



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**L'adénome hypophysaire isolé dans le syndrome 3P  
(Pheochromocytoma, Paraganglioma, and Pituitary adenoma)**

**T H È S E   A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 14 Octobre 2019**

**Par Monsieur Grégory MOUGEL**

**Né le 30 mai 1984 à Laxou (54)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de BIOLOGIE MÉDICALE

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Madame le Professeur BARLIER Anne**

**Président**

**Monsieur le Professeur CASTINETTI Frédéric**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur KRAHN Martin**

**Assesseur**

**Madame le Docteur (MCU-PH) ROMANET Pauline**

**Directeur**





Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**L'adénome hypophysaire isolé dans le syndrome 3P  
(Pheochromocytoma, Paraganglioma, and Pituitary adenoma)**

**T H È S E   A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 14 Octobre 2019**

**Par Monsieur Grégory MOUGEL**

**Né le 30 mai 1984 à Laxou (54)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de BIOLOGIE MÉDICALE

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Madame le Professeur BARLIER Anne**

**Président**

**Monsieur le Professeur CASTINETTI Frédéric**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur KRAHN Martin**

**Assesseur**

**Madame le Docteur (MCU-PH) ROMANET Pauline**

**Directeur**

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

**Doyen Georges LEONETTI**

**Vice-doyen aux Affaires Générales et aux Sciences Médicales : Patrick DESSI**  
**Vice-doyen aux Sciences Paramédicales : Philippe BERBIS**

**Direction d'école** :

- **Ecole de Médecine** : Jean-Michel VITON
- **Ecoles de Maïeutique** : Carole ZAKARIAN
- **Ecoles des Sciences de la Réadaptation** : Philippe SAUVAGEON
- **Ecoles des Sciences Infirmières** : Sébastien COLSON

**Asseseurs** :

- aux Etudes : Kathia CHAUMOITRE
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

**Chargés de mission** :

- 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3<sup>ème</sup> cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

**Chef des services généraux** : Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service** :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

**DOYENS HONORAIRES**

M. Yvon BERLAND  
M. André ALI CHERIF  
M. Jean-François PELLISSIER

**PROFESSEURS HONORAIRES**

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTEY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

### 1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)  
T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

### 1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

### 1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

### 1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

**1990**

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)  
J. PORTER (U.S.A.)

**1991**

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)  
W. BURGDORFER (U.S.A.)

**1992**

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)  
D. CARSON (U.S.A.)  
T. YAMAMURO (Japon)

**1994**

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)  
W.J. KOLFF (U.S.A.)

**1995**

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)  
M. MULLER (Suisse)  
V. BONOMINI (Italie)

**1997**

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)  
D. STULBERG (U.S.A.)  
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)  
P.I. BRANEMARK (Suède)

**1998**

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

**1999**

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)  
D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)



## PROFESSEURS EMERITE

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSO François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

---

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal  
 AGHABABIAN Valérie  
 BELIN Pascal  
 CHABANNON Christian  
 CHABRIERE Eric  
 FERON François  
 LE COZ Pierre  
 LEVASSEUR Anthony  
 RANJEVA Jean-Philippe  
 SOBOL Hagay

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

### **PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### **PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
 FILIPPI Simon

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent ( <i>disponibilité</i> )	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>dispo oct 2018</i> )	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic  
GENTILE Gaëtan

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
GUIDA Pierre  
JANCZEWSKI Aurélie

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion  
REVIS Joana

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
GUYE Maxime (PU-PH)  
*MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre*  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

*CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)  
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
*ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)  
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
BONELLO Laurent (PU PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 CURVALE Georges (PU-PH)  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
*PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

*ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité*  
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
*SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre*  
 THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)  
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYS Jean-Michel (PU-PH)  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)  
*BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre*  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
 SEITZ Jean-François (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 MONCLA Anne (PU-PH)  
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
 TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
 BOUBLI Léon (PU-PH)  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

KERBAUL François (PU-PH)  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
 VEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
*FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre*  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)  
 RACCAH Denis (PU-PH)  
 VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*  
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**NEPHROLOGIE 5203**

*BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre*  
 BRUNET Philippe (PU-PH)  
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)  
 MOAL Valérie (PU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)  
 FUENTES Stéphane (PU-PH)  
 REGIS Jean (PU-PH)  
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
 FELICIAN Olivier (PU-PH)  
 PELLETIER Jean (PU-PH)



**OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*  
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

**PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
 POINSO François (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)  
 MICHEL Justin (PU-PH)  
 NICOLLAS Richard (PU-PH)  
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)  
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*  
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)  
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*  
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)  
 SIMON Nicolas (PU-PH)  
 BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
 MARY Charles (MCU-PH)  
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
 MICHEL Gérard (PU-PH)  
 MILH Mathieu (PU-PH)  
 REYNAUD Rachel (PU-PH)  
 SARLES Jacques (PU-PH)  
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
 BREGEON Fabienne (PU-PH)  
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)  
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)  
 FABRE Alexandre (MCU-PH)  
 OVAERT Caroline (MCU-PH)  
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
 BONINI Francesca (MCU-PH)  
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)  
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
 REY Marc (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)  
 LANCON Christophe (PU-PH)  
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101****RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
 CHAMOITRE Kathia (PU-PH)  
 GIRARD Nadine (PU-PH)  
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)  
 JACQUIER Alexis (PU-PH)  
 MOULIN Guy (PU-PH)  
 PANUEL Michel (PU-PH)  
 PETIT Philippe (PU-PH)  
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
 BARLESI Fabrice (PU-PH)  
 CHANEZ Pascal (PU-PH)  
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*  
 GREILLIER Laurent (PU PH)  
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)  
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
 PAPAIZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
 PHAM Thao (PU-PH)  
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
 KARSENTY Gilles (PU-PH)  
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
 ROSSI Dominique (PU-PH)

## REMERCIEMENTS

A ma présidente de thèse, Madame le Professeur Anne Barlier.

Merci de m'avoir accueilli dans votre laboratoire. Vous m'avez permis de découvrir la Biologie Moléculaire et d'y prendre goût. Je vous remercie de me faire l'honneur de présider cette thèse et je vous suis très reconnaissant du soutien que vous m'avez apporté pour ce projet et pour ceux à venir.

A ma directrice de thèse, le Docteur Pauline Romanet

Merci pour ton soutien, ta gentillesse, et tes conseils avisés durant la rédaction de cette thèse. Tu m'as transmis tes connaissances et tu m'as appris à travailler avec méthode. Ta disponibilité et ta patience à mon égard ont été de précieux atouts pour achever ce travail. Pour tout ça, merci infiniment.

A Monsieur le Professeur Frédéric Castinetti

Merci du temps que vous avez accordé à la relecture de l'article et pour votre précieux retour qui nous a permis d'améliorer ce travail. Votre présence parmi le jury est un honneur pour moi.

A Monsieur le Professeur Martin Krahn

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et je vous suis reconnaissant de l'attention que vous portez à mon travail. Votre présence en ce jour m'honore.

Au Docteur Alexandru Saveanu

Je te remercie pour tout ce que tu m'as appris au cours des 6 mois passés à travailler à tes côtés. Merci pour le temps que tu as pris pour relire ce projet et y apporter tes conseils éclairés. Tu as toute ma gratitude.

Aux Docteurs Frédéric Albarel, Thomas Cuny, Wassim Essamet, Céline Mouly, Luigi Perrine, Magaly Vialon et à Monsieur le Professeur Thierry Brue

Merci pour votre participation à ce projet et vos conseils permettant l'aboutissement de ce travail.

A Amira et à Arnaud

Merci pour le temps que vous m'avez accordé et votre disponibilité à chaque fois que j'en avais besoin. Grâce à vos conseils et votre réactivité, je ne suis toujours pas fâché avec la bioinformatique. Et ce n'était pas gagné d'avance.

A l'équipe de Biologie Moléculaire de la Conception

Merci pour votre gentillesse et votre accueil au sein du laboratoire. C'est à votre contact que mon goût pour la Biologie Moléculaire est né et j'espère pouvoir encore collaborer avec vous dans un avenir proche.

A Monsieur le Professeur L'Houcine Ouafik

Merci pour votre accueil dans votre service et pour m'avoir permis de découvrir le versant somatique de la Biologie Moléculaire.

Au Docteur Isabelle Nanni

Merci pour ta gentillesse et ta patience. Merci de m'avoir transmis tes connaissances et de m'avoir appris les valeurs de générosité de la Biologie Moléculaire. Un immense merci pour le temps que tu m'as offert pour travailler sur cette thèse. Passer 2 semestres à tes côtés a été un réel plaisir.

A Eric Pellegrino

Merci pour ton aide dans la traduction de l'article, là encore ce n'était pas gagné. Et puis comment oublier tous les bons plans que tu partages avec nous au quotidien.

A l'équipe technique de BM, Annick, Marie, Manu, Christine et Véronique

Merci pour votre gentillesse et votre bonne humeur.

A toute l'équipe du Service de Transfert d'Oncologie Biologique, le STOB

Merci pour ces 2 semestres passés en votre compagnie.

Merci à tous les médecins, biologistes et co-internes dont j'ai croisé le chemin au cours de mon internat et qui ont contribué à ma formation.

A ma famille, Papa, Olivier, Christelle, Axel, Anthony et Adeline pour m'avoir supporté pendant ces trèèèès longues années. Votre soutien et votre amour ont été indispensables à la réussite de mes études. Je vous aime fort.

A Jonathan, pour sa folie et sa bonne humeur (ramène-toi dans le sud rapido).  
A Jason, le spartiate, Lucie et Lois.

A Ken, mon BFF, toujours présent depuis 25 ans. A jamais le premier.

A la famille Perla, présente à mes côtés depuis si longtemps, dans les bons moments comme dans les moins bons. Votre amitié est précieuse et votre présence en ce jour importante à mes yeux.

A la famille Collura pour leur bonne humeur. Je suis heureux que vous assistiez à cet événement.

A Annie et Gérard, vous m'avez connu au début de cette aventure et c'est un plaisir de partager avec vous cette étape. Je pense à vous.

A mon Père Noël, le temps passé à tes côtés a été trop court mais ton amour indéfectible, ta tendresse et ton courage m'ont permis d'être là aujourd'hui. Tu as su trouver les mots pour me remotiver quand il le fallait. Aucune dédicace ne saurait être à la hauteur du soutien que tu m'as apporté.  
Avec tout mon Amour.

Je dédie ce travail.

## PLAN

RESUME .....	3
INTRODUCTION .....	4
PATIENTS&METHODES .....	5
Patients .....	5
Echantillons recueillis et analyse par séquençage haut-débit (NGS pour next-generation sequencing).....	6
Etude des mutations <i>SDHx</i> dans les adénomes hypophysaires .....	7
Analyse de SDH en IHC .....	7
Séquençage Sanger pour la recherche de perte d'hétérozygotie dans la tumeur	8
Analyses statistiques et comparaison des caractéristiques des patients avec un syndrome « 3PAs » et un syndrome « non-3PAs » selon les données de la littérature .....	8
RESULTATS .....	9
Présentation des cas.....	14
Cas 1 .....	14
Cas 2.....	16
Cas 3.....	16
Revue de la littérature et caractéristiques phénotypiques dans le syndrome « 3PAs » .....	17
DISCUSSION .....	26
CONCLUSION.....	31
BIBLIOGRAPHIE .....	32
Données supplémentaires.....	38
PSEUDOHYPOXIA PATHWAY GENES IN ISOLATED PITUITARY ADENOMA.....	48

# LES GENES DE LA VOIE DE LA PSEUDOHYPOXIE DANS LES ADENOMES HYPOPHYSAIRES ISOLES

## **Auteurs**

Grégory Mougel,<sup>1</sup> Arnaud Lagarde,<sup>1</sup> Frédérique Albarel,<sup>2</sup> Wassim Essamet, Perrine Luigi, Céline Mouly, Magaly Vialon, Thomas Cuny,<sup>3</sup> Frédéric Castinetti,<sup>3</sup> Alexandru Saveanu,<sup>1</sup> Thierry Brue,<sup>3</sup> Anne Barlier,<sup>1</sup> Pauline Romanet<sup>1</sup>

## **Affiliations**

<sup>1</sup>Université Aix Marseille, INSERM, MMG, Laboratoire de Biologie Moléculaire, Hôpital La Conception, Marseille, France

<sup>2</sup>Département d'Endocrinologie, Hôpital La Conception, APHM, Marseille

<sup>3</sup>Université Aix Marseille, INSERM, MMG, Département d'Endocrinologie, Hôpital La Conception, Marseille, France

## **Auteur correspondant**

Pr. Anne Barlier, MD, PhD

Université Aix Marseille, INSERM, MMG, UMR 1251

Faculté de Médecine La TIMONE, 27, Boulevard Jean Moulin 13385 Marseille Cedex 5, France

Tel.: +33 491 69 87 89

Fax: +33 491 69 89 20

Email: [anne.barlier@univ-amu.fr](mailto:anne.barlier@univ-amu.fr)

## RESUME

**Contexte:** Les adénomes hypophysaires peuvent survenir de façon sporadique ou moins fréquemment être héréditaires. Une association syndromique entre adénome hypophysaire et phéochromocytome/paragangliome (PPGL), nommée « 3PAs » a récemment été décrite et est parfois associée à des mutations des gènes de prédisposition aux PPGLs tels que *SDHx* ou *MAX*. Chez les patients « 3Pas », l'adénome hypophysaire peut survenir avant le PPGL. Notre objectif est de déterminer la prévalence des mutations de *SDHx/MAX* chez les patients porteurs d'un PA isolé et les caractéristiques de ces patients.

**Objectif:** Nous avons séquencé par séquençage haut-débit les gènes impliqués dans les adénomes hypophysaires (*AIP/MEN1/CDKN1B*) ou les PPGLs (*SDHx/MAX*) chez des patients avec un adénome hypophysaire isolé. Par la suite, nous avons réalisé une revue des cas publiés de d'adénomes hypophysaires rentrant dans le cadre du syndrome « 3PAs ».

**Résultats:** Nous avons recruté 263 patients. Sept variants pathogéniques ou probablement pathogéniques ont été retrouvés dans *AIP*, 2 dans *MEN1*, 2 dans *SDHA* et 1 dans *SDHC*. La prévalence des mutations de *SDHx* atteignait 1.1% (3/263). Parmi les 30 patients avec un adénome hypophysaire portant une mutation de *SDHx/MAX* (27 dans la littérature et 3 dans notre étude), 6/30 (20%) ont développé leur adénome hypophysaire avant le PPGL et 8/30 (26.7%) présentaient un adénome hypophysaire isolé. Seize avaient un antécédent familial d'adénome hypophysaire ou de PPGL. L'âge de survenue de l'adénome hypophysaire était plus élevé chez ces patients que chez les patients mutés *AIP/MEN1*. Ils avaient plus de macroadénomes que les patients contrôles, en particulier de macroprolactinomes.

**Conclusion:** Nous avons trouvé pour la première fois, des mutations de *SDHx* chez des patients présentant un adénome hypophysaire sans antécédent familial ou personnel de PPGL, suggérant une nouvelle porte d'entrée dans les pathologies liées aux gènes *SDHx/MAX*. Néanmoins, un dépistage génétique de *SDHx* reste non justifié dans le cas d'adénomes hypophysaires isolés, à l'exception de la présence d'un antécédent familial de PPGL. D'autres études sont nécessaires pour clarifier si les gènes *SDHx* peuvent être de nouveaux gènes candidats, en particulier dans les (macro)prolactinomes familiaux.

## INTRODUCTION

Les adénomes hypophysaires sont des pathologies relativement rares avec une prévalence des formes symptomatiques estimée à 1 cas pour 1000 habitants (1). Après 30 ans, selon les séries autopsiques, la prévalence des adénomes hypophysaires augmente dans la population (2). Bien que les adénomes hypophysaires soient des tumeurs bénignes, elles peuvent être responsable de symptômes cliniques liés à une perturbation des sécrétions hormonales et de symptômes de compression secondaire à une invasion locale pouvant entraîner un hypopituitarisme.. Les adénomes hypophysaires sont le plus souvent sporadiques mais dans environ 5% des cas, ils sont d'origine héréditaire. Dans ce cas, ils peuvent être isolés dans le cadre des adénomes hypophysaires isolés familiaux (FIPA ; OMIM 605555) ou survenir dans un contexte syndromique tel que 1) la néoplasie endocrinienne multiple de type1 (NEM1; OMIM 131100) prédisposant à l'hyperparathyroïdie primaire, aux tumeurs neuroendocrines digestives, aux adénomes hypophysaires et aux tumeurs surrenaliennes et plus rarement 2) la néoplasie endocrinienne multiple de type 4 (NEM4; OMIM 610755) qui représente un syndrome MEN1-like ou 3) le Complexe de Carney (CNC ; OMIM 160980) se manifestant par des atteintes cutanées, une acromégalie, un syndrome de Cushing et des tumeurs variées telles que des myxomes ou des schwannomes (3). Dans les formes syndromiques ou dans les cas familiaux, les patients peuvent bénéficier d'un dépistage génétique dans le but de leur proposer une surveillance spécifique et un conseil génétique.

L'association entre adénome hypophysaire et phéochromocytome/paragangliome (PPGL) a été décrite la première fois par Iversen en 1952 (4). Dans un premier temps, il était communément admis que cette association s'intégrait dans le syndrome NEM1. En effet, les phéochromocytomes surviennent chez moins de 1% des patients atteints de NEM1 (5). Néanmoins, cette association entre adénome hypophysaire et PPGL peut survenir en dehors du contexte de NEM1. Cette situation a été nommée « 3PAs » (pour 3 P association) par Xekouki et peut être définie comme la survenue chez un individu d'un adénome hypophysaire et d'un phéochromocytome et/ou paragangliome sans autre atteinte évoquant un syndrome NEM1 (6). Le syndrome « 3PAs » peut être associé à des mutations germinales



dans les gènes prédisposant aux PPGLs tels que les gènes codant pour les sous-unités de SDH ou *MAX* (7-9).

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'implication des principaux gènes prédisposant aux PPGLs chez des patients avec un adénome hypophysaire isolé et de déterminer les situations où une analyse génétique peut être requise chez ces patients. Dans ce but 1) nous déterminerons la prévalence des mutations germinales des gènes *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2* (ici appelés *SDHx*) et *MAX* dans une large série de patients pour lesquels un dépistage génétique des gènes *MEN1*, *AIP* et *CDKN1B* a été réalisé pour un adénome hypophysaire isolé, sporadique ou familial. 2) nous réaliserons une revue de la littérature des cas publiés d'adénomes hypophysaires entrant dans le cadre du syndrome « 3PAs », dans le but de déterminer si les patients avec un adénome hypophysaire et une mutation dans les gènes prédisposant aux PPGLs présentent des singularités phénotypiques en comparaison des patients porteurs de mutations de *AIP*, *MEN1*, *PRKAR1A* ou *CDKN1B* et avec des patients porteur d'un adénome hypophysaire sporadique, non héréditaire.

## **PATIENTS&METHODES**

### **Patients**

Nous avons collectés les prélèvements sanguins de patients adressés pour un dépistage génétique, dans le contexte d'un adénome hypophysaire isolé sans autre lésion endocrine au moment de l'analyse, au laboratoire de biologie moléculaire de l'Hôpital de la Conception, Marseille, entre novembre 2016 et décembre 2018. Le consentement écrit et signé pour la conduite d'analyses génétiques avait été obtenu chez tous les patients au cours d'un conseil génétique. Le comité d'éthique de l'Université d'Aix-Marseille a approuvé cette étude (Numéro d'approbation : 2018- 13-12-004).

Le diagnostic d'adénome hypophysaire avait été posé sur des critères cliniques, radiologiques et biologiques. Une confirmation histologique a été effectuée pour les patients traités par chirurgie. Les patients présentant une hyperparathyroïdie primaire, une calcémie élevée, d'autres signes cliniques compatibles avec une forme syndromique d'adénome hypophysaire ou toute autre pathologie endocrinienne ont été exclus.

### **Echantillons recueillis et analyse par séquençage haut-débit (NGS pour next-generation sequencing)**

L'ADN génomique a été extrait avec le kit QiaSymphony DS DNA Midi Kit (Qiagen, Courtaboeuf, France) à partir de lymphocytes circulants (échantillons EDTA standards).

Les exons et les bornes introniques de 20 nucléotides de *AIP*, *MEN1*, *CDKN1B*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2* et *MAX* ont été séquencés par NGS à partir d'une librairie d'amplicons à façon Truseq (Illumina®, San Diego, CA, USA) ou d'une librairie à façon Qiaseq (Qiagen, Courtaboeuf, France) selon les recommandations du fournisseur. Tous les échantillons ont ensuite été séquencés sur un MiseqDX (Illumina) avec le kit Miseq V2 300 cycle Reagent (Illumina). L'alignement et le variant calling ont été réalisés avec MiSeqReporter (Illumina) ou le Biomedical Genomic Workbench 5.0.1 (Qiagen). Tous les variants ont été annotés en utilisant le logiciel VariantStudio v2.2 (Illumina), dans le génome humain GRCh37, à partir du même transcrit de référence (*AIP* : NM\_003977.2; *MEN1* : NM\_130799.2; *CDKN1B* : NM\_004064; *SDHA* : NM\_004168.2; *SDHB* : NM\_003000.2; *SDHC* : NM\_003001.3; *SDHD* : NM\_003002.2; *SDHAF2* : NM-017841.1 et *MAX* : NM\_002382.3) avec les nomenclatures HGVS<sub>c</sub> et HGVS<sub>p</sub> selon les recommandations internationales (10). Chaque variant a été classé selon les recommandations de l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) dans l'une des 5 classes suivantes (11) :

- Classe 1 : variant bénin (VB)
- Classe 2 : variant probablement bénin (VPB)
- Classe 3 : variant de signification inconnue (VSI)
- Classe 4 : variant probablement pathogène (VPP)
- Classe 5 : variant pathogène (VP)

Les prédictions *in silico* ont été réalisées à l'aide du logiciel Alamut Visual (Interactive Biosoftware, Rouen, France) et UMD-Predictor, et incluaient le niveau de conservation, SIFT, Polyphen 2 et une estimation des conséquences sur l'épissage. Les données des populations ont été collectées à partir des bases de données de population saine : Gnomad et ExAC et des bases de données de population présentant des pathologies héréditaires : ClinVar, LOVD et HGMD. Les variants avec une fréquence supérieure à 5% dans les populations saines (Gnomad, ExAC) n'ont pas été conservés. Tous les variants pathogènes et probablement pathogènes ont été confirmés par un séquençage Sanger (les primers et les protocoles sont disponibles sur demande). Le gène *PRKAR1A* n'a pas été séquencé chez les patients car ils ne présentaient pas d'association syndromique évocatrice.

