisées. Dans les localisations tête et cou, l'acte chirurgical est le plus souvent précédé par une angiographie cervicale permettant de préciser la vascularisation tumorale, de réaliser des tests de clampage et de réaliser une embolisation pré-opératoire afin de limiter les risques hémorragiques. La survenue de complications est liée à la taille tumorale (taille supérieure à 5 cm), l'atteinte du foramen jugulaire, l'envahissement carotidien. Les interventions bilatérales sur des paragangliomes du glomus carotidien peuvent induire des variabilités tensionnelles secondaires à une atteinte du baro-reflexe.

Lorsque les tumeurs tête et cou sont trop invasives, étendues ou récidivantes et ont un risque élevé de complications chirurgicales, **la radiothérapie externe dédiée à stabiliser la progression tumorale est une alternative thérapeutique** surtout si le sujet est âgé de plus de 60 ans et n'a pas de déficit neurologique préopératoire. Pour les tumeurs fonctionnelles multiples, récurrentes ou malignes, pour lesquelles une chirurgie curative est impossible et qui fixent la mIBG, la radiothérapie métabolique à l'<sup>131</sup>I mIBG, est une alternative à la chirurgie. Pour les tumeurs non-fonctionnelles fixant l'octréotide, la radiothérapie métabolique utilisant les dérivés de la somatostatine ([<sup>111</sup>In-DTPA<sub>o</sub>]octréotide, (90)Y-[DOTA](0)-Tyr(3)-octréotide [(90)Y-DOTATOC], [<sup>177</sup>Lu-DOTA<sub>0</sub>, Tyr3]octreotate) pourrait être une option thérapeutique dans le futur, notamment dans les formes héréditaires multiples et/ou malignes. L'octréotide retard et la chimiothérapie conventionnelle n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans cette indication.

*Au total, les avancées récentes de la génétique du syndrome PGL/PH héréditaire ont permis d'englober dans le même cadre nosologique les PGL de la tête et du cou, les PGL thoraco-abdomino-pelviens et les PH. La mise en évidence de l'implication du gène SDHB dans certaines formes agressives de PGL et de PH et **la généralisation du test génétique devraient permettre de dépister et de traiter plus précocement les sujets à haut risque de récurrence.***

## VI. Quelques références bibliographiques

1. Amar L, Bertherat J, Baudin E *et al.* Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol*, 2005, 23:8812-8818
2. Astuti D, Latif F, Dallol A *et al.* 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
3. Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE *et al.* Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science*, 2000, 287: 848-851.
4. Baysal BE. Hereditary paraganglioma targets diverse paraganglia. *J Med Genet*, 2002, 39:617-622
5. Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JE *et al.* Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab*, 91:827-36.
6. Bertherat J, Gimenez-Roqueplo AP. New insights in the genetics of adrenocortical tumors, pheochromocytomas and paragangliomas. *Horm Metab Res*, 2005, 37:384-390
7. Defraigne JO, Antoine PH, Sakalihan N, Thiry A *et al.* Une masse cervicale de diagnostic souvent erroné : le chémodectome carotidien. *Rev Med Liege*, 1997, 52:485-497.
8. Favier J, Brière JJ, Stropf L *et al.* Hereditary paraganglioma/pheochromocytoma and inherited dehydrogenase deficiency. *Horm Res*, 2005, 63:171-179
9. Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P *et al.* The R22X mutation of the SDHD gene in hereditary paraganglioma abolishes the enzymatic activity of complex II in the mitochondrial respiratory chain and activates the hypoxia pathway. *Am J Hum Genet*, 2001, 69: 1186-1197.
10. Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P *et al.* Functional consequences of an SDHB gene mutation in an apparently sporadic pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87: 4771-4774.
11. Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P *et al.* Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Res*, 2003, 63:5615-5621
12. Gimenez-Roqueplo AP. SDHD et SDHB, deux gènes majeurs pour le déterminisme génétique des paragangliomes et des phéochromocytomes. *Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète*, 2004 ; 9:1-7
13. Gimenez-Roqueplo AP, Lahlou-Laforêt K. Psychological aspects of genetic diagnosis of endocrine tumors. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2005; 66:284-288
14. Neumann HP, Pawlu C, Peclowska M *et al.* Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA*, 2004, 292:943-951.
15. Niemann S, Muller U. Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma type 3. *Nat Genet*, 2000, 26: 268-270.
16. Schiavi F, Boedeker CC, Bausch B *et al.* Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the SDHC gene. *JAMA*, 2005, 294:2057-2063

## **Annexes**

## Liste des membres du réseau PGL.NET

### *Réseau national (GIS-Maladies Rares 2002) de recherche clinique dédié au dépistage et à la prise en charge du syndrome paragangliome/phéochromocytome héréditaire*

Coordination Dr AP Gimenez-Roqueplo- Pr Xavier Jeunemaitre,  
Département de Génétique, Hôpital Européen Georges Pompidou,  
01 56 09 38 78 (tel direct), 01 56 09 38 81 (tel secrétariat), 01 56 09 38 84 (fax)  
[anne-paule.gimenez-roqueplo@egp.aphp.fr](mailto:anne-paule.gimenez-roqueplo@egp.aphp.fr)

#### **I. Généticiens**

1. Bordeaux : C. Goizet (Hôpital Pellegrin)
2. Clermond-Ferrand : C. Francannet (Hôtel Dieu)
3. Dijon : L. Faivre (Hôpital des Enfants)
4. Lyon: S. Giraud, A. Calender (Hôpital Edouard Herriot)
5. Montpellier : I. Coupier, P. Pujol, (Hôpital Arnaud de Villeneuve)
6. Paris- HEGP : A.P. Gimenez-Roqueplo, X. Jeunemaitre
7. Paris- Hôpital Lariboisière : F. Cornelis
8. Poitiers : B. Gilbert (Hôpital Jean Bernard)
9. Reims : D. Gaillard (Hôpital Maison Blanche)
10. Rennes : I. Guilhem (Endocrinologie)
11. Rennes : S. Odent (Hôpital Sud)
12. Rouen : T. Frébourg, F.Cailleux (Hôpital Charles Nicolle)
13. Strasbourg : H. Dollfus (Hôpital de Hautepierre)
14. Toulouse : P. Calvas (Hôpital Purpan)
15. Villejuif : A. Chompret (Institut Gustave Roussy)

#### **II. Médecins**

1. Aix en Provence : B. Janand-Delenne (Endocrinologie, CH Aix en Provence)
2. Amiens : H. Topolinski-Duyme (Endocrinologie, Hôpital Sud)
3. Angers: V. Rohmer, P. Rodien (Endocrinologie, CHU Angers)
4. Bordeaux : A. Tabarin (Endocrinologie, Hôpital du Haut Levêque)
5. Chambéry : B. Hamon (Endocrinologie, CH Chambéry)
6. Clermond-Ferrand: P. Thieblot (Endocrinologie, Hôpital Gabriel Montpied)
7. Créteil : C. Ajzenberg (Médecine Interne-Endocrinologie, Hôpital Henri Mondor)
8. Dijon : B. Verges (Endocrinologie, Hôpital du Bocage)
9. Grenoble: O. Chabre (Endocrinologie, Hôpital Albert Michallon)
10. Le Kremlin-Bicêtre : P. Chanson, J. Young, (Endocrinologie, Hôpital Bicêtre)
11. Lille: C. Cardot-Bauters (Endocrinologie, Clinique Marc Linquette)
12. Marseille: P. Niccoli-Sire (Endocrinologie, Hôpital de la Timone)
13. Montpellier : J. Ribstein (Néphrologie, Hôpital Lapeyronnie)
14. Nantes : A. Murat (Endocrinologie, Hotel Dieu)
15. Nice : J.L. Sadoul (Endocrinologie, Hôpital de l'Archet I)
16. Paris-Hôpital Cochin : J. Bertherat, X. Bertagna, (Endocrinologie)
17. Paris-HEGP : P.F. Plouin (Hypertension Artérielle), K. Lahlou-Laforêt, (Psychiatrie)
18. Reims: B. Delemer (Endocrinologie, Hôpital Robert Debré)
19. Rouen : H. Lefebvre (Endocrinologie, Hôpital Bois-Guillaume)
20. Strasbourg : G. Chabrier (Médecine Interne, Hôpital de Hautepierre), O. Caron (Onco-Hématologie, Hôpital Civil)

21. Toulouse : B. Chamontin, B. Dulhy-Bouhanik (Médecine Interne et Hypertension Artérielle, Hôpital de Rangueil)
22. Tours : P. Lecomte (Endocrinologie, Hôpital Bretonneau)
23. Villejuif : E. Baudin, M. Schlumberger (Cancérologie endocrinienne, Institut Gustave Roussy)

