

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

# Phéochromocytomes et Paragangliomes

Centre de référence des maladies rares des surrénales

30 Septembre 2021

Partie 1-Texte

## TABLE DES MATIERES

<b>I.</b>	<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>7</b>
1.	DEFINITIONS .....	7
2.	GENERALITES .....	8
3.	OBJECTIFS .....	9
4.	METHODE DE TRAVAIL.....	10
<b>II.</b>	<b>SIGNES CLINIQUES ET CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE .....</b>	<b>11</b>
1.	PROFESSIONNELS IMPLIQUES.....	11
2.	SIGNES CLINIQUES EVOCATEURS .....	11
	LES SYMPTOMES SECONDAIRES A L'HYPERSECRETION DE CATECHOLAMINES.....	11
	LES SYMPTOMES SECONDAIRES AU SYNDROME TUMORAL.....	12
	LES LESIONS OU SYMPTOMES ASSOCIES DANS LES FORMES SYNDROMIQUES.....	13
3.	CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE .....	14
A.	SUR DES SIGNES CLINIQUES EVOCATEURS.....	14
B.	A L'OCCASION D'UNE COMPLICATION AIGUË.....	14
C.	LORS D'UNE ENQUETE GENETIQUE FAMILIALE .....	14
D.	INCIDENTALOME RADIOLOGIQUE (SCANNER, IRM, ECHOGRAPHIE.....)	14
4.	DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS .....	15
5.	EN RESUME : DANS QUELLES SITUATIONS CLINIQUES DOIT-ON EVOQUER ET RECHERCHER UN PPGL FONCTIONNEL ?.....	15
<b>III.</b>	<b>CONSEIL GENETIQUE.....</b>	<b>17</b>
1.	GENETIQUE DES PPGL .....	17
2.	BONNES PRATIQUES POUR LA REALISATION DU TEST GENETIQUE .....	18
3.	DEPISTAGE GENETIQUE FAMILIAL.....	19
<b>IV.</b>	<b>BIOLOGIE .....</b>	<b>20</b>
1.	METANEPHRINE ET NORMETANEPHRINE LIBRES PLASMATIQUES .....	20
2.	METANEPHRINE ET NORMETANEPHRINE URINAIRES .....	20
3.	INTERPRETATION DES RESULTATS .....	21
4.	VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES .....	21
	ADULTES.....	21
	ENFANTS.....	22
	GROSSESSE.....	22
5.	VARIATIONS PATHOLOGIQUES.....	22
	HYPERTENSION ARTERIELLE .....	22
	INSUFFISANCE RENALE.....	22
	STRESS AIGU/HOSPITALISATION EN REANIMATION .....	22
6.	INTERFERENCES PHARMACODYNAMIQUES.....	22

7.	INTERFERENCES ANALYTIQUES .....	23
8.	AUTRES DOSAGES.....	23
<b>V.</b>	<b><u>IMAGERIE CONVENTIONNELLE .....</u></b>	<b>25</b>
1.	OBJECTIFS ET INDICATIONS.....	25
2.	PHEOCHROMOCYTOMES ET PARAGANGLIOMES THORACO-ABDOMINO-PELVIENS .....	25
	LA TOMODENSITOMETRIE .....	25
	L'IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE.....	26
3.	PARAGANGLIOMES DE LA TETE ET DU COU.....	26
4.	PLACE DE LA BIOPSIE .....	27
5.	DIAGNOSTIC ET SURVEILLANCE DES SUJETS PREDISPOSES GENETIQUEMENT .....	27
6.	DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS .....	28
<b>VI.</b>	<b><u>IMAGERIE FONCTIONNELLE .....</u></b>	<b>29</b>
1.	CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC DE PPGL.....	29
2.	BILAN D'EXTENSION INITIAL.....	29
3.	SELECTION EN VUE D'UNE RADIOTHERAPIE INTERNE VECTORISEE .....	29
4.	APPORT DE LA TEP ET SUPERIORITE PAR RAPPORT AUX SCINTIGRAPHIES CONVENTIONNELLES .....	30
5.	CARACTERISTIQUES DES RADIOTRACEURS TEP/TDM UTILISES DANS L'IMAGERIE DES PPGL.....	30
	LE FLUORODESOXYGLUCOSE MARQUE AU FLUOR 18 ( <sup>18</sup> F-FDG) .....	30
	LA <sup>18</sup> F-FDOPA.....	30
	LES ANALOGUES DE LA SOMATOSTATINE MARQUES AU GALLIUM 68 ( <sup>68</sup> GA-SSA) .....	30
6.	PERFORMANCES DES DIFFERENTS TRACEURS EN FONCTION DE LA LOCALISATION ET DE LA PREDISPOSITION GENETIQUE .....	31
	PHEOCHROMOCYTOMES ET PARAGANGLIOMES THORACO-ABDOMINO-PELVIENS.....	31
	PARAGANGLIOMES DE LA TETE ET DU COU .....	32
	PARAGANGLIOMES MEDIASTINAUX .....	32
<b>VII.</b>	<b><u>GENERALITES SUR LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....</u></b>	<b>34</b>
<b>VIII.</b>	<b><u>PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE.....</u></b>	<b>35</b>
1.	MEDICAMENTS CONTRE-INDIQUES.....	35
2.	PRISE EN CHARGE PRE-OPERATOIRE.....	38
	TRAITEMENT DE LA CRISE HYPERTENSIVE .....	40
	PLACE DE L'ALPHA-METHYL-PARATYROSINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES PPGL.....	40
	TRAITEMENT DE L'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE .....	40
	TRAITEMENT DE LA CONSTIPATION .....	41
3.	PRISE EN CHARGE DES PPGL EN SITUATION D'URGENCE .....	41
<b>IX.</b>	<b><u>PRISE EN CHARGE ANESTHESIQUE.....</u></b>	<b>42</b>
1.	CONSULTATION PRE-ANESTHESIQUE.....	42

2.	GESTION PER-OPERATOIRE.....	42
3.	GESTION POST-OPERATOIRE.....	44
<b>X.</b>	<b><u>CHIRURGIE DES PHEOCHROMOCYTOMES ET DES PARAGANGLIOMES THORACO-ABDOMINO-PELVIENS.....</u></b>	<b>45</b>
1.	PHEOCHROMOCYTOMES .....	45
2.	PARAGANGLIOMES ABDOMINO-PELVIENS .....	46
3.	PARAGANGLIOMES THORACIQUES.....	47
4.	GESTION POST-OPERATOIRE.....	47
<b>XI.</b>	<b><u>CHIRURGIE DES PARAGANGLIOMES DE LA TETE ET DU COU .....</u></b>	<b>48</b>
<b>XII.</b>	<b><u>RADIOTHERAPIE .....</u></b>	<b>51</b>
1.	RADIOTHERAPIE EXTERNE .....	51
	LES INDICATIONS.....	51
	LES MODALITES D'IRRADIATION .....	51
	LES CRITERES D'EFFICACITE ET RESULTATS RADIOLOGIQUES.....	52
	LA TOXICITE ET LES RESULTATS FONCTIONNELS.....	52
2.	RADIOTHERAPIE INTERNE VECTORISEE.....	53
<b>XIII.</b>	<b><u>ANATOMO-PATHOLOGIE .....</u></b>	<b>54</b>
<b>XIV.</b>	<b><u>SUIVI.....</u></b>	<b>56</b>
1.	POUR LES PATIENTS AYANT ETE OPERES D'UN PPGL FONCTIONNEL.....	56
2.	POUR LES PATIENTS AYANT ETE OPERES D'UN PPGL NON FONCTIONNEL.....	57
3.	PPGL A POTENTIEL DE MALIGNITE INCERTAIN .....	57
4.	POUR LES PATIENTS AYANT UN PPGL EN PLACE OU AYANT DES METASTASES A DISTANCE.....	57
5.	POUR LES PATIENTS AYANT UNE FORME SYNDROMIQUE .....	57
6.	RECOURS AUX ASSOCIATIONS DE PATIENTS .....	60
<b>XV.</b>	<b><u>PARAGANGLIOME ET GROSSESSE .....</u></b>	<b>61</b>
1.	GENERALITES .....	61
2.	DIAGNOSTIC .....	61
3.	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....	62
4.	ACCOUCHEMENT .....	63
5.	COMPLICATIONS MATERNO-FŒTALES .....	63
<b>XVI.</b>	<b><u>PARAGANGLIOME ET ENFANTS .....</u></b>	<b>65</b>
1.	ÉPIDEMIOLOGIE .....	65
2.	SPECIFICITES CLINIQUES DES PPGL DE L'ENFANT .....	65

3.	DIAGNOSTIC .....	66
4.	PRISE EN CHARGE .....	66
5.	EVOLUTION ET PRONOSTIC.....	67
 <u>ANNEXE 1 : LISTE DES PARTICIPANTS.....</u>		<u>68</u>
 <u>ANNEXE 2 : LISTES DES CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCE EN MALADIES RARES DES SURRENALES.....</u>		<u>70</u>
 <u>ANNEXE 3 : LIENS UTILES .....</u>		<u>72</u>
 <u>XVII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</u>		<u>73</u>

## Liste des abréviations

ACTH : hormone adrénocorticotrope  
*DLST* : gène codant pour la dihydrolipoamide S-succinyltransferase  
*DNMT3A* : gène codant pour la DNA methyltransferase 3 alpha  
*EGLN1 (PHD2)* : gène codant pour le egl-9 family hypoxia inducible factor 1  
*EPAS1* : gène codant pour l'endothelial PAS domain-containing protein 1  
<sup>18</sup>F-FDG : fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18  
<sup>18</sup>F-FDOPA : 6-fluoro-(18F)-L-3,4-dihydroxy-phenylalanine marqué au fluor 18  
FH : gène codant pour la fumarate hydratase  
<sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE, <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC, <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC: analogues de la somatostatine marqués au Gallium 68  
GAPP : grading of adrenal pheochromocytoma and paraganglioma  
GIST : tumeur stromale gastro intestinale  
*GOT2* : gène codant pour la glutamic-oxaloacetic transaminase 2  
Gy : gray (unité de mesure)  
*H3F3A* : gène codant pour le H3 histone family member 3A  
HAS : haute autorité de santé  
HOS : hypotension orthostatique  
HTA : hypertension artérielle  
IMC : indice de masse corporelle  
*INSM1* : insulinoma-associated protein 1  
IRM : imagerie par résonance magnétique  
LC-ECD : chromatographie liquide avec détection électrochimique  
LC-MS/MS : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem  
3-MT : 3-méthoxytyramine  
MAPA : mesure ambulatoire de pression artérielle  
*MAX* : gène codant pour le MYC associated factor X  
*MDH2* : gène codant pour la malate dehydrogenase 2  
*MERTK* : gène codant pour la myeloid-epithelial-reproductive tyrosine kinase  
*MET* : proto-oncogène codant pour un récepteur à activité tyrosine kinase  
<sup>123</sup>I-MIBG : méta-Iodo-Benzyl-Guanidine marquée à l'iode 123  
MN : métanéphrine (ou métadrénaline)  
MN/NMN : ensemble métanéphrine et normétanéphrine  
mSV : millisievert  
NEM : néoplasie endocrinienne multiple  
NF-1 : neurofibromatose de type 1  
NGS : séquençage de nouvelle génération  
NMN : normétanéphrine (ou normétadrénaline)  
PA : pression artérielle  
PASS : pheochromocytoma of the adrenal gland scoring  
PGL : paragangliome  
PNDS : protocole national de diagnostic et de soins  
PPGL : phéochromocytomes et paragangliomes  
PTH : parathormone

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

*RET* : proto-oncogène codant pour un récepteur à activité tyrosine kinase

SA : semaines d'aménorrhée

*SDHA* : gène codant pour la sous-unité A de la succinate déshydrogénase

*SDHAF2* : gène codant pour le succinate dehydrogenase complex assembly factor 2

*SDHB* : gène codant pour la sous-unité B de la succinate déshydrogénase

*SDHC* : gène codant pour la sous-unité C de la succinate déshydrogénase

*SDHD* : gène codant pour la sous-unité D de la succinate déshydrogénase

SG : semaines de grossesse

*SLC25A11* : gène codant pour le solute carrier family 25 member 11

SSA : analogues de la somatostatine

SST : récepteurs de la somatostatine

Syndrome HLRCC : léiomyomatose familiale et cancer du rein

TAP : thoraco-abdomino-pelvien

TEP/TDM : tomographie par émission de positons couplée à une tomodensitométrie

TDM : tomodensitométrie

*TMEM 127* : gène codant pour la transmembrane protein 127

TNM (classification) : tumor node metastasis classification

TCA : temps de céphaline activée

TP : taux de prothrombine

UH : unité hounsfield

VHL : von Hippel-Lindau

## I. INTRODUCTION

### 1. Définitions

Les **paragangliomes** sont des tumeurs neuroendocrines d'origine neuroectodermique pouvant se développer aux dépens (figure 1) :

- des ganglions sympathiques situés le long de la colonne vertébrale au niveau du thorax, de l'abdomen, du pelvis et du tractus génito-urinaire; ils sont également présents dans la région cervicale.
- des ganglions parasympathiques situés majoritairement dans la région cervicale et la base du crâne (glomus carotidien, vagal, tympanique ou jugulaire).

Un **phéochromocytome** est un paragangliome développé aux dépens d'une surrénale, au niveau de sa zone centrale appelée la médullo-surrénale (figure 1).

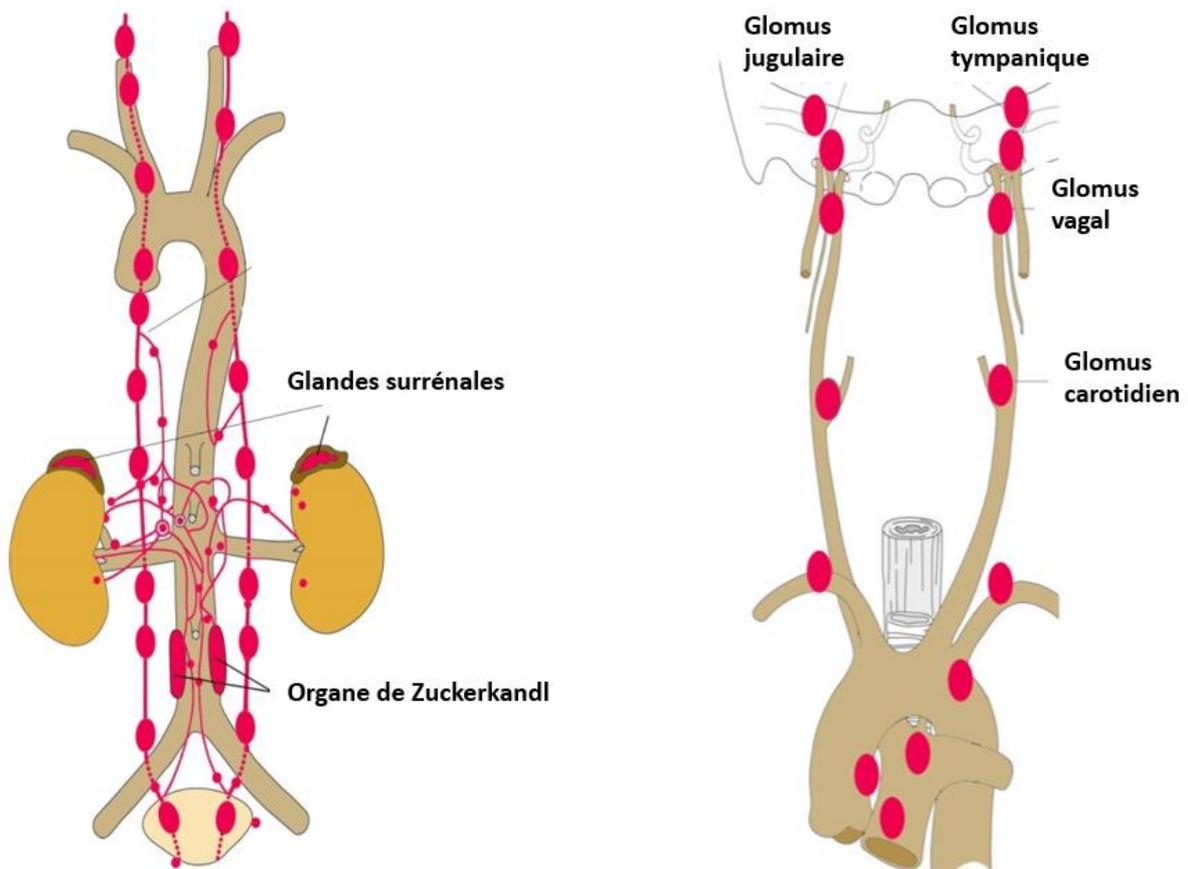


Figure 1 : Localisations possibles des phéochromocytomes et paragangliomes

Les **catécholamines** (dopamine, noradrénaline ou norépinéphrine, adrénaline ou épinéphrine) sont synthétisées dans la médullosurrénale et dans les neurones sympathiques. La médullosurrénale sécrète 80% d'adrénaline et 20% de noradrénaline. Les ganglions sympathiques synthétisent uniquement de la noradrénaline (figure 2). Il n'y a pas de synthèse de catécholamines au niveau des ganglions parasympathiques.

Les **dérivés méthoxylés** correspondent aux produits de dégradation des catécholamines. Ils sont nommés (figure 2) :

- 3-méthoxytyramine pour la dopamine ;
- normétanéphrine ou normétadrénaline pour la noradrénaline ;
- métanéphrine ou métadrénaline pour l'adrénaline.

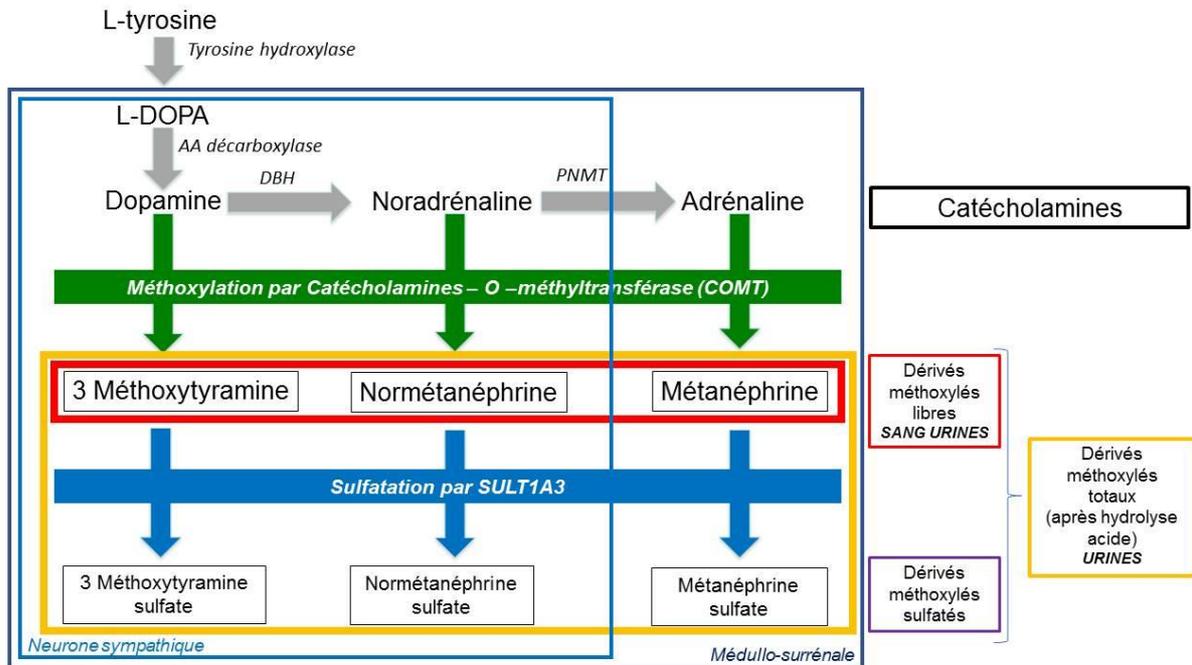


Figure 2 : Synthèse des catécholamines et des métanéphrines

Le terme **métanéphrines** au pluriel désigne l'ensemble métanéphrine (MN) et normétanéphrine (NMN). L'abréviation MN/NMN sera utilisée dans la suite du document pour désigner l'ensemble métanéphrine et normétanéphrine.

## 2. Généralités

Ces tumeurs sont **rares**, l'incidence des phéochromocytomes-paragangliomes (PPGL) se situe autour de 0,57 pour 100 000 personnes-années (0,46 pour les phéochromocytomes et 0,11 pour les paragangliomes). La prévalence est estimée entre 0,1 et 0,6% au sein d'une population de patients hypertendus (1).

Ces tumeurs peuvent produire des catécholamines en excès, on parle alors de **PPGL fonctionnel ou sécrétant**. Les patients peuvent alors présenter une hypertension artérielle (HTA), une symptomatologie évocatrice de décharge de catécholamines (céphalées, sueurs, palpitations, malaises) et d'éventuelles complications aiguës, en particulier cardiovasculaires. Les phéochromocytomes et les paragangliomes thoraco-abdomino-pelviens sont fonctionnels dans environ 85% des cas. A l'inverse, les paragangliomes cervicaux, d'origine le plus souvent parasympathique, le sont dans seulement 10% des cas.

**Le diagnostic** repose sur la mise en évidence d'une hypersécrétion hormonale par **le dosage des MN/NMN plasmatiques et/ou urinaires et sur la réalisation d'un bilan d'imagerie conventionnelle et d'imagerie fonctionnelle**. Les mesures des catécholamines plasmatiques et urinaires ont une sensibilité et une spécificité insuffisantes pour le diagnostic de PPGL et ne doivent donc pas être utilisées.

**Ces tumeurs surviennent dans un contexte de maladie familiale à transmission autosomique dominante dans environ 40% des cas.** A ce jour, des mutations constitutionnelles ont été identifiées dans une vingtaine de gènes de prédisposition. Parmi les 60% de formes d'apparence sporadique, on trouve une mutation somatique au sein de la tumeur dans les mêmes gènes de prédisposition dans plus de 30% des cas.

**Ces tumeurs sont le plus souvent non récidivantes.** Toutefois l'apparition de métastases, une récurrence locorégionale ou l'apparition d'un nouveau PPGL est possible dans environ 15% des cas, en particulier en cas de prédisposition génétique. La particularité des PPGL est que l'examen anatomopathologique de la tumeur ne permet pas de conclure sur la bénignité ou la malignité et un suivi à vie est donc recommandé. Le cas particulier des PPGL métastatiques ne sera pas abordé dans ce Protocole National de Diagnostic et de Soins. Un référentiel du centre expert national des cancers rares de la surrenale (ENDOCAN-COMETE) est en cours d'élaboration à ce sujet.

La confirmation du diagnostic et la prise en charge du patient doivent être multidisciplinaires et se faire préférentiellement en centre de référence et/ou de compétence (Annexe 2).

### 3. Objectifs

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'explicitier pour les professionnels de santé, la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins d'un patient atteint d'un phéochromocytome et/ou d'un paragangliome. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Le PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin-conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

Ce protocole reflète cependant la prise en charge optimale d'un patient ayant un phéochromocytome et/ou un paragangliome, dont le dépistage est fait par les médecins généralistes et/ou les spécialistes confrontés à un symptôme/une complication et dont la prise en charge se fait au sein du centre de référence et/ou de centres de compétence ou en lien avec ces derniers.

#### 4. Méthode de travail

Ce PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la HAS ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

## II. SIGNES CLINIQUES ET CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

### 1. Professionnels impliqués

Le diagnostic est suspecté par le médecin généraliste et/ou un médecin spécialiste devant une ou plusieurs situations : tableau clinique évocateur, forme syndromique, complication aiguë, incidentalome radiologique.

Les PPGL peuvent se développer de la région cervicale jusqu'au plancher pelvien. De ce fait, **de nombreux spécialistes peuvent être impliqués dans l'évocation du diagnostic** : médecin généraliste, endocrinologue, cardiologue, oto-rhino-laryngologiste, radiologue, oncologue, urgentiste, réanimateur, urologue, chirurgien endocrinien, thoracique ou digestif... Le généticien est impliqué dans le cadre du conseil génétique.

**La confirmation du diagnostic et la prise en charge du patient doivent être multidisciplinaires et se faire préférentiellement en centre de référence et/ou de compétence (Annexe 2).**

### 2. Signes cliniques évocateurs

**Le tableau clinique est variable et souvent aspécifique.** Il peut associer des signes catécholaminergiques (liés à l'hypersécrétion de catécholamines) et/ou des signes liés au syndrome tumoral. Ainsi, il existe souvent un retard diagnostique : le délai moyen entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic est d'au moins 3 ans (2).

Néanmoins, certains patients peuvent être parfaitement asymptomatiques, en particulier en l'absence d'hypersécrétion de catécholamines.

Il est important de noter qu'**un dosage normal de MN/NMN chez un patient présentant une symptomatologie évocatrice de PPGL fonctionnel permet d'exclure ce diagnostic**, sans avoir la nécessité de réaliser un bilan d'imagerie.

#### Les symptômes secondaires à l'hypersécrétion de catécholamines

Les PPGL thoraco-abdomino-pelviens sont sécrétants, c'est-à-dire qu'ils produisent des catécholamines en excès, dans environ 85% des cas. Les paragangliomes cervicaux (glomus carotidien, vagal, tympanique ou jugulaire) sont sécrétants dans seulement 10% des cas.

La libération de catécholamines est classiquement paroxystique et d'importance variable. **L'intensité et la fréquence des symptômes liés à l'hypersécrétion sont donc variables.** Cette libération peut être spontanée ou induite par un facteur déclenchant comme une anesthésie, un traumatisme, un stress aigu ou la prise de certains médicaments (tableau 8). Ces situations particulièrement à risque sont à connaître et à éviter car elles sont potentiellement source de complications aiguës.

**Le signe clinique le plus fréquent, présent chez plus de 80% des patients, est l'hypertension artérielle (HTA).** Elle peut être permanente (50-60% des cas) ou paroxystique sous forme de poussées hypertensives (35% des cas). Elle est souvent associée à une tachycardie sinusale. Parfois, une hypotension artérielle est observée, permanente ou orthostatique, notamment en

cas de paragangliome sécrétant de la dopamine. Enfin, la pression artérielle peut être normale, notamment en cas de sécrétion absente ou mineure. La réalisation d'une mesure ambulatoire de pression artérielle (MAPA) est utile pour documenter le profil tensionnel d'un patient.