## **Etude des mutations *SDHx* dans les adénomes hypophysaires**

Pour préciser le rôle des mutations germinales de *SDHx* dans les adénomes hypophysaires, une immunohistochimie (IHC) SDH et une recherche de perte d'hétérozygotie ont été réalisées sur des lames de tissu fixé en paraffine (FFPE) obtenues par exérèse chirurgicale de l'adénome, si disponible.

### Analyse de SDH en IHC

La recherche de la perte d'expression de la protéine dans les cellules néoplasiques a été réalisée en utilisant un anticorps polyclonal commercial anti-SDHB (Sigma Aldrich Chimie, référence HPA002868, dilution de 1/150).

En effet, si n'importe quel composant du complexe SDH est atteint alors le complexe dans son ensemble devient instable entraînant le relargage de la sous-unité SDHB dans le cytoplasme où elle est rapidement dégradée (12).

Le protocole de coloration (XT UltraView DAB v3, module Benchmark IHC/ISH) incluait un prétraitement avec du cell conditioner 1, une incubation avec l'anticorps à 37° et une incubation avec une solution prep kit 517 pendant 32 minutes, suivie d'une contre coloration à l'hématoxyline pendant 8 minutes. L'analyse a été réalisée dans le service d'anatomopathologie de la Timone à Marseille par un praticien expérimenté dans l'interprétation de ce marquage. En cas de présence d'un

marquage mitochondrial, le résultat est considéré positif traduisant la présence de la protéine et d'au moins un allèle encore actif dans le tissu alors que l'absence de marquage est considérée comme un test négatif signifiant une perte totale d'expression de la protéine, due à la présence d'un variant vraisemblablement pathogène au niveau germinale et à une seconde mutation, cette fois sur l'allèle au niveau somatique.

### Séquençage Sanger pour la recherche de perte d'hétérozygotie dans la tumeur

L'ADN somatique a été extrait à partir d'un fragment d'adénome hypophysaire sur lames FFPE en utilisant un kit d'extraction QIAamp DNA FFPE tissue (Qiagen). L'ADN a été amplifié par PCR en utilisant le Master Mix AmpliTaq Gold 360 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA), ciblant l'exon 5 de *SDHC* (les primers sont disponibles sur demande). Après purification par Exosap (Thermo Fisher Scientific), les produits de PCR ont été séquencés par méthode Sanger sur un AB3500xLdx (Thermo Fisher Scientific) selon les instructions du fournisseur.

### **Analyses statistiques et comparaison des caractéristiques des patients avec un syndrome « 3PAs » et un syndrome « non-3PAs » selon les données de la littérature**

Les caractéristiques des adénomes hypophysaires des patients avec un syndrome « 3PAs » et une mutation de *SDHx/MAX* ont été comparées avec les patients présentant un adénome hypophysaire sporadique sélectionnés comme référence à partir d'une cohorte rapportée par Daly et al. dans la population belge (13). Les cas présentant une mutation du gène *AIP* provenaient de 64 cas publiés avec leurs caractéristiques phénotypiques (la liste des références est disponibles sur demande). Les patients porteurs d'une mutation de *MEN1* ont été listés à partir de la base de données UMD MEN1 (14), les patients présentant un Complexe de Carney sont issus d'une revue de la littérature par Cuny et al. (15) et les cas de NEM4 sont issus de revues réalisées par Alzrek et al. et Fredericksen et al. (16,17).

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel Prism v6.0 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA). Les caractéristiques des patients ont été

comparées en utilisant le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et le test non pairé non paramétrique de Mann-Whitney pour les valeurs quantitatives.

## RESULTATS

Un total de 263 patients ont été inclus (tableau 1 et le Tableau supplémentaire 1). Les hommes représentaient 51.3% des patients (135/263). L'âge moyen au diagnostic de l'adénome hypophysaire était de 29.3 ans (8-78) et l'âge moyen au moment de l'analyse génétique était de 36.1 ans (8-79). Un total de 187 patients (71.1%) présentaient un macroadénome et 25 (9.5%) un microadénome. Cette donnée n'était pas disponible pour 51 patients (19.4%). L'adénome hypophysaire était sporadique chez 227 patients (86.3%) alors que 36 patients présentaient un antécédent familial d'adénome hypophysaire (13.7%). Les principaux types d'adénome hypophysaire étaient les prolactinomes chez 86 patients (32.7%) et les adénomes somatotropes chez 72 patients (27.4%). Parmi les patients inclus, 2 patients ont présentés 2 types d'adénome hypophysaire dans leurs histoires cliniques. Un d'entres eux avec un macroprolactinome à 23 ans puis un adénome somatotrope à 35 ans. Le second un macroprolactinome à 30 ans puis un adénome hypophysaire non fonctionnel (NFPA) à 53 ans. Seul le premier type d'adénome hypophysaire a été pris en compte pour les analyses statistiques. Huit patients avaient eu une récurrence après une première résection chirurgicale.

Par séquençage NGS, nous avons identifié 295 variants, parmi lesquels 8 étaient classés comme pathogène, 4 comme probablement pathogène et 7 de signification inconnue (Tableau 2 et Tableau supplémentaire 2). Cinq variants pathogènes ou probablement pathogènes ont été retrouvés chez des patients avec un antécédent familial d'adénome hypophysaire, sur un total de 36 et 7 chez des patients avec un adénome hypophysaire sporadique, sur un total de 227. L'Odds Ratio de présenter un variant (probablement) pathogène en cas d'antécédent familial d'adénome hypophysaire par rapport à l'absence d'antécédent était de 5.069 (IC 95%: 1.69 à 15.79,  $p < 0.014$ ). Parmi les 7 cas sporadiques, 5 concernaient des patients de moins de 30 ans (sur un total de 133) et 2 des patients de plus de 30 ans (sur un total de 94). Parmi les 12 variants (probablement) pathogènes, nous avons identifié 7

variants dans *AIP*, 2 dans *MEN1*, 2 dans *SDHA* et 1 dans *SDHC* (Figure 1 et Tableau 2). L'histoire médicale des 3 patients mutés *SDHx* de cette étude est décrite ci-dessous.

**Tableau 1.** Caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'étude

	Cas sporadiques		Cas familiaux	Total
	< 30 ans	> 30 ans		
Nombre de patients (n=)	133	94	36	263
Age au diagnostic (années) (moyenne) (intervalle)	22.2 (9-30)	39.4 (31-78)	32.3 (8-77)	29.3 (8-78)
Sex ratio (Homme/Femme)	58H/75F (0.77)	62H/32F (1.9)	17H/19F (0,9)	135H/128F (1.05)
Taille de l'adénome hypophysaire				
Macroadénome	95	70	22	187
Microadénome	15	4	6	25
ND	23	20	8	51
Type de l'adénome hypophysaire				
PRL	52	20	14	86
GH	31	36	5	72
NFPA	8	6	8	22
ACTH	21	3	2	26
Mixte	4	8	1	13
LH/FSH	1	4	0	5
TSH	1	1	0	2
ND	15	16	6	37
Variants (tous gènes)	148	115	32	295
VSI	4	3	0	7
VPP	0	1	3	4
VP	5	1	2	8

F: Femme, H: Homme, PRL: prolactine, GH: hormone de croissance, ACTH: hormone corticotrope, LH: hormone lutéinisante, FSH: hormone folliculo-stimulante, TSH: hormone thyro-stimulante, NFPA: adénome hypophysaire non fonctionnel, ND: non disponible, VSI: variant de signification inconnue, VPP: variant probablement pathogène, VP: variant pathogène, un macroadénome est défini par un diamètre > 10mm, un microadénome est défini par un diamètre < 10 mm.

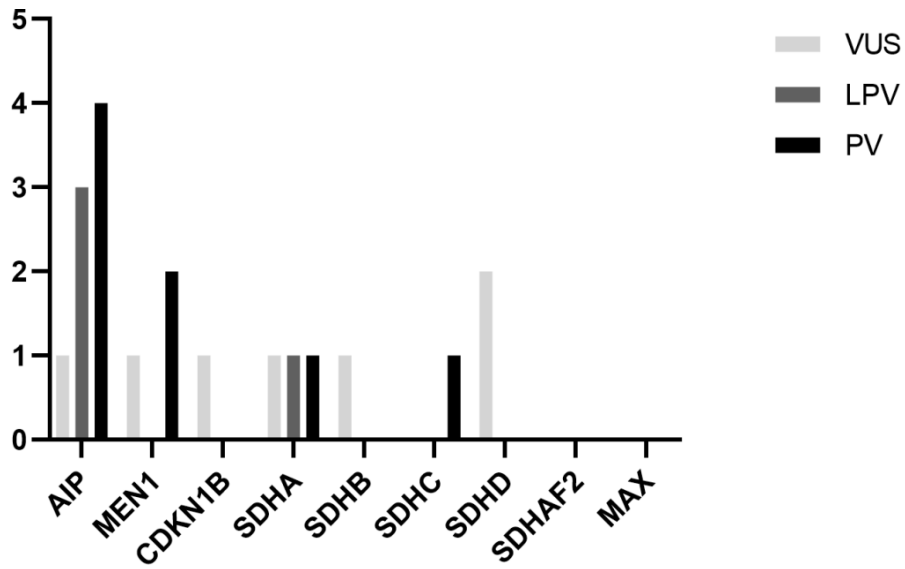
**Tableau 2.** Caractéristiques cliniques et génétiques des patients présentant une mutation dans cette étude

Patient no	Sexe	Age au diagnostic (années)	Phénotype de l'adénome hypophysaire	Présentation familiale	Gène muté	Transcrit	HGVSc	HGVSp	Génotype	Conséquence	Classification*
1	F	19	Macroadénome NFPA	Sporadique	<i>AIP</i>	NM_003977.2	c.350delG	p.(Gly117Ala*39)	Hétérozygote	Décalage du cadre de lecture	VP
2	H	21	Macroprolactinome	Tante: AH	<i>AIP</i>	NM_003977.2	c.805_825dup	p.(Phe269_His275dup)	Hétérozygote	Insertion	VPP
3	H	23	Macroadénome somatotrope	Sporadique	<i>AIP</i>	NM_003977.2	c.601A>T	p.(Lys201*)	Hétérozygote	Variant non sens	VP
4	H	22	Macroprolactinome	Cousin: AH	<i>AIP</i>	NM_003977.2	c.55C>T	p.(Gln19*)	Hétérozygote	Variant non sens	VP
5	H	22	Macroadénome somatotrope	Sporadique	<i>AIP</i>	NM_003977.2	c.853C>T	p.(Gln285*)	Hétérozygote	Variant non sens	VP
6	F	30	Macroadénome mixte (PRL-GH)	Fils: macro AH	<i>AIP</i>	NM_003977.2	c.911G>A	p.(Arg304Gln)	Hétérozygote	Variant faux sens	VPP
7	F	47	Macroadénome mixte (GH-ACTH)	Sporadique	<i>AIP</i>	NM_003977.2	c.865G>A	p.(Ala289Thr)	Hétérozygote	Variant faux sens	VPP
8	F	20	Macroadénome NFPA	Grande tante maternelle: AH	<i>MEN1</i>	NM_130799.2	c.1314delC	p.(Val441Cys*4)	Hétérozygote	Décalage du cadre de lecture	VP
9	F	11	Macroprolactinome	Sporadique	<i>MEN1</i>	NM_130799.2	c.574C>T	p.(Gln192*)	Hétérozygote	Variant non sens	VP
10	H	42	Macroprolactinome	Sporadique	<i>SDHA</i>	NM_004168.2	c.757_758del	p.(Val253Cys*67)	Hétérozygote	Décalage du cadre de lecture	VP
11	H	37	Microprolactinome	Père et frère: macroprolactinome Neveu: microprolactinome	<i>SDHA</i>	NM_004168.2	c.1753C>T	p.(Arg585Trp)	Hétérozygote	Variant faux sens	VPP
12	H	17	Macroprolactinome	Sporadique	<i>SDHC</i>	NM_003001.3	c.405+1G>T	p.(?)	Hétérozygote	Variant d'épissage	VP

F: femme, H: homme, AH: adénome hypophysaire, PRL: prolactine, GH: hormone de croissance, ACTH: hormone corticotrope, NFPA: adénome hypophysaire non fonctionnel, VP: variant pathogène, VPP: variant probablement pathogène. Un macroadénome est défini par un diamètre >10 mm, un microadénome est défini par un diamètre <10 mm.

\* Classification à partir des recommandations de l'ACMG pour la classification des variants de séquence (11).





**Figure 1.** Répartition des variants de signification inconnue, pathogènes et probablement pathogènes par gènes dans cette étude.

VUS: variant de signification inconnue, LPV variant probablement pathogène, PV: variant pathogène.

## Présentation des cas

### Cas 1

Un jeune homme de 17 ans, mesurant 187cm, pesant 61Kg et jusqu'alors en bonne santé, sans antécédents familiaux de tumeur endocrinienne, présente une baisse sévère de l'acuité visuelle droite d'apparition récente. Il n'a pas de céphalées ni de manifestations endocriniennes. La baisse de l'acuité visuelle droite est objectivée par l'examen clinique sur l'échelle de Monoyer (œil droit: 4/10, œil gauche: 10/10) tandis que l'examen du champ visuel par l'appareil de Goldman et l'appareil Humphrey ainsi que l'examen des paires crâniennes sont normaux.

Le scanner et l'IRM cérébrales révèlent une large (> 10 mm) masse hypophysaire possédant un composant cystique avec une extension suprasellaire, comprimant les voies visuelles droites. Son taux de prolactine sérique est mesuré à 1949 mUI/L (valeurs de référence : 86-324 mUI/L) compatible avec le diagnostic de macroprolactinome. Il présente également une testostéronémie modérément basse (2616 pg/mL). Le reste du bilan hormonal hypophysaire est normal. Devant cette présentation clinique et compte-tenu de son âge, le patient a subi une chirurgie transphénoïdale d'exérèse de la masse hypophysaire. Il n'y a eu aucune complication postopératoire.

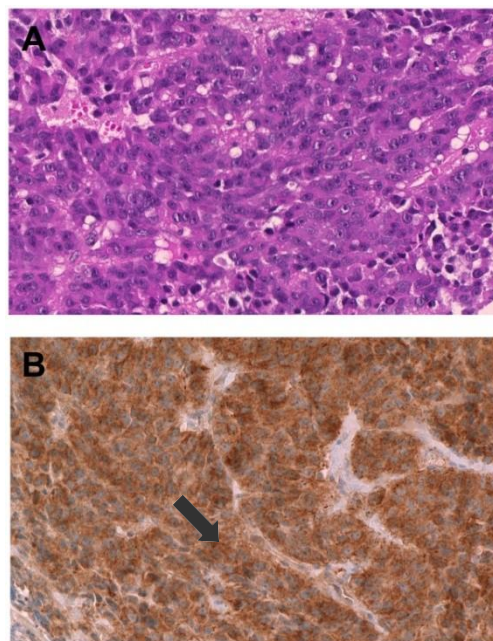
L'examen anatomopathologique du tissu réséqué est compatible avec le diagnostic de prolactinome avec critère d'agressivité de grade 1b selon la nouvelle classification (18). Aucune cellule néoplasique ne montre un cytoplasme vacuolé. L'index Ki-67 est de 5% et p53 est exprimé dans 10% des cellules.

L'examen clinique postopératoire montre une amélioration notable de la vision. Le bilan hormonal montre une absence de contrôle de la sécrétion de prolactine avec un dosage mesuré à 2234 mUI/L. Un traitement par cabergoline est alors débuté à la dose de 0.5 mg/semaine permettant une normalisation du taux de prolactine (64 mUI/L à 3 mois) puis diminuée de moitié.

Devant le jeune âge du patient, une recherche de mutation germinale dans les gènes *AIP*, *MEN1* et *CDKN1B* est réalisée et s'est révélée négative. En revanche, un variant pathogène sur le gène *SDHC* (c.405+1G>T, p.( ?)) est retrouvé, responsable

selon les logiciels de prédiction d'une suppression du site donneur d'épissage naturel de l'exon 5 du gène.

L'examen immunohistochimique de SDH met en évidence un marquage cytoplasmique granulaire en faveur d'une persistance de l'expression du complexe SDH dans les cellules tumorales (Figure 2). La recherche de perte d'hétérozygotie est négative dans la tumeur. Un scanner corps entier et un dosage des catécholamines plasmatiques et urinaires ne montrent pas de signes en faveur d'un PPGL. Le variant *de SDHC* est absent chez sa mère.



**Figure 2.** L'IHC SDHB révèle un fort marquage cytoplasmique granuleux (flèche noir) dans les cellules tumorales en faveur de la persistance de l'expression du complexe SDH dans l'adénome hypophysaire (A-HE, x40; B-IHC SDHB, x40).

## Cas 2

Un homme de 43 ans sans antécédent personnel de pathologie endocrinienne consulte pour un trouble de l'érection et une baisse de la libido évoluant depuis 18 mois. Le bilan hormonal initial retrouve un taux de testostérone diminué (0.64 ng/mL) et le profil hormonal hypophysaire avec FSH à 1.3 UI/L, LH à 2.7 UI/L et prolactine à 1790 mUI/L est en faveur d'une origine centrale. L'IRM cérébrale montre un macroadénome hypophysaire (16\*15\*12.3 mm) avec extension suprasellaire modérée mais sans compression du chiasma optique. Le bilan ophtalmologique et le reste de l'examen clinique ne décèlent aucune anomalie. Le diagnostic de macroprolactinome isolé et sporadique est retenu. Dans ce contexte clinique, une résection chirurgicale n'est pas indiquée et un traitement médical par cabergoline à la dose de 0.5 mg/semaine est initié avec une bonne réponse clinique et biologique. Aucun variant (probablement) pathogène n'est mis en évidence dans les gènes *AIP*, *MEN1* et *CDKN1B*. En revanche, l'analyse du gène *SDHA* a révélé un variant décalant le cadre de lecture sur l'exon 6 du gène (c.757\_758del, p.(Val253Cys\*67)) entraînant la survenue d'un codon stop prématuré, variant classé pathogène.

## Cas 3

Il s'agissait d'un homme dont le diagnostic de microprolactinome a été posé à l'âge de 37 ans et présentant une importante histoire familiale d'adénomes hypophysaires avec un macroprolactinome chez son père et son frère, décédé durant la chirurgie hypophysaire d'une cause indéterminée et un microprolactinome chez son neveu. Un traitement médical par cabergoline est introduit chez cet homme. Compte tenu de ses antécédents familiaux, une analyse génétique des gènes de prédisposition aux adénomes hypophysaires est réalisée et ne révèle aucune mutation dans *AIP*, *MEN1* et *CDKN1B*. L'analyse des gènes prédisposant aux PPGLs révèle un variant faux-sens dans l'exon 13 du gène *SDHA* (c.1753C>T, p.(Arg585Trp)). Les logiciels d'analyse *in silico* (SIFT, Mutation Taster) prédisent un impact délétère et une étude rapporte ce variant comme pathogène (19). Le variant est donc classé comme probablement pathogène.

## Revue de la littérature et caractéristiques phénotypiques dans le syndrome « 3PAs »

Après reclassification des variants à partir des critères de l'ACMG (11) et exclusion des patients avec des variants de signification inconnue ou (probablement) bénins, nous avons retrouvé 22 cas publiés de syndrome « 3PAs » avec des variants (probablement) pathogènes de *SDHx* ou *MAX* (Tableau 3) (6-8, 20-28). Parmi ces 22 cas, 18 patients présentaient des variants de *SDHx* : 2 patients avec des variants pathogènes de *SDHA*, 8 avec des variants (probablement) pathogènes de *SDHB* (36%, 8/22) 2 avec des variants (probablement) pathogènes de *SDHC*, 6 avec des variants pathogènes de *SDHD* (27%, 6/22) et 4 avec des variants pathogènes de *MAX*. Chez ces patients, l'adénome hypophysaire est apparu avant le PPGL dans 6 cas (27%, 6/22). De plus, nous avons également identifié 5 cas publiés de patients avec des adénomes hypophysaires isolés (c'est-à-dire sans PPGL) présentant une mutation dans un des gènes *SDHx* (1 avec un variant pathogène de *SDHA* et 4 avec des variants pathogènes de *SDHB*), tous présentaient des antécédents familiaux de PPGL (Tableau 4) (22, 29-31).

