

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2020

N°

THÈSE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies métaboliques

Par

Marine COSSEC née le 22 mai 1992 à Pont-l'Abbé (29)

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2020

Étude rétrospective descriptive monocentrique visant à évaluer l'efficacité et les effets secondaires des différentes modalités thérapeutiques (radiothérapie, chirurgie et surveillance seule) des paragangliomes cervicaux pris en charge au CHU de Nantes entre juillet 2009 et juillet 2019

Président : Monsieur le Professeur Samy HADJADJ

Directrice de thèse : Madame le Docteur Delphine DRUI

Composition du Jury

Président de Jury

Monsieur le Professeur Samy Hadjadj

Endocrinologie

Juges

Monsieur le Professeur Bertrand Cariou

Endocrinologie

-

Monsieur le Professeur Olivier Malard

ORL

-

Monsieur le Docteur François Thillays

Radiothérapie

-

Madame le Docteur Delphine Druï

Endocrinologie

Remerciements

A mon président de Jury et Juge,

Monsieur le Professeur Samy Hadjadj,

Professeur des Universités, Chef de Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition, CHU de Nantes

Vous me faites l'honneur de présider ce jury, veuillez accepter pour cela mes plus sincères remerciements.

A mes Juges,

Monsieur le Professeur Bertrand Cariou,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition, CHU de Nantes

Veillez accepter mes sincères remerciements pour votre participation à ce jury ainsi que pour la bienveillance dont vous faite preuve auprès des internes.

Monsieur le Professeur Olivier Malard,

Professeur des Universités, Chef de Service d'ORL - Chirurgie de la face et du cou, CHU de Nantes

Veillez accepter mes sincères remerciements pour votre participation à ce jury.

Monsieur le Docteur François Thillays,

Radiothérapeute, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain

Veillez accepter tous mes remerciements pour votre implication et vos conseils sur ce sujet passionnant.

Madame le Docteur Delphine Druï,

Praticien Hospitalier Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition, CHU de Nantes

Delphine, je suis honorée d'avoir pu réaliser ce travail avec toi. Je te remercie pour ton aide, ton soutien, ta disponibilité et ton implication. Apprendre à tes côtés durant mon internat a été une chance.

Au Docteur Lucy Chaillous,

Je vous remercie pour votre accompagnement et votre enseignement durant mon internat. Votre gentillesse et votre bienveillance envers les internes sont des qualités appréciées par chacun d'entre nous.

Au Docteur Maëlle Le Bras,

Maëlle, merci pour ta présence et ta disponibilité. Tes conseils avisés m'ont été précieux.

Au Docteur Pascale Mahot,

Pascale, je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu m'as apporté. Apprendre à tes côtés a été un plaisir et une chance, merci pour ton écoute, ta gentillesse et ta confiance. Tes conseils me suivront toujours.

Au Professeur David Jacobi,

Je vous remercie pour votre encadrement, votre disponibilité et vos conseils. Votre appui dans nos projets universitaires est un réel atout.

Aux Docteurs Ester Landau, Eva Cordoliani et Elias Barrak,

Merci d'avoir été là dans mes premiers pas d'interne, je garde en mémoire de bons souvenirs partagés.

A l'ensemble du personnel du service d'Endocrinologie du CHU de Nantes,

Au Docteur Marine Ollivier,

Marine, merci d'être là. Je sais que je peux toujours compter sur toi. Tes conseils, qu'ils soient professionnels ou personnels, me sont précieux. Notre amitié fait partie des choses que je ne veux jamais voir changer.

Au Docteur Hélène Leclerc,

Hélène, notre semestre ensemble à La Roche-sur-Yon nous a encore plus rapproché, passer du temps avec toi au quotidien à l'hôpital comme en dehors est toujours un réel plaisir. Tu es devenue une véritable amie.

Au Docteur Alexandre Lugat,

Alexandre, j'admire autant tes compétences médicales que tes qualités humaines, je garde en tête beaucoup de bons moments partagés. Merci infiniment pour ton aide et ta participation à ce travail.

A l'ensemble de mes co-internes et aux internes d'Endocrinologie nantais,

Émeline, Clarisse, Clémence. B, Alice, Rodolphe, Fanny, Agathe, Pierre, Claire, Thibault, Caroline, Quentin, Perrine, Clémence. P, Charlotte, David, Lucille, Aurélien, Monica, Chloé, Noémie.

Au Docteur Charlotte Donou,

Charlotte, nos moments en stage pendant l'externat ainsi qu'en dehors de l'hôpital font partie de mes meilleurs souvenirs. Je peux toujours compter sur toi. Tu es une véritable amie.

A Gabrielle,

Malgré la distance, nous avons su garder préserver notre amitié. Personne ne me connaît aussi bien que toi.

A Salomé,

Salomé, je suis chanceuse de t'avoir comme amie depuis de nombreuses années. J'admire la femme que tu es devenue. Tu sais à quel point tu es importante pour moi.

A Thomas,

Merci pour ton soutien, ton écoute et tes conseils depuis de nombreuses années.

A Maxence, Matthieu et Laurent,

Vous êtes de vrais amis, c'est toujours un plaisir de se retrouver.

A Roxanne,

Merci pour ton écoute et ton soutien sans faille.

A mes parents, à Tristan,

Ce doctorat est avant tout le vôtre. Rien n'aurait été possible sans votre amour et votre soutien inconditionnel. Vous avez toujours cru en moi. La fierté dans vos yeux a été ma plus grande motivation. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A mes grands-parents, mes oncles, mes tantes, mes cousins, mes cousines,

A Guillaume,

Table des matières

I. INTRODUCTION	12
1. OBJECTIFS.....	15
2. PATIENTS	16
3. DONNEES COLLECTEES	16
4. ANALYSES STATISTIQUES	16
III. RESULTATS	17
1. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS	17
2. GENETIQUE	19
3. CARACTERISTIQUES DES PARAGANGLIOMES.....	20
4. IMAGERIE.....	24
5. TRAITEMENT.....	25
a. <i>Radiothérapie</i>	26
b. <i>Chirurgie</i>	28
6. ÉVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE SELON LA RCP	29
IV. DISCUSSION	31
V. CONCLUSION	35
VI. BIBLIOGRAPHIE	36

Table des figures et tableaux

<i>FIGURE 1 : AGE AU DIAGNOSTIC DU 1^{ER} PARAGANGLIOME.....</i>	<i>18</i>
<i>FIGURE 2 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE.....</i>	<i>18</i>
<i>FIGURE 3 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LA GENETIQUE</i>	<i>19</i>
<i>FIGURE 4 : REPARTITION DES PARAGANGLIOMES SELON LE MODE DE DECOUVERTE</i>	<i>20</i>
<i>FIGURE 5 : REPARTITION DU MODE DE DECOUVERTE SELON LA TAILLE AU DIAGNOSTIC</i>	<i>21</i>
<i>FIGURE 6 : REPARTITION DES PARAGANGLIOMES SELON LEUR LOCALISATION</i>	<i>21</i>
<i>FIGURE 7 : SYMPTOMES PRESENTS AU DIAGNOSTIC</i>	<i>22</i>
<i>FIGURE 8 : SYMPTOMES PRESENTS AU DIAGNOSTIC SELON LA LOCALISATION.....</i>	<i>23</i>
<i>FIGURE 9 : NOMBRE DE SYMPTOMES SELON LA LOCALISATION.....</i>	<i>23</i>
<i>FIGURE 10 : REPARTITION DES EXAMENS DE MEDECINE NUCLEAIRE</i>	<i>24</i>
<i>FIGURE 11 : REPARTITION DES DIFFERENTES MODALITES THERAPEUTIQUES.....</i>	<i>25</i>
<i>FIGURE 12 : TRAITEMENT CHOISI SELON LA LOCALISATION</i>	<i>25</i>
<i>TABLEAU 1 : MODALITES DE PRISE EN CHARGE SELON LE MODE DE DECOUVERTE.....</i>	<i>26</i>
<i>FIGURE 14 : EVOLUTION SELON LA PRISE EN CHARGE</i>	<i>29</i>
<i>FIGURE 15 : EVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE SELON LA RCP.....</i>	<i>30</i>

I. Introduction

Les paragangliomes cervicaux sont des tumeurs neuroendocrines rares. Ces tumeurs proviennent des paraganglions parasymphatiques de la tête et du cou, dérivés du neurectoderme embryologique (1). Sur le plan histologique, on observe typiquement un modèle de croissance imbriqué (zellenballen) avec une vascularisation importante. Les cellules sont de taille variable et présentent souvent un cytoplasme clair avec des zones hyperchromatiques et hypochromatiques (2). L'incidence est estimée à 1-30/100 000 par an ; les paragangliomes représentent environ 3 % de l'ensemble des tumeurs de la tête et du cou. Près de vingt localisations ont été décrites pour les paragangliomes cervicaux ; les régions carotidiennes, vagues et tympano-jugulaires sont les localisations les plus courantes (3). Le glomus carotidien est situé dans la bifurcation carotidienne. Les paragangliomes tympano-jugulaires sont répartis en majorité dans la fosse jugulaire. Les paragangliomes vagues se distinguent des autres car ils ne forment pas de tumeurs circonscrites (4). Ces tumeurs peuvent survenir à tout âge, même si pour une majorité des patients, le diagnostic est posé entre la quatrième et la septième décennie de leur vie (5). La majorité des paragangliomes cervicaux sont sporadiques et touchent principalement les femmes (6). Bien que majoritairement bénignes et de croissance lente (1 à 3 mm/an) (7), elles peuvent être très invasives et envahir les vaisseaux, les os et les tissus mous adjacents.

Environ 40% des paragangliomes sont dus à des mutations germinales spécifiques et sont héréditaires, même si l'expression clinique peut varier et la pénétrance peut être incomplète (8). La recherche d'une prédisposition génétique, en particulier par mutation d'un gène SDHx (succinate déshydrogénase) doit être systématiquement proposée car le résultat peut modifier la prise en charge du patient (choix et rythme des examens de surveillance, choix thérapeutiques) et de la famille (conseil génétique). La présence d'une mutation sur le gène SDHD prédispose aux formes multiples cervicales et thoraco-abdomino-pelviennes (9). Les mutations SDHD sont soumises à empreinte génomique maternelle, la pénétrance atteint 86% quand la transmission est paternelle alors que les cas d'expression de la maladie sont rarissimes en cas de transmission maternelle (5). La présence d'une mutation sur le gène SDHB semble favoriser le développement de formes malignes (10), ces patients nécessitent donc une surveillance plus étroite. La mutation SDHC est retrouvée chez 4% des patients présentant un paragangliome cervical. La présentation classique est un paragangliome unique

de la tête et du cou (11). La présence d'une prédisposition génétique induit une surveillance à vie. Des mutations VHL (von Hippel-Lindau) peuvent également être rapportées (12).

Peu de paragangliomes cervicaux (<10%), qu'ils soient sporadiques ou liés à une mutation génétique, ont une fonction sécrétoire (13). En conséquence, ils se présentent fréquemment sous la forme de masse cervicale asymptomatique ou encore de manière fortuite. Ils peuvent être diagnostiqués sur des symptômes en lien avec le syndrome tumoral par compression des nerfs crâniens adjacents, sous la forme d'acouphènes pulsatiles, d'hypoacousie, de vertiges, de dysphagie ou encore de dysphonie (14).

L'angiMR (angiographie par résonance magnétique) est l'examen d'imagerie de choix pour le diagnostic de paragangliome. Il se présente typiquement comme une masse lobulée bien limitée iso-intense en séquence T1, hyper-intense en T2 avec un aspect ponctué, lié à la présence de vaisseaux intra-tumoraux, appelé « flow voids ». Le paragangliome se rehausse rapidement après injection de Gadolinium, prenant l'aspect d'image additionnelle le long de la carotide jusqu'au foramen ovale (15). Le TDM-TAP (scanner thoraco-abdomino-pelvien) et les examens TEP (tomographie par émission de positons), aux analogues de la somatostatine marqués au gallium et/ou au fluorodésoxyglucose et/ou à la F-DOPA, sont utiles lors du bilan d'extension (16).

