



**Prévention de l'instabilité hémodynamique
per-opératoire des phéochromocytomes par l'Urapidil
intraveineux et analyse de la littérature sur la
préparation pharmacologique**

Kévin Barrucand

► **To cite this version:**

Kévin Barrucand. Prévention de l'instabilité hémodynamique per-opératoire des phéochromocytomes par l'Urapidil intraveineux et analyse de la littérature sur la préparation pharmacologique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02384485

HAL Id: dumas-02384485

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02384485>

Submitted on 2 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018

Thèse N° 3100

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
Spécialité Anesthésie-Réanimation

Présentée et soutenue publiquement par

Kévin BARRUCAND

Né le 8 octobre 1990 à Lyon (69)

Le 3 octobre 2018

Prévention de l'instabilité hémodynamique per-opératoire des
phéochromocytomes par l'Urapidil intra-veineux et analyse de
la littérature sur la préparation pharmacologique

Directeur de thèse:

Monsieur le Docteur Patrick TAUZIN-FIN

Membres du jury:

Monsieur le Professeur François SZTARK	Président du jury
Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA	Juge et rapporteur
Monsieur le Professeur Jean-Christophe BERNHARD	Juge
Madame le Docteur Stéphanie ROULLET	Juge

Remerciements

Aux membres du jury :

A mon directeur de thèse Monsieur le Docteur Patrick TAUZIN-FIN :

Je te remercie de m'avoir fait confiance en me proposant ce travail si important pour toi, que tu défends avec passion depuis 20 ans. Merci pour tes conseils si expérimentés lors de mon passage en urologie, pour ton encadrement et ta disponibilité durant ces 2 années qui m'ont permis de mener à bien ma thèse, mais surtout pour ta bonne humeur habituelle qui aura rendu ces moments plus agréables. Tu fais partie de ces médecins passionnés par leur métier qui m'auront le plus marqué au cours de mon internat. Sois assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A mon président du jury Monsieur le Professeur François SZTARK :

Vous m'avez fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre engagement dans notre formation tout au long de mes études. Veuillez recevoir l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A mon rapporteur de thèse Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA :

Je suis honoré que vous ayez accepté de rapporter ce travail. Je vous remercie aussi pour votre profond investissement dans l'enseignement dont j'ai pu profiter au cours de mon internat. J'ai eu la chance et le plaisir de travailler à vos côtés au bloc digestif et en particulier en chirurgie cardiaque, où vous m'avez transmis votre passion pour cette spécialité fascinante. Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements et de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Jean-Christophe BERNHARD :

Merci de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Vos qualités de chirurgien urologue sont un atout indéniable pour appréhender d'un autre point de vue l'intérêt de ce travail. Soyez assuré de ma profonde estime et de mon respect.

A Madame le Docteur Stéphanie ROULLET :

Je suis honoré que tu aies accepté de juger mon travail. J'ai eu le plaisir de pouvoir travailler avec toi à Magellan. Ton expertise sur le sujet nous paraît primordiale à l'évaluation de notre étude. Sois assurée de ma reconnaissance la plus sincère.

A Monsieur le Docteur Musa SESAY :

Merci pour l'aide immense que tu nous as apporté pour la rédaction de l'article en anglais, pour les analyses statistiques et tes explications très claires sur ces dernières. Ce travail n'aurait pas pu voir le jour sans ton expérience précieuse, je t'en suis très reconnaissant.

A ma Famille

A mes parents, à qui je dédie ce manuscrit, tout simplement parce que je ne serais jamais arrivé jusqu'ici sans eux. Vous m'avez depuis tout petit donné l'envie d'apprendre et montré l'exemple à suivre pour ce qui est de la persévérance au travail. La tâche n'était pas gagnée d'avance car je sais que je vous en ai quand même fait baver au début! Puis durant ces longues études de médecine, vous avez fait d'énormes sacrifices pour me mettre dans les meilleures conditions pour réussir, un vrai travail d'équipe dans une version marathon! Vous m'avez permis de réaliser mon rêve.

A ma petite soeur Laura, ma partenaire préférée pour les chamailleries depuis toujours! Tu vas enfin pouvoir me donner le surnom dont je tairai le nom... Merci pour ton soutien (à ta manière, je pense à ta chanson de la première année...) durant les moments difficiles. Je suis sûr que tu continueras à t'épanouir à Marseille avec Nicolas.

A mes grands-parents, Pépé Claude et Marius, Mémé Jeanette et Marcelle, vous m'avez apporté les valeurs de partage, de travail, de mérite qui m'ont permis d'avancer dans la vie. Votre histoire m'a beaucoup aidé à relativiser mes problèmes dans les moments compliqués en me rappelant tous les sacrifices et les difficultés bien plus considérables que vous avez dû surmonter. Je suis très fier de vous avoir comme grands-parents, vous êtes tous des modèles pour moi.

A Véronique, Christian, Laura et Hugo, merci pour l'accueil que vous m'avez toujours réservé dans votre famille.

A mes amis

Merci à tous mes co-internes bordelais qui sont devenus des amis, pour tous ces bons moments passés avec vous au boulot mais aussi et surtout en dehors, en soirées et dans l'eau froide pour certains!: Joris, Kaly, Guillaume, Candice, Benoît « le geek » (merci pour tes talents sur Word!), Audrey, Florian, Clotilde, Jeremy, Ingrid, Stefano, Elie le petit, Nico, Antoine, Laura, Emilie, Jonathan, Thibaut, Greg et les redoutés suricates de la cardio Younes el

Navigatore, L'Amaral 2, Pierre, Olivier, Antoine, Clairemo... Toujours quelqu'un de motivé pour faire tout et n'importe quoi, et j'espère que ce n'est pas prêt de s'arrêter!

A tous mes amis de la fac de Montpellier avec qui tout a commencé:

A Béranger et Ben, mes grands copains que j'ai rencontré en P2, avec qui j'ai vécu des moments inoubliables: les « manades » de l'externat, nos voyages en Amérique du sud et tous les autres sous le thème de la gitane dans le fameux kangoo en quête de vagues, sans oublier les « ritons » et LE poulet curry de Gaby « LadyCalam »... Vous étiez aussi présents quand il fallait se serrer les coudes durant cette satanée D4 pendant nos sous colles avec Alexandre et Nelson, fidèles au poste quand il s'agit de faire le spectacle.

