

COMMUNICATION

Statut tensionnel, phénotype sécrétoire et potentiel métastatique chez les patients porteurs de phéochromocytome ou de paragangliome : données génétiques et physio-pathologiques récentes

MOTS-CLÉS : CATÉCHOLAMINES. HYPERTENSION ARTÉRIELLE MALIGNE. PARAGANGLIOME. PHÉOCHROMOCYTOME. RÉCIDIVE

Hypertension, catecholamine hypersecretion and potential for metastasis: recent progress in the pathophysiology and genetics of pheochromocytoma and paraganglioma

KEY-WORDS: CATECHOLAMINES. HYPERTENSION, MALIGNANT. PARAGANGLIOMA. PHEOCHROMOCYTOMA. RECURRENCE

Pierre-François PLOUIN *, Laurence AMAR, Anne-Paule GIMENEZ-ROQUEPLO

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

RÉSUMÉ

Les phéochromocytomes et paragangliomes secrètent des catécholamines en excès, entraînent généralement une hypertension artérielle, et exposent à des complications cardiovasculaires aiguës. Dix à 15 pour cent de ces tumeurs ont une diffusion métastatique. Une maladie génétique autosomique dominante est présente dans plus d'un tiers des cas. Le phénotype sécrétoire et le potentiel malin sont liés à la présence éventuelle de mutations, notamment dans les gènes codant pour les sous-unités de la succinate déshydrogénase. Les progrès récents des études de génomique ont des implications pour le dépistage familial, la surveillance biologique, l'estimation du risque de récurrence, et la stratégie thérapeutique en cas de récurrence maligne.

* AP-HP et Université Paris Descartes ; Unité d'Hypertension artérielle et Service de Génétique, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75908 Paris Cedex 15 ; e-mail : pierre-francois.plouin@egp.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Pierre-François PLOUIN, même adresse
Article reçu le 8 janvier 2015, accepté le 16 février 2015

SUMMARY

Pheochromocytomas and paragangliomas are catecholamine-secreting tumors usually associated with arterial hypertension. They can contribute to acute cardiovascular events. Ten to 15 percent of tumors are metastatic. Autosomal dominant gene alterations are present in more than a third of cases. The secretory phenotype and the risk of malignancy are driven by the presence of gene mutations, specifically in the subunits of succinate dehydrogenase. Recent advances in genomics have clinical implications for family screening, biological follow-up, prediction of the risk of recurrence, and therapeutic options in cases with malignant recurrence.

INTRODUCTION

Les phéochromocytomes (PH) et les paragangliomes (PGL) sont des tumeurs neuroendocrines dérivées du système paraganglionnaire médullosurrénal (PH) ou extrasurrénal (PGL) [1]. Les PH et les PGL thoraciques, abdominaux et pelviens sont dérivés du sympathique et la plupart sécrètent des catécholamines en excès. Cette hypersécrétion induit une hypertension artérielle et parfois des complications cardiovasculaires aiguës. L'hypersécrétion et l'hypertension sont très rares dans le cas des PGL de la tête et du cou qui sont le plus souvent dérivés du parasympathique et ne sont pas traités dans cet article. PH et PGL ont un potentiel métastatique qui justifie leur résection même si la pression artérielle est normale ou facilement contrôlée par le traitement antihypertenseur [1-3]. Les études des dernières années ont montré qu'environ 40 % des PH/PGL surviennent dans le contexte de maladies familiales à transmission autosomique dominante [3, 4].

Cette revue porte sur le potentiel sécrétoire, le statut tensionnel, le risque de complications cardiovasculaires et de malignité. Ces phénotypes sont largement dépendants de la présence ou de l'absence de mutations sur les gènes de prédisposition au PH/PGL.

POTENTIEL SÉCRÉTOIRE, STATUT TENSIONNEL ET COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES

On estime à 5 p.1 000 la prévalence des PH/PGL chez les patients hypertendus et à 90 % la prévalence de l'hypertension chez les patients porteurs de PH/PGL [1]. Cette hypertension est liée à la stimulation par les catécholamines du récepteur alpha-adrénergique vasculaire comme le montre l'efficacité du traitement alpha-bloquant utilisé pour la préparation opératoire [3]. Pour autant il n'y a pas de relation simple entre l'hypersécrétion et la PA, ce qui s'explique par la variabilité de la sécrétion des catécholamines (dopamine, noradrénaline, adrénaline), par la brièveté de leur demi-vie plasmatique, par la variabilité de leur recapture neuronale et extra-neuronale, et par la présence habituelle d'une désensibilisation des récepteurs alpha- et béta-