**Des malaises**, secondaires à une décharge massive de catécholamines, sont également possibles. Les symptômes sont alors paroxystiques : **céphalées** (60-90% des cas) et/ou **sueurs** (55-75% des cas) et/ou **palpitations** (50-70%). Cette triade a une sensibilité de 91% et une spécificité de 94% pour le diagnostic de PPGL fonctionnel. Classiquement, une pâleur liée à la vasoconstriction est observée durant les malaises.

Un score a récemment été proposé pour un diagnostic de PPGL fonctionnel. Les patients avec un score  $\geq 3$  ont un risque 5 à 6 fois plus élevé d'avoir un PPGL fonctionnel que les patients avec un score plus faible (3). Ce score se décline comme ceci :

- IMC <25kg/m <sup>2</sup>	+1
- Fréquence cardiaque >85 battements/minute	+1
- Pâleur	+1
- Sueurs	+1
- Palpitations	+1
- Tremblements	+1
- Nausées	+1
- Obésité	-1 (retirer un point)

D'autres symptômes, moins spécifiques, peuvent être observés : altération de l'état général avec amaigrissement, constipation (4) (6%), nausées, vomissements, anxiété, labilité émotionnelle...**La découverte d'un diabète (non de type 1) chez un sujet de moins de 50 ans ayant un IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>, a fortiori s'il présente des signes catécholaminergiques, doit faire rechercher un PPGL (5).**

A noter que certains patients avec un PPGL et une hypersécrétion minime à modérée peuvent être parfaitement asymptomatiques.

Une sécrétion ectopique d'hormone adrénocorticotrope (ACTH) par un PPGL est rare mais possible. Elle peut mener à un tableau clinico-biologique d'hypercortisolisme ACTH-dépendant. Les principaux signes observables sont alors une prise de poids facio-tronculaire, une fragilité cutanée avec vergetures pourpres, une amyotrophie proximale, une dysménorrhée, des troubles psychiatriques, un diabète, une ostéopénie ou ostéoporose... (6).

#### Les symptômes secondaires au syndrome tumoral

Ils sont surtout présents chez les patients ayant un paragangliome (PGL) cervical. Une tuméfaction peut être palpable, le plus souvent mobile et indolore et possiblement pulsatile. Le patient peut aussi rapporter des acouphènes, une hypoacousie, des céphalées et des vertiges (5,7). Une dysphonie, une dysphagie ou un syndrome de Claude-Bernard-Horner, par atteinte des nerfs crâniens, sont possibles (8,9). Les signes cliniques possibles en fonction du nerf crânien atteint sont décrits dans le tableau 10 du chapitre XI.

Un examen ORL (otoscopie, évaluation des paires crâniennes, audiogramme, éventuellement laryngoscopie) est nécessaire chez les patients ayant un paragangliome ORL.

De volumineux paragangliomes peuvent être à l'origine de signes de compression non spécifiques, communs à toutes les volumineuses lésions tissulaires : douleur, pesanteur, signe local de compression...

### Les lésions ou symptômes associés dans les formes syndromiques

Il existe des formes syndromiques génétiquement déterminées dans lesquelles d'autres lésions peuvent s'associer aux PPGL. Il convient donc de les rechercher et de les surveiller. Les lésions associées et les particularités des PPGL dans les formes syndromiques sont détaillées dans le tableau 1.

Forme syndromique	Fréquence*	Autres lésions possibles	Particularités des PPGL
<b>Paragangliome héréditaire (SDHB, SDHD, SDHC, SDHA)</b>	20%	-Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) -Carcinome rénal (très rare) -Adénome hypophysaire (très rare)	-PPGL abdominaux plus fréquents et risque métastatique plus élevé pour les patients avec mutation <i>SDHB</i> -PGL cervicaux plus fréquents pour les patients avec mutation <i>SDHD</i> -Augmentation de la normétanéphrine
<b>Maladie de von Hippel-Lindau (VHL)</b>	7%	-Hémangioblastomes rétiens -Hémangioblastomes du cervelet et de la moelle épinière -Tumeur du sac endolymphatique -Kystes rénaux, carcinome rénal à cellules claires -Tumeurs neuro-endocrines pancréatiques, kystes pancréatiques -Polyglobulie -Kystes de l'épididyme	-PPGL abdominaux (localisation cervicale rare), possiblement bilatéraux, rarement métastatiques.  -Augmentation de la normétanéphrine
<b>Néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2)</b>	6%	→ <b>Type 2A</b> -Carcinome médullaire de la thyroïde -Hyperparathyroïdie primaire  → <b>Type 2B</b> -Carcinome médullaire de la thyroïde -Ganglioneuromes des muqueuses -Syndrome marfanoïde	-Phéochromocytomes souvent bilatéraux, rarement métastatiques.  -Augmentation de la métanéphrine et de la normétanéphrine avec habituellement une augmentation prédominante de métanéphrine.
<b>Neurofibromatose de type 1 (NF1)  Ou maladie de von Recklinghausen</b>	3%	→ <b>Diagnostic si 2 critères parmi :</b> - ≥ 6 taches café au lait -Lentignes axillaires, inguinales ou péribuccales -≥ 2 neurofibromes cutanés, sous-cutanés ou 1 neurofibrome plexiforme -≥ 2 nodules de Lisch -1 gliome des voies optiques -1 lésion osseuse évocatrice -1 apparenté au premier degré avec une NF1 →Autres : difficultés d'apprentissage, troubles cognitifs	-Phéochromocytomes possiblement bilatéraux  -Augmentation de la métanéphrine et de la normétanéphrine

Tableau 1 : Manifestations cliniques associées dans les principales formes syndromiques(8)

\* Au sein d'une population de patients ayant un PPGL

### 3. Circonstances de découverte

#### a. Sur des signes cliniques évocateurs (chapitre II.2)

#### b. A l'occasion d'une complication aiguë

Les patients ayant un PPGL présentent dans 10 à 15% des cas une complication cardiovasculaire aiguë inaugurale :

- La principale est la **cardiopathie adrénergique dite de Takotsubo**. Elle correspond à une sidération myocardique entraînant une insuffisance cardiaque aiguë gauche ou globale, voire un état de choc cardiogénique. Elle est secondaire à une décharge massive de catécholamines. Classiquement, par définition, les coronaires sont saines (10,11).
- **Les autres complications cardiovasculaires aiguës**, moins fréquentes, sont : l'HTA maligne, la cardiomyopathie hypertrophique obstructive, la cardiopathie ischémique, les troubles du rythme ventriculaires ou supraventriculaires, la dissection aortique, l'accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique, l'arrêt cardiaque et la mort subite (12).

**Des formes rares mais graves de constipation aiguë** peuvent s'observer, en lien avec la diminution du péristaltisme intestinal. Elles peuvent mener à des tableaux de pseudo-occlusion (syndrome d'Ogilvie) avec dilatation caecale et risque de perforation (4).

De manière exceptionnelle, les patients peuvent présenter **des crises d'épilepsie** partielles ou généralisées, par différents mécanismes (encéphalopathie hypertensive, infarctus cérébral, effet pro-convulsivant des catécholamines...) (13).

Enfin, de très rares cas de **choc avec défaillance multiviscérale** et hyperthermie peuvent survenir chez les patients ayant une hypersécrétion majeure de catécholamines (14).

La survenue d'une complication aiguë peut être favorisée par certaines situations citées précédemment (traumatisme, anesthésie, stress aigu ou prise de certains médicaments). Il est important de les connaître et d'en informer le patient pour limiter leur risque de survenue.

#### c. Lors d'une enquête génétique familiale (chapitre III.3)

Environ 40% des patients ayant un PPGL présentent une mutation constitutive hétérozygote sur un gène de susceptibilité. **Une enquête génétique est donc systématiquement proposée au patient**. Si une mutation est identifiée, l'enquête génétique est proposée aux apparentés au premier degré et, en cas d'identification d'une mutation, un examen clinique, un bilan biologique et d'imagerie doit être réalisé.

#### d. Incidentalome radiologique (scanner, IRM, échographie...)

Environ 5% des incidentalomes surrenaliens (lésion surrenale de plus de 10 mm découverte fortuitement à l'occasion d'une imagerie réalisée pour une autre indication) sont des phéochromocytomes (15). Ainsi, le phéochromocytome doit être systématiquement éliminé dans cette situation. Toutefois, si la densité spontanée est inférieure à 10 unités Hounsfield (UH), la prévalence des phéochromocytomes passe à 2 pour 1000 (16).

#### 4. Diagnostics différentiels

Chez les patients présentant une **symptomatologie paroxystique évocatrice de PPGL fonctionnel**, les principaux diagnostics différentiels à évoquer sont (17):

- l'attaque de panique ou anxiété généralisée ;
- le syndrome carcinoïde, secondaire à une hypersécrétion de sérotonine par une tumeur neuroendocrine le plus souvent digestive ou bronchique. Classiquement, le tableau clinique associe bouffées de chaleur avec flush (en opposition à la pâleur observée en général lors des malaises liés aux PPGL fonctionnels) et troubles digestifs (diarrhées). Un dosage de l'acide 5-hydroxy-indole-acétique urinaire des 24 heures (5-HIAA) est à réaliser en cas de doute diagnostique ;
- l'insuffisance ovarienne ou testiculaire (liée à l'âge, post-chirurgicale, après castration chimique...);
- la prise de certains médicaments favorisant des flushs (corticoïdes, produits de contraste iodés, certains antidépresseurs, vasodilatateurs, acide nicotinique...);
- la consommation de certaines drogues (cocaïne, amphétamines, acide lysergique);
- autres : certaines pathologies touchant le système nerveux central, la mastocytose, le carcinome médullaire de la thyroïde, l'hyperthyroïdie, la consommation d'alcool...

Devant la découverte d'une **tuméfaction latéro-cervicale**, les principaux diagnostics différentiels à évoquer sont le goitre, une adénopathie (infectieuse, inflammatoire, néoplasique...), le schwannome, une lésion vasculaire ou un lymphangiome kystique.

#### 5. En résumé : dans quelles situations cliniques doit-on évoquer et rechercher un PPGL fonctionnel ?

Selon les recommandations internationales (18,19), un PPGL fonctionnel doit être recherché dans les situations suivantes :

- HTA associée à des signes catécholaminergiques ;
- HTA diagnostiquée avant l'âge de 40 ans ;
- HTA résistante (pression artérielle (PA) systolique  $\geq 140$  mmHg et/ou PA diastolique  $\geq 90$  mmHg en mesures cliniques, malgré une trithérapie à dose efficace comportant un bloqueur du système rénine-angiotensine, un inhibiteur calcique et un diurétique thiazidique) ;
- HTA associée à un diabète (non de type 1), chez un patient de moins de 50 ans ayant un indice de masse corporelle  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> ;
- labilité tensionnelle sur une MAPA ;
- antécédent de cardiopathie de Takotsubo ;
- antécédent de poussée hypertensive ou d'instabilité hémodynamique lors d'une anesthésie générale ou après la prise de médicaments pouvant induire une libération de catécholamines ;
- maladie génétique prédisposant aux PPGL ;
- incidentalome surrénalien (nodule surrénalien  $\geq 10$  mm découvert fortuitement sur un examen d'imagerie réalisé pour un autre motif), associé ou non à une HTA.

L'établissement précoce du diagnostic est crucial compte-tenu de l'augmentation de la morbi-mortalité, en particulier cardiovasculaire, associée aux PPGL.

### III. CONSEIL GENETIQUE

#### 1. Génétique des PPGL

Le test génétique est un élément essentiel de la prise en charge des patients. Les PPGL sont les tumeurs neuroendocrines les plus impactées par la génétique. Les recommandations internationales stipulent de proposer un test génétique à tous les patients diagnostiqués quels que soient leur âge et leur histoire clinique personnelle ou familiale car **une mutation constitutionnelle sur un gène de prédisposition est présente chez plus de 40% des patients** (18,20–27). Il est démontré que la connaissance du résultat du test génétique dans la première année de prise en charge des patients porteurs d'une mutation sur l'un des gènes *SDHx* ou sur le gène *VHL* permettait d'améliorer de façon significative leur prise en charge et leur évolution clinique (23). Une vingtaine de gènes de prédisposition, listés dans le tableau 2, ont été rapportés dans la littérature et parmi eux les gènes les plus fréquemment porteurs d'une mutation sont les gènes *SDHB*, *SDHD*, *VHL*, *RET* et *NF1*.

Nom du gène	Fréquence des mutations
<i>SDHB</i>	10%
<i>SDHD</i>	9%
<i>VHL</i>	7%
<i>RET</i>	6%
<i>NF1</i>	3%
<i>SDHC</i>	1-2%
<i>SDHA</i>	1-2%
<i>TMEM127</i>	1-2%
<i>MAX</i>	1-2%
<i>FH</i>	1-2%
<i>EPAS1</i>	1%
<i>SDHAF2</i>	< 1%
<i>SLC25A11</i>	< 1%
<i>MDH2</i>	< 1%
<i>DLST</i>	< 1%
<i>DNMT3A</i>	< 1%
<i>GOT2</i>	< 1%
<i>EGLN1</i>	< 1%
<i>H3F3A</i>	< 1%
<i>MET</i>	< 1%
<i>MERTK</i>	< 1%

Tableau 2: Principaux gènes de prédisposition aux PPGL

Certains gènes prédisposent aux formes précoces (*VHL*, *RET*, *SDHD*, *EPAS1*, *DLST*), multiples (*SDHD*, *TMEM127*, *MAX*, *DLST*, *MDH2*, *GOT2*), syndromiques (*RET*, *VHL*, *EPAS1*, *NF1*, *FH*) ou métastatiques (*SDHB*, *FH*, *SLC25A11*). L'identification d'une mutation permet d'adapter les modalités de surveillance à la maladie génétique diagnostiquée et de proposer un dépistage génétique pré-symptomatique de la maladie aux apparentés du premier degré des patients atteints. Un consensus international recommande l'analyse d'au minimum dix gènes de prédisposition (*VHL*, *SDHB*, *SDHD*, *SDHC*, *SDHA*, *RET*, *NF1*, *FH*, *MAX* et *TMEM127*) par

séquençage de nouvelle génération (NGS) réalisé au sein d'un laboratoire accrédité pour le NGS (28).

En pratique, il est recommandé d'initier le test génétique dès le diagnostic de PPGL. Toutefois, le résultat peut prendre plusieurs mois et ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique initiale.

## 2. Bonnes pratiques pour la réalisation du test génétique

Conformément à la législation régissant les examens des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales (Article 16-10 du code civil) et aux règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales rédigées sous l'égide de l'agence de la biomédecine et la HAS, ([https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1360718/fr/regles-de-bonnes-pratiques-en-genetique-constitutionnelle-a-des-fins-medicales-hors-diagnostic-prenatal](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1360718/fr/regles-de-bonnes-pratiques-en-genetique-constitutionnelle-a-des-fins-medicales-hors-diagnostic-prenatal)), la prescription d'un test génétique à visée diagnostique chez une personne atteinte de PPGL doit être proposée dans le cadre d'une consultation médicale dédiée. **Le consentement exprès de la personne doit être recueilli par écrit préalablement** à la réalisation de l'examen, après qu'elle ait été dûment informée de sa nature et de sa finalité.

Le prescripteur de l'analyse génétique (médecin généticien ; conseiller en génétique exerçant sous la responsabilité d'un médecin qualifié en génétique ; médecin non généticien connaissant la situation clinique et les conséquences familiales et capable d'interpréter le résultat du test) doit travailler en relation avec une équipe de génétique clinique et être capable de délivrer au patient une information préalable, appropriée, complète et compréhensible, adaptée à son degré de maturité et à son niveau de compréhension. Cette information doit concerner les caractéristiques de la (des) maladie(s) recherchée(s), les moyens de la détecter, le degré de fiabilité des analyses, les possibilités de prévention et de traitement, les modalités de transmission génétique de la maladie recherchée et leurs possibles conséquences chez d'autres membres de sa famille. Le prescripteur vérifie notamment que la personne a compris les conséquences potentielles des résultats à la fois pour lui-même et pour sa famille. Si toutes ces conditions ne sont pas réunies, il doit adresser la personne au spécialiste compétent. Préalablement à la réalisation du test, **le médecin prescripteur informe le patient qu'il sera tenu d'informer les membres de sa famille potentiellement concernés** dans l'hypothèse où une anomalie génétique était diagnostiquée. Il leur expose **les risques qu'un silence leur ferait courir**. Le prescripteur prévoit avec elle, dans un document écrit qui peut, le cas échéant, être complété après le diagnostic, les modalités de l'information destinée aux membres de la famille afin d'en préparer l'éventuelle transmission.

Le laboratoire réalisant le test génétique doit être autorisé par l'Agence Régionale de Santé compétente et être aussi titulaire de l'accréditation nécessaire à tous les laboratoires de biologie pour tout examen des caractéristiques génétiques d'une personne. De plus, le praticien qui valide le résultat du test génétique doit être agréé par l'agence de la biomédecine. La liste des laboratoires autorisés à la réalisation des tests génétiques dans le cadre des tumeurs neuro-endocrines rare est disponible sur le site web du réseau TENgen (<https://www.reseau-gte.org/tengen/>). **Le résultat d'un examen génétique ne doit pas être directement communiqué au patient par le laboratoire mais par le prescripteur.** La

communication du résultat par le prescripteur lors d'une nouvelle consultation dédiée est résumée dans un document rédigé de manière loyale, claire et appropriée. Si nécessaire, la personne doit être orientée vers une consultation de conseil génétique complémentaire ou vers un praticien spécialiste de la maladie considérée en particulier lorsqu'une prise en charge médicale spécifique est nécessaire.

### 3. Dépistage génétique familial

**Lorsqu'une mutation est identifiée, le patient a la responsabilité d'informer ses apparentés du premier degré.** En cas de refus d'information de la parentèle par le patient, le médecin prescripteur doit se conformer au décret 2013-527 du code de la santé publique au besoin avec l'aide d'un généticien ayant l'expertise pour gérer ce type de situation. La prescription d'un test génétique de dépistage pré-symptomatique chez un sujet asymptomatique apparenté à la personne malade doit être proposée dans le cadre d'une consultation individuelle réalisée par un médecin exerçant au sein d'une équipe pluridisciplinaire de prise en charge des patients asymptomatiques. Le dépistage génétique chez un sujet mineur est possible, avec l'accord des parents, à partir du moment où il pourra bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates en cas de positivité du test. **L'âge minimal du dépistage des différentes formes de prédispositions génétiques aux PPGL dépend du gène, de la mutation (cas particulier du gène *RET*), de l'âge à la première lésion retrouvée dans la littérature et du mode de transmission** qui est autosomique dominant, mais soumis à empreinte génomique maternelle pour les gènes *SDHD* et *SDHAF2*. L'âge minimal pour proposer un tel dépistage génétique est indiqué dans le tableau 3 ci-dessous pour les principaux gènes de prédisposition.

Nom de la maladie	Nom du gène	Age minimal du dépistage génétique pré-symptomatique
Néoplasie endocrinienne multiple de type 2	<i>RET</i>	NEM2B : dès la naissance NEM2A : à partir de 3 ans
Maladie de von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	à partir de 5 ans
Paragangliome héréditaire <i>SDHB</i> dépendant	<i>SDHB</i>	à partir de 6 ans
Léiomyomatose héréditaire ou syndrome HLRCC	<i>FH</i>	à partir de 8 ans
Paragangliome héréditaire <i>SDHD</i> dépendant	<i>SDHD</i>	à partir de 10 ans si mutation issue de la branche paternelle
Paragangliome héréditaire <i>SDHC</i> dépendant	<i>SDHC</i>	à partir de 10 ans
Paragangliome héréditaire <i>SDHA</i> dépendant	<i>SDHA</i>	à partir de 10 ans
Phéochromocytome héréditaire <i>TMEM127</i> dépendant	<i>TMEM127</i>	à partir de 10 ans
Phéochromocytome héréditaire <i>MAX</i> dépendant	<i>MAX</i>	à partir de 10 ans

Tableau 3 : Âge minimal pour le dépistage génétique en fonction de la forme de prédisposition

## IV. BIOLOGIE

Le diagnostic biologique repose sur le dosage de la métanéprine et de la normétanéprine (MN/NMN). Ces MN/NMN sont présentes sous formes libres ou sulfo-conjuguées dans le sang et les urines. Leur mesure a très largement bénéficié du développement de la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). **La sensibilité et la spécificité des dosages des MN/NMN étant supérieures à tout autre marqueur de sécrétion, elles sont les seules recommandées pour le diagnostic et le suivi biologique des PPGL (18) à la place de la mesure des catécholamines (sang ou urine) ou de l'acide vanylmandélique précédemment utilisés, et qui doivent être abandonnés dans cette indication (29–31).**

### 1. Métanéprine et normétanéprine libres plasmatiques

La sensibilité et la spécificité diagnostiques de la mesure des MN/NMN libres plasmatiques sont proches de 100% et 95% respectivement. **Le prélèvement sanguin n'a pas besoin d'être fait concomitamment à un malaise**, les MN/NMN étant produites en continu par la tumeur.

Cette mesure peut présenter des faux positifs liés à une stimulation sympathique au moment du prélèvement. Idéalement, il serait à réaliser en conditions standardisées : en position allongée depuis au moins 30 minutes, à jeun depuis 12 heures et en évitant la prise d'excitants (caféine, tabac). En effet, la majoration des concentrations de la métanéprine peut atteindre 30% entre les positions assise et allongée et 27% pour les concentrations de la normétanéprine (32,33). Ces conditions étant difficiles à mettre en œuvre, il est possible de faire un premier prélèvement sans consigne spécifique. Si le taux est élevé, au vu du risque de faux positifs, il faudra faire un nouveau prélèvement en conditions standardisées.

A noter que bien que **cette analyse soit la plus sensible et la plus spécifique pour le dépistage, elle n'est actuellement pas inscrite à la nomenclature des actes de biologie médicale, et sera donc pour l'instant à la charge du patient** (autour de 40 euros).

Le développement relativement récent des dosages de MN/NMN libres plasmatiques suffisamment sensibles et spécifiques pour le diagnostic des PPGL sécrétant a changé la prise en charge des PPGL. La précision atteinte par les nouvelles techniques est telle qu'il est nécessaire de disposer de valeurs de référence adaptées pour optimiser les valeurs prédictives positive et négative de ces tests.

La diffusion de ce dosage pourrait être facilitée, dans l'intérêt des patients et des cliniciens, avec son intégration à la nomenclature des actes de biologie médicale permettant son remboursement.

### 2. Métanéprine et normétanéprine urinaires

La mesure des MN/NMN urinaires libres (c'est-à-dire non métabolisées, minoritaires dans les urines), ou totales (c'est-à-dire libres + conjuguées, après hydrolyse acide des métabolites sulfates, majoritaires dans les urines) est traditionnellement réalisée sur un recueil des urines des 24 heures, dont l'exhaustivité doit être vérifiée par la mesure de la créatininurie des 24 heures de manière concomitante. Les résultats sont alors exprimés en quantité par 24 heures

ou en ratio à la créatininurie. Lorsque l'exhaustivité du recueil des urines des 24 heures n'est pas garantie, il peut être remplacé par un recueil d'une miction, de préférence le matin au réveil, pour avoir un reflet de la sécrétion nocturne au repos, exprimé en ratio à la créatininurie (34). Aucun additif, aucune acidification, n'est nécessaire lors du recueil des MN/NMN urinaires totales, et est même à proscrire pour la mesure des formes libres (30,35). De plus, le recueil n'a pas besoin d'être répété sur plusieurs jours.

### 3. Interprétation des résultats

Une mesure de MN/NMN (sang ou urine) comprise dans les valeurs de référence permet d'exclure un PPGL sécrétant. Un résultat de MN/NMN supérieur à 4 fois la limite supérieure présente une forte valeur prédictive positive de sécrétion tumorale. Un résultat compris entre 1 et 4 fois la limite supérieure doit être interprété en prenant en compte les éventuels facteurs physiologiques, patho-physiologiques, interférences pharmacologiques et analytiques pouvant influencer le résultat. Il sera confirmé en réalisant un nouveau prélèvement plasmatique en respectant le mieux possible les conditions pré-analytiques ou en réalisant le dosage sur recueil urinaire de 24 heures (36,37). **Il n'y a pas de régime alimentaire à prescrire au patient avant un dosage de MN/NMN plasmatiques ou urinaires.**

Les valeurs de référence peuvent varier d'un laboratoire à un autre en fonction des méthodes de mesure mises en œuvre. On peut retenir les valeurs diagnostiques ci-après, à titre indicatif, pour des mesures réalisées en LC-MS/MS (tableau 4).

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

Tableau 4: Valeurs de référence indicatives pour la mesure des MN/NMN dans le sang ou les urines des 24 heures en LC-MS/MS

Les résultats peuvent être exprimés en nmol/L ou ng/mL avec comme facteur de conversion 1 ng/mL = 5,07 nmol/L (MN) ; 5,46 (NMN), 5,98 (3-MT) (38).

### 4. Variations physiologiques

#### Adultes

La sécrétion des MN/NMN augmente avec l'âge (30,39). Les différences homme/femme sont principalement notables avec la MN et la 3-MT (valeurs supérieures chez l'homme de 29% et 14% respectivement (38), mais peu cliniquement significatives).

### Enfants

Les MN/NMN libres augmentant avec la **croissance**, il est impératif de disposer de valeurs de référence pédiatriques aussi bien pour les résultats plasmatiques qu'urinaires (40,41). Chez les enfants, les concentrations urinaires doivent être exprimées en ratio à la créatininurie car l'exhaustivité du recueil urinaire est incertaine (37,42). Les différences de poids et de masse musculaire observées au cours de la croissance amènent à proposer des valeurs de références distinctes pour chaque classe d'âge (40,43). Les normes sont habituellement réalisées localement.

### Grossesse

Le métabolisme des catécholamines est peu influencé par la grossesse, il n'existe, de ce fait, pas de valeurs de référence spécifiques. Les performances des dosages des MN/NMN sont identiques chez la femme enceinte (44).

## 5. Variations pathologiques

### Hypertension artérielle

La concentration plasmatique de NMN est légèrement plus élevée chez le patient hypertendu par rapport à une population de référence normotendue (majorée d'environ 17%) (38)), mais finalement peu significative cliniquement.

### Insuffisance rénale

**La mesure des MN/NMN libres plasmatiques est à privilégier chez les patients insuffisants rénaux**, même si on note une augmentation significative au stade 3 pour la NMN (jusqu'à +45%) et la MN (+22%), au stade 4, et chez le patient hémodialysé avec des augmentations jusqu'à 100% pour les NMN et 3-MT et 61% pour la MN (45). La mesure des MN/NMN urinaires est à proscrire chez ces patients.