Merci à Guillaume «le surfer de la Barre», d'abord pour ton toit sous la tempête d'Anglet, puis pour tous tes conseils qui m'ont aidé à réussir.

Merci aussi à tous les autres de la bande pour ces 5 années de folie: Emilie, Antoine, Océane, Thomas, Ben, Léo, Thibaut, Bader, Ariane, Baptiste...

A mes plus fidèles amis, mes amis d'enfance Thibaut et Stéphane, toujours aussi inséparables depuis le plus jeune âge, il y a tellement d'anecdotes avec vous 2 qu'il est impossible de les départager! Même si je préviens au dernier moment avant de débarquer au pays, vous êtes toujours disponibles à la minute! Je sais que je pourrais toujours compter sur vous.

Et pour finir, un grand merci à Margaux, ma belle catalane, ma meilleure amie depuis les bancs de la fac devenue l'amour de ma vie il y a plus de 5 ans. Nous avons traversé toutes ces nombreuses épreuves ensemble, main dans la main. Tu as su les rendre plus faciles et agréables grâce à ta patience (Je l'ai pourtant mise à l'épreuve!), ton soutien sans failles, ton humour, ton écoute, tes petites attentions de tous les instants (sans oublier tes bons petits plats... ET ton aide grammaticale!). J'ai une chance incroyable de t'avoir rencontré, je n'y serai jamais arrivé sans toi. A toutes les belles années qui s'offrent maintenant à nous, pleines d'aventures, d'amour... Je t'aime

Table des matières

Introduction	6
Objectifs de l'étude.....	11
Article original en cours de soumission.....	12
Résumé de l'article.....	14
Introduction	15
Méthode.....	17
Résultats	19
Discussion	21
Conclusion.....	24
Références de l'article.....	25
Tableau	28
Figures	29
Discussion	34
Conclusion	40
Tableaux	41
Bibliographie.....	44
Serment d'Hippocrate.....	48

Introduction

Le phéochromocytome (PCC) est une tumeur neuroendocrine rare de la médullosurrénale sécrétrice de catécholamines. L'incidence annuelle estimée est de 2 à 8 patients par million d'habitants dans la population générale, et sa prévalence estimée chez les patients hypertendus est de 0.1 à 0.6% [1-2]. Les symptômes les plus souvent signalés par les patients comprennent la triade classique de Ménard: céphalées, sueurs, palpitations, mais aussi des bouffées congestives, des tremblements, des épisodes d'hypotension orthostatique, de pâleur et d'anxiété. Ces symptômes résultent d'une libération excessive de catécholamines responsable de tachycardie et d'hypertension paroxystique [3]. Ils peuvent être déclenchés par le stress, un changement de position, une pression sur l'abdomen importante, une manipulation de la tumeur, des douleurs ou certains médicaments [4] comme les bêta-bloquants, les antagonistes des récepteurs dopaminergiques (métoclopramide) [5], les antidépresseurs tricycliques et les sympathomimétiques. Entre les épisodes, la pression artérielle peut être normale.

Le diagnostic de PCC est réalisé à l'aide du dosage des métanéphrines libres plasmatiques ou des métanéphrines urinaires sur 24h [6], et de l'imagerie pouvant être une tomodensitométrie ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) abdominale et pelvienne, une scintigraphie médullosurrénallienne à la métaiodobenzyl guanidine marquée à l'iode 123 ou 131 (123I-MIBG) ou une tomographie par émission de positons couplée au scanner avec marquage au 18-fluoro-deoxy-glucose (TEP-TDM FDG) pour déterminer le site exact de la tumeur [7]. Le seul traitement définitif consiste en une résection chirurgicale. La prise en charge péri-opératoire du PCC expose les patients à une libération massive incontrôlée de noradrénaline et d'adrénaline, en particulier pendant l'induction de l'anesthésie, l'insufflation du pneumopéritoine et lors de la manipulation chirurgicale de la tumeur. Des complications potentiellement mortelles telles que l'infarctus du myocarde, un vasospasme coronarien, une arythmie, une cardiomyopathie aiguë (Tako-tsubo), un accident vasculaire cérébral et un œdème pulmonaire lésionnel peuvent apparaître [8, 9]. De plus, la diminution rapide du taux de catécholamines après la chirurgie peut entraîner une hypotension sévère prolongée [10]. Bien que la résection de PCC reste une situation difficile à encadrer pour l'anesthésiste, une stratégie de soins adaptés et protocolisés peut améliorer de manière significative la morbi-mortalité des patients atteints.

Pour prévenir ces événements potentiellement mortels, une prise en charge pré-opératoire est nécessaire. Par ailleurs, Scholten et al. [11] ont démontré que la chirurgie en urgence chez des patients non préparés convenablement par α bloquants entraîne plus de complications post-opératoires, plus d'admissions en unité de soins intensifs et une durée d'hospitalisation plus longue que chez des patients préparés. En conséquence, les sociétés d'endocrinologie européennes et américaines ont émis des recommandations sur la prise en charge du PCC en 2014 avec l'initiation obligatoire des anti-hypertenseurs α bloquants, même chez les patients normotendus, pour prévenir une instabilité hémodynamique péri-opératoire imprévisible [1]. En effet, il est important de souligner que certains patients peuvent présenter une tension artérielle normale en pré-opératoire avec un faible taux de catécholamines circulantes. Cependant, une étude réalisée par Lafont et al. [12] a montré que les sujets porteurs de PCC normotendus présentaient une instabilité hémodynamique péri-opératoire comparable à celle des patients présentant une hypertension pré-opératoire, malgré une préparation identique.