adrénergiques [5]. Au cours des dernières décades, on a constaté une réduction de la durée connue de l'hypertension, de la concentration plasmatique d'adrénaline et de la taille des tumeurs, témoignant d'un diagnostic plus précoce, tandis que la fréquence d'une découverte fortuite (« incidentalome ») a augmenté [6]. On verra plus loin que la présence de certaines mutations influence le phénotype sécrétoire, c'est-à-dire la dominance d'une hypersécrétion de noradrénaline, d'adrénaline ou de dopamine.

La pression artérielle peut être normale dans l'intervalle des poussées symptomatiques chez les patients ayant une hypertension paroxystique, ou de façon permanente chez les patients où le diagnostic est le résultat d'un dépistage pré-symptomatique dans le contexte d'une prédisposition familiale [1-3]. À l'opposé, une libération massive de catécholamines par la tumeur peut déclencher des épisodes critiques spontanés ou provoqués par un traumatisme, un stress chirurgical ou obstétrical, ou par certains médicaments : les antagonistes du récepteur D2 de la dopamine (métoclopramide, chlorpromazine, droperidol), les bêtabloquants, les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline, de la sérotonine et de la monoamine oxydase, certains peptides (ACTH, glucagon) et les stéroïdes à forte dose [7-9]. Elles comportent souvent une poussée hypertensive sévère mais parfois aussi un état de choc. La cardiomyopathie adrénergique entraîne une sidération brutale du myocarde avec insuffisance cardiaque globale et/ou choc cardiogénique [9]. L'imagerie peut montrer une akinésie avec dilatation ventriculaire (aspect de Takotsubo), les coronaires étant généralement normales. La crise adrénergique peut aussi se manifester par une occlusion, une pancréatite aigüe, une défaillance poly-viscérale ou une acidose lactique. La prise en charge de ces complications aiguës n'est efficace que si le diagnostic de PH/PGL est porté. Elle repose sur la combinaison d'alpha-bloquants et des traitements symptomatiques et sur l'éviction des traitements qui peuvent déclencher une décharge adrénergique. La stabilisation hémodynamique est le préalable de la résection de la tumeur, la chirurgie dans un contexte critique exposant à des complications vitales.

RISQUE DE RÉCIDIVE ET DE MALIGNITÉ

Après la résection d'un PH/PGL, la plupart des patients sont normotendus avec une sécrétion physiologique de catécholamines. Les exceptions sont les cas de résection incomplète, d'omission d'une deuxième tumeur, d'inoculation du péritoine par une rupture capsulaire au cours de la chirurgie, ou de la présence d'une métastase [2,10,11]. Il n'y a pas d'argument histologique pour définir qu'un PH/PGL est malin, sinon la présence d'une adénopathie envahie ou d'une métastase à distance [1-3,6,10-13]. Cette définition distingue les métastases de nouvelles tumeurs, fréquentes dans les maladies familiales. Selon cette définition, 5 % environ des PH/PGL sont malins à la découverte, et 10 % des tumeurs apparemment bénignes à la première intervention développent ultérieurement des récidives métastatiques [2].

La définition de la malignité par la présence de métastases est spécifique mais peu sensible : les tumeurs primitives qui entraînent des années plus tard une diffusion métastatique sont provisoirement classées comme bénignes. Le diagnostic repose sur l'histologie quand la résection est possible, ou sur la combinaison d'une hyper-sécrétion de catécholamines ou de leurs dérivés, couplée à la positivité de l'imagerie fonctionnelle. La malignité peut être reconnue de nombreuses années après la résection de la tumeur primitive et la survie après la première métastase peut être prolongée [12, 13]. Comme indiqué ci-dessous, le risque métastatique et la durée de la survie sont liés au statut mutationnel. Le Tableau 1 (adapté de [13]), montre la fréquence et la distribution de ces mutations parmi les patients ayant un PH/PGL malin, soit d'emblée, soit lors d'une récurrence métastatique.