### **III. Chirugiens**

1. Bordeaux: V. Darrouzet (ORL, Hôpital Pellegrin)
2. Clichy: A. Bozorg-Grayeli, O. Sterkers (ORL, Hôpital Beaujon)
3. Dijon : P. Goudet (Chirurgie viscérale et endocrinienne, CHU)
4. Grenoble : S. Schmerber (ORL, Hôpital Albert Michallon)
5. Lille : F. Vaneecloo (ORL) B. Carnaille (Chirurgie générale, Hôpital C. Huriez)
6. Lyon : J.C. Pignat (ORL, Hôpital de la Croix Rousse)
7. Marseille : M. Zanaret (ORL, Hôpital de la Timone), JP Lavieille (ORL, Hôpital Nord)
8. Montpellier : B. Guerrier (ORL, Hôpital Gui de Chauliac)
9. Nantes: P. Bordure (ORL, Hôtel Dieu)
10. Paris-HEGP : P. Bonfils, D. Brasnu, S. Hans (ORL), F. Zinzindohoue (Chirurgie générale)
11. Paris- Hôpital Lariboisière : P. Tran Ba Huy, P. Herman (ORL)
12. Poitiers : JL. Kraimps (Chirurgie générale, Hôpital J. Bernard)
13. Suresnes : F. Chabolle (ORL, CMC Foch)
14. Toulouse: B. Fraysse (ORL, Hôpital Purpan)
15. Tours : P. Beutter, A. Robier (ORL, Hôpital Bretonneau)
16. Villejuif : J.S.Teman (ORL, Institut Gustave Roussy)

### **IV. Pédiatres**

1. Paris-Hôpital Robert Debré : J.C. Carel (Endocrinologie Pédiatrique)
2. Paris-Hôpital Necker : R. Salomon, P. Niaudet (Néphrologie Pédiatrique)

### **V. Radiologues**

1. Paris-HEGP : A. Hernigou, P. Halimi (Radiologie)
2. Montpellier : A.Bonafé (Neuroradiologie, Hôpital Gui de Chauliac)

### **VI. Médecins Nucléaires**

1. Lille : M. Nocaudie-Calzada (Hôpital Roger Salengro)
2. Lyon : F. Borzon-Chazot (Hôpital Pierre Wertheimer)
3. Paris-Hôpital Cochin : F. Tenenbaum
4. Paris-HEGP : M. Froissart, C. Hignette, M. Farragi
5. Paris- Hôpital Lariboisière : M. Duet
6. Rennes : J. Lecloirec (Hôpital Sud)
7. Suresnes : C. Tainturier (CMC Foch)

## Liste des laboratoires réalisant le test génétique du syndrome paragangliome/phéochromocytome héréditaire

### **Paris-APHP : Dr A.P. Gimenez-Roqueplo/ Pr X. Jeunemaitre**

Laboratoire de Génétique Moléculaire  
Hôpital Européen Georges Pompidou  
20-40 rue Leblanc  
75908 Paris cedex 15  
Tel 01 56 09 38 81  
Fax 01 56 09 38 84  
e.mail : [anne-paule.gimenez@hop.egp.ap-hop-paris.fr](mailto:anne-paule.gimenez@hop.egp.ap-hop-paris.fr)

### **Rhône-Alpes : Dr S. Giraud/ Pr A. Calender**

Unité de Génétique-Pavillon E  
Place d'Arsonval  
Hôpital Edouard Herriot  
69437 Lyon Cedex 03  
Tel 04 72 11 73 80  
Fax 04 72 11 73 81  
e.mail: [sophie.giraud@chu-lyon.fr](mailto:sophie.giraud@chu-lyon.fr)

### **Pays de Loire : Dr F. Savagner/ Pr Y. Malthièry**

Laboratoire de Biochimie-Biologie Moléculaire  
CHU d'Angers  
4 rue Larrey  
49033 Angers Cedex 01  
Tel 02 41 35 33 14  
Fax 02 41 39 40 17  
e.mail : [frsavagner@chu-angers.fr](mailto:frsavagner@chu-angers.fr)

### **Provence-Côte d'Azur : Dr A. Barlier-Seti/ Pr A. Enjalbert**

Laboratoire de Biologie Moléculaire  
Hôpital La Conception  
147 Boulevard Baille  
13385 Marseille Cedex 05  
Tel 04 91 38 39 16  
Fax 04 91 38 30 12  
e.mail : [anne.barlier@mail.ap-hm.fr](mailto:anne.barlier@mail.ap-hm.fr)

### **Nord : Dr P. Pigny/ Pr N. Porchet**

Laboratoire de Biochimie Endocrinologique et de Biologie Moléculaire  
Clinique Marc Linquette-USNA  
CHU de Lille  
6 rue du Pr Laguesse  
59037 Lille Cedex  
Tel 03 20 44 69 00  
Fax 03 20 44 69 85  
e.mail : [ppigny@chru-lille.fr](mailto:ppigny@chru-lille.fr)

Cachet du Médecin Prescripteur

**Paragangliome (PGL)**  
*et/ou*  
**Phéochromocytome (PHEO)**

**Renseignements cliniques**

Nom du patient : ..... Nom de jeune fille : .....

Prénom : ..... Sexe :  Masculin  Féminin

Date de naissance : |\_\_|\_|\_| |\_\_|\_|\_| |\_\_|\_|\_|\_|\_|

Statut :  Atteint (ou opéré d'un PGL ou d'un PHEO)  
 Apparenté - Nom de famille du cas index : .....

Age du sujet à la première localisation : .....

Paragangliome non sécrétant  Oui  Non  
Paragangliome sécrétant ou PHEO  Oui  Non  
S'agit-il de la première localisation ?  Oui  Non  
Y a t il des métastases ?  Oui  Non  
Si oui,  Os  Poumon  Foie  Ganglions  
 Autres, préciser : .....

Localisation du ou des PGL / PHEO (indiquer l'année du diagnostic entre parenthèses)

Glomus carotidien Gauche  Tympanique Gauche  Surrénale Gauche  
 Glomus carotidien Droit  Tympanique Droit  Surrénale Droite  
 Jugulaire Gauche  Complexe Gauche  Organe de Zuckerkandl  
 Jugulaire Droit  Complexe Droit  Périrénal Gauche  
 Vagal Gauche  Aortico-pulmonaire  Périrénal Droite  
 Vagal Droit  Parenchyme pulmonaire  Périaortique/cave  
 Cardiaque/Péricardiaque  Vessie  
 Autre : Préciser : .....

Elévation des métanéphrines  Oui  Non  Ne sait pas  
Elévation de la chromogranine  Oui  Non  Ne sait pas  
Elévation de la calcitonine  Oui  Non  Ne sait pas  
Autres lésions évoquant une NEM II, une NF1, un VHL  Oui  Non  
Si oui, Préciser : .....

Antécédents familiaux  Oui  Non  
(Joindre un arbre généalogique où figurent l'année de naissance de chaque apparenté et les éventuels PGL/PHEO)  
Si oui, Préciser : .....

Hôpital Européen Georges Pompidou  
Département de Génétique Moléculaire  
20/40 rue Leblanc - 75908 Paris cedex 15  
Tel : 01 56 09 38 81 - Fax : 01 56 09 38 84

## EXAMEN DES CARACTERISTIQUES GENETIQUES

(décret n° 2000-570 du 23 juin 2000)

Un document de ce type doit accompagner la prescription - et les documents cliniques indispensables - pour chacune des analyses demandées.

Identification du patient	Identité du titulaire de l'autorité parentale si mineur
NOM : ..... Prénom : .....	Nom : .....
Date de naissance :	Prénom : .....
Adresse :	

### CONSENTEMENT

Je soussigné(e), sus nommé(e), reconnais avoir été informé(e) par le ..... sur les examens des caractéristiques génétiques qui seront réalisées, dans un but diagnostique et/ou de recherche, à partir :

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Du prélèvement qui m'a été effectué                     | <input type="checkbox"/> A visée diagnostique |
| <input type="checkbox"/> Du prélèvement qui a été effectué sur mon enfant mineur | <input type="checkbox"/> A visée de recherche |

Pour :

Prédisposition génétique à :

**Phéochromocytome/Paragangliome**

Je donne mon consentement pour ce prélèvement et je reconnais avoir reçu l'ensemble des informations conformément aux articles R.162-16-7 du décret n°95-559 du 6 mai 1995 et R.145-15-4 du décret n°2000-570 du 23 juin 2000 du code de la santé publique, permettant la compréhension de cet acte biologique et sa finalité.

