



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Facteurs descriptifs et pronostiques de paragangliomes de
situation cervicale
Analyse rétrospective d'une série de 129 cas**

Présentée et soutenue publiquement le 25/10/2023 à 18H00
au Pôle Recherche
par **François CHAUVEAU**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Dominique CHEVALIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Christophe VINCENT

Monsieur le Professeur Geoffrey MORTUAIRE

Madame le Docteur Catherine CARDOT-BAUTERS

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Bénédicte RYSMAN

Liste des abréviations

PPGG : Phéochromocytome et Paragangliome

PGG : Paragangliome

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

VHL : Von Hippel Lindau

NEM : Néoplasie Endocrinienne Multiple

NF : Neurofibromatose

SDHA/B/C/D : Succinate Deshydrogénase de type A/B/C/D

SDHAF2 : Succinate Deshydrogenase complex Assembly Factor 2

TDM : Tomodensitométrie

Tep-TDM : Tomodensitométrie-Tomographie à émission de positons

TAP-TDM : Tomodensitométrie Thoraco-Abdomino-Pelvienne

TSA : Troncs Supra-Aortiques

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

RTE : Radiothérapie externe

MN/NMN/5MT : Métanéphrine/Normétanéphrine/5 Méthoxytyramine

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

HTA : Hypertension artérielle

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

Σ : Chaîne nerveuse sympathique cervicale

PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins

Table des matières

	Résumé.....	1
I-	Introduction	
	1- Généralités.....	2
	2- Signes cliniques.....	4
	3- Circonstances de découverte.....	7
	4- Génétiques des PPGL.....	8
	5- Biologie.....	10
	6- Imagerie conventionnelle.....	11
	7- Imagerie fonctionnelle.....	12
	8- Place de la biopsie.....	14
	9- Prise en charge thérapeutique.....	14
	10- Diagnostic et surveillance des sujets prédisposés génétiquement.....	18
	11- Objectifs.....	19
II-	Matériel et Méthodes	
	1- Population.....	20
	2- Professionnels.....	20
	3- Données.....	20
	4- Analyse.....	21
	5- Perdus de vue.....	23
III-	Résultats	
	1- Population.....	25
	2- Caractéristiques générales.....	26
	3- Génétique.....	28
	4- Caractéristiques lésionnelles.....	29
	5- Biologie.....	30
	6- Bilan d'imagerie.....	32
	7- Prise en charge	32
	8- Histologie.....	34
	9- Complications.....	37
	10- Récidives.....	40
IV-	Discussion.....	42
V-	Conclusion.....	55
	Bibliographie.....	56

Résumé

Contexte : Les paragangliomes sont des tumeurs neurovasculaires bénignes rares pouvant présenter une origine sporadique ou génétique. Il existe de rares formes malignes produisant des métastases. Les localisations cervicales sont fréquentes. Le traitement principal est représenté par la chirurgie. Les complications ne sont pas rares et sont représentées par des atteintes des nerfs crâniens mais aussi par des complications neurologiques centrales ou vasculaires, voire le décès. Peu de critères pronostiques sont décrits dans la littérature en rapport avec la prise en charge.

Objectif : L'objectif principal de notre étude est de mettre en évidence des facteurs de risque de complications post-opératoires pour une série de patients avec paragangliome cervical. Les objectifs secondaires sont la description épidémiologique de notre population, une analyse des facteurs décisionnels thérapeutiques et une comparaison avec les données de la littérature.

Résultats : Nous observons un nombre de 64% de formes d'origine génétique et chez les patients à forme sporadique des lésions significativement plus volumineuses ($p=0.014$). Nous n'avons pas retrouvé de différence significative du taux de complications entre les patients présentant une forme génétique et les patients avec une forme sporadique. Le taux de récurrence est significativement plus élevé pour les patients présentant un paragangliome d'origine sporadique ($p=0.02$).

Conclusion : Dans notre série, nous ne mettons pas en évidence de façon significative facteurs de risque de complications chirurgicales dans la prise en charge des paragangliomes cervicaux.

Mots-Clés : Paragangliome, cervical, génétique, sporadique, complication, chirurgie.

I- Introduction

1) Généralités :

Les paragangliomes sont des tumeurs développées aux dépens des paraganglions, qui sont des groupements de cellules neuroendocrines d'origine neuroectodermique (progéniteurs de la crête neurale) situés le long des axes vasculaires et nerveux de la tête et du cou et le long du rachis. Ils peuvent donc se développer au niveau du cou et de la base du crâne, du thorax, de l'abdomen ou du petit bassin (figure 1) (1).

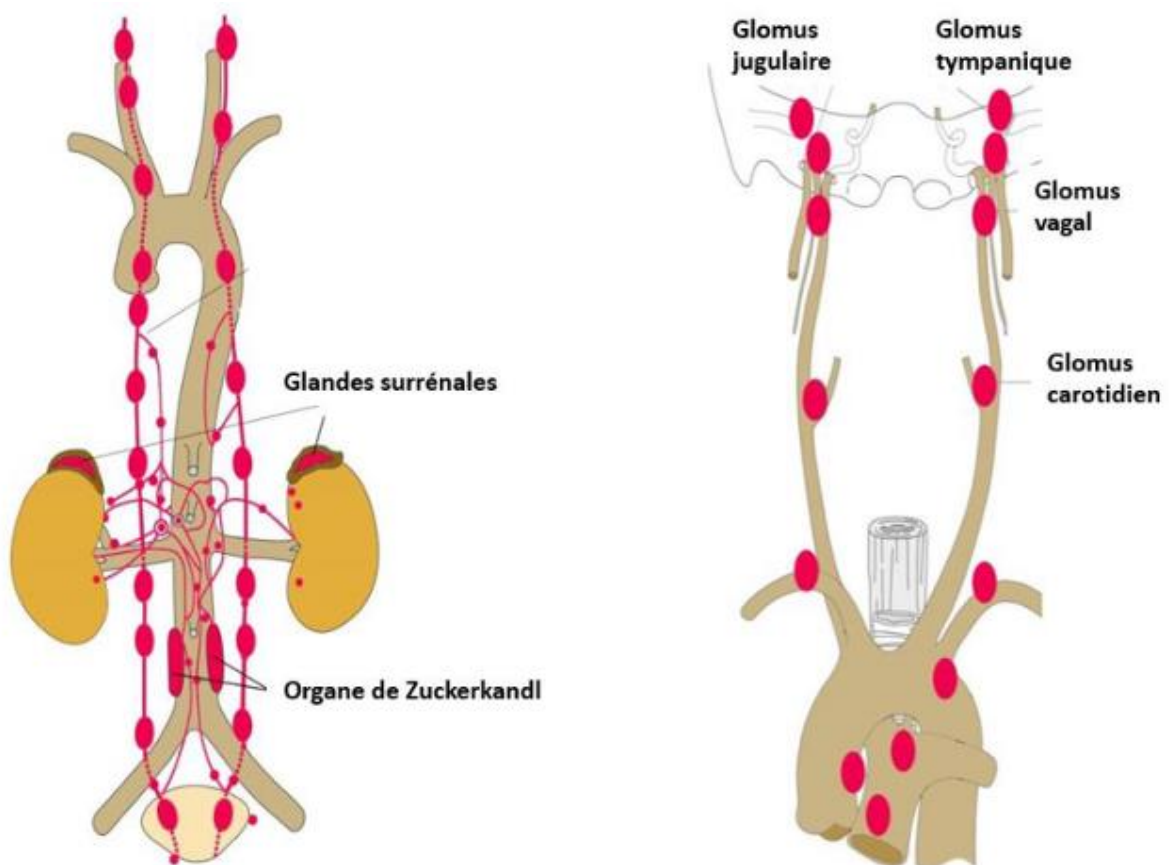


Figure 1 : Localisations possibles des phéochromocytomes et paragangliomes (1).

Les phéochromocytomes sont des paragangliomes qui se développent dans la partie centrale de la glande surrénale appelée médullosurrénale. Ils sécrètent presque toujours des catécholamines. Certains paragangliomes sécrètent des hormones, le

plus souvent des catécholamines. Ces tumeurs sont fonctionnelles lorsque ces sécrétions sont responsables de symptômes (1–3).

En effet, les paragangliomes peuvent provenir :

- des paraganglions sympathiques, pouvant être à l'origine d'une sécrétion de catécholamines, situés le long de la colonne vertébrale ou plus rarement de la région cervicale (4).

- des paraganglions parasympathiques, non sécrétants, situés majoritairement dans la région cervicale et la base du crâne (glomus carotidien, vagal, tympanique ou jugulaire) (5).

Les paragangliomes cervicaux sont sécrétants dans seulement 10% des cas (alors que les paragangliomes thoraco-abdomino-pelviens le sont dans 85%) (1,2).

Ces tumeurs sont rares, l'incidence des phéochromocytomes-paragangliomes (PPGG) est de 0,57 pour 100 000 personnes-années (0,46 pour les phéochromocytomes et 0,11 pour les paragangliomes) (5). Elles surviennent dans un contexte de maladie familiale à transmission autosomique dominante dans 40% des cas. A ce jour, des mutations constitutionnelles ont été identifiées dans une vingtaine de gènes de prédisposition. Parmi les 60% de formes d'apparence sporadique, une mutation au sein de la tumeur dans les mêmes gènes de prédisposition est observée dans plus de 30% des cas (1). Elles sont le plus souvent non récidivantes. Toutefois l'apparition de métastases, une récurrence locorégionale ou l'apparition d'un nouveau PPGG est possible dans environ 15% des cas, en particulier en cas de prédisposition génétique (4). La confirmation du diagnostic et la prise en charge du patient doivent être multidisciplinaires et se faire préférentiellement en centre de référence.

2) Signes cliniques :

Les symptômes secondaires au syndrome tumoral :

Une tuméfaction peut être palpable, le plus souvent mobile, indolore et possiblement pulsatile. Une tuméfaction bleutée ou framboisée peut être constatée à l'examen otoscopique. Le patient peut également rapporter des acouphènes, une hypoacousie, des céphalées et des vertiges. Une dysphonie, une dysphagie ou un syndrome de Claude-Bernard-Horner, par atteinte des nerfs crâniens, sont possibles. En effet les structures nerveuses à risque pour un paragangliome vagal ou carotidien sont les nerfs crâniens IX, X, XI, XII et les chaînes sympathiques cervicales (1,6).

Les signes cliniques possibles en fonction du nerf crânien atteint sont décrits dans le tableau 1. De volumineux paragangliomes peuvent être à l'origine de signes de compression non spécifiques, communs à toute lésion tissulaire volumineuse : douleur, pesanteur, ou signe local de compression.

Structure nerveuse	Atteinte clinique
VII : nerf facial	Paralysie faciale périphérique
VIII : nerf cochléo-vestibulaire	Hypoacousie de perception, acouphènes, vertiges
<u>Nerfs mixtes</u> : IX : nerf glosso-pharyngien X : nerf vagal ou pneumogastrique XI : nerf spinal	Troubles de la déglutition, dysphonie, signe du rideau, abolition du réflexe du voile, chute du moignon de l'épaule et amyotrophie du trapèze
XII : nerf hypoglosse	Déviations ou amyotrophie linguale
Chaîne sympathique cervicale	Syndrome de Claude Bernard Horner (myosis, ptosis, énoptalmie)

Tableau 1 : Signes cliniques en fonction des atteintes nerveuses.

Les symptômes en lien avec une forme génétique :

Il existe des formes syndromiques génétiquement déterminées dans lesquelles d'autres lésions peuvent s'associer aux PPGG. Les lésions associées et les

particularités des PPGG dans les formes syndromiques sont détaillées dans le tableau 2 (7).

Forme syndromique	Fréquence (%)	Autres lésions possibles	Particularités des PGG
PGL héréditaire (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD)	20	-Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) -Carcinome rénal (très rare) -Adénome hypophysaire (très rare)	-PPGL abdominaux plus fréquents et risque métastatique plus élevé pour les patients avec mutation SDHB -PGL cervicaux plus fréquents pour les patients avec mutation SDHD -Augmentation de la NMN
Maladie de Von Hippel Lindau (VHL)	7	-Hémangioblastome rétiens -Hémangioblastomes du cervelet et de la moelle épinière -Tumeur du sac endolymphatique -Kystes rénaux, carcinome à cellules claires -Tumeurs neuro-endocrines pancréatiques, kystes pancréatiques -Polyglobulie -Kystes de l'épididyme	-PPGL abdominaux (localisation cervicale rare), possiblement bilatéraux, rarement métastatiques -Augmentation de la NMN
Neoplasie Endocrinienne Multiple de type 2 (NEM2)	6	Type 2A : -Carcinome médullaire de la thyroïde -Hyperparathyroïdie primaire Type 2B : -Carcinome médullaire de la thyroïde -Ganglioneuromes des muqueuses -Syndrome marfanoïde	-Phéochromocytomes souvent bilatéraux, rarement métastatiques -Augmentation de la MN et de la NMN avec habituellement une augmentation prédominante de MN
Neurofibromatose de type 1 (NF1) Ou maladie de von Recklinghausen	3	Diagnostique si deux critères parmi : -Au moins 6 taches café au lait -Lentignes axillaires, inguinales ou péri-buccales -Au moins 2 neurofibromes cutanés, sous-cutanés ou 1 neurofibrome plexiforme -Au moins 2 nodules de Lisch -1 gliome des voies optiques -1 lésion osseuse évocatrice -1 apparenté au 1 ^{er} degré avec une NF1 Autres : difficultés d'apprentissage, troubles cognitifs	-Phéochromocytomes possiblement bilatéraux -Augmentation de la MN et de la NMN

Tableau 2 : Manifestations cliniques associées dans les principales formes syndromiques.

Les symptômes en lien avec une hypersécrétion de catécholamines :

La libération de catécholamines est classiquement paroxystique et d'importance variable (1,8). L'intensité et la fréquence des symptômes liés à l'hypersécrétion sont donc variables. Cette libération peut être spontanée ou déclenchée par certains facteurs tels qu'une anesthésie ou un traumatisme. Le signe clinique le plus fréquent, présent chez plus de 80% des patients, est l'hypertension artérielle. Elle peut être

permanente ou survenir sous forme de poussées hypertensives. Elle est souvent associée à une tachycardie sinusale. Parfois, une hypotension artérielle est observée. La pression artérielle peut aussi être normale, en cas de sécrétion absente ou mineure. Des malaises, secondaires à une décharge massive de catécholamines, sont possibles (9). Les symptômes sont alors paroxystiques : céphalées, sueurs, palpitations, pouvant composer la triade de Menard. Une pâleur liée à la vasoconstriction est observée durant les malaises. Cette triade a une sensibilité de 91% et une spécificité de 94% pour le diagnostic de PPGG fonctionnel. Un score a récemment été proposé pour le diagnostic de PPGG fonctionnel (1,10).

IMC < 25 kg/m ²	+1
Fréquence cardiaque >85 bpm	+1
Pâleurs	+1
Sueurs	+1
Palpitations	+1
Tremblements	+1
Nausées	+1
Obésité	-1

Tableau 3 : Score prédictif du diagnostic de PPGL. Les patients avec un score ≥ 3 ont un risque 5 à 6 fois plus élevé d'avoir un PPGL fonctionnel que les patients avec un score plus faible (1).

D'autres symptômes, moins spécifiques, peuvent être observés : altération de l'état général, constipation, nausées, vomissements, anxiété, labilité émotionnelle (5). De plus, la découverte d'un diabète (non de type 1) chez un sujet de moins de 50 ans ayant un IMC < 25 kg/m², notamment s'il présente des signes catécholaminergiques, doit faire rechercher un PPGG (1,6,11).