Le blocage α adrénergique est donc le pilier de la prise en charge pré-opératoire des patients atteints de PCC. Les objectifs thérapeutiques sont de normaliser la pression artérielle et la fréquence cardiaque, corriger l'hypovolémie, et prévenir l'action des catécholamines lors de leur libération induite par la chirurgie ainsi que leurs conséquences sur le système cardiovasculaire. Des études rétrospectives viennent valider l'utilisation de bloqueurs des récepteurs α adrénergiques comme classe de médicament de premier choix pour minimiser les complications péri-opératoires [13-17]. Cependant, compte tenu de la faible incidence des PCC, aucun essai clinique contrôlé randomisé bien mené concernant l'efficacité comparable des différents alpha-bloquants n'a permis d'établir un consensus pour définir la molécule la plus appropriée.

La classe pharmacologique des α bloquants est hétérogène avec une action covalente ou compétitive, un blocage α_1 α_2 non sélectif ou α_1 sélectif, une voie d'administration orale ou intra-veineuse, et des données pharmacocinétiques variables. La phénoxybenzamine est un antagoniste α_1 α_2 non sélectif. L'urapidil, le doxazosin et le prazosin sont des antagonistes α_1 sélectifs. Au niveau du système sympathique, les récepteurs α_1 adrénergiques sont majoritairement post synaptiques périphériques. Les substances α_1 bloquantes induisent une inhibition de la contraction des fibres musculaires lisses vasculaires puis une diminution des résistances vasculaires périphériques qui entraîne une baisse de la pression artérielle. Elle s'accompagne d'une tachycardie réactionnelle par activation du baro-réflexe et d'une

hypotension orthostatique par altération de la vasoconstriction réactionnelle à l'hypovolémie relative. Les récepteurs α_2 adrénergiques, majoritairement pré-synaptiques, sont situés au niveau du système nerveux central. Les substances α_2 bloquantes, en altérant la réduction du tonus sympathique et en bloquant la recapture de la noradrénaline pré-synaptique seront plus inductrices de tachycardie que les α_1 bloquants sélectifs. Le mode d'action covalent de la phénoxybenzamine génère une inhibition irréversible avec une déformation et une élimination des récepteurs α . Le seul mécanisme permettant de surmonter le blocage est la synthèse de nouveaux récepteurs, qui nécessite entre 1 et 7 jours. Par conséquent, les actions de la phénoxybenzamine durent plus de 24 heures après une seule administration [18]. Le mode d'action compétitif de l'urapidil, du doxazosin et du prazosin se définit par une liaison de l'agoniste et de l'antagoniste sur un même site du récepteur, avec une affinité propre à chaque molécule. Leur effet peut rapidement être contrecarré par une augmentation de la concentration en agonistes α vasoconstricteurs car le récepteur n'est pas dégradé. Enfin, tous les α bloquants sont administrables par voie orale. Cette méthode est moins contraignante sur le plan pratique mais l'efficacité de l'inhibition n'est pas homogène dans le temps et expose le patient à des pics hypertensifs à distance d'une prise et hypotensifs lors du pic d'action du médicament. Seul l'urapidil présente une forme intraveineuse: elle permet une action continue, prévisible du médicament et une adaptation de la concentration cible précise en titrant la posologie jusqu'à l'effet souhaité. L'urapidil et le prazosin ont une demi-vie plus courte que le doxazosin et la phénoxybenzamine (respectivement 2,7h, 3h, 22h, 24h). Il en résulte une maniabilité plus simple avec un effet «on-off» en particulier pour la forme intra-veineuse.

D'autres molécules peuvent être administrées en complément des α bloquants:

- Les inhibiteurs des canaux calciques sont les adjuvants les plus souvent prescrits pour améliorer le contrôle tensionnel pré-opératoire [19]. Ils sont aussi utilisés en per-opératoire en cas de pic hypertensif (PAS > 160 mmHg), en bolus intraveineux de 2 mg de nicardipine, avec une association possible d'un débit continu. De plus, leur action est potentialisée par les agents halogénés utilisés lors de l'anesthésie grâce à l'action calcium-bloquante vasculaire du Sévoflurane. En revanche, la monothérapie par des inhibiteurs calciques n'est pas recommandée.
- L'utilisation pré-opératoire de β bloquants est indiquée pour contrôler la tachycardie seulement après l'administration d' α bloquants en raison du risque de crise hypertensive en cas de blocage isolé des récepteurs β_2 adrénergiques vasodilatateurs. L'Esmolol, un β bloquant intra-veineux à très courte demi-vie de distribution (2 min) et d'élimination (9 min), est

facilement utilisable au bloc opératoire. Il permet une correction instantanée de la tachycardie, et une élimination rapide en cas de bradycardie extrême.

L'urapidil est un antagoniste compétitif sélectif des récepteurs α_1 de courte durée d'action et d'administration intraveineuse continue ou orale utilisé comme agent anti-hypertenseur. Il possède également un effet central par stimulation des récepteurs sérotoninergiques 5HT1A et un faible effet β_1 -bloquant, tous deux limitant la tachycardie réactionnelle [20]. Sa pharmacocinétique permet une titration pré-opératoire simple en cardiologie (3 jours d'hospitalisation) afin d'atteindre la concentration optimale. P. Gosse et al. [21] ont publié une étude comparant 2 méthodes de titration de l'urapidil, à faibles ou fortes doses. Le traitement était initié à la dose de 5 mg/h puis augmenté par palier de 1 mg/h toutes les heures. Dans le groupe «faibles doses», l'objectif était une PAS < 135 mm Hg et les posologies ne dépassaient pas 20 mg/h. Dans le groupe «fortes doses», la titration était poursuivie jusqu'à l'apparition de vertiges ou d'une hypotension orthostatique (avec une PAS en orthostatisme < 90 mmHg). En cas d'apparition de ces symptômes de mauvaise tolérance, le débit d'urapidil était ramené à la dose maximale tolérée. Le nombre de pics hypertensifs (PAS > 160 mmHg) per-opératoires et d'épisodes de tachycardies (fréquence cardiaque > 100 battements par minute) était significativement plus faible dans le groupe préparé avec une forte dose qu'avec une faible dose d'urapidil (respectivement: 2/18 et 6/18, $p < 0.05$; 4/18 et 10/18, $p < 0.05$). En raison des résultats de ce travail, nous avons réalisé dans notre étude le protocole de titration d'urapidil à fortes doses jusqu'à la dose maximale tolérée. Ce blocage permet d'éviter les poussées hypertensives durant l'insufflation du pneumopéritoine et la manipulation de la tumeur. Son administration est stoppée lors du clamage de la veine surrénalienne et sa demi-vie d'élimination courte ainsi que son mécanisme d'action compétitif permet un arrêt rapide de l'antagonisation des récepteurs α_1 évitant l'apparition d'hypotension sévère.