TABLEAU 1. — Caractéristiques des patients au diagnostic de malignité (adapté de Hescot *et al.*, [13])

	Nombre (%), moyenne ± déviation standard ou médiane [distribution interquartile]
Effectif total	90
Hommes	46 (51)
Âge au diagnostic de métastase	48 ± 15
Site primitif surrénal/extrasurrénal	45/45 (50/50)
Présence d'une hypersécrétion (CGA ou métanéphrines >2N)	77 (85)
Présence d'une hypertension	54 (60)
Délai entre diagnostic de PH/PGL et diagnostic de métastase (mois)	9,6 [0-356]
Données génétiques (connues chez 81 patients)	
Pas de mutation	41 (45)
Diagnostic phénotypique de NF1	3
Mutation de <i>RET</i>	1
<i>VHL</i>	2
<i>SDHB</i>	30 (33)
<i>SDHC</i>	2
<i>SDHD</i>	2

Abréviations : CGA, chromogranine A ; 2N, deux fois la limite supérieure de la normale ; PPGL, phéochromocytome ou paragangliome

GÉNÉTIQUE DES PH/PGL ET PHYSIOPATHOLOGIE

Les études de génotypage des grandes cohortes internationales menées ces 10 dernières années ont montré qu'environ 40 % des PH/PGL surviennent dans le contexte de maladies familiales à transmission autosomique dominante et que de surcroît 20 % environ des tumeurs sporadiques peuvent être le siège de mutations somatiques dans les mêmes gènes de prédisposition [3, 4]. Les gènes dont les mutations constitutionnelles sont les plus fréquentes, en ordre décroissant de fréquence, sont *VHL*, dont les mutations sont responsables de la maladie de von

Hippel Lindau ; *SDHB* qui code la sous-unité B de la succinate déshydrogénase (SDH) ; *SDHD* qui code sa sous-unité D ; *RET*, dont les mutations sont responsables de la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2) ; *NFI*, muté dans la neurofibromatose de type 1 ; *MAX*, *SDHC* et *SDHA* [4,14].

Les phénotypes associés sont schématiquement les suivants : Les mutations de *RET* sont la cause de la NEM2. Les PH sont fréquents, souvent bilatéraux, associés à un cancer médullaire de la thyroïde et parfois à une hyperparathyroïdie. Le phénotype sécrétoire est adrénérergique, comme dans le cas des mutations de *NFI*. Les mutations de *NFI* entraînent la maladie éponyme. Les PH sont rares et associés à des neurofibromes et à des taches café au lait, et à une incidence accrue de tous les types de cancers. Les mutations de *VHL* sont responsables des types 2A, 2B et 2C de la maladie éponyme. Les PH sont précoces, souvent bilatéraux. Ils sont isolés dans le type 2C, associés à des hémangioblastomes dans les types 2A et 2B et à des tumeurs rénales dans le type 2B. Le phénotype sécrétoire est noradrénérergique, comme dans le cas des mutations des sous-unités de la SDH. Les mutations de *SDHB* sont responsables de PH et PGL souvent malins. Les mutations de *SDHD* entraînent des tumeurs multiples thoraco-abdomino-pelviennes et des PGL non sécrétants de la tête et du cou. Enfin des tumeurs paraganglionnaires peuvent être associées à des mutations de *SDHA* (PH et PGL d'apparence sporadique), de *SDHC* et de *SDHAF2* (surtout PGL), de *TMEM127* (PH d'apparence sporadique), ou de *MAX* (PH et PGL).

Ces mutations se divisent en deux profils sécrétoires et oncogéniques [14]. Un premier profil regroupe les mutations de *SDHx* et de *VHL* ; la synthèse et la sécrétion de noradrénaline, convertie en normétanéphrine, est quasi-exclusive ; la tumorigénèse est associée à une pseudo-hypoxie et à une stimulation de l'angiogénèse. L'implication thérapeutique est la possible indication d'un traitement anti-angiogénique, dont l'efficacité et la sécurité sont en cours d'évaluation (First International Randomized Study in Malignant Progressive Pheochromocytoma and Paraganglioma, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01371201). Le deuxième profil inclut les gènes *NFI*, *RET*, *TMEM127* et *MAX* ; le profil hormonal est mixte, avec une synthèse et une sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline, converties en métanéphrine et normétanéphrine ; la tumorigénèse est liée à l'activation de plusieurs kinases.