Certains patients avec un PPGG et une hypersécrétion minimale à modérée peuvent être parfaitement asymptomatiques. Ainsi, il est également primordial de rechercher

et confirmer le statut fonctionnel ou non lorsque la présence d'un paragangliome est suspectée.

3) Circonstances de découverte :

- Sur les signes cliniques évoqués précédemment.
- Lors d'une complication aiguë :

Les patients ayant un PPGG présentent dans 10 à 15% des cas une complication cardiovasculaire aiguë inaugurale. La principale est la cardiopathie adrénérgique dite de Takotsubo, correspondant à une sidération myocardique entraînant une insuffisance cardiaque aiguë gauche ou globale. Elle est secondaire à une décharge massive de catécholamines (1,3). Les autres complications cardiovasculaires aiguës, moins fréquentes, sont : l'HTA maligne, la cardiomyopathie hypertrophique obstructive, la cardiopathie ischémique, les troubles du rythme ventriculaires ou supraventriculaires, la dissection aortique, l'accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique, l'arrêt cardiaque et la mort subite.

Des formes rares mais graves de constipation aiguë peuvent s'observer, en lien avec la diminution du péristaltisme intestinal (syndrome d'Ogilvie) avec risque de perforation (12). De manière exceptionnelle, les patients peuvent présenter des crises d'épilepsie partielles ou généralisées (5). De rares cas de défaillance multiviscérale et hyperthermie peuvent survenir chez les patients ayant une hypersécrétion majeure.

- Lors d'une enquête génétique familiale :

Environ 40% des patients ayant un PPGL présentent une mutation constitutive hétérozygote sur un gène de susceptibilité (3). Une enquête génétique est donc systématiquement proposée. Si une mutation est identifiée, l'enquête génétique est

proposée aux apparentés au premier degré et, en cas d'identification d'une mutation, un examen clinique, un bilan biologique et d'imagerie doit être réalisé (1).

- Incidentalome radiologique.

4) Génétique des PPGG :

Les PPGG sont les tumeurs neuroendocrines les plus impactées par la génétique (3).

Les recommandations internationales proposent un test génétique à tous les patients diagnostiqués quels que soient leur âge et leur histoire clinique (9).

Il est démontré que la connaissance du résultat du test génétique dans la première année de prise en charge des patients porteurs d'une mutation sur l'un des gènes SDH ou sur le gène VHL permettait d'améliorer de façon significative leur prise en charge et leur évolution clinique (13). Une vingtaine de gènes de prédisposition, ont été rapportés dans la littérature et parmi eux dix représentent les gènes les plus fréquemment porteurs d'une mutation (14) (tableau 4).

Gène	Localisation chromosomique	Année	Caractéristiques phénotypiques principales
NFI	17q11.2	1990	PCC isolés, parfois malins
RET	10q11.2	1993	PCC isolés ou bilatéraux, très rarement malins Jeune âge au diagnostic
VHL	3p25.3	1993	PCC bilatéraux ou isolés > PGL TAP >> PGL de la tête et du cou, parfois malins Jeune âge au diagnostic
SDHD	11q23	2000	PGL multiples. PGL de la tête et du cou > PGL TAP > PCC isolés ou bilatéraux Transmission paternelle
SDHC	1q23.3	2000	PGL de la tête et du cou > PGL TAP Très rarement malins
SDHB	1p36.1-p35	2001	PGL TAP > PGL de la tête et du cou = PCC. PGL multiples Très souvent malins
SDHAF2	11q12.2	2009	PGL de la tête et du cou. PGL multiples Transmission paternelle
TMEM127	2q11.2	2010	PCC isolés > PCC bilatéraux
SDHA	5p15	2010	PGL de la tête et du cou et PGL TAP
MAX	14q23	2011	PCC isolés ou bilatéraux

Tableau 4 : Les dix gènes de prédisposition au PPGG : localisation chromosomique, années d'identification et principales corrélations phénotypiques. PCC : phéochromocytome ; PGL : paragangliome ; TAP : thoraco-abdomino-pelvien, tableau issu du PNDS de 2021.

Un consensus international recommande l'analyse d'au minimum ces dix gènes de prédisposition par séquençage de nouvelle génération réalisé au sein d'un laboratoire accrédité (1). En pratique, il est recommandé d'initier le test génétique dès le diagnostic de PPGG (4,15). L'identification d'une mutation permet d'adapter les modalités de surveillance à la maladie génétique diagnostiquée et de proposer un dépistage génétique pré-symptomatique aux apparentés du premier degré (16). Le mode de transmission est autosomique dominant, mais soumis à empreinte génomique maternelle pour les gènes SDHD et SDHAF2, c'est-à-dire qu'il ne s'exprimera qu'en cas de transmission paternelle. La prescription d'un test génétique de dépistage chez un sujet asymptomatique apparenté doit être proposée dans le cadre d'une consultation individuelle réalisée par un médecin exerçant au sein d'une équipe pluridisciplinaire (16,17).

5) Biologie :

Le diagnostic biologique repose sur le dosage de la MN et de la NMN (2,8). La sensibilité et la spécificité de leurs dosages (proches de 100% et 95% respectivement) étant supérieures à tout autre marqueur de sécrétion, elles sont les seules recommandées pour le diagnostic et le suivi biologique des PPGG. Cette mesure peut présenter des faux positifs liés à une stimulation sympathique au moment du prélèvement (18). La mesure des MN/NMN urinaires libres (c'est-à-dire non métabolisées, minoritaires dans les urines), ou totales (c'est-à-dire libres et conjuguées après hydrolyse des métabolites) est traditionnellement réalisée sur un recueil des urines des 24 heures (19). Une mesure (sang ou urine) comprise dans les valeurs de référence permet d'exclure un PPGG sécrétant (tableau 5). Un résultat supérieur à quatre fois la limite supérieure présente une forte valeur prédictive positive de sécrétion tumorale (1). Un résultat compris entre une et quatre fois la limite supérieure doit être interprété en prenant en compte les éventuels facteurs d'interférence éventuels. Il sera confirmé en réalisant un nouveau prélèvement.

		Normétanéphrine (NMN)	Métanéphrine (MN)	3-Méthoxytyramine (3-MT)
Plasma	Libre	< 0,95 nmol/L	< 0,37 nmol/L	< 0,09 nmol/L
Urine des 24 heures	Libre	< 370 nmol/24h	< 269 nmol/24h	< 563 nmol/24h
	Totale	< 3164 nmol/24h	< 1471 nmol/24h	< 6793 nmol/24h

Tableau 5 : Normes des catécholamines plasmatiques et urinaires.

6) Imagerie conventionnelle :

Tout patient atteint de PPGG nécessite un bilan d'imagerie exhaustif, avec pour objectifs :

- une localisation précise de la tumeur et l'évaluation de ses rapports avec les structures adjacentes
- la recherche d'autres localisations dans le cas notamment d'un syndrome de prédisposition génétique
- la recherche de localisations secondaires métastatiques
- la recherche d'éventuelles lésions syndromiques associées (autres qu'un PPGG)
- la sélection des patients en vue d'une radiothérapie interne vectorisée en imagerie fonctionnelle au besoin

Les PGG cervicaux sont parfois découverts sur une échographie ou une TDM réalisées devant des symptômes ORL, mais l'imagerie anatomique de référence est l'IRM dont la sensibilité est supérieure à la TDM dans cette localisation (20). Le protocole doit comprendre une séquence au temps artériel d'angio-IRM (3D Coronal angioTSA), cette séquence ayant une sensibilité de 100% et une spécificité de 94% (1,21). Pour la caractérisation morphologique et topographique, des séquences cervicales en T1, T2 et T1 avec saturation de la graisse (T1 Fat Sat) en axial et en 3D, après injection de Gadolinium au temps tardif sont recommandées. Le PGG apparaît typiquement en hyposignal T1, hypersignal T2, rehaussé intensément après injection de Gadolinium dès le temps artériel. Il peut exister un aspect «poivre et sel» en pondération T2, en rapport avec la présence de vaisseaux à circulation rapide, en vide de signal (Figure 2). L'angio-IRM permet en outre de préciser les rapports anatomiques vasculaires et de discuter l'attitude thérapeutique. En cas d'atteinte de la

base du crâne ou tympanique, un complément par une TDM du rocher est nécessaire pour juger de l'atteinte osseuse (1,22).

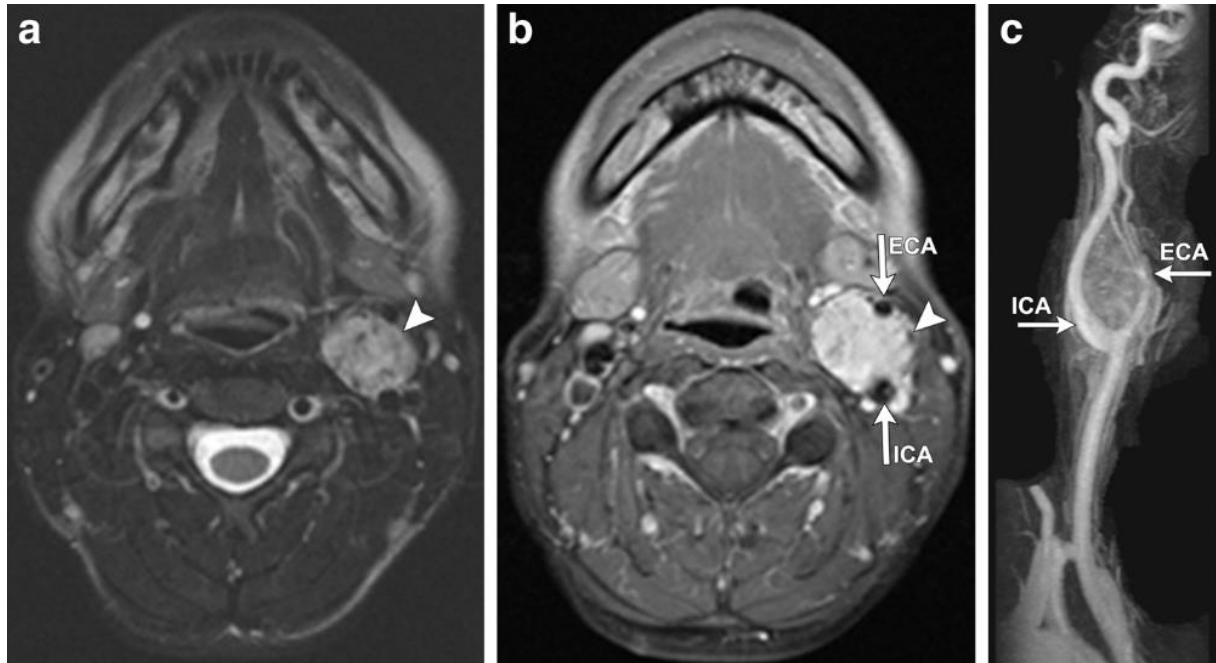


Figure 2 : Images d'un PGG carotidien, a : IRM T2, b : IRM T1, c : ARM avec image classique en lyre formée par le PGG entre les troncs carotidiens interne et externe, PGG indiqué par la flèche sur chaque image, ICA : Artère Carotide Interne, ICE : Artère Carotide externe (20).

7) Imagerie fonctionnelle :

- Confirmation du diagnostic de PPGL :

La nécessité d'une imagerie fonctionnelle pour confirmer le diagnostic de PPGL dépend du mode d'entrée dans la maladie (23). Il est classiquement réalisé soit un Tep F-DOPA soit un Tep DOTATOC (24,25) (figure 3). Selon les recommandations de la HAS : un patient présentant des symptômes typiques d'hypersécrétion associés à une élévation des MN/NMN plasmatiques ou urinaires orientera vers une recherche de phéochromocytome. La présence d'une symptomatologie évocatrice de PPGL fonctionnel avec un dosage de MN/NMN dans les normes n'est pas une indication à réaliser une imagerie fonctionnelle et doit faire évoquer un diagnostic différentiel. Un

patient présentant une tumeur évocatrice de PPGG en imagerie conventionnelle, sans élévation des MN/NMN doit avoir une imagerie fonctionnelle pour confirmer ou on le diagnostic de PPGG (1).

- Bilan d'extension initial :

Certains patients ayant un PPGG peuvent développer des métastases ou avoir plusieurs PPGG de manière concomitante. Les facteurs de risque de métastases et/ou de tumeurs multiples sont un jeune âge au diagnostic (< 40 ans), une localisation extra-surrénalienne, une taille tumorale supérieure à 5cm, la présence d'une mutation sur l'un des gènes SDH, une élévation préférentielle de la NMN et possiblement de la 5-MT. Dans toutes ces situations, une imagerie fonctionnelle corps entier est recommandée (1,23).

- Sélection en vue d'une radiothérapie interne vectorisée :

L'imagerie fonctionnelle conditionne la faisabilité d'une radiothérapie interne vectorisée en s'assurant au préalable d'une expression suffisante de la cible à l'échelle du corps entier.

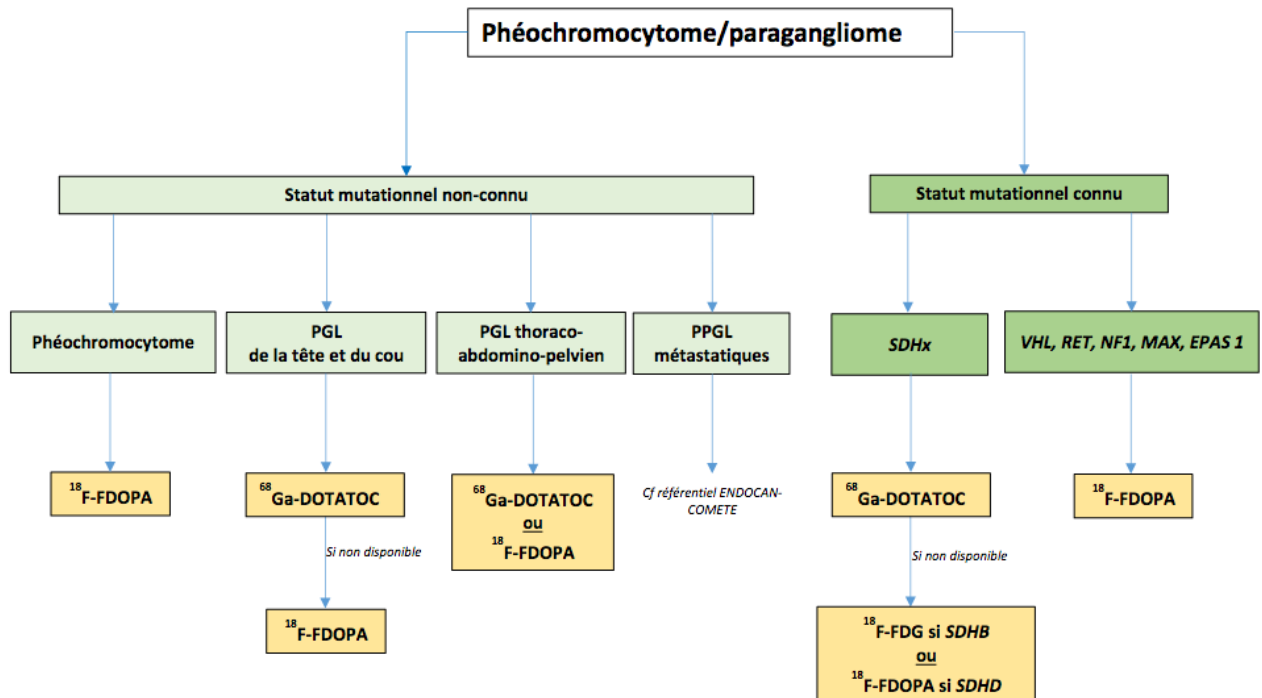


Figure 3 : Arbre décisionnel proposé dans le PNDP de l'HAS en 2021 pour l'imagerie fonctionnelle du PPGG (1).