Fait à ....., le ..... Signature

### ATTESTATION

Je certifie avoir informé le (ou la) patient(e) sus nommé(e) sur les caractéristiques de la maladie recherchée, les moyens de la détecter, les possibilités de prévention et de traitement, et avoir recueilli le consentement du (ou de la) patient(e) dans les conditions de l'article n°R.145-15-4.	Signature et cachet
--	---------------------

### RAPPEL CONCERNANT LA LEGISLATION

(conformément au décret n°2000-570 du 23 juin fixant les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne)

Le **médecin prescripteur** doit conserver le consentement écrit, les doubles de la prescription et de l'attestation, et les comptes rendus d'analyses de biologie médicale commentés et signés (Art. R.145-15-15).

Le **laboratoire agréé** réalisant les examens doit :

Disposer de la prescription et de l'attestation du prescripteur (Art. R. 145-15-15).

Adresser le compte-rendu d'analyse de biologie médicale commenté et signé par un praticien responsable agréé conformément à l'Art. R.145-15-6 EXCLUSIVEMENT AU MEDECIN PRESCRIPTEUR des examens génétiques (Art. R. 145-15-14).

## Brochure d'information

Réalisée par Dr A.P. Gimenez-Roqueplo et le Dr K. Lahlou-Laforêt pour la consultation multidisciplinaire d'oncogénétique " Paragangliome, Phéochromocytomes et autres tumeurs endocrines " de l'Hôpital Européen Georges Pompidou, secrétariat I. d'Argentré, tel 01 56 09 38 81

**Cette brochure est destinée à être remise au patient après la première consultation d'information avec le généticien dans le cadre d'une demande de test génétique du syndrome paragangliome/phéochromocytome héréditaire**

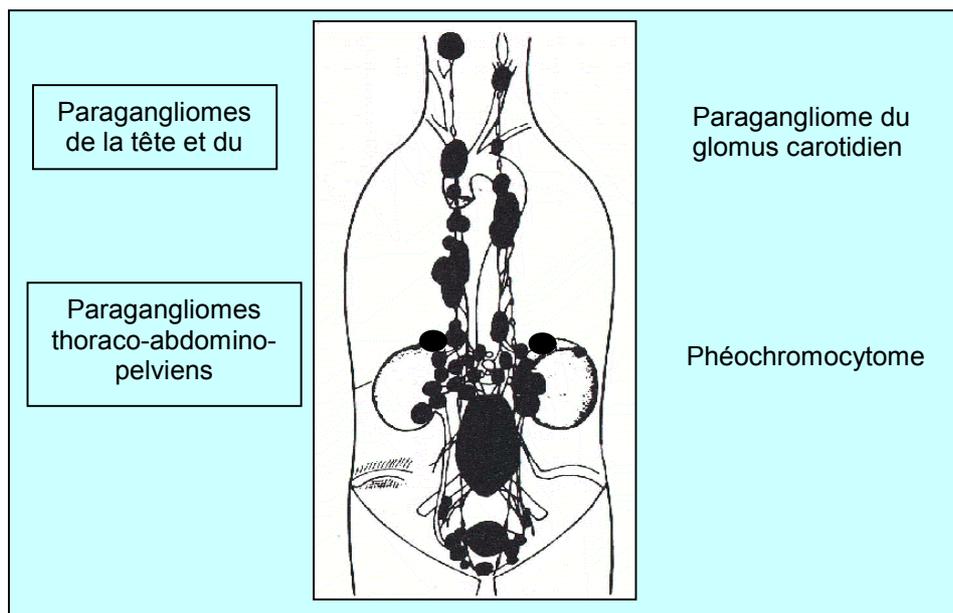
### Question 1 : Qu'est-ce que paragangliome ?

Un *paragangliome* est une tumeur qui se développe à partir des *paraganglions* qui sont des groupes de cellules largement répandus dans l'organisme. Les paragangliomes sont le plus souvent localisés dans le cou (glomus carotidien et glomus vagal), la tête (glomus tympanique), le ventre et le petit bassin.

Les paraganglions n'ont rien à voir avec les "ganglions" lymphatiques qui peuvent augmenter de volume lors d'une infection ou de certaines maladies du sang comme le lymphome.

### Question 2 : Qu'est-ce-qu'un phéochromocytome ?

Un *phéochromocytome* est un paragangliome qui produit les hormones appelées *catécholamines* et se développe au-dessus des reins dans la glande surrénale. Quand on parle des catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine) on parle souvent des *hormones du stress* car elles sont habituellement sécrétées en réponse aux émotions et provoquent une accélération du cœur, des sueurs, des tremblements et une sensation d'anxiété.



### Question 3 : Quels sont les symptômes de la maladie ?

Les symptômes varient selon la localisation de la tumeur.

**Pour les paragangliomes de la tête et du cou** (souvent pris en charge par les *chirurgiens ORL*), la maladie peut se manifester par la découverte d'une boule dans le cou, des bourdonnements d'oreille, une baisse de l'audition voire une surdité, une modification de la voix ou une gêne à la déglutition.

**Pour les phéochromocytomes et les paragangliomes thoraco-abdomino-pelviens** (pris en charge par les *endocrinologues, néphrologues* ou *chirurgiens digestifs*) la maladie peut se manifester par une élévation ou une chute de la pression artérielle, des sueurs, des palpitations, des maux de tête. Mais certains patients peuvent aussi ne présenter aucun symptôme et la tumeur être révélée fortuitement par un examen radiologique réalisé pour une autre indication.

#### Question 4 : Les paragangliomes et le phéochromocytome sont-ils des maladies familiales ?

Pour un petit nombre de patients (10 à 30% des sujets avec paragangliomes ou phéochromocytomes), les paragangliomes et les phéochromocytomes sont d'origine familiale et on peut retrouver, chez leurs proches, des sujets ayant déjà développé la maladie. Quatre maladies familiales peuvent être responsables de paragangliomes ou de phéochromocytomes. Il s'agit du *paragangliome héréditaire*, de la *maladie de von Hippel Lindau*, de la *néoplasie endocrinienne multiple de type II* et de la *neurofibromatose de type I*.

#### Question 5 : Les paragangliomes et les phéochromocytomes sont-ils des maladies génétiques ?

Dans le cas des paragangliomes ou phéochromocytomes familiaux la maladie est génétique. Ce qui veut dire que, dans le patrimoine génétique (appelé *ADN*) de l'individu atteint, il existe une anomalie génétique (*mutation*) sur un gène de prédisposition qui explique la maladie et qui peut être diagnostiquée par un *test génétique* dans la plupart des cas.

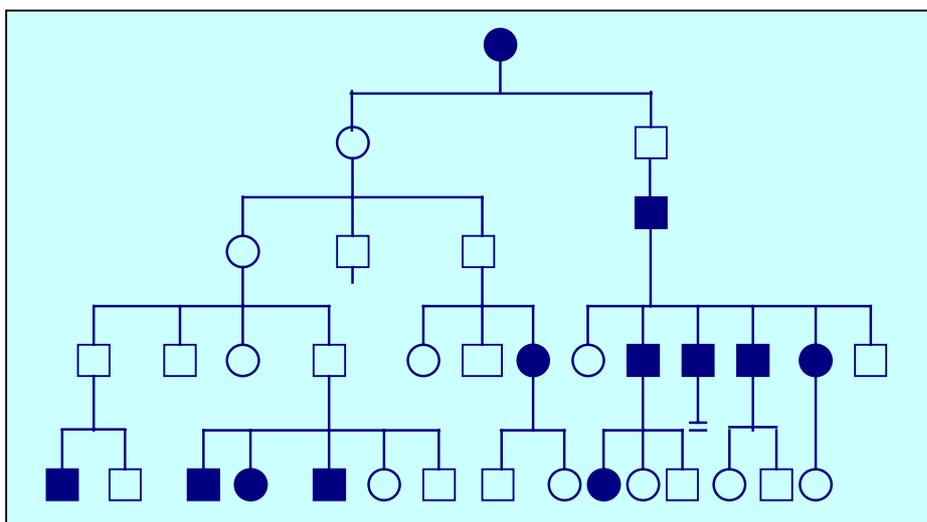
#### Question 6 : Quels sont les gènes en cause dans les formes familiales ?

Pour le paragangliome héréditaire, il s'agit des gènes *SDHD*, *SDHB* et *SDHC* ; pour la maladie de von Hippel Lindau, du gène *VHL* ; pour la néoplasie endocrinienne multiple de type II du gène *RET* et pour la neurofibromatose de type I du gène *NF1*.