Dans les dernières années, la prise en charge de ces tumeurs s'est transformée. L'évolution s'est faite d'une chirurgie exhaustive à haut risque hémorragique et de séquelles neurologiques vers une chirurgie plus fonctionnelle, facilitée par le développement de l'embolisation préopératoire (17). Cependant, il persiste des risques chirurgicaux non négligeables en lien avec la localisation et les caractéristiques de ces tumeurs. C'est ainsi que la radiothérapie a été progressivement proposée pour les paragangliomes à haut risque de séquelle chirurgicale. Le recours aux techniques de radiothérapie de haute précision est justifié en raison de la topographie du volume cible et du pronostic tumoral. Les niveaux de dose prescrits sont de l'ordre de 45 à 50,4 Gy en fractionnement de 1,8 à 2 Gy chacune (18). L'utilisation du scanner et de l'IRM est indispensable au contournage des volumes cibles. Les marges tridimensionnelles utilisées afin de définir le PTV (Planning Target Volume) dépendent de la technique de radiothérapie mais n'excèdent pas 5 mm (19). Dans le cadre de la RCMI (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité), grâce à une délimitation tumorale précise, l'irradiation est modulée en temps et en dose : forte sur la tumeur (autour de 2 Gy par séance), moindre sur les marges (autour de 1,6 Gy par séance) et

théoriquement faible sur les tissus sains (20). La radiothérapie stéréotaxique délivre, quant à elle, un rayonnement en utilisant des mini-faisceaux convergeant sur la cible tumorale. Cette dose est administrée en une session unique (20). Les paragangliomes de la tête et du cou présentent une croissance lente (1 à 3 mm par an), avec un temps moyen de doublement de la tumeur de 4,2 à 5,5 ans (21). Par conséquent, si la présentation clinique ne nécessite pas un traitement immédiat, la stratégie initiale peut être une surveillance active (22).

La décision thérapeutique doit être multidisciplinaire. A Nantes, nous étudions les dossiers en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) de manière trimestrielle. La réflexion collaborative doit évaluer la place respective de la surveillance active, de la chirurgie et/ou de la radiothérapie pour chaque patient. Étant donné cela, nous avons cherché à décrire l'efficacité et les effets secondaires des différentes modalités thérapeutiques (chirurgie, radiothérapie et surveillance active) des paragangliomes cervicaux pris en charge au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes entre le 01/07/2009 et le 01/07/2019.

II. Patients et méthode

1. Objectifs

Il s'agit d'une étude monocentrique, épidémiologique, rétrospective, menée au CHU de Nantes. Les données étaient collectées à partir des observations et courriers des praticiens sur les logiciels Clinicom et Millennium, ainsi qu'à partir des dossiers papiers.

L'objectif principal de cette étude est de décrire l'efficacité des traitements des paragangliomes cervicaux pris en charge au CHU de Nantes entre le 01/07/2009 et le 01/07/2019. Le critère principal de jugement est l'efficacité thérapeutique évaluée par l'imagerie à 1 an :

- Stabilité ou diminution pour la radiothérapie
- Disparition pour la chirurgie

Les objectifs secondaires sont :

- Décrire les caractéristiques des patients inclus et leur pathologie ;
- Comparer la population traitée par chirurgie versus la population traitée par radiothérapie versus les patients en surveillance active ;
- Comparer la population en fonction du profil génétique des patients : génétique+ versus génétique-, génétique SDHx+ versus SDHx- versus génétique-, génétique SDHB+ versus génétique SDHB- versus génétique- ;
- Décrire les effets secondaires, dont les séquelles, des traitements en précisant les complications aiguës (< 3 mois) et tardives (> 3 mois) ;
- Décrire la répartition des traitements chirurgie versus radiothérapie versus surveillance active en fonction de la date d'existence de la RCP Paragangliome (04/06/2016) ;
- Décrire l'efficacité diagnostique des différentes TEP (¹⁸F-FDG, ¹⁸F-DOPA, ⁶⁸Ga-DOTATOC) versus l'IRM (gold-standard) en fonction des caractéristiques des patients, du paragangliome, dont le profil génétique ;
- Mise en évidence de localisations extra tumorales avec l'IRM, le TDM TAP et les TEP.

2. Patients

Les patients éligibles à l'inclusion étaient toutes les personnes ayant présenté un ou plusieurs paragangliomes cervicaux entre le 01/07/2009 et le 01/07/2019, traités par chirurgie et/ou radiothérapie ou sous surveillance simple.

3. Données collectées

Le comité local d'éthique (Groupe Nantais d'Éthique dans le Domaine de la Santé : GNEDS) a approuvé le recueil ainsi que l'exploitation de ces données.

A partir des comptes rendus de consultations, nous avons recueilli : la date du diagnostic, la date de la première consultation en endocrinologie, la date du passage en RCP, l'âge au diagnostic, le sexe, les symptômes initiaux, le mode de découverte (incidentale, dépistage ou symptômes), le caractère sécrétant ou non de la tumeur, la présence d'une mutation génétique, la date et les modalités thérapeutiques, les complications aiguës et tardives des traitements, la description anatomopathologique de la pièce opératoire lors d'un traitement par chirurgie, la date du dernier suivi et des derniers examens morphologiques, la présence de résidu ou d'une récurrence tumorale.

A partir des comptes rendus de radiologie, nous avons recueilli la localisation de la tumeur et sa taille (avant et à 1 an du traitement), la présence d'éventuelles autres localisations ou de métastases, la fixation aux examens TEP avant et après traitement (SUVmax et SUVpeak).

A partir des comptes rendus anatomopathologiques nous avons recueilli les caractéristiques tumorales : la qualité de la résection, la nécrose, le nombre de mitoses, le Ki67, la taille, la présence d'embolies et le caractère limité ou infiltrant.

4. Analyses statistiques

L'analyse des données a été réalisée à l'aide des logiciels SPSS version 19.0 et Microsoft Excel 2011 pour Windows sous Mac. L'unité statistique retenue était le paragangliome ou le patient. Une analyse descriptive des paragangliomes cervicaux et des patients inclus a été réalisée. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne (\pm écart-type) pour les variables quantitatives ou de pourcentage pour les variables qualitatives. Nous avons utilisé les tests statistiques du Chi-2 et exact de Fisher.

III. Résultats

1. Caractéristiques des patients

Les données de 61 patients ayant eu au moins un paragangliome cervical pris en charge au CHU de Nantes entre juillet 2009 et juillet 2019 ont pu être recueillies de manière exhaustive pour un total de 70 paragangliomes. L'âge moyen au diagnostic était de 52 ans (19 à 93 ans) (figure 1). Parmi les 61 patients, 44 étaient des femmes (72%) et 17 des hommes (28%) (figure 2). Cinquante-quatre patients (89%) ont eu un seul paragangliome et 7 patients (11%) ont présenté plus d'un paragangliome : 5 patients en ont eu 2 et 2 en ont eu 3, 6/7 patients étaient des femmes : 5/5 pour 2 paragangliomes et 1/2 pour 3 paragangliomes.

Sur les 61 patients inclus, 54 étaient des propositus (89%) et 7 des apparentés (11%), c'est-à-dire des patients pour qui le paragangliome a été découvert sur un bilan pré-lésionnel dans le cadre d'une prédisposition génétique au phéochromocytome/paragangliome.

Sept patients (12%) avaient une sécrétion pathologique :

- 4/7 de chromogranine A (au maximum à 2 fois la normale) : 2 avec un traitement interférent de type IPP (inhibiteurs de la pompe à protons), 1 avec persistance d'un dosage pathologique malgré l'exérèse complète du paragangliome et 1 perdu de vue
- 2/7 de dérivés méthoxylés (au maximum à 1,3 fois la normale) : 1 avec paragangliomes cervicaux multiples surveillés activement, 1 avec une 2^{ème} localisation thoracique
- 1/7 de chromogranine A et dérivés méthoxylés : 1 avec paragangliome cardiaque associé.
- 3/7 avaient une seconde localisation : 2 thoracique et 1 cervicale. 4/7 n'avaient pas d'autre paragangliome ou d'atteinte à distance.

Le suivi médian était de 55.6 mois (1.9-1369). Sept patients (11%) ont été perdus de vue. Parmi les 55 patients suivis au terme de l'étude, 37 (67%) étaient vivants avec maladie et 18 patients étaient vivants sans maladie (33%, uniquement des patients opérés). Aucun patient n'est décédé durant la période analysée.

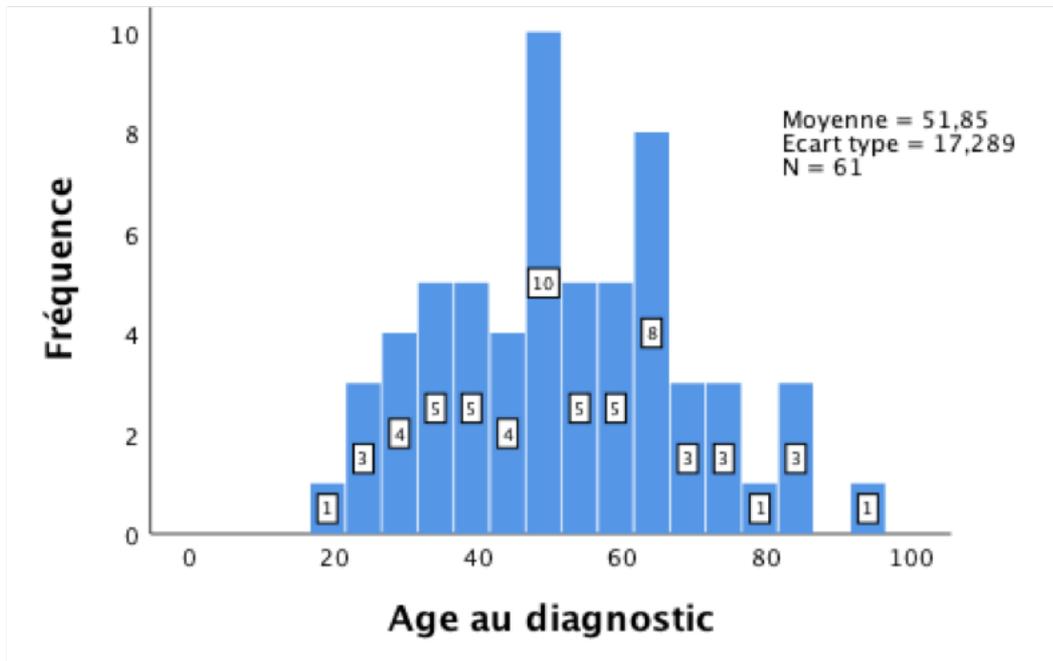


FIGURE 1 : AGE AU DIAGNOSTIC DU 1ER PARAGANGLIOME

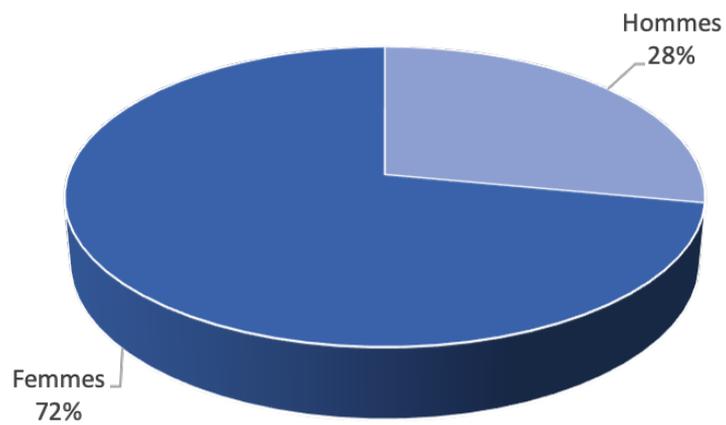


FIGURE 2 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE

2. Génétique

Cinquante-cinq patients (90%) ont eu un dépistage génétique. Pour 6 patients, la génétique n'a pas été réalisée (10%), il s'agit :

- D'une femme de 82 ans, dans l'incapacité d'exprimer un consentement éclairé, présentant un paragangliome tympanique isolé et n'ayant pas de descendance ;
- D'une femme de 86 ans, présentant un paragangliome tympano-jugulaire surveillé et suivi uniquement en ORL (oto-rhino-laryngologie), dont le dossier n'a pas été discuté en RCP ;
- D'un homme de 76 ans présentant un paragangliome carotidien diagnostiqué en 2010 et surveillé, perdu de vue, dont le dossier n'a pas été discuté en RCP ;
- De 3 femmes (32, 55 et 62 ans) opérées de paragangliomes tympaniques et carotidiens isolés entre 2010 et 2015, perdues de vue, dont les dossiers n'ont pas été discutés en RCP.