**Tableau 3.** Cas de syndrome "3PAs" avec mutations des gènes de *SDHx/MAX* publiés dans la littérature

Patient No	Sexe	Age au diagnostic de l'AH (années)	Taille de l'AH	Sécrétion de l'AH	PPGL	Age au diagnostic du PPGL	Mutation identifiée	Classe de la mutation*	LOH/ IHC dans l'AH	Antécédents familiaux de pathologies endocriniennes	Références
1	H	49	Micro	PRL	P	32	<i>MAX</i> del exon3	VP	NR	Non	Daly et al. 2018
2	F	26	Macro	GH	P bilatéral	35	<i>MAX</i> del exon1-3	VP	NR	Non	Daly et al. 2018
3	H	16	Macro	GH	P métastatique bilatéral	22	<i>MAX</i> del exon4	VP	NR	Non	Daly et al. 2018
4	F	49	Macro	PRL	P bilatéral	49	<i>MAX</i> c.296-1G>T, p.(?)	VP	NR	Non	Roszko et al. 2017
5	F	35	Macro	ND	HNPGL, PGL médiastinal	38	<i>SDHB</i> (pas d'info sur le variant)	VP	NR	Frère : PGL et positif pour la mutation, Mère et sœur : positives pour la mutation	Gorospe et al. 2017
6	F	38	Macro	PRL	HNPGL, PGL abdominal	38	<i>SDHB</i> del exon 1	VP	NR	Frère : PGL, Mère et sœur : porteurs de la mutation	Guerrero Perez et al. 2016
7	H	29	Macro	NFPA	P, HNPGL, PGL abdominal	10	<i>SDHD</i> c.315-?_480+?del	VP	NR	Père et 2 frères : porteurs de la mutation	Lemelin et al. 2019
8	F	27	ND	PRL	P	ND	<i>SDHA</i> c.91C>T, p.(Arg31*)	VP	NR	Non	Dénes J et al. 2015
9	F	49	Macro	PRL	HNPGL Bilatéral	49	<i>SDHA</i> c.91C>T, p.(Arg31*)	VP	LOH positive/ IHC negative	ND	Niemeijer et al. 2015

10	F	53	Macro	NFPA	HNPGL	28	<i>SDHB</i> c.587G>A, p.(Cys196Tyr)	VP	LOH positive/IHC: marquage diffus/présence de vacuoles intracytoplasmiques	Non	Dénes J et al. 2015
11	H	33	Macro	PRL	HNPGL	33	<i>SDHB</i> c.298T>C, p.(Ser100Pro)	VP	LOH positive/vacuoles intracytoplasmiques	Fils du patient n°3 du Tableau 4	Dénes J et al. 2015
12	F	60	Macro	PRL	HNPGL	60	<i>SDHB</i> c.423+1G>A, p.( ?)	VP	NR	ND	Dénes J et al. 2015
13	F	50	Micro	NFPA	P	50	<i>SDHB</i> c.770dupT, p.(Asn258Glu*17)	VPP	NR	ND	Dénes J et al. 2015
14	H	72	ND	GH	HNPGL bilatéral	70	<i>SDHB</i> c.689G>A, p.(Arg230His)	VP	NR	Sœur: HNPGL bilatéral, Frère et nièce: PA	Xekouki et al. 2015
15	F	50	Micro	PRL	PGL métastatique	47	<i>SDHB</i> c.642+1G>A, p.(?)	VP	NR	Frère: HNPGL, Grand-mère : GIST	Xekouki et al. 2015
16	H	53	Macro	PRL	HNPGL	38	<i>SDHC</i> c.380A>G, p.(His127Arg)	VPP	NR	Frère: PGL, Cousin: PA	Dénes J et al. 2015
17	H	60	Macro	PRL	HNGPL	60	<i>SDHC</i> c256-257insTTT, p.(Phe85dup)	VPP	NR	Non	Lopez- Jiménez et al. 2008
18	F	23	Macro	PRL	HNPGL bilatéral	32	<i>SDHD</i> c.242C>T, p.(Pro81Leu)	VP	NR	Sœur: HNPGL bilatéral, Sœur, tante et grand-mère: PA	Xekouki et al. 2015
19	H	60	Macro	PRL	HNPGL, P	62	<i>SDHD</i> c.274G>T, p.(Asp92Tyr)	VP	LOH positive/IHC <i>SDHB</i> négative et IHC <i>SDHA</i> positive	ND	Papathomas TG et al. 2014
20	F	56	Macro	GH	HNPGL	56	<i>SDHD</i> c.274G>T, p.(Asp92Tyr)	VP	LOH négative/ IHC positive	Père et 2 sœurs: HNPGL, Sœur: GIST	Papathomas TG et al. 2014

21	F	33	Macro	PRL	HNPGL bilatéral	39	<i>SDHD</i> c.242C>T, p.(Pro81Leu)	VP	NR	Frère, oncle et tante: HNPGL	Varsavsky et al. 2012
22	H	37	Macro	GH	HNPGL, PGL abdominal, P bilatéral	37	<i>SDHD</i> c.298_301del, p.(Thr100Phe*34)	VP	LOH positive/IHC: marquage diffuse et lacunaire	Sœur et oncle paternel: HNPGL	Xekouki et al. 2012

F: femme, H: homme, AH : adénome hypophysaire, PPGL: phéochromocytome/paragangliome, P: phéochromocytome, PGL: paragangliome, HNPGL: paragangliome tête et cou, PRL: prolactine, GH: hormone de croissance, NFPA: adénome hypophysaire non fonctionnel, GIST: tumeur stromale gastro-intestinale, LOH: perte d'hétérozygotie, IHC: immunohistochimie, del: délétion, VP: variant pathogène, VPP: variant probablement pathogène; VSI: variant de signification inconnue, ND: non disponible, NR: non réalisé.

\*Classification à partir des recommandations de l'ACMG pour la classification des variants (11)



**Tableau 4.** PA isolé avec mutation de *SDHx* publiés dans la littérature et dans cette étude

Patient No	Sexe	Age au diagnostic de l'AH (années)	Taille de l'AH	Sécrétion du AH	Mutation identifiée	Classe de la mutation *	LOH/IHC dans l'AH et vacuoles cytoplasmiques	Antécédents familiaux	Références
1	H	30	Macro	NFPA	<i>SDHA</i> c.1873C>T, p.(His625Tyr)	VP	Négatif	Mère : P et porteur de la mutation	Dwight T. et al. 2013
2	F	56	Macro	PRL	<i>SDHB</i> c.298T>C, p.(Ser100Pro)	VP	IHC positive/ rétention partielle de l'allèle normal	Père : P bilatéral et porteur de la mutation	Maher. A et al. 2018
3	ND	15	ND	ND	<i>SDHB</i> c.761dup, p.(Lys255*)	VP	ND	P familial	Benn et al. 2006
4	F	35	Macro	PRL	<i>SDHB</i> c.298T>C, p.(Ser100Pro)	VP	Positif	Mère du patient n°10 du Tableau 3	Dénes et al. 2015
5	F	31	Macro	PRL	<i>SDHB</i> del exon 6-8	VP	LOH positive/ IHC négative	Cousin germain de sa grand-mère : PGL	Dénes et al 2015
6	H	37	Micro	PRL	<i>SDHA</i> c.1753C>T p.(Arg585Trp)	VPP	NR	Père et frère : macroprolactinome Neveu : microprolactinome	Cette étude
7	H	42	Macro	PRL	<i>SDHA</i> c.757_758del p.(Val253Cys*67)	VP	NR	Non	Cette étude
8	H	17	Macro	PRL	<i>SDHB</i> c.405+1G>T, p.(?)	VP	IHC positive/LOH négative	Non	Cette étude

F: femme, H: homme, AH : adénome hypophysaire, P: phéochromocytome, PGL: paragangliome, PRL: prolactine, NFPA: adénome hypophysaire non fonctionnel, LOH: perte d'hétérozygotie, IHC: immunohistochimie, VP: variant pathogène, VPP: variant probablement pathogène, ND: non disponible, NR: non réalisé. \*Classification à partir des recommandations de l'ACMG pour la classification des variants (11)

Parmi ces 30 patients (les 27 cas publiés et les 3 cas de notre étude) avec un adénome hypophysaire et un variant (probablement) pathogène dans les gènes *SDHx/MAX*, 10 d'entre eux avaient des antécédents familiaux de PPGL, 2 avaient des antécédents familiaux d'adénome hypophysaire et 4 avaient des antécédents familiaux des 2 atteintes à la fois. Il y avait 16 femmes et 13 hommes (sex ratio: 1.2/1), et l'âge moyen au diagnostic de l'adénome hypophysaire était de 40.7 ans (intervalle : 15-72 ans). Il y avait 23 macroadénomes hypophysaires, représentant 77% des cas et 4 microadénomes hypophysaires (13%). L'analyse de la nature fonctionnelle de la tumeur montrait que les 2 types les plus fréquents sont les prolactinomes (19/30, 63%) et les adénomes somatotropes (5/30, 17%) (Tableau 5). Les NFPA étaient au nombre de 4 (13%) tandis que nous n'avons retrouvé aucun des autres types de sécrétion. Par la suite, nous avons comparé les caractéristiques des patients présentant un adénome hypophysaire et un variant (probablement) pathogène de *SDHx/MAX* avec des cas publiés d'adénomes hypophysaires chez des patients présentant une mutation dans le gène *AIP*, *MEN1* ou *PRKAR1A* ainsi qu'avec des patients présentant un adénome hypophysaire sporadique, non héréditaire. L'âge de survenue de l'adénome hypophysaire chez les patients mutés *SDHx/MAX* (moyenne : 40.7 ans, intervalle : 15 à 72 ans) est supérieur aux patients présentant une mutation d'*AIP* (moyenne : 25.9 ans, intervalle : 10 à 60 ans,  $p < 0.001$ ), aux patients présentant une mutation du gène *MEN1* (moyenne : 34.2 ans, intervalle : 7 à 82 ans,  $p = 0.02$ ) et à ceux présentant une mutation du gène *PRKAR1A* (moyenne : 33.8 ans, intervalle : 16 à 55 ans,  $p = 0.04$ ) (Tableau 5 et Figure 3). Pour les patients présentant un adénome hypophysaire sporadique, considérée comme population contrôle, nous avons sélectionné une cohorte publiée par Daly et al. de 68 patients belges (Tableau 5) (13). Comme dans cette population contrôle, le type le plus fréquent d'adénome hypophysaire chez les patients présentant une mutation des gènes *SDHx/MAX* est le prolactinome (63.3% versus 66.2% pour Daly et al.). En revanche, les adénomes hypophysaires des 30 patients présentant une mutation des gènes *SDHx/MAX* sont en moyenne plus large que ceux des contrôles (23 macroadénomes sur un total de 30 contre 29/68 pour Daly et al.,  $p = 0.002$ ). Les macroprolactinomes sont plus fréquents chez les patients présentant une mutation des gènes *SDHx/MAX* que dans la population contrôle (15/30 contre 11/68 pour Daly et al.,  $p = 0.001$ ). Ils présentent également une tendance à être plus âgée au moment du diagnostic d'adénome hypophysaire que la population contrôle (40.7 ans contre

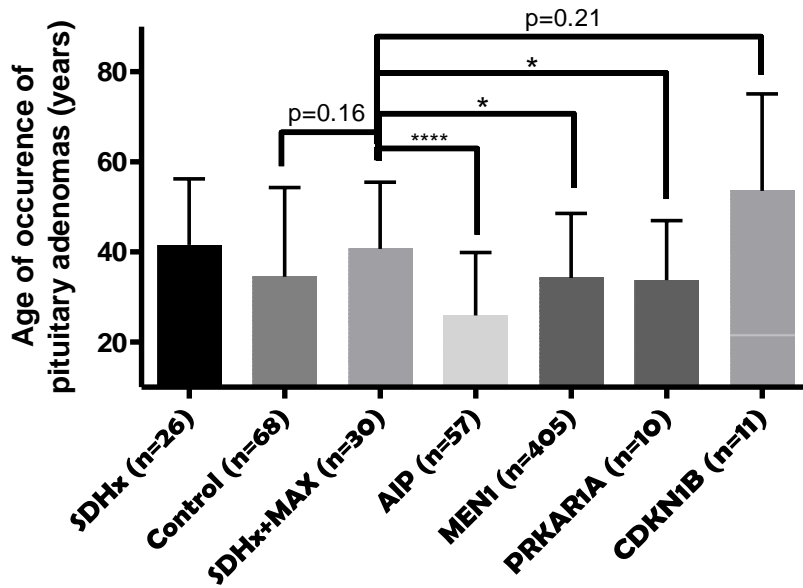
34.5 ans pour Daly et al.) mais sans que cela ne soit statistiquement significatif ( $p=0.16$ ).

**Tableau 5.** Caractéristiques des patients avec un adénome hypophysaire héréditaire ou sporadique

	Mutation <i>SDHx</i>	Mutation <i>SDHx/MAX</i>	Mutation <i>MEN1</i>	Mutation <i>AIP</i>	Mutation <i>PRKAR1A</i>	Mutation <i>CDKN1B</i>	Patients avec un AH sporadique
Nombre de patients (n=)	26	30	405	64	10	17	68
Sexe (H/F)	11H/14F (1 ND)	13H/16F (1 ND)	159H/258F (1ND)	39M/25F	5H/5F	2H/12F (2 ND)	22H/46F
Age au diagnostic (années) (moyenne)	41.8 (15-72)	40.7 (15-72)	34.2 (7-82)	25.9 (10-60)	33.8 (16-55)	53.5 (6-79)	34.5 (1-68)
Taille de l'AH							
Macro	20	23	ND	59	3	1	29
Micro	3	4	ND	5	7	5	39
ND	3	3	405	0	0	10	0
Type de sécrétion							
PRL (macroPRL)	17 (14)	19 (15)	175 (ND)	7 (6)	0 (0)	1 (NA)	45 (11)
GH	3	5	12	51	10	8	9
NFPA	4	4	11	3	0	5	10
Mixte GH-PRL	0	0	6	3	0	0	0
Autres (ACTH, LH/FSH, TSH)	0	0	20	0	0	2 (ACTH)	4 (ACTH)
ND	2	2	181	0	0	0	0

F : femme, H: homme, AH: adénome hypophysaire, PRL: prolactinome, macroPRL: macroprolactinome, GH: hormone de croissance, NFPA: adénome hypophysaire non fonctionnel, ACTH: hormone corticotrope, LH: hormone lutéinisante, FSH: hormone folliculo-stimulante, TSH: hormone thyro-stimulante, ND: non disponible, NA : non applicable.

Les patients présentant un adénome hypophysaire sporadique ont été sélectionnés à partir d'une cohorte rapportée par Daly et al. dans la population belge (13). Les cas présentant une mutation du gène *AIP* proviennent de 64 cas publiés avec leurs caractéristiques phénotypiques (la liste des références est disponible sur demande). Les cas présentant une mutation du gène *MEN1* sont extraits à partir de la base de données UMD-MEN1 (14). Les cas de Complexe de Carney proviennent d'une revue de la littérature par Cuny et al. (15) et les cas de NEM4 proviennent de revue réalisées par Alzrek et al. et Fredericksen et al. (16,17).



**Figure 3.** Comparaison de l'âge de survenue des adénomes hypophysaires dans les syndromes génétiques et dans la population contrôle (en années)

Les patients présentant un adénome hypophysaire sporadique ont été sélectionnés à partir d'une cohorte rapportée par Daly et al. dans la population belge (13). Les cas présentant une mutation du gène *AIP* proviennent de 64 cas publiés avec leurs caractéristiques phénotypiques (la liste des références est disponible sur demande). Les cas présentant une mutation du gène *MEN1* sont extraits à partir de la base de données UMD-MEN1 (14). Les cas de Complexe de Carney proviennent d'une revue de la littérature par Cuny et al. (15) et les cas de NEM4 proviennent de revue réalisées par Alzrek et al. et Fredericksen et al. (16,17).

\* : $p < 0.05$ , \*\*\*\* : $p < 0.0001$

## DISCUSSION

Les mutations dans les gènes *MEN1*, *AIP*, *CDKN1B* et *PRKAR1A* sont responsables de formes familiales d'adénome hypophysaire. Dans la majorité des adénomes hypophysaires (familiaux ou sporadiques), aucune cause génétique n'est retrouvée. Par exemple, une mutation d'*AIP* n'est mise en évidence que dans 20% des cas de FIPA (32). En France, selon les recommandations de l'ANPGM (Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire, disponible sur <https://anpgm.fr>), chez les patients avec un adénome hypophysaire, une mutation dans les gènes *AIP*, *MEN1* et *CDKN1B* est recherchée en cas : (i) de forme familiale, (ii) d'association syndromique ou (iii) dans les macroadénomes hypophysaires isolés et sporadiques survenant avant 30 ans. Le gène *PRKAR1A* n'est exploré que dans les associations syndromiques évocatrices. Notons que dans notre étude, plusieurs patients de plus de 30 ans avec un adénome hypophysaire isolé et sporadique ont bénéficié d'un dépistage génétique sur demande express des endocrinologues devant une présentation particulièrement agressive ou une résistance aux traitements, caractéristiques des adénomes hypophysaires mutés *MEN1* ou *AIP* (Tableau supplémentaire 1).

Récemment, une nouvelle association syndromique impliquant la survenue d'adénomes hypophysaires et de PPGLs a été décrite par Xekouki et nommée « 3PAs ». Cette association est rare avec moins de 100 cas publiés en 2019. Le premier cas de syndrome « 3PAs » avec mutation de *SDHx* a été rapporté par Lopez-Jiménez en 2008 (20). En faisant une revue de la littérature, nous avons trouvé 6 patients avec un syndrome « 3PAs » dans lequel l'adénome hypophysaire a été diagnostiqué avant le PPGL et 5 patients avec un adénome hypophysaire isolé (Tableau 3 et 4), suggérant une nouvelle porte d'entrée dans les pathologies liées aux mutations dans les gènes *SDHx/MAX*. Cette situation nous interroge (i) sur l'incidence des mutations de *SDHx/MAX* chez les patients présentant un adénome hypophysaire isolé, (ii) sur les caractéristiques des patients avec un adénome hypophysaire isolé porteurs de ces mutations et par conséquent (iii) sur le fait de savoir si les gènes *SDHx/MAX* peuvent être de nouveaux gènes candidats dans les

cas de FIPA et (iv) si une analyse génétique des gènes *SDHx/MAX* est requise dans les cas de FIPA.

Dans notre étude, parmi les 263 patients avec un adénome hypophysaire isolé, nous avons mis en évidence 3 variants (probablement) pathogènes dans les gènes *SDHx* (2 dans *SDHA* et 1 dans *SDHC*), ce qui représente une prévalence de mutations de 1.1%. De plus, aucune mutation n'a été retrouvée dans les autres gènes *SDHx* ou dans *MAX*. Parmi ces 3 variants, 2 intéressent des cas d'adénomes hypophysaires sporadiques et 1 est survenu chez un patient avec une importante histoire familiale d'adénomes hypophysaires (3 prolactinomes chez ses apparentés) mais aucun ne présente d'antécédents familiaux de PPGL, même après un interrogatoire orienté. Deux patients présentant un syndrome « 3PAs » ont été précédemment exclus de notre étude. Il s'agissait d'une femme avec un macroadénome non fonctionnel et un paragangliome (PGL) à l'âge de 66 ans sans antécédent familial de pathologie endocrinienne et une femme de 72 ans avec un adénome hypophysaire et un phéochromocytome. Le dépistage génétique était négatif dans les 2 cas. Dans notre cohorte, la prévalence des mutations du gène *AIP* est de 2.7%. Chez les moins de 30 ans, elle atteint 3.9%, ces résultats ayant une bonne corrélation avec ceux de la littérature. En effet, dans la littérature, la prévalence des mutations d'*AIP* dans les études incluant des patients avec un adénome hypophysaire somatotrope sporadique est comprise entre 1.1% et 3.2% (33-36), et dans les études incluant des patients de moins de 30 ans, elle est comprise entre 2.3% et 11.7% (37-40). Nous avons trouvé 2 patients, ayant moins de 30 ans, avec des variants pathogènes dans *MEN1* (Tableau 2). Cette faible prévalence (0.8%) est cohérente avec l'histoire naturelle de la *MEN1* dans laquelle l'adénome hypophysaire n'est pas constant et où la première lésion est classiquement l'hyperparathyroïdie primaire (14). Dans la littérature, nous avons retrouvé des prévalences de mutations dans *MEN1* chez des patients avec un adénome hypophysaire et des critères d'inclusion similaires entre 0% et 3.4% selon les études (33, 40, 41).

A notre connaissance, notre étude est la plus large publiée sur ce sujet. En 2015 (6), Xekouki et al. ont étudié la prévalence des mutations germinales de *SDHx* chez des patients avec un adénome hypophysaire dans une cohorte de 168 sujets (146 cas sporadiques et 22 cas familiaux). Dans cette étude, la prévalence des mutations

de *SDHx* était de 1.7% (3/168) et ces mutations concernaient uniquement des patients ayant un PPGL avec un contexte familial de PPGL. Aucune mutation n'était retrouvée chez les patients présentant un adénome hypophysaire isolé. Cependant, la cohorte incluait des patients jeunes et une majorité d'adénomes hypophysaires corticotropes (118/168).

Nous avons démontré ici la présence de mutations germinales de *SDHx/MAX* chez des patients avec un adénome hypophysaire isolé sans histoire personnelle ou familiale de PPGL avec une prévalence supérieure à celle attendue dans cette population.

Concernant les caractéristiques des patients avec un adénome hypophysaire et une mutation de *SDHx/MAX* (les 27 cas publiés et les 3 cas de notre cohorte), environ la moitié (16/30) présentait un antécédent familial de PPGL et/ou d'adénome hypophysaire et la moitié (15/30) avait un macroprolactinome, ce qui constitue les 2 principales différences avec la population contrôle d'adénomes hypophysaires sporadiques. De façon surprenante, nous avons montré que l'âge de survenue de l'adénome hypophysaire chez les patients présentant une mutation des gènes *SDHx/MAX* est significativement plus élevé que chez les patients portant des mutations dans les gènes *AIP*, *MEN1* ou *PRKAR1A*.

Le rôle des gènes *SDHx/MAX* dans la tumorigénèse des adénomes hypophysaires n'est pas bien connu. En effet, dans la littérature, la perte d'expression du complexe SDH dans le tissu tumoral n'est pas établie chez tous les patients (Tableau 3 et 4). De plus, chez notre patient porteur d'une mutation de *SDHC*, malgré la présence d'un variant dont la nature pathogène ne fait aucun doute, la recherche de perte d'hétérozygotie est négative et un marquage positif en IHC dans le tissu tumoral est observé. Dans la littérature, parmi les 23 patients porteurs d'un adénome hypophysaire et d'une mutation germinale dans *SDHx*, l'IHC SDH et/ou la recherche de la perte d'hétérozygotie dans le tissu tumoral ont été réalisées chez 10 patients mais une perte du marquage ou une perte d'hétérozygotie n'ont pas été retrouvées chez 2 d'entre eux.

Xekouki et al. ont présenté un modèle murin avec des souris *Sdhb*<sup>+/-</sup> (6). A 12 mois, ces souris ont développé une hyperplasie de l'adénohypophyse. L'hyperplasie



hypophysaire est classiquement retrouvée dans les adénomes hypophysaires héréditaires notamment dans un modèle murin *Aip-* à 3 mois et à 12 mois (42) ainsi que dans l'hypophyse humaine avec des mutations germinales de *AIP*, *PRKAR1A* et des microduplications de *Xq26* (43-45). De plus, dans l'hypophyse de souris *Sdhb+/-*, une augmentation du nombre de cellules sécrétant la prolactine et la GH a été observée ce qui est en accord avec le phénotype de la majorité des adénomes hypophysaires mutés *SDHx/MAX* observés chez l'Homme. Les cellules de l'adénohypophyse des souris *Sdhb+/-* montraient également plusieurs anomalies cellulaires comme des inclusions intranucléaires, des anomalies morphologiques des mitochondries, des altérations de la configuration de la chromatine et un marquage cytoplasmique et nucléaire HIF- $\alpha$  fort, en faveur de l'activation de la voie de la pseudohypoxie dans les tumeurs hypophysaires mutées *SDHx* (6, 21, 46-48).

Chez l'Homme, dans plusieurs adénomes hypophysaires avec un déficit de SDH, un phénotype histologique particulier a été rapporté, caractérisé par la présence de vacuoles intracytoplasmiques (22) (Tableau 3). La nature exacte de ces vacuoles n'est pas encore clairement établie. Elles ne semblent pas être des éléments des mitochondries ou du réticulum endoplasmique (22). Elles pourraient représenter des corps d'autophagies. L'hypothèse sous-jacente pour expliquer leur présence est l'état de pseudohypoxie dans les adénomes hypophysaires mutés *SDHx*. Cette hypothèse est soutenue par la présence d'une vacuolisation cytoplasmique dans la glande hypophysaire dans l'hypothermie fatale responsable d'un état de pseudohypoxie dans les cellules hypophysaires (49,50) et par la relation entre les corps autophagiques et l'état de pseudohypoxie (51). Comme dans les carcinomes rénaux (52), la vacuolisation du cytoplasme est peut-être un élément histologique caractéristique des adénomes hypophysaires dus à une mutation des gènes *SDHx* et sa présence pourrait alors guider la réalisation d'une IHC de la protéine SDHB (+/- SDHA) et d'une analyse génétique de *SDHx* le cas échéant.