8) Place de la biopsie :

La biopsie d'un PPGG suspecté ou diagnostiqué comporte un risque de décharge de catécholamines et un risque hémorragique. Elle est donc à éviter, sauf dans certains cas très particuliers, notamment l'impossibilité d'orienter le diagnostic via le bilan radiobiologique ou en cas de doute avec une pathologie potentiellement maligne.

9) La prise en charge thérapeutique :

La prise en charge thérapeutique dépend du caractère sécrétant, de la localisation et de l'évolution. Chez les patients ayant un PPGG sécrétant, étant donné le risque de complication aiguë il est essentiel de proposer un traitement radical (26). En cas de symptômes, et notamment dans les paragangliomes de la tête et du cou, une prise en charge chirurgicale est souvent proposée (27). Dans les formes asymptomatiques et

non sécrétantes, il existe plusieurs options thérapeutiques qui doivent être discutées en RCP : la chirurgie, la radiothérapie et la surveillance. En effet, la moitié des PGG se révèlent peu évolutifs plaçant la surveillance active comme un choix d'autant plus acceptable que le paragangliome est de petite taille, asymptomatique et son traitement local possiblement source d'effets secondaires.

- Chirurgie des paragangliomes cervicaux :

Les PGG de la tête et du cou se développent dans quatre localisations : la bifurcation carotidienne, le paraganglion du vague, la caisse du tympan (nerf de Jacobson) et le golfe jugulaire dans le rocher (25). Les signes cliniques donneront des informations sur les structures nerveuses atteintes et donc sur la localisation du PGG. Les PGG carotidiens sont abordés par une cervicotomie, après avoir contrôlé les artères carotides primitives, interne et externe, mais aussi les nerfs X, XI et XII. La classification de Shamblin peut être utilisée afin de classer les PGG en fonction de l'atteinte carotidienne (tableau 6 ; figure 4). Pour les tumeurs de classe Shamblin I et II, la dissection péri-adventitielle sculpte la tumeur au plus près en ménageant nerfs adjacents et vaisseaux (28). Dans les tumeurs de classe III, la résection de l'axe carotidien est souvent nécessaire, avec un risque de complications neurologiques et cérébrovasculaires (6).

I	II	III
Tumeurs de petite taille, peu adhérentes aux carotides et faciles à réséquer.	Tumeurs adhérent ou entourant englobant partiellement la carotide, résécable sans lésion vasculaire.	Tumeurs englobant complètement au moins une artère et dont l'exérèse s'accompagne d'une résection de l'axe carotidien.

Tableau 6 : Classification de Shamblin.

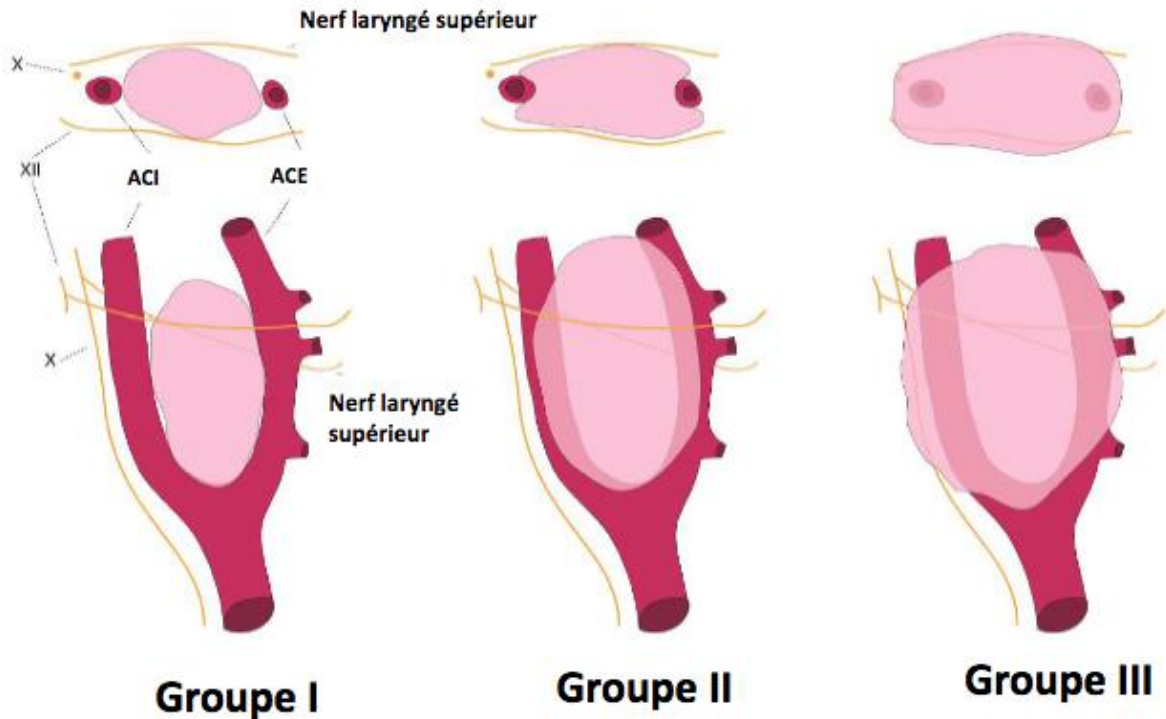


Figure 4 : Classification de Shamblin (1).

Les PGG vagues sont également abordés par voie cervicale avec des risques pour le nerf X, si la tumeur n'envahit pas la base du crâne par le foramen jugulaire. En cas de tumeur importante, l'extension de la lésion dans le foramen jugulaire peut imposer un abord combiné basi-crânien, avec un déficit du X quasi systématique, et la possibilité d'autres déficits surajoutés (IX, XI, voire VII) (29). Compte tenu de la nécessité de préserver la qualité de vie du patient dans le cas de tumeurs non létales et des alternatives possibles à la chirurgie (surveillance, irradiation), certaines équipes réservent cette dernière aux patients présentant une lésion à faible risque d'atteinte nerveuse chirurgicale (paragangliomes carotidiens de classe I et II de Shamblin). A l'inverse, dans le cas des PGG carotidiens de volume important ou de PGG du vague évolutifs, une radiothérapie exclusive peut être discutée, notamment si l'examen retrouve un déficit neurologique débutant (VII ou X) (30). Une surveillance peut

également être discutée en cas de PGG peu ou non évolutif, de patient âgé au diagnostic ou de patient ne pouvant bénéficier d'une prise en charge chirurgicale du fait de son état général. Dans les cas rares de PGG cervicaux sécrétants, un traitement chirurgical est recommandé (30).

- Radiothérapie

Radiothérapie externe :

Les indications d'irradiation sont globalement représentées par les contre-indications à la chirurgie. Celles-ci peuvent tenir aux caractéristiques anatomiques du PGG (uni ou plurifocal) et/ou à l'opérabilité du patient (31). Il existe plusieurs modalités d'irradiation : la radiothérapie externe normofractionnée, qui se déroule par séance quotidienne délivrant une dose totale d'environ 50 Gy en 25 séances sur une durée de 5 à 6 semaines. En premier lieu, l'irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité est la technique de référence. Le volume cible prévisionnel inclus le volume macroscopique identifié sur l'imagerie entouré d'une marge de 5 millimètres. Les PGG sont tous accessibles à cette modalité d'irradiation, quel que soit leur site, leur taille, leur unicité ou non (32). En second lieu, l'irradiation hypofractionnée à fortes doses en conditions stéréotaxiques, peut être utilisée pour les PGG localisés dans le foramen jugulaire et dont le diamètre ne dépasse pas 3 cm sans effet de masse sur le tronc cérébral. Elle consiste à irradier la cible tumorale à forte dose en une séance (radio-chirurgie) ou plusieurs séances (≤ 5) avec un très haut niveau de conformation et une précision infra-millimétrique. Le volume cible prévisionnel comporte dans ce cas le volume macroscopique entouré d'une marge d'un à 3 millimètres. Les appareils de radiothérapie dédiés à cette modalité d'irradiation regroupent le gammaknife, le cyberknife et les accélérateurs linéaires (33). Enfin, la protonthérapie est une technique d'irradiation conformationnelle dont les propriétés ionisantes sont liées à un

faisceau accéléré de protons alors que la radiothérapie standard repose sur des faisceaux de rayons X. Sa spécificité tient à la répartition de la dose délivrée dans la profondeur des tissus irradiés s'achevant sur une très faible distance. Cette propriété lui apporte un avantage dosimétrique d'épargne des tissus sains autour de la cible tumorale irradiée. Les volumes contourés et les doses prescrites sont comparables à ceux de la radiothérapie standard (34). Ces avantages seraient plus particulièrement intéressants pour les patients avec syndrome de prédisposition génétique à l'origine de tumeurs plurifocales les exposant au recours à plusieurs irradiations. Son accès est cependant limité à un faible nombre de centres.

Radiothérapie interne vectorisée :

La radiothérapie interne vectorisée peut être discutée en cas de syndrome sécrétoire non contrôlé ou de maladie localement avancée non résécable (35). Le ¹⁷⁷Lu-DOTATATE n'a pas d'AMM en France mais peut être utilisé hors AMM sur avis d'experts. Dans tous les cas, c'est l'imagerie isotopique (TEP au ⁶⁸Ga-DOTATOC) qui détermine l'éligibilité pour ce type de traitement. Les traitements radio-métaboliques nécessitent une surveillance hématologique au long cours du fait d'un risque de syndrome myélodysplasique ou de leucémie aiguë myéloïde estimé entre 1,5 et 4% (1). Les antagonistes des analogues de la somatostatine radio-marqués sont aussi en cours d'évaluation dans cette indication.

10) Diagnostic et surveillance des sujets prédisposés génétiquement :

Les patients génétiquement prédisposés doivent avoir un suivi régulier et à vie (1,36). Dans ces formes génétiques, l'IRM sera la modalité de choix pour éviter une irradiation excessive liée à la réalisation d'exams itératifs pour la surveillance. Les exams d'imagerie permettent également de rechercher des lésions associées comme cela

peut notamment être le cas dans les syndromes de prédisposition (VHL ou SDHx) (37).

11) Objectifs de l'étude :

Tout patient présentant une lésion suspecte de PGGG doit bénéficier d'un bilan biologique, d'un bilan d'imagerie exhaustif fonction de la symptomatologie, du bilan biologique sus-cité et d'une analyse génétique. Des recommandations de la HAS sont établies pour les PPGG familiaux. Il est à noter que toutes ces recommandations demeurent à l'appréciation du spécialiste suivant le patient. Quoiqu'il en soit, il n'existe pas actuellement de recommandations clairement définies quant aux modalités de diagnostic ou de prise en charge thérapeutique et de suivi des PGG de façon générale et notamment des cas non familiaux. Étant donné les enjeux fonctionnels, voire vitaux, inhérents à l'évolution naturelle et à la prise en charge de ces tumeurs, la recherche d'arguments pour la mise en place d'un protocole précis et global de prise en charge et de suivi semble intéressante.

Ainsi, l'objectif principal de ce travail est la recherche de critères pronostiques de complications suite à la prise en charge chirurgicale de paragangliomes exclusivement cervicaux sur une série de patients. Les objectifs secondaires sont l'analyse de facteurs descriptifs des paragangliomes cervicaux, du diagnostic à la prise en charge, afin de dégager des facteurs d'intérêt pour la prise en charge thérapeutique et le suivi de ces tumeurs. Cette analyse permet également une comparaison avec les données issues de la littérature sur le sujet.

II- Matériel et Méthodes

1) Population d'étude

L'ensemble des patients de la région Hauts de France pris en charge par le service d'endocrinologie du CHU de LILLE (Centre de Référence) pour PGG et ayant bénéficié d'une analyse génétique à cet effet est conservé dans un fichier.

Tous les patients inclus dans ce fichier du 01/01/2008 au 31/07/2023 et présentant un ou plusieurs PGG de localisation cervicale pour le ou lesquels une prise en charge spécifique a été actée ont été inclus dans ce travail. Les patients pour lesquels une analyse histologique a permis d'écarter de façon certaine le diagnostic de paragangliome ont été exclus. Les données concernant les critères d'intérêt ont été recueillies via le dossier informatisé interne du CHU de LILLE de chacun des patients inclus (Sillage©). Elles ont été classées au moyen d'un tableur informatique et anonymisées. Il s'agit d'un recueil rétrospectif, monocentrique et exhaustif.

2) Professionnels impliqués dans la prise en charge

Une équipe pluridisciplinaire a réalisé la prise en charge des patients sur la période considérée. Elle était formée de : 1 spécialiste en endocrinologie, 1 spécialiste en radiologie cervico-faciale, 1 spécialiste en chirurgie vasculaire, 2 spécialistes en chirurgie cervico-faciale, 1 spécialiste en imagerie nucléaire.

L'ensemble des dossiers ont été évalués au cours d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire menée par cette équipe.

3) Données descriptives

La prise en charge thérapeutique étant majoritairement chirurgicale, ce travail a été centré sur les PGG de situation anatomique exclusivement cervicale (carotidien et vagal sans atteinte de la base du crâne), dont la chirurgie se réalise par cervicotomie,

afin de simplifier la sélection des patients, les comparaisons, l'analyse des données ainsi que le caractère représentatif de nos conclusions. De plus, ces tumeurs présentent des signes cliniques et symptômes initiaux similaires ainsi que des risques comparables quant à l'évolution naturelle ou aux risques thérapeutiques.

Les critères relevés sont : l'âge, le sexe, les antécédents endocrinologique, ORL, cardiovasculaire, neurologique ou hématologique, les antécédents de PPGG, le caractère uni- ou pluriloculaire, la présence d'autres localisations de PPGG, la réalisation d'au moins une angio-TDM cervicale, d'au moins une TAP TDM, d'au moins une IRM cervicale, la réalisation d'au moins une imagerie fonctionnelle, le volume lésionnel, la présence d'une forme génétique, la présence d'anomalies de sécrétion des catécholamines, le type de prise en charge réalisée (chirurgie, radiothérapie ou surveillance), la date de la prise en charge, l'analyse histologique en cas de prise en charge chirurgicale, les complications (locale, neurologique, vasculaire, générale) ainsi que la présence d'une récurrence en cas de prise en charge par chirurgie.

4) Analyse méthodologique et statistique

Nous avons analysé les éléments suivants pour le critère principal et les critères secondaires : l'âge médian de prise en charge, la répartition par sexe, le caractère uni- ou pluriloculaire, le type d'examen d'imagerie conventionnelle, la réalisation d'une imagerie fonctionnelle, le volume lésionnel médian, le taux d'anomalies du dosage des catécholamines, la prise en charge effectuée, le taux de facteurs de risque histologique, le Ki67, le taux d'exérèse incomplète, le taux de complications et le taux de récurrences.

Le volume lésionnel est une approximation elliptique réalisée à partir des mesures retrouvées dans les compte-rendus radiologiques. Cette estimation étant la même pour tous les patients elle ne peut pas participer d'un biais de classement différentiel.