Parmi les 55 patients testés génétiquement, 30 patients (54%) présentaient une anomalie génétique prédisposante. Parmi les patients mutés, 13 patients (43%) présentaient une mutation SDHB, 10 (33%) une mutation SDHD, 6 (20%) une mutation SDHC et 1 (3%) une mutation SDHA (figure 3). Un patient présentait un pseudo-VHL sporadique (mosaïque ?). Parmi les 7 patients ayant présenté plus d'un paragangliome, 5 étaient mutés SDHD (3 avec 2 paragangliomes et 2 avec 3 paragangliomes) et 2 étaient mutés SDHB (les 2 ont eu 2 paragangliomes). La moyenne d'âge des patients mutés était de 44 ans (âge minimum de 19 ans et maximum de 93 ans), alors que la moyenne des patients non mutés était de 58 ans (âge minimum de 32 ans et maximum de 78 ans).

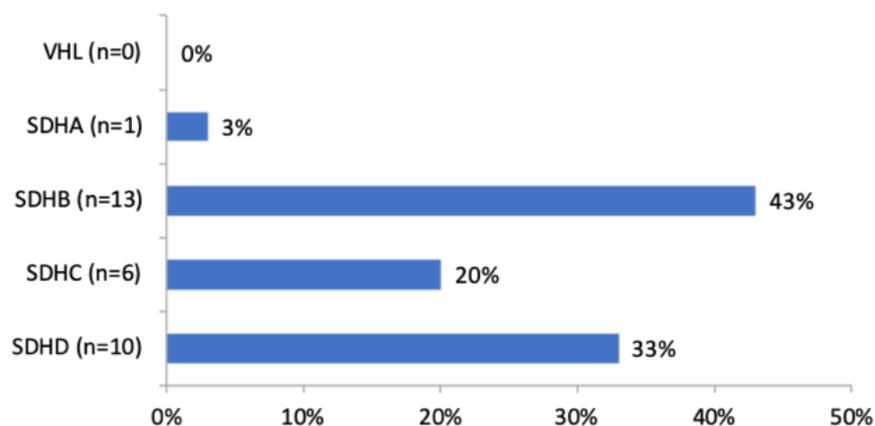


FIGURE 3 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LA GENETIQUE

3. Caractéristiques des paragangliomes

Quarante-deux paragangliomes (60%) ont été découverts sur une symptomatologie évocatrice, 17 (24%) ont été découverts dans le cadre d'un dépistage sur prédisposition génétique et 11 (16%) ont été découverts de manière fortuite (figure 4).

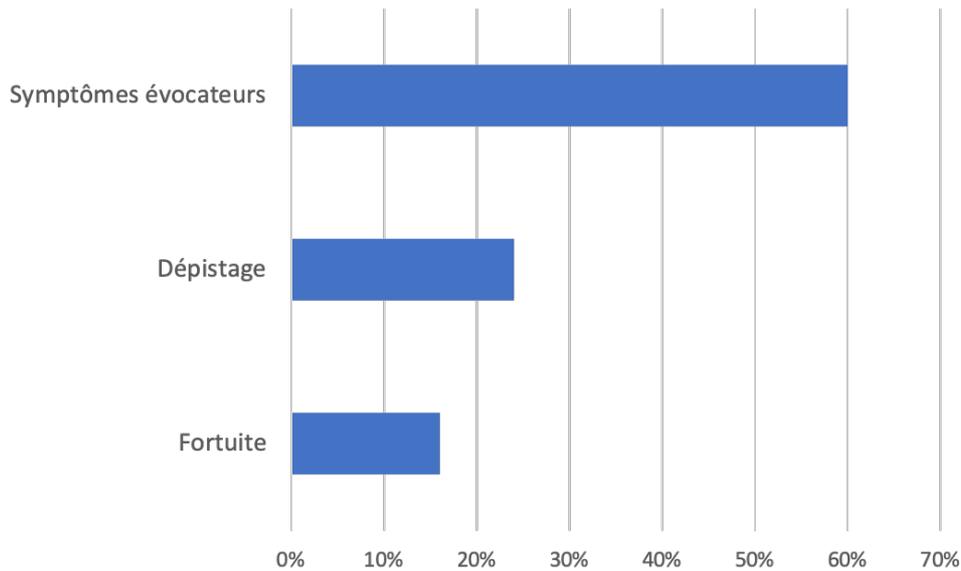


FIGURE 4 : REPARTITION DES PARAGANGLIOMES SELON LE MODE DE DECOUVERTE

En ce qui concerne la taille au diagnostic selon le mode de découverte (figure 5) :

- Pour les découvertes fortuites : 5 paragangliomes (50%) mesuraient moins de 2 cm, 4 (40%) mesuraient entre 2 et 3 cm et 1 (10%) mesurait plus de 3 cm, pour 1 paragangliome les données étaient manquantes.
- Pour les dépistés : une majorité, soit 12 paragangliomes (75%), mesurait moins de 2 cm, 2 (12,5%) mesuraient entre 2 et 3 cm et 2 (12,5%) mesuraient plus de 3 cm, pour 1 paragangliome les données étaient manquantes.
- Pour les symptomatiques : 9 paragangliomes (28%) mesuraient moins de 2 cm, 8 (25%) mesuraient entre 2 et 3 cm, 15 (47%) mesuraient plus de 3 cm, pour 10 les données étaient manquantes.
- Si on associe les découvertes dans le cadre d'un dépistage familial et les découvertes fortuites, 17 paragangliomes (65%) mesuraient moins de 2 cm, 6 paragangliomes (23%) mesuraient entre 2 et 3 cm, 3 paragangliomes (12%) mesuraient plus de 3 cm, pour 2 paragangliomes les données étaient manquantes.

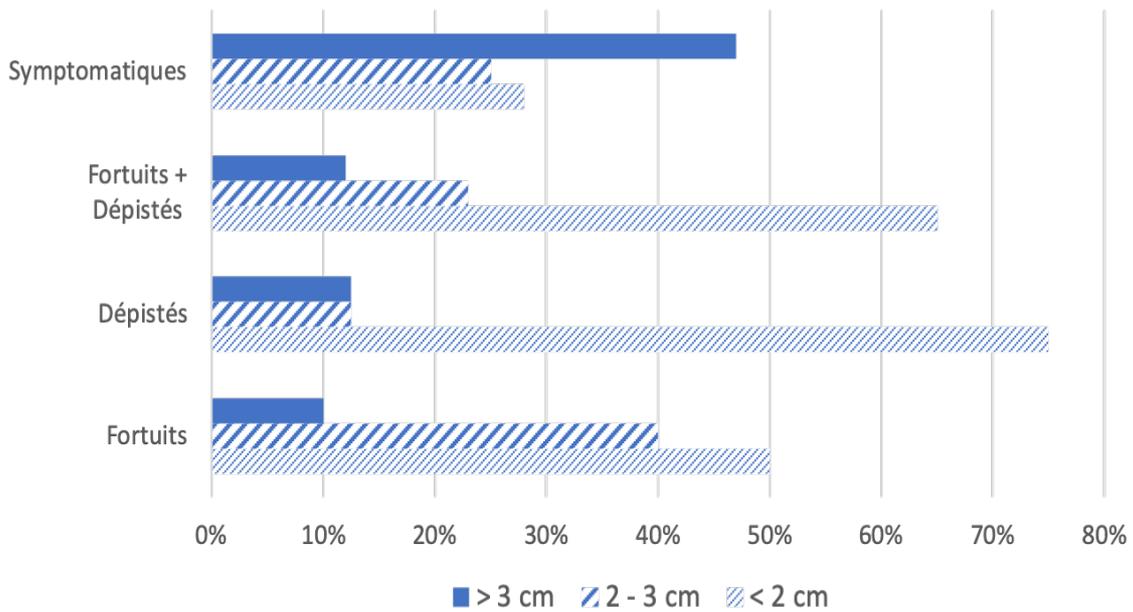


FIGURE 5 : REPARTITION DU MODE DE DECOUVERTE SELON LA TAILLE AU DIAGNOSTIC

La localisation des 70 paragangliomes était carotidienne pour 27 (39%) d'entre eux, pour 20 (29%) tympano-jugulaire, pour 11 (16%) tympaniques et pour 9 au niveau du nerf vague.

Il n'y avait pas de latéralisation préférentielle avec 38 (54%) à droite et 36 (46%) à gauche et ce, quelle que soit la localisation du paragangliome. Nous avons recensé par ailleurs 1 paragangliome du XII gauche, 1 paragangliome thyroïdien gauche et 1 paragangliome rétro-stylien droit (figure 6).

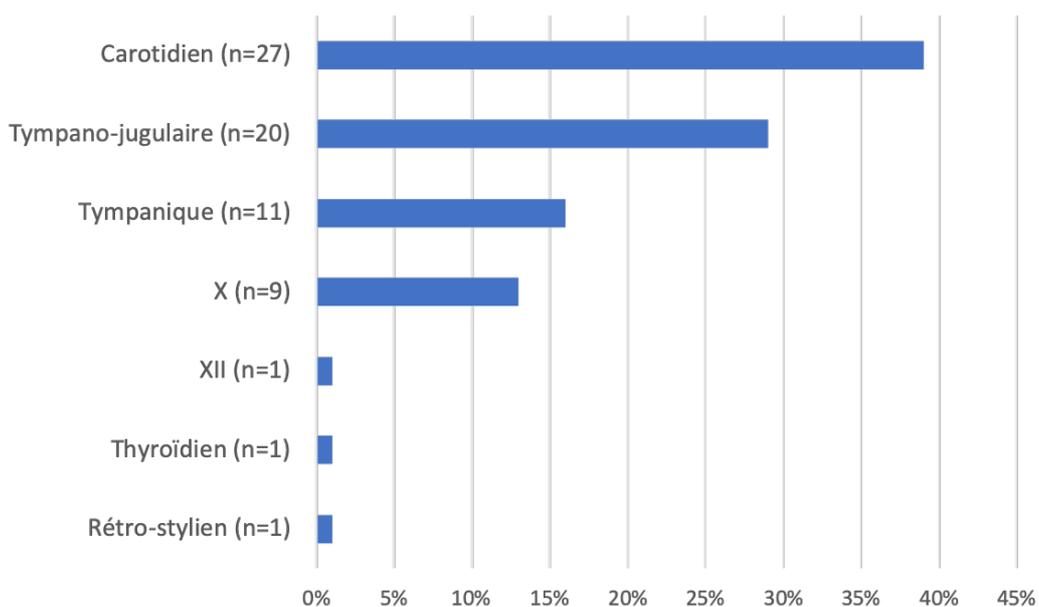


FIGURE 6 : REPARTITION DES PARAGANGLIOMES SELON LEUR LOCALISATION

18 paragangliomes (26%) étaient asymptomatiques (n=18) et 52 paragangliomes (74%) présentaient au moins un symptôme au moment du diagnostic : acouphènes pour 22 (42%), syndrome de masse tumorale pour 21 (40%), hypoacousie pour 18 (35%), douleurs pour 15 (29%), dysphonie pour 10 (19%), vertiges pour 6 (12%), troubles de la déglutition pour 7 (13%), autres symptômes pour 2 (4%) (figure 7).