LA PRATIQUE DU CONSEIL GÉNÉTIQUE

Dans les cas familiaux où le gène muté est déjà connu, il s'agit d'une analyse génétique prédictive qui recherche chez les apparentés la présence ou l'absence de la mutation présente chez le cas index. Dans les autres cas, l'algorithme d'exploration tient compte de la présence éventuelle d'autres tumeurs évoquant une maladie syndromique (recherche en premier lieu de mutations de *RET* ou de *VHL* en cas de cancer médullaire de la thyroïde ou de tumeur rénale associée) ; de la présence

éventuelle de métastases (recherche en premier lieu de mutations de *SDHB*) ; du phénotype sécrétoire (*RET* en cas de sécrétion adrénérgique, *VHL* et *SDHx* en cas de sécrétion noradrénérgique) ; enfin du phénotype immuno-histochimique (recherche de mutations *SDHx* en l'absence d'immuno-réactivité *SDHB* dans la tumeur) [4,14]. A l'heure du séquençage de nouvelle génération, où plusieurs gènes peuvent être testés dans la même procédure, ces indications restent très utiles pour interpréter les nombreux variants générés par la technique [15]. Dans tous les cas, les tests génétiques sont précédés de l'explication détaillée des implications d'un résultat positif ou négatif et d'un consentement écrit. Par exemple la présence de mutations des gènes *SDHx* amène à un complément d'imagerie pour la recherche de PGL asymptomatiques [16]. La surveillance postopératoire à long terme est également inspirée des résultats des tests génétiques, les récives étant plus fréquentes en cas de mutation constitutionnelle [10].

CONCLUSION

Les résultats récents des études de génomique montrent que les PH/PGL sont fréquemment la conséquence d'anomalies génétiques. Leur connaissance a des implications cliniques pour le dépistage familial, la surveillance biologique, l'estimation du risque de récive et la stratégie thérapeutique en cas de récive maligne.

RÉFÉRENCES

- [1] Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005;(366):665-75.
- [2] Amar L, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Januszewicz A, Prejbisz A, Timmers H, et al. Long-term postoperative follow-up in patients with apparently benign pheochromocytoma and paraganglioma. *Horm Metab Res*. 2012;(44):385-9.
- [3] Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;(99):1915-42.
- [4] Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL, Robledo M. An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated genetic syndromes. *Horm Metab Res*. 2012; 44:1-6.
- [5] Bravo E, Fouad-Tarazi F, Rossi G, Imamura M, Lin WW, Madkour MA, et al. A reevaluation of the hemodynamics of pheochromocytoma. *Hypertension*. 1990;(15 Suppl):I128-31.
- [6] Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, Zinzindohoue F, Chatellier G, Plouin PF. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2110-6.
- [7] Eisenhofer G, Rivers G, Rosas AL, Quezado Z, Manger WM, Pacak K. Adverse drug reactions in patients with pheochromocytoma: incidence, prevention and management. *Drug Saf*. 2007;30:1031-62.
- [8] Prejbisz A, Lenders JW, Eisenhofer G, Januszewicz A. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *J Hypertens*. 2011;29:2049-60.

- [9] Giavarini A, Savard S, Sapoval M, Plouin PF, Steichen O. Clinical management of renal artery fibromuscular dysplasia: temporal trends and outcomes. *J Hypertens.* 2014;32:2433-8.
- [10] Plouin PF, Chatellier G, Fofol I, Corvol P. Tumor recurrence and hypertension persistence after successful pheochromocytoma operation. *Hypertension.* 1997;29:1133-9.
- [11] Rafat C, Zinzindohoue F, Hernigou A, Hignette C, Favier J, Tenenbaum F, et al. Peritoneal implantation of pheochromocytoma following tumor capsule rupture during surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:E2681-5.
- [12] Amar L, Baudin E, Burnichon N, Peyrard S, Silvera S, Bertherat S, et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3822-8.
- [13] Hescot S, Leboulleux S, Amar L, Vezzosi D, Borget I, Bournaud-Salinas C, et al. One-year progression-free survival of therapy-naïve patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4006-12.
- [14] Dahia P. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity. *Nature Rev Cancer.* 2014;14:108-19.
- [15] Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP. Paraganglioma and phaeochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11:101-11.
- [16] Gimenez-Roqueplo AP, Caumont-Prim A, Houzard C, Hignette C, Hernigou A, Halimi P, et al. Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHx mutation carriers: a multicenter prospective study from the PGL.EVA investigators. *J Clin Endocrinol Meta.* 2013;98:E162-73.