#### Question 7 : Comment ces gènes se transmettent-ils ?

Les généticiens disent que ces gènes se transmettent sur le mode *autosomique dominant* ce qui veut dire qu'un sujet porteur d'une mutation a un risque sur deux (50%) de la transmettre à ses descendants. Habituellement quand on a une mutation dans son génome, on est à risque de développer la maladie.

Pour le gène *SDHD*, la transmission est autosomique dominante *soumise à empreinte génomique maternelle*, ce qui veut dire qu'un sujet porteur d'une mutation sur le gène *SDHD* sera à *risque de développer la maladie uniquement si il a hérité la mutation de son père*.



#### Question 8 : Quels sont les intérêts du diagnostic génétique dans le paragangliome et le phéochromocytome ?

La certitude qu'un paragangliome ou qu'un phéochromocytome est d'origine génétique permet *d'adapter la prise en charge et la surveillance* du patient. Un dépistage par le test génétique pourra être proposé à la famille du patient atteint. Les apparentés identifiés comme porteurs de la mutation familiale pourront ensuite bénéficier d'exams de *dépistage* permettant de rechercher d'éventuels paragangliomes ou phéochromocytomes lorsqu'ils sont encore de petite taille et avant qu'ils ne se manifestent par des symptômes. Les sujets non porteurs pourront être dispensés de cette surveillance.

**Question 9 : Si le diagnostic génétique est positif et qu'il s'avère que je suis porteur d'une mutation, quel est le risque de développer une tumeur ?**

Le risque de développer un phéochromocytome ou un paragangliome est souvent plus élevé chez le sujet atteint d'une forme génétique. Donc si le test est positif, la présence de tumeurs éventuelles sera recherchée par les médecins et votre surveillance sera rapprochée et adaptée à votre maladie génétique.

**Question 10 : Existe-t-il un traitement curatif ou préventif des tumeurs ?**

A l'heure actuelle, le seul traitement curatif des paragangliomes et des phéochromocytomes reste la chirurgie et il n'existe pas de traitement préventif. Dans certains cas, les patients peuvent aussi être traités par radiothérapie.

**Question 11 : Si je suis porteur d'une mutation, quels sont les risques pour mes enfants ?**

Si vous êtes porteur d'une mutation, le risque pour chacun de vos enfants qu'ils l'aient reçue dans leur génome est de 50%.

**Question 12 : Si je ne suis pas porteur d'une mutation, quels sont les risques pour mes enfants ?**

Si vous n'êtes pas porteur, vos enfants n'ont pas plus de risque que celui qui existe dans la population générale de développer un paragangliome ou phéochromocytome pendant leur vie.

**Question 13 : Si je suis porteur d'une mutation, dois-je conseiller à mes enfants de se faire tester ?**

*Oui*, il est important que vos enfants puissent bénéficier d'un test génétique de dépistage. L'intérêt majeur est que si le test est positif, d'éventuels paragangliomes ou phéochromocytomes pourront être dépistés précocement.

S'ils sont mineurs (le test est recommandé à partir de l'âge de 6 ans), il faudra que vous veniez avec votre conjoint à la consultation d'oncogénétique pour demander la réalisation du test pour votre enfant.

S'ils sont majeurs, il faudra que vous leur communiquiez les coordonnées de la consultation d'oncogénétique.

**Question 14 : Si je suis porteur d'une mutation, dois-je en informer ma famille ?**

*Oui*, il est important que votre famille soit aussi clairement informée de votre risque génétique. Vos apparentés du premier degré peuvent également être porteurs de la même mutation et d'une éventuelle tumeur qu'ils ignorent. Il est de votre responsabilité de leur conseiller de consulter un médecin spécialisé ou de prendre contact avec une consultation d'oncogénétique proche de leur domicile. Une lettre d'information destinée aux membres de votre famille pourra vous être remise par le généticien.

# **Lettre d'information destinée aux apparentés d'un sujet prédisposé génétiquement au syndrome paragangliome/phéochromocytome héréditaire**

*Réalisée par Dr A.P. Gimenez-Roqueplo et le Dr K. Lahlou-Laforêt  
pour la consultation multidisciplinaire d'oncogénétique " Paragangliome, phéochromocytomes et autres tumeurs  
endocrines " de l'Hôpital Européen Georges Pompidou, secrétariat I d'Argentré, tél 01 56 09 38 81*

**Ce courrier peut-être remis au patient lors de la consultation de rendu d'un test positif.  
Il est destiné à l'aider dans sa démarche d'information de ses apparentés**

Chère Madame, Cher Monsieur,

L'un des membres de votre famille vous a récemment informé qu'il était porteur d'une anomalie génétique (ou mutation) sur l'un des gènes prédisposant à l'apparition d'un paragangliome ou d'un phéochromocytome.

Ce diagnostic génétique, révélant la possibilité d'une maladie héréditaire au sein de votre famille, permet *d'envisager le dépistage de la même anomalie génétique chez ses parents, ses frères et sœurs et ses enfants âgés de plus de 6 ans*. Ce dépistage permet de repérer les personnes porteuses de la mutation, n'ayant pas encore la maladie mais ayant un risque important de développer un paragangliome ou un phéochromocytome. L'intérêt de la pratique du dépistage génétique familial est de pouvoir repérer précocement une éventuelle petite tumeur, permettant une prise en charge plus facile et plus efficace.

Pour recevoir une information et éventuellement réaliser ce test, je vous conseille :

- ***Si vous résidez en région parisienne*** : de prendre rendez-vous à ma consultation (Docteur Gimenez-Roqueplo, consultation multidisciplinaire d'oncogénétique, phéochromocytomes, paragangliomes et tumeurs endocrines - Hôpital Européen Georges Pompidou) en appelant ma secrétaire Isabelle d'Argentré au 01 56 09 38 81,
- ***Si vous résidez en province*** : de prendre rendez-vous avec un médecin membre du réseau spécialisé dans la prise en charge de cette pathologie ou de contacter une consultation d'oncogénétique près de chez vous.

Je reste à votre disposition et à celle de vos médecins pour tout renseignement complémentaire. Vous trouverez joint à ce courrier :

- Une information sur la maladie et le risque génétique.
- La liste des médecins généticiens, médecins endocrinologues ou chirurgiens ORL, membres du réseau spécialisé (PGL.NET/PGL.EVA) dédié à la prise en charge des paragangliomes et des phéochromocytomes d'origine familiale.

Je vous prie de croire, Chère Madame, Cher Monsieur, en l'assurance de mes sentiments dévoués.

## QUELQUES INFORMATIONS SUR LES PARAGANGLIOMES ET LES PHEOCHROMOCYTOMES

Tous les êtres humains ont des *paraganglions* (localisés au niveau de la tête, du cou, du thorax, du ventre et du petit bassin) qui servent à régler la tension artérielle et l'oxygénation du sang. Certains de ces paraganglions sécrètent de l'adrénaline, qui est une hormone habituellement sécrétée par exemple en réponse à l'effort ou aux émotions. On appelle *paragangliome*, une tumeur développée aux dépens d'un paraganglion et *phéochromocytome*, un paragangliome qui sécrète trop d'adrénaline ou de ses dérivés.

Ces tumeurs sont généralement bénignes mais peuvent grossir et comprimer les organes voisins ou entraîner des décharges d'adrénaline responsables d'hypertension artérielle souvent intermittente, des maux de tête, des palpitations, des bouffées de chaleur, etc... Le traitement est une intervention chirurgicale qui enlève le paraganglion anormal. Des traitements médicamenteux peuvent également être nécessaires, soit pour préparer l'opération, soit pour la compléter dans les cas où la maladie n'est pas guérie par l'opération. Si l'intervention chirurgicale peut être faite précocement, elle est plus simple à réaliser, comporte moins de risques et a de meilleures chances de succès.

Dans l'ensemble, les paragangliomes et phéochromocytomes sont rares. Mais dans certaines familles, ils peuvent être fréquents du fait de la transmission d'une mutation sur un gène de prédisposition au sein de ces familles. Il est important qu'un dépistage génétique familial puisse être proposé aux apparentés du premier degré (parents, frères, sœurs, enfants de plus de 6 ans) des sujets chez qui une mutation a été identifiée.

Les apparentés identifiés comme porteurs de la mutation familiale pourront ainsi bénéficier d'examens de dépistage permettant de rechercher d'éventuels paragangliomes ou phéochromocytomes lorsqu'ils sont encore de petite taille et avant qu'ils se manifestent par des symptômes. Ce dépistage doit être organisé au sein de consultations pluridisciplinaires spécialisées dans la prise en charge de cette maladie.