Le type de prise en charge effectuée a été évalué pour chaque type génétique et pour chacune des périodes suivantes : 01/01/2008-31/12/2012, 01/01/2013-31/12/2017 et 01/01/2018-31/07/2023.

Des comparaisons ont été effectuées entre les données issues de patients souffrant de forme d'origine sporadique et les patients souffrant de forme d'origine génétique, ainsi qu'entre les différentes formes d'origines génétiques. Enfin des comparaisons ont été effectuées entre les patients présentant des complications ou des récurrences post-opératoires et les patients n'en présentant pas. Les descriptions ou comparaisons pour chaque critère d'intérêt ont été effectuées sur le groupe de patients pour lequel l'analyse de ce critère a pu être retrouvée de façon certaine dans le dossier du patient. Les facteurs de risque histologiques considérés sont : l'atteinte ganglionnaire, l'exérèse incomplète, l'invasion vasculaire et la nécrose. L'analyse histologique permettait également l'étude de l'expression de marqueurs tumoraux. Certains de ces marqueurs sont des éléments génétiques du complexe SDH et permettent ainsi, par leur perte d'expression ou non, de classer la lésion en « profil d'origine génétique » ou sporadique. De plus, si une origine génétique du complexe SDH peut être évoquée, cela peut permettre de catégoriser la lésion en SDHA, SDHB, SDHC ou SDHD. Nous avons étudié le taux de discordance entre l'analyse de ces marqueurs en histologie et le classement initial génétique ou non des patients. Un autre marqueur tumoral d'intérêt est le Ki67, qui indique la prolifération tumorale. Nous avons également souhaité comparer les différentes données et critères recueillis dans notre étude entre les patients présentant une exérèse incomplète et ceux présentant une exérèse complète. En effet, la présence d'un reliquat sur exérèse incomplète sous-entend la possibilité d'une nouvelle évolution tumorale et donc la nécessité d'une nouvelle prise

en charge. Nous avons analysé les lésions ayant fait l'objet d'une seconde prise en charge après une chirurgie première, que nous appelons dans ce travail les récidives. Nous avons choisi d'étudier les complications per- et post-opératoires des patients de notre étude de façon distincte. Les complications peropératoires retenues sont les complications anesthésiques, l'hémorragie, la nécessité de geste complexe et/ou lourd vasculaire avec section/ reconstruction carotidienne, l'AVC précoce (dans les 48 heures suivant le geste). Les complications post-opératoires retenues pour notre étude sont l'atteinte de l'un des nerfs crâniens suivant : VII, IX, X, XI, XII, l'atteinte de la chaîne nerveuse cervicale sympathique, la survenue d'un AVC (après 48 heures), la survenue d'une complication respiratoire de type pneumopathie infectieuse ou embolie pulmonaire, le décès. L'analyse des complications chirurgicales est réalisée par rapport au nombre de chirurgies réalisées et non au nombre de patients ayant présenté une complication.

Il en est de même pour l'analyse des données histologiques et des récidives.

Les résultats obtenus sont exprimés en valeur absolue et/ou en pourcentage pour les données qualitatives et sous forme de médiane avec intervalle interquartiles pour les données quantitatives. Les données recueillies sont considérées de répartition normale. Les comparaisons des données qualitatives ont été réalisées par test du Chi 2 ou par test exact de Fisher lorsqu'un effectif de sous-groupe était inférieur à 5, pour un risque α de 5% et $p=0.05$. Les comparaisons des données quantitatives ont été réalisées par test de Mann et Whitney pour un risque α de 5% et $p=0.05$.

5) Perdus de vue

Les patients perdus de vue avant qu'une proposition de prise en charge ne soit faite en RCP ont été inclus pour les données générales populationnelles et exclus pour le reste des analyses. Les patients perdus de vue après qu'une proposition de prise en

charge ait été faite en RCP mais avant mise en œuvre de celle-ci, ont été inclus pour les données générales populationnelles et pour l'analyse du choix thérapeutique mais exclus des analyses concernant les conséquences chirurgicales. Il s'agit d'une analyse de type intention de traiter.

III- Résultats

1) Population :

Dans notre centre cent-trente-et-un patients présentant, au niveau tête et cou, une ou des lésions exclusivement cervicales, ont bénéficié d'une analyse génétique à la recherche des mutations responsables d'une susceptibilité aux PGG entre le 01/01/2008 et le 31/07/2023.

Deux patients avaient en réalité présenté une tumeur cervicale ne correspondant pas à un paragangliome à l'issue de la prise en charge. Ils ont été exclus de l'étude. 129 patients répondaient donc aux critères d'inclusion. Dix patients ont été perdus de vue au cours de cette période. Neuf l'ont été avant qu'une prise en charge ait été actée ; un après décision de prise en charge chirurgicale sans que celle-ci n'ait été réalisée.

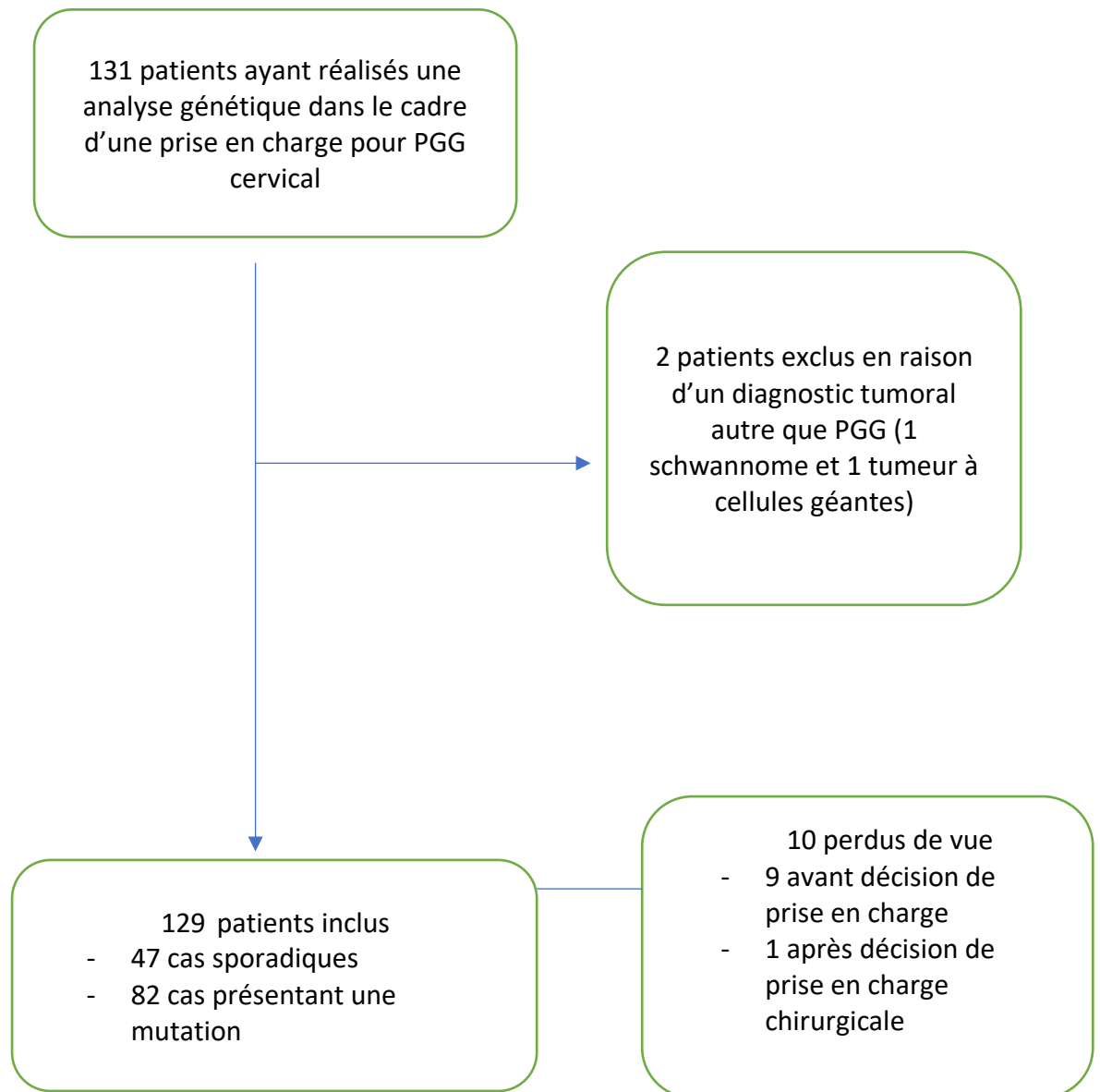


Figure 5 : Diagramme de flux de l'étude.

2) Caractéristiques générales :

La médiane d'âge lors de la prise en charge était de 47 ans [32-62] tout sexe confondu, 62.5 ans [43-69] chez les patients sporadiques et 40 ans [29-53] chez les patients présentant une mutation (tableau 7). Près de 40 % des patients étaient de sexe masculin, soit environ 30% parmi les patients sporadiques et 45% parmi les patients présentant une mutation (tableaux 7-9).

Un peu plus d'un quart (28%) des patients présentaient un antécédent de pathologie cardiovasculaire, soit environ 35% chez les patients sporadiques et 25% chez les patients présentant une mutation et presque 20% des patients sporadiques avaient un antécédent de pathologie thyroïdienne. Le détail des antécédents est présenté dans le tableau 8.

	Age médian (années)	Homme	Femme
Tous les patients	47 [32-62]	52 (40.3)	77 (59.7)
Patients sporadiques	62.5 [43-69]	15 (31.9)	32 (68.1)
Patients présentant une mutation	40 [29-53]	37 (45.1)	45 (54.9)
SDHA	32 [28.5-35.5]	0	2 (100)
SDHB	33 [27-41]	3 (33.3)	6 (66.7)
SDHC	54 [35.5-59.5]	4 (36.4)	7 (63.6)
SDHD	42 [29-53]	30 (50)	30 (50)

Tableau 7 : Age médian des patients à la prise en charge [intervalle interquartile] et répartition par sexe des patients en valeur absolue (pourcentage).

Antécédents	Patients sporadiques	Patients avec mutation
Cardiovasculaire	16 (34)	20 (24.4)
Thyroïdien	9 (19.1)	4 (4.9)
Diabète	10 (21.3)	4 (4.9)
Tabac	10 (21.3)	6 (7.3)
PPGG	0	11 (13.4)
Hématologique	4 (8.5)	2 (2.4)
Respiratoire	3 (6.4)	3 (3.7)

Tableau 8 : Types d'antécédents présentés par les patients en valeur absolue (pourcentage).

	Sporadiques (n=47)	Mutés (n=82)	p
Âge médian	62.5 [43-69]	40 [29-53]	<0.001
Sexe			0.14
- Homme	15 (31.9)	37 (45.1)	
- Femme	32 (68.1)	45 (54.9)	
Volume tumoral médian (mm ³)	61 318.9 [17 288.8 – 94 443.5]	25 427.7 [7 363.3 – 62 560.3]	0.014
Plusieurs localisations cervicales	2 (4.3)	56(68.3)	<0.001
Localisation extra- cervicales	2 (4.3)	23 (28.0)	<0.001
Antécédents :			
- Thyroïde	9 (19.6)	4 (4.9)	0.014
- Cardiovasculaire	16 (34.8)	20 (24.7)	0.24
- Respiratoire	3 (6.5)		0.046
- Tabagisme	10 (21.7)	6 (7.4)	0.021
- PPGG		11 (13.6)	0.007
- Hématologique	4 (8.7)	2 (2.5)	0.19
- Diabète	10 (21.7)	4 (4.9)	0.006
Imageries :			
- Angio-TDM	42 (91.3)	80 (98.8)	0.098
- cervicale	30 (65.2)	63 (77.8)	0.11
- IRM	20 (43.5)	50 (61.7)	0.043
- Imagerie Nucléaire	9 (17.4)	71 (86.4)	<0.001
- TAP-TDM			

Tableau 9 : Comparaison des caractéristiques des patients lors de la prise en charge. Les données qualitatives sont exprimées en valeur absolue (pourcentage par rapport au caractère génétique) et les données quantitatives en médiane [intervalle interquartile].

3) Génétique :

Une mutation d'un gène de susceptibilité aux PGG était retrouvé chez quatre-vingt-deux patients, soit près de 64% de notre effectif. Quatre types de mutations ont été retrouvées dans notre étude. Ils concernent les gènes SDHA (2 patients), SDHB (10 patients), SDHC (11 patients) et SDHD (59 patients).

4) Caractéristiques lésionnelles :

Le volume lésionnel médian sur l'ensemble de la population était de 12960 mm³ [3575-35000]. Le volume médian par sous-groupe est détaillé dans le tableau 10.

Les lésions des patients présentant une atteinte sporadique étaient significativement plus volumineuses lors de leur découverte que les lésions des patients avec une forme génétique ($p=0.014$). Les lésions des patients présentant une mutation SDHD étaient de volume inférieur à celles des patients sporadiques ($p=0.0001$). Les lésions des patients présentant une autre mutation du complexe SDH n'avaient pas un volume significativement différent des lésions sporadiques ($p(\text{SDHA})=0.89$, $p(\text{SDHB})=0.25$, $p(\text{SDHC})=0.41$). Les lésions des patients atteints d'une mutation SDHD étaient significativement moins volumineuses que les lésions des patients atteints d'une mutation SDHB ou SDHC ($p=0.006$ pour les deux).

Près de la moitié des patients (45%) présentaient plusieurs localisations cervicales. Ce taux était de 4.3% chez les patients sporadiques et de 68.3% chez les patients mutés (tableau 10).

Vingt-cinq patients présentaient des localisations extra-cervicales. Ceci représentait 4.3% des patients atteints d'une forme sporadique et 28% des patients atteints d'une forme d'origine génétique (tableau 10).

Les lésions extra-cervicales étaient situées principalement (par ordre décroissant avec le nombre de patients) : Au niveau surrénalien (11), thoracique (11) : médiastinal (6) / para-aortique (4) / cardiaque (1), para-aortique abdomino-pelvien (10).

	Lésions plurifocales cervicales	Lésions extra-cervicales	Volume médian (mm ³)
Patients sporadiques	2 (4.3)	2 (4.3)	61 318,9 [17 288.8-94 443.4]
Patients avec mutation	56 (68.3)	23 (28.0)	25 427.7 [7 363.3-62 560.3]
SDHA	1 (50)	0	151 354.2 [37999.5-223 162.9]
SDHB	4 (44.4)	3 (33.3)	69 896.4 [38 198.1-160 008.1]
SDHC	1 (9.1)	1 (9.1)	92 692.8 [27 129.6-135 930.6]
SDHD	50 (83.3)	19 (31.7)	12 745.3 [3 667.5-41 605]

Tableau 10 : Présence de plusieurs localisations cervicales en valeur absolue (pourcentage), présence de lésions extra-cervicales en valeur absolue (pourcentage) et volume lésionnel médian en mm³ (intervalle interquartile) pour chaque sous-groupe.