L'absence de PPGL chez nos patients porteurs d'un variant pathogène ou probablement pathogène des gènes *SDHA* et *SDHC* ainsi que dans leurs familles n'est pas surprenante car ces gènes possèdent une pénétrance faible et l'âge de survenue de la maladie est tardif. Dans une large série de PPGLs dues à des mutations de *SDHA*, la pénétrance des PPGLs a été estimée à 10% à l'âge de 70

ans (53) alors que dans d'autres études, selon une approche statistique Bayésienne, E Benn et al. et Maniam et al. (54-55) indiquaient une pénétrance globale respective de 1.7% (IC 95%: 0.8% à 3.8%) et 0.1%-4.9%. Dans cette même étude, E Benn et al. avaient calculé la pénétrance des lésions dues à une mutation de *SDHC* à 8.3% (IC 95%: 3.5% à 18.5%) (54). Cette pénétrance incomplète explique le nombre important de variants (probablement) pathogènes, de type mutation « perte de fonction » de *SDHx/MAX*, dans les bases de données de population générale. Dans gnomAD, 311 variants de type « perte de fonction » de *SDHx/MAX*, sont recensés, représentant une fréquence des cas hétérozygote de 0.3% (<https://gnomad.broadinstitute.org/> September 2019). De plus, il n'existe pas de données sur le sur-risque de survenue d'adénome hypophysaire chez les patients mutés *SDHx/MAX*. Par conséquent, aucune recommandation sur la surveillance hypophysaire chez les porteurs symptomatiques et asymptomatiques de mutations de *SDHx/MAX* ne peut être donnée.

Dans la population des PPGLs, les mutations germinales de *SDHx* sont retrouvées dans approximativement 15% des cas et dans la moitié des formes familiales. Les mutations de *SDHB* et *SDHD* sont les plus communes, les mutations de *SDHA* et *SDHC* sont moins fréquentes alors que les mutations de *SDHAF2* sont inhabituelles (52). Les données sont également manquantes pour affirmer que les patients mutés *SDHx* avec un adénome hypophysaire isolé et sans antécédent familial de PPGL, vont vraiment développer un PPGL, compte-tenu de la faible pénétrance de la maladie et la forte prévalence des mutations asymptomatiques dans la population générale. Dans une étude de Hoekstra et al., les mutations non-sens de *SDHA* étaient retrouvées à une fréquence de 0.5% dans la population saine (56). Particulièrement pour *SDHA*, une association fortuite entre adénome hypophysaire isolé et variant (probablement) pathogène de *SDHA* ne peut être exclue.

## CONCLUSION

En conclusion, nous avons pour la première fois mis en évidence des mutations de *SDHx* chez des patients présentant un adénome hypophysaire sans aucun contexte personnel ou familial de PPGL. La prévalence de ces mutations de 1.1% est similaire à celle de *MEN1* posant la question d'un dépistage génétique des gènes *SDHx* chez ces patients. Dans certains cas, la relation entre les mutations de *SDHx* et la tumorigénèse des adénomes hypophysaires est claire alors que dans d'autres cas, une association fortuite ne peut être exclue, la faible pénétrance connue des atteintes liées à *SDHx* doit être prise en compte. D'après cette étude, nous proposons plusieurs recommandations : (i) Les patients avec un adénome hypophysaire isolé doivent être soigneusement interrogés non seulement concernant leurs antécédents familiaux d'adénomes hypophysaires mais aussi de PPGLs, en particulier en cas de macroprolactinomes (ii) En cas de traitement chirurgical de l'adénome hypophysaire, la présence de vacuoles cytoplasmiques dans le fragment tumoral devrait guider la réalisation d'une IHC SDH et un dépistage génétique (iii) En l'état actuel de nos connaissances, il semble évident que la présence d'un variant pathogène de *SDHx/MAX* chez les patients avec un adénome hypophysaire isolé justifie le dépistage d'un PPGL par un examen clinique minutieux, une imagerie corps entier et le dosage des catécholamines urinaires (57) même en l'absence de données concernant le sur-risque de développer un PPGL chez ces patients et leurs familles (iv) Mais nous recommandons un dépistage génétique de *SDHx/MAX* chez les patients ayant un adénome hypophysaire isolé seulement s'il existe un antécédent familial de PPGL. Dans le contexte d'un FIPA sans antécédent de PPGL, les données sont manquantes. Des études ultérieures sur les (macro)prolactinomes familiaux isolés sont probablement justifiées pour savoir si les gènes *SDHx* peuvent être de nouveaux gènes candidats.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: A cross-sectional study in the province of Liège, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4769-4775. doi:10.1210/jc.2006-1668
2. Teramoto A, Hirakawa K, Sanno N, Osamura Y. Incidental pituitary lesions in 1,000 unselected autopsy specimens. *Radiology.* 1994;193(1):161-164. doi:10.1148/radiology.193.1.8090885
3. Correa R, Salpea P, Stratakis CA. Carney complex: an update. *Eur J Endocrinol.* 2015 Oct;173(4):M85-97
4. Iversen K. Acromegaly associated with pheochromocytoma. *Acta Med Scand.* 1952;142(1):1-5.
5. Thakker R V., Newey PJ, Walls G V., Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2990–3011.
6. Xekouki P, Szarek E, Bullova P, et al. Pituitary adenoma with paraganglioma/pheochromocytoma (3PAs) and succinate dehydrogenase defects in humans and mice. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):E710-E719. doi:10.1210/jc.2014-4297
7. Daly AF, Castermans E, Oudijk L, Guitelman MA, Beckers P, Potorac I, et al. Pheochromocytomas and pituitary adenomas in three patients with MAX exon deletions. Vol. 25, *Endocrine-Related Cancer. England*; 2018. p. L37–42.
8. Roszko KL, Blouch E, Blake M, Powers JF, Tischler AS, Hodin R, et al. Case Report of a Prolactinoma in a Patient With a Novel MAX Mutation and Bilateral Pheochromocytomas. *J Endocr Soc.* 2017;1(11):1401–7.
9. O'Toole SM, Dénes J, Robledo M, Stratakis CA, Korbonits M. The association of pituitary adenomas and pheochromocytomas or paragangliomas. *Endocr Relat Cancer.* 2015;22(4):T105–22.
10. den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, Hart RK, Greenblatt MS, McGowan-Jordan J, et al. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Hum Mutat.* 2016;37(6):564–9.
11. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College

- of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–424
12. Ugalde C, Janssen RJ, van den Heuvel LP, Smeitink JA, Nijtmans LG. Differences in assembly or stability of complex I and other mitochondrial OXPHOS complexes in inherited complex I deficiency. *Hum Mol Genet*. 2004;13(6):659-67.
  13. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: A cross-sectional study in the province of Liège, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4769–75.
  14. Romanet P, Mohamed A, Giraud S, Odou MF, North MO, Pertuit M, et al. UMD-MEN1 Database: An Overview of the 370 MEN1 Variants Present in 1676 Patients from the French Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Mar;104(3):753–64.
  15. Cuny T, Mac TT, Romanet P, Dufour H, Morange I, Albarel F, et al. Acromegaly in Carney complex. *Pituitary [Internet]*. 2019;(0123456789).
  16. Alrezk R, Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. MEN4 and *CDKN1B* mutations: The latest of the MEN syndromes. *Endocr Relat Cancer*. 2017 October ; 24(10): T195–T208.
  17. Frederiksen A, Rossing M, Hermann P, Ejersted C, Thakker R V, Frost M. Clinical Features of Multiple Endocrine Neoplasia Type 4: Novel Pathogenic Variant and Review of Published Cases. *J Clin Endocrinol Metab [Internet]*. 2019;104(9):3637–46.
  18. Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, Viennet G, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol*. 2013 Jul;126(1):123–35.
  19. Casey RT, Ascher DB, Rattenberry E, Izatt L, Andrews KA, Simpson HL, et al. SDHA related tumorigenesis : a new case series and literature review for variant interpretation and pathogenicity. 2017;237–50.
  20. López-Jiménez E, De Campos JM, Kusak EM, Landa I, Leskelä S, Montero-Conde C, et al. SDHC mutation in an elderly patient without familial antecedents. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(6):906–10.
  21. Xekouki P, Pacak K, Almeida M, Wassif CA, Rustin P, Nesterova M, et al. Succinate dehydrogenase (SDH) D subunit (SDHD) inactivation in a growth-

- hormone-producing pituitary tumor: A new association for SDH? *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):357–66.
22. Dénes J, Swords F, Rattenberry E, Stals K, Owens M, Cranston T, et al. Heterogeneous genetic background of the association of pheochromocytoma/paraganglioma and pituitary adenoma: Results from a large patient cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):E531–41.
  23. Papathomas TG, Gaal J, Corssmit EPM, Oudijk L, Korpershoek E, Heimdal K, et al. Non-pheochromocytoma (PCC)/paraganglioma (PGL) tumors in patients with succinate dehydrogenase-related PCC-PGL syndromes: A clinicopathological and molecular analysis. *Eur J Endocrinol.* 2014 Jan;170(1):1–12.
  24. Varsavsky M, Sebastián-Ochoa A, Torres Vela E. Coexistence of a pituitary Macroadenoma and multicentric paraganglioma: A strange coincidence. Vol. 60, *Endocrinología y Nutrición.* Spain; 2013. p. 154–6.
  25. Niemeijer ND, Papathomas TG, Korpershoek E, De Krijger RR, Oudijk L, Morreau H, et al. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient pancreatic neuroendocrine tumor expands the SDH-related tumor spectrum. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Oct;100(10):E1386–93.
  26. Gorospe L, Cabañero-Sánchez A, Muñoz-Molina GM, Pacios-Blanco RE, Ureña Vacas A, García-Santana E. An unusual case of mediastinal paraganglioma and pituitary adenoma. *Surg (United States).* 2017;162(6):1338–9.
  27. Guerrero Pérez F, Lisbona Gil A, Robledo M, Iglesias P, Villabona Artero C. Adenoma hipofisario asociado a feocromocitoma/paraganglioma: una nueva forma de neoplasia endocrina múltiple. *Endocrinol y Nutr.* 2016;63(9):506–8.
  28. Lemelin A, Lapoirie M, Abeillon J, Lasolle H, Giraud S, Philouze P, et al. Pheochromocytoma, paragangliomas, and pituitary adenoma. *Medicine (Baltimore) [Internet].* 2019;98(30):e16594.
  29. Dwight T, Mann K, Benn DE, Robinson BG, McKelvie P, Gill AJ, et al. Familial SDHA mutation associated with pituitary adenoma and pheochromocytoma/paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun;98(6):E1103-8.
  30. Maher M, Roncaroli F, Mendoza N, Meeran K, Canham N, Kosicka-Slawinska M, et al. A patient with a germline SDHB mutation presenting with an isolated pituitary Macroprolactinoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports.* 2018;(July).

31. Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JR, Bertherat J, Burgess J, Byth K, et al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):827–36.
32. Caimari F, Korbonits M. Novel genetic causes of pituitary adenomas. *Clin Cancer Res.* 2016;22(20):5030–42.
33. Cazabat L, Libè R, Perlemoine K, René-Corail F, Burnichon N, Gimenez-Roqueplo A-P, et al. Germline inactivating mutations of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in a large cohort of sporadic acromegaly: Mutations are found in a subset of young patients with Macroadenomas. *Eur J Endocrinol.* 2007 Jul;157(1):1–8.
34. Occhi G, Trivellin G, Ceccato F, De Lazzari P, Giorgi G, Demattè S, et al. Prevalence of AIP mutations in a large series of sporadic Italian acromegalic patients and evaluation of CDKN1B status in acromegalic patients with multiple endocrine neoplasia. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(3):369–76.
35. Karaca Z, Taheri S, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Prevalence of AIP mutations in a series of Turkish acromegalic patients: are synonymous AIP mutations relevant? *Pituitary.* 2015 Dec;18(6):831–7.
36. Ferraù F, Romeo PD, Puglisi S, Ragonese M, Torre ML, Scaroni C, et al. Analysis of GPR101 and AIP genes mutations in acromegaly: a multicentric study. *Endocrine.* 2016 Dec;54(3):762–7.
37. Schöfl C, Honegger J, Droste M, Grussendorf M, Finke R, Plöckinger U, et al. Frequency of AIP gene mutations in young patients with acromegaly: A registry-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):E2789–93.
38. Hernandez-Ramirez LC, Gabrovská P, Denes J, Stals K, Trivellin G, Tilley D, et al. Landscape of familial isolated and young-onset pituitary adenomas: Prospective diagnosis in AIP mutation carriers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Sep;100(9):E1242–54.
39. Tichomirowa MA, Barlier A, Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ronchi C, Yaneva M, et al. High prevalence of AIP gene mutations following focused screening in young patients with sporadic pituitary Macroadenomas. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(4):509–15.
40. Cuny T, Pertuit M, Sahnoun-Fathallah M, Daly A, Occhi G, Odou MF, et al. Genetic analysis in young patients with sporadic pituitary Macroadenomas:

- Besides AIP don't forget MEN1 genetic analysis. *Eur J Endocrinol.* 2013 Apr;168(4):533–41.
41. Schmidt MC, Henke RT, Stangl AP, Meyer-Puttlitz B, Stoffel-Wagner B, Schramm J, et al. Analysis of the MEN1 gene in sporadic pituitary adenomas. *J Pathol.* 1999;188(2):168–73.
  42. Lecoq AL, Zizzari P, Hage M, Decourtye L, Adam C, Viengchareun S, et al. Mild pituitary phenotype in 3- and 12-month-old Aip-deficient male mice. *J Endocrinol.* 2016;231(1):59–69.
  43. Villa C, Lagonigro MS, Magri F, Koziak M, Jaffrain-Rea ML, Brauner R, et al. Hyperplasia-adenoma sequence in pituitary tumorigenesis related to aryl hydrocarbon receptor interacting protein gene mutation. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(3):347–56.
  44. Sotirios G, Stergiopoulos, Mones S, Abu-Asab, Maria Tsokos, and Constantine A. Stratakis. Pituitary Pathology in Carney Complex Patients. *Pituitary.* 2004 ; 7(2): 73–82.
  45. Trivellin G, Daly AF, Faucz FR, Yuan B, Rostomyan L, Larco DO, Scherthaner-Reiter MH, Szarek E, Leal LF, Caberg JH et al. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation. *N Engl J Med.* 2014 Dec 18;371(25):2363-74.
  46. Xekouki P, Brennand A, Whitelaw B, Pacak K, Stratakis CA. The 3PAs: An Update on the Association of Pheochromocytomas, Paragangliomas, and Pituitary Tumors. *Horm Metab Res.* 2019;51(07):419–36.
  47. Bardella C, Pollard PJ, Tomlinson I. SDH mutations in cancer. *Biochim Biophys Acta - Bioenerg [Internet].* 2011;1807(11):1432–43.
  48. Xekouki P, Stratakis CA. Succinate dehydrogenase (*SDHx*) mutations in pituitary tumors: could this be a new role for mitochondrial complex II and/or Krebs cycle defects? *Endocr Relat Cancer.* 2012 December;19(6):C33–C40
  49. Ishikawa T, Miyaishi S, Tachibana T, Ishizu H, Zhu BL, Maeda H. Fatal hypothermia related vacuolation of hormone-producing cells in the anterior pituitary. *Leg Med.* 2004 Jul;6(3):157–63.
  50. Doberentz E, Madea B. Microscopic examination of pituitary glands in cases of fatal accidental hypothermia. *Forensic Sci Res.* 2017;2(3):132–8.
  51. Li L, Tan J, Miao Y, Lei P, Zhang Q. ROS and Autophagy: Interactions and Molecular Regulatory Mechanisms. *Cell Mol Neurobiol.* 2015 Jul;35(5):615–21.



52. Gill AJ. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient neoplasia. *Histopathology*. 2018;72(1):106–16
53. Van Der Tuin K, Mensenkamp AR, Tops CMJ, et al. Clinical aspects of SDHA-related pheochromocytoma and paraganglioma: A nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(2):438-445.
54. Benn DiE, Zhu Y, Andrews KA, Wilding M, Duncan EL, Dwight T, et al. Bayesian approach to determining penetrance of pathogenic SDH variants. *J Med Genet*. 2018;55(11):729–34.
55. Maniam P, Zhou K, Lonergan M, Berg JN, Goudie DR, Newey PJ. Pathogenicity and Penetrance of Germline SDHA Variants in Pheochromocytoma and Paraganglioma ( PPGL ). 2018;2(July):806–16.
56. Hoekstra AS, Bayley JP. The role of complex II in disease. *Biochim Biophys Acta Bioenerg [Internet]*. 2013;1827(5):543–51.
57. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915–4

**Tableau supplémentaire 1.** Caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'étude

Patient n°	Sexe	Age au diagnostic (années)	Taille de l'AH	Type de l'AH	Autres informations	Antécédents familiaux
1	F	17	ND	PRL		Sœur: AH
2	F	39	ND	ND		Histoire familial de AH
3	H	22	Macro	ACTH	Agressif, récursive	Sporadique
4	F	13	Macro	PRL		Nièce: PA
5	H	33	Macro	PRL		Sporadique
6	H	23	Macro	PRL	Récursive	Sporadique
7	F	25	ND	ACTH		Sporadique
8	H	40	Macro	NFPA		Sporadique
9	H	8	ND	ACTH		Mère: prolactinome Grand-oncle: AH
10	F	30	ND	GH		Sporadique
11	F	19	Macro	NFPA		Sporadique
12	H	16	Micro	PRL		Sporadique
13	F	18	Micro	ACTH		Sporadique
14	H	45	ND	PRL		Sporadique
15	H	31	Macro	PRL		Sporadique
16	F	49	ND	ND		Sporadique
17	H	30	Macro	PRL		Sporadique
18	H	40	ND	GH	Agressif et résistant au traitement	Sporadique
19	H	34	ND	GH		Sporadique
20	H	19	Macro	PRL		Sporadique
21	F	25	ND	ACTH		Sporadique
22	F	24	Macro	PRL		Sporadique
23	F	17	Micro	PRL		Sporadique
24	H	16	Macro	PRL		Sporadique
25	F	27	Macro	ND		Sporadique
26	H	39	Macro	PRL		Sporadique

27	H	24	ND	GH	Apoplexie	Sporadique
28	H	33	Macro	GH	Agressif	Sporadique
29	F	27	ND	ACTH		Sporadique
30	F	21	Micro	ACTH		Sporadique
31	H	50	Micro	PRL		Père: macroprolactinome
32	F	53	ND	GH		Sporadique
33	H	26	Macro	ACTH		Sporadique
34	H	47	Macro	PRL		Sporadique
35	F	19	Macro	ND		Sporadique
36	F	25	ND	GH		Sporadique
37	H	23	Macro	PRL	Récidive	Sporadique
38	F	34	ND	GH		Sporadique
39	F	16	Micro	PRL		Frère: macroprolactinome
40	H	27	ND	ACTH		Sporadique
41	H	18	Micro	ACTH		Sporadique
42	H	28	ND	ND		Père: acromégalie Frère: NFPA
43	H	36	Macro	ACTH		Sporadique
44	H	31	Macro	PRL		Sporadique
45	H	24	Macro	PRL		Sporadique
46	F	17	Macro	GH		Sporadique
47	H	30	Macro	ND		Sporadique
48	H	54	ND	ND		Sporadique
49	F	17	Macro	NFPA		Sporadique
50	F	33	Macro	ND		Sporadique
51	F	26	micro	PRL		Sporadique
52	F	16	Macro	ACTH		Sporadique
53	H	41	Macro	GH	Résistant au traitement	Sporadique
54	H	18	ND	PRL		Grand-père: AH
55	F	22	Macro	ACTH		Sporadique
56	F	34	Macro	ND		Sporadique
57	F	29	Macro	ND		Sporadique

58	H	21	Macro	PRL		Tante: AH
59	H	14	Micro	ACTH		Sporadique
60	F	20	Macro	GH		Sporadique
61	F	21	Macro	ND		Nièce: acromégalie
62	H	19	Macro	PRL		Sporadique
63	F	37	micro	GH		Sporadique
64	H	22	Macro	PRL		Sporadique
65	F	37	Macro	GH		Sporadique
66	F	28	Macro	GH		Sporadique
67	H	27	Macro	mixte PRL-ACTH		Sporadique
68	F	38	Macro	LH-FSH		Sporadique
69	F	21	Macro	PRL		Sporadique
70	F	19	Micro	PRL	Résistant au traitement	Sporadique
71	H	29	Macro	GH		Sporadique
72	H	33	Macro	PRL		Sporadique
73	H	64	Macro	LH-FSH		Sporadique
74	F	31	Macro	GH		Sporadique
75	H	14	Micro	ACTH		Sporadique
76	H	33	Macro	NFPA	Panhypopituitarisme	Sporadique
77	H	34	Macro	mixte PRL-GH	Agressif	Sporadique
78	H	29	Macro	PRL		Sporadique
79	H	35	Macro	ND		Sporadique
80	H	31	Macro	mixte PRL-GH		Sporadique
81	F	44	Macro	PRL		Sporadique
82	H	28	Macro	NFPA		Sporadique
83	H	25	Macro	GH	Invasif	Sporadique
84	H	39	ND	ND		Sporadique
85	F	37	Macro	NFPA		Sporadique
86	H	41	Macro	GH		Sporadique
87	F	60	Micro	NFPA		Mère: acromégalie