Des études rétrospectives ont démontré que les α_1 bloquants sélectifs par rapport aux α bloquants non sélectifs sont associés à une pression artérielle per-opératoire plus faible, ainsi que moins d'effets indésirables tels que la tachycardie réflexe et l'hypotension [13, 15, 22]. En effet, lors de la chute du taux de catécholamines après le clamage de la veine surrénalienne, l'effet rémanent de l' α bloquant utilisé peut provoquer une hypotension prolongée. Ce phénomène est particulièrement visible avec la phénoxybenzamine de par son absorption lente, sa demi-vie longue (24h) et son antagonisme covalent détruisant les récepteurs α qui doivent être resynthétisés avant d'être stimulables.

D'autres études n'ont montré aucune différence entre ces molécules [14, 16, 18, 23, 24, 25]. Actuellement, il n'y a pas de consensus pour un α bloquant supérieur aux autres pour la préparation des patients atteints de PCC [17]. En effet, il existe des résultats contradictoires quant à leur efficacité et leur tolérance pour la gestion de l'instabilité hémodynamique per-opératoire [6].

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude observationnelle rétrospective est d'évaluer l'efficacité de la préparation pré-opératoire par l'urapidil en perfusion continue pour prévenir les pics hypertensifs (PAS > 180 mmHg), et la tolérance en terme d'hypotension (PAS < 80 mmHg), pour la prise en charge péri-opératoire de la surrénalectomie laparoscopique dans 79 cas de PCC opérés de 2001 à 2017 au CHU de Bordeaux. Nos objectifs secondaires sont de préciser les niveaux de sécrétion de catécholamines lors des différents temps opératoires, de rechercher une corrélation entre la taille tumorale et la présence d'hypertension per-opératoire, et d'effectuer une analyse globale de la littérature portant sur la préparation pharmacologique par les alpha-bloquants afin de comparer nos résultats.

Article original en cours de soumission

Article soumis au *Journal of Anesthesia* le 12 septembre 2018.

Journal of **Anesthesia**

em Editorial Manager

HOME • LOGOUT • HELP • REGISTER • UPDATE MY INFORMATION • JOURNAL OVERVIEW
MAIN MENU • CONTACT US • SUBMIT A MANUSCRIPT • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Role: **Author** Username: kbarrucand

Submissions Being Processed for Author kevin barrucand

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Display 10 results per page.

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
Action Links	JOAN-D-18-00639	Peri-operative management of Pheochromocytoma by intravenous urapidil to prevent hemodynamic instability: a seventeen year experience	12 Sep 2018	16 Sep 2018	With Editor

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Display 10 results per page.

Peri-operative management of Pheochromocytoma by intravenous urapidil to prevent hemodynamic instability: a seventeen year experience

Patrick TAUZIN-FIN MD^{a*}, Kévin BARRUCAND MD^a, Musa SESAY MD^a, Stéphanie
ROULLET MD^a, Philippe GOSSE MD^b, François SZTARK MD PhD^a

^aCHU Bordeaux, Department of Anesthesia and Critical Care I

^bCHU Bordeaux, Department of Cardiology

Presented at the ASA congress (oct 2017, Boston).

***Corresponding author:** Kévin BARRUCAND (resident), Department of Anesthesia and
Critical Care I, Hôpital Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France

Tel: +33 6 76 03 25 22

Short title: Urapidil in Pheochromocytoma Surgery

Word count: 2480 words (excluding references and tables)

Number of tables: 1

Number of figures: 4

Keywords: Pheochromocytoma, anesthesia, hypertension, urapidil, catecholamine

Abstract

Background: Surgery for pheochromocytoma (PCC) can cause excessive catecholamine release with severe hypertension. Alpha blockade is the mainstay of preoperative management. The aim of this study was to evaluate the efficacy and tolerance of Intra-Venous (IV) urapidil, a competitive short acting α_1 receptor antagonist, in the prevention of peri-operative hemodynamic instability of patients with PCC.

Methods: This retrospective observational study included 75 patients (79 PCC) for a PCC removal surgery from 2001 to 2017 at the Bordeaux University Hospital. They received, 3 days before surgery, continuous intravenous infusion of urapidil with stepwise increase to the maximum tolerated dose. Urapidil was maintained during the procedure and stopped after clamping the adrenal vein. Plasma catecholamine concentrations were measured during surgery. Hypertensive peaks (SAP > 160 mmHg) and tachycardia > 100 beats/mn were treated with boluses of nicardipine 2mg and esmolol 0.5mg/kg.

Results: We recorded 20/79 (25%) cases with systolic arterial pressure (SAP) > 180 mmHg. Only 11/79 (14%) had hypotension with SAP < 80 mmHg. Peaks of catecholamine secretions were observed preferentially during peritoneal insufflation and tumor dissection ($p < 0.05$). A correlation was found between tumor size (mm) and the highest norepinephrine levels [$r=0.288$, $p=0.015$] and between hypertensive peaks (mmHg) and the highest norepinephrine levels [$r=0.45$, $p=0.017$]. No mortality was reported. The median [range] postoperative hospital stay was 4[2-9] days.

Conclusion: IV urapidil limits hypertensive and hypotensive peaks during PCC surgery, and corresponds to surgical imperatives allowing a short hospital stay, thanks to its « on-off » effect.