## Coordonnateurs régionaux du protocole PGL.EVA

Professeur ROHMER Vincent  
Service d'Endocrinologie  
CHU d'Angers  
4 rue Larrey  
49 933 Angers cedex 01  
Tel : 02.41.35.34.24  
Fax : 02.41.35.47.00  
[virohmer@chu-angers.fr](mailto:virohmer@chu-angers.fr)

Docteur FRANCANNET  
Service de Génétique Médicale  
Hôtel Dieu  
Boulevard Léon Malfreyt  
63058 Clermont Ferrand cedex 1  
Tel : 04.73.75.06.54  
Fax : 04.73.75.06.55  
[cfrancannet@chu-clermontferrand.fr](mailto:cfrancannet@chu-clermontferrand.fr)

Docteur AJZENBERG Christiane  
Service de Médecine Interne 1  
Hôpital Henri Mondor  
51 av du Maréchal de Lattre-de-Tassigny  
94010 Creteil cedex  
Tel : 01.49.81.29.05  
[christiane.ajzenberg@hmn.ap-hop-paris.fr](mailto:christiane.ajzenberg@hmn.ap-hop-paris.fr)

Docteur CARDOT BAUTERS Catherine  
Service d'Endocrinologie  
Clinique Marc Linquette  
6 rue Professeur Laguesse  
59037 Lille cedex  
Tel : 03.20.44.45.17  
Fax : 03.20.44.69.85  
[c-cardot-bauters@chru-lille.fr](mailto:c-cardot-bauters@chru-lille.fr)

Professeur NICCOLI-SIRE Patricia  
Service d'Endocrinologie  
Hôpital de la Timone  
264 rue Saint Pierre  
13385 Marseille cedex 05  
Tel : 04.91.38.55.05  
Fax : 04.91.38.45.42  
[patricia.niccoli-sire@ap-hm.fr](mailto:patricia.niccoli-sire@ap-hm.fr)

Docteur MURAT Arnaud  
Service d'Endocrinologie  
Hôtel Dieu  
1 Place Alexis Ricordeau  
44093 Nantes cedex 1  
Tel : 02.40.08.36.42(31.05)  
Fax : 02.40.08.30.79  
[arnaud.murat@chu-nantes.fr](mailto:arnaud.murat@chu-nantes.fr)

Professeur BERTHERAT Jérôme  
Service d'Endocrinologie  
Hôpital Cochin  
27 rue du Faubourg Saint-Jacques  
75679 Paris cedex 14  
Tel : 01 58 41 18 95  
Fax : 01 46 33 80 60  
[jerome.bertherat@cch.aphp.fr](mailto:jerome.bertherat@cch.aphp.fr)

Professeur DARROUZET Vincent  
Service d'ORL  
Hôpital Pellegrin  
Place Amélie Raba Léon  
33076 Bordeaux cedex  
Tel : 05.56.79.59.63  
Fax : 05.56.79.87.80  
[vincent.darrouzet@chu-bordeaux.fr](mailto:vincent.darrouzet@chu-bordeaux.fr)

Docteur BOZORG GRAYELI Alexis  
Service d'ORL  
Hôpital Beaujon  
100 boulevard du Général Leclerc  
92118 Clichy cedex  
Tel : 01.40.87.55.71  
Fax : 01.40.87.01.86  
[alexis.bozorg-grayeli@bjn.ap-hop-paris.fr](mailto:alexis.bozorg-grayeli@bjn.ap-hop-paris.fr)

Docteur SCHMERBER Sébastien  
Service d'ORL  
Hôpital Albert Michallon  
BP 217  
38043 Grenoble cedex 09  
Tel : 04.76.76.56.62  
Fax : 04.76.76.51.20  
[sschmerber@chu-grenoble.fr](mailto:sschmerber@chu-grenoble.fr)

Docteur BORSON-CHAZOT Françoise  
Centre de Médecine Nucléaire  
Hôpital Neuro cardiologique  
Hospices civil de Lyon  
69677 Bron Cedex  
Tel : 04.72.35.73.59  
Fax : 04.72.68.13.33  
[francoise.borson-chazot@chu-lyon.fr](mailto:francoise.borson-chazot@chu-lyon.fr)

Professeur PUJOL Pascal  
ou Docteur COUPIER Isabelle  
Service de Pédiatrie II  
Unité de Génétique Médicale  
Hôpital Arnaud de Villeneuve  
371 avenue du Doyen Gaston Giraud  
34295 Montpellier cedex 5  
Tel : 04.67.33.58.75  
Fax : 04.67.33.95.90  
[p-pujol@chu-montpellier.fr](mailto:p-pujol@chu-montpellier.fr)  
ou [i-coupier@chu-montpellier.fr](mailto:i-coupier@chu-montpellier.fr)

Professeur SADOUL Jean Louis  
Département d'Endocrinologie  
Hôpital de l'Archet 1  
CHU de Nice  
BP 3079  
06202 Nice cedex 3  
Tel : 04.92.03.55.19  
Fax : 04.92.03.54.25  
[sadoul.jl@chu-nice.fr](mailto:sadoul.jl@chu-nice.fr)

Docteur GIMENEZ-ROQUEPLO Anne-Paule  
Service de Génétique  
HEGP  
20 rue Leblanc  
75908 PARIS CEDEX 15  
Tel : 01 56 09 38 78  
Fax : 01 56 09.38.84  
[anne-paule.gimenez-roqueplo@egp.aphp.fr](mailto:anne-paule.gimenez-roqueplo@egp.aphp.fr)

Professeur HERMAN Philippe  
Service d'ORL  
Hôpital Lariboisière  
2 rue Ambroise Paré  
75475 Paris cedex 10  
Tel : 01.49.95.80.49(48)  
Fax : 01.49.95.80.63  
[philippe.herman@lrb.ap-hop-paris.fr](mailto:philippe.herman@lrb.ap-hop-paris.fr)

Professeur GAILLARD Dominique  
Service de Génétique  
Hôpital Maison Blanche  
45 rue Cognacq-Jay  
51092 Reims cedex  
tel : 03.26.78.85.84  
Fax : 03.26.78.41.45  
[dgaillard@chu-reims.fr](mailto:dgaillard@chu-reims.fr)

Docteur CHABRIER Gérard  
Service de Médecine Interne  
Hôpital de Hautepierre  
Avenue Molière  
67098 Strasbourg cedex  
Tel : 03.88.12.76.00  
Fax : 03.88.12.75.96  
[gchabrier001@rss.fr](mailto:gchabrier001@rss.fr)

Docteur CHABOLLE Frédéric  
Service d'ORL  
Hôpital Foch  
40 rue Worth  
92151 Suresnes cedex  
Tel : 01.46.25.21.41  
Fax : 01.46.25.23.62  
[f.chabolle@hopital-foch.org](mailto:f.chabolle@hopital-foch.org)

Professeur CHAMONTIN Bernard  
Service de Médecine interne et d'HTA  
Pavillon Turiaf  
Hôpital de Rangueil  
1 avenue Jean-Poulhès  
31059 Toulouse cedex 9  
Tel : 05.61.32.30.72  
Fax : 05.61.32.27.10  
[chamontin.b@chu-toulouse.fr](mailto:chamontin.b@chu-toulouse.fr)

Professeur DELEMER Brigitte  
Service d'Endocrinologie  
Hôpital Robert Debré  
Avenue du Général Koenig  
51092 Reims Cedex  
Tel : 03.26.78.77.19  
Fax : 03.26.78.38.40  
[bdelemer@chu-reims.fr](mailto:bdelemer@chu-reims.fr)

Docteur GUILHEM Isabelle  
Service d'Endocrinologie  
Département de Médecine de l'Adulte  
Hôpital Sud  
BP 90347  
16 Bd de Bulgarie  
35203 Rennes Cedex 2  
Tel : 02.99.26.71.18  
Fax : 02.99.26.71.49  
[isabelle.guilhem@chu-rennes.fr](mailto:isabelle.guilhem@chu-rennes.fr)

Docteur SCHLIENGER Jean Louis  
Service de Médecine Interne  
Hôpital de Hautepierre  
Avenue Molière  
67098 Strasbourg cedex  
Tel : 03.88.12.75.97  
Fax : 03.88.12.75.96  
[jean-louis.schlienger@chru-strasbourg.fr](mailto:jean-louis.schlienger@chru-strasbourg.fr)

Professeur LECOMTE Pierre  
Service de Médecine Interne  
CHU Bretonneau  
2 bis boulevard Tonnelé  
37044 Tours cedex 1  
Tel : 02.47.47.69.39  
Fax : 02.47.47.97.10  
[lecomte@med.univ-tours.fr](mailto:lecomte@med.univ-tours.fr)

Docteur BAUDIN Eric  
Service de Médecine Nucléaire  
et Cancérologie Endocrinienne  
Institut Gustave Roussy  
39 rue Camille Desmoulins  
94805 Villejuif cedex  
Tel : 01.42.11.42.42  
Fax : 01.42.11.52.23  
[baudin@igr.fr](mailto:baudin@igr.fr)

**NOTICE D'INFORMATION DU PATIENT**  
**Direction des Affaires Médicales et de la Recherche Clinique du CHU d'Angers**

**Evaluation des méthodes de dépistage du paragangliome héréditaire chez les sujets  
prédisposés génétiquement**

**Promoteur** : CHU ANGERS- 4, rue Larrey- 49933 ANGERS cedex 9

**Investigateur principal** : Pr V. ROHMER – CHU ANGERS

Tel : 02 41 35 34 24

Vous êtes invité(e) à participer à une étude de recherche médicale avec bénéfice individuel direct. Vous trouverez ci-après des informations détaillées sur cette étude, sur votre rôle dans cette étude, sur les risques et bénéfices liés à votre éventuelle participation à cette étude, ainsi que sur la procédure de consentement.