88	H	34	ND	GH		Sporadique
89	F	16	Macro	PRL		Tante et 3 cousins: AH
90	F	25	Macro	PRL		Sporadique
91	F	48	ND	ND		Sporadique
92	F	21	Macro	PRL		Sporadique
93	H	40	Macro	NFPA		Frère: AH
94	H	40	Macro	NFPA		Frère: AH
95	F	20	Macro	PRL		Sporadique
96	H	28	Macro	PRL		Sporadique
97	H	17	Macro	PRL		Sporadique
98	F	35	Macro	GH		Sporadique
99	H	39	Macro	GH		Sporadique
100	F	25	Micro	GH		Sœur: prolactinome
101	F	27	micro	NFPA		Mère: microprolactinome
102	H	11	Macro	NFPA		Père: adénome somatotrope
103	F	30	Macro	NFPA		Sporadique
104	F	33	Macro	GH		Sporadique
105	F	15	ND	PRL		Sporadique
106	F	30	Micro	ACTH		Sporadique
107	F	22	Macro	GH		Sporadique
108	H	30	Macro	NFPA	Récidive	Sporadique
109	H	31	Macro	GH		Sporadique
110	F	35	Macro	GH		Sporadique
111	F	27	Macro	mixte GH- LH/FSH		Sporadique
112	H	35	Macro	GH		Sporadique
113	F	29	ND	ND		Sporadique
114	H	67	ND	ND	Apoplexie	Frère: acromégalie
115	F	20	Micro	PRL		Sporadique
116	F	33	Macro	NFPA	Récidive	Sporadique
117	H	28	Macro	GH		Sporadique
118	F	16	Macro	PRL		Grand-mère: AH

119	H	39	Macro	GH		Sporadique
120	F	17	Macro	GH		Sporadique
121	F	30	ND	ACTH	Récidive	Sporadique
122	H	28	Macro	LH		Sporadique
123	F	15	Macro	PRL		Sporadique
124	F	34	Macro	GH		Sporadique
125	H	35	Macro	mixte PRL-GH		Sporadique
126	F	27	Macro	PRL		Sporadique
127	H	16	Macro	GH		Sporadique
128	H	16	Macro	PRL		Mère et cousin: AH
129	H	15		PRL		Sporadique
130	F	20	Macro	NFPA		Grande-tante: AH
131	H	37	Micro	PRL		Père et frère: macroprolactinome Neveu: microprolactinome
132	F	16	Macro	PRL		Sporadique
133	H	15	ND	ACTH		Sporadique
134	F	15	Macro	GH		Sporadique
135	H	24	Macro	ND		Sporadique
136	H	26	Macro	ND	Invasif, récidive	Sporadique
137	F	24	Macro	mixte PRL-GH		Sporadique
138	F	11	Macro	PRL		Sporadique
139	F	18	ND	GH		Sporadique
140	F	27	ND	GH		Sporadique
141	H	38	Macro	PRL		Sporadique
142	F	16	Macro	GH		Sporadique
143	H	20	Macro	ND		Mère: adénome corticotrope
144	F	30	Macro	mixte PRL-GH		Fils: macroadénome
145	F	15	ND	PRL		Sporadique
146	H	22	Macro	PRL		Sporadique
147	F	12	Macro	PRL		Sporadique

148	F	20	Macro	ND		Sporadique
149	F	20	Macro	NFPA		Sporadique
150	H	31	Macro	ND		Sporadique
151	H	25	Macro	ACTH		Sporadique
152	H	18	Macro	PRL		Sporadique
153	H	24	Macro	ND		Sporadique
154	F	33	Macro	ACTH		Sporadique
155	F	31	Macro	NFPA		Sporadique
156	F	32	Macro	ND		Sporadique
157	F	31	Macro	GH	Résistant au traitement	Sporadique
158	H	64	ND	GH		Sporadique
159	F	26	Macro	PRL		Sporadique
160	H	23	Macro	GH		Sporadique
161	F	31	Micro	mixte PRL-GH		Sporadique
162	H	46	ND	GH		Sporadique
163	H	17	Macro	PRL		Sporadique
164	H	34	Macro	GH		Sporadique
165	F	36	Macro	ND		Sporadique
166	H	27	Macro	PRL		Sporadique
167	H	26	Micro	ACTH		Sporadique
168	F	50	Macro	ND		Sœur: prolactinome
169	F	46	Macro	GH		Sporadique
170	H	52	Macro	GH		Sporadique
171	H	18	Macro	PRL		Sporadique
172	H	24	Macro	ND	AH à sous-unité alpha	Sporadique
173	F	12	ND	ND		Sporadique
174	H	19	Macro	PRL		Sporadique
175	F	50	ND	NFPA		Frère: AH
176	H	35	Macro	mixte PRL-GH		Sporadique
177	F	25	Macro	PRL		Sporadique
178	H	45	ND	GH		Sporadique
179	H	42	Macro	mixte PRL-GH		Sporadique
180	F	38	ND	ND		Sporadique

181	F	21	Macro	NFPA		Sporadique
182	H	45	Macro	PRL		Sporadique
183	H	29	Macro	PRL		Sporadique
184	H	22	Macro	GH		Sporadique
185	H	62	ND	ND		Sporadique
186	H	28	Macro	GH		Sporadique
187	H	44	Macro	GH		Sporadique
188	H	78	Macro	ACTH		Sporadique
189	F	53	ND	GH		Sœur : acromégalie
190	F	24	ND	TSH		Sporadique
191	F	61	ND	GH		Sporadique
192	H	36	ND	GH		Sporadique
193	F	23	Macro	ACTH		Père: NFPA
194	F	29	ND	ND		Sporadique
195	F	12	ND	PRL		Sporadique
196	F	36	Macro	GH		Sporadique
197	F	21	Macro	GH		Sporadique
198	H	49	Macro	GH		Cousin: macroadénome somatotrope
199	F	14	Micro	PRL		Sporadique
200	H	42	Macro	ND		Sporadique
201	H	19	Macro	GH		Sporadique
202	F	25	Macro	GH		Sporadique
203	F	29	Macro	GH		Sporadique
204	F	37	Macro	GH		Sporadique
205	F	30	Macro	PRL		Cousin: PA
206	F	13	Macro	PRL		Mère: macroprolactinome
207	F	28	Macro	GH	apoplexie et panhypopituitarisme	Sporadique
208	F	17	ND	PRL		Sporadique
209	F	29	ND	ND		Sporadique
210	H	23	Macro	PRL		Sporadique
211	F	16	Macro	PRL		Sporadique
212	H	15	ND	ACTH		Sporadique



213	F	47	Macro	mixte GH-ACTH		Sporadique
214	H	36	Macro	PRL		Sporadique
215	H	74	Macro	NFPA		Fils: NFPA
216	H	21	Macro	PRL		Sporadique
217	H	33	Macro	PRL		Sporadique
218	H	32	Macro	ND		Sporadique
219	H	38	Macro	PRL		Sporadique
220	H	42	Macro	PRL		Sporadique
221	H	30	Macro	PRL		Sporadique
222	H	38	micro	GH		Sporadique
223	H	31	Macro	PRL		Sporadique
224	F	21	Micro	PRL		Sporadique
225	H	31	ND	ND		Sporadique
226	F	15	Macro	GH		Sporadique
227	H	34	Macro	LH-FSH		Sporadique
228	F	30	Macro	ND		Sporadique
229	H	41	Macro	TSH		Sporadique
230	F	77	Macro	GH		Nièce: macroadénome mixte (GH-PRL)
231	H	37	Macro	GH		Sporadique
232	H	22	Macro	PRL		Cousin: AH
233	H	36	Macro	PRL		Sporadique
234	F	30	Macro	PRL	Récidive	Sporadique
235	H	33	Macro	PRL		Sporadique
236	F	26	ND	GH		Sporadique
237	H	34	Macro	PRL		Sœur: AH
238	H	23	Macro	ND		Sporadique
239	H	57	Macro	GH		Sporadique
240	H	21	Macro	PRL		Sporadique
241	H	30	Macro	GH		Sporadique
242	F	16	Macro	NFPA		Sporadique
243	H	23	Macro	GH		Sporadique
244	F	36	ND	GH		Sporadique
245	F	36	ND	ND		Sporadique

246	F	16	Macro	PRL		Sporadique
247	H	35	Macro	FSH		Sporadique
248	F	22	Macro	GH		Sporadique
249	F	48	Micro	NFPA		Sporadique
250	F	28	Macro	ACTH		Sporadique
251	H	31	Macro	GH		Sœur: prolactinome
252	H	33	Macro	PRL		Sporadique
253	F	9	Macro	PRL		Sporadique
254	H	29	Macro	mixte GH-TSH		Sporadique
255	F	27	Macro	GH		Sporadique
256	F	21	micro	PRL		Sporadique
257	H	37	Macro	PRL		Sporadique
258	H	55	Macro	GH		Sporadique
259	H	14	Macro	ACTH		Sporadique
260	H	44	Macro	PRL		Sporadique
261	F	29	Macro	PRL		Sporadique
262	H	25	Macro	GH		Sporadique
263	H	40	Macro	mixte PRL-FSH		Sporadique

F: Femme, H: Homme, AH : adénome hypophysaire, PRL: prolactine, GH: hormone de croissance, ACTH: hormone corticotrope, LH: hormone lutéinisante, FSH: hormone folliculo-stimulante, TSH: hormone thyro-stimulante, NFPA: adénome hypophysaire non fonctionnel, ND: non disponible, un macroadénome est défini par un diamètre > 10mm, un microadénome est défini par un diamètre < 10 mm.

**Tableau supplémentaire 2.** Caractéristiques Cliniques et génétiques des patients porteurs d'un variant de signification inconnue dans cette étude

Patient no	Sexe	Age au diagnostic (années)	Phénotype de l'adénome hypophysaire	Antécédents familiaux	Gène	Transcrit	HGVSc	HGVSp	Génotype	Conséquence
1	F	53	Adénome somatotrope	Sporadique	<i>AIP</i>	NM_003977.2	c.326C>T	p.(Ala109Val)	Hétérozygote	Variant faux sens
2	H	15	Prolactinome	Sporadique	<i>CDKN1B</i>	NM_004064.3	c.586C>T	p.(Arg196Cys)	Hétérozygote	Variant faux sens
3	H	31	Macroprolactinome	Sporadique	<i>MEN1</i>	NM_130799.2	c.903C>T	p.(=)	Hétérozygote	Variant silencieux
4	F	26	Adénome somatotrope	Sporadique	<i>SDHA</i>	NM_004168.2	c.512G>A	p.(Arg171His)	Hétérozygote	Variant faux sens
5	H	33	Macroadénome NFPA	Sporadique	<i>SDHB</i>	NM_003000.2	c.312C>T	p.(=)	Hétérozygote	Variant silencieux
6	F	25	Macroprolactinome	Sporadique	<i>SDHD</i>	NM_003002.3	c.110A>G	p.(Asp37Gly)	Hétérozygote	Variant faux sens
7	F	29	Macroprolactinome	Sporadique	<i>SDHD</i>	NM_003002.3	c.158C>T	p.(Pro53Leu)	Hétérozygote	Variant faux sens

F : femme, H : homme, NFPA : adénome hypophysaire non fonctionnel.

## **PSEUDOHYPOXIA PATHWAY GENES IN ISOLATED PITUITARY ADENOMA**

### **Authors**

Grégory Mougel,<sup>1</sup> Arnaud Lagarde,<sup>1</sup> Frédérique Albarel,<sup>2</sup> Wassim Essamet, Perrine Luigi, Céline Mouly, Magaly Vialon, Thomas Cuny,<sup>3</sup> Frédéric Castinetti,<sup>3</sup> Alexandru Saveanu,<sup>1</sup> Thierry Brue,<sup>3</sup> Anne Barlier,<sup>1</sup> Pauline Romanet<sup>1</sup>

### **Affiliations**

<sup>1</sup>Aix Marseille Univ, INSERM, MMG, Laboratory of Molecular Biology Hospital La Conception, Marseille, France

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, Hospital La Conception, APHM, Marseille

<sup>3</sup>Aix Marseille Univ, INSERM, MMG, Department of Endocrinology, Hospital La Conception, Marseille, France

### **Corresponding author**

Pr Anne Barlier MD, PhD

Aix Marseille University, INSERM, MMG, UMR 1251

Faculté de Médecine La TIMONE, 27, Boulevard Jean Moulin 13385 Marseille Cedex 5, France

Tel.: +33 491 69 87 89

Fax: +33 491 69 89 20

Email: [anne.barlier@univ-amu.fr](mailto:anne.barlier@univ-amu.fr)

## ABSTRACT

**Objective:** Pituitary adenomas (PAs) can occur sporadically or less frequently be inherited. A syndromic association with PAs and pheochromocytoma/paraganglioma (PPGL), called “3PAs”, was recently described, and is sometimes associated with mutations in PPGL-predisposing genes such as *SDHx* or *MAX*. In “3PAs” patients, PAs can occur before PPGL. Our objective was to determine the prevalence of *SDHx/MAX* mutations in patients with isolated PAs and the characteristics of such patients.

**Design:** Genes involved in PAs (*AIP/MEN1/CDKN1B*) or PPGLs (*SDHx/MAX*) were sequenced using next-generation sequencing in patients with isolated PAs. Next, we conducted a review of the published cases of PAs in the setting of “3PAs”.

**Results:** A total of 263 patients were recruited. Seven pathogenic or likely pathogenic variants were found in *AIP*, 2 in *MEN1*, 2 in *SDHA*, and 1 in *SDHC*. The prevalence of *SDHx* mutations reached 1.1% (3/263). Among the thirty patients with PAs harbouring *SDHx/MAX* (27 from the literature and 3 from this study), 6/30 (20%) developed PAs before PPGL, and 8/30 (26.7%) had isolated PAs. Sixteen presented a familial history of PPGL/PA. The PA was a macroprolactinoma in the majority of cases and occurred at an older age than *AIP/MEN1*-mutated patients.

**Conclusion:** we found for the first time *SDHx* mutations in patients bearing PAs without any familial or personal PPGL history suggesting a new gateway into *SDHx* related diseases.

Nevertheless a genetic screening of *SDHx* remains not justified in case of isolated PAs, except if a familial history of PPGL is present. Further studies are justified to clarify whether *SDHx* could be new candidate genes, particularly in familial isolated (macro)prolactinomas.

Key words: pituitary adenoma, SDH, MAX, 3PAs, pheochromocytoma, paraganglioma, genetic testing

## INTRODUCTION

Pituitary adenomas (PAs) are relatively rare diseases with a reported prevalence of symptomatic PAs up to 1 in 1000 (1). After the age of 30, based on autopsy reports, the prevalence of PAs increases (2). Although PAs are benign tumours, they could be responsible for clinical features due to hormonal disturbances and compression symptoms that are secondary to local invasion and that can lead to hypopituitarism. PAs are most frequently sporadic diseases, but approximately 5 cases in 100 are inherited. In these cases, PAs can be isolated as in familial isolated pituitary adenoma (FIPA; OMIM 605555) or occur in syndromic association such as 1) multiple endocrine neoplasia 1 (MEN1; OMIM 131100), predisposing patients mainly to primary hyperparathyroidism, endocrine enteropancreatic tumours, PA, and adrenal tumours, and more rarely; 2) multiple endocrine neoplasia 4 (MEN4; OMIM 610755), which represents a MEN1-like syndrome; or 3) Carney complex (CNC; OMIM 160980) with cutaneous manifestations, acromegaly, Cushing syndrome, and various tumours such as myxoma and schwannoma (3). In syndromic forms or familial cases, patients can benefit from genetic screening to propose specific monitoring and genetic counselling.

The association between PA and PPGL was first described by Iversen in 1952 (4). Initially, this association was a part of MEN1 syndrome. Pheochromocytoma occurred in <1% of *MEN1*-related cases (5). The association between PA and PPGL can occur independently of *MEN1*. This condition was called “3PAs” (for pituitary adenoma/ pheochromocytoma/ paraganglioma association) by Xekouki and can be described as the co-occurrence of PA and PPGL without other features of MEN1 syndrome (6). “3PAs” syndrome can be associated with germline mutations in genes responsible for predisposition to PPGL as genes encoding for SDH subunits or *MAX* (7-9).

The objective of this study is to assess the involvement of the main PPGL-predisposed genes in patients with isolated PA and determine situations in which genetic analysis may be required. For this purpose, (1) we determined the prevalence of germline mutations in *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2* (herein called *SDHx* genes) and *MAX* genes in a large series of patients for which *MEN1*, *CDKN1B*, and *AIP* genetic testing was performed for isolated, sporadic, or familial PA. (2) We reviewed the literature for published cases of PA in the setting of “3PAs”

syndrome to determine if patients with PAs and genetic mutations in PPGL-predisposed genes have phenotypic singularities compared to patients with *AIP*, *MEN1*, *PRKAR1A*, or *CDKN1B* mutation and those with non-genetically determined PAs.

## **PATIENTS AND METHODS**

### **Subjects**

Blood samples of patients who underwent genetic testing in the context of an isolated PA without other endocrine lesions at the molecular laboratory of Marseille Conception Hospital between November 2016 and December 2018 were included. Written informed consent of all patients for genetics analysis was obtained during one-on-one genetic counselling. The ethics committee of Aix-Marseille University approved this study (approval number: 2018-13-12-004).

The PA diagnosis was confirmed with clinical, radiological, and biological criteria. A histological confirmation was processed for patients treated by surgery. Patients who presented with primary hyperparathyroidism, elevated calcaemia, other clinical signs consistent with a syndromic form of PA, or any endocrine disease were excluded.

### **Next-generation sequencing (NGS)**

Genomic DNA was extracted with a QiaSymphony DS DNA Midi Kit (Qiagen, Courtaboeuf, France) from blood lymphocytes (standard EDTA samples). Exons and 20 bp flanking introns of *AIP*, *MEN1*, *CDKN1B*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2* and *MAX* were sequenced by next-generation sequencing (NGS) using the TruSeq Custom Amplicon library (Illumina, San Diego, CA, USA) or the QiaSeq library (Qiagen, Courtaboeuf, France) according to the manufacturer's instructions. All of the sample preparations were then sequenced on MiSeqDX (Illumina) with a MiSeq V2 300 cycle Reagent Kit (Illumina). The alignment and variant calling were performed using MiSeqReporter (Illumina) or the Biomedical Genomics Workbench 5.0.1 (Qiagen). All of the variants were annotated according to the HGVS<sub>c</sub> and HGVS<sub>p</sub> guidelines (10) using VariantStudio v2.2 (Illumina) in the GRCh37 human genome using the same reference transcript (*AIP*: *NM\_003977.2*; *MEN1*: *NM\_130799.2*; *CDKN1B*: *NM\_004064*; *SDHA*: *NM\_004168.2*; *SDHB*: *NM\_003000.2*;

*SDHC*: NM\_003001.3; *SDHD*: NM\_003002.2; *SDHAF2*: NM-017841.1 and *MAX*: NM\_002382.3).

Each variant was classified using a process consistent with the guidelines of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) in one of the five following classes (11):

Class 1: benign variant (BV)

Class 2: likely benign variant (LBV)

Class 3: variant of uncertain significance (VUS)

Class 4: likely pathogenic variant (LPV)

Class 5: pathogenic variant (PV)

*In silico* predictions were performed using Alamut Visual software (Interactive Biosoftware, Rouen, France) and UMD-Predictor, including the conservation level, SIFT, PolyPhen-2, and the results of the splicing estimates. The population data from normal population database: gnomAD, ExAC, and from inherited disease databases: ClinVar, LOVD, and HGMD were collected. The variants with a frequency above 5% in the population (gnomAD and ExAC) were not retained. All PVs and LPVs were confirmed by Sanger sequencing (primers and protocols are available upon request). *PRKAR1A* was not sequenced in the patients, because they did not have a syndromic association.

### **Explorations of *SDHx* mutations in PAs**

To specify the role of the *SDHx* germinal mutations in the PAs, both a SDH immunohistochemistry (IHC) and a research of Loss of heterozygosity (LOH) were done on the formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) slide achieved throughout surgical removal of the PA, if available.

#### SDH IHC analysis

The investigation of the loss of protein SDH expression in neoplastic cells was performed using commercially available polyclonal antibody against SDHB (Sigma Aldrich, reference HPA002868, dilution of 1 in 150).



If any component of the SDH complex was damaged, then the entire SDH complex became unstable, releasing the SDHB subunit into the cytoplasm where it degraded rapidly (12).

The staining protocol (XT UltraView DAB v3, Benchmark IHC/ISH module) included pre-treatment with cell conditioner 1, incubation with antibody at 37 °C, and incubation with Prep Kit 517 solution for 32 minutes, followed by counterstaining with haematoxylin for 8 minutes. The analysis was performed in the Cytopathology Department of Timone Hospital, Marseille, by an observer with extensive experience in interpreting these stains. In presence of a mitochondrial staining, the result was considered positive, meaning the presence of the protein, and a heterozygous status for the mutation, whereas a lack of staining was considered negative, indicating a total loss of protein expression, due to a somatic second mutational hit.

#### Sanger sequencing for research of LOH in tumours

DNA was extracted from FFPE PA samples using a QIAamp DNA FFPE tissue kit (Qiagen). Using the AmpliTaq Gold 360 Master Mix (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA), DNA was amplified by PCR targeting exon 5 of *SDHC* (primers are available upon request). After purification using ExoSAP (Thermo Fisher Scientific), the PCR products were sequenced using the Sanger method on a AB3500xldx (Thermo Fisher Scientific) following the manufacturer's instructions.

#### **Statistical analyses and comparison of characteristics of patients with “3PAs” syndrome and “non-3PAs” syndrome based on the literature data.**

The PA characteristics of the “3PAs” patients with *SDHx/MAX* mutations were compared to the patients with non-genetically determined PA selected as reference from the cohort reported by Daly et al. from a Belgian population (13). The *AIP* cases were 64 published cases with their phenotypical characteristics (a list of references is available upon request). The *MEN1* cases were extracted from the UMD-MEN1 Database (14), the Carney complex cases were from a literature review published by Cuny et al. (15), and the *MEN4* cases were from reviews conducted by Alrezk et al. and Fredericksen et al. (16-17).

Statistical analyses were performed using Prism v6.0 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA). The patients' characteristics were compared using the two-tailed Fisher's exact test for the qualitative variables and the non-paired non-parametric Mann-Whitney test for the quantitative values.

## RESULTS

A total of 263 patients were included (Table 1 and Supplemental Table 1). Males represented 51.3% of the patients (135/263). The mean age at PA diagnosis was 29.3 years (8-78), and the mean age at genetic screening was 36.1 years (8-79). A total of 187 patients (71.1%) presented with a macroadenoma and 25 (9.5%) with a microadenoma. The data were not available for 51 patients (19.4%). The occurrence of PA was sporadic in 227 patients (86.3%), while 36 patients presented with a familial history of PA (13.7%). The mean types of PA were prolactinomas in 86 patients (32.7%) and somatotropinomas in 72 patients (27.4%). Among the included patients, 2 presented 2 types of PA in their clinical history. One had a macroprolactinoma at 23 and then a macrosomatotropinoma at 35. The second presented a macroprolactinoma at 30 and then a non-functional PA (NFPA) at 53. Only the first type was considered in the statistical analysis. Eight patients had recurrence after the primary surgical resection.