### Stress aigu/hospitalisation en réanimation

Un dosage élevé de MN/NMN en condition de stress aigu, par exemple en soins intensifs, mérite d'être contrôlé à distance de l'épisode (au moins 10 jours) car ces situations favorisent l'élévation des catécholamines avec de ce fait un risque de faux positif. Il en est de même si la prise en charge d'un patient a nécessité l'administration de catécholamines, par exemple en cas d'état de choc. Toutefois, dans ces situations, en cas de forte suspicion de PPGL fonctionnel, un bilan d'imagerie pourra être réalisé d'emblée (46).

## 6. Interférences pharmacodynamiques

**Certains médicaments dont le mécanisme d'action interagit avec le métabolisme des catécholamines sont responsables d'une élévation des MN/NMN**, quelle que soit la méthode analytique (tableau 5). Par exemple, les antidépresseurs tricycliques sont classiquement responsables d'une élévation des MN/NMN.

A noter que les antihypertenseurs ont peu d'effet sur la sécrétion des MN/NMN libres et ne sont donc pas à modifier pour cette mesure (47), contrairement aux médicaments résumés dans le tableau 5.

## 7. Interférences analytiques

Elles sont dépendantes de la méthode de dosage, même si elles ont été considérablement réduites avec le développement de la LC-MS/MS, et sont résumées dans le tableau 5.

## 8. Autres dosages

Le dosage de la **3-méthoxytyramine** (3-MT) n'est pas toujours associé à celui de la MN et NMN, mais il serait utile :

- pour le diagnostic des rares PPGL sécrétant de la dopamine ;
- dans l'exploration et le suivi des paragangliomes cervicaux qui peuvent sécréter de la 3-MT de manière isolée ;
- et comme marqueur prédictif de malignité (48–50).

Sa mesure sera impactée par un régime notamment riche en catécholamines (bananes, avocats, ananas, noisettes et céréales...) (51).

Parmi les autres marqueurs de tumeurs neuroendocrines, la **chromogranine A** est la plus sensible et la plus spécifique. Elle est en particulier utile pour le diagnostic et le suivi des formes non sécrétantes de PPGL (50,52). Sa concentration peut être faussement augmentée en cas d'insuffisance rénale ou de traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

Le test de suppression à la clonidine n'est plus réalisé.

Protocole National de Diagnostic et de Soins-Phéochromocytomes et Paragangliomes

	Sang			Urine		
	NMN	MN	3-MT	NMN	MN	3-MT
<b>Interférences pharmacodynamiques</b>						
IMAO	↑↑	↑↑	=	↑↑	↑↑	=
Antidépresseurs tricycliques	↑↑	=	=	↑↑	=	=
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (53)	↑↑	=	=	↑↑	=	=
Phénoxybenzamine	↑↑	=	=	↑↑	=	=
Sympathomimétiques	↑	↑	=	↑	↑	=
Cocaïne	↑↑	↑	=	↑↑	↑	=
Régime riche en catécholamines (51)	=	=	↑↑	=	=	↑↑
LevoDOPA	=	=	↑↑	=	=	↑↑
<b>Interférences analytiques</b>						
Paracétamol (LC-ECD)	↑↑	=	=	↑↑	=	=
Sulfasalazine(LC-ECD) (54)	↑↑	=	=	↑↑	=	=
Midodrine (LC-ECD) (55)	=	↑↑	=	ND	ND	ND
Labetalol/sotalol (LC-ECD)	=	=	=	↑↑	↑↑	=
Buspirone (LC-ECD)	=	↑↑	=	=	↑↑	=
LevoDOPA (certaines LC-ECD)	↑	↑	=	↑↑	↑	=
Ecstasy/MDMA LC-MS/MS (56)	↑↑	=	=	ND	ND	ND <sup>2</sup>
MéthylDOPA (LC-MS/MS) (57)	↑↑	=	=	↑↑	=	=

*Tableau 5 : Interférences pharmacologiques et analytiques pouvant affecter les mesures des MN/NMN*

NMN : normétanéphrine, MN : métanéphrine, 3-MT : 3-méthoxytyramine, LC-ECD : chromatographie liquide avec détection électrochimique, ND : non déterminé

## V. IMAGERIE CONVENTIONNELLE

### 1. Objectifs et indications

Tous les patients atteints de PPGL requièrent un bilan d'imagerie exhaustif, comprenant de l'imagerie conventionnelle et de l'imagerie fonctionnelle, avec pour objectifs :

- une **localisation précise** de la tumeur et l'évaluation de ses rapports avec les structures adjacentes ;
- **une confirmation du diagnostic** de PPGL ;
- la **recherche d'autres localisations** (de la base du crâne jusqu'au pelvis), dans le cas notamment d'un syndrome de prédisposition génétique ;
- la recherche de **localisations secondaires métastatiques** ;
- la recherche d'éventuelles lésions syndromiques associées ;
- la sélection des patients en vue d'une radiothérapie interne vectorisée en imagerie fonctionnelle.

Les PPGL sont des tumeurs le plus souvent facilement visibles en imagerie. De ce fait, si aucune tumeur n'est visualisée après un bilan d'imagerie conventionnelle et d'imagerie fonctionnelle chez un patient ayant une augmentation des MN/NMN, on peut exclure le diagnostic de PPGL. Il faudra alors rechercher un faux positif du dosage.

### 2. Phéochromocytomes et paragangliomes thoraco-abdomino-pelviens

La tomodensitométrie (TDM)

L'examen de première intention est la TDM, facilement disponible, les acquisitions spiralées en coupes millimétriques permettant d'obtenir une excellente résolution spatiale. La sensibilité de la TDM est voisine de 90% pour la détection de PPGL (58,59).

**L'exploration doit comporter 3 temps :**

- **une analyse abdominale avant injection** de produit de contraste iodé afin d'évaluer de la densité spontanée d'une éventuelle lésion située sur les surrénales ;
- puis **une acquisition hélicoïdale au temps artériel** après injection intraveineuse de produit de contraste iodé s'étendant des apex pulmonaires jusqu'au pelvis ;
- et enfin **une acquisition abdomino-pelvienne au temps portal**.

L'injection intraveineuse de produit de contraste iodé n'est pas contre-indiquée dans ce contexte depuis l'utilisation systématique de produits iodés non ioniques (60,61). En 2021, l'irradiation attendue pour un examen comportant les 3 temps se situe entre 15 et 20 millisievert (mSv).

Le phéochromocytome est la localisation surrénalienne des paragangliomes. Les autres localisations classiques de paragangliomes sont le médiastin, la région rétropéritonéale le long de l'axe aortique, en inter-aortico-cave, au niveau de l'organe de Zuckerkandl (vestige embryonnaire situé en para-aortique, entre l'origine de l'artère mésentérique inférieure et la bifurcation aortique), proche de la veine cave inférieure, le long des axes iliaques jusqu'aux

rare localisations vésicales. **Cette variabilité de sites lésionnels justifie l'acquisition thoraco-abdomino-pelvienne au temps artériel.**

En cas de PPGL métastatique, la TDM thoraco-abdomino-pelvienne (TAP) permet également de rechercher d'éventuelles lésions secondaires, en particulier osseuses, hépatiques ou pulmonaires.

La prévalence des PPGL abdomino-pelviens étant supérieure à celles des paragangliomes thoraciques, il est toutefois possible de commencer par une TDM abdomino-pelvienne et, si aucune lésion n'est détectée, de compléter par une TDM thoracique.

Typiquement un PPGL se présente sous la forme d'une **lésion nodulaire tissulaire dont la taille médiane se situe entre 3 et 5 cm lors du diagnostic. La densité spontanée est supérieure à 10 Unités Hounsfield (UH) et la lésion se rehausse fortement au temps artériel, parfois de façon hétérogène.** Etant donné l'aspect variable en imagerie, la spécificité est voisine de 75% (58,62,63).

**A des fins uniquement diagnostiques, il n'est pas nécessaire de réaliser un complément par imagerie par résonance magnétique (IRM).** Cependant, devant la découverte d'un paragangliome intra ou juxta cardiaque, une exploration spécifique par IRM cardiaque peut être nécessaire au cours du bilan pré-opératoire.

#### L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

En cas de contre-indication à l'injection de produit de contraste iodé, d'insuffisance rénale ou pendant la grossesse et chez l'enfant, le bilan morphologique doit être réalisé en IRM (59). Si un phéochromocytome est suspecté, l'exploration par IRM peut être uniquement abdominale. En cas de suspicion de paragangliome, l'IRM doit également comporter une acquisition thoracique et pelvienne.

**Le protocole** doit comprendre des acquisitions en séquence de diffusion, T2, T1 et T1 après injection de produit de contraste à base de Gadolinium. A l'étage abdominal, un complément par des séquences en phase et en opposition de phase peut aider au diagnostic différentiel avec certaines autres lésions surrénaliennes.

**Typiquement** le PPGL est en hypersignal modéré ou franc en séquence pondérée T2, parfois hétérogène pouvant comporter des zones nécrotiques. Son signal intermédiaire en séquence pondérée T1 est fortement rehaussé après injection de produit de contraste à base de Gadolinium. On n'observe pas de chute de signal sur la séquence en opposition de phase (63).

### 3. Paragangliomes de la tête et du cou

Les paragangliomes cervicaux sont parfois découverts sur une échographie ou une TDM réalisées devant des symptômes ORL, mais **l'imagerie anatomique de référence est l'IRM** dont la sensibilité est supérieure à la TDM dans cette localisation (64–66).

**Le protocole** doit comprendre une séquence au temps artériel d'angio-IRM (3D Coronal angio-TSA) pour la détection des lésions, cette séquence ayant une sensibilité de 100% et une

spécificité de 94% (67). Par ailleurs pour la caractérisation morphologique et topographique, des séquences cervicales en T1, T2 et T1 avec saturation de la graisse (T1 Fat Sat) en axial et en 3D, après injection intraveineuse de produit de contraste à base de Gadolinium au temps tardif sont recommandées (66).

**Le paragangliome apparait typiquement en hyposignal T1, hypersignal T2, rehaussé intensément après injection de produit de contraste à base de Gadolinium dès le temps artériel.** Si la lésion est volumineuse, elle présente parfois un aspect « poivre et sel » en pondération T2, en rapport avec la présence de vaisseaux à circulation rapide, en vide de signal. L'angio-IRM permet en outre de préciser les rapports anatomiques vasculaires et de discuter l'attitude thérapeutique.

En cas d'atteinte tympanique, un complément par une TDM en coupes infra-millimétriques centrées sur l'oreille (scanner du rocher) peut être nécessaire pour juger de l'atteinte osseuse.

#### 4. Place de la biopsie

**Attention, la biopsie d'un PPGL suspecté ou diagnostiqué comporte un risque de décharge de catécholamines et un risque hémorragique et est donc à éviter, sauf dans certains cas très particuliers.** Par exemple, en cas de métastases synchrones ou de tumeur non résécable, la microbiopsie peut être envisagée à visée diagnostique et théranostique. Elle doit alors être réalisée par un radiologue expérimenté, guidée par l'imagerie et selon la même méthodologie que celle appliquée aux sarcomes rétropéritonéaux. Elle peut également être réalisée sous écho-endoscopie (68). Une vigilance particulière doit être apportée chez les patients avec une hypersécrétion de MN/NMN.

Par ailleurs, devant une lésion atypique mais avec une localisation compatible, le diagnostic de PPGL doit être formellement éliminé avant d'envisager une biopsie, notamment au niveau des surrénales.

#### 5. Diagnostic et surveillance des sujets prédisposés génétiquement

Les patients génétiquement prédisposés doivent avoir un suivi régulier et à vie (chapitre XIV). Dans ces formes génétiques, l'IRM sera la modalité de choix pour éviter une irradiation excessive liée à la réalisation d'examen itératifs pour la surveillance avec un risque de cancer radio-induit (69). Les examens d'imagerie permettent également de rechercher des lésions associées comme des carcinomes rénaux, des tumeurs neuroendocrines (VHL) ou des GIST (SDHx). Dans certains cas, le recours à la TDM peut être néanmoins nécessaire notamment pour l'analyse pulmonaire ou pour bénéficier d'une meilleure résolution spatiale.

## 6. Diagnostics différentiels

Diagnostics différentiels des lésions rétropéritonéales extra-rénales de l'adulte	
Lésions bénignes	Lésions malignes
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Tumeurs neurogéniques (schwannome, ganglioneurome, neurofibrome)</li> <li>-Lymphangiome, hémangiome, angiomyolipome, lipome, myélolipome</li> <li>-Adénome surrénalien</li> <li>-Hémangiopéricytome, léiomyome, tumeur desmoïde, tératome, mésothéliome, myxome, chondrome, maladie de Castelman</li> <li>-Hématome, abcès, adénopathies infectieuses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Sarcomes (liposarcome, leiomyosarcome, histiocytome fibreux malin, fibrosarcome, rhabdomyosarcome)</li> <li>-Adénopathies métastatiques (notamment de carcinome rénal)</li> <li>-Corticosurréalome</li> <li>-Lymphome</li> <li>-Tumeur maligne de gaine de nerf périphérique,</li> <li>-Tumeur neuro-endocrine</li> <li>-Tumeurs stromales gastrointestinales (GIST)</li> <li>-Carcinose rétropéritonéale</li> <li>-Ganglioneuroblastomes</li> </ul>
Principaux diagnostics différentiels des paragangliomes ORL	
<p>Métastases ganglionnaires de cancer (ORL, thyroïdien, mélanome...), lymphome, tumeurs neurogéniques (schwannome, neurofibrome, ganglioneurome), méningiome, anévrisme carotidien, goitre simple ou multinodulaire, adénopathie (infectieuse, inflammatoire), lymphangiome kystique.</p>	

Tableau 6: Principaux diagnostics différentiels des PPGL en imagerie conventionnelle (67,70).

## VI. IMAGERIE FONCTIONNELLE

### 1. Confirmation du diagnostic de PPGL

La nécessité d'une imagerie fonctionnelle pour confirmer le diagnostic de PPGL dépend du mode de présentation et du mode d'entrée dans la maladie.

Un patient présentant des symptômes typiques d'hypersécrétion associés à **une élévation des MN/NMN plasmatiques ou urinaires prédominant sur la métanéphrine orientera vers une recherche de phéochromocytome**. L'imagerie morphologique suffit alors en général pour la localisation tumorale. L'imagerie fonctionnelle reste nécessaire en cas de volumineux phéochromocytome ou en présence d'un contexte familial.

En revanche, en cas d'hypersécrétion de normétanéphrine (prédominante voire exclusive), une imagerie fonctionnelle est dans ce cas indiquée pour rechercher un paragangliome, pouvant se localiser de la base du crâne au plancher vésical (même si les formes cervicales sont très rarement sécrétantes).

**La présence d'une symptomatologie évocatrice de PPGL fonctionnel avec un dosage de MN/NMN dans les normes n'est pas une indication à réaliser une imagerie fonctionnelle et doit faire évoquer un diagnostic différentiel.**

**Un patient présentant une tumeur évocatrice de PPGL en imagerie conventionnelle, sans élévation des MN/NMN doit avoir une imagerie fonctionnelle pour confirmer ou non le diagnostic de PPGL.**

### 2. Bilan d'extension initial

Certains patients ayant un PPGL peuvent développer des métastases ou avoir plusieurs PPGL de manière concomitante (2,71).

**Les facteurs de risque de métastases et/ou de tumeurs multiples** sont un jeune âge au diagnostic (< 40 ans), une localisation extra-surrénalienne, une taille tumorale supérieure à 5cm, la présence d'une mutation sur l'un des gènes *SDH*, une élévation préférentielle de la normétanéphrine, et possiblement de la 3-MT (49,50,72). Dans toutes ces situations, une imagerie fonctionnelle corps entier est recommandée (18,50).

### 3. Sélection en vue d'une radiothérapie interne vectorisée (chapitre XII.2)

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

#### 4. Apport de la TEP et supériorité par rapport aux scintigraphies conventionnelles

Les techniques de médecine nucléaire, notamment la tomographie par émission de positons couplée à une tomодensitométrie (TEP/TDM), permettent depuis de nombreuses années l'exploration de ces tumeurs, grâce au caractère spécifique de l'information métabolique qu'elles apportent et de l'exploration corps entier (73).

La TEP/TDM surpasse les techniques scintigraphiques classiques, du fait d'un gain en résolution spatiale et en sensibilité, permettant une meilleure qualité d'image avec une confiance diagnostique renforcée.

**La scintigraphie  $^{123}\text{I}$ -MIBG ayant une faible sensibilité pour le dépistage des lésions extra-surréaliennes, elle a peu d'indications dans le bilan des PPGL. Elle reste une alternative à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA pour la caractérisation des lésions surréaliennes en cas d'indisponibilité d'un autre traceur.** Elle est également indispensable pour vérifier l'éligibilité des patients ayant une forme métastatique à un traitement par MIBG-thérapie (cf référentiel du centre expert national des cancers rares de la surréale ENDOCAN-COMETE et chapitre XII).

#### 5. Caractéristiques des radiotraceurs TEP/TDM utilisés dans l'imagerie des PPGL

##### Le fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18 ( $^{18}\text{F}$ -FDG)

Le  $^{18}\text{F}$ -FDG constitue actuellement le radiotracer le plus largement employé pour l'imagerie TEP en pratique clinique. Il permet l'exploration du métabolisme glucidique cellulaire, qui est augmenté dans certains contextes pathologiques, notamment néoplasiques mais également inflammatoires. La TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG a démontré son intérêt clinique dans plusieurs tumeurs endocrines, en particulier les PPGL.

##### La $^{18}\text{F}$ -FDOPA

La 6-fluoro-(18F)-L-3,4-dihydroxy-phenylalanine ( $^{18}\text{F}$ -FDOPA) est un acide aminé marqué au  $^{18}\text{F}$ . La  $^{18}\text{F}$ -FDOPA est captée et internalisée dans la cellule *via* le transporteur ubiquitaire LAT-1 (transporteur des acides aminés) puis décarboxylé en  $^{18}\text{F}$ -FDopamine dans certaines tumeurs, notamment les PPGL. C'est cette étape de décarboxylation qui permet son stockage dans les vésicules de sécrétion et en fait un traceur spécifique des tumeurs neuro-endocrines, et notamment des PPGL.

##### Les analogues de la somatostatine marqués au Gallium 68 ( $^{68}\text{Ga}$ -SSA)

Contrairement aux traceurs fluorés, l'utilisation de traceurs marqués au Gallium-68 nécessite l'équipement des services de médecine nucléaire (générateur, enceinte de marquage...). Ce radiomarquage est réalisé de façon extemporané par les radiopharmaciens. La famille des analogues de la somatostatine (SSA) marqués au  $^{68}\text{Ga}$  ( $^{68}\text{Ga}$ -SSA) regroupe plusieurs radiotraceurs présentant une structure similaire ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE), composés d'un chélateur (DOTA) permettant le marquage au  $^{68}\text{Ga}$  (émetteur de positrons), couplé à un oligo-peptide analogue de la somatostatine qui varie et présente une affinité spécifique pour les récepteurs de la somatostatine (SST). **En France, seul le  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC a l'AMM.** Tout comme la scintigraphie au  $^{111}\text{In}$ -Pentétrétotide (Octréoscan®), la TEP-TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -SSA permet l'exploration des PPGL grâce à une surexpression des SST (principalement le SST 2), mais avec des performances supérieures dues aux avantages physiques de la technologie et à une affinité plus élevée pour le SST 2.

Les principales caractéristiques techniques des différents examens d'imagerie fonctionnelle sont résumées dans le tableau 7.

	Durée de l'examen	Dose efficace pour un adulte	Délai d'obtention de l'examen
TEP/TDM au <sup>18</sup> F-FDG	Acquisition TEP/TDM : délai 1 heure après injection du traceur, durée 20 à 30 minutes.	Celle de la TDM associée (5-20 mSv) + 0,019 mSv/MBq pour la TEP (2-3 MBq/kg)	Dans les 4 à 7 jours si indication urgente  Dans le mois en l'absence d'indication urgente
TEP/TDM au <sup>18</sup> F-FDOPA	Durée totale de présence dans le service de médecine nucléaires : 3 heures	Celle de la TDM associée (5-20 mSv) + 0,026 mSv/MBq pour la TEP (2-3 MBq/kg)	Dans les 15 jours si indication urgente  Dans le mois en l'absence d'indication urgente
TEP/TDM au <sup>68</sup> Ga-DOTA-TOC		Celle de la TDM associée (5-20 mSv) + 0,023 mSv/MBq pour la TEP (2-3 MBq/kg)	Dans les 7 à 15 jours suivant si indication urgente  Dans le mois en l'absence d'indication urgente
Scintigraphie à la <sup>123</sup> I-MIBG		Nécessite de venir 2 jours de suite : -J1 : injection du traceur -J2 : acquisition des images. 1 à 2 heures selon les zones de fixation	Celle de la TDM associée (5-20 mSv) + 0,013 mSv/MBq pour la TEP

Tableau 7 : Principales caractéristiques techniques des différents examens d'imagerie fonctionnelle (à titre indicatif en 2021 et selon les centres).

mSv : millisievert ; MBq : Mégabecquerel

## 6. Performances des différents traceurs en fonction de la localisation et de la prédisposition génétique

Le choix du radiopharmaceutique dépend fortement de la localisation (cervicale ou thoraco-abdomino-pelvienne) et du statut génétique. Toutefois, le statut génétique n'est pas toujours connu au moment de l'exploration. Il faut alors se baser sur les antécédents familiaux de maladie syndromique, la localisation tumorale, le caractère uni ou multifocal de la maladie et la disponibilité du traceur (figure 3).

### Phéochromocytomes et paragangliomes thoraco-abdomino-pelviens

Ils sont le plus souvent situés au niveau du rétropéritoine ou dans le médiastin postérieur. Les PPGL sporadiques isolés captent dans la majorité des cas le <sup>18</sup>F-FDG. **Une fixation intense ne préjuge pas de leur potentiel métastatique mais peut orienter vers la présence d'une mutation SDHx (74–76).** Ce traceur, largement répandu et peu coûteux reste donc intéressant, bien que peu spécifique.

La  $^{18}\text{F}$ -FDOPA-TEP/TDM est l'imagerie la plus sensible pour la caractérisation des phéochromocytomes (77,78) et présente par ailleurs de nombreux avantages par rapport à la scintigraphie  $^{123}\text{I}$ -MIBG : l'absence d'interférence médicamenteuses, un temps d'acquisition plus court, une faible fixation physiologique au niveau des glandes surrénales. Cette faible fixation surrénalienne physiologique pourrait lui conférer un avantage diagnostique par rapport au  $^{68}\text{Ga}$ -SSA, en particulier dans les formes génétiques avec atteinte surrénalienne bilatérale (*RET*, *VHL*, *NF1* et *MAX*) (73).

La  $^{18}\text{F}$ -FDOPA-TEP/TDM est l'examen à privilégier pour confirmer le diagnostic devant une petite lésion évocatrice de phéochromocytome en imagerie conventionnelle avec une absence ou une faible sécrétion de MN/NMN.

La  $^{18}\text{F}$ -FDOPA-TEP/TDM est moins performante avec des cas décrits de faux-négatifs pour :

- les PGL abdominaux rétropéritonéaux (sauf maladie de VHL)
- la localisation des métastases en particulier chez les patients avec mutation *SDHB*. En effet, dans ces PGL métastatiques, la  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP/TDM et plus récemment la  $^{68}\text{Ga}$ -SSA-TEP/TDM ont démontré leur supériorité (77,79–81).

La  $^{68}\text{Ga}$ -SSA-TEP/TDM semble s'imposer dans l'ensemble des localisations extra-surrénales (82–84) et est l'examen recommandé en première intention en dehors des PPGL liés à des mutations *EPAS 1* et *VHL* pour lesquels la TEP/TDM à  $^{18}\text{F}$ -FDOPA reste supérieure (73,85).

#### Paragangliomes de la tête et du cou

L'imagerie fonctionnelle est très importante car elle permet l'identification des formes multifocales fréquentes dans ce contexte (>40% formes liées à une mutation *SDH*) et conditionne la prise en charge des patients. Elle peut aussi plus rarement révéler des métastases (67).

La TEP/TDM à  $^{18}\text{F}$ -FDOPA a une performance accrue même dans les formes héréditaires (*SDHD* notamment) mais elle peut manquer des localisations rétropéritonéales synchrones. La TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC reste l'examen de première ligne dans cette indication (86,87).

#### Paragangliomes médiastinaux

Ils sont rares et ne n'ont pas fait l'objet d'étude spécifique. Une étude prospective multicentrique mettait en avant l'octreoscan® dans cette indication, avant l'ère de la TEP (69). A l'heure actuelle, en dehors du  $^{18}\text{F}$ -FDG qui pourrait être pris en défaut en raison de la fixation cardiaque physiologique, il n'y a pas d'argument pour préférer la  $^{68}\text{Ga}$ -SSA-TEP/TDM ou la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA-TEP/TDM, les deux traceurs étant très performants dans cette indication.