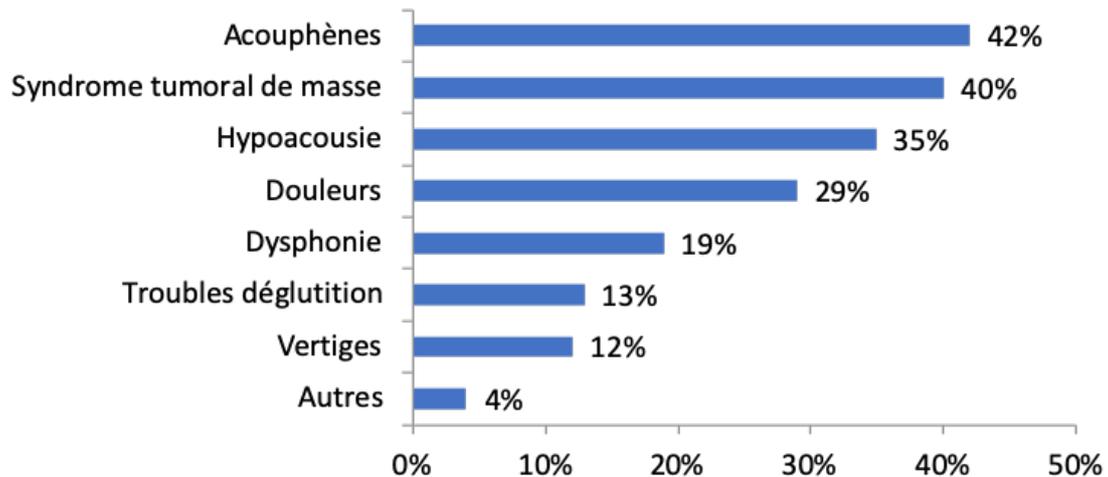


FIGURE 7 : SYMPTOMES PRESENTS AU DIAGNOSTIC

Les paragangliomes carotidiens étaient en général asymptomatiques ou peu symptomatiques (masse cervicale palpée) alors que les paragangliomes tympaniques étaient tous symptomatiques : les acouphènes et l'hypoacousie étant les symptômes habituels. Les paragangliomes tympano-jugulaires et vagues étaient la plupart du temps symptomatiques, avec des acouphènes et une hypoacousie pour les premiers, des douleurs pour les seconds (figure 8). Les paragangliomes thyroïdien et rétro-stylien étaient asymptomatiques (figure 9).

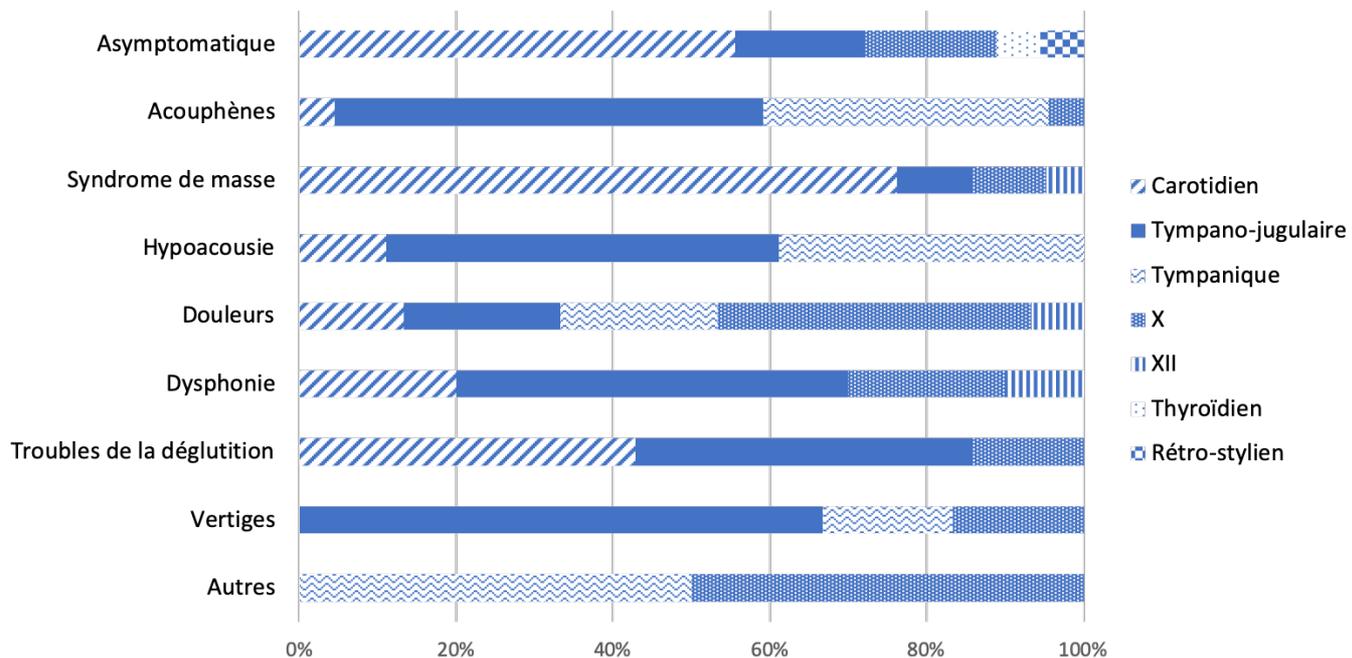


FIGURE 8 : SYMPTOMES PRESENTS AU DIAGNOSTIC SELON LA LOCALISATION

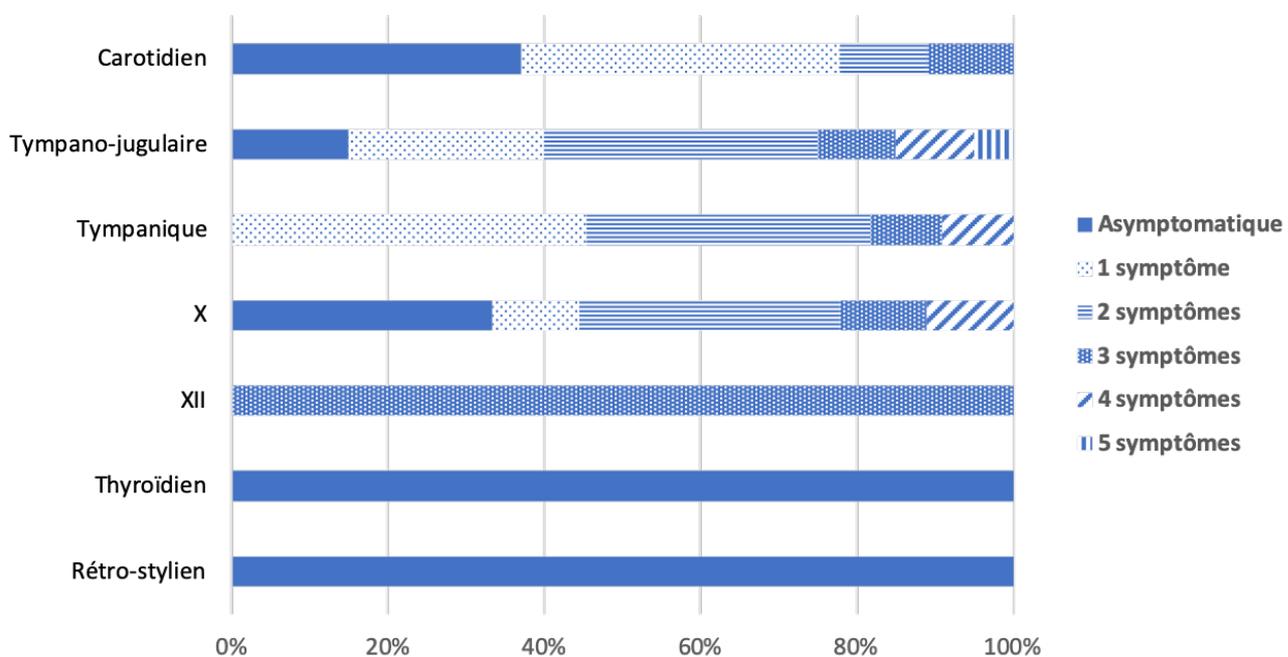


FIGURE 9 : NOMBRE DE SYMPTOMES SELON LA LOCALISATION

4. Imagerie

Pour 58 paragangliomes, l'IRM a permis de définir la taille du paragangliome au diagnostic, pour 12 paragangliomes les données étaient manquantes. Pour 6 carotidiens, le score Shamblin était détaillé dans le compte-rendu d'imagerie. 1 seul paragangliome avait une image atypique à l'IRM. L'évolution était évaluée sur l'IRM et décrite selon les modalités suivantes : diminution, stabilité, augmentation ou disparition (soit la taille était disponible, soit le compte-rendu de l'IRM mentionnait l'évolution). Quarante patients (66%) ont eu un scanner thoraco-abdomino-pelvien, pour 7 le scanner a permis de mettre en évidence une deuxième localisation cervicale ou extra-cervicale et pour 2 patients de confirmer la présence de métastases pulmonaires ou ganglionnaires. Quarante-neuf patients (80%) ont eu au moins un examen de médecine nucléaire (^{18}F -FDG, ^{18}F -DOPA, ^{68}Ga -DOTATOC, OCTREOSCAN et scintigraphie MIBG). Trente-trois (54%) ont eu une TEP au ^{18}F -FDG, 22 (36%) une ^{18}F -DOPA, 11 (18%) une ^{68}Ga -DOTATOC, 15 (25%) un OCTREOSCAN et 5 (8%) une scintigraphie à la MIBG. Dix-huit patients (30%) ont eu au moins deux examens parmi ^{18}F -FDG, ^{18}F -DOPA et ^{68}Ga -DOTATOC, 5 (8%) ont eu les trois. Les patients avec une mutation génétique SDHB et SDHD ont eu plus d'examens TEP, que les patients avec une autre mutation, et au moins toujours une TEP au ^{18}F -FDG. Les patients présentant plusieurs paragangliomes ont bénéficié de plus d'examens TEP que ceux présentant un seul paragangliome. Les paragangliomes pour lesquels il y a eu une prise en charge collective ont bénéficié de plus d'examens TEP que ceux n'ayant pas été pris en charge.

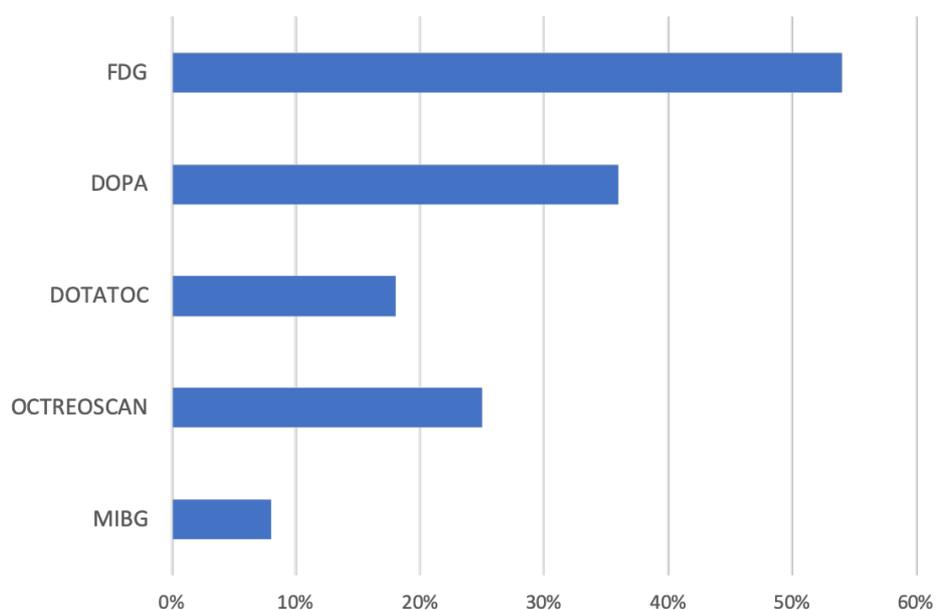


FIGURE 10 : REPARTITION DES EXAMENS DE MEDECINE NUCLEAIRE

5. Traitement

Sur les 70 paragangliomes inclus, 28 (40%) ont été traités chirurgicalement, 20 (29%) ont été surveillés, 19 (27%) ont eu de la radiothérapie et 3 (4%) ont eu une chirurgie et une radiothérapie. Aucun paragangliome cervical n'a été traité par chimiothérapie (figure 11).