### **1. INTRODUCTION**

Tous les êtres humains ont des paraganglions, qui sont des dérivés des nerfs sympathiques et parasympathiques et qui servent à régler la tension artérielle et l'oxygène du sang. Certains sécrètent de l'adrénaline, lors des efforts ou des émotions par exemple. On appelle paragangliome un paraganglion devenu trop gros, et phéochromocytome un paraganglion sympathique qui sécrète trop d'adrénaline ou de ses dérivés. Ces tumeurs sont généralement bénignes. Les paragangliomes et phéochromocytomes peuvent grossir et comprimer les organes voisins, ou entraîner des décharges d'adrénaline avec de l'hypertension, souvent intermittente, des maux de tête, des palpitations, des bouffées de chaleur, etc. Le traitement est une opération chirurgicale qui enlève le paraganglion anormal. Des traitements médicamenteux peuvent également être nécessaires, soit pour préparer l'opération, soit pour la compléter dans les cas où la maladie n'est pas guérie par l'opération. Si l'intervention chirurgicale peut être faite précocement, elle est plus simple à réaliser, comporte moins de risques et a de meilleures chances de succès.

Dans l'ensemble, les paragangliomes et phéochromocytomes sont rares mais il y a des familles où ils sont fréquents du fait de la transmission d'une mutation par anomalie génétique. Récemment, plusieurs gènes à l'origine de ces formes familiales ont été identifiés. Ces gènes s'appellent SDHD, SDHB et SDHC. Chez un sujet ayant un paragangliome ou un phéochromocytome, on doit donc rechercher une anomalie (mutation) de l'un des gènes SDHD, SDHB ou SDHC.

### **2. BASES SCIENTIFIQUES ET OBJECTIFS DE L'ETUDE**

L'identification d'une personne ayant un paragangliome ou un phéochromocytome et porteur d'une mutation de l'un des gènes SDHD, SDHB ou SDHC permet le dépistage de la même anomalie génétique chez ses parents, enfants, frères et sœurs. Ce dépistage permet de repérer des personnes ayant la mutation, n'ayant pas encore la maladie mais ayant un risque important de faire un jour un paragangliome ou un phéochromocytome. L'intérêt est de repérer précocement une petite tumeur, permettant une chirurgie plus efficace et plus facile.

Ce dépistage n'est pas encore bien standardisé parce que l'âge de survenue des paragangliomes et des phéochromocytomes est très variable d'un individu à l'autre dans une même famille et que ces tumeurs peuvent survenir à des endroits variables. Nous voulons répondre à la question : quelle est la meilleure méthode de diagnostic pour repérer tôt les paragangliomes et phéochromocytomes ?

Cette question concerne le type d'examen à réaliser. A l'heure actuelle, l'expérience internationale sur la détection des paragangliomes et des phéochromocytomes de petite taille est limitée ; plusieurs méthodes sont disponibles sans que l'on puisse dire laquelle est la meilleure. Le but de notre étude est de comparer les méthodes actuellement disponibles pour dépister les paragangliomes et phéochromocytomes chez les personnes prédisposées afin de déterminer celle qui est la plus efficace pour détecter une petite tumeur à un stade précoce.

### **3. VOTRE RÔLE DANS L'ETUDE**

Cette étude vous est proposée car une anomalie de l'un des gènes SDHD, SDHB ou SDHC a été identifiée chez vous soit à la suite d'une enquête génétique familiale, soit à la suite d'une première manifestation (paragangliome ou phéochromocytome).

Il vous sera demandé de venir soit en hospitalisation pendant une durée de 3 jours, soit de venir en hospitalisation de jour à l'hôpital à 3 reprises. La chronologie des examens réalisés dépendra de votre disponibilité et des possibilités du centre investigateur.

Les examens suivants, qui sont tous couramment réalisés soit en cas de paragangliome ou de phéochromocytome soit dans d'autres pathologies, pourront être réalisés dans le cadre de l'étude :

- Un examen clinique complet avec mesure de la pression artérielle.
- Un recueil urinaire de 24h sur acide chlorhydrique pour mesure des métanéphrines ; cet examen a pour but de dépister les phéochromocytomes.
- Un prélèvement sanguin pour dosage de la chromogranine A (élevée en cas de phéochromocytome et parfois en cas de paragangliome) et ionogramme sanguin (volume de sang prélevé: 15 ml).
- Une scintigraphie à la <sup>123</sup>I-mIBG (méta-iodo-benzyl-guanidine marquée à l'iode 123). Ce produit est injecté par voie intraveineuse lente, se dilue dans l'organisme et se fixe de façon préférentielle dans les tumeurs (paragangliome ou phéochromocytome). La fixation est détectée par voie externe à l'aide d'une caméra 4h et 24h environ après l'injection. Cet examen impose la prise d'iode (sous forme de gouttes ou de gélules), que vous débuterez la veille de l'examen et que vous poursuivrez les 3 jours suivants, afin d'empêcher la fixation de l'iode 123 sur la thyroïde et dans certains cas la prise d'un laxatif pour éviter les images parasites.
- Une scintigraphie au <sup>111</sup>In –Pentétréotide. Ce produit est injecté par voie intraveineuse, se dilue dans l'organisme et se fixe à la surface des cellules porteuses de récepteurs à la somatostatine, comme certaines des tumeurs (paragangliome ou phéochromocytome). La fixation est détectée par voie externe à l'aide d'une caméra 4h et 24h environ après l'injection
- Une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) après injection de produit de contraste (Gadolinium) de la tête et du cou pour détecter les paragangliomes du cou. C'est l'examen de référence pour la détection et la localisation précise de ce type de tumeurs. Cet examen sera étendu à la région thoraco-abdomino-pelvienne chez l'enfant.
- Un scanner abdominal après injection de produit de contraste (iodé) pour la détection des paragangliomes et phéochromocytomes situés dans l'abdomen chez l'adulte
- Une mesure de l'anxiété par questionnaire standardisé.

#### **4. DEROULEMENT DE L'ETUDE**

L'étude se déroulera en plusieurs étapes sur une durée totale de 3 ans

##### **Première étape : Consultation d'inclusion dans l'étude.**

Au cours de cette consultation, les démarches suivantes seront accomplies :

- Consultation médicale.
- Information du patient sur le déroulement du protocole et des différents examens réalisés.
- Remise du présent formulaire d'information; une période de réflexion vous sera donnée pendant la consultation et votre décision pourra être reportée à votre demande.
- Signature du formulaire de consentement.
- Programmation du protocole.

##### **Deuxième étape : Réalisation des examens initiaux.**

Ils auront lieu au cours d'une hospitalisation de 3 jours ou de 3 hospitalisations de jour, dans un centre participant à l'étude. Les examens suivants seront réalisés :

- Chez tous les sujets participant à l'étude : examen clinique, dosage des métanéphrines dans les urines, dosage de la chromogranine A, ionogramme sanguin, scintigraphie à la <sup>123</sup>I-mIBG, scintigraphie au <sup>111</sup>In – Pentétréotide, IRM de la tête et du cou, mesure de l'anxiété par questionnaire standardisé.
- Chez les sujets porteurs d'une mutation de SDHB: scanner thoraco-abdominal après injection de produit de contraste.

##### **Troisième étape : Résultats des examens initiaux.**

Cette consultation aura lieu dans un délai de 2 à 3 mois après le bilan. Le médecin chargé de l'étude (désigné ci-après dans le texte plus simplement sous le terme de médecin, mais à ne pas confondre avec votre médecin traitant) vous informera des résultats des examens et de l'attitude proposée (surveillance, discussion d'une intervention en cas d'anomalie détectée).