Introduction

Pheochromocytoma (PCC) is a rare catecholamine-secreting neuroendocrine tumor. The estimated annual incidence is 2-8 patients per million in the general population, and its estimated prevalence among hypertensive patients is 0.1 to 0.6% [1-2]. Management of PCC exposes patients to uncontrolled massive catecholamine release, especially during anesthesia induction, pneumoperitoneum insufflation and surgical removal. Life-threatening complications such as myocardial infarction, coronary spasms, arrhythmias, acute cardiomyopathy, shock, stroke and pulmonary edema may appear [3].

To prevent these potentially fatal events, pre-operative management is necessary. Indeed, Scholten et al. [4] demonstrated that emergency surgery in untreated patients leads more post-operative complications, intensive care unit admissions and longer hospital stay than treated patients. As a result, European and Americans endocrine societies [1] have issued recommendations for the peri-operative management of PCC in 2014 with mandatory initiation of α blocker, even in normotensive patients, to prevent an unpredictable peri-operative hemodynamic instability [5]. The therapeutic goals have to normalize blood pressure and heart rate, to restore volume depression and to prevent patients from surgery-induced catecholamine release [1-2]. Moreover, the «alpha blocker pharmacologic class» is heterogeneous with covalent or competitive action, non-selective α_1 α_2 or selective α_1 blockade and oral or intra-venous (IV) administration. But studies are retrospective, small sizes, and results are conflicting. Based on current data, there are no prospective, randomized studies showing the most effective alpha-blocker for hemodynamic instability control during surgery [6-7].

The main objective of our retrospective observational study is to evaluate the efficacy of pre-operative preparation by continuous IV infusion of Urapidil in the prevention of hypertensive

peaks (HP) (SAP > 180 mmHg), and tolerance represented by hypotension (SAP < 80 mmHg) during the peri-operative management of 79 cases (75 patients) of pheochromocytoma ablation. Our secondary objectives were to determine the levels of catecholamine secretion at specific surgical time points and to find a correlation between tumor size and intra-operative hypertension.

Methods

The publication group of the Bordeaux University Hospital ethics committee approved the conduct of this study. The study population underwent PCC surgery from January 2001 to June 2017 through a standard institutional management protocol. This included the diagnosis of PCC, in all patients, which was based on their clinical symptoms, elevated urine or serum levels of meta-normetanephrene. The adrenal tumor was identified by computed tomography (CT)-scans and meta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG)-scintigraphy or PET scan. Final selection of each patient data relied on histological confirmation.

All the patients had their pre-operative blood pressure stabilized using oral prazosin (5 mg/day) and oral bisoprolol if necessary (10-20mg/day). The patients were hospitalized 3 days before planned surgery in the cardiology department [8]. These 2 drugs were stopped and replaced by a continuous infusion of Urapidil, initiated at a dose of 5 mg/hr and increased in steps of 1 mg/hr every hour. The dose was increased until the appearance of dizziness or orthostatic hypotension [orthostatic systolic arterial pressure (SAP) < 90 mmHg]. In the event of these signs of poor tolerance, the Urapidil outflow was reduced to previous tolerated dose, which was maintained throughout anesthesia until surgical clamp of the adrenal vein.

Radial artery cannulation was first performed under local anesthesia for continuous monitoring of blood pressure. General anesthesia was standardized using propofol, sufentanil, atracrium/cisatracrium and end-tidal sevoflurane 2-3%. Ventilation was adjusted to keep end-tidal PaCO₂ between 4.7-6 kPa. Isotonic saline solution was infused intra-operatively at the rate of 5-10ml/kg/hr. Intra-peritoneal pressure was maintained below 15 mmHg.

Arterial blood samples were collected for the determination of plasma concentrations of norepinephrine before induction of anesthesia (control T₀), after oro-tracheal intubation sequence (T₁), at the end of peritoneal insufflation (T₂), during adrenal gland dissection (T₃),

after clamping of the adrenal vein (T4), and in the recovery room when trachea has been extubated and the patient was hemodynamically stable (T5). The blood samples were taken in current practice and not only for research purposes. HP with SAP > 160mmHg were treated by IV boluses of nicardipine 2 mg. Boluses of esmolol 0.5 mg/kg were used when heart rate exceeded 100 beats/min. Hypotensive episodes (SAP < 80 mmHg) were treated by IV boluses of ephedrine 3-9mg and a crystalloid or colloid infusion.

Retrospectively, we collected demographic, clinical, histologic, intra-operative and hospital stay data from the institutional patient care registry. We performed data protection and anonymization in accordance with the French law on computerization of data.

Data are expressed as mean $\pm$ SD, or as median [25-75% interquartile or range] in case of non-parametric distribution. Catecholamine plasma levels at the specific surgical time points were compared using the Kruskal Wallis one-way repeated-measures ANOVA on ranks. A Spearman rank correlation was used to test the relationship between the different parameters. Receiver operating characteristic (ROC) curves were applied to the correlated parameters to define the cut off values (when the sensitivity and specificity were very close to each other). A *P* value < 0.05 was considered statistically significant. The Sigmaplot 10 (Systat Inc Chicago, USA) and the MedCalc 16.8.4 (Ostend, Belgium) software packages were used to perform the statistical analysis.

Results

Seventy-five patients ASA II/III were enrolled and seventy-nine PCC were resected. Baseline patient characteristics and operative data were summarized in table 1.

The incidence of HP with $SAP > 180$ mmHg was 25% (20/79). The incidences of HP with $160 \text{ mmHg} \leq SAP \leq 180 \text{ mmHg}$ and with $SAP < 160$ mmHg were 19% (15/79) and 56% (44/79) respectively. HP and sinus tachycardia were transient (<30 s) and easily treated with 2 mg IV bolus nicardipine and 0.5 mg/kg IV bolus of esmolol respectively. 11 (14%) hypotensive episodes ($SAP < 80$ mmHg) were noted after clamping of the adrenal vein (T4). The variations in plasma norepinephrine concentration at the specific surgical time points showed that peritoneal insufflation and adrenal gland dissection (T3) were significantly associated with norepinephrine secretion peak (Figure 1).