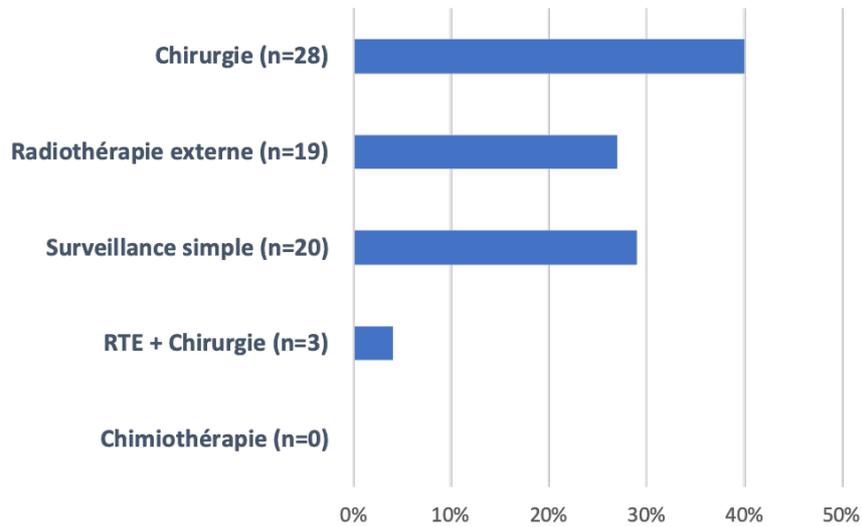


FIGURE 11 : REPARTITION DES DIFFERENTES MODALITES THERAPEUTIQUES

Une majorité des paragangliomes carotidiens étaient traités par chirurgie ou étaient surveillés activement. Une majorité des paragangliomes tympano-jugulaires ont été traités par radiothérapie externe. La plupart des paragangliomes tympaniques et vagues étaient traités par chirurgie. Le paragangliome du XII a été traité par radiothérapie externe, le paragangliome thyroïdien par chirurgie et le paragangliome rétro-stylien a été surveillé activement (figure 12).

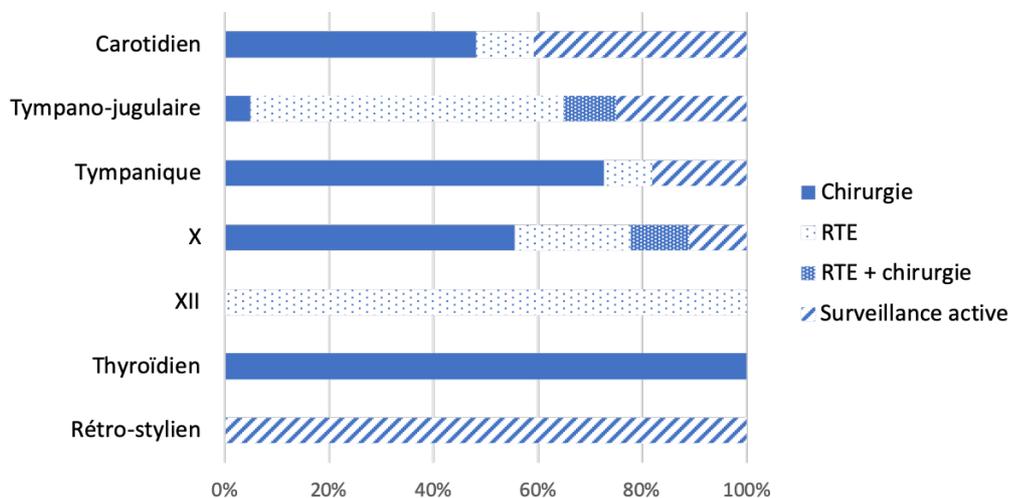


FIGURE 12 : TRAITEMENT CHOISI SELON LA LOCALISATION

Les modalités de prise en charge selon le mode de découverte sont détaillées ci-dessous :

	Incidentale	Dépistage	Dépistage + Incidentale	Symptomatique
Surveillance	64%	47%	54%	12%
Chirurgie	27%	41%	36%	43%
Radiothérapie	0	12%	7%	40%
Radiothérapie et chirurgie	9%	0	4%	5%

TABLEAU 1 : MODALITES DE PRISE EN CHARGE SELON LE MODE DE DECOUVERTE

a. Radiothérapie

Vingt-deux paragangliomes ont été traités par radiothérapie exclusive ou associée à la chirurgie. Dix-neuf paragangliomes ont été traités par radiothérapie exclusive : normofractionnée pour les localisations carotidienne, vagale, tympanique et du XII, normofractionnée (6/12) et stéréotaxique (6/12) pour les 12 paragangliomes tympano-jugulaires. La radiothérapie normofractionnée s'est déroulée en 25 à 35 séances.

Trois paragangliomes ont été traités par radiothérapie + chirurgie :

- Un paragangliome du X gauche, chez un patient de 38 ans, traité par chirurgie en 2011 et complété d'une radiothérapie normofractionnée adjuvante du fait du statut de résection R1 et de la mutation SDHB.
- Un paragangliome tympano-jugulaire droit, chez un patient de 49 ans, muté SDHC, traité par chirurgie en 2017, complétée en 2018 par une radiothérapie stéréotaxique devant la présence d'un résidu post-opératoire.
- Un paragangliome tympano-jugulaire gauche, chez une patiente de 38 ans, muté SDHD, traité par radiothérapie en 2005 (modalités de réalisation inconnues), opéré en 2014 devant une augmentation en taille.

En ce qui concerne la tolérance du traitement par radiothérapie, elle était décrite selon l'apparition ou non de complications aiguës (< 3 mois) ou de complications tardives (> 3 mois). Les complications aiguës les plus fréquentes étaient les vertiges, la mucite et la

radioépithélite ; suivies par les céphalées, les acouphènes, l'alopecie localisée, les nausées, les douleurs et plus rarement la dysphonie. Les complications tardives les plus fréquentes étaient l'hypoacousie, les acouphènes, les vertiges, l'hyposialie et un peu moins fréquemment la dysgeusie. Aucun paragangliome carotidien n'a présenté de complication tardive. Pour 7 (33%) paragangliomes, il n'y a pas eu de complication. La radiothérapie a induit une ou plusieurs complications pour 13 (62%) paragangliomes. 13 (62%) ont eu au moins une complication aiguë et 8 (38%) au moins une complication tardive de la radiothérapie. 5 (24%) ont eu à la fois une complication aiguë puis tardive.

- Pour les 3 paragangliomes carotidiens : 1 n'a présenté aucune complication aiguë, pour les 2 paragangliomes avec complications aiguës, il s'agissait de mucite et de radioépithélite. Aucun paragangliome carotidien n'a présenté de complication tardive.
- Pour les 12 tympano-jugulaires : 4 (33%) n'ont présenté aucune complication aiguë. Les complications aiguës à type de vertiges, nausées, dysphonie, alopecie localisée et céphalées leurs étaient réservées. Les complications tardives les plus fréquentes étaient l'hypoacousie, les acouphènes, les vertiges, l'hyposialie et un peu moins fréquemment la dysgeusie. 9 (64%) des paragangliomes tympano-jugulaires n'ont présenté aucune complication tardive. Les 4 paragangliomes tympano-jugulaires sans complication aiguë n'ont pas eu de complication tardive.

Concernant l'efficacité symptomatique, la radiothérapie externe a permis une stabilisation des symptômes pour 13 paragangliomes (68%) et une amélioration des symptômes pour 4 paragangliomes (21%) ; pour 1 paragangliome, les symptômes se sont aggravés, pour 1 les données étaient manquantes. Même si les symptômes restaient stables pour une majorité, dans un peu moins d'un quart des cas, on observait une régression des symptômes.

Pour les 19 paragangliomes traités par radiothérapie seule, l'efficacité thérapeutique de la radiothérapie étaient de 100%. Pour 17 paragangliomes (89%), la radiothérapie a permis un arrêt de la croissance. Pour 2 paragangliomes (11%), la radiothérapie a permis une diminution (>2mm grand axe) du paragangliome (1 traité par radiothérapie normofractionnée, l'autre par radiothérapie stéréotaxique).

Pour les 3 paragangliomes traités par chirurgie + radiothérapie, le traitement a permis une diminution de la taille tumorale.

b. Chirurgie

Parmi les 31 paragangliomes traités par chirurgie seule ou associée à la radiothérapie externe, 12 (39%) ont eu une embolisation (dernière embolisation en 2017). Lors de l'intervention 10 (32%) ont eu une section nerveuse peropératoire et 1 (3%) a eu un geste vasculaire associé

Onze paragangliomes (35%) traités par chirurgie n'ont eu aucune complication. Sept (64%) étaient des carotidiens, 2 (29%) tympaniques, 1 tympano-jugulaire et 1 thyroïdien. Quatre d'entre eux mesuraient moins de 2 cm, 3 mesuraient plus de 3 cm et 1 mesurait entre 2 et 3 cm, pour 2 paragangliomes les données de taille étaient manquantes ou inconnues.

Pour 20 paragangliomes (65%), il existait au moins une complication de la chirurgie. Les complications aiguës, qui comprenaient les hématomes et les infections de site, étaient présentes pour 5 paragangliomes. La dysphonie était la complication tardive la plus fréquente et survenait pour 9 paragangliomes. La surdité et les troubles de la déglutition font également partie des complications tardives fréquentes puisque survenant respectivement pour 7 et 6 paragangliomes opérés. Pour respectivement 4 et 3 paragangliomes, des complications à type d'acouphènes et de vertiges ont été recensées. Six paragangliomes (67%) ont eu une médialisation de corde vocale : 5 tympano-jugulaires et 1 tympanique.

Vingt-trois données d'anatomopathologie étaient disponibles : 12 (52%) étaient limités et 11 (48%) infiltrants ; 87% étaient classés R1, 17% présentaient de la nécrose, 30% des mitoses et 17% des emboles vasculaires.

Pour 21 paragangliomes opérés, le Ki67 était mentionné :

- $\leq 2\%$: 12 paragangliomes, soit 57%
- Entre 2 et 5% : 3 paragangliomes, soit 14%
- Entre 5 et 10% : 5 paragangliomes, soit 24%
- $\geq 10\%$: 1 paragangliome, soit 5%

Tous les paragangliomes présentant un $Ki67 \geq 5\%$ étaient associés à une mutation SDHx (5/6 SDHB et 1/6 SDHC). Le Ki67 du paragangliome avec métastase ganglionnaire était de 2%, le Ki67 était non disponible pour le paragangliome métastatique au niveau pulmonaire.

Concernant l'efficacité thérapeutique de la chirurgie seule, les données étaient disponibles pour 24 paragangliomes, avec une disparition tumorale totale dans 96% des cas, soit 23 paragangliomes. Pour 1 paragangliome on observait une diminution sans disparition complète.