##### **Quatrième étape : Surveillance annuelle.**

Une consultation annuelle sur une période de 3 ans sera ensuite réalisée comportant un examen clinique et une mesure de l'anxiété par questionnaire standardisé.

## 5. QUELS SONT LES RISQUES DE L'ETUDE ?

L'ensemble des investigations réalisées dans le cadre du protocole sont des examens habituellement réalisés en pratique médicale.

Les différents risques peuvent se résumer comme suit :

- Recueil urinaire sur acide chlorhydrique: risque de brûlure ou d'irritation pulmonaire lors de la manipulation de l'acide chlorhydrique ; le personnel para-médical vous montrera les précautions à prendre.
- Prélèvement sanguin : comme toutes les prises de sang il expose à un risque minime d'hématome au point de ponction.
- Injection de produit pour les scintigraphies à la  $^{123}\text{I}$ -mIBG et au  $^{111}\text{In}$  –Pentétréotide et pour l'IRM : ces injections exposent à un risque minime de douleur ou de gonflement local si l'injection n'est pas strictement intraveineuse.
- Les deux examens scintigraphiques sont contre-indiqués en cas de grossesse et d'allaitement. Ils ne seront donc réalisés, chez les femmes en période d'activité génitale qu'en première partie de cycle ou chez une femme utilisant un moyen contraceptif.
- Produit de contraste utilisé pour la scintigraphie à la  $^{123}\text{I}$ -mIBG : risque théorique de poussée d'hypertension artérielle ; parfois, palpitations, bouffées de chaleur, crampes abdominales, sensation de difficultés respiratoires, pendant ou immédiatement après l'injection. Ces symptômes disparaissent dans l'heure qui suit l'injection qui est réalisée sous surveillance médicale. Plus rarement, rougeur, urticaire, nausée, frissons.
- Produit de contraste utilisé pour la scintigraphie au  $^{111}\text{In}$  –Pentétréotide : effets indésirables rares et sans effet spécifique démontré.
- Scintigraphies à la  $^{123}\text{I}$ -mIBG et au  $^{111}\text{In}$  –Pentétréotide : ces examens exposent l'organisme à une quantité minime de rayonnement radio-actif. La dose administrée pour ces deux examens est conforme à la réglementation sur la radioprotection des patients (comme spécifié dans l'arrêté du 12 février 2004)
- L'injection de produit de contraste pour l'IRM (Gadolinium) expose à de très exceptionnelles réactions allergiques.
- Le scanner abdominal après injection de produit de contraste expose au risque d'allergie à l'iode (risque <0,05). Cet examen est contre-indiqué chez les sujets allergiques à l'iode et chez les sujets ayant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine <30 ml/min pour 1.73 m<sup>2</sup>). Chez les sujets ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min pour 1.73 m<sup>2</sup>), une préparation par hydratation et Mucomyst® sera réalisée. La dose administrée à l'occasion du scanner abdominal est conforme à la réglementation sur la radioprotection des patients (comme spécifié dans l'arrêté du 12 février 2004)

## 6. QUELS SONT LES BÉNÉFICES ATTENDUS ?

L'étude portera sur environ 300 individus porteurs de mutation de SDHD, SDHB ou SDHC et sera la plus importante menée à ce jour pour évaluer les méthodes de dépistage des phéochromocytomes et paragangliomes héréditaires chez les sujets prédisposés génétiquement. Cette étude permettra de réaliser chez vous l'ensemble des techniques de dépistage de ces tumeurs et de vous faire bénéficier des meilleures chances de détecter précocement une éventuelle tumeur de petite taille qui serait accessible à une opération plus facile et plus efficace. Cependant, à ce jour, on ne dispose pas de données démontrant qu'une telle démarche améliore la prise en charge globale de l'état de santé des individus porteurs de mutation de SDHD, SDHB ou SDHC.

## 7. CONFIDENTIALITE

Votre participation à cette étude est confidentielle, mais les Autorités de Santé françaises auront un accès direct à votre dossier médical afin de vérifier le déroulement et les données de l'étude. L'accès direct signifie la permission d'examiner, d'analyser, de vérifier et de reproduire tout élément ou compte rendu important pour l'évaluation de l'étude clinique.

Les résultats obtenus à l'issue de cette étude pourront être communiqués aux médecins et aux scientifiques impliqués, ainsi que publiés dans des journaux scientifiques, mais votre identité ne sera jamais révélée.

Les données enregistrées au cours de cette étude feront l'objet d'un traitement informatisé. Votre droit d'accès et de rectification, prévu par l'article L40 de la loi "Informatique et Liberté" du 06/01/78 modifiée par la loi du 01/07/94, pourra s'exercer dans les conditions prévues par la réglementation à tout moment auprès des responsables de l'étude. Pour toutes les informations de nature médicale, vous exercerez ce droit directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix, le Dr ..... (Article 40 de la loi 78.17 du 6 janvier 1978 et art. L. 1111-7 du Code de la Santé Publique. Conformément à l'article 15 du J.O. n°54 du 5 mars 2002, à l'issue de la recherche vous serez informé du résultat global de cette étude.

## **8. RETRAIT DE L'ESSAI**

Votre participation à cette étude est totalement volontaire et votre refus de participer n'affectera en rien votre traitement ultérieur, ni la manière dont votre médecin s'occupera de vous. Conformément aux articles L.209-1 et suivants du Code de la Santé Publique, vous pouvez à tout moment décider de retirer votre participation à l'étude à tout moment sans avoir à vous justifier.

A tout moment, votre médecin pourra décider de vous faire sortir de l'essai s'il pense que cela est dans votre intérêt (par exemple à cause d'un effet secondaire indésirable d'un des examens). Vous continuerez d'être suivi comme s'il ne vous avait jamais été demandé de participer à cet essai.

## **9. ASSURANCE**

Conformément à la loi du 20/12/88 et du 25/07/94, le promoteur de cette étude, le CHU d'ANGERS a souscrit une assurance pour tous les dommages qui pourraient survenir.

## **10. AVIS DU COMITE CONSULTATIF DE PROTECTION DES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE BIOMEDICALE (C.C.P.P.R.B.)**

Le protocole de cette étude clinique, en accord avec la loi du 20 décembre 1988 a été soumis au Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale du CHU d'Angers qui a donné un avis favorable à sa mise en œuvre à la date du 3 Mars 2005. Selon la législation française sur les recherches biomédicales, votre médecin va vous demander de signer un formulaire de consentement en triple exemplaire, l'un sera gardé 15 ans par l'investigateur dans votre dossier médical, afin que le secret médical soit respecté, le deuxième vous sera remis et le troisième sera transmis au promoteur.

Il est important pour les Autorités de Santé d'avoir un accès direct à votre dossier médical. Ainsi, on vous demandera d'autoriser votre médecin quand cela sera nécessaire, à communiquer aux personnes autorisées, sous le sceau de la confidentialité la plus absolue, les éléments de votre dossier clinique liés à l'étude.

Les résultats de l'étude à laquelle vous allez participer pourront être communiqués à la communauté scientifique lors de séminaires, de congrès ou publiés dans la presse scientifique, en garantissant la confidentialité absolue des données vous concernant, ainsi que votre anonymat.

Pour toute question relative à cette étude, vous pouvez contacter votre Médecin :

Dr .....

Tel :.....

# PGL EVA

## *Evaluation des méthodes de dépistage du paragangliome héréditaire chez les sujets prédisposés génétiquement*

<p style="text-align: center;"><b>INVESTIGATEUR PRINCIPAL</b></p> <p style="text-align: center;">Pr Vincent ROHMER Service d'Endocrinologie, CHU d'Angers 4 rue Larrey 49033 Angers cedex ☎ : 02.41.35.34.24 ☎ : 02.41.35.47.00 ✉ : <a href="mailto:virohmer@chu-angers.fr">virohmer@chu-angers.fr</a></p>	<p style="text-align: center;"><b>GESTION DES DONNEES</b></p> <p style="text-align: center;">Hôpital Européen Georges Pompidou</p> <p style="text-align: center;"><i>Investigateur Principal</i> Dr Anne Paule GIMENEZ-ROQUEPLO Tel :01.56.09.38.78. ✉ : <a href="mailto:anne-paule.gimenez-roqueplo@egp.aphp.fr">anne-paule.gimenez-roqueplo@egp.aphp.fr</a></p> <p style="text-align: center;"><b>ARC étude</b></p> <p style="text-align: center;">Armand ADJE ☎ : 01.56.09.38.78 ☎ : 01.56.09.38.84 ✉ : <a href="mailto:armand.adje@egp.ap-hop-paris.fr">armand.adje@egp.ap-hop-paris.fr</a></p> <p style="text-align: center;"><i>Biostatistiques</i> Pr Gilles CHATELLIER ✉ : <a href="mailto:gilles.chatellier@egp.aphp.fr">gilles.chatellier@egp.aphp.fr</a></p>
<p style="text-align: center;"><b>PROMOTEUR</b></p> <p style="text-align: center;">CHU Angers Chef de Projet : Mme Denise JOLIVOT ☎ : 02.41.35.58.08 ✉ : <a href="mailto:dejolivot@chu-angers.fr">dejolivot@chu-angers.fr</a></p>	

### Objectifs de l'étude

● **Objectif primaire :**

- Evaluer les performances des différents examens pour le dépistage du paragangliome chez les sujets prédisposés génétiquement.