We observed a correlation between tumor size (mm) and the highest intraoperative norepinephrine levels [$r=0.288$, $R^2=0.0083$, (95%CI; 0.0416-0.475), $p=0.015$] and a correlation between HP (mmHg) and the highest intraoperative norepinephrine levels [$r=0.45$, $R^2=0.208$, (95%CI; 0.05276 to 0.4840), $p=0.017$] (Figure 2 and 3). No correlation exists between HP and tumor size [$r=0.143$ (95% CI; -0.0788 to 0.352), $p=0.204$], between IV Urapidil dose and the highest SAP during surgery [$r=0.014$ (95%CI; -0.206 to 0.233), $p=0.901$], between duration of pneumoperitoneum and tumor size [$r= 0.125$ (95%CI; -0.0976 to 0.335), $p= 0.270$]. Regarding the correlation between tumor size and HP ($PAS>160$ mmHg), a cutoff value of 41mm (sensitivity 58% and specificity 66%) was obtained. The cut off value for intra-operative norepinephrine levels was 16013 pg/ml with a sensitivity of 62% and specificity of 61% for HP (Figure 4).

The surgical complication rate was 3.7%: two conversions and one splenectomy were necessary. Associated surgeries were a control of adrenal vein injury, resection anastomosis of

undiagnosed colic tumor and left nephrectomy for asymptomatic renal vein thrombosis. Post-operative course was uneventful. After 24 hours in the intensive care unit, patients were discharged in the surgical ward. The median [range] post-operative hospital stay was 4 [2-9] days.

Discussion

The main findings of this study are: **1)** the peri-operative management of patients with PCC by urapidil provides efficient blood pressure control without complication, **2)** norepinephrine secretion peaks occur mainly during the creation of pneumoperitoneum and tumor manipulations. **3)** a tumor size > 41 mm is correlated with the highest catecholamine secretion rate, which leads to intra-operative HP.

Many studies have reported the use of three groups of drugs in the peri-operative management of PCC. First, phenoxybenzamine (PBZ) is non-competitive, irreversible inhibitor that covalently binds to $\alpha 1$ and $\alpha 2$ receptor widely used for blood pressure control. Its half-life is long (24-30h). This oral drug must be initiated for at least 21 days. Reflex tachycardia secondary to inhibition of presynaptic $\alpha 2$ blockade often requires pre-operative β blockade. The main adverse effect is prolonged hypotension after tumor resection. Second, prazosin and doxazosin are selective $\alpha 1$ competitive blockers with a pharmacological half-life of 3 and 22 hours respectively.

Thirdly, Urapidil, a competitive short acting (half-life of 2.7 h) $\alpha 1$ blocker, is also an antagonist of central serotonergic receptor with a weak β - action, explaining the absence of tachycardia [9]. Our study confirms its many advantages: **a)** Preparation with Urapidil alone led to pre-operative blood pressure control in all our cases. **b)** Treatment of HP was easy and rapidly effective. The ultra-short elimination half-life of plasma catecholamines and the continuous competitive α block produced by urapidil explained transient hypertension observed. Moreover, IV boluses of nicardipine are potentiated by end-tidal sevoflurane concentration of 2.5% explaining the low doses (2mg) required [10]. **c)** Hypotension after tumor resection was due to the combined effects of pre-operative preparation, the acute decrease of plasma catecholamine and surgical hemorrhage. Residual effects of Urapidil are

limited because of its pharmacologic profile.

It is difficult to compare our results with Urapidil to other cohorts studying other alpha blockers. First, the thresholds of hypertension and hypotension are varied according to the articles, which limit the possibilities of comparing cohorts using the same threshold. Secondly, the studies differ from one another by other confounding factors which may affect the risk of intraoperative hemodynamic instability: the surgical approach, anesthetic management, sedative and vasoconstrictor drugs. Thirdly, most of them are retrospective trials with small sample sizes comparing PBZ with doxazosin or prazosin. They have provided conflicting results [6] which do not permit to confirm the superiority of a molecule. [11-12-13]. Only one study published by Habbe et al. [14] compared Urapidil versus PBZ (11 and 19 patients respectively) With no significant difference between intra-operative HP or hypotension. The incidence of HP (SAP > 180mmHg) was 25% in our study, lower than those reported by Kocac et al. [15]: 81% in the PBZ group, 73% in the prazosin group and 82% in the doxazosin group (NS). Agrawal et al. [16] described 57% in the PBZ group and 84% in the prazosin group (NS). The incidence of hypotensive peaks (SAP < 80mmHg) was 14% in our study, lower than those reported by Randle et al. [17]: 35% in the PBZ group and 66% in the selective blockade group. In that of Agrawal et al. [16]: 57% in the PBZ group and 77% in the prazosin group.

Ours results confirm the feasibility of PCC surgical management by a laparoscopic approach with a low rate of surgical complications (3.7%), including a laparotomy conversion rate of 2.5%. Besides, we had found no correlation between duration of pneumoperitoneum and tumor size. The proven benefits of laparoscopic surgery include mild hemodynamic changes, reduced catecholamine release and faster recovery [18]. A prospective study comparing open versus laparoscopic adrenalectomy confirm these data even for large tumor (> 6 cm) [19]. Moreover, our median [range] hospital stay was 4 days [2-9 days]. In the article written by

Habbe et al.[14], it was that 17 days in the PBZ group in contrast to 11 days in the Urapidil group ($p<0.0087$). Patients with IV Urapidil spent significantly fewer days in hospital prior surgery [median 3 days (range 3-7 days) versus 9 days (range 3-21 days); $p=0.0001$]. The total cost of hospitalization was significantly lower with Urapidil.

Larger tumor size (>4 cm), high pre-operative norepinephrine levels are considered as predisposing factors to intra-operative hypertensive peaks [20]. Our results demonstrate that a tumor size $> 41\text{mm}$ is correlated with high catecholamine secretion leading to HP. This finding corroborates with the results of Kwon et al. [21] who reported a critical tumor size of 42.5 mm. We could suggest that patients with PCC > 41 mm receive continuous IV administration of nicardipine at the beginning of surgery to prevent HP. But further studies are warranted in this situation.