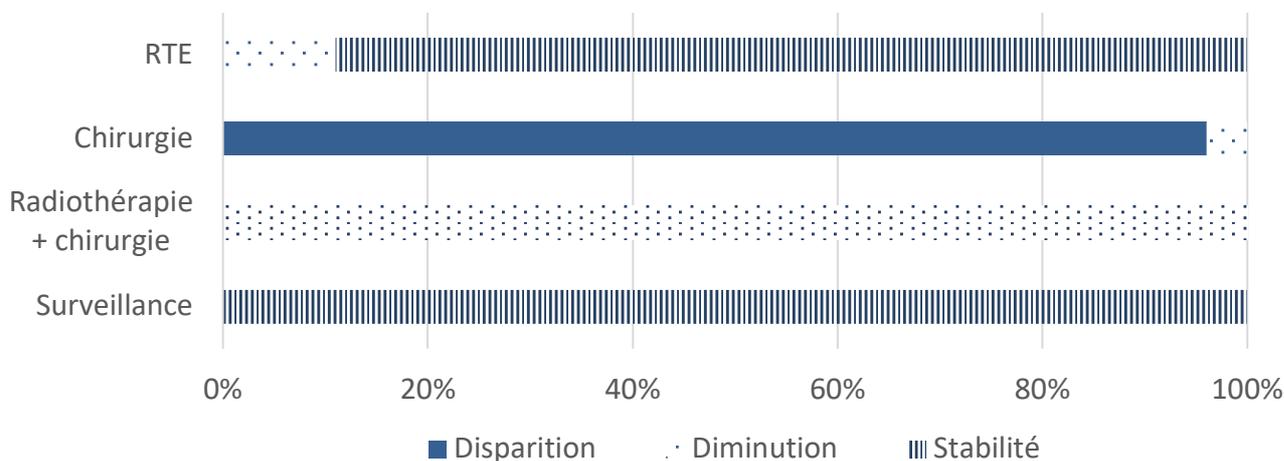


FIGURE 14 : EVOLUTION SELON LA PRISE EN CHARGE

6. Évolution de la prise en charge selon la RCP

Avant mise en place de la RCP en date du 04/06/2016 :

- 56 paragangliomes ont été diagnostiqués, dont 45 (80%) ont eu une prise en charge collective ;
- La prise en charge a été discutée a posteriori en RCP pour 24 (43%) ;
- 48 (86%) ont été pris en charge en endocrinologie, dont 3 après mise en route du traitement.

Après mise en place de la RCP :

- 14 paragangliomes ont été diagnostiqués, dont 13 (93%) ont eu une prise en charge collective, 1 a été uniquement pris en charge en chirurgie ;
- La prise en charge a été discutée en RCP pour 11 (79%), les 2 autres ont été surveillés activement et sont stables et n'ont dans ce cadre pas été discutés en RCP ;
- 14 (100%) ont été pris en charge en endocrinologie, dont 1 après la mise en route du traitement.

La mise en place de la RCP ne semble pas avoir eu d'effet sur la recherche d'une prédisposition génétique : elle n'a pas été faite pour 5 des 32 patients pris en charge avant mise en place de la RCP versus 1 (femme de 82 ans, dans l'incapacité d'exprimer un consentement éclairé, présentant un paragangliome tympanique isolé et n'ayant pas de descendance) pour les 29 patients pris en charge après RCP (test exact de Fisher avec $p=0.197$).

Elle a par contre eu un effet significatif en termes de diminution des indications chirurgicales ($X^2 : 4.5 ; p=0.0337$) avec 19 paragangliomes opérés et 16 non opérés avant mise en place de la RCP versus 12 opérés et 23 non opérés après mise en place de la RCP.

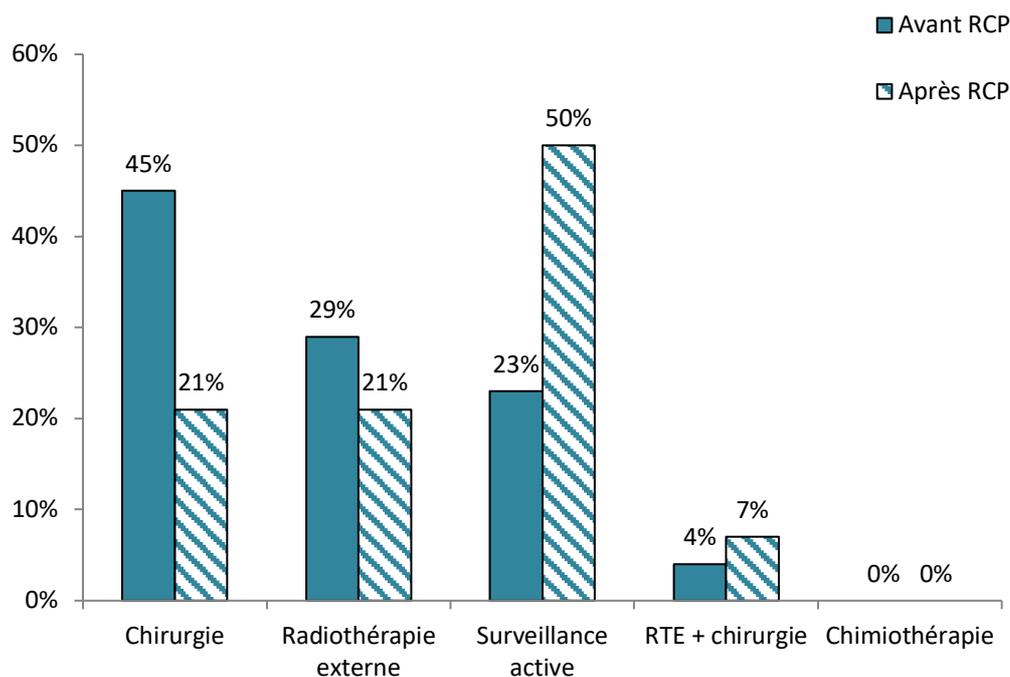


FIGURE 15 : EVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SELON LA RCP

IV. Discussion

Cette étude monocentrique décrit pour la première fois l'efficacité et les effets secondaires des différentes modalités thérapeutiques des paragangliomes cervicaux au CHU de Nantes.

Dans notre cohorte importante, on retrouve une nette prédominance féminine, de l'ordre de 2 pour 1, ce qui est conforme aux données de la littérature. L'âge moyen au diagnostic dans les études se situe entre 45 et 55 ans, dans notre étude il est de 52 ans (8,23–27).

Les paragangliomes sécrétant sont rares, en ce qui nous concerne, 7 étaient considérés comme sécrétant au diagnostic, mais seulement 3 avec une réelle sécrétion catécholergique. Ce nombre peut être discuté compte tenu de la présence de traitements interférents, comme les inhibiteurs de la pompe à protons connus pour perturber les dosages.

En accord avec la littérature, la majorité des paragangliomes étaient carotidiens (8,13,14,23,25–27). Fait rare, un patient de notre série a présenté un paragangliome thyroïdien. La survenue d'un paragangliome au sein de la glande thyroïde est exceptionnel, pouvant se présenter sous la forme d'un nodule thyroïdien isolé (13). Une majorité des patients a présenté un seul paragangliome, seul 11% en ont présenté plus d'un, avec une prédominance de femmes (6 sur 7 patients), sans pouvoir affirmer que les femmes font plus de formes multiples compte tenu de l'effectif de notre cohorte. La durée de suivi dans notre étude reste limitée et on ne peut pas éliminer l'apparition future d'autres localisations chez nos patients, a fortiori chez ceux présentant une prédisposition génétique. Le suivi médian était de 4,6 ans, aucun décès attribuable au paragangliome n'a été rencontré. Le pourcentage de patients perdus de vue était faible (11%, soit 7 patients).

Comme nous venons de l'évoquer, le risque de survenue d'un deuxième paragangliome est faible, mais il augmente avec le caractère héréditaire (29). Quasiment tous nos patients (90%) ont bénéficié d'un dépistage génétique. Soulignons que plus de la moitié des patients testés présentaient une mutation ; pour une majorité, il s'agissait d'une mutation SDHB et SDHD, pour 20% d'une mutation SDHC. Dans une grande série de patients, comprenant plus de 400 patients avec un paragangliome cervical, Neumann et al. a montré une prévalence, respectivement, de 51% et 34% pour les mutations SDHD et SDHB et 14% pour la mutation SDHC (30). Dans notre cohorte, la moyenne d'âge des patients mutés était

de 44 ans. Il est suggéré que les prédictors de mutations germinales soient le jeune âge (<40 ans), la multifocalité, le caractère malin et les antécédents familiaux de paragangliome. Il est en effet décrit que les tumeurs bilatérales, malignes et récidivantes sont plus fréquentes en cas de mutation SDHx (31). Les porteurs de la mutation SDHB sont plus susceptibles de développer une forme maligne que les porteurs d'une mutation SDHD (32). La multifocalité est particulièrement répandue chez les patients mutés SDHD (5,23,31), dans notre étude, 70% des patients présentant au moins deux paragangliomes étaient mutés SDHD. Neumann et al. a publié des premières données sur la pénétrance liée à l'âge chez les porteurs de mutation SDHD en 2004 (33). Dans une large cohorte de porteurs d'une mutation SDHx, la prévalence du paragangliome cervical était de 62 % et 21 % à l'âge de 40 ans respectivement pour les porteurs de la mutation SDHD et SDHB (34). Une étude récente rapporte que 91 à 98% des patients avec mutation SDHD présenteront un paragangliome cervical, pour les patients porteurs d'une mutation SDHC, le risque avoisine les 100% (5).

Les symptômes dépendent de la localisation et de la taille tumorale. Dans notre étude, plus de la moitié des paragangliomes étaient symptomatiques au diagnostic mais une partie non négligeable était asymptomatique, découvert fortuitement ou dans le cadre d'un dépistage familial. Ces derniers étaient, en toute logique, plus petits que les paragangliomes symptomatiques, qui dans notre série mesuraient pour une majorité plus de 3 cm au diagnostic, données concordantes avec la littérature qui retrouvent une taille moyenne de 3,8 cm (8,25). Dans la continuité de cela, quasiment 90% des paragangliomes symptomatiques ont bénéficié d'un traitement, que ce soit une chirurgie, de la radiothérapie ou les deux, alors qu'une nette majorité des paragangliomes asymptomatiques ont été surveillés. Les paragangliomes carotidiens sont fréquemment asymptomatiques ou se présentent sous la forme d'une masse cervicale grossissant progressivement (25). Ils sont rarement associés à un déficit des nerfs crâniens (24), à l'inverse des paragangliomes non carotidiens (8,13,14,27). Les paragangliomes tympaniques de notre série étaient toujours symptomatiques, les symptômes les plus fréquents étant l'hypoacousie et les acouphènes.

Quasiment 90% des paragangliomes de notre cohorte a bénéficié d'une description morphologique initiale par une IRM dédiée. Nous avons constaté qu'un faible nombre de paragangliomes carotidiens avaient un score Shamblin mentionné dans le compte-rendu de l'IRM. Le risque de complication vasculo-nerveuse peut être prédit par la classification de Shamblin, basée sur la taille de la tumeur et l'implication de l'artère carotide. Les paragangliomes classés Shamblin I sont petits et facilement résécables, les paragangliomes de

classe II sont adhérents, entourant partiellement les vaisseaux carotidiens, leur résection est techniquement plus difficile et les paragangliomes Shamblyn III sont grands (généralement > 5 cm), enveloppant complètement les vaisseaux carotidiens, leur résection est très difficile (13,35). Makeieff et al. (36) ont rapporté que le taux de complications graves, vasculaires et nerveuses, était de 2,3 % pour les paragangliomes de classe I/II et de 35,7 % pour ceux de classe III ($p < 0,001$). L'existence d'une RCP permet néanmoins une relecture radiologique systématique, par des radiologues référents et habitués de la pathologie, pour décider collectivement de la prise en charge la plus adaptée. Le scanner, quant à lui, permet d'évaluer l'extension osseuse au niveau du foramen jugulaire notamment pour les paragangliomes jugulo-tympaniques (14). Pour deux-tiers des paragangliomes, un scanner thoraco-abdomino-pelvien a été réalisé à la recherche d'un deuxième paragangliome ou d'une localisation secondaire. Les paragangliomes cervicaux sont des tumeurs majoritairement bénignes et dans notre série, seulement 3% des paragangliomes présentaient une forme métastatique, pulmonaire ou ganglionnaire, ce qui est comparable aux données de la littérature (23,27). Près de trois-quarts des paragangliomes ont bénéficié d'un examen TEP. La TEP à la ^{18}F -DOPA est un excellent outil de première ligne pour les paragangliomes cervicaux, avec une sensibilité de >90% observée dans plusieurs études (38–41). Compte tenu du caractère agressif des paragangliomes associés à une mutation SDHB et d'une prédisposition aux formes multiples des mutations SDHD, nous avons montré qu'un plus grand nombre d'examens TEP a été réalisé dans le cadre de ces mutations que lors de mutations SDHC ou SDHA. Pour les paragangliomes liés à une mutation SDHB, la TEP au ^{18}F -FDG reste l'examen ayant montré la plus haute sensibilité dans la détection des métastases (42). D'ailleurs, dans notre étude, tous les patients porteurs d'une mutation SDHB ont bénéficié d'une TEP au ^{18}F -FDG. Toutefois, selon une méta-analyse de 2018, la TEP aux analogues de la somatostatine marqués au gallium (^{68}Ga -DOTATOC) aurait une meilleure sensibilité et spécificité pour les lésions secondaires associées aux mutations SDHx que la TEP au ^{18}F -FDG (16). Plus généralement, la TEP ^{68}Ga -DOTATOC tend à devenir l'examen de première ligne dans la détection des paragangliomes cervicaux, en particulier ceux en lien avec une mutation SDHD, qui peuvent être très petits et passer inaperçus à la TEP ^{18}F -DOPA (42,43). Les TEP ^{18}F -DOPA et ^{68}Ga -DOTATOC sont actuellement les examens à privilégier en cas de paragangliomes sporadiques (38).