● **Objectifs secondaires :**

- Etablir les règles de consensus pour le dépistage de tumeurs infracentimétriques.
- Evaluer le retentissement psychologique de ce dépistage.
- Mener le suivi prospectif d'une cohorte de sujets porteurs d'une mutation SDH.

### Critères d'évaluation

● **Critères d'évaluation clinique :**

Les principaux critères de suivi seront chez les cas index le délai d'apparition d'une récurrence tumorale ou d'une métastase à distance, et chez les apparentés asymptomatiques, le délai d'apparition d'un paragangliome ou d'un phéochromocytome.

● **Analyse statistique :**

Les résultats des examens complémentaires seront analysés de la manière suivante :

- Le "gold standard " sera défini comme la présence d'un paragangliome à l'examen anatomopathologique, lorsque le sujet est opéré.
- Les performances de chaque examen seront ensuite définies avec les index classiques : sensibilité, spécificité, rapport des cotes diagnostiques et rapport de vraisemblance.

## Plan expérimental

Etude multicentrique, menée sur 300 sujets, avec bénéfice individuel direct.

La durée totale de l'étude : **72 mois**

- Durée d'inclusion : **36 mois**
- Durée de participation : **36 mois**

## Inclusion des patients

### ● Critères d'inclusion :

1. Sujet de sexe masculin ou féminin âgé de plus de 6 ans.
2. Sujets porteurs d'une mutation sur le gène SDHB ou SDHC
3. Sujets porteurs d'une mutation héritée de la branche paternelle sur le gène SDHD
4. Consentement éclairé et écrit.

### ● Critères de non-inclusion :

1. Sujets mineurs de moins de 6 ans.
2. Refus ou incapacité linguistique ou psychique de signer le consentement éclairé.
3. Femmes enceintes ou en cours d'allaitement.

## Déclaration des inclusions

- ⇒ Envoyer immédiatement le **fax d'inclusion** inclus dans le Cahier d'observation à la page 2, au service de Génétique de l'HEGP au **01. 56. 09. 38. 84**
- ⇒ Un N° **d'inclusion** du patient vous sera envoyé par mail dès la réception du Fax d'inclusion.
- ⇒ **Remettre au patient un exemplaire du Formulaire de Consentement Eclairé une fois signé et daté par l'investigateur et par le patient.**

## Procédures pour les prélèvements biologiques

Pour chaque patient 3 prélèvements sont à réaliser au début de la période d'exploration J1 ( cf. schéma de l'étude ) :

- 1 tube sec de 4.5 ml
- 1 tube EDTA de 4.5ml
- 1 tube Hépariné de 4.5ml
- Laisser décanter les tubes pendant 30 min,
- centrifuger les tubes SEC et EDTA puis aliquoter le plasma ou le sérum dans les 4 cryotubes fournis dans le kit de prélèvement.

**Tube SEC ⇒ 2 cryotubes bouchon jaune**

**Tube EDTA ⇒ 2 cryotubes bouchon vert**

Etiqueter correctement les tubes, congeler les immédiatement à -80° C et organiser l'envoi à l'HEGP par DHL la semaine suivante. ( voir Procédure DHL dans cahier d'observation )

## Déclaration des EIG

Remplir les fiches "Evènements Indésirables" et les faxer immédiatement au promoteur au  
**02. 41. 35. 55. 06**

### Schéma de l'étude

#### **J0 INCLUSION :**

- Patients SDH+, Notice d'information, signature du consentement
- Faxer le fax d'inclusion au 01.56.09.38.84 pour avoir le numéro d'inclusion
- Faire la visite, arrêter les médicaments interférents, faire remplir au patient les questionnaires psy. Programmer les examens d'explorations.
- Envoyer le consentement signé, la fiche de liaison, les fiches cliniques et les questionnaires psy remplis, l'HEGP dans la grande enveloppe préimprimée.

#### **EXPLORATIONS : durée 3 jours**

##### **J1**

##### **1-Prélèvements sanguins ( à jeun avant toute injection de composé iodé pour les examens radio).**

- ♦ Pour le dosage de la chromogranine A et pour la sérothèque de l'HEGP, 2 tubes secs, bouchon rouge de 4.5 ml, dosage réalisé à l'HEGP.
- ♦ ionogramme sanguin (créatine) in-situ, 1 tube hépariné de 4.5 ml
- ♦ sérothèque de l'HEGP, 1 tube EDTA bouchon violet de 4.5 ml

##### **2-Dosage des métanéphrines urinaires in-situ : Recueil des urines de 24h sur HCL**

##### **3-Injection <sup>123</sup> I-mIBG (matin).**

##### **4-Angio IRM tête et cou ou TDM abdominal**

##### **5-Images <sup>123</sup> I-mIBG (4-6 h)**

##### **6-Remise des questionnaires Psy : Mesure de l'anxiété.**

##### **J2**

##### **1- Images <sup>123</sup> I-mIBG + Tomos (18-24h)**

##### **2- Injection <sup>111</sup> In- Pentétréotide**

##### **3- Images <sup>111</sup> In-Pentétréotide**

##### **J3**

##### **1- Images <sup>111</sup> In-Pentétréotide (18-24 h)**

##### **2- Angio IRM tête et cou ou TDM abdominal**

#### **J0+3 MOIS VISITE DE RENDU DES RESULTATS :**

Envois à l'HEGP : Fiche de liaison + fiches d'explorations + 5CDroms contenant les données d'imagerie et les 2 questionnaires psy remplis.

#### **J0 + 12 MOIS VISITE DE SUIVI**

Envois à l'HEGP : fiche de liaison, fiches de suivi et les 2 questionnaires psy remplis

#### **J0 + 24 MOIS VISITE DE SUIVI**

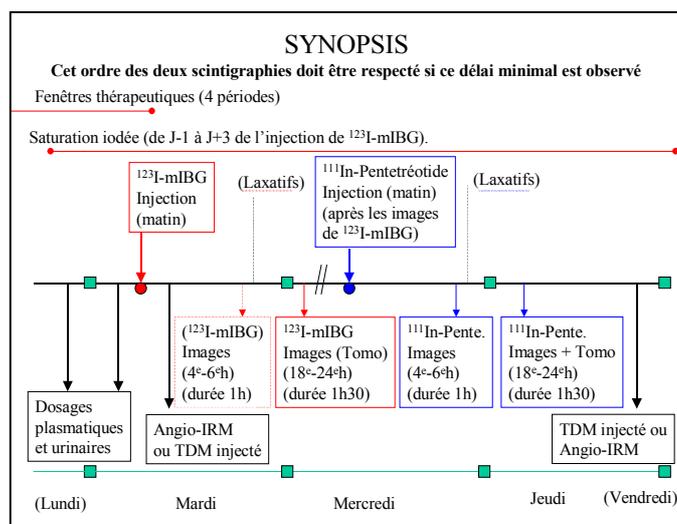
Envois à l'HEGP : fiche de liaison, fiches de suivi et les 2 questionnaires psy remplis

#### **J0 +36 MOIS VISITE DE SUIVI**

Envois à l'HEGP : fiche de liaison, fiches de suivi et les 2 questionnaires psy remplis.

#### **FIN D'ETUDE**

## Organisation des explorations



- ⇒ Arrêter les médicaments interférents
- ⇒ Vérifier DDR, contraception
- ⇒ Examens d'imagerie en fonction du gène muté et de l'âge du patient.

Mutations	Patient > ou = 18 ans	Patient > 6 et < 18 ans
SDHB+	angio IRM tête et cou+ angio TDM abdominal + 2 scintigraphies	angio IRM tête et cou, thoraco-abdomino-pelvienne + 2 scintigraphies
SDHC+	angio IRM tête et cou + 2 scintigraphies	angio IRM tête et cou, thoraco-abdomino-pelvienne + 2 scintigraphies
SDHD+	angio IRM tête et cou + 2 scintigraphies	angio IRM tête et cou, thoraco-abdomino-pelvienne + 2 scintigraphies