Pheochromocytoma crisis is a life-threatening complication due to massive per-operative release of catecholamine. The triggering factors are surgical manipulations [22], biopsies, tumor hemorrhage and general anesthesia. The pathophysiology involves intense arterial vasoconstriction, reduced intravascular volume, reduced end-organ perfusion and tissue ischemia leading to organ failure. Whitelaw et al. [23] in a review of 106 cases reports a higher mortality rate of 28% in type B crisis (shock and 2 or more organ failure) compared with 6% in type A crisis (hemodynamic instability and 1 or more organ failure). Lack of pheochromocytoma crisis reported after per-operative α blockade signifies a protective effect [24]. We chose as primary outcome $\text{SAP} > 180$ mmHg because, according to recommendation of the French national agency of the security of drugs and medical products (ANSM), a hypertensive crisis requiring an immediate treatment is defined by $\text{SAP} > 180$ mmHg or $\text{DAP} > 110$ mmHg with one or more organ failure [25].

The limits of this study are certainly its retrospective design and the lack of comparison with others α blockers, but a prospective therapeutic trial to analyze, with sufficient power, different strategies for blood pressure management seems unrealistic for such a rare pathology.

Conclusion

The relatively large sample size of our cohort with the same anesthetic and surgical management shows that the use of Urapidil in the peri-operative period of these patients is safe and efficient to prevent HP and hypotension. As compared to other α blockers given orally, the IV route is an interesting alternative. It permits patients to have controlled blood pressure and heart rate with a single drug upon arrival in the operating room. It facilitates the treatment of hemodynamic disorders, fits the surgical imperatives by allowing a shorter hospital stay and is a cost-effective method. Further studies are warranted to confirm these data.

All the authors declare no conflicts of interest

References

- [1] Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1915-42
- [2] Pacak C. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4069-79
- [3] Prejbisz A, Lenders JW, Eisenhofer G, Januszewicz A. Cardiovascular manifestations of phaeochromocytoma. *J Hypertens* 2011; 29: 2049-60
- [4] Scholten A, Cisco RM, Vriens MR, Cohen JK, Mitmaker EJ, Liu C, Tyrell JB, Shen WT, Du QY. Pheochromocytoma Crisis Is Not a Surgical Emergency. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 581–91
- [5] Lafont M, Fagour C, Haissaguerre M, Darancette G, Wagner T, Corcuff JB, Tabarin A. Per-operative Hemodynamic Instability in Normotensive Patients With Incidentally Discovered Pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 417–21
- [6] van der Zee PA, de Boer A. Pheochromocytoma: a review on preoperative treatment with phenoxybenzamine or doxazosin. *Neth J Med* 2014; 72: 190-201
- [7] Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Phaeochromocytoma. *Lancet* 2005; 366: 665-75
- [8] Gosse P, Tauzin-Fin P, Sesay M-B, Sautereau A, Ballanger P. Preparation for surgery of phaeochromocytoma by blockade of α -adrenergic receptors with urapidil: what dose? *J Hum Hypertens* 2009; 23: 605-9
- [9] Doolay M, Doa KI. Urapidil: a reappraisal of its use in the management of hypertension.

Drugs 1998; 56: 929-55

[10] Nishiyama T, Matsukawa T, Hanaoka R, Conway C. Interactions between nicardipine and enflurane, isoflurane and sevoflurane. Can J Anaesth 1997; 44: 1071-6

[11] Ramachandran R, Rewari V. Current perioperative management of pheochromocytomas. Indian J Urol 2017; 33: 19-25

[12] Naranjo J, Dodd S, Martin YN. Perioperative management of pheochromocytoma. J Cardiothorac vasc Anesth 2017; 31:1427-39

[13] Van der Horst-Schrivers AN, Kerstens MN, Wolffenbuttel BH. Preoperative pharmacological management of pheochromocytoma. Neth J Med 2006; 64: 290-5

[14] Habbe N, Ruger F, Bojunga J, Bechstein WO, Holzer K. Urapidil in the preoperative treatment for pheochromocytoma: a safe and cost-effective method. World J Surg 2013; 37: 1141-46

[15] Kocak S, Aydinoglu S, Canakci N. Alpha blockade in preoperative preparation of patients with pheochromocytoma. Int Surg 2002; 87: 191-4

[16] Agrawal R, Mishra SK, Bhatia E, Mishra A, Chand G, Agarwal G, Agarwal A, Verma AK. Prospective Study to Compare Peri-operative Hemodynamic Alterations following Preparation for Pheochromocytoma Surgery by Phenoxybenzamine or Prazosin. World J Surg 2014; 38: 716–23

[17] Randle RW, Balentine CJ, Pitt SC, Schneider DF, Sipple RS. Selective versus non-selective α blockade prior to laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. Ann Surg Oncol 2017; 24: 244-50

[18] Toniato A, Boschin IM, Opocher G, Guolo A, Pelizzo M, Mantero F. Is the laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma the best treatment? Surgery 2007; 141: 723–7

- [19] Wang W, Li P, Wang Y, Wang Y, Ma Z, Wang G, Gao J, Zhou H. Effectiveness and safety of laparoscopic adrenalectomy of large pheochromocytoma: a prospective, nonrandomized, controlled study. *Am J Surg* 2015; 210: 230-5
- [20] Bruynzeel H, Feelders RA, Groenland TH, van den Meiracker AH, van Eijck CH, Lange JF, de Herder WW, Kazemier G. Risk Factors for Hemodynamic Instability during Surgery for Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 678-85
- [21] Kwon SY, Lee KS, Lee JN, Ha YS, Choi SH, Kim HT, Yoo ES, Kwon TG. Risk factors for hypertensive attack during pheochromocytoma resection. *Investig Clin Urol* 2016; 57: 184-90
- [22] Tauzin-Fin P, Hilbert G, Krol-Houdek M, Gosse P, Maurette P. Mydriasis and acute pulmonary oedema complicating laparoscopic removal of phaeochromocytoma. *Anaesth Intensive Care* 1999; 27: 646-9
- [23] Whitelaw BC, Prague JK, Mustafa OG, Schulte KM, Hopkins PA, Gilbert JA, McGregor AM, Aylwin SJB. Phaeochromocytoma crisis. *Clinical Endocrinology* 2013; 0: 1-10
- [24] Tauzin-Fin P, Sesay M, Gosse P, Ballanger P. Effects of perioperative alpha1 block on haemodynamic control during laparoscopic surgery for phaeochromocytoma. *Br J Anaesth* 2004; 92: 512-7
- [25] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Hypertensive events in adults. High blood pressure without organ involvement and hypertensive events requiring emergency care. Guidelines. *J Mal Vasc* 2002; 27: 234-8

Table 1 Baseline patient characteristics and operative data.