Historiquement, les paragangliomes cervicaux étaient considérés comme des tumeurs agressives nécessitant quasi systématiquement une exérèse chirurgicale. Depuis, plusieurs

études ont montré que ces tumeurs étaient quiescentes et que leur croissance était lente (44,45). Sur les 70 paragangliomes inclus dans notre étude, 40% ont été traités chirurgicalement, 29% ont été surveillés activement, 27% ont eu de la radiothérapie et 4% ont eu une radio-chirurgie. Une majorité des paragangliomes carotidiens (48%) et tympaniques (73%) ont été traités par chirurgie alors qu'une majorité des tympano-jugulaires ont été traités par radiothérapie externe (60%). Nous retrouvons les mêmes tendances dans une étude récente qui a évalué les stratégies de prise en charge de 147 patients pour un total de 289 paragangliomes cervicaux sur une période de 60 ans (23) où la chirurgie a été relativement fréquente sur les tumeurs carotidiennes (41 %) et tympaniques (67 %) isolées, alors que les paragangliomes situés au niveau du foramen jugulaire n'ont été traités chirurgicalement que d'en moins d'un tiers des cas. Une méta-analyse de Jansen et al., visant à évaluer les risques chirurgicaux associés à la chirurgie des paragangliomes carotidiens, a confirmé que dans les classes I-II de Shamblin, la chirurgie semble sûre avec un faible risque de lésion des nerfs crâniens. À l'inverse, dans la classe III de Shamblin, la morbidité vasculaire et nerveuse est considérable (46). L'embolisation préopératoire de la carotide peut être préconisée afin de réduire le saignement peropératoire en occluant les vaisseaux d'alimentation de la tumeur (13). Dans notre étude 39% des paragangliomes opérés ont eu une embolisation dans les 48h précédents le geste chirurgical, ce pourcentage varie de 13 à 50% selon les études (8,24,47). Dans l'étude de Neskey et al., les déficits des nerfs crâniens après chirurgie étaient plus fréquents pour les paragangliomes tympano-jugulaires que carotidiens (48). Dans notre série, parmi les 11 paragangliomes opérés non compliqués, 64% étaient carotidiens. La radiothérapie semble donc se positionner au premier plan pour les paragangliomes tympano-jugulaires évolutifs, avec des taux de complications plus faibles et un contrôle tumoral similaire à la chirurgie (22). Une méta analyse de 2018 retrouve un contrôle tumoral de l'ordre de 95% pour les paragangliomes tympano-jugulaires traités par radio-chirurgie (49). Dans notre cohorte, l'efficacité de la radiothérapie était de 100%, ces données sont concordantes avec la littérature (6,50). Dans l'étude de Valero et al. la radiothérapie a permis de contrôler la croissance de toutes les tumeurs traitées (70 % sont restées stables et 30 % ont diminué de taille) au cours d'un suivi médian de 36 mois (8). Mendenhall et al. ainsi que Gilbo et al. retrouvent également un contrôle local tumoral proche de 100% 5 ans après la radiothérapie (51,52). Les techniques d'irradiation actuelles font une large place à la stéréotaxie, soit fractionnée, soit en dose unique en fonction de la taille et de la topographie de la lésion, avec pour objectifs de limiter le plus possible les risques de toxicité tardive (19). Dans notre étude, un tiers des patients n'ont présenté aucune complication. Pour une majorité

des paragangliomes tympano jugulaires et pour tous les carotidiens, la radiothérapie n'a entraîné aucune complication tardive. Même si les symptômes restaient stables pour une majorité, dans près d'un quart des cas, on observait une régression des symptômes (21%), ce qui semble comparable à l'étude Jansen et al. où 16% des patients traités par radiothérapie ont constaté une disparition des symptômes (22) et l'étude de Marchetti et al. où pour une majorité les symptômes restaient stables ou régressaient. Les scores de qualité de vie paraissent importants à prendre en compte pour les paragangliomes, qui sont des tumeurs quiescentes et peu agressives. Dans ce cadre, une étude a montré des scores plus faibles après chirurgie et radiothérapie qu'après radiothérapie seule pour un même contrôle tumorale (6).

Suite à la mise en place de notre RCP en 2016 et plus largement au cours de la dernière décennie, nous observons une augmentation du pourcentage de patients surveillés et une diminution du pourcentage de patients opérés. Cette évolution de prise en charge a été constatée dans d'autres études récentes faites sur plusieurs décennies (8,23).

Il n'existe pas de meilleure option thérapeutique, celle-ci doit être décidée au sein d'une équipe pluridisciplinaire. L'existence d'une RCP au sein d'un centre est gage d'un temps d'échange dédié et de qualité. Le choix thérapeutique sera discuté selon les caractéristiques du patient (âge, état général, préférence), de la présence ou non d'une mutation génétique et des caractéristiques tumorales (taille, localisation, multifocalité, déficit neurologique associé), l'objectif étant de trouver un équilibre entre contrôle tumoral et effets secondaires potentiels.

V. Conclusion

Cette étude évalue pour la première fois la prise en charge des paragangliomes cervicaux au CHU de Nantes de 2009 à 2019. Nous observons une augmentation progressive du nombre de patients surveillés activement et une diminution des patients opérés. La radiothérapie permet un contrôle de la croissance tumorale en limitant le risque de complications tardives. Il paraît indispensable de poursuivre les recherches afin de mieux connaître l'évolution tumorale et les effets à court et long terme des différentes modalités thérapeutiques pour permettre une prise en charge personnalisée. Dans un contexte où l'ablation de ces tumeurs n'est pas toujours possible ou nécessaire, la qualité de vie devient un critère primordial à prendre en compte. La réflexion doit être multidisciplinaire, garantie par l'existence de RCP.

VI. Bibliographie

1. Koopman K, Gaal J, de Krijger RR. Pheochromocytomas and Paragangliomas: New Developments with Regard to Classification, Genetics, and Cell of Origin. *Cancers*. 29 juill 2019;11(8):1070.
2. Williams MD, Tischler AS. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Paragangliomas. *Head and Neck Pathology*. mars 2017;11(1):88-95.
3. Galan SR, Kann PH. Genetics and molecular pathogenesis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Clinical Endocrinology*. févr 2013;78(2):165-75.
4. Hu K, Persky MS. Treatment of Head and Neck Paragangliomas. *Cancer Control*. juill 2016;23(3):228-41.
5. Guha A, Musil Z, Vicha A, Zelinka T, Pacak K, Astl J, et al. A systematic review on the genetic analysis of paragangliomas: primarily focused on head and neck paragangliomas. *Neoplasma*. 2019;66(05):671-80.
6. Galland-Girodet S, Maire J-P, De-Mones E, Benech J, Bouhoreira K, Protat B, et al. The role of radiation therapy in the management of head and neck paragangliomas: Impact of quality of life versus treatment response. *Radiotherapy and Oncology*. juin 2014;111(3):463-7.
7. J C Jansen, R van den Berg, A Kuiper, A G van der Mey, A H Zwinderman CJC. Estimation of growth rate in patients with head and neck paragangliomas influences the treatment proposal.
8. Valero C, Ganly I, Shah JP. Head and neck paragangliomas: 30-year experience. *Head & Neck* [Internet]. 19 mai 2020 [cité 12 juin 2020]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.26277>
9. Cornu E, Belmihoub I, Burnichon N, Grataloup C, Zinzindohoué F, Baron S, et al. Phéochromocytome et paragangliome. *La Revue de Médecine Interne*. nov 2019;40(11):733-41.
10. Gimenez-Roqueplo A-P, Favier J, Rustin P, Rieubland C, Crespin M, Nau V, et al. Mutations in the SDHB Gene Are Associated with Extra-adrenal and/or Malignant Pheochromocytomas. :8.
11. Donato S, Simões H, Pinto AT, M. Cavaco B, Leite V. SDHx-related pheochromocytoma/paraganglioma – genetic, clinical, and treatment outcomes in a series of 30 patients from a single center. *Endocrine*. août 2019;65(2):408-15.
12. Buffet A, Burnichon N, Favier J, Gimenez-Roqueplo A-P. An overview of 20 years of genetic studies in pheochromocytoma and paraganglioma. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. mars 2020;34(2):101416.
13. Iacobone M, Belluzzi A, Torresan F. Surgical approaches and results of treatment for hereditary paragangliomas. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. juill 2019;101298.
14. Williams MD. Paragangliomas of the Head and Neck: An Overview from Diagnosis to Genetics. *Head and Neck Pathology*. sept 2017;11(3):278-87.

15. Thelen J, Bhatt AA. Multimodality imaging of paragangliomas of the head and neck. Insights into Imaging [Internet]. déc 2019 [cité 12 juin 2020];10(1). Disponible sur: <https://insightsimaging.springeropen.com/articles/10.1186/s13244-019-0701-2>
16. Kan Y, Zhang S, Wang W, Liu J, Yang J, Wang Z. ⁶⁸ Ga-somatostatin receptor analogs and ¹⁸ F-FDG PET/CT in the localization of metastatic pheochromocytomas and paragangliomas with germline mutations: a meta-analysis. *Acta Radiologica*. déc 2018;59(12):1466-74.
17. Darrouzet V, Liguoro D, Franco-Vidal V, Huchet A. La chirurgie des paragangliomes tympano- jugulaire : un défi raisonné. 2016;6.
18. Feuvret L, Martin V. Radiothérapie des tumeurs cérébrales primitives de l'adulte. *EMC - Neurologie*. oct 2012;9(4):1-12.
19. Delannes M, Latorzeff I, Chand ME, Huchet A, Dupin C, Colin P. Radiothérapie des tumeurs intracrâniennes bénignes. *Cancer/Radiothérapie*. sept 2016;20:S88-95.
20. Tran Ba Huy P. Radiotherapy for glomus jugulare paraganglioma. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. sept 2014;131(4):223-6.
21. Michałowska I, Ćwikła JB, Michalski W, Wyrwicz LS, Prejbisz A, Szperl M, et al. GROWTH RATE OF PARAGANGLIOMAS RELATED TO GERMLINE MUTATIONS OF THE *SDHX* GENES. *Endocrine Practice*. mars 2017;23(3):342-52.
22. Jansen TTG, Timmers HJLM, Marres HAM, Kaanders JHAM, Kunst HPM. Results of a systematic literature review of treatment modalities for jugulotympanic paraganglioma, stratified per Fisch class. *Clinical Otolaryngology*. avr 2018;43(2):652-61.
23. Rijken JA, de Vos B, van Hest LP, Dreijerink KMA, den Heijer M, Wisselink W, et al. Evolving management strategies in head and neck paragangliomas: A single-centre experience with 147 patients over a 60-year period. *Clinical Otolaryngology*. sept 2019;44(5):836-41.
24. Smith JD, Harvey RN, Darr OA, Prince ME, Bradford CR, Wolf GT, et al. Head and neck paragangliomas: A two-decade institutional experience and algorithm for management: Paragangliomas of the Head and Neck. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. déc 2017;2(6):380-9.
25. Moore MG, Nettekville JL, Mendenhall WM, Isaacson B, Nussenbaum B. Head and Neck Paragangliomas: An Update on Evaluation and Management. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. avr 2016;154(4):597-605.
26. Obholzer R, Hornigold R, Connor S, Gleeson M. Classification and management of cervical paragangliomas. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*. nov 2011;93(8):596-602.
27. Singh S, Madan R, Singh M, Thakar A, Sharma S. Head-and-neck paragangliomas: An overview of 54 cases operated at a tertiary care center. *South Asian Journal of Cancer*. 2019;8(4):237.
28. Akhtar K, Sen Ray P, Ahmad SS, Sherwani RK. Paraganglioma of the thyroid gland: cytologists' enigma. *Case Reports*. 22 mai 2013;2013(may22 1):bcr2013009518-bcr2013009518.
29. Contrera KJ, Yong V, Reddy CA, Berber E, Lorenz RR. Second primary tumors in patients with a head and neck paraganglioma. *Head & Neck*. sept 2019;41(9):3356-61.