5) Biologie :

Plus d'un tiers (35.7%) des patients présentaient initialement une anomalie biologique dans le dosage des catécholamines et chromogranine A persistante sur plusieurs prélèvements. Presque 10% des patients avaient un taux de chromogranine A au-dessus de la norme en rapport avec une interférence médicamenteuse (IPP principalement). Dix-huit patients de notre étude ont initialement présenté un taux de catécholamines légèrement supérieur à la norme qui était considéré comme non significatif, soit 14% de nos patients. Seize présentaient un taux de catécholamines considéré comme significativement au-dessus de la norme, soit 12.4% de nos patients (tableau11). Pour six patients les anomalies biologiques ont été résolutive après traitement chirurgical de PGG cervical, confirmant un caractère sécrétant, ceci représentait ainsi environ 5% des patients de notre étude. Seuls deux d'entre eux présentaient des symptômes pouvant être en rapport avec cette hypersécrétion (HTA principalement). Pour sept patients, les anomalies biologiques ont été soit corrigées après prise en charge chirurgicale d'une lésion extra-cervicale découverte lors du bilan de PGG, soit non résolutive après prise en charge chirurgicale d'un PGG cervical et ont alors permis de découvrir sur extension du bilan paraclinique une lésion extra-

cervicale de PGG considérée comme responsable de la sécrétion. Ceci représentait donc environ 5% de nos patients. Un seul patient a présenté la persistance d'un taux de NMN supérieur à la normale malgré prise en charge de toutes les lésions (cervicales et extra-cervicales) détectées. A noter qu'un de nos patient, SDHC, présentait une hypersécrétion de dopamine à 0.18 $\mu\text{g/L}$, accompagné de taux de MN et 5MT supérieurs à la norme. Il était porteur d'un PGG unique cervical sans autre localisation. Il existait néanmoins un adénome surrénalien responsable d'un hypercortisolisme. Le taux de dopamine comme celui des MN et 5MT s'était normalisé après chirurgie du PGG.

Pour trois de nos patients, ayant bénéficié d'une prise en charge par surveillance, les taux d'hypersécrétion, considérés significatifs, étaient restés légèrement au-dessus de la norme, sans signe fonctionnel. En cas d'hypersécrétion, les taux moyens de chaque hormone sont donnés dans le tableau 12.

	Hypersécrétion de catécholamines
Patients sporadiques	3 (6.4)
Patients avec mutation	13 (15.9)
SDHA	0
SDHB	2 (20)
SDHC	2 (18.2)
SDHD	9 (15.3)

Tableau 11 : Nombre de patients avec hypersécrétion de catécholamines lors de la découverte de la maladie considérée significative en valeur absolue (pourcentage par rapport au groupe considéré).

Hormones	Taux médian
Normétanéphrine	0.66 [0.415-0.985]
5-méthoxytyramine	0.19 [0.12-1.87]
Chromogranine A	225.5 [150-516.7]

Tableau 12 : Taux médian (intervalle interquartile) retrouvé dans l'étude pour chaque hormone en cas d'hypersécrétion de celle-ci (en $\mu\text{g/L}$ pour NMN et 5MT et en ng/mL pour la Chromogranine A).

6) Bilan d'imagerie :

Dans notre étude 122 patients (94.6%) ont bénéficié d'au moins une Angio-TDM cervicale, 93 (72.1%) d'au moins une IRM cervicale, 70 (54.3%) d'au moins une Imagerie Nucléaire et 80 (62%) d'au moins une TDM TAP (tableau 13).

Les patients présentant une atteinte d'origine génétique ont significativement plus fréquemment bénéficié d'une imagerie nucléaire que les patients présentant une atteinte sporadique ($p=0,043$). Il n'y a pas de différence significative pour les autres types d'examens d'imagerie.

	Angio-TDM cervicale	IRM cervicale	Imagerie nucléaire	TDM TAP
Tous les patients	122 (94.6)	93 (72.1)	70 (54.3)	80 (62)
Patients sporadiques	42 (89.4)	30 (63.8)	20 (42.6)	9 (19.1)
Patients avec mutation	80 (97.6)	63 (76.8)	50 (61)	71 (86.6)

Tableau 13 : Examens d'imagerie réalisés par groupe de patients considéré en valeur absolue (pourcentage).

7) Prise en charge :

Il y a eu dix perdus de vue dans notre étude. Pour l'un des patients du sous-groupe SDHD, une stratégie de surveillance avait été initialement actée. Cependant devant une évolution lésionnelle rapide, une prise en charge chirurgicale a finalement été adoptée par la suite. Pour l'un des patients du groupe SDHB une prise en charge première à la fois par chirurgie et radiothérapie a été actée. Pour les patients présentant plusieurs localisations de PGG cervicaux, nous précisons que la stratégie de prise en charge proposée en RCP était celle adaptée à la lésion principale.

Une prise en charge a été proposée à l'issue d'une RCP pour 120 patients de notre étude. Une indication chirurgicale a été retenue dans 70.8% des cas, une indication de surveillance dans 26.7% des cas et une radiothérapie externe dans 3.3% (tableau 15). Aucun patient n'a été pris en charge par radiothérapie interne vectorisée ou par proton-thérapie première. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative des taux de prise en charge par surveillance, chirurgie ou RTE entre les patients présentant une forme d'origine génétique et les patients présentant une forme sporadique (respectivement $p=0.46$, $p=0.27$ et $p=0.61$).

Le taux de prise en charge chirurgicale par période était de 60% sur la période [2008-2013], 67.6% sur [2013-2018] et 75.9% sur [2018-2023] (figure 6). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative du nombre de prise en charge chirurgicale entre ces trois période ($p = 0.30$).

	Surveillance	Chirurgie	RTE
Sporadiques	13 (31)	27 (64.3)	2 (4.8)
Mutés	19 (24.1)	58 (73.4)	2 (2.5)
SDHA	1 (50)	1 (50)	0
SDHB	0	10 (100)	1(10)
SDHC	0	10 (100)	0
SDHD	18 (32.1)	37 (66.1)	1 (1.8)

Tableau 15 : Nombre de patients par prise en charge initiale actée en RCP pour chaque groupe considéré en valeur absolue (pourcentage).

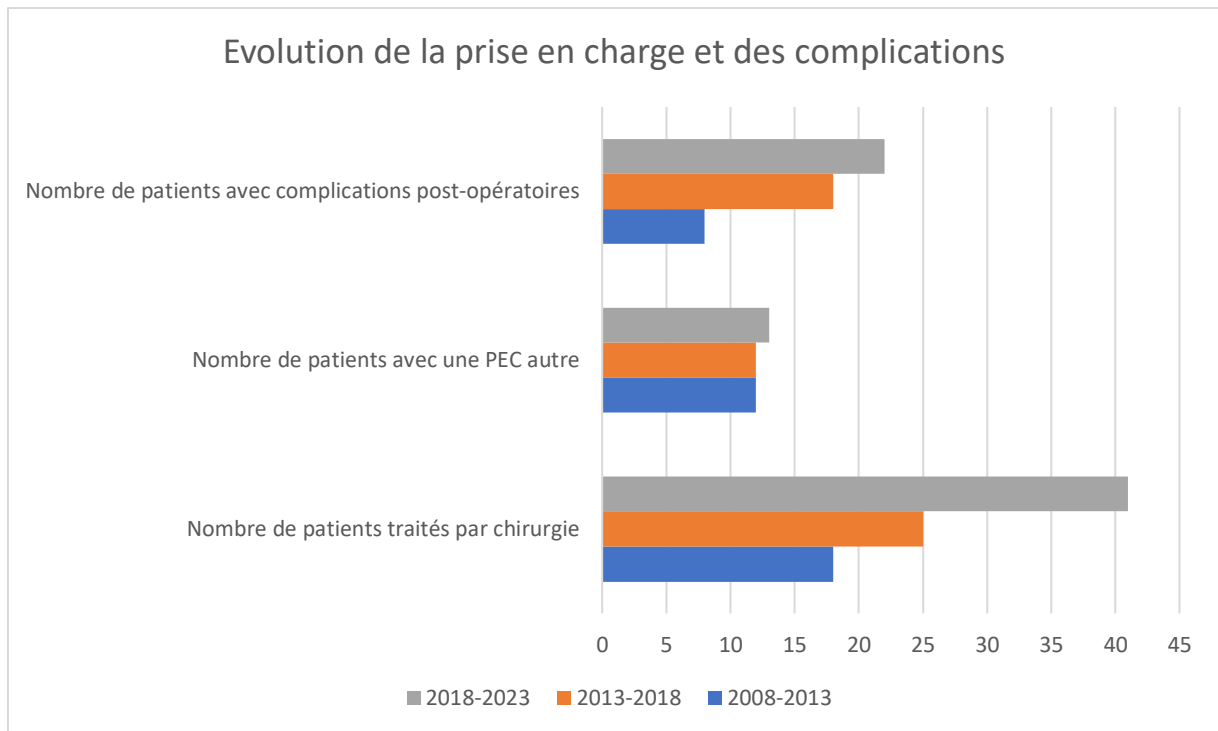


Figure 6 : Evolution du taux de prise en charge chirurgicale sur l'ensemble des patients durant les trois périodes de l'étude.

8) Histologie :

Les données histologiques ont été retrouvées pour soixante-dix-neuf patients. Vingt et un patients (26.6%) présentaient une exérèse incomplète, douze (15.2%) une angio-invasion/nécrose, deux (2.5%) une atteinte ganglionnaire (tableau 16). L'une des atteintes ganglionnaires a été mise en évidence par la réalisation d'une exérèse du tissu lymphatique de l'aire jugulo-carotidienne durant le geste opératoire devant un aspect atypique de la tumeur et du ganglion considéré. Il n'y avait pas d'autre ganglion atteint. La seconde atteinte ganglionnaire était une micrométastase de PGG sur un ganglion prélevé durant l'exérèse de l'environnement tumoral en même temps que cette dernière. Il n'y avait pas d'autre ganglion retrouvé. Un évidement ganglionnaire cervical homolatéral a alors été réalisé lors d'un second temps opératoire après

discussion en RCP. Sur cette deuxième analyse, il n'a pas été mis en évidence d'anomalie histologique.

L'analyse des marqueurs tumoraux a été obtenue pour quarante-huit patients de notre étude (57.1%). La discordance pour la perte d'expression des marqueurs SDH dans notre étude était de 14.6%. Ainsi, pour près d'une lésion sur six le résultat de l'analyse génétique de la tumeur ne correspondait pas à l'analyse génétique générale du patient en ce qui concerne les marqueurs du complexe SDH.

Nous avons en effet constaté un total de sept discordances :

- Six parmi des patients classés sporadiques : cinq d'entre eux présentaient au niveau lésionnel une perte d'expression de SDHB, un d'entre eux présentait une perte d'expression de SDHA et de SDHB.
- Une parmi les patients classés SDHC, présentant un profil lésionnel SDHA positif et SDHB positif.

Ceci représente respectivement 42.9% et 20% des patients de chacun de ces groupes pour lesquels une analyse histologique a été réalisée avec analyse des marqueurs SDH.

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les patients présentant une atteinte d'origine génétique et les patients présentant une atteinte sporadique en ce qui concerne l'angio-invasion/nécrose et le Ki67 (respectivement $p=0.20$ et $p=0.58$).

	Exérèse incomplète	Angio-invasion / Nécrose	Ki67
Sporadiques	5 (18.5)	2 (7.4)	2.5 [1-4]
Génétiques	16 (28.1)	10 (17.5)	2.5 [2-5]
SDHA	1 (100)	0 (0)	-
SDHB	2 (20)	1 (10)	4 [2-5]
SDHC	0	1 (10)	5 [4-5]
SDHD	13 (36.1)	8 (22.2)	2 [2-5]

Tableau 16 : Facteurs de risque histologique par groupe d'intérêt en valeur absolue (pourcentage par rapport au groupe considéré pour les facteurs exérèse incomplète et angio-invasion/nécrose et médiane et intervalle interquartile pour le Ki67).

L'analyse des facteurs descriptifs ne montrait pas de différence significative entre le groupe exérèse complète et le groupe exérèse incomplète, hormis en ce qui concernait le sexe (tableau17). En effet, il y a significativement plus de femmes dans le groupe exérèse incomplète : 71.4% (p=0.04).

	Exérèse incomplète n = 21	Exérèse complète n = 14	p
Âge médian	38 [29 – 54]	39.5 [32.75 – 58]	0.49
Sexe			0.04
- Homme	6 (28.6)	9 (64.3)	
- Femme	15 (71.4)	5 (35.7)	
Volume tumoral médian	31 651.2 [10 550.4-63 951.33]	26 800.94667 [8 423.05-62 297.6]	0.94
Plusieurs localisations cervicales	13 (61.9)	6 (42.9)	0.27
Localisation extra- cervicales	3 (14.3)	2 (14.3)	>0.99
Facteurs de risques histologiques	3 (14.3)	0	0.29
Ki 67 (pourcentage médian)	2 [1-4]	3 [2-5]	0.26
Antécédents :			
- Thyroïde	2 (9.5)		0.51
- Cardiovasculaire	5 (23.8)	2 (14.3)	0.68
- Respiratoire	1 (4.8)	2 (14.3)	0.55
- Tabagisme actif	1 (4.8)	3 (21.4)	0.28
- PPGG*	1 (4.8)	1 (7.1)	>0.99
- Diabète	2 (9.5)	2 (14.3)	>0.99
Sporadiques	5 (23.8)	6 (42.9)	0.48
Mutés	16 (76.2)	8 (57.1)	
Si muté, type de mutation :			
- SDHA	1/16 (6.3)		>0.99
- SDHB	2/16 (12.5)	1/8 (12.5)	>0.99
- SDHC		3/8 (37.5)	0.10
- SDHD	13/16 (81.3)	4/8 (50.0)	0.37
Complication	12 (57.1)	7 (50.0)	0.74

Tableau 17 : Comparaison des facteurs descriptifs entre les patients fonction de la nature complète ou non de l'exérèse. Les données qualitatives sont exprimées en valeur absolue (pourcentage par rapport à la catégorie d'exérèse) et les données quantitatives en médiane [intervalle interquartile].

9) Complications :

Quatre-vingt-quatre patients ont été traités chirurgicalement, ceci représentant un total de quatre-vingt-quatorze procédures. Parmi eux cinquante patients ont présenté au moins une complication (soit un taux de 59.5%). Ceci représentait un nombre total de soixante-douze complications post-opératoires et sept per-opératoires. Parmi les patients sporadiques 57.7% ont présenté au moins une complication et 57.9% chez les patients mutés.

- Complications per-opératoires :

Aucune complication anesthésique n'a été retrouvée sur notre période d'étude. Un évènement hémorragique a été noté. Il s'agissait du patient issu du sous-groupe SDHA ayant bénéficié d'une prise en charge chirurgicale. Six chirurgies (6.4%) ont nécessité un geste vasculaire complexe et/ou lourd. Dans un de ces gestes (1.1%), la chirurgie s'était compliquée d'un AVC en moins de quarante-huit heures (à J1), résolutif sans séquelle tardive.

- Complications post-opératoires :

Vingt-trois complications nerveuses ont été retrouvées chez les patients sporadiques et quarante-quatre chez les patients mutés. Près de la moitié des complications post-opératoires étaient représentées par une atteinte du nerf vague (47.2%) et près du tiers par une atteinte du nerf hypoglosse (29.2%) (tableau 18). Un AVC est survenu pour cinq patients (un patient sporadique et quatre patients mutés), représentant 6.3% de l'ensemble des complications. Deux complications respiratoires (pneumopathies d'inhalation) ont été retrouvées, une chez un patient sporadique et la seconde chez un patient muté (SDHD) ayant conduit au décès. Il n'y avait pas de différence significative entre les patients présentant une complication et ceux n'en présentant pas (tableau 19).

Le taux de complications par période était de 44.4% sur la période [01/01/2008 -31/12/2012], 72% sur [01/01/2013-31/12/2017] et 53.7% sur [01/01/2018-31/07/2023] (Figure 7). Il n'existait pas de différence statistiquement significative du taux de complications post-opératoires entre ces périodes ($p=0.17$).