By NGS sequencing, we found 295 variants, among which 8 variants were classified as pathogenic, 4 as likely pathogenic, and 7 as VUS (Table 2 and Supplemental Table 2). Five pathogenic or likely pathogenic variants were found in patients with a familial history of PA out of a total of 36, and 7 in patients with sporadic PA out of a total of 227. The odds ratio of harbouring a (likely) pathogenic variant in cases of family history of PA against no history is then 5.069 (95% CI: 1.69 to 15.79,  $p < 0.014$ ). Among the sporadic cases, 5 mutations occurred in patients younger than 30 years (out of a total of 133), and 2 occurred in patients older than 30 years. Among the 12 PVs and LPVs, we found 7 variants in *AIP*, 2 in *MEN1*, 2 in *SDHA*, and 1 in *SDHC* (Figure 1 and Table 2). The medical histories of the 3 *SDHx*-mutated patients are described as follows.

### Cases presentation

Case 1: A previously healthy young male patient aged 17, 187 cm in height, weighing 61 kg, and without a family history of endocrine tumour presented with a recent history of severe right visual loss. He denied headache or endocrine disturbance. His visual loss was clinically objectified on the Monoyer scale (right eye: 4/10, left eye: 10/10), while the Humphrey and Goldmann visual field and the cranial nerve examination were normal.

The cranial CT and MRI revealed a large (>10 mm) pituitary mass harbouring a cystic component with suprasellar extension and compressing the right visual pathway. His prolactin level was measured at 1949 mIU/L (reference range: 86-324 mIU/L), supportive of a diagnosis of macroprolactinoma. He had a moderately low testosterone level (2616 pg/mL). The level of all pituitary hormones except prolactin was normal. Ahead of this clinical presentation and considering his age, the patient underwent a transsphenoidal surgery debulking. There were no post-operative complications.

The histopathological examination of the resected tissue was consistent with prolactinoma with aggressive criteria grade 1b in the new classification **(18)**. No neoplastic cells demonstrated vacuolated cytoplasm. The Ki-67 labelling index was at 5%, and P53 was expressed in 10% of cells.

The post-operative examination demonstrated a marked improvement in vision. The hormonal report demonstrated a lack of control of prolactin secretion measured at 2234 mIU/L. Cabergoline was initiated at a dose of 0.5 mg weekly, allowing normalisation of prolactin (64 mIU/L at 3 months), and then the dose was decreased by half.

Due to the patient's young age, a germline mutation was sought in *AIP*, *MEN1*, and *CDKN1B* and was negative. However, a *SDHC*: c.405+1G>T, p.(?) pathogenic variant was demonstrated, predicting the suppression of the natural splice donor site of exon 5 of the gene. The SDH IHC analysis showed cytoplasmic granular staining, which supported the presence of SDH complex expression in the tumour cells (Figure 2). The search for LOH in the tumour was negative. A whole body TDM and investigation of serum and urinary catecholamine did not show signs of PPGL. The *SDHC* variant was absent in his mother.

Case 2: A male patient aged 42, with no personal history of endocrine disease, consulted for an 18-month history of erection disorder and decreased libido. The

primary hormonal assessment found a low testosterone rate (0.64 ng/mL) and a pituitary profile with FSH=1.3 IU/L, LH=2.7 IU/L and prolactin=1793.6 mIU/L (reference range: 86-324 mIU/L), supporting a central origin. The cranial MRI showed a pituitary macroadenoma (16\*15\*12.3 mm) with a moderate suprasellar extension but no visual pathway compression. The ophthalmologic evaluation and the rest of the clinical examinations were normal. The patient was diagnosed with isolated and sporadic macroprolactinoma. In this clinical context, surgical resection was not indicated and medical treatment consisting of cabergoline at a dose of 0.5 mg weekly was initiated with a good medical and biological response. No PVs or LPVs were found in *AIP*, *MEN1*, and *CDKN1B*. However, an analysis of *SDHA* revealed a frameshift variant on exon 6 of the gene (c.757\_758del, p. (Val253Cys\*67)), resulting in a premature stop codon classified as PV.

Case 3: This male was diagnosed with isolated microprolactinoma at 37-year-old with a notable familial history of PA with macroprolactinoma in his father and brother and microprolactinoma in his nephew. His brother died during the pituitary surgery for an undetermined cause. Cabergoline was initiated. Considering his familial history, genetic testing for PA-predisposition genes was performed and revealed no mutations in *AIP*, *MEN1*, and *CDKN1B*. The analysis of PPGL genes found a missense variant in exon 13 of *SDHA* (c.1753C>T, p.(Arg585Trp)). *In silico* software (SIFT, Mutation Taster) predicted a deleterious impact and studies reported this variant as pathogenic (19). So, the variant was classified as likely pathogenic.

### **Literature review and phenotypic features in 3PAs syndrome**

After reclassification of the variants using ACMG criteria (11) and excluding patients with VUS or (likely) benign variants, we found 22 published cases of 3PAs syndrome with *SDHx* or *MAX* (likely) pathogenic variants (Table 3) (6-8, 20-28). Among the 22 cases, 18 patients had *SDHx* variants: 2 had *SDHA* pathogenic variants, 8 had *SDHB* (likely) pathogenic variants (36%, 8/22), 2 had *SDHC* (likely) pathogenic variants, 6 had *SDHD* pathogenic variants (27%, 6/22), and 4 had *MAX* pathogenic variants. PAs occurred before PPGLs in 6 cases (6/22, 27%). Moreover, we also found 5 published cases with an isolated PA mutated in *SDHx* (1 with *SDHA*

pathogenic variant and 4 with *SDHB* pathogenic variants), all of them had a family history of PPGLs (Table 4) (22, 29-31).

Among these 30 patients (27 published cases and our 3 cases) with PAs and *SDHx/MAX* (likely) pathogenic variants, 10 had a familial history of PPGL, 2 had a familial history of PA, and 4 had a family history of both. They included 16 females and 13 males (sex ratio: 1.2/1), and the diagnosis of PA was on average at 40.7 years old (range: 15-72). There were 23 macro PAs, representing 77% of cases, and 4 micro PAs (13%). The analysis of the functional nature of the tumour demonstrated that the 2 most frequent types were prolactinoma (19/30, 63%) and GH-secreting adenoma (5/30, 17%) (Table 5). The NFPAs totalled 4 (13%), whereas no other secretion type was reported.

Then, we compared the PA characteristics with *SDHx/MAX* likely-(pathogenic) variants with that from published cases on *AIP*, *MEN1*, *PRKAR1A* genetically determined PA and non-genetically determined PA. The age of occurrence of PAs in the *SDHx/MAX*-mutated patients (mean 40.7 years, range: 15 to 72) was older than in the *AIP*-mutated (mean 25.9 years, range: 10-60,  $p<0.001$ ), *MEN1*-mutated (mean 34.2 years, range: 7-82,  $p=0.02$ ), and *PRKAR1A*-mutated (mean 33.8 years, range: 16-55,  $p=0.04$ ) patients (Figure 5 and Table 5).

For non-genetically determined PAs, considered as control, we took a cohort published by Daly et al. on 68 patients from an overall Belgian population (Table 5) (13). Like in this control population, the most frequent type of PA in *SDHx/MAX*-mutated patients is prolactinoma (63.3% versus 66.2% for Daly et al.). However, the 30 *SDHx/MAX* PAs were larger (23 macroadenomas out of a total of 30 versus 29/68 for Daly et al.,  $p=0.002$ ). In fact, macroprolactinomas were more frequent in *SDHx/MAX* PA population (15/30 versus 11/68 for Daly et al.,  $p=0.001$ ). They also presented a disposition to have older age at PA diagnosis than in the control population (40.7 years versus 34.5 years for Daly et al.) but not statistically significant ( $p=0.16$ ).

## DISCUSSION

Mutations in *MEN1*, *AIP*, *CDKN1B*, and *PRKAR1A* genes are identified as causal factors in familial PA. However, in most cases, no genetic cause was found. *AIP* mutations are found in only 20% of FIPA cases (32). In France, according to the ANPGM guidelines (Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire,

available at <https://anpgm.fr>), mutations in *AIP*, *MEN1*, and *CDKN1B* genes are investigated in patients with PAs with (i) familial presentation, (ii) syndromic association, or (iii) isolated and sporadic pituitary macroadenoma occurred before age 30. *PRKAR1A* is investigated only in patients with typical syndromic association. Of note, in our study, several patients >30 years with sporadic and isolated PAs had genetic testing on express request of the endocrinologist for notably aggressive PAs or drug-resistant diseases which are features of *MEN1* and *AIP* PA (Supplemental Table 1).

Recently, a novel syndromic association called “3PAs” by Xekouki and involving PAs and PPGLs was described. This association is rare, with less than 100 cases published in 2019. The first case of “3PAs” with *SDHx* mutation was reported by Lopez-Jiménez in 2008 (20). A literature review found 6 patients with “3PAs” syndrome in which the PAs were prevalent to the PPGLs, and 5 patients with isolated PAs (Tables 3 and 4), suggesting a new gateway into *SDHx/MAX*-related diseases. This involves questioning (i) the incidence of *SDHx/MAX* mutations in patients with isolated PAs, (ii) the characteristics of patients with isolated PAs harbouring these mutations and consequently (iii) whether *SDHx/MAX* genes might be new candidate genes in FIPA. (iv) and whether *SDHx/MAX* genetic testing is required in FIPA.

In our study, among 263 patients with isolated PA, we found 3 (likely) pathogenic variants in *SDHx* genes (2 in *SDHA* and 1 in *SDHC*), which represents a mutation prevalence rate of 1.1%. No mutations were found in the other *SDHx* genes or *MAX*. Among these 3 variants, 2 occurred in sporadic cases of PA, 1 in a patient with a strong family history of PAs (3 prolactinomas), no patient had a family history of PPGL even after targeted clinical examination. Two patients presenting 3PAs syndrome were preliminarily excluded from our study. They included a female patient with macro NFPA and paraganglioma (PGL) at age 66 without endocrine familial history, and a female patient with PA genetically screened at age 72 and a pheochromocytoma. Both were negative at genetic testing. In our cohort, the prevalence of mutations in *AIP* was 2.7%. In the group of patients <30 years old, it was 3.9%, demonstrating a good interrelationship between our results and the literature. In studies including patients with sporadic somatotroph adenomas, it ranged from 1.1% to 3.2% (33-36), and in studies including patients under 30, it

ranged from 2.3% to 11.7% (37-40). We found 2 patients with PVs in *MEN1* (Table 2), both younger than 30 years. This low prevalence (0.8%) is consistent with the natural history of *MEN1*, as PA is not constant and hyperparathyroidism is classically the first lesion (14). In the literature, the prevalence of *MEN1* mutations in patients with PAs with similar inclusion criteria was between 0% and 3.4%, depending on the studies (33, 40, 41).

To the best of our knowledge, our study is the largest published on that subject. In 2015 (6), Xekouki et al. studied the prevalence of *SDHx* germline mutations in patients with PAs in a cohort of 168 subjects (146 sporadic cases and 22 familial cases). In that study, the prevalence of *SDHx* mutations was 1.7% (3/168) and concerned only patients having PPGL in familial PPGL context. No mutations were found in any of the patients presenting with isolated PA. However, the cohort included young patients and a majority had ACTH-secreting PAs (118/168, 70%).

Herein we demonstrated the presence of *SDHx/MAX* germline mutations in patients with isolated PA without PPGL history, at a prevalence higher than it could be expected in this population.

Concerning the characteristics of patients with *SDHx/MAX* related PAs (27 published cases and 3 from our cohort), approximately half (16/30) presented with a familial history of PPGLs and/or PAs and half (15/30) presented macroprolactinomas, the 2 main differences in comparison with the control population of patients with non-genetically determined PAs. Interestingly, we found that the age of occurrence of PAs in *SDHx/MAX*-mutated patients was significantly older than in *AIP*-, *MEN1*-, or *PRKAR1A*-mutated patients.

The involvement of *SDHx/MAX* genes in PA tumorigenesis remains unclear. The loss of expression of SDH within tumoral tissue is not established in all patients. In our patient with *SDHC* mutation, despite the presence of a variant in *SDHC* with an undoubtedly pathogenic nature, the LOH search was negative and a positive SDH IHC staining was observed in tumoral tissue. In the literature, among the 23 patients with PA and germline mutations in *SDHx*, SDH IHC and LOH testing in tumour samples was conducted for 10, but a loss of staining/LOH was not found in 2.

Xekouki et al. presented a murine model with *Sdhb* +/- mice (6). At 12 months old, they developed hyperplastic adenohypophysis. Hyperplastic pituitary was classically found in genetically-determined PA as an *Aip*- murine model at 3 and 12 months old

(42) and in human pituitary in *AIP*, *PRKAR1A*, and *Xq26* microduplication (43-45). Moreover in pituitary from *Sdhb* +/- mice, an increase in Prl- and Gh-secreting cells were observed which is in agreement with the phenotype of the majority of *SDHx/MAX* related PAs in humans. Moreover, the adenohypophyseal cells of *Sdhb*+/- mice showed several cellular abnormalities such as intranuclear inclusions, abnormal mitochondria morphology, altered chromatin patterns, strong HIF- $\alpha$  cytoplasmic and nuclear staining consistent with the activation of the pseudohypoxia pathway of *SDHx*-mutated tumours (6, 21, 46-48).

In some human *SDH*-deficient PA, a particular histological phenotype has been reported, characterised by the presence of intracytoplasmic vacuoles (22) (table 3). The exact nature of these vacuoles has not been clearly established. They seem not to be mitochondrial or endoplasmic reticulum parts (22) and should represent autophagic bodies. The underlying assumption to explain their presence is the pseudohypoxia in *SDHx*-related PAs. This hypothesis is supported by the presence of cytoplasmic vacuolisation in the pituitary gland in fatal hypothermia responsible for a hypoxic state in pituitary cells (49-50), and by the relationship between autophagic bodies and hypoxic state (51). Like in renal carcinoma (52), vacuolisation of the cytoplasm may be a histological feature of *SDHx* PA and should lead to perform *SDHB* (+/-*SDHA*) IHC and *SDHx* genetic analysis in such cases.

The absence of PPGL in our patients with *SDHA* or *SDHC* mutations and their families is not unexpected since the penetrance of *SDHA/SDHC* manifestations are low and the age of disease onset is late. On a large series of *SDHA*-PPGL, the penetrance was calculated at 10% at 70 years (53), while Benn et al. and Maniam et al. (54-55) indicated an overall penetrance of 1.7% (95% CI: 0.8% to 3.8%) and 0.1%-4.9%, respectively, using a Bayesian statistical approach. In the same study, Benn et al. calculated the *SDHC* penetrance at 8.3% (95% CI: 3.5% to 18.5%) (54). This incomplete penetrance explains the large number of (likely) pathogenic variants, as loss of function *SDHx/MAX* mutations, in genomic database from general population. In gnomAD, 311 loss of function *SDHx/MAX* variants are present, meaning a frequency of heterozygous cases at 0.3% (<https://gnomad.broadinstitute.org/> September 2019). Moreover, there is no data on the over-risk of PA in *SDHx/MAX*-mutated patients. Consequently, no



recommendation of monitoring pituitary gland in symptomatic and asymptomatic carriers of *SDHx/MAX* mutations can be done.

In PPGL population, *SDHx* germline mutations are accounted for approximately 15% of all cases and for the half of the familial cases. *SDHB* and *SDHD* mutations are the most common, *SDHA* and *SDHC* mutations are less frequent, while *SDHAF2* mutations are unusual (52). Data are missing to claim that *SDHx*-mutated patients with isolated PA, without familial history of PPGL, will develop PPGL, considering the low penetrance of the disease and the high prevalence of asymptomatic mutation in general population. In a study of Hoekstra et al., nonsense *SDHA* mutations have been found at a frequency of 0.5% in healthy population (56). Specifically for *SDHA*, an incidental association between isolated PA and *SDHA* (likely) pathogenic variants cannot be excluded.

## CONCLUSION

In conclusion, we found for the first time mutations of *SDHx* in patients bearing PAs without any familial or personal PPGL context. The prevalence rate of 1.1% is similar to those of *MEN1* asking the question on *SDHx* genotyping screening in such patients. If in some cases, the relationship between *SDHx* mutations and PA tumorigenesis is clear, in some others, incidental association cannot be excluded due to the low penetrance of *SDHx* manifestation. According to this study we propose some recommendations (i) Patients with isolated PAs must be carefully questioned not only on their familial history of PAs, but also of PPGLs, particularly in cases of macroprolactinoma (ii) In case of PA surgical treatment, the presence of cytoplasmic vacuoles on tumoral fragment should lead to perform SDH IHC and genetic testing (iii) To the current state of our knowledge it seems obvious that the presence of *SDHx/MAX* pathogenic variants in patients with isolated PAs justify a screening for PPGLs via careful clinical examination, full body imaging, and the measurement of urinary catecholamine level (57) even if data are missing on the over risk of developing PPGL in such patients and in their family (iv) We recommend a genetic screening of *SDHx/MAX* in patients with isolated PAs only if a familial history of PPGL is present. In FIPA context without PPGL history, data are missing. Further

studies on the familial isolated (macro)prolactinomas are certainly justified to know whether *SDHx* could be new candidate genes.

## REFERENCES

1. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: A cross-sectional study in the province of Liège, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4769-4775. doi:10.1210/jc.2006-1668
2. Teramoto A, Hirakawa K, Sanno N, Osamura Y. Incidental pituitary lesions in 1,000 unselected autopsy specimens. *Radiology.* 1994;193(1):161-164. doi:10.1148/radiology.193.1.8090885
3. Correa R, Salpea P, Stratakis CA. Carney complex: an update. *Eur J Endocrinol.* 2015 Oct;173(4):M85-97
4. Iversen K. Acromegaly associated with pheochromocytoma. *Acta Med Scand.* 1952;142(1):1-5.
5. Thakker R V., Newey PJ, Walls G V., Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2990–3011.
6. Xekouki P, Szarek E, Bullova P, et al. Pituitary adenoma with paraganglioma/pheochromocytoma (3PAs) and succinate dehydrogenase defects in humans and mice. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):E710-E719. doi:10.1210/jc.2014-4297
7. Daly AF, Castermans E, Oudijk L, Guitelman MA, Beckers P, Potorac I, et al. Pheochromocytomas and pituitary adenomas in three patients with MAX exon deletions. Vol. 25, *Endocrine-Related Cancer. England*; 2018. p. L37–42.
8. Roszko KL, Blouch E, Blake M, Powers JF, Tischler AS, Hodin R, et al. Case Report of a Prolactinoma in a Patient With a Novel MAX Mutation and Bilateral Pheochromocytomas. *J Endocr Soc.* 2017;1(11):1401–7.
9. O’Toole SM, Dénes J, Robledo M, Stratakis CA, Korbonits M. The association of pituitary adenomas and pheochromocytomas or paragangliomas. *Endocr Relat Cancer.* 2015;22(4):T105–22.
10. den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, Hart RK, Greenblatt MS, McGowan-Jordan J, et al. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Hum Mutat.* 2016;37(6):564–9.
11. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College

- of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–424
12. Ugalde C, Janssen RJ, van den Heuvel LP, Smeitink JA, Nijtmans LG. Differences in assembly or stability of complex I and other mitochondrial OXPHOS complexes in inherited complex I deficiency. *Hum Mol Genet*. 2004;13(6):659-67.
  13. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: A cross-sectional study in the province of Liège, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4769–75.
  14. Romanet P, Mohamed A, Giraud S, Odou MF, North MO, Pertuit M, et al. UMD-MEN1 Database: An Overview of the 370 MEN1 Variants Present in 1676 Patients from the French Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Mar;104(3):753–64.
  15. Cuny T, Mac TT, Romanet P, Dufour H, Morange I, Albarel F, et al. Acromegaly in Carney complex. *Pituitary [Internet]*. 2019;(0123456789).
  16. Alrezk R, Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. MEN4 and *CDKN1B* mutations: The latest of the MEN syndromes. *Endocr Relat Cancer*. 2017 October ; 24(10): T195–T208.
  17. Frederiksen A, Rossing M, Hermann P, Ejersted C, Thakker R V, Frost M. Clinical Features of Multiple Endocrine Neoplasia Type 4: Novel Pathogenic Variant and Review of Published Cases. *J Clin Endocrinol Metab [Internet]*. 2019;104(9):3637–46.
  18. Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, Viennet G, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol*. 2013 Jul;126(1):123–35.
  19. Casey RT, Ascher DB, Rattenberry E, Izatt L, Andrews KA, Simpson HL, et al. SDHA related tumorigenesis : a new case series and literature review for variant interpretation and pathogenicity. 2017;237–50.
  20. López-Jiménez E, De Campos JM, Kusak EM, Landa I, Leskelä S, Montero-Conde C, et al. SDHC mutation in an elderly patient without familial antecedents. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(6):906–10.
  21. Xekouki P, Pacak K, Almeida M, Wassif CA, Rustin P, Nesterova M, et al. Succinate dehydrogenase (SDH) D subunit (SDHD) inactivation in a growth-

- hormone-producing pituitary tumor: A new association for SDH? *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):357–66.
22. Dénes J, Swords F, Rattenberry E, Stals K, Owens M, Cranston T, et al. Heterogeneous genetic background of the association of pheochromocytoma/paraganglioma and pituitary adenoma: Results from a large patient cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):E531–41.
23. Papathomas TG, Gaal J, Corssmit EPM, Oudijk L, Korpershoek E, Heimdal K, et al. Non-pheochromocytoma (PCC)/paraganglioma (PGL) tumors in patients with succinate dehydrogenase-related PCC-PGL syndromes: A clinicopathological and molecular analysis. *Eur J Endocrinol.* 2014 Jan;170(1):1–12.
24. Varsavsky M, Sebastián-Ochoa A, Torres Vela E. Coexistence of a pituitary Macroadenoma and multicentric paraganglioma: A strange coincidence. Vol. 60, *Endocrinología y Nutrición.* Spain; 2013. p. 154–6.
25. Niemeijer ND, Papathomas TG, Korpershoek E, De Krijger RR, Oudijk L, Morreau H, et al. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient pancreatic neuroendocrine tumor expands the SDH-related tumor spectrum. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Oct;100(10):E1386–93.
26. Gorospe L, Cabañero-Sánchez A, Muñoz-Molina GM, Pacios-Blanco RE, Ureña Vacas A, García-Santana E. An unusual case of mediastinal paraganglioma and pituitary adenoma. *Surg (United States).* 2017;162(6):1338–9.
27. Guerrero Pérez F, Lisbona Gil A, Robledo M, Iglesias P, Villabona Artero C. Adenoma hipofisario asociado a feocromocitoma/paraganglioma: una nueva forma de neoplasia endocrina múltiple. *Endocrinol y Nutr.* 2016;63(9):506–8.
28. Lemelin A, Lapoirie M, Abeillon J, Lasolle H, Giraud S, Philouze P, et al. Pheochromocytoma, paragangliomas, and pituitary adenoma. *Medicine (Baltimore) [Internet].* 2019;98(30):e16594.
29. Dwight T, Mann K, Benn DE, Robinson BG, McKelvie P, Gill AJ, et al. Familial SDHA mutation associated with pituitary adenoma and pheochromocytoma/paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun;98(6):E1103-8.
30. Maher M, Roncaroli F, Mendoza N, Meeran K, Canham N, Kosicka-Slawinska M, et al. A patient with a germline SDHB mutation presenting with an isolated pituitary Macroprolactinoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports.* 2018;(July).

