



## VEILLE BIBLIOGRAPHIQUE

### L'évolution rapide de la génétique des paragangliomes-phéochromocytomes

- [Buffet A et al. An overview of 20 years of genetic studies in pheochromocytoma and paraganglioma. Best practice and research. Clinical endocrinology and metabolism 2020](#)

#### Commenté par Alexandre Buffet, HEGP (Paris)

Les paragangliomes et phéochromocytomes (PPGL) sont considérés comme les tumeurs avec le plus fort déterminisme génétique. Environ 40 % des PPGL sont génétiquement déterminés, secondaires à une mutation constitutionnelle dans un des vingt gènes de prédisposition connus actuellement.

Une revue de la littérature récente de l'équipe du Pr Anne-Paule Gimenez-Roqueplo a repris l'évolution sur ces vingt dernières années de la connaissance sur la génétique des PPGL (1).

En effet, avant les années 2000, il était communément considéré que les phéochromocytomes suivaient la règle des 10 % : 10 % de forme extra-surrénalienne, 10 % de forme métastatique et 10 % de forme génétique. Ces formes génétiques étaient expliquées par des syndromes bien connus : la maladie de von Hippel-Lindau, la neurofibromatose de type 1 et les néoplasies endocriniennes multiples de type 2.

Les années 2000 ont été marquées par la découverte de l'implication des gènes SDHx (SDHD, SDHB, SDHC et SDHA) dans la prédisposition au PPGL. Ces gènes codent pour les différentes sous unités de la succinate déshydrogénase, une enzyme mitochondriale intervenant dans le cycle de Krebs. Ces gènes SDHx sont les gènes majeurs de prédisposition au PPGL : environ la moitié des mutations identifiées chez les patients le sont dans un de ces quatre gènes. Depuis lors, une vingtaine de gènes de prédisposition ont été découverts ces dernières années. Des corrélations génotypes-phénotypes ont été décrites selon le gène muté.

Au-delà de ces 40 % de formes génétique constitutionnelle, 30 % des patients sont expliqués par une mutation tumorale dans un des gènes de prédisposition au PPGL, portant à 70 % le nombre de patients dont la tumorigenèse est expliquée par la génétique.

En dehors de l'intérêt pour le dépistage familial, l'identification d'une mutation dans un de ces gènes de prédisposition va changer le pronostic des patients ainsi que leur suivi (2), et il est recommandé de proposer à tout patient ayant un PPGL de bénéficier d'une analyse des gènes de prédisposition au PPGL (3, 4). Enfin la meilleure connaissance de ces formes génétiques a permis de mieux comprendre les voies de tumorigenèse des PPGL et ouvre la voie vers des thérapies ciblées dans les formes métastatiques.

- (1) Buffet et al. An overview of 20 years of genetic studies in pheochromocytoma and paraganglioma. Best practice and research. Clinical endocrinology and metabolism 2020.
- (2) Buffet et al. Positive Impact of Genetic Test on the Management and Outcome of Patients With Paraganglioma and/or Pheochromocytoma. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2019.
- (3) Lenders et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2014.
- (4) Lenders 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. Journal of hypertension 2020.