	Sporadiques	Mutés	SDHA	SDHB	SDHC	SDHD	Pourcentage du nombre total de complications post-opératoires
IX	-	3	-	-	2	1	4.2
X	11	23	1	5	4	13	47.2
XI	1	1	-	-	1	-	2.8
XII	9	12	-	2	3	7	29.2
VII	-	3	-	1	-	2	4.2
Σ	2	2	-	1	-	1	5.6
AVC	1	4	-	1	-	3	6.9
Respiratoire	1	1	-	-	-	1	2.8
Décès	-	1	-	-	-	1	1.4

Tableau 18 : Nombre de complications post-opératoires par groupe de patients en valeur absolue.

	Complications post-opératoires (n=51)	Absence de complication (n=43)	p
Âge médian	39 [32-55]	46 [31-58]	0.58
Sexe			
- Homme	16	19	0.20
- Femme	35	24	
Volume tumoral médian (mm ³)	50 905.7 [20 410-93 046.1]	32 641.3 [12 560-62 967.5]	0.17
Plusieurs localisations cervicales	23	22	0.56
Localisation extra-cervicales	10	9	0.87
Facteurs de risques histologiques	18	9	0.13
Ki 67 (pourcentage médian)	2.75 [1.25-5]	2.25 [2-5]	0.87
Antécédents :			
- Thyroïde	4	4	>0.99
- Cardiovasculaire	14	10	0.64
- Respiratoire	2		0.49
- Tabagisme	5	6	0.53
- PPGG*	4	4	0.75
- Hématologique	1	1	>0.99
- Diabète	5	5	>0.99
Sporadique	15	11	0.68
Muté	36	32	
Si muté, type de mutation :			
- SDHA	1		>0.99
- SDHB	7	3	0.34
- SDHC	5	5	>0.99
- SDHD	23	24	0.32

Tableau 19 : Comparaison des facteurs descriptifs entre les patients présentant une complication post-opératoire et les patients n'en présentant pas. Les données qualitatives sont exprimées en valeur absolue (pourcentage) et les données quantitatives en médiane [intervalle interquartile].

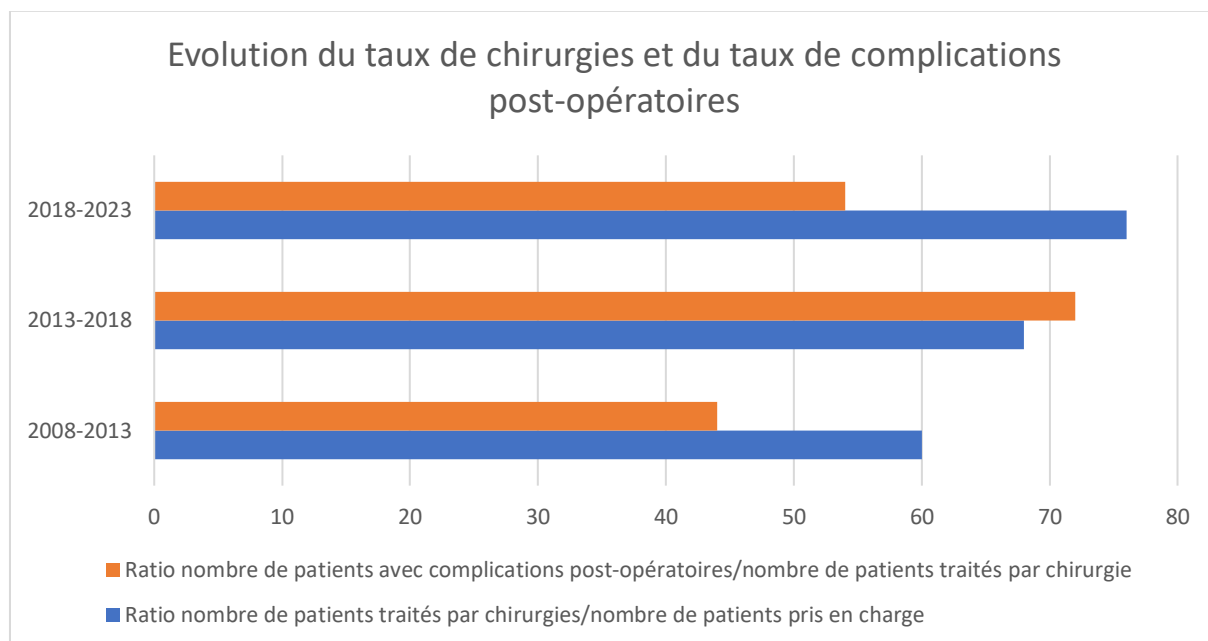


Figure 7 : Evolution du taux de complications post-chirurgicales sur les périodes de l'étude.

10) Récidives :

Le taux de récurrence était de 5.3%. Ceci correspondait à 15.4% des lésions de forme sporadique et 1.5% des lésions d'origine génétique. Un taux significativement plus important de récurrences était retrouvé chez les patients présentant une forme sporadique ($p=0.02$). Un antécédent de pathologie thyroïdienne était plus fréquemment retrouvé dans le groupe des patients ne présentant pas de récurrence. Pour tous les autres facteurs analysés, il n'existait pas de différence significative. La présence de complications post-opératoires n'était pas différente entre les patients présentant une récurrence et les autres (tableau 20).

	Récidive (n=5)	Pas de récidive (n=89)	p
Âge médian	37 [31 – 52]	43 [31.5 – 55]	> 0.99
Sexe			
- Homme	2 (40.0)	33 (37.1)	> 0.99
- Femme	3 (60.0)	56 (62.9)	
Volume tumoral médian (mm ³)	48 632 [12 560 – 90 683.2]	33 653.473 [13 235.1 – 82 778.25]	0.84
Plusieurs localisations cervicales	1 (20.0)	42 (47.7)	0.37
Localisation extra-cervicales	1 (20.0)	17 (19.3)	> 0.99
Facteurs de risques histologiques	2 (40.0)	8 (9.1)	0.09
Ki 67 (pourcentage médian)	5 [2.5 – 10]	2.5 [2 – 5]	0.15
Antécédents :			
- Thyroïde	2 (40.0)	4 (45.5)	0.03
- Cardiovasculaire	1 (20.0)	22 (25.0)	> 0.99
- Respiratoire	1 (20.0)	2 (2.3)	0.15
- Tabagisme actif	1 (20.0)	7 (8.0)	0.37
- PPGG*		8 (9.1)	> 0.99
- Hématologique		4 (45.5)	> 0.99
- Diabète		7 (8.0)	> 0.99
Sporadiques	4 (80.0)	22 (24.7)	0.02
Mutés	1 (20.0)	67 (75.03)	
Si muté, type de mutation :			
- SDHA		1/66 (1.5)	> 0.99
- SDHB		8/66 (12.1)	> 0.99
- SDHC		11/66 (16.7)	> 0.99
- SDHD	1/1 (100.0)	46/66 (69.7)	0.31
Complication	5 (100.0)	45 (51.1)	0.06

Tableau 20 : Comparaison des facteurs descriptifs entre les patients présentant une récurrence et les patients n'en présentant pas. Les données qualitatives sont exprimées en valeur absolue (pourcentage selon présence de récurrence) et les données quantitatives en médiane [intervalle interquartile].

IV- Discussion

Notre étude rétrospective sur une série de paragangliomes de situation cervicale (cent-vingt-neuf patients) n'a pas permis de retrouver de facteur de risque de complications post-opératoires. Nous avons retrouvé un taux élevé de patients présentant une forme d'origine génétique par rapport aux données acquises sur le sujet. Les caractéristiques lésionnelles de nos patients (uni-plurilocularité, PPGG à distance, volume) sont comparables à celles des patients issus d'autres séries publiées. Nous avons mis en évidence un taux important de prise en charge chirurgicale comparativement aux autres modalités de traitement, ainsi qu'un taux important de complications post-opératoires. De plus, nous avons retrouvé un taux faible de réintervention pour poursuite évolutive/récidive.

Population

En premier lieu, les patients atteints d'une forme génétique étaient plus jeunes que les patients atteints de forme sporadique. La présence d'une mutation sur l'un des gènes de susceptibilité aux PGG entraînait une formation lésionnelle plus précoce, pouvant être multifocale et parfois avec une hypersécrétion de catécholamines (10). Ceci expliquait une découverte souvent plus précoce de la pathologie chez ces patients. De plus, un tiers des patients atteints de forme génétique avaient bénéficié d'un dépistage en raison d'une forme familiale connue, expliquant également une découverte précoce (38). Il n'a pas été noté de différence significative de sexe entre les formes sporadiques et génétiques. Williams et al. retrouvait un ratio femme/homme à 2:1 (9). Ce ratio était vérifié dans notre étude pour le groupe des patients sporadiques mais pas pour le groupe des patients atteints de forme génétique. Nous avons constaté que 38% des patients avaient consulté initialement pour bilan de masse

cervicale. Ceci représentait la majorité de nos patients, tout comme le retrouvait Williams et al. (9). Les antécédents de pathologie thyroïdienne, respiratoire, de tabagisme et de diabète étaient plus fréquents dans la population des patients atteints de forme sporadique. Ceci peut être pondéré par deux points. Le premier est que la population des patients avec forme génétique était plus jeune. Ainsi, une pathologie (autre qu'un PPGG) chez ces patients jeunes pouvait ne pas être encore apparente. Elle ne serait diagnostiquée que plusieurs années après. Le second point est que les formes génétiques retrouvées dans notre étude (SDH) ne présentaient pas d'atteinte syndromique plus large que la présence de PPGG. Il serait par exemple inhabituel de constater une atteinte thyroïdienne dans le contexte d'une atteinte SDH, contrairement à une atteinte génétique de type VHL. Il n'est pas retrouvé dans la littérature d'article relevant les antécédents des patients atteints de PPGG (en dehors d'un antécédent de PPGG).

Près de trois quart (73.2%) des patients atteints d'une forme génétique présentaient une localisation multifocale. Le PNDS du 30/09/2021 dirigé par le Pr Laurence LAMAR rapportait un taux de 40% de localisations extra-cervicales chez les patients présentant une forme en rapport avec une mutation du complexe SDH, qui était donc bien supérieur dans notre étude (1). Une proportion des patients (6.4%) présentait une forme sporadique multifocale. Ce faible taux était cohérent dans le contexte d'une forme non génétique (21).

Génétique

Le diagnostic de paragangliome cervical évoqué, le bilan génétique a permis de mettre en évidence une mutation sur l'un des gènes d'intérêt pour quatre-vingt-deux patients. La proportion de patients atteints d'une forme d'origine génétique dans notre étude était plus importante que dans la littérature (15,39). En effet, nous obtenions un

taux de 63.6% de formes d'origine génétique, alors que la littérature retrouve un taux entre 30 et 40% (4).

Il est possible que l'ensemble des patients présentant une forme sporadique ne soit pas arrivé jusqu'à notre centre de référence. Ces patients n'avaient, en général et comme nous le retrouvions dans notre étude, qu'une seule lésion cervicale sans hypersécrétion hormonale. Il est donc possible qu'ils aient été pris en charge en ville avec exérèse ou surveillance d'une masse cervicale. Cependant, l'analyse histologique des pièces d'exérèse est aujourd'hui quasi systématique pour une lésion cervicale, ces patients devraient donc in fine nous être adressés. Il est également possible que ces patients n'aient pas consulté (16,40). En effet, ces masses sporadiques sont la plupart du temps asymptomatiques et d'évolution très lente voire nulle. De ce fait, elles peuvent être aisément négligées pendant de nombreuses années par certains patients.

Une partie de la littérature ne décrit pas uniquement les localisations cervicales (10,41). Tous les sites sont retrouvés ou alors globalement au niveau tête et cou. Proportionnellement le taux de PGG d'origine génétique localisés au niveau des sites jugulaire et tympanique pourrait alors être inférieur, avec une moyenne de 40% habituellement cités dans les séries de PGG cervico-faciaux.

Notre série étant issue d'un recrutement systématique sur analyse génétique celle-ci est exhaustive. Cependant nous ne disposons pas de l'analyse histologique des lésions non chirurgicales puisque la surveillance et la radiothérapie faisaient également partie des possibilités thérapeutiques. Ainsi, il est possible que certaines lésions retenues dans notre travail puissent ne pas être des paragangliomes sans que cela ne soit connu, pouvant expliquer, en partie, une modification du taux de paragangliomes d'origine génétique retrouvé. Notons également qu'aucune forme

génétique autre que celles représentées par les gènes du complexe SDH n'a été retrouvée dans notre série. Les gènes du complexe SDH sont les principaux pour lesquels une atteinte cervicale est connue. Cependant il est également rapporté dans la littérature un taux non négligeable d'atteintes cervicales pour le gène VHL (21,26,37). Il existe donc sur ce point une discordance entre notre étude et la littérature. En effet, nous avons recueilli une série de quatre-vingt-deux cas avec forme génétique, représentant l'une des plus grandes séries de la littérature. Une hypothèse d'origine ethnique pourrait être évoquée pour l'absence d'autres gènes impliqués, mais la population de l'étude s'avère hétérogène. La répartition des formes d'origine génétique pour le groupe SDH concordait avec les résultats précédemment publiés (30).

Biologie

Les dosages ont été réalisés par le centre de référence de biologie médicale de notre région d'étude dans le respect des recommandations et des connaissances sur le sujet (18). La littérature expose des difficultés dans l'exactitude et la reproductibilité de ces dosages sous certaines conditions (42). La sensibilité et la spécificité de ces tests ne sont pas de 100%, comme l'explique Einsenhofer et al. d'où l'intérêt d'un contrôle sur test urinaire si nécessaire et la répétition de ces examens biologiques (43). Lors de la prise en charge, il était observé une proportion notable d'hypersécrétions de catécholamines et de chromogranine A. Ils ne concordent pas avec des signes cliniques francs d'hypersécrétion, excepté dans un cas de notre série. Sept de nos cas présentaient des formes extra-thoraciques et notamment un phéochromocytome avec hypersécrétions résolutive après prise en charge première du phéochromocytome, ce qui est concordant avec les données retrouvées par Zuber et al. (44). Certains patients présentaient également des taux de chromogranine A

supérieurs aux normes en rapport avec des thérapeutiques prescrites pour d'autres problématiques, notamment des IPP. La littérature rapporte des problèmes identiques comme Bouhanick et al. retrouvant un taux élevé de catécholamine lors d'un traitement par Sulfasalazine sans lésion de PGG identifiée lors du bilan ou encore Neary et al. avec la Venlafaxine (45,46).