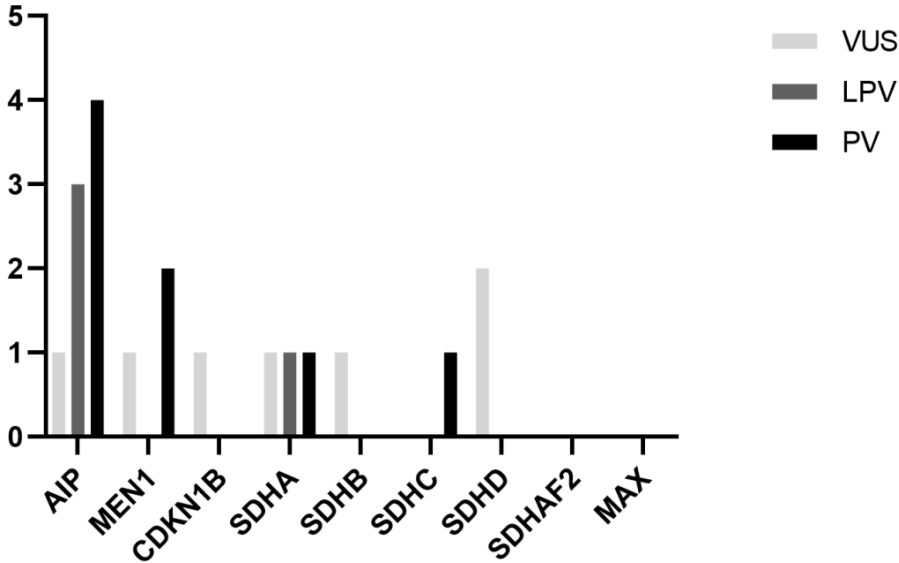
31. Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JR, Bertherat J, Burgess J, Byth K, et al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):827–36.
32. Caimari F, Korbonits M. Novel genetic causes of pituitary adenomas. *Clin Cancer Res.* 2016;22(20):5030–42.
33. Cazabat L, Libè R, Perlemoine K, René-Corail F, Burnichon N, Gimenez-Roqueplo A-P, et al. Germline inactivating mutations of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in a large cohort of sporadic acromegaly: Mutations are found in a subset of young patients with Macroadenomas. *Eur J Endocrinol.* 2007 Jul;157(1):1–8.
34. Occhi G, Trivellin G, Ceccato F, De Lazzari P, Giorgi G, Demattè S, et al. Prevalence of AIP mutations in a large series of sporadic Italian acromegalic patients and evaluation of CDKN1B status in acromegalic patients with multiple endocrine neoplasia. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(3):369–76.
35. Karaca Z, Taheri S, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Prevalence of AIP mutations in a series of Turkish acromegalic patients: are synonymous AIP mutations relevant? *Pituitary.* 2015 Dec;18(6):831–7.
36. Ferraù F, Romeo PD, Puglisi S, Ragonese M, Torre ML, Scaroni C, et al. Analysis of GPR101 and AIP genes mutations in acromegaly: a multicentric study. *Endocrine.* 2016 Dec;54(3):762–7.
37. Schöfl C, Honegger J, Droste M, Grussendorf M, Finke R, Plöckinger U, et al. Frequency of AIP gene mutations in young patients with acromegaly: A registry-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):E2789–93.
38. Hernandez-Ramirez LC, Gabrovská P, Denes J, Stals K, Trivellin G, Tilley D, et al. Landscape of familial isolated and young-onset pituitary adenomas: Prospective diagnosis in AIP mutation carriers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Sep;100(9):E1242–54.
39. Tichomirowa MA, Barlier A, Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ronchi C, Yaneva M, et al. High prevalence of AIP gene mutations following focused screening in young patients with sporadic pituitary Macroadenomas. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(4):509–15.
40. Cuny T, Pertuit M, Sahnoun-Fathallah M, Daly A, Occhi G, Odou MF, et al. Genetic analysis in young patients with sporadic pituitary Macroadenomas:

- Besides AIP don't forget MEN1 genetic analysis. *Eur J Endocrinol.* 2013 Apr;168(4):533–41.
41. Schmidt MC, Henke RT, Stangl AP, Meyer-Puttlitz B, Stoffel-Wagner B, Schramm J, et al. Analysis of the MEN1 gene in sporadic pituitary adenomas. *J Pathol.* 1999;188(2):168–73.
  42. Lecoq AL, Zizzari P, Hage M, Decourtye L, Adam C, Viengchareun S, et al. Mild pituitary phenotype in 3- and 12-month-old Aip-deficient male mice. *J Endocrinol.* 2016;231(1):59–69.
  43. Villa C, Lagonigro MS, Magri F, Koziak M, Jaffrain-Rea ML, Brauner R, et al. Hyperplasia-adenoma sequence in pituitary tumorigenesis related to aryl hydrocarbon receptor interacting protein gene mutation. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(3):347–56.
  44. Sotirios G, Stergiopoulos, Mones S, Abu-Asab, Maria Tsokos, and Constantine A. Stratakis. Pituitary Pathology in Carney Complex Patients. *Pituitary.* 2004 ; 7(2): 73–82.
  45. Trivellin G, Daly AF, Faucz FR, Yuan B, Rostomyan L, Larco DO, Scherthaner-Reiter MH, Szarek E, Leal LF, Caberg JH et al. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation. *N Engl J Med.* 2014 Dec 18;371(25):2363-74.
  46. Xekouki P, Brennand A, Whitelaw B, Pacak K, Stratakis CA. The 3PAs: An Update on the Association of Pheochromocytomas, Paragangliomas, and Pituitary Tumors. *Horm Metab Res.* 2019;51(07):419–36.
  47. Bardella C, Pollard PJ, Tomlinson I. SDH mutations in cancer. *Biochim Biophys Acta - Bioenerg [Internet].* 2011;1807(11):1432–43.
  48. Xekouki P, Stratakis CA. Succinate dehydrogenase (*SDHx*) mutations in pituitary tumors: could this be a new role for mitochondrial complex II and/or Krebs cycle defects? *Endocr Relat Cancer.* 2012 December;19(6):C33–C40
  49. Ishikawa T, Miyaishi S, Tachibana T, Ishizu H, Zhu BL, Maeda H. Fatal hypothermia related vacuolation of hormone-producing cells in the anterior pituitary. *Leg Med.* 2004 Jul;6(3):157–63.
  50. Doberentz E, Madea B. Microscopic examination of pituitary glands in cases of fatal accidental hypothermia. *Forensic Sci Res.* 2017;2(3):132–8.
  51. Li L, Tan J, Miao Y, Lei P, Zhang Q. ROS and Autophagy: Interactions and Molecular Regulatory Mechanisms. *Cell Mol Neurobiol.* 2015 Jul;35(5):615–21.

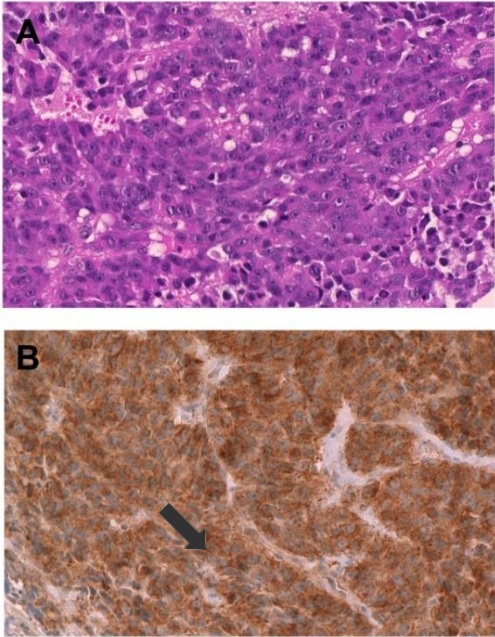
52. Gill AJ. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient neoplasia. *Histopathology*. 2018;72(1):106–16
53. Van Der Tuin K, Mensenkamp AR, Tops CMJ, et al. Clinical aspects of SDHA-related pheochromocytoma and paraganglioma: A nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(2):438-445.
54. Benn DiE, Zhu Y, Andrews KA, Wilding M, Duncan EL, Dwight T, et al. Bayesian approach to determining penetrance of pathogenic SDH variants. *J Med Genet*. 2018;55(11):729–34.
55. Maniam P, Zhou K, Lonergan M, Berg JN, Goudie DR, Newey PJ. Pathogenicity and Penetrance of Germline SDHA Variants in Pheochromocytoma and Paraganglioma ( PPGL ). 2018;2(July):806–16.
56. Hoekstra AS, Bayley JP. The role of complex II in disease. *Biochim Biophys Acta Bioenerg [Internet]*. 2013;1827(5):543–51.
57. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915–42.



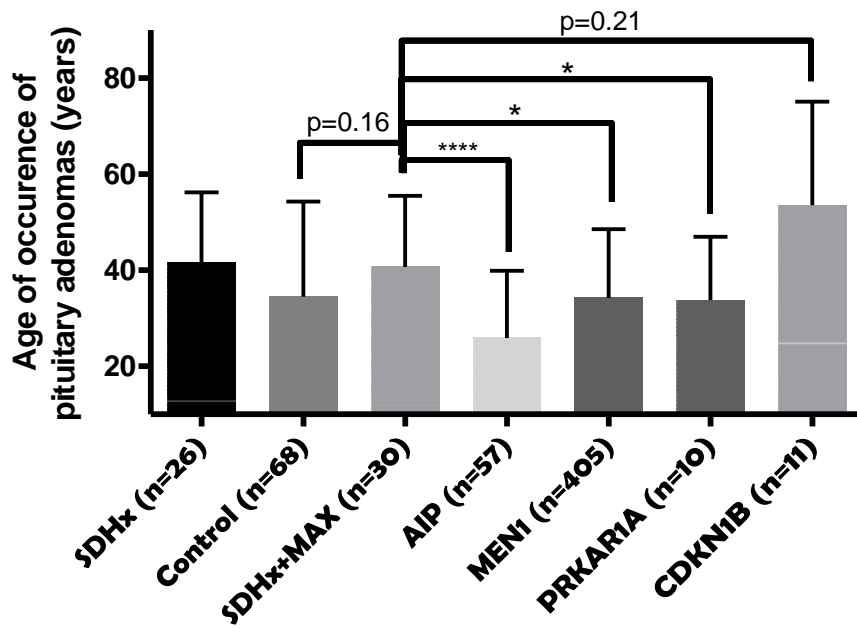
**Figure 1.** Repartition of VUS, LPV, and PV by gene in this study



VUS: variant of unknown significance, LPV: likely pathogenic variant, PV: pathogenic variant.



**Figure 2.** The IHC of SDHB reveals a strong cytoplasmic granular staining (arrow) in tumour cells in favour of the persistence of SDH complex expression in pituitary adenoma (A: HE, x40; B: SDHB IHC, x40)



**Figure 3.** Comparison of the age of occurrence of PAs in genetic syndromes and controls

Controls: Patients with non-genetically determined PA selected as reference from the patients described by Daly et al. from a Belgian population (13). AIP cases: 64 published cases (list available upon request). MEN1: *MEN1* cases harbouring pathogenic or likely pathogenic variants extracted from the UMD-MEN1 Database (14). PRKAR1A: Carney complex published cases listed by Cuny et al.(15). *CDKN1B*: 11 MEN4 cases listed in the reviews by Alrezk et al. and Fredericksen et al. (16-17).

\* $p < 0.05$ , \*\*\*\* $p < 0.0001$ .

**1. Table 1.** Clinical characteristics of the patients included in this study

	Sporadic cases		Familial cases	Total
	<30 yrs	>30 yrs		
Number of patients (n=)	133	94	36	263
Age at diagnosis (yrs) mean (range)	22.2 (9-30)	39.4 (31-78)	32.3 (8-77)	29.3 (8-78)
Sex ratio (male/female)	58M/75F (0.77)	62M/32F (1.9)	17M/19F (0,9)	135M/128F (1.05)
Size of pituitary adenoma				
Macro adenoma	95	70	22	187
Micro adenoma	15	4	6	25
NA	23	20	8	51
Secretion of pituitary adenoma				
PRL	52	20	14	86
GH	31	36	5	72
NFPA	8	6	8	22
ACTH	21	3	2	26
Mixed	4	8	1	13
LH/FSH	1	4	0	5
TSH	1	1	0	2
NA	15	16	6	37
Variants, all genes	148	115	32	295
VUS	4	3	0	7
LPV	0	1	3	4
PV	5	1	2	8

F: female, M: male, PRL: prolactin, GH: growth hormone, ACTH: adrenocorticotrophic hormone, LH: luteinising hormone, FSH: follicular-stimulating hormone, TSH: thyroid-stimulating hormone, NFPA: non-functional pituitary adenoma, NA: not available, PV: pathologic variant, LPV: likely pathogenic variant; VUS: variant of uncertain significance, Yrs: years. Macroadenoma is defined by a diameter >10 mm, microadenoma is defined by a diameter <10 mm.

**Table 2.** Clinical and genetic characteristics of the patients harbouring mutations in this study

Patient no.	Sex	Age at diagnosis (yrs)	Phenotype of pituitary adenoma	Familial feature	Gene mutated	Transcrit	HGVSc	HGVSp	Genotype	Consequence	Classification*
1	F	19	Macroadenoma NFPA	Sporadic	<i>AIP</i>	NM_003977.2	c.350delG	p.(Gly117Ala*39)	Heterozygous	Frameshift variant	PV
2	M	21	MacroPRL	Aunt: PA	<i>AIP</i>	NM_003977.2	c.805_825dup	p.(Phe269_His275dup)	Heterozygous	In-frame insertion	LPV
3	M	23	GH-producing macroadenoma	Sporadic	<i>AIP</i>	NM_003977.2	c.601A>T	p.(Lys201*)	Heterozygous	Nonsense variant	PV
4	M	22	MacroPRL	Cousin: PA	<i>AIP</i>	NM_003977.2	c.55C>T	p.(Gln19*)	Heterozygous	Nonsense variant	PV
5	M	22	GH-producing macroadenoma	Sporadic	<i>AIP</i>	NM_003977.2	c.853C>T	p.(Gln285*)	Heterozygous	Nonsense variant	PV
6	F	30	Mixed macroadenoma (PRL-GH)	Son: Macro PA	<i>AIP</i>	NM_003977.2	c.911G>A	p.(Arg304Gln)	Heterozygous	Missense variant	LPV
7	F	47	Mixed macroadenoma (GH-ACTH)	Sporadic	<i>AIP</i>	NM_003977.2	c.865G>A	p.(Ala289Thr)	Heterozygous	Missense variant	LPV
8	F	20	Macroadenoma NFPA	Maternal great-aunt: PA	<i>MEN1</i>	NM_130799.2	c.1314delC	p.(Val441Cys*4)	Heterozygous	Frameshift variant	PV
9	F	11	MacroPRL	Sporadic	<i>MEN1</i>	NM_130799.2	c.574C>T	p.(Gln192*)	Heterozygous	Nonsense variant	PV
10	M	42	MacroPRL	Sporadic	<i>SDHA</i>	NM_004168.2	c.757_758del	p.(Val253Cys*67)	Heterozygous	Frameshift variant	PV
11	M	37	MicroPRL	Father and brother: macroprolactinoma nephew: microprolactinoma	<i>SDHA</i>	NM_004168.2	c.1753C>T	p.(Arg585Trp)	Heterozygous	Missense variant	LPV
12	M	17	MacroPRL	Sporadic	<i>SDHC</i>	NM_003001.3	c.405+1G>T	p.(?)	Heterozygous	Splicing variant	PV

F: female, M: male, PA: pituitary adenoma, PRL: prolactin, GH: growth hormone, ACTH: adrenocorticotrophic hormone, NFPA: non-functional pituitary adenoma, PV: pathogenic variant, LPV: likely pathogenic variant; VUS: variant of uncertain significance, Yrs: years. Macroadenoma is defined by a diameter >10 mm, microadenoma is defined by a diameter <10 mm.

\*Classification using ACMG guidelines for classification of sequence variants (11).

**Table 3.** Cases of 3PAs with *SDHx/MAX* mutations in the literature

Patient no.	Sex	Age at PA diagnosis (yrs)	Size of PA	Secretion of PA	PPGL	Age at PPGL diagnosis	Mutation identified	Class of mutation*	LOH/IHC in PA	Familial endocrine features	References
1	M	49	Micro	PRL	P	32	<i>MAX</i> del exon 3	PV	NP	No	Daly et al. 2018
2	F	26	Macro	GH	Bilateral P	35	<i>MAX</i> del exons 1-3	PV	NP	No	Daly et al. 2018
3	M	16	Macro	GH	Metastatic bilateral P	22	<i>MAX</i> del exon 4	PV	NP	No	Daly et al. 2018
4	F	49	Macro	PRL	bilateral P	49	<i>MAX</i> c.296-1G>T, p.(?)	PV	NP	No	Roszko et al. 2017
5	F	35	Macro	NA	HNPGL, mediastinal PGL	38	<i>SDHB</i> (no info about the variant)	PV	NP	Brother: PGL and positive for mutation, mother and sister: mutation carriers	Gorospe et al. 2017
6	F	38	Macro	PRL	HNPGL, abdominal PGL	38	<i>SDHB</i> del exon 1	PV	NP	Brother: PGL, mother and sister: mutation carriers	Guerrero Perez et al. 2016
7	M	29	Macro	NFPA	P, HNPGL, abdominal PGL	10	<i>SDHD</i> c.315-?_480+?del	PV	NP	Father and 2 brothers: mutation carriers	Lemelin et al. 2019
8	F	27	NA	PRL	P	NA	<i>SDHA</i> c.91C>T, p.(Arg31*)	PV	NP	No	Dénes J et al. 2015
9	F	49	Macro	PRL	Bilateral HNPGL	49	<i>SDHA</i> c.91C>T, p.(Arg31*)	PV	LOH positive/ IHC negative	NA	Niemeijer et al. 2015
10	F	53	Macro	NFPA	HNPGL	28	<i>SDHB</i> c.587G>A, p.(Cys196Tyr)	PV	LOH positive/ <i>SDHB</i> staining: diffuse/intracytoplasmic vacuoles	No	Dénes J et al. 2015

11	M	33	Macro	PRL	HNPGL	33	<i>SDHB</i> c.298T>C, p.(Ser100Pro)	PV	LOH positive/intracytoplasmic vacuoles	Son of patient no. 3 in Table 4	Dénes J et al. 2015
12	F	60	Macro	PRL	HNPGL	60	<i>SDHB</i> c.423+1G>A, p.(?)	PV	NP	NA	Dénes J et al. 2015
13	F	50	Micro	NFPA	P	50	<i>SDHB</i> c.770dupT, p.(Asn258Glu*17)	LPV	NP	NA	Dénes J et al. 2015
14	M	72	NA	GH	HNPGL bilateral	70	<i>SDHB</i> c.689G>A, p.(Arg230His)	PV	NP	Sister: bilateral HNPGL, brother and niece: PA	Xekouki et al. 2015
15	F	50	Micro	PRL	metastatic PGL	47	<i>SDHB</i> c.642+1G>A, p.(?)	PV	NP	Brother: HNPGL, grandmother: GIST	Xekouki et al. 2015
16	M	53	Macro	PRL	HNPGL	38	<i>SDHC</i> c.380A>G, p.(His127Arg)	LPV	NP	Brother: PGL, cousin: PA	Dénes J et al. 2015
17	M	60	Macro	PRL	HNGPL	60	<i>SDHC</i> c256- 257insTTT, p.(Phe85dup)	LPV	NP	No	Lopez-Jiménez et al. 2008
18	F	23	Macro	PRL	Bilateral HNPGL	32	<i>SDHD</i> c.242C>T, p.(Pro81Leu)	PV	NP	Sister: bilateral HNPGL, sister, aunt and grandmother: PA	Xekouki et al. 2015
19	M	60	Macro	PRL	HNPGL, P	62	<i>SDHD</i> c.274G>T, p.(Asp92Tyr)	PV	LOH positive/ <i>SDHB</i> IHC negative/ <i>SDHA</i> IHC positive	NA	Papathomas TG et al. 2014
20	F	56	Macro	GH	HNPGL	56	<i>SDHD</i> c.274G>T, p.(Asp92Tyr)	PV	No LOH at <i>SDHD</i> locus/ <i>SDHA</i> and <i>SDHB</i> IHC positive	Father and 2 sisters: HNPGL, sister: GIST	Papathomas TG et al. 2014

21	F	33	Macro	PRL	Bilateral HNPGL	39	<i>SDHD</i> c.242C>T, p.(Pro81Leu)	PV	NP	Brother, uncle, and aunt: HNPGL	Varsavsky et al. 2012
22	M	37	Macro	GH	HNPGL, abdominal PGL, bilateral P	37	<i>SDHD</i> c.298_301del, p.(Thr100Phe*34)	PV	LOH positive/SDHB IHC diffuse but patchy	Sister and paternal uncle: HNPGL	Xekouki et al. 2012

F: female, M: male, PRL: prolactin, GH: growth hormone, PPGL: pheochromocytoma/paraganglioma, P: pheochromocytoma, PGL: paraganglioma, HNPGL: head and neck paraganglioma, LOH: loss of heterozygosity, IHC: immunohistochemistry, NFPA: non-functional pituitary adenoma, GIST: gastro-intestinal stromal tumour, del: deletion, PV: pathologic variant, LPV: likely pathogenic variant; VUS: variant of uncertain significance, NA: not available, NP: not performed.

\*Classification using ACMG guidelines for classification of sequence variants (11).