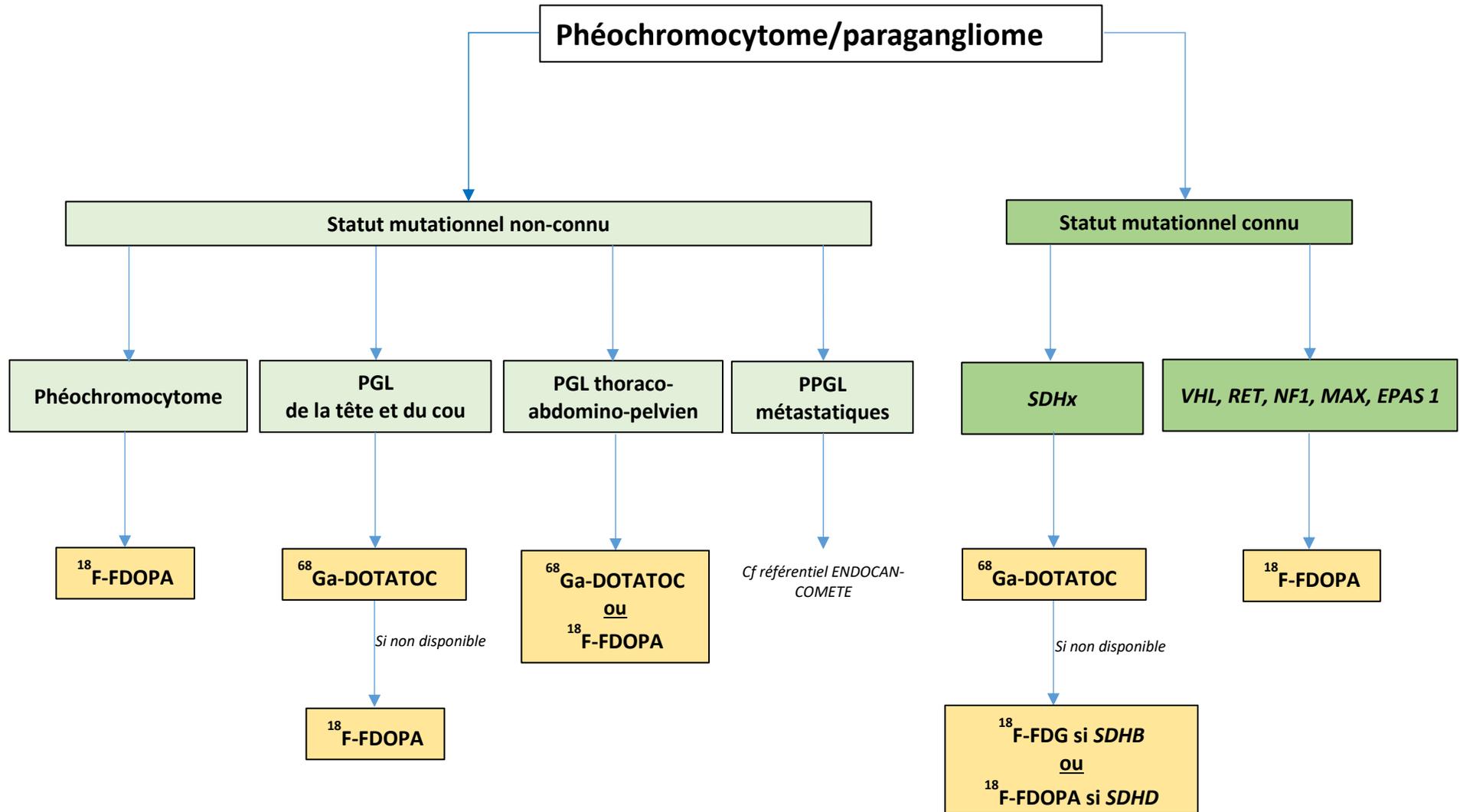


Figure 3 : Examens d'imagerie fonctionnelle à proposer en fonction du phénotype et du génotype des patients, à titre indicatif

## VII. GENERALITES SUR LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

La prise en charge thérapeutique des PPGL dépend de leur caractère sécrétoire et de leur localisation.

En effet, chez les patients ayant un PPGL sécrétant, au vu du risque d'orage adrénergique, il est essentiel de proposer un traitement radical. Chez les patients avec un PPGL non sécrétant et notamment avec un PPGL de la tête et du cou, la problématique est liée à la tumeur avec un risque d'évolution locale, un risque de symptomatologie liée à la tumeur et un risque de métastase.

**Ainsi le traitement de référence sera l'exérèse chirurgicale en centre expert chez les patients ayant un PPGL sécrétant.**

**Dans les formes asymptomatiques et non sécrétantes, il existe plusieurs options thérapeutiques** qui doivent être discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire : la chirurgie, la radiothérapie externe, la surveillance et la radiothérapie interne vectorisée. En effet, la moitié des paragangliomes se révèlent peu évolutifs (88) plaçant la surveillance active comme un choix d'autant plus acceptable que le paragangliome est de petite taille, asymptomatique et son traitement local possiblement source d'effets secondaires.

## VIII. PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE

Bien que le traitement des PPGL soit chirurgical, **une prise en charge médicamenteuse est nécessaire en pré-opératoire** et pour les patients qui ne peuvent pas être opérés pour diverses raisons.

### 1. Médicaments contre-indiqués

En pré-opératoire, le risque principal d'un patient avec un PPGL est celui d'un orage adrénérgique. Les principales manifestations sont les cardiopathies adrénérgiques de type Takotsubo, les arythmies cardiaques, les accidents vasculaires cérébraux...(89) (cf chapitre 2).

Les médicaments ayant été décrits comme susceptibles de déclencher un orage adrénérgique sont présentés dans le tableau suivant (tableau 8).

**Il est usuel de préconiser au patient d'éviter ces médicaments en pré-opératoire.**

Concernant la corticothérapie, il est à noter que la majorité des patients avec un phéochromocytome bénéficie d'un test de freinage minute sans complication en pratique clinique (dans le cadre de l'exploration de la masse surrénale). De même, une supplémentation en hydrocortisone ne doit pas être arrêtée. En pratique, seuls les glucocorticoïdes à fortes doses sont donc à éviter

Protocole National de Diagnostic et de Soins-Phéochromocytomes et Paragangliomes

Indications	Classe médicamenteuse	Molécules les plus souvent utilisées (liste non exhaustive)	Mécanisme
Hypertension artérielle  Migraines  Tachycardie/Palpitations  Glaucome chronique	<b>Béta-bloquants</b>  (Principalement les «non cardio-sélectifs» )	- <b>Sotalol</b> (Sotalex®), <b>Propranolol</b> (Avlocardyl®), <b>Labetalol</b> (Trandate®), <b>Nadolol</b> (Corgard®) -Acebutolol (Sectral®), Atenolol (Tenormine®), Metoprolol (Lopressor®, Seloken®) -Bisoprolol (Detensiel®), Celiprolol (Celectol®), Nebivolol (Nebilox®, Temerit®) -Betaxolol, Pindolol (Visken®), Tertatolol (Artex®) ... -Associations: Tenoretic, Temerit Duo, Lodoz, Logimax, Bet adalate... -Collyres : Timolol (Geltim®, Ophtim®, Timabak®, Timocomod®, Timoptol®), Carteolol (Carteol®), Betaxolol (Betoptic®), Levobunolol (Betagan®)	Blocage des récepteurs vasculaires béta laissant les récepteurs alpha libres pour la fixation des catécholamines => Vasoconstriction
Antidépresseurs  Douleurs neuropathiques	<b>Inhibiteurs des monoamines oxydases</b>	- <b>Moclobemide</b> (Moclamine®) -Iproniazide (Marsilid®)	Inhibition de la recapture et/ou de la dégradation des catécholamines
	<b>Antidépresseurs tricycliques</b>	- <b>Imipramine</b> (Tofranil®), <b>Clomipramine</b> (Anafranil®) - <b>Amitriptyline</b> (Laroxyl®, Elavil®) -Amoxapine (Defanyl®), Dosulepine (Prothiaden®), Doxepine (Quitaxon®), Maprotiline (Ludiomil®), Trimipramine (Surmontil®)	
	<b>Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine +/- de la noradrénaline</b>	- <b>Fluoxetine</b> (Prozac®), <b>Paroxetine</b> (Deroxat®) -Sertraline (Zoloft®), Fluvoxamine (Floxyfral®) -Citalopram (Seropram®), Escitalopram (Seroplex®) -Venlafaxine (Effexor®), Duloxetine (Cymbalta®) -Milnacipran (Ixel®)	
	<b>Autres antidépresseurs</b>	- <b>Miansérine</b> (Athymil®)	
Nausées, vomissements	<b>Antagonistes des récepteurs de la dopamine (action périphérique)</b>	- <b>Metoclopramide</b> (Primperan®, Prokinyl®) -Alizapride (Plitican®) -Metopimazine (Vogalène®, Vogalib®) -Domperidone (Motilium®, Biperidys®, Oroperidys®)	Stimulation directe de la libération des catécholamines
Neuroleptiques  Antipsychotiques	<b>Antagonistes des récepteurs de la dopamine (action centrale)</b>	- <b>BENZAMIDES</b> : <b>Sulpiride</b> (Dogmatil®, Synedil®), <b>Amisulpride</b> (Solian®), <b>Tiapride</b> (Tiapridal®) - <b>BUTYROPHERONES</b> et apparentés : <b>Droperidol</b> (Droleptan®), Haloperidol (Haldol®), Pipamperone (Dipiperon®), Pimozide (Orap®) - <b>PHENOTHIAZINES</b> et apparentés : <b>Chlorpromazine</b> (Largactil®), Levomepromazine (Nozinan®), Cyamepromazine (Tercian®), Propericiazine (Neuleptil®), Fluphénazine (Motiden®), Modécate® ipotiazine (Piportil®), Flupentixol (Fluanxol®), Zuclopentixol (Clopixol®), Perfenazine (Trilifan®)	Stimulation directe de la libération des catécholamines

Protocole National de Diagnostic et de Soins-Phéochromocytomes et Paragangliomes

		- <b>NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES</b> : Loxapine (Loxapac®), Carpipramine (Prazinil®), Clozapine (Leponex®), Olanzapine (Zyprexa®), Risperidone (Risperdal®), Aripiprazole (Abilify®), Quetiapine (Xeroquel®), Asénapine (Sycrest®) -Autres : Veralipride (action centrale, traitement des bouffées de chaleur ménopause)	
Rhinite Rhume	Sympathomimétiques	-Vasoconstricteurs nasaux (éphédrine ou sympatomimétiques alpha): Derinox®, Aturgyl®, Pernazene®, Rhinosulfuryl®, Deturgylone®, Rhinofluimicil®, Humoxal® -Médicaments oraux contenant de la Pseudoéphédrine : Humex®, Actifed®, Fervex®, Dolirhume®, Nurofen rhume®, Rhumagrip®, Rhinureflex®, Rhinadvil®	Stimulation directe de la libération des catécholamines
Trouble déficit attention et hyperactivité		<b>Methylphenydate</b> (Ritaline®, Medikinet®, Quasym®, Concerta®)	
Asthme		Salbutamol (Airomir®, Ventoline®), Terbutaline (Bricanyl®), Isoprenaline (Isuprel®)	
Réanimation		Ephedrine, Adrénaline, Noradrénaline, Dobutamine, Dopamine, Dopexamine	
Corticothérapie		Dexaméthasone, Betaméthasone, Prednisone, Méthylprednisolone, Hydrocortisone	
Vertiges	Betahistine	Betaserc®	
Tests hormonaux		-ACTH : Test au Synacthène, Test au CRH -Angiotensine II, Glucagon	
Anesthésie	Curares, Opiacés		Stimulation de la libération des catécholamines via la libération d'histamine
Scanner avec injection	Produits de contraste iodés	-Les produits hyper-osmolaires - <b>Privilégier les produits non ioniques (Iohexol)</b> : risque quasi-nul	
Oncologie	Chimiothérapie	-Cyclophosphamide, Vincristine, Dacarbazine	
Maladie de Parkinson	Levodopa	-Levodopa®, Duodopa®, Cinemet®, Modopar®, Corbilta®, Stalevo®	
Hypotension orthostatique	Midodrine	Gutron®	Adrénergique et dopaminergique

Tableau 8 : Liste des médicaments à éviter en pré-opératoire chez les patients ayant un PPGL (90)

## 2. Prise en charge pré-opératoire

Le traitement des PPGL fonctionnels est chirurgical. Cependant **l'intervention chirurgicale est à risque d'instabilité hémodynamique du fait d'une possible décharge catécholaminergique à différentes étapes de la chirurgie** (intubation, incision, manipulation de la tumeur). L'utilisation de certains anesthésiants peut également entraîner une instabilité hémodynamique, ce qui justifie une prise en charge par une équipe d'anesthésistes et de chirurgiens spécialisés (chapitres IX et X). Il est à noter que dans les 60 dernières années, la mortalité péri opératoire a diminué de 60% à moins de 10% (91), principalement du fait d'une meilleure caractérisation pré-opératoire des PPGL et d'une meilleure prise en charge pré-, per et post-opératoire.

Dans ce contexte, se pose la question de l'intérêt d'un traitement pré-opératoire pour limiter le risque d'instabilité hémodynamique. De plus, une étude a suggéré que les PPGL normotensifs pouvaient également être à l'origine d'une instabilité hémodynamique : le raisonnement en termes de prise en charge pré-opératoire devrait donc être similaire à celui des PPGL sécrétants (92).

**Les recommandations internationales préconisent un traitement pré-opératoire par alpha-bloquants 7 à 14 jours avant la chirurgie** (18,93). Le traitement doit être introduit à dose progressivement croissante en fonction de la PA. L'objectif est de bloquer les récepteurs alpha-adrénergiques afin de limiter l'instabilité hémodynamique. Cependant, les alpha-bloquants peuvent induire des épisodes de tachycardie réflexe et d'hypotension orthostatique en pré-opératoire, et des épisodes hypotensifs en post-opératoire. Il n'existe pas d'étude randomisée entre un traitement pré-opératoire par alpha-bloquants ou par placebo, une telle étude paraît impossible à réaliser car il faudrait inclure plus de 2000 patients (94).

Des études rétrospectives ont analysé les complications hémodynamiques avec et sans alpha-bloquants et montrent des résultats discordants (91). Une méta-analyse basée sur 4 études, publiée récemment, ne montre pas de différence en terme d'événement cardiovasculaires entre les patients ayant reçu un traitement par alpha-bloquants ou pas (95), la raison principale est probablement liée au faible risque d'événements dans les différentes études. De plus, la plupart des études publiées sur le sujet sont issues de centres experts, au sein desquels chirurgiens et anesthésistes savent gérer les fluctuations tensionnelles pouvant survenir au cours de la chirurgie, ce qui pourrait expliquer le faible nombre d'évènements dans ces séries. Concernant les différents alpha-bloquants une étude randomisée a comparé la doxazosine et la phénoxybenzamine, sans mettre en évidence de différence en termes de période d'hypertension pendant la chirurgie (96). Durant la chirurgie, 50 à 70% des patients présenteront un pic hypertensif avec PAS > 160 mmHg. **En France, la phénoxybenzamine n'est pas commercialisée et c'est la prazosine qui est utilisée.**

**Les inhibiteurs calciques peuvent être utilisés en pré-opératoire.** Les recommandations internationales préconisent leur utilisation en cas de symptomatologie modérée, ou d'hypotension orthostatique sévère sous alpha-bloquants.

→ Des exemples de protocoles de prise en charge thérapeutique pré-opératoire sont proposés dans le tableau 9 ci-dessous.

Molécule	Prazosine	Urapidil	Urapidil
Voie d'administration	Per os	Per os	IV
Dose	Posologie initiale comprise entre 0,5 et 1 mg . Majoration des doses toutes les 12 heures si bonne tolérance .	Posologie initiale à 30 mg, si bonne tolérance redonner 30 mg, 2 heures après. Puis 60 mg matin et soir.	Jour 1: 5 mg/heure Puis augmentation de 5mg/heure si bonne tolérance
Posologie usuelle	5 à 10 mg par jour	120 mg par jour	15 mg/heure
Posologie maximale	20 mg	180 mg par jour	60 mg/heure
Début	7 à 15 jours avant la chirurgie	8 à 15 jours avant la chirurgie	2 jours avant la chirurgie
Surveillance	Patient assis ou couché. Surveiller PA assis et debout à 15, 30, 60 et 120 minutes	Patient assis ou couché. Surveiller PA assis et debout à 15, 30, 60 et 120 minutes	Surveillance PA toutes les 15 minutes pendant une heure puis toutes les heures

Tableau 9 : Exemples de protocoles de prise en charge thérapeutique pré-opératoire des PPGL

Les **bêta-bloquants** ne doivent jamais être utilisés en 1<sup>ère</sup> intention, sans blocage préalable des récepteurs par des **alpha-bloquants**. En effet, ils peuvent induire des **décompensations cardiaques aiguës**. Leur avantage, après instauration des alpha-bloquants, est de contrôler la tachycardie (94). Ils sont classiquement introduits 3 à 5 jours après le début du traitement par alpha-bloquants. Le Labetalol, molécule ayant un effet bêta-bloquant prédominant par rapport à son effet alpha-bloquant, n'est pas recommandé.

Si l'HTA est insuffisamment contrôlée, les inhibiteurs calciques et les bloqueurs du système rénine-angiotensine peuvent être utilisés. Les diurétiques sont à éviter en l'absence d'indication cardiologique car les patients sont à risque d'hypovolémie

Des mesures associées sont également recommandées. Il est important **d'hydrater les patients** et de conseiller **un régime riche en sel** avant la chirurgie. Il est usuel de **perfuser 1 à 2 litres de sérum physiologique en pré-opératoire, classiquement avant l'introduction des alpha-bloquants** (96), et ce afin de diminuer le risque d'hypotension per et post-opératoire.

Une **évaluation cardiologique est également obligatoire avant toute chirurgie de PPGL fonctionnel**. La réhydratation sera bien entendu à adapter en fonction de l'état cardiologique du patient.

Ainsi en pré-opératoire, la prise en charge préconisée comprend :

- l'arrêt des diurétiques (97) ;
- une évaluation cardiologique, anesthésique et chirurgicale en centre expert ;
- la mise en place d'un traitement antihypertenseur (cf paragraphe précédent) ;
- un remplissage hydrosodé (1 à 2 litres sur 24 heures) ;
- la décision d'introduire ou non des alpha-bloquants est prise par le centre expert prenant en charge le patient.

### Traitement de la crise hypertensive

De nombreux patients ont des poussées hypertensives avec des épisodes aigus hebdomadaires, voire pluri-hebdomadaires. De plus, la prévalence de tachycardie ou d'arythmie cardiaque est importante chez ces patients. Dans ces cas, en premier lieu, il est important de mettre en place des alpha-bloquants. **En France, on peut mettre de l'urapidil en intraveineux ou de la prazosine per os.** La tachycardie peut être liée à la décharge catécholaminergique ou à une réponse réflexe secondaire aux alpha-bloquants. Les bêta-bloquants, qui représentent le traitement de la tachycardie, ne doivent être instaurés qu'après imprégnation en alpha-bloquants pendant plusieurs jours pour éviter une crise catécholaminergique.

Par la suite, en cas d'hypertension persistante, le traitement repose sur l'ajout d'inhibiteurs calciques. Des bêta-bloquants type esmolol ou métoprolol peuvent être introduits en seconde intention (98). Le nitroprusside peut être utilisé en 3<sup>e</sup> intention. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peuvent également être utilisés si la PA reste élevée malgré les autres traitements (99).

### Place de l'alpha-méthyl-paratyrosine dans la prise en charge des PPGL

L'alpha-méthyl-paratyrosine encore appelée metyrosine inhibe la tyrosine hydroxylase qui est nécessaire à la transformation de tyrosine en dihydroxyphenylalanine (DOPA), ce qui induit une diminution de la synthèse des catécholamines.

Les posologies usuelles varient entre 500 et 4000 mg par jour en une à 4 prises par jour. La posologie sera adaptée en fonction des taux de MN/NMN avec comme objectif une diminution des MN/NMN de 50% (100). L'effet secondaire principal est la somnolence. Les posologies doivent être adaptées en cas d'insuffisance rénale car la metyrosine est éliminée par voie urinaire. Par ailleurs, il existe un risque de lithiase urinaire, notamment lorsque la posologie quotidienne excède 2 grammes par jour. On recommande un apport de boissons supérieur à 2 litres par jour (<https://www.drugs.com/pro/demser.html>).

Dans certains pays, la metyrosine peut être utilisée en pré-opératoire seule ou en association avec les alpha-bloquants (101). **En France, la metyrosine est délivrée sur autorisation temporaire d'utilisation.** Dans ce contexte les indications sont le phéochromocytome non opérable ou le phéochromocytome métastatique avec hypersécrétion importante de MN/NMN. Ce traitement n'a pas d'action anti-tumorale, mais il peut permettre de contrôler les symptômes liés à l'hypersécrétion de catécholamines (poussée hypertensive, constipation...). Il peut être associé aux alpha-bloquants sous contrôle tensionnel strict (102).

### Traitement de l'hypotension orthostatique (HOS)

L'arrêt des diurétiques et la réhydratation permettent de corriger la part d'HOS liée à la déshydratation. L'arrêt ou la diminution d'autres traitements potentiellement inducteurs d'hypotension est également à envisager.

Le patient doit être éduqué et informé des situations et facteurs favorisant l'HOS, et qui sont donc à éviter : lever rapide, prise de boissons alcoolisées, exposition à des températures élevées, déshydratation, station debout prolongée. Si des symptômes d'hypotension apparaissent, il est conseillé au patient de s'asseoir immédiatement, de s'accroupir ou de se pencher en avant, de boire un grand verre d'eau et/ou de serrer fortement une balle dans la main afin de les faire disparaître rapidement (103,104). Par ailleurs, il est conseillé de surélever la tête du lit de 10° et éventuellement de porter des bas de contentions (classe 2).

Le recours à un traitement médicamenteux spécifique (n'est en général pas nécessaire. Il est à noter que la midodrine est contre-indiquée.

#### Traitement de la constipation

Des formes rares de constipation sévère peuvent s'observer et mener à des tableaux de pseudo-occlusion avec dilatation caecale et risque de perforation.

En cas de constipation, un régime riche en fibres et une bonne hydratation sont conseillés. Il est préférable de favoriser le maintien de trois repas par jour. L'ajout d'un laxatif stimulant le péristaltisme est possible (docusate, bisacodyl) et éventuellement d'un laxatif osmotique (polyéthylène glycol) (4). A noter que les laxatifs stimulants sont à utiliser avec prudence dans les formes sévères car ils peuvent être douloureux.

Lorsque la dilatation caecale devient trop importante, une colo exsufflation de sauvetage doit être envisagée.

### 3. Prise en charge des PPGL en situation d'urgence

Les patients ayant un PPGL et une complication cardiovasculaire aiguë nécessitent une prise en charge rapide en unité de soins intensifs (46). **Dans ces situations, il n'est pas recommandé de procéder à une exérèse chirurgicale du PPGL en urgence** en raison d'un risque de morbi-mortalité élevé. Il est préconisé, avant toute chirurgie, de stabiliser la situation par l'instauration d'alpha-bloquants.

Chez les patients se présentant avec une hypotension sévère et/ou un état de choc, un remplissage hydrosodé adapté est recommandé. L'utilisation d'amines vasoactives est à éviter chez ces patients ayant en général des taux élevés circulants de catécholamines. Une assistance circulatoire mécanique, l'utilisation d'un ballon de contre-pulsion intra-aortique, le pontage aorto-pulmonaire voire la circulation extracorporelle sont des alternatives possibles. La chirurgie d'exérèse sera à envisager après stabilisation de la situation.

## IX. PRISE EN CHARGE ANESTHESIQUE

### 1. Consultation pré-anesthésique

La prise en charge du patient démarre **dès la consultation pré-anesthésique**. L'objectif est de s'assurer que le traitement médical entrepris est adéquat et que la pathologie est stabilisée. En effet, lorsque l'état clinique du patient est stabilisé, les risques de complications cardiovasculaires sont diminués.

En plus des objectifs habituels liés à la consultation pré-anesthésique en vue d'identifier les facteurs de risques de complication post-opératoires classiques, **les objectifs spécifiques de la prise en charge des PPGL sécrétants sont :**

- le contrôle de la pression artérielle ;
- l'inversion de la déplétion chronique du volume circulant ;
- le contrôle du rythme cardiaque et de l'arythmie ;
- l'optimisation et évaluation de la fonction cardiaque ;
- le maintien de l'homéostasie : contrôle glycémique et désordres électrolytiques.

**Les examens paracliniques**, guidés par la clinique, comprennent au minimum une numération formule sanguine, un bilan de coagulation (taux de prothrombine (TP), temps de céphaline activée (TCA), fibrinogène), un ionogramme sanguin, un dosage de la créatinine et de l'urée et un électrocardiogramme. Une échocardiographie pré-opératoire est également indiquée pour rechercher la présence d'une cardiomyopathie et son importance (105). Une consultation cardiologique spécialisée doit être envisagée chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires ou des anomalies sur l'électrocardiogramme ou l'échocardiographie.

Il n'y a pas d'indication à une prémédication anxiolytique systématique. Chez les patients diabétiques ayant un traitement hypoglycémiant, cette consultation permet également de les informer qu'une adaptation à la baisse du traitement sera réalisée en post-opératoire immédiat.

### 2. Gestion per-opératoire

L'abord chirurgical est majoritairement coelioscopique et permet un rétablissement post-opératoire rapide. Dans certains cas particuliers, une laparotomie est nécessaire et l'anesthésie générale peut alors être combinée à une péridurale analgésique per-opératoire.

**L'enjeu anesthésique principal est le maintien d'une stabilité hémodynamique.** Les facteurs de risque d'instabilité hémodynamique péri-opératoire sont : des taux élevés de MN/NMN lors de l'induction, une grande taille tumorale, une PA moyenne au-dessus de 100 mmHg à l'induction et une chute posturale de la PA plus profonde après un blocage alpha (106).

**L'approche anesthésique doit être guidée par :**

- l'éviction des drogues induisant un relargage de catécholamines ;
- le contrôle strict des manœuvres anesthésiques ou chirurgicales induisant un relargage de catécholamines (manipulation tumorale, intubation oro-trachéale, toux, pneumopéritoine) ;
- la minimisation des réponses hémodynamiques lors de la manipulation de la tumeur ;
- la prise en charge les épisodes hypotensifs après la dévascularisation tumorale.

**Le relargage de catécholamines peut être pharmacologiquement induit** par le blocage des récepteurs de la dopamine (par exemple par le dropéridol), par la libération d'histamine (par exemple par la morphine, l'atracurium), par la stimulation sympathique (par exemple par l'éphédrine, la kétamine), par des médicaments anticholinergiques (par exemple par l'atropine) ou par des anesthésiques sensibilisants aux catécholamines (par exemple par le desflurane). La myorelaxation par succinylcholine n'est pas recommandée car on préfère éviter l'augmentation de la pression intra-abdominale au cours des fasciculations induites par ce médicament. On préférera une myorelaxation par rocuronium et une anesthésie totale intraveineuse à objectif de concentration par propofol et rémifentanil qui apparaît comme une stratégie de choix dans ce contexte. Des stratégies impliquant avec succès l'administration de sulfate de magnésium et de la dexmédétomidine sont décrites mais peu documentées (107–109).

**Les médicaments à privilégier pour la gestion hémodynamique péri-opératoire sont ceux qui ont une action rapide et une demi-vie courte.**

Pour la prise en charge de l'HTA, les vasodilatateurs sont les médicaments de choix. La nicardipine est l'inhibiteur calcique le plus utilisé mais son profil pharmacodynamique est moins favorable que celui de la clévidipine, dihydropyridine de troisième génération, dont la demi-vie d'environ une minute bénéficierait à la prise en charge (110).

Pour contrôler les tachyarythmies, les bêtabloquants sont les médicaments de choix. L'esmolol est l'inhibiteur  $\beta_1$  sélectif usuel d'action rapide et de demi-vie courte. Le landiolol, peu décrit dans cette indication, pourrait toutefois avantageusement s'y substituer en raison d'une demi-vie encore plus courte, d'une meilleure sélectivité et d'une absence d'effet rebond à l'arrêt de la thérapeutique (111).