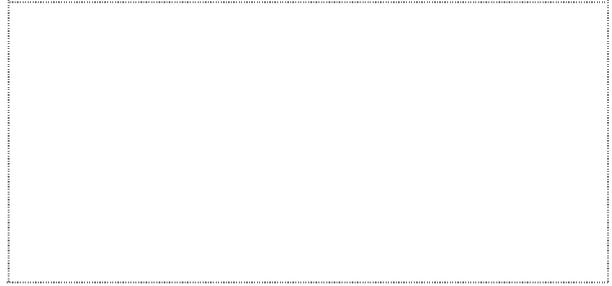
30. Neumann HPH, Erlic Z, Boedeker CC, Rybicki LA, Robledo M, Hermsen M, et al. Clinical Predictors for Germline Mutations in Head and Neck Paraganglioma Patients: Cost Reduction Strategy in Genetic Diagnostic Process as Fall-Out. *Cancer Research*. 7 avr 2009;69(8):3650-6.
31. Sen I, Young WF, Kasperbauer JL, Polonis K, Harmsen WS, Colglazier JJ, et al. Tumor-specific prognosis of mutation-positive patients with head and neck paragangliomas. *Journal of Vascular Surgery*. mai 2020;71(5):1602-1612.e2.
32. Benn DE, Gimenez-Roqueplo A-P, Reilly JR, Bertherat J, Burgess J, Byth K, et al. Clinical Presentation and Penetrance of Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. mars 2006;91(3):827-36.
33. Neumann HPH. Distinct Clinical Features of Paraganglioma Syndromes Associated With SDHB and SDHD Gene Mutations. *JAMA*. 25 août 2004;292(8):943.
34. Burnichon N, Rohmer V, Amar L, Herman P, Leboulleux S, Darrouzet V, et al. The Succinate Dehydrogenase Genetic Testing in a Large Prospective Series of Patients with Paragangliomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 août 2009;94(8):2817-27.
35. Shamblin WR, ReMine WH, Sheps SG, Harrison EG. Carotid body tumor (chemodectoma). *The American Journal of Surgery*. déc 1971;122(6):732-9.
36. Makeieff M, Raingeard I, Alric P, Bonafe A, Guerrier B, Marty-Ane C. Surgical Management of Carotid Body Tumors. *Annals of Surgical Oncology*. août 2008;15(8):2180-6.
37. Patel NS, Link MJ, Driscoll CLW, Pollock BE, Lohse CM, Carlson ML. Hearing Outcomes After Stereotactic Radiosurgery for Jugular Paraganglioma: *Otology & Neurotology*. nov 2017;1.
38. Taïeb D, Hicks RJ, Hindié E, Guillet BA, Avram A, Ghedini P, et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. sept 2019;46(10):2112-37.
39. King KS, Whatley MA, Alexopoulos DK, Reynolds JC, Chen CC, Mattox DE, et al. The Use of Functional Imaging in a Patient with Head and Neck Paragangliomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 févr 2010;95(2):481-2.
40. King KS, Chen CC, Alexopoulos DK, Whatley MA, Reynolds JC, Patronas N, et al. Functional Imaging of *SDHx* -Related Head and Neck Paragangliomas: Comparison of ¹⁸F-Fluorodihydroxyphenylalanine, ¹⁸F-Fluorodopamine, ¹⁸F-Fluoro-2-Deoxy- D -Glucose PET, ¹²³I-Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy, and ¹¹¹In-Pentetreotide Scintigraphy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. sept 2011;96(9):2779-85.
41. Fottner C, Helisch A, Anlauf M, Rossmann H, Musholt TJ, Kreft A, et al. 6- ¹⁸F-Fluoro- L -Dihydroxyphenylalanine Positron Emission Tomography Is Superior to ¹²³I-Metaiodobenzyl-Guanidine Scintigraphy in the Detection of Extraadrenal and Hereditary Pheochromocytomas and Paragangliomas: Correlation with Vesicular Monoamine Transporter Expression. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. juin 2010;95(6):2800-10.

42. Han S, Suh CH, Woo S, Kim YJ, Lee JJ. Performance of ⁶⁸ Ga-DOTA–Conjugated Somatostatin Receptor–Targeting Peptide PET in Detection of Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Systematic Review and Metaanalysis. *Journal of Nuclear Medicine*. mars 2019;60(3):369-76.
43. Kong G, Schenberg T, Yates CJ, Trainer A, Sachithanandan N, Iravani A, et al. The Role of ⁶⁸Ga-DOTA-Octreotate PET/CT in Follow-Up of SDH-Associated Pheochromocytoma and Paraganglioma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 nov 2019;104(11):5091-9.
44. Athavale SM. Natural History of Cervical Paragangliomas Outcomes of Observation of 43 Patients Natural History of Cervical Paragangliomas. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 1 avr 2012;138(4):341.
45. Jansen TTG, Timmers HJLM, Marres HAM, Kunst HPM. Feasibility of a wait-and-scan period as initial management strategy for head and neck paraganglioma. *Head & Neck*. oct 2017;39(10):2088-94.
46. Jansen TTG, Marres HAM, Kaanders JHAM, Kunst HPM. A meta-analysis on the surgical management of paraganglioma of the carotid body per Shamblin class. *Clinical Otolaryngology*. août 2018;43(4):1104-16.
47. Amato B, Compagna R, Florio A, Calemma F, Rocca A, Salzano F, et al. Surgical versus sequential hybrid treatment of carotid body tumors. *Open Medicine*. 26 déc 2019;14(1):968-76.
48. Neskey D, Hatoum G, Modh R, Civantos F, Telischi F, Angeli S, et al. Outcomes after Surgical Resection of Head and Neck Paragangliomas: A Review of 61 Patients. *Skull Base*. mai 2011;21(03):171-6.
49. Sahyouni R, Mahboubi H, Moshtaghi O, Goshtasbi K, Sahyouni S, Lin HW, et al. Radiosurgery of Glomus Tumors of Temporal Bone: a Meta-analysis. *Otology & Neurotology*. avr 2018;39(4):488-93.
50. Anderson JL, Khattab MH, Sherry AD, Luo G, Manzoor N, Attia A, et al. Stereotactic Radiosurgery and Intensity Modulated Radiotherapy for Treatment of Paragangliomas: A Tertiary Medical Center’s 17 Year Experience. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. sept 2019;105(1):E552.
51. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Hitchcock KE, Silver NL, Dziegielewski PT. Radiotherapy for benign head and neck paragangliomas. *Head & Neck*. juill 2019;41(7):2107-10.
52. 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: RT for Head and Neck Paragangliomas. *Cancer*. 1 déc 2014;120(23):3738-43.

Liste des abréviations

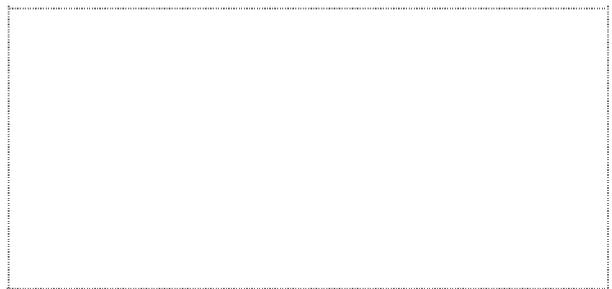
¹⁸ F-FDG	¹⁸ Fluoro-désoxy-glucose
¹⁸ F-DOPA	¹⁸ F-dihydroxy-phénylalanine
⁶⁸ Ga-DOTATOC	⁶⁸ Ga-(DOTA ⁰ -Phe ¹ -Tyr ³) octreotide
Angio-MR	Angiographie par Résonance Magnétique
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
GNEDS	Groupe Nantais d'Éthique dans le Domaine de la Santé
Gy	Gray
IPP	Inhibiteurs de la Pompe à Protons
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MIBG	Méta-iodo-benzylguanidine
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
PGL	Paragangliome
PTV	Planning Target Volume
RCMI	Radiothérapie Conformationnelle avec modulation d'intensité
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SDH	Succinate déshydrogénase
SUV	Standardized Uptake Value
TAP	Thoraco-Abdomino-Pelvien
TEP	Tomographie par Émission de Positons
TDM	Tomodensitométrie
VHL	Von-Hippel-Lindau

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



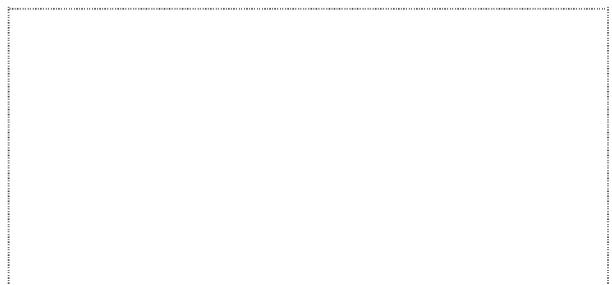
Professeur Samy HADJADJ

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Docteur Delphine DRUI

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : COSSEC

PRENOM : Marine

Titre de Thèse : Étude rétrospective descriptive monocentrique visant à évaluer l'efficacité et les effets secondaires des différentes modalités thérapeutiques (radiothérapie, chirurgie et surveillance seule) des paragangliomes cervicaux pris en charge au CHU de Nantes entre juillet 2009 et juillet 2019

RESUME

Nous avons évalué les modalités thérapeutiques et l'évolution de la prise en charge des paragangliomes cervicaux au CHU de Nantes de 2009 à 2019. Nous avons inclus de manière rétrospective des patients traités par chirurgie et/ou radiothérapie ou sous surveillance active. La majorité des paragangliomes a été traitée par chirurgie. Celle-ci a permis dans une grande majorité des cas l'ablation complète de la tumeur mais est à risque de lourdes complications. La radiothérapie a permis de contrôler la croissance tumorale de tous les paragangliomes traités par cette modalité en limitant la survenue de complications tardives. Tous les paragangliomes initialement surveillés sont restés stables et n'ont pas nécessité de traitement. Suite à la mise en place de notre RCP en 2016 et plus largement au cours de la dernière décennie, on constate une augmentation progressive du nombre de patients surveillés et une diminution du nombre de chirurgie. La décision thérapeutique doit être multidisciplinaire, prenant en compte les caractéristiques tumorales, du patient et la présence d'une éventuelle mutation génétique, imposant une surveillance à vie.

MOTS-CLES

Paragangliomes cervicaux. SDHx. Chirurgie. Radiothérapie. Surveillance active. RCP.