Imagerie

Le bilan d'imagerie a été mené selon les données de la littérature et les recommandations disponibles (22). Nous pouvons observer que les patients présentant un taux élevé de catécholamines ont bénéficié d'une imagerie fonctionnelle (TepTDM), en parallèle de la description cervicale du PGG par imagerie conformationnelle classique (IRM cervico-faciale ou Angio-TDM). Les patients présentant une forme d'origine génétique ont également bénéficié d'une imagerie conventionnelle à la recherche de lésions extra-cervicales par TAP-TDM et d'une imagerie fonctionnelle en présence d'une lésion observée en TAP-TDM ou en cas de doute. En revanche nous constatons également que près de 70% des patients ont bénéficié pour l'analyse cervicale à la fois d'une angio-TDM et d'une IRM. Les données de la littérature avancent l'intérêt d'une IRM dans le diagnostic des paragangliomes cervicaux. Une TDM devient d'intérêt lors de la proximité avec la base du crâne ou le rachis pour une meilleure définition de l'atteinte et de l'extension osseuse (22,47). Cependant il n'est pas décrit l'intérêt d'une angio-TDM cervicale et d'une IRM cervicale systématiques pour le bilan (1). Dans notre série la TDM cervicale avait fait partie du suivi de nombre de patients. L'IRM est là aussi préférée dans la littérature en raison de son caractère non irradiant. Il existe donc une légère discordance entre les propositions faites dans la littérature sur le sujet et la prise en charge réalisée dans notre centre. Nous pouvons toutefois pondérer cela par le fait que certains patients de

notre recrutement étaient initialement pris en charge pour bilan de masse cervicale sans signe évocateur de PGG. La TDM permet une meilleure approche anatomique en cas de prise en charge chirurgicale d'un patient consultant pour masse cervicale avant que ne soit évoqué le diagnostic final de PGG. L'IRM permet quant à elle d'apporter les arguments radiologiques diagnostiques initiaux et par la suite un suivi selon les recommandations.

Volume lésionnel

Nous retrouvions un volume tumoral médian de 27 129 mm³. Ce volume était plus important chez les patients atteints de forme sporadique (61 318.9 mm³). Le volume est peu précisé dans la littérature. Le point d'intérêt fréquemment cité est le grade de la classification de Shamblin. Ce dernier est reconnu comme critère pronostic. Il est d'intérêt dans la prise en charge chirurgicale et permet de discuter l'intérêt d'une alternative non chirurgicale (radiothérapie exclusive ou surveillance). En effet, il est prédictif du risque vasculaire encouru. Le lien entre volume tumoral et complication nerveuse est variable dans la littérature. Lamblin et al. retrouve un lien entre cette classification et les complications nerveuses post-opératoires immédiates mais pas à distance (48). Hoffmann-Wieker et al. retrouve une association entre le volume lésionnel mesuré et le grade de la classification de Shamblin avec les complications per- et post-opératoires, cependant cette association disparaît en analyse multivariée (49). La construction de cette étude ne permettait pas de mettre en évidence de dimension seuil, comme la nôtre (49). Cependant, cette étude rétrospective se base sur une plus petite série de patients (quarante-sept cas) et nous n'avons pas utilisé les mêmes techniques de mesure du volume lésionnel. Il en est de même dans l'étude de Kim et al. ou celle d'Ivanjko et al.(50,51).

Toutefois, les lésions d'origine génétique étaient moins volumineuses que les lésions sporadiques à leur découverte. Ceci peut s'expliquer par un diagnostic précoce chez les patients avec forme d'origine génétique, soit par dépistage familial, soit du fait d'autres lésions éventuellement symptomatiques et de la réalisation du bilan d'extension. Il est habituellement admis que, pour une même localisation anatomique, une lésion de dimension inférieure présente une possibilité d'exérèse plus aisée. La possibilité de lésions cervicales multiples nécessite une stratégie de prise en charge globale avec un risque le plus faible possible et dépendant du choix du patient informé sur les risques. Schovanek et al. rapporte le volume lésionnel et l'âge au diagnostic comme des facteurs influençant l'évolution des patients présentant un PPGG métastatique sur une population présentant une mutation SDHB (52).

Prise en charge

Une prise en charge par chirurgie a été réalisée pour 70.6% des patients. Ceci est décrit dans la littérature, notamment comme le décrit Makeieff et al. qui rappelait que la chirurgie reste le traitement de référence ou encore Mariani-Constanti et al. (6,53). Le taux de prise en charge chirurgicale a été globalement stable sur l'ensemble de la période d'étude. Plusieurs études soulignent les résultats de la radiothérapie sous ses différentes formes. Gilbo et al. rapporte notamment un taux de contrôle local à cinq ans et dix ans de 99 et 96% pour des cas de PGG de la tête et du cou avec une dose médiane de 45 Gy en 25 fractions (31). Ces éléments sont également rapportés pour des PGG tympaniques et jugulaires comme l'avance Tran Ba Huy et al. ou encore par Van Hulsteijn et al. dans leurs méta-analyses (32,54). La méta-analyse de Guss et al. décrit également un taux de contrôle local 96% à trois ans dans huit études et suggère cette thérapeutique comme option initiale dans des PGG jugulaires (33). La plupart des études sur la radiothérapie sont en lien avec des PGG jugulaires et tympaniques

en raison d'un abord chirurgical généralement plus complexe dans une démarche d'exérèse complète. Kang et al. dans une étude rétrospective monocentrique, rapporte un taux de 97% de contrôle local à cinq ans de 97% sur une série de quarante lésions de PGG de la tête et du cou après proton-thérapie (34). Il ne note pas de complication thérapeutique de haut grade mais un taux de 54% de complications de grade faible à moyen entrant dans le spectre classique des complications post-radiques connues en cancérologies ORL, différant donc des complications inhérentes à la prise en charge chirurgicale des PGG cervicaux. Certaines publications s'intéressent aux thérapies ciblées spécifiques comme le rapporte Satapathy et al. dans une méta-analyse regroupant des articles traitant de PPGG métastatiques ou inopérables (55). Verginelli et al décrit précisément les voies de développement tumorales des PGG et retrouve parmi les voies de signalisation impliquées, notamment dans l'angiogénèse, un intérêt potentiel de l'Imatinib (56). Cette prise en charge pourrait s'avérer d'un intérêt notable pour les patients dont le risque chirurgical, qu'il soit vital ou de complications nerveuses, est considéré comme important. Son intérêt serait également soulevé pour les patients non répondeurs à la radiothérapie ou présentant une récurrence après chirurgie (32).

Complications

Notre étude retrouvait un taux de complications de 59.5%. Il n'a pas été mis en évidence d'élément significativement discriminant sur le taux de complications per- ou post-opératoires. Il existait donc une discordance avec les références citées précédemment quant au volume lésionnel puisque nous ne mettons pas en évidence de différence significative de volume entre les patients présentant ou non une complication(49,51). Nous ne retrouvons pas de différence en ce qui concerne le statut génétique ou l'ensemble des facteurs descriptifs populationnels. Les

complications nerveuses portaient principalement sur la fonction du nerf vague et du nerf hypoglosse. Il n'y avait pas de signe d'atteinte nerveuse initiale pour les patients de notre série. Une quasi-majorité (47.2%) des patients souffraient d'une atteinte du nerf vague en post-opératoire et près d'un tiers (29.2%) d'une atteinte du nerf hypoglosse. Cette atteinte était définitive pour 20.6% des patients avec atteinte du X et 30.4% avec atteinte du XII. Ces taux sont plus importants que ceux rapportés par Sen et al. qui retrouvait un taux de complications nerveuses de 8.8% après chirurgie de PGG cervicaux (57). En revanche Lamblin et al. retrouve des taux comparables (48). Il en est de même de Parker et al. dans une analyse rétrospective de 10 cas de PGG cervicaux opérés dans leur centre avec un taux de complication nerveuses immédiate de 60% (28). Notre étude ne permet pas de retrouver de facteur prédictif de la survenue d'une atteinte nerveuse post-opératoire. Ces atteintes participent à l'altération de la qualité de vie du patient. A ce titre, minimiser leur survenue est un impératif, notamment en contexte de tumeur bénigne.

Les complications vasculaires et générales étaient comparables aux données de la littérature. Cinq patients ont présenté un AVC dans les suites opératoires, soit près de 6% des patients opérés. Le même taux est rapporté par Dorobisz et al. (58). L'auteur insiste sur l'intérêt d'une coopération chirurgicale entre ORL et chirurgien vasculaire, également réalisée dans notre structure. Robertson et al. quant à lui retrouvait dans une méta-analyse regroupant 4 743 tumeurs du corps carotidiens traitées par chirurgie un taux de près de 4% (40).

Une reconstruction vasculaire a été réalisée pour 7% des patients opérés. Moheballi et al. retrouve dans son étude rétrospective un taux comparable d'environ 8% de reconstructions carotidiennes sur une série de soixante-quatorze exérèses (29). Il

rapporte également un taux de résection de la carotide externe de 11%, qui n'a été retrouvé que pour deux patients de notre étude.

Le rôle de l'embolisation pré-opératoire est encore débattu dans la littérature comme facteur diminuant le risque de complications per- ou post-opératoires pour les PGG cervicaux, contrairement aux PGG intracrâniens où les textes s'accordent autour d'une efficacité, et n'a pas fait l'objet d'analyse dans notre étude (59–61).

Histologie

Un nombre non négligeable d'analyses histologiques avaient un compte-rendu non exhaustif. En effet, nous ne retrouvons pas l'analyse des marqueurs génétiques de façon systématique. De plus, le caractère complet ou non de l'exérèse n'était pas systématiquement inscrit. Ceci peut représenter un biais de classement dans notre analyse.

Les analyses anatomopathologiques de notre série retrouvaient un taux de discordance de 14.6% de l'expression des différents marqueurs du complexe SDH. Ceci est comparable avec l'étude de Menara et al.(62) et est particulièrement présent dans le groupe des patients présentant une forme sporadique de la pathologie (42.9% des analyses de ce groupe). Une exérèse considérée comme incomplète était retrouvée dans 56.6% des cas. Une exérèse incomplète étant un facteur de risque de poursuite évolutive (1,63). Cependant, il a été constaté un très faible taux de poursuite évolutive nécessitant une seconde prise en charge thérapeutique (63). Ainsi, il semblerait qu'une exérèse, même incomplète, permette un contrôle local satisfaisant. Notre étude comportait un seul cas ayant présenté un PGG malin. Ceci est inférieur au taux de près de 20% rapporté par Van Hulsteijn et al.(64). Il s'agissait d'un patient de 52 ans lors de sa prise en charge, présentant une mutation du gène SDHD avec lésions multiples cervicales initiales. Il n'y avait pas d'hypersécrétion de

catécholamine. La découverte avait été faite de façon fortuite. La prise en charge initiale a été chirurgicale avec sacrifice du XII homolatéral. L'histologie initiale retrouvait principalement une exérèse incomplète et une conservation de l'expression des marqueurs SDHA et SDHB. Par la suite était apparue une récurrence après cinq années, également traité par chirurgie (65). L'histologie retrouvait alors des signes d'agressivité marqués par des embolies vasculaires ainsi qu'un Ki67 à 15% (le plus haut de notre série) et confirmait la conservation des marqueurs précédents. Une seconde récurrence était cette fois-ci apparue en moins d'une année. Une mise à jour du bilan a été réalisé permettant de retrouver une lésion médiastinale en TDM. Une TEP-TDM aux analogues de la somatostatine dévoilait une fixation de cette dernière lésion, ainsi que plusieurs lésions fixant au niveau rachidien et sacré (27,66). La situation était donc celle d'un PGG cervical avec métastases. Une relecture de l'analyse histologique initiale a été réalisée retrouvant une expression conservée du marqueur SDHA et une expression faible mais présente du marqueur SDHB, compatible avec une mutation du gène SDHD. Le cas de ce patient a été discuté lors d'une RCP de tumeur neuroendocrine puis lors d'une RCP de recours. Le projet thérapeutique était alors celui d'une radiothérapie sur la récurrence cervicale et d'une radiothérapie interne vectorisée (55). Le patient a finalement bénéficié récemment d'une radiothérapie sur les lésions cervicales, pulmonaire ainsi que sur les lésions osseuses les plus à risque.

Récurrences

Un peu plus de 5% (5.4%) des lésions traitées par chirurgies dans notre étude ont présenté une récurrence nécessitant une nouvelle prise en charge interventionnelle. Ceci est faible et concorde avec la littérature (3 à 16%) (67). Il était également plus important en fonction du statut génétique ou non de la maladie. En effet, nous retrouvons un taux de récurrences significativement plus important pour les patients

atteints d'une forme sporadique. Ceci peut être en lien avec le volume de la lésion. Nous avons montré que le volume était plus important pour les lésions d'origine sporadique (48). Ceci est d'autant plus important que les patients souffrant d'une forme sporadique ne présentent généralement qu'une seule lésion de PGG. Ainsi, lorsqu'à l'issue du bilan et de la présentation des risques, le traitement choisi est la chirurgie, la réalisation d'une exérèse complète est d'autant plus importante. Dans ce contexte, étant donné le taux d'exérèse incomplète retrouvé dans notre étude, une stratégie thérapeutique spécifique pour les lésions les plus volumineuses avec éventuellement une complémentarité entre chirurgie et radiothérapie doit pouvoir se discuter, afin d'obtenir une efficacité maximale. Il n'était pas retrouvé comme Cui et al. que le Ki67 et le volume initial de la tumeur étaient des facteurs prédictifs de récurrence (67). Enfin, il semble que la présence d'un antécédent de pathologie thyroïdienne soit retrouvée de façon plus importante dans le groupe des patients avec récurrence. Cette association n'a pas été décrite dans la littérature.

Critique

Nous pouvons noter parmi les points faibles de notre étude son caractère rétrospectif. De ce fait, certaines données s'avèrent manquantes et peuvent ainsi limiter la mise en évidence de certains liens entre certains facteurs descriptifs et les conséquences éventuelles de la prise en charge (défaut de puissance statistique). C'est le cas de certaines données de l'analyse histologique des patients traités par chirurgie. Le caractère monocentrique de cette étude permet d'une part une meilleure comparaison entre les patients puisqu'il a été éliminé un éventuel risque de biais de classement inter-opérateur. Cependant cela limite la représentativité de l'étude. De plus, les PGG étant des tumeurs rares et une série plus large pourrait permettre également de mettre en évidence des facteurs de risques non retrouvés ici.

Néanmoins, nous présentons une série conséquente de patients. Peu de travaux dans la littérature ont un nombre équivalent de patients avec PGG cervicaux. De plus, le recueil exhaustif des données descriptives des patients est également notable. Nous n'avons pas retrouvé d'article répertoriant les antécédents des patients atteints de PGG cervical en dehors d'un antécédent de PPGG. Enfin, il existait un nombre relativement faible de patients perdus de vue. Ces derniers ont été pris en compte dans l'analyse afin d'augmenter la puissance de l'étude. La description de l'évolution temporelle de la prise en charge des patients et des complications permet également une meilleure description du profil thérapeutique de l'équipe de référence de notre centre.

V- Conclusion

Notre étude ne permet pas de mettre en évidence de facteur de risque de complications post-opératoires de patients pris en charge pour un PGG cervical. Nous ne retrouvons pas la corrélation, retrouvée dans la littérature, entre risque de complications et volume tumoral. Nous retrouvons des facteurs descriptifs des PGG cervicaux identiques à la littérature. En revanche, une discordance dans la répartition du taux de patients présentant une mutation a été retrouvée. L'ensemble de ces éléments souligne l'intérêt d'une étude prospective multicentrique. L'apport des données concernant les PGG intracrâniens permettrait également une analyse globale des PGG cervico-faciaux.