Pour la **prise en charge de l'hypotension secondaire à la dévascularisation tumorale**, la noradrénaline est le médicament avec le meilleur profil de sécurité, en particulier à faible concentration (par exemple 10  $\mu\text{g/ml}$ ). En cas d'hypotension réfractaire, il existe un rationnel physiopathologique cohérent et des données encourageantes sur l'utilisation de vasopressine (110).

La surveillance de la PA sanglante est usuelle et le cathéter artériel est mis en place sous anesthésie locale avant l'induction anesthésique. La surveillance du débit cardiaque dans la chirurgie du phéochromocytome peut être recommandée empiriquement avec un intérêt tout particulier pour les dispositifs de surveillance dynamique du volume d'éjection systolique de type Doppler œsophagien (112). Un abord vasculaire par voie veineuse centrale en addition de voies veineuses périphériques de gros calibre pourra être discuté selon les cas. Tout au long de l'intervention, **une surveillance glycémique attentive et rapprochée est recommandée car il existe un risque d'hypoglycémie sévère** dès la dévascularisation de la pièce opératoire (18).

Dans le cas des abords coelioscopiques, une infiltration per-opératoire des orifices de trocart par un anesthésique local à longue durée d'action est possible. Après dévascularisation de la tumeur, une analgésie multimodale classique pouvant inclure de la morphine ou de l'oxycodone et une prévention des nausées et vomissements per-opératoires doivent être prescrites.

### 3. Gestion post-opératoire

Traditionnellement, une surveillance prolongée systématique en post-opératoire dans une unité de soins continus ou de réanimation était recommandée. Toutefois, une surveillance simple de 3 heures en salle post-interventionnelle est suffisante dans la majorité des cas (113). En cas d'instabilité hémodynamique sévère, de complication per-opératoire ou de sevrage complexe de la ventilation mécanique, une hospitalisation dans un service de soins intensifs est préconisée.

Une attention particulière sera apportée à l'antalgie du patient, à l'équilibre des troubles hydro-électrolytiques, à la PA et à la glycémie. En effet il existe un risque d'hypoglycémie pouvant être sévère, nécessitant une surveillance rapprochée et une adaptation souvent à la baisse, voire un arrêt, du traitement antidiabétique. Le traitement antihypertenseur doit également être adapté et les alpha-bloquants sont classiquement arrêtés.

En cas de surrénalectomie bilatérale, une substitution par hydrocortisone et fludrocortisone sera débutée.

## X. CHIRURGIE DES PHEOCHROMOCYTOMES ET DES PARAGANGLIOMES THORACO-ABDOMINO-PELVIENS

**La chirurgie ne doit pas être réalisée en urgence.** Le traitement de la complication adrénérergique aiguë repose sur un traitement médical en unité de soins intensifs (chapitre VIII.3), l'intervention chirurgicale ne doit être réalisée que dans un second temps quand le patient est stabilisé.

### 1. Phéochromocytomes

**La surrénalectomie est le seul traitement curatif du phéochromocytome.** Elle doit être pratiquée par des équipes expertes ayant une triple compétence, en chirurgie endocrinienne et en particulier surrénalienne, en chirurgie laparoscopique et dans la gestion médico-chirurgicale péri-opératoire de ces patients.

Depuis sa première description par Gagner (114), la surrénalectomie laparoscopique est devenue la technique de référence, par accord d'expert et en l'absence d'étude prospective randomisée, pour la prise en charge des pathologies bénignes de la surrénale. Par rapport à la voie ouverte (laparotomie ou lombotomie), l'abord laparoscopique est associé à de moindres douleurs post-opératoires, à une durée d'hospitalisation plus courte et à un taux réduit de complications, notamment pariétales. Dans le cas particulier du phéochromocytome, elle n'est pas associée à plus d'évènements hémodynamiques per-opératoires.

**La surrénalectomie consiste en une exérèse de la glande surrénale et de son atmosphère cellulo-graisseuse.** Deux voies d'abord laparoscopique sont possibles (115): la voie transpéritonéale en décubitus latéral, qui est la plus fréquemment pratiquée, et la voie rétropéritonéale. La voie transpéritonéale est privilégiée car elle reprend les repères anatomiques habituels des chirurgiens digestifs et endocriniens, la conversion en laparotomie est plus facile et l'exposition par la mobilisation des organes adjacents est possible. La voie rétropéritonéale (115) est une alternative pour les petites tumeurs (116) et peut être utilisée lorsque les patients présentent des antécédents importants de chirurgie abdominale. Certaines équipes privilégient cette voie d'abord pour les surrénalectomies bilatérales, permettant une diminution de la durée opératoire puisque le décubitus dorsal ne nécessite pas le repositionnement du patient au cours de l'intervention (117). Des études rétrospectives non randomisées et une étude cas-témoin (115) n'ont pas mis en évidence de différence entre les deux voies d'abord aussi bien en per-opératoire, que sur les données de morbi-mortalité ou anatomopathologiques. Le choix de l'approche dépend de nombreux facteurs, en particulier la taille de la tumeur et l'habitude du chirurgien (115).

Dans des équipes entraînées, c'est à dire pratiquant au moins une quinzaine de surrénalectomies par an (118), la mortalité per et post-opératoire est quasi nulle pour une morbidité globale autour de 10 à 15%, la plupart des complications étant cependant mineures (119), avec un taux de conversion en laparotomie inférieur à 3% (119,120).

En cas de tumeurs volumineuses (notion variable selon l'expérience de l'opérateur et/ou le morphotype du patient) ou manifestement maligne, la laparotomie doit être privilégiée afin de limiter au maximum le risque d'effraction tumorale et de pouvoir réaliser une exérèse complète

(R0) avec un curage ganglionnaire régional non systématique et orienté par l'imagerie pré-opératoire et les constatations per-opératoires.

Sur le plan technique, l'exérèse doit absolument se faire sans effraction capsulaire, avec une ligature/section aussi précoce que possible de la veine principale de drainage de la surrénale, afin de limiter le relargage catécholaminergique associé à la mobilisation de la lésion et donc les variations tensionnelles per-opératoires. La pièce opératoire doit être extraite dans un sac. Cependant, du fait d'une vascularisation tumorale importante, les décharges adrénérgiques peuvent survenir jusqu'à l'ablation complète de la pièce opératoire. Après retrait de la tumeur, une chute majeure de la PA peut être observée. Ce geste chirurgical nécessite donc une étroite collaboration avec un anesthésiste expérimenté prêt à faire face aux variations hémodynamiques péri-opératoires fréquentes et brutales. La communication per-opératoire entre l'équipe chirurgicale et anesthésique permet d'anticiper au mieux ces variations hémodynamiques. D'un point de vue oncologique, un curage ganglionnaire systématique prophylactique n'est actuellement pas recommandé. De même, la néphrectomie associée à la chirurgie du phéochromocytome n'est pas systématique et ne sera envisagée qu'en cas d'envahissement rénal par la tumeur.

En cas de phéochromocytomes bilatéraux ou de prédisposition génétique à des lésions multiples ou récidivantes, une surrénalectomie partielle (tumorectomie) doit être envisagée au cas par cas pour limiter le risque d'insuffisance surrénale ou retarder son apparition. Toutefois, le patient doit être informé que cette technique ne permet pas avec certitude de maintenir une sécrétion suffisante de cortisol. Pour les patients ayant une surrénalectomie bilatérale ou une surrénalectomie partielle avec antécédent de surrénalectomie controlatérale, une supplémentation péri-opératoire en hydrocortisone et fludrocortisone est nécessaire. Une évaluation de la fonction cortico-surrénalienne sera réalisée en post-opératoire immédiat et à distance de l'intervention afin de juger de la nécessité de poursuivre le traitement. Compte-tenu de la capacité compensatoire du résidu cortico-surrénalien laissé en place, une réévaluation à distance est souhaitable en cas d'insuffisance surrénale initiale.

En cas de surrénalectomie unilatérale, il n'y a pas d'indication à une supplémentation systématique en hydrocortisone.

## 2. Paragangliomes abdomino-pelviens

La voie d'abord, laparoscopie ou laparotomie, dépendra de la taille de la lésion, de sa localisation, de ses rapports anatomiques en particulier vasculaires, et de l'expertise du chirurgien. Compte tenu d'un risque de malignité plus élevé, au moindre doute ou en cas de risque d'effraction tumorale, la laparotomie doit être privilégiée.

Comme pour les phéochromocytomes, la communication per-opératoire entre l'équipe chirurgicale et anesthésique est indispensable pour anticiper au mieux les variations hémodynamiques (cf paragraphe ci-dessus). De même, le curage ganglionnaire n'est pas systématique.

### 3. Paragangliomes thoraciques

Le dossier doit être discuté en centre expert avec des chirurgiens thoraciques et/ou des chirurgiens cardiaques en fonction de la localisation.

### 4. Gestion post-opératoire

En post-opératoire immédiat doivent être surveillées tout particulièrement la PA et la glycémie. Le traitement antihypertenseur pré-opératoire doit être adapté avant la sortie du patient, les alpha-bloquants doivent notamment être arrêtés. De même, le traitement antidiabétique doit être réévalué en post-opératoire immédiat, avec diminution voire arrêt compte-tenu du risque d'hypoglycémie.

## XI. CHIRURGIE DES PARAGANGLIOMES DE LA TÊTE ET DU COU

Les paragangliomes de la tête et du cou se développent dans 4 localisations : la bifurcation carotidienne, le paraganglion du vague (partie haute de la portion cervicale du nerf pneumogastrique), dans la caisse du tympan (nerf de Jacobson), et le golfe de la jugulaire dans le rocher (cf figure 1, chapitre I). Les signes cliniques présentés par le patient donneront des informations sur les structures nerveuses atteintes et donc sur la localisation du paragangliome (tableau 10).

**Les paragangliomes carotidiens** sont abordés par une cervicotomie, après avoir contrôlé les artères carotides primitives, interne et externe, mais aussi les nerfs X, XI et XII. Pour les tumeurs de classe Shamblin I et II (figure 4) (121), la dissection péri-adventitielle sculpte la tumeur au plus près en ménageant nerfs adjacents et vaisseaux. Dans les tumeurs de classe III, la résection de l'axe carotidien est souvent nécessaire, avec un risque de complications neurologiques et cérébro-vasculaires.

**Les paragangliomes vagues** sont également abordés par voie cervicale, si la tumeur n'envahit pas la base du crâne par le foramen jugulaire. Cependant même en cas de petite tumeur, **la préservation de la fonction vagale est improbable**. En cas de tumeur importante, l'extension de la lésion dans le foramen jugulaire peut imposer un abord combiné basi-crânien, avec un déficit du X obligatoire, et la possibilité d'autres déficits surajoutés (IX, XI, voire VII).

**Dans les paragangliomes du rocher**, il faut distinguer les formes précoces (classe A ou B de Fisch, tableau 11), correspondant souvent à des paragangliomes tympaniques, pour lesquels un abord classique oto-mastoïdien permet en général de contrôler la tumeur, avec un risque modéré de séquelles faciales ou auditives en préservant le tympan et les osselets. En revanche les formes évoluées (classes C pour carotide et/ou D pour dure-mère de Fisch), lorsqu'elles sont opérables, sont abordées par des voies mixtes cervico-auriculaires sacrifiant le plus souvent le tympan et les osselets, nécessitant parfois une transposition du nerf facial. Les extensions intracrâniennes imposent dans certains cas un temps neurochirurgical. Le risque de séquelles nerveuses est alors élevé, et l'interruption du sinus sigmoïde donc du retour veineux cérébral peut entraîner ses propres complications.

Compte tenu de la nécessité de préserver la qualité de vie du patient dans le cas de tumeurs non létales et des alternatives possibles à la chirurgie (surveillance, irradiation), certaines équipes réservent la chirurgie aux patients présentant une lésion à faible risque d'atteinte nerveuse chirurgicale iatrogène (paragangliomes carotidiens de classe I et II de Shamblin; paragangliomes tympaniques de classe A ou B de Fisch). A l'inverse, dans le cas des paragangliomes du vague évolutifs et des paragangliomes temporaux de classe C ou D de Fisch, une radiothérapie exclusive devra être discutée, notamment si l'examen retrouve un déficit neurologique débutant (VII ou X) signant l'envahissement nerveux : l'irradiation permet alors dans certains cas une récupération du déficit, quand la chirurgie expose sûrement à la paralysie définitive (121–123).

**Dans les cas rares de paragangliomes cervicaux sécrétants, un traitement chirurgical est le plus souvent recommandé.**

**Structures nerveuses à risque :**

**Paragangliomes jugulo-tympaniques :** VII, VIII, IX, X, XI, XII, chaîne sympathique cervicale

**Paragangliome vagal :** IX, X, XI, XII, chaîne sympathique cervicale

**Paragangliome carotidien :** IX, X, XI, XII, chaîne sympathique cervicale

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

*Tableau 10 : Signes cliniques en fonction des structures nerveuses atteintes*

<b>Type A</b>	Tumeurs ayant leur origine le long du <b>plexus tympanique</b> sur le promontoire, limitées à l'oreille moyenne.
<b>Type B</b>	Tumeurs ayant leur origine dans le <b>canal tympanique</b> , envahissant l'hypotympan et la mastoïde.
<b>Type C</b>	Tumeurs ayant leur origine dans le <b>dôme du golfe jugulaire</b> , envahissant l'os pétreux ainsi que la pyramide. On distingue quatre sous-groupes (C1-4), selon le degré d'érosion du canal carotidien entre le foramen carotidien et le sinus caverneux : <ul style="list-style-type: none"> <li>• C1 : invasion des berges osseuses du foramen jugulaire et du foramen carotidien</li> <li>• C2 : invasion de la portion verticale de la carotide intra-pétreuse jusqu'à son genou</li> <li>• C3 : invasion des portions verticales et horizontales de la carotide interne</li> <li>• C4 : invasion de toute la carotide interne intra-pétreuse, du trou déchiré, éventuellement du sinus caverneux</li> </ul>
<b>Type D</b>	Tumeurs avec <b>extension intracrânienne</b> (fosse postérieure), sous-divisées en fonction de la profondeur de l'envahissement : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Envahissement extra-dural : <ul style="list-style-type: none"> <li>- De1 : déplacement de la dure-mère inférieur à 2 cm</li> <li>- De2 : déplacement de la dure-mère supérieur à 2 cm</li> </ul> </li> <li>• Envahissement intra-dural : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Di1 : envahissement intradural inférieur à 2 cm</li> <li>- Di2 : envahissement intradural supérieur à 2 cm</li> <li>- Di3 : inopérable</li> </ul> </li> </ul>

*Tableau 11 : Classification des paragangliomes de l'os temporal selon Fisch*

Classification des paragangliomes carotidiens selon Shamblin (121,122) :

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

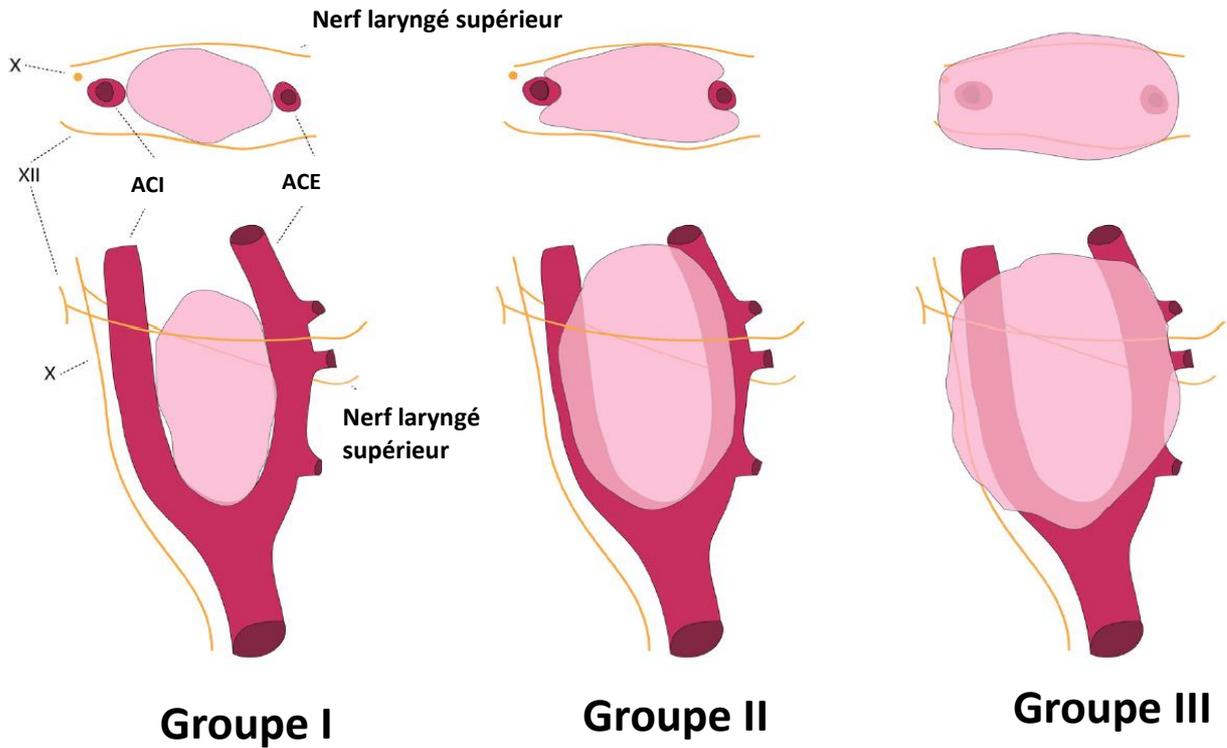


Figure 4 : Classification des paragangliomes carotidiens selon Shamblin

## XII. RADIOTHERAPIE

### 1. Radiothérapie externe

Les paragangliomes cervicaux peuvent être traités par exérèse chirurgicale ou radiothérapie externe sur un mode normofractionné ou hypofractionné (1 à 5 séances) à fortes doses en conditions stéréotaxiques. Une combinaison chirurgie/radiothérapie est possible dans un délai variable.

#### Les indications

**Les indications d'irradiation sont globalement représentées par les contre-indications à la chirurgie.** Celles-ci peuvent tenir aux caractéristiques anatomiques du paragangliome (uni ou plurifocal) et/ou à l'opérabilité du patient.

Les contre-indications chirurgicales liées à la tumeur sont :

- Tumeur inextirpable (topographie tumorale jugulaire, et/ou carotidienne localement avancée (Shamblin III) ;
- Tumeur extirpable mais associée à un risque prévisible de lésions et *a fortiori* de sacrifices d'un ou plusieurs nerfs mixtes et/ou la nécessité d'un geste vasculaire ;
- Présence prévisible d'un résidu tumoral macroscopique non réséqué à risque évolutif ;
- Résidu tumoral évolutif lors de la surveillance d'un paragangliome opéré ou progression significative d'un paragangliome surveillé ;
- Paragangliome cervical bilatéral.

Les contre-indications chirurgicales liées au patient sont :

- Opérabilité compromise par le grand âge et/ou des comorbidités rédhibitoires ;
- Refus de la chirurgie par le patient.

#### Les modalités d'irradiation

##### - *La radiothérapie externe normofractionnée*

Elle se déroule par séance quotidienne délivrant chacune 1,8 Grays (Gy) à 2 Gy pour une dose totale de 45 Gy à 50,4 Gy en 25 à 28 séances sur une durée de 5 à 6 semaines (124). L'irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité est la technique de référence Elle succède à la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et, auparavant, à la radiothérapie bidimensionnelle.

Le volume cible prévisionnel traité inclus le volume macroscopique identifié sur l'imagerie TDM dosimétrique recalé avec les images IRM, entouré d'une marge de 5 millimètres.

Les paragangliomes sont tous accessibles à cette modalité d'irradiation, quels que soient leur site (tympano-jugulaire, vagal ou carotidien), leur taille (notamment en cas de grande taille), leur unicité ou non (formes bifocales).

##### - *L'irradiation hypofractionnée à fortes doses en conditions stéréotaxiques*

Elle consiste à irradier la cible tumorale à forte dose en une séance (radio-chirurgie) ou plusieurs séances ( $\leq 5$ ) avec un très haut niveau de conformation et une précision infra-millimétrique. Le volume cible prévisionnel traité comporte dans ce cas le volume

macroscopique entouré d'une marge d'un à 3 millimètres. Les doses prescrites rapportées dans les études sont de 12 à 20 Gy, plus fréquemment de 14 Gy.

Ses indications se limitent aux paragangliomes localisés dans le foramen jugulaire et dont le diamètre ne dépasse pas 3 cm sans effet de masse sur le tronc cérébral.

Les appareils de radiothérapie dédiés à cette modalité d'irradiation regroupent le gammaknife (dédié à la radio-chirurgie), le cyberknife (dédié à l'irradiation en 1 à 5 séances) et les accélérateurs linéaires (Novalis Truebeam TX) dédiés à tous les fractionnements d'irradiation en conditions stéréotaxiques.

#### - La protonthérapie

Il s'agit d'une technique d'irradiation conformationnelle dont les propriétés ionisantes sont liées à un faisceau accéléré de protons alors que la radiothérapie standard repose sur des faisceaux de rayons X. Sa spécificité tient à la répartition de la dose délivrée dans la profondeur des tissus irradiés s'achevant sur une très faible distance après une certaine profondeur (pic de Bragg). Cette propriété lui apporte un avantage dosimétrique d'épargne des tissus sains autour de la cible tumorale irradiée. Les volumes contourés et les doses prescrites sont comparables à ceux de la radiothérapie standard (Equivalent radio-biologique de 50,4 Gy en fractionnement standard). Ces avantages théoriques pourraient être plus particulièrement bénéfiques aux patients porteurs d'un syndrome de prédisposition génétique à l'origine de tumeurs plurifocales, bilatérales synchrones ou métachrones les exposant au recours de plusieurs irradiations. Malgré ces avantages, son accès demeure limité en raison du petit nombre de centres dans lesquels cette technique est actuellement disponible.

#### Les critères d'efficacité et résultats radiologiques

**L'efficacité d'un traitement par radiothérapie externe se définit par l'arrêt de croissance de la cible tumorale.** Elle se distingue des critères de la chirurgie qui reposent sur la disparition de la tumeur réséquée. Le contrôle local se définit par une involution, une stabilisation ou une augmentation de taille de la cible irradiée à distance du traitement ne dépassant pas 3 millimètres.

L'efficacité locale est supérieure à 95% (proche de 100% à 5 ans) (125,126), indépendante de la localisation (jugulaire ou carotidienne), de la taille du paragangliome et de la technique d'irradiation (normofractionnée ou hypofractionnée à fortes doses (notamment par radio-chirurgie) pour les localisations jugulaires). Les résultats cliniques de la protonthérapie ne concernent à ce jour que peu de patients et avec un recul comparativement plus court que pour la radiothérapie aux photons X (127,128).

A ce jour, aucun essai prospectif randomisé n'a comparé ces modalités thérapeutiques entre elles, ou à la chirurgie, ou encore à la surveillance active.

#### La toxicité et les résultats fonctionnels

**Les effets secondaires aigus de la radiothérapie rapportés dans les séries sont modérés et réversibles.** Leurs manifestations sont liées au site irradié et directement liées à l'importance du volume irradié. L'irradiation des localisations cervicales est associée à un risque de mucite (buccale ou pharyngée) responsable d'une dysphagie douloureuse parfois compliquée d'une perte de poids provisoire, et également d'une épithélite et d'une alopecie localisée réversible en regard du volume cible. L'irradiation des localisations tympano-jugulaires peut se compliquer d'une hypoacousie parfois irréversible, ainsi que de troubles de l'équilibre transitoires. L'irradiation peut également accentuer transitoirement l'éventuelle atteinte

neurologique liée à l'effet de masse du paragangliome ciblée sur les nerfs mixtes (atteinte des nerfs V, VII, VIII, IX, X, XI, XII).

Les effets secondaires tardifs décrits comme rares et modérés sont : xérostomie, sclérose sous-cutanée pour les localisations carotidiennes, hypoacousie (129). Ces risques sont plus rarement rapportés avec les techniques d'irradiation récentes. Ainsi, les complications mandibulaires (ostéoradionécrose) ne sont plus rapportées et le risque de xérostomie est nettement plus faible avec l'avènement de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. Cependant, l'hypoacousie demeure une complication tardive possible dans le cas de paragangliome proche de l'oreille moyenne et interne par toxicité cochléaire directe et/ou par otite chronique.

Le risque de tumeur radio-induite (méningiome et cancer) est très rare (0,28%) mais imprévisible, et à prendre d'autant plus en compte que le patient est jeune et que la chirurgie représente une alternative acceptable.

L'efficacité clinique de la radiothérapie est définie par la stabilisation ou l'amélioration de la symptomatologie liée au paragangliome. Cette efficacité clinique (stabilisation ou amélioration) est comparable au contrôle local, rapportée dans plus de 95% des cas. En revanche, la fréquence et l'importance de l'amélioration des symptômes déficitaires neurologiques dans les suites d'un traitement par radiothérapie ne peuvent être aussi clairement précisées (0 à 60% pour les PGL tympano-jugulaires) (130).

## 2. Radiothérapie interne vectorisée

**La radiothérapie interne vectorisée** peut être discutée en cas de syndrome sécrétoire non contrôlé ou de maladie localement avancée non résécable. La <sup>131</sup>I-MIBG dite classique a l'AMM en France mais n'est actuellement plus remboursée. Une forme plus spécifique (MIBG high-specific-activity, <sup>131</sup>I-MIBG) a obtenu une autorisation de la FDA aux États-Unis mais n'a pas encore d'AMM en France. Les analogues de la somatostatine radio-marqués avec du <sup>177</sup>Lu ou de <sup>90</sup>Y (<sup>177</sup>Lu-DOTA-AS, <sup>90</sup>Y-DOTA-AS) ont été évalués chez plus de 200 patients avec des résultats prometteurs en termes de réponse anti-tumorale (stabilisation et réponse partielle dans plus de 80% des cas) et symptomatique (73,131). A ce jour, le <sup>177</sup>Lu-DOTATATE n'a pas d'AMM en France mais peut être utilisé hors AMM sur avis d'experts dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Dans tous les cas, c'est l'imagerie isotopique (TEP au <sup>68</sup>Ga-DOTATOC) qui détermine l'éligibilité pour ce type de traitement. Les traitements radio-métaboliques nécessitent une surveillance hématologique au long cours du fait d'un risque de syndrome myélodysplasique ou de leucémie aiguë myéloïde estimé entre 1,5 et 4% dans les séries de tumeurs neuroendocrines digestives. Les antagonistes des analogues de la somatostatine radio-marqués sont aussi en cours d'évaluation dans cette indication.