**Table 4.** Patients with isolated pituitary adenoma and *SDHx* mutations published in the literature and in this study

Patient no.	Sex	Age at PA diagnosis (yrs)	Size of PA	Secretion of PA	Mutation	Class of mutation*	LOH/IHC in PA and cytoplasmic vacuoles	Familial features	References
1	M	30	Macro	NFPA	<i>SDHA</i> c.1873C>T, p.(His625Tyr)	PV	Negative	Mother: P and mutation carrier	Dwight T et al. 2013
2	F	56	Macro	PRL	<i>SDHB</i> c.298T>C, p.(Ser100Pro)	PV	LOH : partial retention of the normal allele/IHC positive	Father: bilateral P and mutation carrier	Maher A et al. 2018
3	NA	15	NA	NA	<i>SDHB</i> c.761dup , p.(Lys255*)	PV	NA	Familial P	Benn et al. 2006
4	F	35	Macro	PRL	<i>SDHB</i> c.298T>C, p.(Ser100Pro)	PV	Positive	Mother of patient n°10 of table 3	Dénes et al. 2015
5	F	31	Macro	PRL	<i>SDHB</i> deletion of exon 6 to 8	PV	LOH at <i>SDHB</i> locus/ <i>SDHB</i> IHC negative	Grandmother's first cousin: PGL	Dénes et al. 2015
6	M	37	Micro	PRL	<i>SDHA</i> c.1753C>T p.(Arg585Trp)	LPV	NP	Father and brother : macroprolactinoma Nephew: microprolactinoma	This study
7	M	42	Macro	PRL	<i>SDHA</i> c.757_758del p.(Val253Cys*67)	PV	NP	No	This study
8	M	17	Macro	PRL	<i>SDHB</i> c.405+1G>T, p.(?)	PV	No LOH at <i>SDHB</i> locus/ <i>SDHB</i> IHC positive	No	This study

F: female, M: male, PRL: prolactin, LOH: loss of heterozygosity, IHC: immunohistochemistry, P: pheochromocytoma, PGL: paraganglioma, NFPA: non- functional pituitary adenoma, PV: pathogenic variant, LPV: likely pathogenic variant, NA: not available, NP: not performed, PA: pituitary adenoma, yrs: years.

\*Classification using ACMG guidelines for classification of sequence variants (11).



**Table 5.** Characteristics of patients with pituitary adenoma in genetic and sporadic conditions

	<i>SDHx</i> -mutated	<i>SDHx</i> -/ <i>MAX</i> -mutated	<i>MEN1</i> -mutated	<i>AIP</i> -mutated	<i>PRKAR1A</i> -mutated	<i>CDKN1B</i> -mutated	Patients with not genetically determined PA
Number of patients (n=)	26	30	405	64	10	17	68
Sex (M/F)	11M/14F (1 NA)	13M/16F (1 NA)	155M/250F	39M/25F	5M/5F	2M/12F (3 NA)	22M/46F
Age at diagnosis (yrs) mean (range)	41.8 (15-72)	40.7 (15-72)	34.2 (7-82)	25.9 (10-60)	33.8 (16-55)	53.5 (6-79)	34.5 (1-68)
Size of PA							
Macro	20	23	NA	59	3	1	29
Micro	3	4	NA	5	7	5	39
NA	3	3	405	0	0	10	0
Type of secretion							
PRL (macroPRL)	17 (14)	19 (15)	175 (NA)	7 (6)	0 (0)	1 (NA)	45 (11)
GH	3	5	12	51	10	8	9
NFPA	4	4	11	3	0	5	10
Mixed GH-PRL	0	0	6	3	0	0	0
Other (ACTH, LH/FSH, TSH)	0	0	20	0	0	2 (ACTH-secreting)	4 (ACTH-secreting)
NA	2	2	181	0	0	0	0

NA: not available; M: male; F: female, PA: pituitary adenoma, PRL: prolactinoma, macroPRL: macroprolactinoma, GH: somatotropinoma, NFPA: non-functional pituitary adenoma, ACTH: adrenocorticotrophic hormone, LH: luteinising hormone, FSH: follicular-stimulating hormone, TSH: thyroid-stimulating hormone

*AIP*, *MEN1*, *PRKAR1A*, *CDKN1B* cases and control cases are from published cases with an individual description of the cases. Non-genetically determined PA selected as reference are from the patients described by Daly et al. from a Belgian population (13). The *AIP* cases were 64 published cases (a list of references is available upon request). The *MEN1* cases were extracted from the UMD-MEN1 Database (14), the Carney complex cases were from a literature review published by Cuny et al. (15), and the MEN4 cases were from reviews conducted by Alrezk et al. and Fredericksen et al. (16-17).

**Supplemental Table 1.** Clinical characteristics of the patients included in this study

Patient no.	Sex	Age at diagnosis (yrs)	Size of PA	Type of PA	Other	Familial feature
1	F	17	NA	PRL		Sister: PA
2	F	39	NA	NA		Familial history of PA
3	M	22	Macro	ACTH	Aggressive, recurrence	Sporadic
4	F	13	Macro	PRL		Niece: PA
5	M	33	Macro	PRL		Sporadic
6	M	23	Macro	PRL	Recurrence	Sporadic
7	F	25	NA	ACTH		Sporadic
8	M	40	Macro	NFPA		Sporadic
9	M	8	NA	ACTH		Mother: prolactinoma Great uncle: PA
10	F	30	NA	GH		Sporadic
11	F	19	Macro	NFPA		Sporadic
12	M	16	Micro	PRL		Sporadic
13	F	18	Micro	ACTH		Sporadic
14	M	45	NA	PRL		Sporadic
15	M	31	Macro	PRL		Sporadic
16	F	49	NA			Sporadic
17	M	30	Macro	PRL		Sporadic
18	M	40	NA	GH	Aggressive and resistant to treatment	Sporadic
19	M	34	NA	GH		Sporadic
20	M	19	Macro	PRL		Sporadic
21	F	25	NA	ACTH		Sporadic
22	F	24	Macro	PRL		Sporadic
23	F	17	Micro	PRL		Sporadic
24	M	16	Macro	PRL		Sporadic
25	F	27	Macro	NA		Sporadic
26	M	39	Macro	PRL		Sporadic
27	M	24	NA	GH	Apoplexy	Sporadic
28	M	33	Macro	GH	Aggressive	Sporadic

29	F	27	NA	ACTH		Sporadic
30	F	21	Micro	ACTH		Sporadic
31	M	50	Micro	PRL		Father: macroprolactinoma
32	F	53	NA	GH		Sporadic
33	M	26	Macro	ACTH		Sporadic
34	M	47	Macro	PRL		Sporadic
35	F	19	Macro	NA		Sporadic
36	F	25	NA	GH		Sporadic
37	M	23	Macro	PRL	Recurrence	Sporadic
38	F	34	NA	GH		Sporadic
39	F	16	Micro	PRL		Brother: macroprolactinoma
40	M	27	NA	ACTH		Sporadic
41	M	18	Micro	ACTH		Sporadic
42	M	28	NA	NA		Father: acromegaly Brother: NFPA
43	M	36	Macro	ACTH		Sporadic
44	M	31	Macro	PRL		Sporadic
45	M	24	Macro	PRL		Sporadic
46	F	17	Macro	GH		Sporadic
47	M	30	Macro	NA		Sporadic
48	M	54	NA	NA		Sporadic
49	F	17	Macro	NFPA		Sporadic
50	F	33	Macro	NA		Sporadic
51	F	26	Micro	PRL		Sporadic
52	F	16	Macro	ACTH		Sporadic
53	M	41	Macro	GH	Resistant to treatment	Sporadic
54	M	18	NA	PRL		Grandfather: PA
55	F	22	Macro	ACTH		Sporadic
56	F	34	Macro	NA		Sporadic
57	F	29	Macro	NA		Sporadic
58	M	21	Macro	PRL		Aunt: PA
59	M	14	Micro	ACTH		Sporadic

60	F	20	Macro	GH		Sporadic
61	F	21	Macro	NA		Niece: acromegaly
62	M	19	Macro	PRL		Sporadic
63	F	37	Micro	GH		Sporadic
64	M	22	Macro	PRL		Sporadic
65	F	37	Macro	GH		Sporadic
66	F	28	Macro	GH		Sporadic
67	M	27	Macro	Mixed PRL- ACTH		Sporadic
68	F	38	Macro	LH-FSH		Sporadic
69	F	21	Macro	PRL		Sporadic
70	F	19	Micro	PRL	Resistant to treatment	Sporadic
71	M	29	Macro	GH		Sporadic
72	M	33	Macro	PRL		Sporadic
73	M	64	Macro	LH-FSH		Sporadic
74	F	31	Macro	GH		Sporadic
75	M	14	Micro	ACTH		Sporadic
76	M	33	Macro	NFPA	Panhypopituitarism	Sporadic
77	M	34	Macro	Mixed PRL- GH	Aggressive	Sporadic
78	M	29	Macro	PRL		Sporadic
79	M	35	Macro	NA		Sporadic
80	M	31	Macro	mixed PRL- GH		Sporadic
81	F	44	Macro	PRL		Sporadic
82	M	28	Macro	NFPA		Sporadic
83	M	25	Macro	GH	Invasive	Sporadic
84	M	39	NA	NA		Sporadic
85	F	37	Macro	NFPA		Sporadic
86	M	41	Macro	GH		Sporadic
87	F	60	Micro	NFPA		Mother: acromegaly

88	M	34	NA	GH		Sporadic
89	F	16	Macro	PRL		Aunt and 3 cousins: PA
90	F	25	Macro	PRL		Sporadic
91	F	48	NA	NA		Sporadic
92	F	21	Macro	PRL		Sporadic
93	M	40	Macro	NFPA		Brother: PA
94	M	40	Macro	NFPA		Brother: PA
95	F	20	Macro	PRL		Sporadic
96	M	28	Macro	PRL		Sporadic
97	M	17	Macro	PRL		Sporadic
98	F	35	Macro	GH		Sporadic
99	M	39	Macro	GH		Sporadic
100	F	25	Micro	GH		Sister: prolactinoma
101	F	27	Micro	NFPA		Mother: microprolactinoma
102	M	11	Macro	NFPA		Father: somatotropinoma
103	F	30	Macro	NFPA		Sporadic
104	F	33	Macro	GH		Sporadic
105	F	15	NA	PRL		Sporadic
106	F	30	Micro	ACTH		Sporadic
107	F	22	Macro	GH		Sporadic
108	M	30	Macro	NFPA	Recurrence	Sporadic
109	M	31	Macro	GH		Sporadic
110	F	35	Macro	GH		Sporadic
111	F	27	Macro	mixed GH-LH/FSH		Sporadic
112	M	35	Macro	GH		Sporadic
113	F	29	NA	NA		Sporadic
114	M	67	NA	NA	Apoplexy	Brother: acromegaly
115	F	20	Micro	PRL		Sporadic
116	F	33	Macro	NFPA	Recurrence	Sporadic
117	M	28	Macro	GH		Sporadic

118	F	16	Macro	PRL		Grandmother: PA
119	M	39	Macro	GH		Sporadic
120	F	17	Macro	GH		Sporadic
121	F	30	NA	ACTH	Recurrence	Sporadic
122	M	28	Macro	LH		Sporadic
123	F	15	Macro	PRL		Sporadic
124	F	34	Macro	GH		Sporadic
125	M	35	Macro	Mixed PRL-GH		Sporadic
126	F	27	Macro	PRL		Sporadic
127	M	16	Macro	GH		Sporadic
128	M	16	Macro	PRL		Mother and cousin: PA
129	M	15	NA	PRL		Sporadic
130	F	20	Macro	NFPA		Great aunt: PA
131	M	37	Micro	PRL		Father and brother: macroprolactinoma Nephew: macroprolactina
132	F	16	Macro	PRL		Sporadic
133	M	15	NA	ACTH		Sporadic
134	F	15	Macro	GH		Sporadic
135	M	24	Macro	NA		Sporadic
136	M	26	Macro	NA	Invasive, recurrence	Sporadic
137	F	24	Macro	Mixed PRL-GH		Sporadic
138	F	11	Macro	PRL		Sporadic
139	F	18	NA	GH		Sporadic
140	F	27	NA	GH		Sporadic
141	M	38	Macro	PRL		Sporadic
142	F	16	Macro	GH		Sporadic
143	M	20	Macro	NA		Mother: ACTH-secreting PA
144	F	30	Macro	Mixed PRL-GH		Son: Macro PA
145	F	15	NA	PRL		Sporadic

146	M	22	Macro	PRL		Sporadic
147	F	12	Macro	PRL		Sporadic
148	F	20	Macro	NA		Sporadic
149	F	20	Macro	NFPA		Sporadic
150	M	31	Macro	NA		Sporadic
151	M	25	Macro	ACTH		Sporadic
152	M	18	Macro	PRL		Sporadic
153	M	24	Macro	NA		Sporadic
154	F	33	Macro	ACTH		Sporadic
155	F	31	Macro	NFPA		Sporadic
156	F	32	Macro	NA		Sporadic
157	F	31	Macro	GH	Resistant to treatment	Sporadic
158	M	64	NA	GH		Sporadic
159	F	26	Macro	PRL		Sporadic
160	M	23	Macro	GH		Sporadic
161	F	31	Micro	Mixed PRL-GH		Sporadic
162	M	46	NA	GH		Sporadic
163	M	17	Macro	PRL		Sporadic
164	M	34	Macro	GH		Sporadic
165	F	36	Macro	NA		Sporadic
166	M	27	Macro	PRL		Sporadic
167	M	26	micro	ACTH		Sporadic
168	F	50	Macro	NA		Sister: prolactinome
169	F	46	Macro	GH		Sporadic
170	M	52	Macro	GH		Sporadic
171	M	18	Macro	PRL		Sporadic
172	M	24	Macro	NA	Alpha sub-unit PA	Sporadic
173	F	12	NA	NA		Sporadic
174	M	19	Macro	PRL		Sporadic
175	F	50	NA	NFPA		Brother: PA
176	M	35	Macro	Mixed PRL-GH		Sporadic
177	F	25	Macro	PRL		Sporadic

178	M	45	NA	GH		Sporadic
179	M	42	Macro	Mixed PRL-GH		Sporadic
180	F	38	NA	NA		Sporadic
181	F	21	Macro	NFPA		Sporadic
182	H	45	Macro	PRL		Sporadic
183	M	29	Macro	PRL		Sporadic
184	M	22	Macro	GH		Sporadic
185	M	62	NA	NA		Sporadic
186	M	28	Macro	GH		Sporadic
187	M	44	Macro	GH		Sporadic
188	M	78	Macro	ACTH		Sporadic
189	F	53	NA	GH		Sister: acromegaly
190	F	24	NA	TSH		Sporadic
191	F	61	NA	GH		Sporadic
192	M	36	NA	GH		Sporadic
193	F	23	Macro	ACTH		Father: NFPA
194	F	29	NA	NA		Sporadic
195	F	12	NA	PRL		Sporadic
196	F	36	Macro	GH		Sporadic
197	F	21	Macro	GH		Sporadic
198	M	49	Macro	GH		Cousin: GH-secreting macroadenoma
199	F	14	Micro	PRL		Sporadic
200	M	42	Macro	NA		Sporadic
201	M	19	Macro	GH		Sporadic
202	F	25	Macro	GH		Sporadic
203	F	29	Macro	GH		Sporadic
204	F	37	Macro	GH		Sporadic
205	F	30	Macro	PRL		Cousin: PA
206	F	13	Macro	PRL		Mother: macroprolactinoma
207	F	28	Macro	GH	Apoplexy and panhypopituitarism	Sporadic



208	F	17	NA	PRL		Sporadic
209	F	29	NA	NA		Sporadic
210	M	23	Macro	PRL		Sporadic
211	F	16	Macro	PRL		Sporadic
212	M	15	NA	ACTH		Sporadic
213	F	47	Macro	mixed GH- ACTH		Sporadic
214	M	36	Macro	PRL		Sporadic
215	M	74	Macro	NFPA		Son: NFPA
216	M	21	Macro	PRL		Sporadic
217	M	33	Macro	PRL		Sporadic
218	M	32	Macro	NA		Sporadic
219	M	38	Macro	PRL		Sporadic
220	M	42	Macro	PRL		Sporadic
221	M	30	Macro	PRL		Sporadic
222	M	38	Micro	GH		Sporadic
223	M	31	Macro	PRL		Sporadic
224	F	21	Micro	PRL		Sporadic
225	M	31	NA	NA		Sporadic
226	F	15	Macro	GH		Sporadic
227	M	34	Macro	LH-FSH		Sporadic
228	F	30	Macro	NA		Sporadic
229	M	41	Macro	TSH		Sporadic
230	F	77	Macro	GH		Niece: mixed macroadenoma (GH-PRL)
231	M	37	Macro	GH		Sporadic
232	M	22	Macro	PRL		Cousin: PA
233	M	36	Macro	PRL		Sporadic
234	F	30	Macro	PRL	Recurrence	Sporadic
235	M	33	Macro	PRL		Sporadic
236	F	26	NA	GH		Sporadic
237	M	34	Macro	PRL		Sister: PA
238	M	23	Macro	NA		Sporadic
239	M	57	Macro	GH		Sporadic

240	M	21	Macro	PRL		Sporadic
241	M	30	Macro	GH		Sporadic
242	F	16	Macro	NFPA		Sporadic
243	M	23	Macro	GH		Sporadic
244	F	36	NA	GH		Sporadic
245	F	36	NA	NA		Sporadic
246	F	16	Macro	PRL		Sporadic
247	M	35	Macro	FSH		Sporadic
248	F	22	Macro	GH		Sporadic
249	F	48	Micro	NFPA		Sporadic
250	F	28	Macro	ACTH		Sporadic
251	M	31	Macro	GH		Sister: prolactinoma
252	M	33	Macro	PRL		Sporadic
253	F	9	Macro	PRL		Sporadic
254	M	29	Macro	Mixed GH-TSH		Sporadic
255	F	27	Macro	GH		Sporadic
256	F	21	Micro	PRL		Sporadic
257	M	37	Macro	PRL		Sporadic
258	M	55	Macro	GH		Sporadic
259	M	14	Macro	ACTH		Sporadic
260	M	44	Macro	PRL		Sporadic
261	F	29	Macro	PRL		Sporadic
262	M	25	Macro	GH		Sporadic
263	M	40	Macro	Mixed PRL-FSH		Sporadic

F: female, M: male, NA: not available, PA: pituitary adenoma, PRL: prolactinoma, ACTH: adrenocorticotrophic hormone, GH: growth hormone, NFPA: non-functional pituitary adenoma, LH: luteinizing hormone, FSH: follicular stimulating hormone, TSH: thyroid stimulating hormone, NA: not available.

**Supplemental Table 2.** Clinical and genetic characteristics of the patients with variants of uncertain significance\* in this study

Patient no.	Sex	Age at diagnosis (yrs) †	Phenotype of pituitary adenoma	Familial feature	Gene	Transcrit	HGVSc	HGVSp	Genotype	Consequence
1	F	53	Somatotropinoma	Sporadic	<i>AIP</i>	NM_003977.2	c.326C>T	p.(Ala109Val)	Heterozygous	Missense variant
2	M	15	Prolactinoma	Sporadic	<i>CDKN1B</i>	NM_004064.3	c.586C>T	p.(Arg196Cys)	Heterozygous	Missense variant
3	M	31	Macroprolactinoma	Sporadic	<i>MEN1</i>	NM_130799.2	c.903C>T	p.(=)	Heterozygous	Synonymous variant
4	F	26	Somatotropinoma	Sporadic	<i>SDHA</i>	NM_004168.2	c.512G>A	p.(Arg171His)	Heterozygous	Missense variant
5	M	33	Macroadenoma NFPA	Sporadic	<i>SDHB</i>	NM_003000.2	c.312C>T	p.(=)	Heterozygous	Synonymous variant
6	F	25	Macroprolactinoma	Sporadic	<i>SDHD</i>	NM_003002.3	c.110A>G	p.(Asp37Gly)	Heterozygous	Missense variant
7	F	29	Macroprolactinoma	Sporadic	<i>SDHD</i>	NM_003002.3	c.158C>T	p.(Pro53Leu)	Heterozygous	Missense variant

F: female, M: male, NFPA: non-functional pituitary adenoma, yrs: years

\*Classification using ACMG guidelines for classification of sequence variants (11).

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.



## RESUME

**CONTEXTE :** Les adénomes hypophysaires peuvent survenir de façon sporadique ou moins fréquemment être héréditaires. Une association syndromique entre adénome hypophysaire et phéochromocytome/paragangliome (PPGL), nommée « 3PAs » a récemment été décrite et est parfois associée à des mutations des gènes de prédisposition aux PPGLs tels que *SDHx* ou *MAX*. Chez les patients « 3PAs », l'adénome hypophysaire peut survenir avant le PPGL. Notre objectif est de déterminer la prévalence des mutations de *SDHx/MAX* chez les patients porteurs d'un PA isolé et les caractéristiques de ces patients.

**OBJECTIF :** Nous avons séquencé par séquençage haut-débit les gènes impliqués dans les adénomes hypophysaires (*AIP/MEN1/CDKN1B*) ou les PPGLs (*SDHx/MAX*) chez des patients avec un adénome hypophysaire isolé. Par la suite, nous avons réalisé une revue des cas publiés de d'adénomes hypophysaires rentrant dans le cadre du syndrome « 3PAs ».

**RESULTATS :** Nous avons recruté 263 patients. Sept variants pathogéniques ou probablement pathogéniques ont été retrouvés dans *AIP*, 2 dans *MEN1*, 2 dans *SDHA* et 1 dans *SDHC*. La prévalence des mutations de *SDHx* atteignait 1.1% (3/263). Parmi les 30 patients avec un adénome hypophysaire portant une mutation de *SDHx/MAX* (27 dans la littérature et 3 dans notre étude), 6/30 (20%) ont développé leur adénome hypophysaire avant le PPGL et 8/30 (26.7%) présentaient un adénome hypophysaire isolé. Seize avaient un antécédent familial d'adénome hypophysaire ou de PPGL. L'âge de survenue de l'adénome hypophysaire était plus élevé chez ces patients que chez les patients mutés *AIP/MEN1*. Ils avaient plus de macroadénomes que les patients contrôles, en particulier de macroprolactinomes.

**CONCLUSION :** Nous avons trouvé pour la première fois, des mutations de *SDHx* chez des patients présentant un adénome hypophysaire sans antécédent familial ou personnel de PPGL, suggérant une nouvelle porte d'entrée dans les pathologies liées aux gènes *SDHx/MAX*. Néanmoins, un dépistage génétique de *SDHx* reste non justifié dans le cas d'adénomes hypophysaires isolés, à l'exception de la présence d'un antécédent familial de PPGL. D'autres études sont nécessaires pour clarifier si les gènes *SDHx* peuvent être de nouveaux gènes candidats, en particulier dans les (macro)prolactinomes familiaux.

**MOTS CLES :** adénome hypophysaire, SDH, MAX, 3PAs, phéochromocytome, paragangliome, dépistage génétique