Bibliographie

1. Erika C. Phéochromocytomes et paragangliomes.
2. Lenders JWM, Eisenhofer G. Update on Modern Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocrinol Metab (Seoul)*. juin 2017;32(2):152-61.
3. Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, Prejbisz A, Robledo M, Taieb D, et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of pheochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. août 2020;38(8):1443-56.
4. Else T, Greenberg S, Fishbein L. Hereditary Paraganglioma-Pheochromocytoma Syndromes. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., éditeurs. *GeneReviews® Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993*
5. Pacak K, Tella SH. Pheochromocytoma and Paraganglioma 2018
6. Mariani-Costantini R, éditeur. Paraganglioma: A Multidisciplinary Approach.
7. Crona J, Lamarca A, Ghosal S, Welin S, Skogseid B, Pacak K. Genotype–phenotype correlations in pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review and individual patient meta-analysis. *Endocrine-Related Cancer*. 1 mai 2019;26(5):539-50.
8. Eisenhofer G, Peitzsch M. Laboratory Evaluation of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Clinical Chemistry*. 1 déc 2014;60(12):1486-99.
9. Williams MD. Paragangliomas of the Head and Neck: An Overview from Diagnosis to Genetics. *Head Neck Pathol*. 20 mars 2017;11(3):278-87.
10. McCaffrey TV, Meyer FB, Michels VV, Piepgras DG, Marion MS. Familial paragangliomas of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. nov 1994;120(11):1211-6.
11. La Batide-Alanore A, Chatellier G, Plouin PF. Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients. *J Hypertens*. sept 2003;21(9):1703-7.
12. Thosani S, Ayala-Ramirez M, Román-González A, Zhou S, Thosani N, Bisanz A, et al. Constipation: an overlooked, unmanaged symptom of patients with pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. sept 2015;173(3):377-87.
13. Buffet A, Ben Aim L, Leboulleux S, Drui D, Vezzosi D, Libé R, et al. Positive Impact of Genetic Test on the Management and Outcome of Patients With Paraganglioma and/or Pheochromocytoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 avr 2019;104(4):1109-18.
14. Head and Neck Paragangliomas in Von Hippel-Lindau Disease and Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 - PMC 28 sept 2023
15. Majewska A, Budny B, Ziemnicka K, Ruchała M, Wierzbicka M. Head and Neck Paragangliomas—A Genetic Overview. *Int J Mol Sci*. 16 oct 2020;21(20):7669.
16. Amar L, Pacak K, Steichen O, Akker SA, Aylwin SJB, Baudin E, et al. International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic SDHx mutation carriers. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(7):435-44.
17. Toledo RA, Burnichon N, Cascon A, Benn DE, Bayley JP, Welander J, et al. Consensus Statement on next-generation-sequencing-based diagnostic testing of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Nat Rev Endocrinol*. avr 2017;13(4):233-47.
18. Boyle JG, Davidson DF, Perry CG, Connell JMC. Comparison of Diagnostic Accuracy of Urinary Free Metanephrines, Vanillyl Mandelic Acid, and Catecholamines and Plasma Catecholamines for Diagnosis of Pheochromocytoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 déc 2007;92(12):4602-8.
19. Willemsen JJ, Ross HA, Lenders JW, Sweep FC. Stability of Urinary Fractionated

- Metanephrines and Catecholamines during Collection, Shipment, and Storage of Samples. *Clinical Chemistry*. 1 févr 2007;53(2):268-72.
20. Thelen J, Bhatt AA. Multimodality imaging of paragangliomas of the head and neck. *Insights into Imaging*. 4 mars 2019;10(1):29.
 21. Williams MD, Tischler AS. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Paragangliomas. *Head Neck Pathol*. 28 févr 2017;11(1):88-95.
 22. Guichard JP, Fakhry N, Franc J, Herman P, Righini CA, Taieb D. Morphological and functional imaging of neck paragangliomas. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. 1 sept 2017;134(4):243-8.
 23. Lignes directrices de pratique de l'Association européenne de médecine nucléaire/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 pour l'imagerie des radionucléides du phéochromocytome et du paragangliome 27 sept 2023
 24. Kroiss A, Putzer D, Frech A, Decristoforo C, Uprimny C, Gasser RW, et al. A retrospective comparison between 68Ga-DOTA-TOC PET/CT and 18F-DOPA PET/CT in patients with extra-adrenal paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1 déc 2013;40(12):1800-8.
 25. Janssen I, Taieb D, Patronas NJ, Millo CM, Adams K, Nambuba J, et al. [68Ga]-DOTATATE PET/CT in the localization of head and neck paragangliomas compared to other functional imaging modalities and CT/MRI. *J Nucl Med*. févr 2016;57(2):186-91.
 26. Castinetti F, Waguespack SG, Machens A, Uchino S, Hasse-Lazar K, Sanso G, et al. Natural history, treatment, and long-term follow up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international, multicentre, retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. mars 2019;7(3):213-20.
 27. Patel D, Phay JE, Yen TWF, Dickson PV, Wang TS, Garcia R, et al. Update on Pheochromocytoma and Paraganglioma from the SSO Endocrine and Head and Neck Disease Site Working Group, Part 2 of 2: Perioperative Management and Outcomes of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Ann Surg Oncol*. 1 mai 2020;27(5):1338-47.
 28. Parker NP, Jabbour N, Lassig AA, Yueh B, Khariwala SS. Surgical resection of cervical schwannoma and paraganglioma: Speech and swallowing outcomes. *Ear Nose Throat J*. août 2015;94(8):E1-7.
 29. Mohebbi J, Edwards HA, Schwartz SI, Ergul EA, Deschler DG, LaMuraglia GM. Multispecialty surgical management of carotid body tumors in the modern era. *Journal of Vascular Surgery*. 1 juin 2021;73(6):2036-40.
 30. La prise en charge des paragangliomes de la tête et du cou dans : *Endocrine-Related Cancer* Volume 20 Numéro 5 (2013)
 31. Gilbo P, Morris CG, Amdur RJ, Werning JW, Dziegielewski PT, Kirwan J, et al. Radiotherapy for benign head and neck paragangliomas: a 45-year experience. *Cancer*. 1 déc 2014;120(23):3738-43.
 32. Tran Ba Huy P. Radiotherapy for glomus jugulare paraganglioma. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. sept 2014;131(4):223-6.
 33. Guss ZD, Batra S, Limb CJ, Li G, Sughrue ME, Redmond K, et al. Radiosurgery of glomus jugulare tumors: a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 nov 2011;81(4):e497-502.
 34. Kang KH, Lebow ES, Niemierko A, Bussière MR, Dewyer NA, Daly J, et al. Proton therapy for head and neck paragangliomas: A single institutional experience. *Head & Neck*. 2020;42(4):670-7.
 35. Taïeb D, Jha A, Treglia G, Pacak K. Molecular imaging and radionuclide therapy of pheochromocytoma and paraganglioma in the era of genomic characterization of disease subgroups. *Endocr Relat Cancer*. nov 2019;26(11):R627-52.

36. Garcia-Carbonero R, Matute Teresa F, Mercader-Cidoncha E, Mitjavila-Casanovas M, Robledo M, Tena I, et al. Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Clin Transl Oncol.* 2021;23(10):1995-2019.
37. Maher ER, Neumann HP, Richard S. von Hippel–Lindau disease: A clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet.* juin 2011;19(6):617-23.
38. Sandow L, Thawani R, Kim MS, Heinrich MC. Paraganglioma of the Head and Neck: A Review. *Endocr Pract.* févr 2023;29(2):141-7.
39. Darouassi Y, Alaoui M, Mliha Touati M, AL Maghraoui O, En-nouali A, Bouaity B, et al. Carotid Body Tumors: A Case Series and Review of the Literature. *Annals of Vascular Surgery.* 1 août 2017;43:265-71.
40. Robertson V, Poli F, Hobson B, Saratzis A, Ross Naylor A. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Presentation and Surgical Management of Patients With Carotid Body Tumours. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 1 avr 2019;57(4):477-86.
41. Brown JS. Glomus jugulare tumors revisited: A ten-year statistical follow-up of 231 cases. *The Laryngoscope.* 1985;95(3):284-8.
42. Amar L, Eisenhofer G. Diagnosing pheochromocytoma/paraganglioma in a patient presenting with critical illness: biochemistry versus imaging. *Clinical Endocrinology.* 2015;83(3):298-302.
43. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JWM, Keiser HR, et al. Biochemical Diagnosis of Pheochromocytoma: How to Distinguish True- from False-Positive Test Results. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 juin 2003;88(6):2656-66.
44. Zuber S, Wesley R, Prodanov T, Eisenhofer G, Pacak K, Kantorovich V. Clinical utility of chromogranin A in SDHx-related paragangliomas. *European Journal of Clinical Investigation.* 2014;44(4):365-71.
45. Bouhanick B, Fauvel J, Pont F. Biochemical Misdiagnosis of Pheochromocytoma in Patients Treated With Sulfasalazine. *JAMA.* 3 nov 2010;304(17):1898-901.
46. Neary NM, King KS, Pacak K. Drugs and Pheochromocytoma — Don't Be Fooled by Every Elevated Metanephrine. *N Engl J Med.* 9 juin 2011;364(23):2268-70.
47. Sanna M, Jain Y, De Donato G, Rohit, Lauda L, Taibah A. Management of Jugular Paragangliomas: The Gruppo Otologico Experience. *Otology & Neurotology.* sept 2004;25(5):797.
48. Lamblin E, Atallah I, Reyt E, Schmerber S, Magne JL, Righini CA. Neurovascular complications following carotid body paraganglioma resection. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases.* 1 nov 2016;133(5):319-24.
49. Hoffmann-Wieker CM, Rebelo A, Moll M, Ronellenfitsch U, Rengier F, Erhart P, et al. Association of Tumor Volumetry with Postoperative Outcomes for Cervical Paraganglioma. *Diagnostics.* janv 2023;13(4):744.
50. New predictors of complications in carotid body tumor resection - *Journal of Vascular Surgery* S0741-5214(17)
51. Ivanjko F, Konstantiniuk P, Muehlsteiner J, Cohnert T. Effect of distance to the base of skull and tumor size characteristics on cranial nerve injuries in carotid body tumor resections. *Journal of Vascular Surgery.* 1 févr 2023;77(2):523-8.
52. Schovanek J, Martucci V, Wesley R, Fojo T, Del Rivero J, Huynh T, et al. The size of the primary tumor and age at initial diagnosis are independent predictors of the metastatic behavior and survival of patients with SDHB-related pheochromocytoma and paraganglioma: a retrospective cohort study. *BMC Cancer.* 21 juill 2014;14:523.
53. Makeieff M, Thariat J, Reyt E, Righini CA. Treatment of cervical paragangliomas. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases.* 1 déc

2012;129(6):308-14.

54. van Hulsteijn LT, Kaptein AA, Louisse A, Smit JWA, Corssmit EPM. Avoiding and Nonexpressing: Coping Styles of Patients With Paragangliomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 sept 2013;98(9):3608-14.
55. Satapathy S, Mittal BR, Bhansali A. 'Peptide receptor radionuclide therapy in the management of advanced pheochromocytoma and paraganglioma: A systematic review and meta-analysis'. *Clinical Endocrinology*. 2019;91(6):718-27.
56. Verginelli F, Perconti S, Vespa S, Schiavi F, Prasad SC, Lanuti P, et al. Paragangliomas arise through an autonomous vasculo-angio-neurogenic program inhibited by imatinib. *Acta Neuropathol*. 2018;135(5):779-98.
57. Neurological complications in carotid body tumors: A 6-year single-center experience - *Journal of Vascular Surgery* S0741-5214(12)
58. Dorobisz K, Dorobisz T, Temporale H, Zatonski T, Kubacka M, Chabowski M, et al. Diagnostic and Therapeutic Difficulties in Carotid Body Paragangliomas, Based on Clinical Experience and a Review of the Literature. *Adv Clin Exp Med*. 19 déc 2016;25(6):1173-7.
59. Han S, Suh CH, Woo S, Kim YJ, Lee JJ. Performance of 68Ga-DOTA-Conjugated Somatostatin Receptor-Targeting Peptide PET in Detection of Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Systematic Review and Metaanalysis. *Journal of Nuclear Medicine*. 1 mars 2019;60(3):369-76.
60. L'embolisation préopératoire est-elle nécessaire pour la résection du paragangliome carotidien : expérience d'un centre tertiaire - Emine Deniz Gözen, Firat Tevetoğlu, Sinem Kara, Osman Kızılkılıç, Haydar Murat Yener, 2022
61. Valavanis A. Preoperative embolization of the head and neck: indications, patient selection, goals, and precautions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1986;7(5):943-52.
62. Menara M, Oudijk L, Badoual C, Bertherat J, Lepoutre-Lussey C, Amar L, et al. SDHD Immunohistochemistry: A New Tool to Validate SDHx Mutations in Pheochromocytoma/Paraganglioma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 févr 2015;100(2):E287-91.
63. Clinicopathological characteristics of patients with carotid. *journals-lww2022/09090*
64. van Hulsteijn LT, Corssmit EPM, Coremans IEM, Smit JWA, Jansen JC, Dekkers OM. Regression and local control rates after radiotherapy for jugulotympanic paragangliomas: Systematic review and meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology*. 1 févr 2013;106(2):161-8.
65. Mediouni A, Ammari S, Wassef M, Gimenez-Roqueplo AP, Laredo JD, Duet M, et al. Malignant head/neck paragangliomas. Comparative Study. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. juin 2014;131(3):159-66.
66. Jansen JC, van den Berg R, Kuiper A, van der Mey AG, Zwinderman AH, Cornelisse CJ. Estimation of growth rate in patients with head and neck paragangliomas influences the treatment proposal. *Cancer*. 15 juin 2000;88(12):2811-6.
67. Cui Y, Ma X, Gao Y, Chang X, Chen S, Lu L, et al. Local-Regional Recurrence of Pheochromocytoma/Paraganglioma: Characteristics, Risk Factors and Outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 19 oct 2021;12:762548.

AUTEUR : Nom : CHAUCHEAU

Prénom : François

Date de soutenance : 25/10/2023

Titre de la thèse : Facteurs descriptifs et pronostiques de paragangliomes de situation cervicale - Analyse rétrospective d'une série de 129 cas

Thèse - Médecine - Lille - 2023

Cadre de classement : Oto-Rhino-Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale

DES : Oto-Rhino-Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale

Mots-clés : paragangliome, cervical, génétique, sporadique, complication, chirurgie.

Résumé :

Contexte : Les paragangliomes sont des tumeurs neurovasculaires bénignes rares pouvant présenter une origine sporadique ou génétique. Il existe de rares formes malignes produisant des métastases. Les localisations cervicales sont fréquentes. Le traitement principal est représenté par la chirurgie. Les complications ne sont pas rares et sont représentées par des atteintes des nerfs crâniens mais aussi par des complications neurologiques centrales ou vasculaires, voire le décès. Peu de critères pronostiques sont décrits dans la littérature en rapport avec la prise en charge.

Objectif : L'objectif principal de notre étude est de mettre en évidence des facteurs de risque de complications post-opératoires pour une série de patients avec paragangliome cervical. Les objectifs secondaires sont la description épidémiologique de notre population, une analyse des facteurs décisionnels thérapeutiques et une comparaison avec les données de la littérature.

Résultats : Nous observons un nombre de 64% de formes d'origine génétique et chez les patients à forme sporadique des lésions significativement plus volumineuses ($p=0.014$). Nous n'avons pas retrouvé de différence significative du taux de complications entre les patients présentant une forme génétique et les patients avec une forme sporadique. Le taux de récurrence est significativement plus élevé pour les patients présentant un paragangliome d'origine sporadique ($p=0.02$).

Conclusion : Dans notre série, nous ne mettons pas en évidence de façon significative facteurs de risque de complications chirurgicales dans la prise en charge des paragangliomes cervicaux.

Composition du Jury :

Président : Professeur Dominique CHEVALIER

Assesseurs : Professeur Christophe VINCENT, Professeur Geoffrey MORTUAIRE, Docteur Catherine CARDOT-BAUTERS

Directrice de thèse : Docteur Bénédicte RYSMAN