### XIII. ANATOMO-PATHOLOGIE

L'étude immuno-histochimique permet :

- De confirmer le diagnostic de tumeur neuroendocrine (chromogranine A +, INSM1+, synaptophysine) ;
- De mettre en évidence l'existence d'un réseau de cellules sus-tentaculaires (PS100+, Sox10+) dont la raréfaction est un critère d'agressivité tumorale (132,133) ;
- De faire le diagnostic différentiel avec une tumeur épithéliale neuroendocrine qui exprime les cytokératines alors que les paragangliomes ne les expriment pas ;
- Et de détecter une prédisposition génétique liée à une mutation constitutionnelle sur l'un des gènes de susceptibilité. Ainsi, une mutation sur l'un des gènes *SDHx* est révélée par une perte du marquage granuleux cytoplasmique (mitochondrial) avec l'anticorps anti-SDHB (134), alors qu'une mutation spécifiquement sur le gène *SDHA* sera établie par une double perte d'expression de *SDHA* et *SDHB* (135). Un marquage *SDHB* faible et diffus (non granulaire) peut être observé dans certains cas (notamment mutés sur *SDHD*) et doit être considéré comme négatif (136). Dans certains cas d'interprétation difficile, l'anticorps anti-*SDHD* peut être utilisé, avec un résultat en miroir de l'immunohistochimie *SDHB* (marquage positif dans les tumeurs mutées sur un gène *SDHx* et négatif chez les non *SDHx*) (137). Une mutation de *VHL* pourra être mise en évidence par la présence d'une ou plusieurs cellules avec un marquage membranaire de l'anhydrase carbonique IX (*CAIX*) (138), parfois associé à un marquage *SDHB* plus faible, à la présence de cellules claires, à une vascularisation de la capsule et/ou à la présence de vaisseaux intra-tumoraux à paroi propre. Enfin, une mutation de *FH* est associée à la perte d'expression de *FH* en immunohistochimie. Ces immuno-marquages d'interprétation parfois difficile, peuvent être réalisés dans les centres de relecture du réseau ENDOCAN.

Les paragangliomes cervicaux représentent 20% des paragangliomes. Ils sont le plus souvent dérivés des paraganglions parasymphatiques ; en conséquence, ils sont le plus souvent non sécrétants, et n'expriment pas ou peu la chromogranine A en immunohistochimie, ce qui peut être source de difficulté diagnostique. Ils présentent un risque de malignité bien moindre que celui des paragangliomes abdomino-pelviens (4 à 6% *versus* 2 à 50%), là encore le plus souvent en rapport avec une mutation de *SDHB*. Les paragangliomes tympaniques sont toujours bénins. Les paragangliomes cervicaux malins sont le plus souvent multifocaux, sécrétants, de localisation carotidienne et surviennent chez des patients plus jeunes. Aucun score multiparamétrique n'a été validé pour évaluer leur pronostic et la classification TNM ne leur est pas applicable. Leur morbidité est principalement liée à leur caractère localement invasif vis-à-vis des structures vasculaires ou nerveuses adjacentes.

**Selon l'OMS 2016, il n'existe pas de critères histologiques validés sur la lésion primitive pour le diagnostic de malignité des PPGL, qui ont donc tous un potentiel métastatique.**

**Un PPGL malin est défini par la présence de métastases dans un tissu non-chromaffine.** Certains scores pronostiques (le PASS incluant critères cytologiques et architecturaux, invasion capsulaire ou vasculaire, compte mitotique, nécrose et le GAPP incluant critères architecturaux, cellularité, nécrose, invasion capsulaire ou vasculaire, index de prolifération et type de

sécrétion de catécholamines) ont été proposés (132,133), mais aucun n'a fait l'objet d'un consensus. Néanmoins, une méta-analyse a montré que ces scores sont performants pour détecter les tumeurs à faible risque de métastases (PASS < 4 ou GAPP < 3 ont une valeur prédictive négative de 100%) (139).

**En pratique, les facteurs histo-pathologiques d'agressivité à rechercher sont :** l'invasion vasculaire ou capsulaire, la présence de nécrose, le nombre de mitoses et la qualité de l'exérèse. L'index de prolifération Ki67 est aussi un facteur pronostique qui doit être mentionné dans le compte-rendu, en rapportant le pourcentage de cellules tumorales dans les zones de « hot spot ». La présence d'une mutation sur le gène *SDHB* est le premier facteur de risque métastatique des PPGL. Ainsi la perte de SDHB en immunohistochimie est aussi un facteur pronostique, associé à un plus haut risque de métastases. Une approche combinant des paramètres histologiques, immunohistochimiques (Ki67, SDHB) et génétiques est actuellement souhaitable pour évaluer au mieux le potentiel de malignité de ces tumeurs.

Si possible, une cryopréservation d'échantillons tissulaires tumoraux à partir de la pièce opératoire doit être réalisée et conservée en bibliothèque.

## XIV. SUIVI

Après une intervention chirurgicale, certains patients ne sont pas complètement guéris, soit parce que l'exérèse n'est pas complète, soit parce qu'il y a un autre paragangliome ou parce que la maladie est métastatique.

En outre, certains patients ne sont pas opérés:

- Soit parce que le risque de morbidité ou de mortalité lié au traitement chirurgical est trop élevé ;
- Soit parce qu'ils ont un paragangliome non sécrétant et qu'une surveillance a été décidée.

De plus, même lorsque les patients sont en rémission après la chirurgie, il existe toujours un risque de récurrence : récurrence locale, récurrence métastatique ou nouvelle tumeur.

**Pour toutes ces raisons, quelle que soit la décision thérapeutique, un suivi à long terme après un diagnostic de PPGL est essentiel et ne doit pas être négligé.**

De plus, en cas d'atteinte syndromique ou pluri-pathologique, ou en cas de séquelles liées au PPGL ou à ses complications, une prise en charge médico-psycho-sociale peut être proposée.

### 1. Pour les patients ayant été opérés d'un PPGL fonctionnel

La première question est de savoir si le traitement chirurgical était complet ou non. Les recommandations actuelles proposent un dosage des MN/NMN 2 à 6 semaines après l'intervention (18,27,50). Compte-tenu de la sensibilité de la mesure des MN/NMN, si elles sont normales, il n'est pas nécessaire d'effectuer une imagerie anatomique. Toutefois, en cas d'élévation des MN/NMN en post-opératoire ou si les MN/NMN n'ont pas été évaluées avant l'opération, un examen d'imagerie doit être effectué 3 à 6 mois après l'opération. Dans de nombreux centres experts, même en cas de normalisation des MN/NMN en post-opératoire, une imagerie de référence est réalisée dans le même délai.

**Après cette première évaluation post-opératoire**, même si le patient est considéré exempt de tumeur, le patient doit être informé qu'il existe toujours un faible risque de dissémination métastatique et qu'un suivi à vie sera indispensable. Il doit également être informé des conséquences du test génétique (qui est le plus souvent en cours à ce moment de la prise en charge initiale) car le résultat peut induire une modification des modalités de suivi.

L'analyse de la littérature montre que le risque de récurrence est de 1 pour 100 personnes-années (20). Une cohorte rétrospective évalue la prévalence de la récurrence autour 2 pour 100 personnes-années. Il est donc recommandé de suivre tous les patients opérés d'un PPGL. Aucune des études n'a comparé les résultats du suivi avec des études hormonales ou d'imagerie, ou avec des intervalles de suivi différents. Les données montrent que **ce suivi devrait être effectué chez tous les patients au cours des dix premières années**. Après dix ans, il n'y a plus suffisamment de patients dans les études pour évaluer si un suivi serait utile ou non. Dans la majorité des centres, **un suivi à vie est mis en place pour tous les patients dans la mesure du possible.**

Il est communément admis que **chez les patients présentant initialement une élévation des MN/NMN, ce suivi devrait être annuel et basé sur un examen clinique avec mesure objective de la PA et une mesure des MN/NMN urinaires ou plasmatiques.**

## 2. Pour les patients ayant été opérés d'un PPGL non fonctionnel

L'analyse de la littérature n'identifie pas d'étude. L'évaluation des MN/NMN n'est pas une solution car la tumeur primaire n'était pas fonctionnelle. **Il est donc proposé de procéder à une imagerie tous les deux ans (50).** En l'absence de données sur la durée de ce suivi régulier en imagerie, il est usuel de l'espacer par la suite.

## 3. PPGL à potentiel de malignité incertain

Les formes malignes sont abordées dans le thésaurus. Pour les autres patients, le pronostic de malignité varie. Il est considéré que certains critères classent les patients en « pronostic de malignité important » :

- un statut *SDHB* muté (ou plus rarement *FH* ou *SLC25A11*) ;
- la persistance de la positivité des marqueurs hormonaux en post-opératoire (3 à 6 mois après la chirurgie) ;
- la localisation extra-surrénalienne, sauf lorsqu'il s'agit de PGL de la tête ou du cou ;
- une taille supérieure à 5 centimètres (mesurée lors de l'examen anatomopathologique).

Ces patients doivent avoir une surveillance plus soutenue qui sera décidée en RCP au cas par cas. Elle comporte classiquement des examens d'imagerie. Par exemple, une IRM à 5 ans est proposée pour les patients opérés d'un phéochromocytome de plus de 5 cm.

## 4. Pour les patients ayant un PPGL en place ou ayant des métastases à distance

Le suivi (clinique, biologique et d'imagerie) et le rythme de surveillance sont décidés par le médecin référent du patient, le plus souvent suite à une discussion en RCP. Il dépend en effet du taux de MN/NMN, de la localisation et de la taille de la tumeur...

La prise en charge des formes métastatiques est traitée dans le référentiel du centre expert national des cancers rares de la surrénale (ENDOCAN-COMETE) qui est en cours d'élaboration à ce sujet

## 5. Pour les patients ayant une forme syndromique

Un suivi spécifique doit être réalisé en centre expert. Celui-ci varie en fonction de la pathologie (140–142) et est détaillé dans le tableau 12. Cependant, quelle que soit la pathologie, il est usuel de faire ce suivi à vi

## Protocole National de Diagnostic et de Soins-Phéochromocytomes et Paragangliomes

Enfants					
Maladie	Gène	Âge du début de la surveillance (hors génétique)	Clinique	Biologie	Imagerie
VHL	VHL	5 ans	<u>Tous les ans</u> : symptômes et mesure de la PA	MN/NMN plasmatiques ou urinaires tous les ans	Fond d'œil tous les ans Echographie abdominale tous les ans Audiogramme tous les 2 ans (>11 ans) IRM cérébro-médullaire tous les 2 ans (>11ans) IRM des canaux auditifs, une fois à partir de 15 ans
Paragangliome héréditaire	SDHB	6-10 ans	<u>Tous les ans</u> : symptômes et mesure de la PA	MN/NMN plasmatiques ou urinaires tous les 2 ans	IRM thoraco-abdomino-pelvienne tous les 2 à 3 ans IRM cervicale tous les 2 à 3 ans
	SDHA, SDHC SDHD avec hérédité paternelle	10-15 ans	<u>Tous les ans</u> : symptômes et mesure de la PA	MN/NMN plasmatiques ou urinaires tous les 2 ans	IRM thoraco-abdomino-pelvienne tous les 2 à 3 ans IRM cervicale tous les 2 à 3 ans
NEM 2A	RET	<u>Mutation haut risque (codon 634)</u> Thyroidectomie totale avant l'âge de 5 ans	<u>Tous les ans</u> : symptômes et mesure de la PA à partir de l'âge de 11 ans	MN/NMN plasmatiques ou urinaires tous les ans, dès 11 ans  Calcémie, PTH, calcitonine*	+/- échographie cervicale*
		<u>Mutation à risque modéré</u> Discuter la thyroidectomie totale prophylactique au diagnostic OU surveillance thyroïdienne annuelle	<u>Tous les ans</u> : symptômes et mesure de la PA à partir de l'âge de 16 ans	MN/NMN plasmatiques ou urinaires tous les ans, dès 16 ans  Calcémie, PTH, calcitonine*	+/- échographie cervicale*
NEM 2B	RET	Dès le diagnostic génétique (première année) Thyroidectomie totale dans la première année	<u>Tous les ans</u> : symptômes et mesure de la PA à partir de l'âge de 11 ans	MN/NMN plasmatiques ou urinaires tous les ans, dès 11 ans  Calcémie, PTH, calcitonine*	+/- échographie cervicale*
NF1	NF1	Age moyen d'apparition des premiers signes : Dans les 4 premières années de vie Diagnostic confirmé dès 8 ans chez 97% des patients	Surveillance tous les ans en centre expert si phénotype à risque Médecin traitant, dermatologue ou pédiatre de ville ou hospitalier, ou tout autre spécialiste en charge tous les ans si absence de phénotype à risque (et dans ce cas tous les 2 à 3 ans en centre expert) Mesure de la PA annuelle	Pas d'examen systématique	Pas d'examen systématique

\*surveillance biologique et radiologique en centre expert

Adultes				
Maladie	Gène	Clinique	Biologie	Imagerie

Protocole National de Diagnostic et de Soins-Phéochromocytomes et Paragangliomes

VHL	VHL	<u>Tous les ans</u> : symptômes et mesure de la PA	MN/NMN plasmatiques ou urinaires ou plasmatiques tous les ans	Fond d'œil tous les ans Echographie abdominale tous les 2 ans IRM abdominale tous les 2 ans (en alternance avec l'échographie) IRM cérébro-médullaire tous les 2 ans
Paragangliome héréditaire	SDHB	<u>Tous les ans</u> : symptômes et mesure de la PA	MN/NMN plasmatiques ou urinaires tous les ans	IRM cervicale lors du premier bilan IRM abdomino-pelvienne lors du premier bilan Imagerie fonctionnelle lors du premier bilan PUIS IRM cervicale tous les 2 à 3 ans IRM thoraco-abdomino-pelvienne tous les 2 à 3 ans
	SDHA, SDHC SDHD avec hérédité paternelle			
NEM 2	RET	<u>Tous les ans</u> : symptômes et mesure de la PA	MN/NMN plasmatiques ou urinaires tous les ans  Calcémie, PTH, calcitonine*	+/- échographie cervicale*
NF1	NF1	Surveillance tous les ans en centre expert si phénotype à risque Médecin traitant, dermatologue de ville ou hospitalier, ou tout autre spécialiste en charge tous les ans si absence de phénotype à risque (et dans ce cas tous les 2 à 3 ans en centre expert)  Mesure de la PA annuelle (MAPA)	Pas d'examen systématique	Pas d'examen systématique

\*surveillance biologique et radiologique en centre expert

Tableau 12 : Protocole de suivi des patients ayant une forme syndromique de PPGL

## 6. Recours aux associations de patients

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients impliqués dans ces pathologies : VHL France et Association Surrénales.

Ces associations, en rassemblant les parents et les malades atteints de PPGL, contribuent à une meilleure connaissance et donc une meilleure prise en charge globale de la maladie.

Elles les accompagnent lors de l'annonce du diagnostic et portent la voix des malades auprès de pouvoirs publics, notamment pour la mise à disposition des traitements vitaux.

Elles favorisent la coopération entre les patients et les soignants et contribuent à la communication sur les PNDS.

La communication auprès des malades sur l'existence des centres de référence et de compétences et sur l'intérêt de participer aux ateliers d'éducation thérapeutique fait également partie de leurs missions.

Enfin, elles sensibilisent les familles à l'importance de la continuité du suivi annuel dans un centre expert en participant avec les pédiatres et les endocrinologues aux groupes de travail de la filière Firendo ([www.firendo.fr](http://www.firendo.fr)).

## XV. PARAGANGLIOME ET GROSSESSE (143–145)

Il s'agit d'une situation rare avec des spécificités à connaître et nécessitant une prise en charge en centre de référence. Les complications materno-fœtales sont possibles et doivent être connues et prises en charge précocement. Un diagnostic précoce de PPGL durant la grossesse et une prise en charge spécialisée permettent en effet de limiter le risque de complications.

### 1. Généralités

**La survenue d'un PPGL durant une grossesse est un évènement très rare**, estimé à 1 sur 15 000 à 54 000 grossesses. Lorsqu'un PPGL est diagnostiqué durant une grossesse, il s'agit d'un phéochromocytome dans la grande majorité des cas (70%).

L'hypersécrétion de catécholamines est présente chez 95% des patientes, avec des MN/NMN qui sont supérieures à 10 fois la normale dans la moitié des cas.

Le tableau clinique est similaire à celui décrit en dehors de la grossesse et **les symptômes classiques évocateurs d'hypersécrétion sont quasi systématiquement rapportés** : HTA (93%), palpitations (57%), céphalées (50%) et sueurs (40%). Classiquement, l'intensité et la fréquence des symptômes augmentent avec l'avancée de la grossesse. Ils sont en effet favorisés par l'augmentation du volume utérin, les mouvements actifs fœtaux, les contractions utérines, la palpation abdominale etc. Toutefois, le diagnostic peut être plus difficile à évoquer en raison de symptômes propres à la grossesse qui peuvent présenter des similarités. De plus, l'HTA gravidique et la prééclampsie sont des complications fréquentes de la grossesse (3-5%) et peuvent mener à un retard voire à une absence de diagnostic.

- Certains critères peuvent orienter vers une HTA en lien avec un PPGL : HTA volontiers paroxystique, associée à une hypotension orthostatique, survenant dès le début de la grossesse. Les sueurs et la tachycardie sont également de bons signes d'orientation.
- D'autres sont plus évocateurs d'HTA gravidique : apparition de l'HTA après 20 semaines d'aménorrhée (SA), association possible à une protéinurie, à des œdèmes des chevilles et/ou à un HELLP syndrome. Toutefois, la présence d'une protéinurie ne permet pas d'exclure le diagnostic d'HTA secondaire à un PPGL sécrétant.

### 2. Diagnostic

Chez les patientes enceintes ayant un PPGL, **le diagnostic est fait dans environ la moitié des cas durant la grossesse**, avec une médiane à 24 semaines de grossesse (SG) (entre 2 et 38 SG). Dans 30% des cas, le diagnostic est fait dans l'année suivant l'accouchement, avec une médiane à 6 semaines. Dans 15% des cas, le diagnostic était connu avant la grossesse (patiente ayant une forme métastatique non opérable ou une grossesse débutée avant la prise en charge chirurgicale).

Durant la grossesse, le diagnostic de PPGL repose également sur **le dosage des MN/NMN plasmatiques ou urinaires**. Il n'existe pas de valeur de référence spécifique, le métabolisme des catécholamines n'étant pas influencé par la grossesse.

En cas de MN/NMN élevées, une imagerie sera nécessaire afin de localiser la tumeur. Le choix de l'examen se fait en fonction du terme de la grossesse, de l'urgence de la situation clinique et de la balance bénéfices/risques. **Seule l'échographie ne présente aucune contre-indication**

**pendant la grossesse.** La taille moyenne de la lésion au diagnostic étant d'environ 5 cm, elle peut suffire à établir le diagnostic, en particulier en cas de phéochromocytome ou de paragangliome abdominal. Toutefois, cet examen reste opérateur-dépendant avec un risque de faux négatifs.

*Au premier et deuxième trimestre*, il est conseillé de réaliser en première intention une échographie abdominale. Si aucune lésion n'est visualisée et/ou si la situation clinique le justifie, une imagerie en coupes pourra être réalisée après discussion multidisciplinaire (radiologue, médecin, gynécologue-obstétricien, pédiatre) et avec la patiente. Les 2 examens envisageables sont :

- L'IRM, impérativement sans injection de Gadolinium, avec un aimant au maximum de 3 Tesla. Il est recommandé de limiter le nombre de séquences et la zone d'exposition, en commençant par une IRM des surrénales et, en cas de négativité, étendre la zone de recherche.
- La TDM thoraco-abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste iodé, en optimisant la dose et en limitant l'irradiation.

*Au troisième trimestre*, la même stratégie sera adoptée mais une imagerie en coupes est plus facilement réalisable. En cas d'injection de produit de contraste iodé, le pédiatre devra être prévenu en raison du risque de dysthyroïdie néonatale.

**L'imagerie nucléaire est contre-indiquée pendant toute la durée de la grossesse.**

### 3. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge d'un PPGL chez une patiente enceinte doit se faire en centre expert et en maternité de niveau III.

**Un traitement médical par alpha-bloquant, selon les mêmes modalités, est recommandé** car il permet de diminuer de manière significative le risque de complications materno-fœtales. Il n'y a pas de foetotoxicité décrite mais il existe un passage placentaire faible (10 à 20%). On considère que la balance bénéfique/risque est en faveur de son utilisation chez une patiente enceinte ayant un PPGL sécrétant. Une réhydratation est également conseillée. Si l'HTA n'est pas suffisamment contrôlée, d'autres traitements compatibles avec la grossesse peuvent être ajoutés (alpha-méthyl-dopa, nicardipine). L'objectif de PA en mesures cliniques est une PAS entre 130-140 mmHg et une PAD entre 80-90 mmHg. L'alpha-méthyl-paratyrosine est contre-indiqué durant la grossesse.

Une prise en charge chirurgicale durant la grossesse ne semble pas associée à une diminution du risque de complications. Dans les études, **l'exérèse chirurgicale a lieu dans la majorité des cas (70%) dans les 2 mois suivants l'accouchement.** Ces chiffres s'expliquent probablement par un diagnostic tardif (3<sup>ème</sup> trimestre) voire en post-partum devant une HTA gravidique qui persiste ou s'aggrave.

Environ 20% des patientes sont opérées durant la grossesse. L'indication est posée au cas par cas, en fonction du terme, de la localisation de la tumeur et du degré d'hypersécrétion. **La chirurgie a alors lieu préférentiellement au cours du deuxième trimestre, idéalement avant 24**

**SG, après préparation médicamenteuse par alpha-bloquants** et par une équipe anesthésique et chirurgicale expérimentée. Ainsi, en cas de diagnostic précoce de PPGL (1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> trimestre), il est usuel d'opérer durant la grossesse et de ne pas décaler la chirurgie dans le post-partum.

Au troisième trimestre, les conditions anatomiques sont moins favorables à l'exérèse tumorale. La chirurgie d'exérèse peut alors être programmée soit durant la césarienne soit dans le post-partum. Les principaux avantages d'une exérèse dans le post-partum sont la possibilité d'obtenir un bilan d'imagerie exhaustif (conventionnelle et de médecine nucléaire) et d'attendre une rétraction utérine afin de favoriser la coelioscopie.

#### 4. Accouchement

L'accouchement a lieu à terme dans 75% des cas, il y a donc **une prématurité dans 25% des cas** (entre 20 et 35 SG). **Par prudence, lorsque le diagnostic de PPGL est fait durant la grossesse, une césarienne est réalisée dans 85% des cas si la patiente présente des signes d'hypersécrétion ou que l'hypersécrétion est importante.** Néanmoins, l'accouchement par voie basse reste possible chez les patientes bien contrôlées par le traitement médical. Le choix est laissé à l'appréciation de l'équipe médicale, en accord avec la patiente.

#### 5. Complications materno-fœtales

Elles sont observées dans environ **15% des grossesses et sont toutes secondaires à l'hypersécrétion de catécholamines.**

Les catécholamines passent très peu la barrière placentaire. Toutefois, en cas de décharge brutale avec des taux élevés chez la mère, il existe un risque de vasoconstriction placentaire intermittente pouvant être responsable d'une hypoxie fœtale, avec un risque de retard de croissance et de mortalité.

Les facteurs de risques de complications materno-fœtales sont :

- **Diagnostic de PPGL méconnu durant la grossesse et fait après l'accouchement. Il s'agit du principal facteur de risque de morbi-mortalité materno-fœtale ;**
- **PPGL abdomino-pelviens ;**
- **Hypersécrétion importante, avec des MN/NMN > 10 N ;**
- **Forme non génétiquement déterminée de PPGL ;**
- **Absence de traitement par alpha-bloquants** (pour les patientes ayant un diagnostic de PPGL fait avant ou au cours de la grossesse).

**Des complications maternelles sévères sont possibles** chez des patientes ayant un PPGL fonctionnel. Les principales rapportées sont l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque aiguë/œdème pulmonaire, l'accident vasculaire cérébral, la poussée hypertensive, l'hypotension post-opératoire, l'arrêt cardiaque et la constipation sévère. Les risques de complication sévère et de décès diminuent de manière significative lorsque le PPGL est diagnostiqué avant l'accouchement :

- Taux de complication de 6% en moyenne, s'élevant jusqu'à 20% si le diagnostic de PPGL est méconnu.

- Taux de décès de 0,5 à 1% si le diagnostic est fait avant l'accouchement et jusqu'à 30% si le diagnostic est méconnu.

**Le risque de fausse couche et de mort foetale in utero se situe autour de 5%** (médiane à 18 SG). Ce risque s'élève à 13% si le diagnostic de PPGL est méconnu. Il existe également un risque de **mortalité néonatale, en particulier en cas de prématurité.**

**La présence d'un PPGL en place est une contre-indication temporaire à la grossesse.** Toutefois, des patientes ont mené une grossesse avec un diagnostic de PPGL préexistant. Ces cas rares concernent principalement des patientes ayant une forme métastatique ou des PGL notamment tête et cou non sécrétants et ayant eu l'accord du centre expert.

Chez les patientes ayant une forme génétiquement déterminée, il est conseillé de réaliser un bilan de contrôle clinico-bio-radiologique avant de débuter une grossesse.

L'allaitement est autorisé chez les patientes ayant un PPGL en place non sécrétant.

## XVI. PARAGANGLIOME ET ENFANTS

### 1. Épidémiologie

Parmi tous les cas de PPGL, 10 à 20% des tumeurs sont détectées avant l'âge de 18 ans, avec une incidence de 0,2 à 0,5 cas par million dans cette tranche d'âge (146,147). **En pédiatrie, les PPGL s'inscrivent le plus souvent dans un syndrome de prédisposition familiale.** Selon les séries, 50 à 80% des cas sont associés à une mutation sur un des gènes de prédisposition connus, ces résultats dépendent de la taille de la série et du type de test génétique effectué. Dans une étude européenne portant sur 177 enfants, une mutation constitutionnelle a été identifiée chez 56% des patients présentant un PPGL avant l'âge de 18 ans et chez 70% des enfants lorsque la maladie s'était révélée avant l'âge de dix ans (148). Dans la série française (77 enfants avec un PPGL dont 68 ayant eu un test génétique), ce chiffre est évalué à 77% (149). **La maladie de VHL est la première cause de phéochromocytome chez l'enfant** (146) et 10 à 20% des enfants avec un syndrome de VHL présentent un PPGL (42).

L'âge de survenue du PPGL peut-être précoce (avant 10 ans) notamment lorsque la tumeur est liée à une mutation sur le gène *VHL* ou sur le gène *SDHB*. Néanmoins, sur 605 cas rapportés, **l'âge moyen de diagnostic des PPGL en pédiatrie est de 13 ans** (149). Le taux de dissémination métastatique est variable selon les séries (entre 10 et 47%) et, dans ces cas, le gène le plus fréquemment muté est *SDHB* (99,103,104,149). Dans la série française, 92% des enfants ayant eu une nouvelle localisation durant leur suivi sont porteurs d'une mutation (149). Ainsi, **un test génétique est indiqué chez tous les enfants avec PPGL.**

### 2. Spécificités cliniques des PPGL de l'enfant

**Chez l'enfant et l'adolescent, l'HTA essentielle est rare et doit être un diagnostic d'élimination.** Un bilan exhaustif à la recherche d'une cause secondaire, incluant un dosage de MN/NMN, est donc indiqué chez tous les enfants hypertendus. Les symptômes révélateurs de PPGL chez l'enfant peuvent être liés à l'hypersécrétion de catécholamines et/ou à un effet de masse (150).

**L'HTA de l'enfant est en rapport avec un PPGL dans 0,5 à 2% des cas** (37). Cette HTA est retrouvée dans 60 à 90% des cas de PPGL pédiatriques. Elle est associée à des céphalées dans presque 70% des cas. De même on retient la présence de palpitations, sueurs, pâleur et nausées dans la moitié des cas environ (37,151). Des symptômes plus atypiques ont été décrits chez l'enfant tels une perte de poids, une cassure de la courbe staturale, des troubles visuels (148,150) et un trouble de type déficit de l'attention / hyperactivité (152).

En raison de leur grande détermination génétique, les PPGL de l'enfant sont souvent multifocaux, bilatéraux, récidivants. La présence de métastases au diagnostic est possible (149).

### 3. Diagnostic

**A l'instar des cas de l'adulte, le diagnostic de PPGL repose sur la mesure des MN/NMN et sur un bilan d'imagerie.**

Le dosage plasmatique et/ou urinaire des MN/NMN se réalise chez l'enfant selon les mêmes modalités que chez l'adulte. **Le choix entre dosage des MN/NMN urinaires ou plasmatiques se fait après concertation avec l'enfant et la famille** (contraintes du recueil urinaire sur 24h versus douleur liée au prélèvement sanguin). Les sensibilité et spécificité des dosages des MN/NMN plasmatiques et urinaires sont les mêmes que chez l'adulte et dépassent 95%. Les résultats doivent être interprétés en fonction de l'âge (153).

Chez l'enfant, la recherche de PPGL par échographie manque de sensibilité et de spécificité. **Les performances de la TDM et de l'IRM sont meilleures** avec une sensibilité de 90-100% et une spécificité de 80%. **L'IRM possède l'avantage de ne pas exposer les enfants à une irradiation, faisant d'elle l'examen d'imagerie de référence en population pédiatrique** (150). Une TEP-TDM réalisée en centre spécialisé permettra de confirmer le diagnostic et de réaliser le bilan d'extension. Le choix de l'examen de médecine nucléaire se fait selon les mêmes critères que chez l'adulte.

Les modalités de surveillance des patients porteurs de mutation mais indemnes de lésion sont précisées dans le tableau 12.

### 4. Prise en charge

La prise en charge des enfants et adolescents ayant un PPGL doit être spécialisée et multidisciplinaire, menée au sein d'un centre de référence. **Le dépistage génétique du patient doit être systématique et est d'autant plus essentiel que la prévalence des formes familiales est plus élevée en population pédiatrique.**

De même, la recherche des différentes atteintes d'organe associée aux formes syndromiques sera systématique (fond d'œil, examen cutané, dosage de la calcémie et de la calcitonine).

**Le traitement de référence est l'exérèse chirurgicale complète de la tumeur.** Celle-ci est associée à une prise en charge médicale pré-opératoire similaire à celle de l'adulte, en adaptant les doses de traitement au poids et à l'âge de l'enfant.

Une stratégie d'épargne cortico-surrénalienne en cas de phéochromocytome bilatéral tend à se généraliser et peut donc se discuter au cas par cas, en particulier dans les formes familiales (154,155).

Comme dans toute maladie chronique, la transition pédiatrie/service adulte est une période charnière. Des RCP et des consultations spécialisées de transition sont habituellement organisées dans les centres de référence et de compétence.

## 5. Evolution et pronostic

L'évolution est le plus souvent favorable. Toutefois, il existe un risque de récurrence, ce d'autant plus qu'il s'agit dans la majorité des cas d'une forme familiale de PPGL. **Ainsi, un suivi strict et à vie est essentiel chez tous les enfants atteints de PPGL** et notamment en cas de forme génétiquement déterminée. Le suivi comporte une surveillance clinique (PA, signes cliniques évocateurs ...), biologique (MN/NMN urinaires ou plasmatiques en fonction du choix de l'enfant et de ses parents, du capital veineux et du remboursement de l'examen) à 1 mois, 6 mois puis annuellement avec une surveillance morphologique par IRM tous les 1-3 ans en fonction du statut génétique.

## ANNEXE 1 : Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Professeur Laurence AMAR, responsable du centre de référence des maladies rares des surrénales (site constitutif), unité d'hypertension artérielle, CHU Hôpital européen Georges Pompidou (HEGP), Paris.

Ont participé à l'élaboration de ce PNDS :

### Groupe multidisciplinaire de rédaction

- Professeur Anne BARLIER, laboratoire de biologie moléculaire, CHU de Marseille
- Docteur Stéphanie BARON, service de physiologie-explorations fonctionnelles, CHU HEGP, Paris
- Docteur Marie BASTIN, interne d'endocrinologie, Paris
- Professeur Frédéric CASTINETTI, service d'endocrinologie, CHU de Marseille
- Professeur Olivier CHABRE, service d'endocrinologie, CHU de Grenoble
- Docteur Laurence CHARDON, service de biochimie, CHU de Lyon
- Professeur Bernard CHOLLEY, service d'anesthésie-réanimation, CHU HEGP, Paris
- Docteur Erika CORNU, unité d'hypertension artérielle, CHU HEGP, Paris
- Docteur Delphine DRUI, service d'endocrinologie, CHU de Nantes
- Docteur Judith FAVIER, unité INSERM U970, CHU HEGP, Paris
- Docteur Arnaud FRIGGERI, service d'anesthésie, CHU de Lyon
- Professeur Sébastien GAUJOUX, service de chirurgie viscérale et digestive, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
- Professeur Olivia GILLION-BOYER, service de néphrologie pédiatrique, CHU Necker-enfants malades, Paris
- Professeur Anne-Paule GIMENEZ-ROQUEPLO, service de génétique, CHU HEGP, Paris
- Docteur Christine GRATALOUP, service de radiologie conventionnelle, CHU HEGP, Paris
- Docteur Magali HAISSAGUERRE, service d'endocrinologie, CHU de Bordeaux
- Professeur Philippe HERMAN, service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, CHU Lariboisière, Paris
- Professeur Charlotte LUSSEY, service de médecine nucléaire, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
- Docteur Tchao MEATCHI, service d'anatomopathologie, CHU HEGP, Paris
- Docteur David TAIEB, service de médecine nucléaire, CHU de Marseille
- Docteur François THILLAYS, service de radiothérapie, Institut de cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain

**Groupe multidisciplinaire de relecture**

- Professeur Jérôme BERTHERAT, service d'endocrinologie, CHU Cochin, Coordonnateur du centre de référence en maladies rares des surrénales, Paris
- Professeur Françoise BORSON-CHAZOT, service d'endocrinologie, CHU de Lyon
- Docteur Alexandre BUFFET, service de génétique, CHU HEGP, Paris
- Professeur Jean-Claude CAREL service d'endocrinologie pédiatrique, CHU Robert-Debré, Paris
- Madame Claudine COLIN, représentante de l'association surrénales
- Professeur Sophie CHRISTIN-MAITRE, service d'endocrinologie, CHU Saint-Antoine, Paris
- Professeur Anthony DOHAN, service de radiologie, CHU Cochin, Paris
- Madame Jeanine FINET, vice-présidente de l'association VHL France
- Docteur Carole GUERIN, service de chirurgie générale et endocrinienne, CHU de Marseille
- Docteur Laurence GUIGNAT, service d'endocrinologie, CHU Cochin, Paris
- Professeur Véronique KERLAN, service d'endocrinologie, CHU de Brest
- Docteur Sandrine LABOUREAU, service d'endocrinologie, CHU d'Angers
- Professeur Camille LE RAY, service de gynécologie-obstétrique, CHU Cochin-Port Royal, Paris
- Docteur Emmanuelle LECORNET-SOKOL, endocrinologue libérale, Paris
- Professeur Hervé LEFEBVRE, service d'endocrinologie, CHU de Rouen
- Docteur Rossella LIBE, service d'endocrinologie, CHU Cochin, Paris
- Docteur Gilles MANCEAU, service de chirurgie viscérale et digestive, CHU HEGP, Paris
- Docteur Jihane NABZAR, médecin généraliste, Medicina Rockefeller, Lyon
- Docteur Jérôme NEVOUX, service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, CHU Kremlin-Bicêtre, Paris
- Professeur Michel POLAK, service d'endocrinologie pédiatrique, CHU Necker-enfants malades, Paris
- Professeur Marie-Laure RAFFIN-SANSON, service d'endocrinologie, CHU Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt
- Professeur Yves REZNIK, service d'endocrinologie, CHU de Caen
- Professeur Christophe TRESALLET, service de chirurgie digestive et endocrinienne, CHU Avicenne, Bobigny
- Docteur Mélodie VANOPBROCKE, médecin généraliste, Montrouge
- Professeur Marie-Christine VANTYGHEM, service d'endocrinologie, diabétologie, métabolisme et nutrition, CHRU de Lille
- Docteur Delphine VEZZOSI, service d'endocrinologie, CHU de Toulouse

## ANNEXE 2 : Listes des centres de référence et de compétence en maladies rares des surrénales\*

### CENTRES DE REFERENCE :

	Etablissement d'hébergement	Téléphone	Adresse	Médecins Référents	Mail des référents
<b>Site coordinateur</b>	APHP - Hôpital Cochin - Service d'Endocrinologie	01 58 41 18 83	27 rue de Faubourg Saint Jacques Paris 75014	BERTHERAT Jérôme	jerome.bertherat@aphp.fr
<b>Site constitutif</b>	APHP - Hôpital Européen Georges Pompidou - Unité d'hypertension artérielle	01 56 09 37 71	20 rue Leblanc Paris 75015	AMAR Laurence	laurence.amar@aphp.fr

### CENTRES DE COMPETENCE :

	Etablissement d'hébergement	Téléphone	Adresse	Médecins Référents	Mail des référents
<b>Amiens</b>	CHU Amiens Picardie - Médecine Pédiatrique & Médecine de l'Adolescent - Pôle femmes, couples, enfants	03 22 08 76 77	Place Victor Pauchet Amiens 80800	BRAUN Karine	braun.karine@chu-amiens.fr
<b>Angers</b>	CHU Angers - Service d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition	02 41 35 79 30	4 rue Larrey Angers cedex 9 49933	RODIEN Patrice	parodien@chu-angers.fr
<b>Besançon</b>	CHU Besançon - Hôpital Jean Minjot	03 81 66 85 89	Boulevard A.Fleming Besançon 25000	MIGNOT Brigitte	bmignot@chu-besancon.fr
<b>Bordeaux</b>	CHU Bordeaux - Hôpital Haut Leveque - Unité d'endocrinologie Adulte, Bâtiment USN	05 57 65 64 33 05 57 65 62 35	Avenue Magellan Pessac 33604	TABARIN Antoine	antoine.tabarin@chu-bordeaux.fr
<b>Brest</b>	CHU Brest - Hôpital de La Cavale Blanche - Service d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	02 98 34 71 19	Boulevard Tanguy Prigent Brest cedex 29610	KERLAN Véronique	veronique.kerlan@chu-brest.fr
<b>Caen</b>	CHU Caen - Service d'adulte - Service d'endocrinologie et maladies métaboliques	02 31 06 45 75	Avenue Côte de Nacre Caen 14034	REZNIK Yves	reznik-y@chu-caen.fr
<b>Clermont-Ferrand</b>	CHU Clermont-Ferrand - Hôpital Gabriel Montpied - Endocrinologie diabétologie, maladies métaboliques	04 73 75 15 29	58 rue Montalembert Clermont-Ferrand cedex 03 63003	TAUVERON Igor	itauveron@chu-clermontferrand.fr
<b>La Réunion</b>	CHU de Réunion - Site Sud	02 62 35 83 06	97 Avenue du Président Mitterrand Saint-Pierre 97410	HOUDON-NGUYEN Laure	laure.houdon@chu-reunion.fr
<b>Lille</b>	CHRU Lille – Hôpital Claude Huriez	03 20 44 45 15	2 avenue Oscar Lambret Lille cedex 59000	VANTYGHEM Marie-Christine	mc-vantyghe@chru-lille.fr
<b>Grenoble</b>	CHU Grenoble - Site Nord - Pavillon les Écrins - Service d'Endocrinologie	04 76 76 51 65	Boulevard de la Chantourne La Tronche 38700	CHABRE Olivier	olivierchabre@chu-grenoble.fr
<b>Limoges</b>	CHU Limoges - Hôpital Dupuytren 2 - Service d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques	05 55 05 68 51	16 rue Bernard Descottes Limoges cedex 87042	TEISSIER Marie-Pierre	marie-pierre.teissier@chu-limoges.fr

**Protocole National de Diagnostic et de Soins-Phéochromocytomes et Paragangliomes**

<b>Lyon</b>	Hospices Civils de Lyon - GH Est - Hôpital Louis Pradel - Fédération d'Endocrinologie Lyon-Est	04 72 68 49 00	28 avenue du Doyen Lépine Bron cedex 69677	BORSON-CHAZOT Françoise	francoise.borson-chazot@chu-lyon.fr
<b>Marseille</b>	AP-HM - Hôpital de la Conception - Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques Adulte	04 91 38 34 79 04 91 38 33 75 04 91 38 29 35	147 Boulevard Baille Marseille cedex 5 13385	BRUE Thierry	thierry.brue@ap-hm.fr
<b>Montpellier</b>	CHU Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve	04 91 38 34 79 04 91 38 33 75 04 91 38 29 35	371 Avenue du Doyen Gaston Giraud Montpellier cedex 5 34295	RAINGEARD Isabelle	i-raingear@chu-montpellier.fr
<b>Nancy</b>	CHU Nancy - Hôpital Brabois	03 83 15 47 48 03 83 15 34 39	Rue du Morvan Vandœuvre-lès-Nancy 54511	FEIGERLOVA Eva	e.feigerlova@chru-nancy.fr
<b>Nantes</b>	CHU Nantes - Hôpital Mère et Enfant - Clinique médicale pédiatrique - Centre d'endocrinologie pédiatrique	02 40 08 34 80	7 quai Moncouso Nantes cedex 1 44093	BARON Sabine	sabine.baron@chu-nantes.fr
<b>Nice</b>	CHU Nice - Hôpital L'Archet 2 - Département d'Endocrinologie-Diabétologie & Reproduction	04 92 03 96 41	151 Route Saint Antoine de Ginestière Nice 06200	CHEVALIER Nicolas	chevalier.n@chu-nice.fr
<b>Paris - Ambroise-Paré</b>	APHP - Hôpital Ambroise-Paré - Service d'Endocrinologie Diabétologie Nutrition	01 49 09 54 95	9 avenue Charles-de-Gaulle Boulogne-Billancourt 92104	RAFFIN-SANSON Marie-Laure	marie-laure.raffin-sanson@aphp.fr
<b>Paris - Bicêtre</b>	APHP - Hôpital de Bicêtre	01 45 21 78 52	78 rue du Général Leclerc Kremlin Bicêtre cedex 94270	BOUVATTIER Claire	claire.bouvattier@aphp.fr
<b>Paris - Necker Enfants Malades</b>	APHP - Hôpital Necker Enfants Malades - Service d'endocrinologie, diabétologie et gynécologie pédiatriques	01 44 49 57 43 / 57 44 / 57 45 01 44 49 48 01 / 48 02	149 rue de Sèvres Paris cedex 15 75743	POLAK Michel	michel.polak@aphp.fr
<b>Paris - Saint Antoine</b>	APHP - Hôpital Saint-Antoine - Service d'endocrinologie	01 49 28 24 07	184 rue du Faubourg St Antoine Paris cedex 12 75571	CHRISTIN-MAITRE Sophie	sophie.christin-maitre@aphp.fr
<b>Paris - Pitié Salpêtrière</b>	APHP - Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière Charles Foix	01 42 16 02 12	47-83 Boulevard de l'Hôpital Paris cedex 13 75651	TOURAINÉ Philippe	philippe.touraine@aphp.fr
<b>Paris - Robert-Debré</b>	APHP - Hôpital Robert-Debré - Service d'endocrinologie et diabétologie pédiatriques	01 40 03 23 54	48 boulevard Sérurier Paris cedex 19 75935	LÉGER Juliane	juliane.leger@aphp.fr
<b>Poitiers</b>	CHU Poitiers	05 49 44 40 34	2 Rue de la Milétrie Poitiers 86021	MIOT Aurélie	aurelie.miot@chu-poitiers.fr
<b>Reims</b>	CHU Reims	03 26 78 77 19	Rue du Général Koenig Reims cedex 51092	DELEMER Brigitte	bdelemer@chu-reims.fr
<b>Rennes</b>	CHU Rennes - Hôpital Sud - Endocrinologie Pédiatrique	02 99 26 71 34	16 Bd de Bulgarie BP 90347 Rennes cedex 2 35033	NIVOT-ADAMIAK Sylvie	sylvie.nivot-adamiak@chu-rennes.fr
<b>Rouen</b>	CHU Rouen - Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques	02 32 88 90 82	147 avenue du Maréchal Juin Bois-Guillaume 76230	LEFEBVRE Hervé	herve.lefebvre@chu-rouen.fr
<b>Saint Etienne</b>	CHU Saint Etienne - Service d'Endocrinologie de l'adulte	04 77 12 77 27	Avenue Albert Raimond Saint-Priest-en-Jarez 42270	GERMAIN Natacha	natacha.germain@chu-st-etienne.fr

## Protocole National de Diagnostic et de Soins-Phéochromocytomes et Paragangliomes

<b>Strasbourg</b>	CHU Strasbourg - Nouvel Hôpital Civil - Service d'endocrinologie, diabète, nutrition	03 88 11 66 03	1 place de l'Hôpital Strasbourg cedex 67091	JEANDIDIER Nathalie	nathalie.jeandidier@chru-strasbourg.fr
<b>Toulouse</b>	CHU Toulouse - Hôpital Larrey	05 67 77 16 70	24 chemin de Pouvoirville TSA 30030 Toulouse cedex 9 31059	VEZZOSI Delphine	vezzosi.d@chu-toulouse.fr
<b>Tours</b>	CHRU Tours - Hôpital Bretonneau	02 47 47 97 16	2 Boulevard Tonnellé Tours cedex 9 37044	PIERRE Peggy	pierre@med.univ-tours.fr

\*centres agréés en septembre 2021. Cette liste est régulièrement mise à jour et est donc susceptible de changer.

### ANNEXE 3 : Liens utiles

-ORPHANET : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=573163](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=573163)

-Firendo (filiale maladies rares endocriniennes) : <http://www.firendo.fr/accueil-filiere-firendo/>

-Association Surrénales : <https://www.surrenales.com/> Pour prendre contact : [contact@surrenales.com](mailto:contact@surrenales.com)

-Association VHL France : <https://www.vhlfrance.org/> Pour prendre contact : [contact@vhlfrance.org](mailto:contact@vhlfrance.org)

## XVII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens.* mars 2004;27(3):193-202.
2. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo A-P, Zinzindohoue F, Chatellier G, Plouin P-F. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2005;90(4):2110-6.
3. Geroula A, Deutschbein T, Langton K, Masjkur J, Pamporaki C, Peitzsch M, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: clinical feature-based disease probability in relation to catecholamine biochemistry and reason for disease suspicion. *Eur J Endocrinol.* oct 2019;181(4):409-20.
4. Thosani S, Ayala-Ramirez M, Román-González A, Zhou S, Thosani N, Bisanz A, et al. Constipation: an overlooked, unmanaged symptom of patients with pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* sept 2015;173(3):377-87.
5. La Batide-Alanore A, Chatellier G, Plouin P-F. Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients. *J Hypertens.* sept 2003;21(9):1703-7.
6. Gabi JN, Milhem MM, Tovar YE, Karem ES, Gabi AY, Khthir RA. Severe Cushing Syndrome Due to an ACTH-Producing Pheochromocytoma: A Case Presentation and Review of the Literature. *J Endocr Soc.* 1 juill 2018;2(7):621-30.
7. Darouassi Y, Alaoui M, Mliha Touati M, Al Maghraoui O, En-Nouali A, Bouaity B, et al. Carotid Body Tumors: A Case Series and Review of the Literature. *Ann Vasc Surg.* août 2017;43:265-71.
8. Robertson V, Poli F, Hobson B, Saratzis A, Ross Naylor A. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Presentation and Surgical Management of Patients With Carotid Body Tumours. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* avr 2019;57(4):477-86.
9. Iacobone M, Belluzzi A, Torresan F. Surgical approaches and results of treatment for hereditary paragangliomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(5):101298.
10. Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *Eur Heart J.* 7 juin 2018;39(22):2047-62.

11. Cornu E, Motiejunaite J, Belmihoub I, Vidal-Petiot E, Mirabel M, Amar L. Acute Stress Cardiomyopathy: Heart of pheochromocytoma. *Ann Endocrinol.* juin 2021;82(3-4):201-5.
12. Nazari MA, Rosenblum JS, Haigney MC, Rosing DR, Pacak K. Pathophysiology and Acute Management of Tachyarrhythmias in Pheochromocytoma: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 28 juill 2020;76(4):451-64.
13. Li Y, Zhang B. Seizures in patients with a phaeochromocytoma/paraganglioma (PPGL): A review of clinical cases and postulated pathological mechanisms. *Rev Neurol (Paris).* oct 2019;175(9):495-505.
14. Brouwers FM, Lenders JWM, Eisenhofer G, Pacak K. Pheochromocytoma as an endocrine emergency. *Rev Endocr Metab Disord.* mai 2003;4(2):121-8.
15. Ahn SH, Kim JH, Baek SH, Kim H, Cho YY, Suh S, et al. Characteristics of Adrenal Incidentalomas in a Large, Prospective Computed Tomography-Based Multicenter Study: The COAR Study in Korea. *Yonsei Med J.* 2018;59(4):501.
16. Canu L, Van Hemert JAW, Kerstens MN, Hartman RP, Khanna A, Kraljevic I, et al. CT Characteristics of Pheochromocytoma: Relevance for the Evaluation of Adrenal Incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 févr 2019;104(2):312-8.
17. Huguet I, Grossman A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Flushing: current concepts. *Eur J Endocrinol.* nov 2017;177(5):R219-29.
18. Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2014;99(6):1915-42.
19. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* oct 2018;36(10):1953-2041.
20. Amar L, Lussey-Lepoutre C, Lenders JWM, Djadi-Prat J, Plouin P-F, Steichen O. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Recurrence or new tumors after complete resection of pheochromocytomas and paragangliomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 1 oct 2016;175(4):R135-45.
21. Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo A-P. Paraganglioma and phaeochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol.* févr 2015;11(2):101-11.
22. Dahia PLM. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity. *Nat Rev Cancer.* févr 2014;14(2):108-19.

23. Buffet A, Ben Aim L, Leboulleux S, Drui D, Vezzosi D, Libé R, et al. Positive Impact of Genetic Test on the Management and Outcome of Patients With Paraganglioma and/or Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 01 2019;104(4):1109-18.
24. Cascón A, Remacha L, Calsina B, Robledo M. Pheochromocytomas and Paragangliomas: Bypassing Cellular Respiration. *Cancers.* 16 mai 2019;11(5).
25. Crona J, Lamarca A, Ghosal S, Welin S, Skogseid B, Pacak K. Genotype-phenotype correlations in pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review and individual patient meta-analysis. *Endocr Relat Cancer.* 2019;26(5):539-50.
26. Dahia PLM, Toledo RA. Recognizing hypoxia in phaeochromocytomas and paragangliomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(4):191-2.
27. Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, Prejbisz A, Robledo M, Taieb D, et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of phaeochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* août 2020;38(8):1443-56.
28. NGS in PPGL (NGSnPPGL) Study Group, Toledo RA, Burnichon N, Cascon A, Benn DE, Bayley J-P, et al. Consensus Statement on next-generation-sequencing-based diagnostic testing of hereditary phaeochromocytomas and paragangliomas. *Nat Rev Endocrinol.* avr 2017;13(4):233-47.
29. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo A-P, Grossman AB, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* févr 2007;3(2):92-102.
30. Eisenhofer G, Peitzsch M. Laboratory evaluation of pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Chem.* déc 2014;60(12):1486-99.
31. Boyle JG, Davidson DF, Perry CG, Connell JMC. Comparison of diagnostic accuracy of urinary free metanephrines, vanillyl mandelic Acid, and catecholamines and plasma catecholamines for diagnosis of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2007;92(12):4602-8.
32. Lenders JWM, Willemsen JJ, Eisenhofer G, Ross HA, Pacak K, Timmers HJLM, et al. Is supine rest necessary before blood sampling for plasma metanephrines? *Clin Chem.* févr 2007;53(2):352-4.
33. Casey R, Griffin TP, Wall D, Denny MC, Bell M, O'Shea PM. Screening for phaeochromocytoma and paraganglioma: impact of using supine reference intervals for plasma metanephrines with samples collected from fasted/seated patients. *Ann Clin Biochem.* janv 2017;54(1):170-3.
34. Peitzsch M, Kaden D, Pamporaki C, Langton K, Constantinescu G, Conrad C, et al. Overnight/first-morning urine free metanephrines and methoxytyramine for diagnosis

- of pheochromocytoma and paraganglioma: is this an option? *Eur J Endocrinol.* mai 2020;182(5):499-509.
35. Willemsen JJ, Ross HA, Lenders JWM, Sweep FCGJ. Stability of urinary fractionated metanephrines and catecholamines during collection, shipment, and storage of samples. *Clin Chem.* févr 2007;53(2):268-72.
  36. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JWM, Keiser HR, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2003;88(6):2656-66.
  37. Bholah R, Bunchman TE. Review of Pediatric Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Front Pediatr.* 2017;5:155.
  38. Eisenhofer G, Peitzsch M, Kaden D, Langton K, Mangelis A, Pamporaki C, et al. Reference intervals for LC-MS/MS measurements of plasma free, urinary free and urinary acid-hydrolyzed deconjugated normetanephrine, metanephrine and methoxytyramine. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* mars 2019;490:46-54.
  39. Lagerstedt SA, O’Kane DJ, Singh RJ. Measurement of plasma free metanephrine and normetanephrine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry for diagnosis of pheochromocytoma. *Clin Chem.* mars 2004;50(3):603-11.
  40. Peitzsch M, Mangelis A, Eisenhofer G, Huebner A. Age-specific pediatric reference intervals for plasma free normetanephrine, metanephrine, 3-methoxytyramine and 3-O-methyldopa: Particular importance for early infancy. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* juill 2019;494:100-5.
  41. Eisenhofer G, Lattke P, Herberg M, Siegert G, Qin N, Därr R, et al. Reference intervals for plasma free metanephrines with an age adjustment for normetanephrine for optimized laboratory testing of phaeochromocytoma. *Ann Clin Biochem.* janv 2013;50(Pt 1):62-9.
  42. Havekes B, Romijn JA, Eisenhofer G, Adams K, Pacak K. Update on pediatric pheochromocytoma. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* mai 2009;24(5):943-50.
  43. Davidson DF, Hammond PJ, Murphy D, Carachi R. Age-related medical decision limits for urinary free (unconjugated) metadrenalines, catecholamines and metabolites in random urine specimens from children. *Ann Clin Biochem.* juill 2011;48(Pt 4):358-66.
  44. Prete A, Paragliola RM, Salvatori R, Corsello SM. MANAGEMENT OF CATECHOLAMINE-SECRETING TUMORS IN PREGNANCY: A REVIEW. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* mars 2016;22(3):357-70.
  45. Pamporaki C, Prejbisz A, Małeckı R, Pistrosch F, Peitzsch M, Bishoff S, et al. Optimized Reference Intervals for Plasma Free Metanephrines in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2018;72(6):907-9.

46. Amar L, Eisenhofer G. Diagnosing pheochromocytoma/paraganglioma in a patient presenting with critical illness: biochemistry versus imaging. *Clin Endocrinol (Oxf)*. sept 2015;83(3):298-302.
47. Osinga TE, Kema IP, Kerstens MN, de Jong WHA, van Faassen M, Dullaart RPF, et al. No influence of antihypertensive agents on plasma free metanephrines. *Clin Biochem*. déc 2016;49(18):1368-71.
48. Rao D, Peitzsch M, Prejbisz A, Hanus K, Fassnacht M, Beuschlein F, et al. Plasma methoxytyramine: clinical utility with metanephrines for diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. août 2017;177(2):103-13.
49. Eisenhofer G, Lenders JWM, Siegert G, Bornstein SR, Friberg P, Milosevic D, et al. Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juill 2012;48(11):1739-49.
50. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JWM, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. mai 2016;174(5):G1-10.
51. de Jong WHA, Eisenhofer G, Post WJ, Muskiet FAJ, de Vries EGE, Kema IP. Dietary influences on plasma and urinary metanephrines: implications for diagnosis of catecholamine-producing tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. août 2009;94(8):2841-9.
52. Zuber S, Wesley R, Prodanov T, Eisenhofer G, Pacak K, Kantorovich V. Clinical utility of chromogranin A in SDHx-related paragangliomas. *Eur J Clin Invest*. avr 2014;44(4):365-71.
53. Neary NM, King KS, Pacak K. Drugs and pheochromocytoma--don't be fooled by every elevated metanephrine. *N Engl J Med*. 9 juin 2011;364(23):2268-70.
54. Bouhanick B, Fauvel J, Pont F. Biochemical misdiagnosis of pheochromocytoma in patients treated with sulfasalazine. *JAMA*. 3 nov 2010;304(17):1898-901.
55. Emms H, Farah G, Shine B, Boot C, Toole B, McFadden M, et al. Falsely elevated plasma metanephrine in patients taking midodrine. *Ann Clin Biochem*. juill 2018;55(4):509-15.
56. Dunand M, Donzelli M, Rickli A, Hysek CM, Liechti ME, Grouzmann E. Analytical interference of 4-hydroxy-3-methoxymethamphetamine with the measurement of plasma free normetanephrine by ultra-high pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Biochem*. août 2014;47(12):1121-3.
57. van den Ouweland JM, Mol M, Tax L, Beijers T, van Daal H.  $\alpha$ -Methyldopa Interference in Urinary Normetanephrine Measurement by LC-MS/MS? *J Appl Lab Med AACC Publ*. nov 2016;1(3):321-4.

58. Lenders JWM, Eisenhofer G. Update on Modern Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocrinol Metab Seoul Korea*. juin 2017;32(2):152-61.
59. Plouin P-F, Gimenez-Roqueplo A-P. Pheochromocytomas and secreting paragangliomas. *Orphanet J Rare Dis*. 8 déc 2006;1:49.
60. Itani M, Mhlanga J. Imaging of Pheochromocytoma and Paraganglioma. In: Mariani-Costantini R, éditeur. *Paraganglioma: A Multidisciplinary Approach* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2019 [cité 10 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543223/>
61. Neumann HPH, Young WF, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med*. 08 2019;381(6):552-65.
62. Blake MA, Kalra MK, Maher MM, Sahani DV, Sweeney AT, Mueller PR, et al. Pheochromocytoma: an imaging chameleon. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. oct 2004;24 Suppl 1:S87-99.
63. Baez JC, Jagannathan JP, Krajewski K, O'Regan K, Zukotynski K, Kulke M, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: imaging characteristics. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc*. 7 mai 2012;12:153-62.
64. Thelen J, Bhatt AA. Multimodality imaging of paragangliomas of the head and neck. *Insights Imaging*. 4 mars 2019;10(1):29.
65. Guichard J-P, Fakhry N, Franc J, Herman P, Righini C-A, Taieb D. Morphological and functional imaging of neck paragangliomas. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. sept 2017;134(4):243-8.
66. Gravel G, Niccoli P, Rohmer V, Moulin G, Borson-Chazot F, Rousset P, et al. The value of a rapid contrast-enhanced angio-MRI protocol in the detection of head and neck paragangliomas in SDHx mutations carriers: a retrospective study on behalf of the PGL.EVA investigators. *Eur Radiol*. juin 2016;26(6):1696-704.
67. Taïeb D, Kaliski A, Boedeker CC, Martucci V, Fojo T, Adler JR, et al. Current approaches and recent developments in the management of head and neck paragangliomas. *Endocr Rev*. oct 2014;35(5):795-819.
68. Van Houdt WJ, Schrijver AM, Cohen-Hallaleh RB, Memos N, Fotiadis N, Smith MJ, et al. Needle tract seeding following core biopsies in retroperitoneal sarcoma. *Eur J Surg Oncol*. sept 2017;43(9):1740-5.
69. Gimenez-Roqueplo A-P, Caumont-Prim A, Houzard C, Hignette C, Hernigou A, Halimi P, et al. Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHx mutation carriers: a multicenter prospective study from the PGL.EVA Investigators. *J Clin Endocrinol Metab*. janv 2013;98(1):E162-173.

70. Scali EP, Chandler TM, Heffernan EJ, Coyle J, Harris AC, Chang SD. Primary retroperitoneal masses: what is the differential diagnosis? *Abdom Imaging*. août 2015;40(6):1887-903.
71. Amar L, Baudin E, Burnichon N, Peyrard S, Silvera S, Bertherat J, et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2007;92(10):3822-8.
72. Hescot S, Curras-Freixes M, Deutschbein T, van Berkel A, Vezzosi D, Amar L, et al. Prognosis of Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma (MAPP-Prono Study): A European Network for the Study of Adrenal Tumors Retrospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 2019;104(6):2367-74.
73. Taïeb D, Jha A, Treglia G, Pacak K. Molecular imaging and radionuclide therapy of pheochromocytoma and paraganglioma in the era of genomic characterization of disease subgroups. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(11):R627-52.
74. Taïeb D, Sebag F, Barlier A, Tessonier L, Palazzo FF, Morange I, et al. 18F-FDG avidity of pheochromocytomas and paragangliomas: a new molecular imaging signature? *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. mai 2009;50(5):711-7.
75. Timmers HJLM, Kozupa A, Chen CC, Carrasquillo JA, Ling A, Eisenhofer G, et al. Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juin 2007;25(16):2262-9.
76. Zelinka T, Timmers HJLM, Kozupa A, Chen CC, Carrasquillo JA, Reynolds JC, et al. Role of positron emission tomography and bone scintigraphy in the evaluation of bone involvement in metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: specific implications for succinate dehydrogenase enzyme subunit B gene mutations. *Endocr Relat Cancer*. mars 2008;15(1):311-23.
77. Timmers HJLM, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Havekes B, et al. Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluoro-deoxyglucose, and 18F-fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. déc 2009;94(12):4757-67.
78. Archier A, Varoquaux A, Garrigue P, Montava M, Guerin C, Gabriel S, et al. Prospective comparison of (68)Ga-DOTATATE and (18)F-FDOPA PET/CT in patients with various pheochromocytomas and paragangliomas with emphasis on sporadic cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juill 2016;43(7):1248-57.
79. Janssen I, Blanchet EM, Adams K, Chen CC, Millo CM, Herscovitch P, et al. Superiority of [68Ga]-DOTATATE PET/CT to Other Functional Imaging Modalities in the Localization of SDHB-Associated Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 sept 2015;21(17):3888-95.

80. Janssen I, Chen CC, Millo CM, Ling A, Taieb D, Lin FI, et al. PET/CT comparing (68)Ga-DOTATATE and other radiopharmaceuticals and in comparison with CT/MRI for the localization of sporadic metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. sept 2016;43(10):1784-91.
81. Han S, Suh CH, Woo S, Kim YJ, Lee JJ. Performance of 68Ga-DOTA-Conjugated Somatostatin Receptor-Targeting Peptide PET in Detection of Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2019;60(3):369-76.
82. Kroiss A, Putzer D, Frech A, Decristoforo C, Uprimny C, Gasser RW, et al. A retrospective comparison between 68Ga-DOTA-TOC PET/CT and 18F-DOPA PET/CT in patients with extra-adrenal paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. déc 2013;40(12):1800-8.
83. Gild ML, Naik N, Hoang J, Hsiao E, McGrath RT, Sywak M, et al. Role of DOTATATE-PET/CT in preoperative assessment of phaeochromocytoma and paragangliomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. août 2018;89(2):139-47.
84. Kan Y, Zhang S, Wang W, Liu J, Yang J, Wang Z. 68Ga-somatostatin receptor analogs and 18F-FDG PET/CT in the localization of metastatic pheochromocytomas and paragangliomas with germline mutations: a meta-analysis. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. déc 2018;59(12):1466-74.
85. Därr R, Nambuba J, Del Rivero J, Janssen I, Merino M, Todorovic M, et al. Novel insights into the polycythemia-paraganglioma-somatostatinoma syndrome. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(12):899-908.
86. Janssen I, Chen CC, Taieb D, Patronas NJ, Millo CM, Adams KT, et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT in the Localization of Head and Neck Paragangliomas Compared with Other Functional Imaging Modalities and CT/MRI. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. févr 2016;57(2):186-91.
87. Taïeb D, Hicks RJ, Hindié E, Guillet BA, Avram A, Ghedini P, et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. sept 2019;46(10):2112-37.
88. Jansen JC, van den Berg R, Kuiper A, van der Mey AG, Zwinderman AH, Cornelisse CJ. Estimation of growth rate in patients with head and neck paragangliomas influences the treatment proposal. *Cancer*. 15 juin 2000;88(12):2811-6.
89. Prejbisz A, Lenders JWM, Eisenhofer G, Januszewicz A. Cardiovascular manifestations of phaeochromocytoma. *J Hypertens*. nov 2011;29(11):2049-60.
90. Cornu E, Belmihoub I, Burnichon N, Grataloup C, Zinzindohoué F, Baron S, et al. [Pheochromocytoma and paraganglioma]. *Rev Med Interne*. nov 2019;40(11):733-41.

91. Groeben H, Walz MK, Nottebaum BJ, Alesina PF, Greenwald A, Schumann R, et al. International multicentre review of perioperative management and outcome for catecholamine-producing tumours. *BJS Br J Surg.* 2020;107(2):e170-8.
92. Lafont M, Fagour C, Haissaguerre M, Darancette G, Wagner T, Corcuff JB, et al. Perioperative Hemodynamic Instability in Normotensive Patients With Incidentally Discovered Pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2015;100(2):417-21.
93. Tian J, Bao Z, Yuan Y, Fang D, Zhan Y, Wang T, et al. The Duration of Preoperative Administration of Single  $\alpha$ -Receptor Blocker Phenoxybenzamine before Adrenalectomy for Pheochromocytoma: 18 Years of Clinical Experience from Nationwide High-Volume Center. *BioMed Res Int.* 2019;2019:2613137.
94. Berends AMA, Kerstens MN, Lenders JWM, Timmers HJLM. Approach to the Patient: Perioperative Management of the Patient with Pheochromocytoma or Sympathetic Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 sept 2020;105(9).
95. Schimmack S, Kaiser J, Probst P, Kalkum E, Diener MK, Strobel O. Meta-analysis of  $\alpha$ -blockade versus no blockade before adrenalectomy for phaeochromocytoma. *BJS Br J Surg.* 2020;107(2):e102-8.
96. Buitenwerf E, Osinga TE, Timmers HJLM, Lenders JWM, Feelders RA, Eekhoff EMW, et al. Efficacy of  $\alpha$ -blockers on hemodynamic control during pheochromocytoma resection - a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 12 nov 2019;
97. Buisset C, Guerin C, Cungi P-J, Gardette M, Paladino N-C, Taïeb D, et al. Pheochromocytoma surgery without systematic preoperative pharmacological preparation: insights from a referral tertiary center experience. *Surg Endosc.* 18 févr 2020;
98. Nazari MA, Rosenblum JS, Haigney MC, Rosing DR, Pacak K. Pathophysiology and Acute Management of Tachyarrhythmias in Pheochromocytoma: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 28 juill 2020;76(4):451-64.
99. Santos JRU, Brofferio A, Viana B, Pacak K. Catecholamine-Induced Cardiomyopathy in Pheochromocytoma: How to Manage a Rare Complication in a Rare Disease? *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* juill 2019;51(7):458-69.
100. Naruse M, Satoh F, Tanabe A, Okamoto T, Ichihara A, Tsuiki M, et al. Efficacy and safety of metyrosine in pheochromocytoma/paraganglioma: a multi-center trial in Japan. *Endocr J.* 2018;65(3):359-71.
101. Wachtel H, Kennedy EH, Zaheer S, Bartlett EK, Fishbein L, Roses RE, et al. Preoperative Metyrosine Improves Cardiovascular Outcomes for Patients Undergoing Surgery for Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Ann Surg Oncol.* déc 2015;22 Suppl 3:S646-654.
102. Butz JJ, Weingarten TN, Cavalcante AN, Bancos I, Young WF, McKenzie TJ, et al. Perioperative hemodynamics and outcomes of patients on metyrosine undergoing

- resection of pheochromocytoma or paraganglioma. *Int J Surg Lond Engl*. oct 2017;46:1-6.
103. Pathak A, Alghozi J-L, Fortrat J-O, Senard J-M, Hanon O. Prise en charge de l'hypotension orthostatique. Consensus d'experts de la Société Française d'Hypertension Artérielle\* (SFHTA), Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG), European Federation of Autonomic Societies (EFAS). 2014.
  104. Raj SR, Coffin ST. Medical therapy and physical maneuvers in the treatment of the vasovagal syncope and orthostatic hypotension. *Prog Cardiovasc Dis*. févr 2013;55(4):425-33.
  105. Zelinka T, Petrák O, Turková H, Holaj R, Strauch B, Kršek M, et al. High incidence of cardiovascular complications in pheochromocytoma. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab*. mai 2012;44(5):379-84.
  106. Bruynzeel H, Feelders RA, Groenland THN, van den Meiracker AH, van Eijck CHJ, Lange JF, et al. Risk Factors for Hemodynamic Instability during Surgery for Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2010;95(2):678-85.
  107. James MF. Use of magnesium sulphate in the anaesthetic management of phaeochromocytoma: a review of 17 anaesthetics. *Br J Anaesth*. juin 1989;62(6):616-23.
  108. James MF, Cronjé L. Pheochromocytoma crisis: the use of magnesium sulfate. *Anesth Analg*. sept 2004;99(3):680-6, table of contents.
  109. Erdoğan MA, Uçar M, Özkan AS, Özgül Ü, Durmuş M. Perioperative Management of Severe Hypertension during Laparoscopic Surgery for Pheochromocytoma. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. févr 2016;44(1):47-9.
  110. Lord MS, Augoustides JGT. Perioperative management of pheochromocytoma: focus on magnesium, clevidipine, and vasopressin. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. juin 2012;26(3):526-31.
  111. Nasrollahi-Shirazi S, Sucic S, Yang Q, Freissmuth M, Nanoff C. Comparison of the  $\beta$ -Adrenergic Receptor Antagonists Landiolol and Esmolol: Receptor Selectivity, Partial Agonism, and Pharmacochaperoning Actions. *J Pharmacol Exp Ther*. oct 2016;359(1):73-81.
  112. Matsuura T, Kashimoto S, Okuyama K, Oguchi T, Kumazawa T. [Anesthesia with transesophageal echocardiography for removal of pheochromocytoma]. *Masui*. oct 1995;44(10):1388-90.
  113. Lentschener C, Gaujoux S, Mion G, Dousset B, Baillard C. Most patients undergoing phaeochromocytoma removal could be safely discharged from the post-anaesthesia care unit to the ward after three hours monitoring. *Br J Anaesth*. avr 2018;120(4):879-80.

114. Gagner M, Lacroix A, Bolté E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 1 oct 1992;327(14):1033.
115. Dudley NE, Harrison BJ. Comparison of open posterior versus transperitoneal laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg.* mai 1999;86(5):656-60.
116. Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Deligiannis A, Szuczik E, Petersenn S, et al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy--results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery.* déc 2006;140(6):943-8; discussion 948-950.
117. Lombardi CP, Raffaelli M, de Crea C, Bellantone R, Fusco A, Bianchi A, et al. ACTH-dependent Cushing syndrome: The potential benefits of simultaneous bilateral posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy. *Surgery.* févr 2011;149(2):299-300.
118. Greco F, Hoda MR, Rassweiler J, Fahlenkamp D, Neisius DA, Kutta A, et al. Laparoscopic adrenalectomy in urological centres - the experience of the German Laparoscopic Working Group. *BJU Int.* nov 2011;108(10):1646-51.
119. Assalia A, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg.* oct 2004;91(10):1259-74.
120. Gaujoux S, Bonnet S, Leconte M, Zohar S, Bertherat J, Bertagna X, et al. Risk factors for conversion and complications after unilateral laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg.* oct 2011;98(10):1392-9.
121. Shamblin WR, ReMine WH, Sheps SG, Harrison EG. Carotid body tumor (chemodectoma). *Am J Surg.* déc 1971;122(6):732-9.
122. Lamblin E, Atallah I, Reyte E, Schmerber S, Magne J-L, Righini CA. Neurovascular complications following carotid body paraganglioma resection. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* nov 2016;133(5):319-24.
123. Lloyd S, Obholzer R, Tysome J, BSBS Consensus Group. British Skull Base Society Clinical Consensus Document on Management of Head and Neck Paragangliomas. *Otolaryngol-Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* sept 2020;163(3):400-9.
124. Delannes M, Latorzeff I, Chand ME, Huchet A, Dupin C, Colin P. [Radiotherapy of benign intracranial tumors]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* sept 2016;20 Suppl:S88-95.
125. Dupin C, Lang P, Dessard-Diana B, Simon J-M, Cuenca X, Mazon J-J, et al. Treatment of head and neck paragangliomas with external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juin 2014;89(2):353-9.
126. Guss ZD, Batra S, Limb CJ, Li G, Sughrue ME, Redmond K, et al. Radiosurgery of glomus jugulare tumors: a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2011;81(4):e497-502.
127. Cao KI, Feuvret L, Herman P, Bolle S, Jouffroy T, Goudjil F, et al. Protontherapy of head and neck paragangliomas: A monocentric study. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* févr 2018;22(1):31-7.

128. Kang KH, Lebow ES, Niemierko A, Bussière MR, Dewyer NA, Daly J, et al. Proton therapy for head and neck paragangliomas: A single institutional experience. *Head Neck*. avr 2020;42(4):670-7.
129. Gilbo P, Morris CG, Amdur RJ, Werning JW, Dziegielewski PT, Kirwan J, et al. Radiotherapy for benign head and neck paragangliomas: a 45-year experience. *Cancer*. 1 déc 2014;120(23):3738-43.
130. van Hulsteijn LT, Corssmit EPM, Coremans IEM, Smit JWA, Jansen JC, Dekkers OM. Regression and local control rates after radiotherapy for jugulotympanic paragangliomas: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. févr 2013;106(2):161-8.
131. Satapathy S, Mittal BR, Bhansali A. « Peptide receptor radionuclide therapy in the management of advanced pheochromocytoma and paraganglioma: A systematic review and meta-analysis ». *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(6):718-27.
132. Thompson LDR. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg Pathol*. mai 2002;26(5):551-66.
133. Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, Itagaki E, Katabami T, Kakoi N, et al. Pathological grading for predicting metastasis in phaeochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*. juin 2014;21(3):405-14.
134. van Nederveen FH, Gaal J, Favier J, Korpershoek E, Oldenburg RA, de Bruyn EMCA, et al. An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and phaeochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. *Lancet Oncol*. août 2009;10(8):764-71.
135. Korpershoek E, Favier J, Gaal J, Burnichon N, van Gessel B, Oudijk L, et al. SDHA immunohistochemistry detects germline SDHA gene mutations in apparently sporadic paragangliomas and pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2011;96(9):E1472-1476.
136. Castelblanco E, Santacana M, Valls J, de Cubas A, Cascón A, Robledo M, et al. Usefulness of negative and weak-diffuse pattern of SDHB immunostaining in assessment of SDH mutations in paragangliomas and pheochromocytomas. *Endocr Pathol*. déc 2013;24(4):199-205.
137. Menara M, Oudijk L, Badoual C, Bertherat J, Lepoutre-Lussey C, Amar L, et al. SDHD immunohistochemistry: a new tool to validate SDHx mutations in pheochromocytoma/paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2015;100(2):E287-291.
138. Favier J, Meatchi T, Robidel E, Badoual C, Sibony M, Nguyen AT, et al. Carbonic anhydrase 9 immunohistochemistry as a tool to predict or validate germline and somatic VHL mutations in pheochromocytoma and paraganglioma-a retrospective and prospective study. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. janv 2020;33(1):57-64.

139. Stenman A, Zedenius J, Juhlin CC. The Value of Histological Algorithms to Predict the Malignancy Potential of Pheochromocytomas and Abdominal Paragangliomas-A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature. *Cancers*. 15 févr 2019;11(2).
140. Maher ER, Neumann HP, Richard S. von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet EJHG*. juin 2011;19(6):617-23.
141. Castinetti F, Waguespack SG, Machens A, Uchino S, Hasse-Lazar K, Sanso G, et al. Natural history, treatment, and long-term follow up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international, multicentre, retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(3):213-20.
142. Amar L, Pacak K, Steichen O, Akker SA, Aylwin SJB, Baudin E, et al. International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic SDHx mutation carriers. *Nat Rev Endocrinol*. juill 2021;17(7):435-44.
143. Lenders JWM, Langton K, Langenhuijsen JF, Eisenhofer G. Pheochromocytoma and Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. sept 2019;48(3):605-17.
144. Bancos I, Atkinson E, Eng C, Young WF, Neumann HPH, International Pheochromocytoma and Pregnancy Study Group. Maternal and fetal outcomes in phaeochromocytoma and pregnancy: a multicentre retrospective cohort study and systematic review of literature. *Lancet Diabetes Endocrinol*. janv 2021;9(1):13-21.
145. Langton K, Tufton N, Akker S, Deinum J, Eisenhofer G, Timmers HJLM, et al. Pregnancy and pheochromocytoma / paraganglioma: clinical clues affecting diagnosis and outcome: a systematic review. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 20 déc 2020;
146. Barontini M, Levin G, Sanso G. Characteristics of pheochromocytoma in a 4- to 20-year-old population. *Ann N Y Acad Sci*. août 2006;1073:30-7.
147. Pamporaki C, Hamplova B, Peitzsch M, Prejbisz A, Beuschlein F, Timmers HJLM, et al. Characteristics of Pediatric vs Adult Pheochromocytomas and Paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 avr 2017;102(4):1122-32.
148. Neumann HPH, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 9 mai 2002;346(19):1459-66.
149. de Tersant M, Généré L, Freyçon C, Villebasse S, Abbas R, Barlier A, et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma in Children and Adolescents: Experience of the French Society of Pediatric Oncology (SFCE). *J Endocr Soc*. 1 mai 2020;4(5):bvaa039.
150. Garnier S, Réguerre Y, Orbach D, Brugières L, Kalfa N. Pediatric pheochromocytoma and paraganglioma: an update. *Bull Cancer (Paris)*. oct 2014;101(10):966-75.
151. Ludwig AD, Feig DI, Brandt ML, Hicks MJ, Fitch ME, Cass DL. Recent advances in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma in children. *Am J Surg*. déc 2007;194(6):792-6; discussion 796-797.

152. Batsis M, Dagalakis U, Stratakis C, Prodanov T, Papadakis G, Adams K, et al. Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Pediatric Patients with Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Horm Metab Res.* 12 mai 2016;48(08):509-13.
153. Weise M, Merke DP, Pacak K, Walther MM, Eisenhofer G. Utility of plasma free metanephrines for detecting childhood pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2002;87(5):1955-60.
154. Yip L, Lee JE, Shapiro SE, Waguespack SG, Sherman SI, Hoff AO, et al. Surgical management of hereditary pheochromocytoma. *J Am Coll Surg.* avr 2004;198(4):525-34; discussion 534-535.
155. Castilho LN, Castillo OA, Dénes FT, Mitre AI, Arap S. Laparoscopic adrenal surgery in children. *J Urol.* juill 2002;168(1):221-4.