Male	32 (42.6%)
Female	43 (57.3%)
Age *	50.7 ± 16.5
Right PCC	39
Left PCC	40
Tumor size*	49 ± 20 mm
Associated pathologies :	8 (10.6%)
MEN type 2	5 (6.6%)
Cardiopathy	6 (8%)
Coronary disease	4 (5.3%)
Pre-operative FEVG < 45%	0 (0%)
Recklinghausen disease	3 (4%)
Morbid obesity	2 (2.6%)
Beckwith Wiedemann syndrome	1 (1.3%)
Chronic renal failure	1 (1.3%)
Pre-operative hypertension (SAP>160mmHg)	0 (0%)
Length of pneumoperitoneum*	76.3 ± 32 min
Urapidil outflow*	42.4 ± 30 mg/h
Sufentanyl total dose*	114 ± 40 µg
Median per-operative plasma levels of norepinephrine**(normal value<510 pg/ml)	3216[1487-8645] pg/ml
Surgical approach:	
Laparoscopic trans-peritoneal	69 (87.3%)
Laparoscopic retro-peritoneal	8 (10.1%)
Conversion to laparotomy	2 (2.5%)

Values are: *mean ± SD, **median [interquartile range]

PCC: pheochromocytoma; MEN: multiple endocrine neoplasia; SAP: systolic arterial pressure.

Figures legends

Figure 1: Median [range] of plasma norepinephrine concentration at the different surgical time points.

T0: Before induction of anesthesia = control; T1: After oro-tracheal intubation sequence; T2: At the end of peritoneal insufflation; T3: During adrenal gland dissection; T4: After clamping of the adrenal vein; T5: In the recovery room after extubation; *: $p < 0.05$ (vs T0); **: $p < 0.05$ (vs T0, T1, T2, T4, T5).

Figure 2: Correlation between maximum norepinephrine secretion and tumor size.

r: correlation coefficient, R^2 : coefficient of determination.

Figure 3: Correlation between maximum norepinephrine secretion and maximum systolic arterial pressure.

r: correlation coefficient; R^2 : coefficient of determination Significant.

Figure 4: Receiver Operating Characteristic (ROC) curves for Maximum norepinephrine secretion and tumor size.

A: area under the ROC curve.

Figure 1:

Norepinephrine secretion (pg/ml)

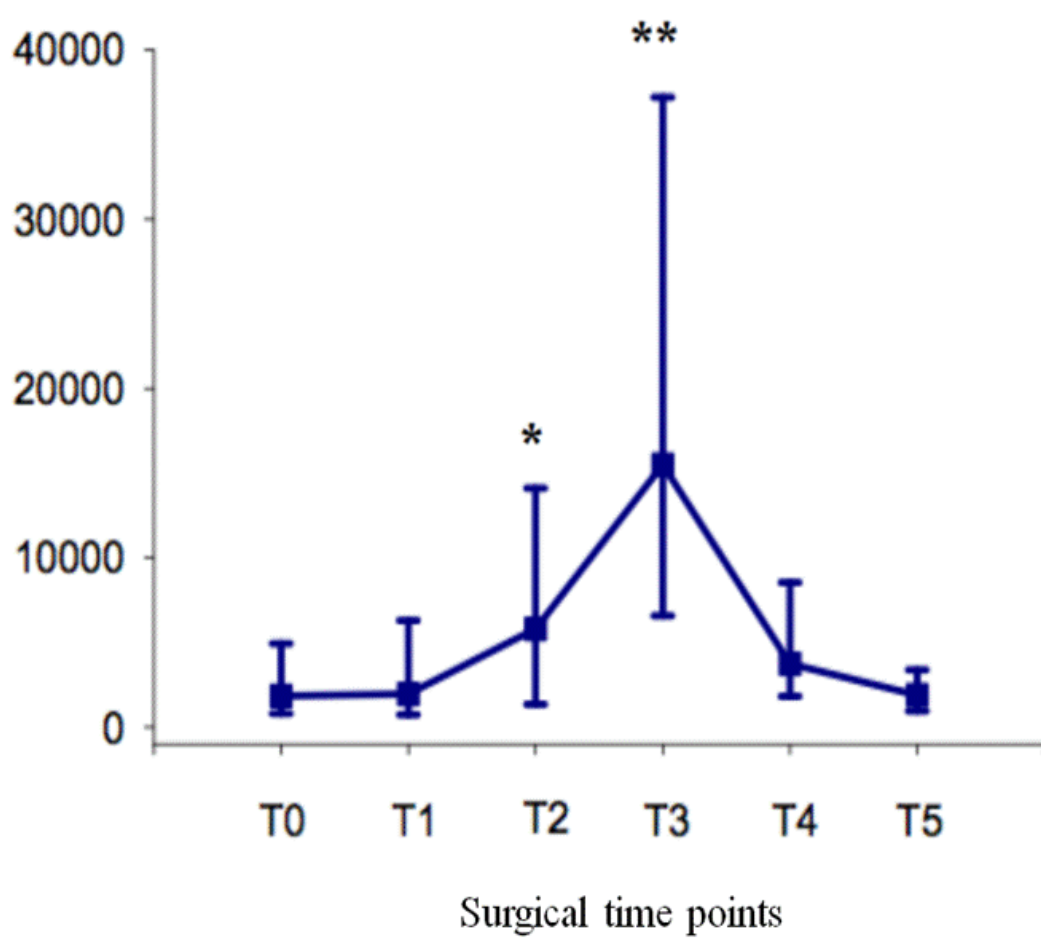


Figure 2

Maximum norepinephrine

secretion (pg/ml)

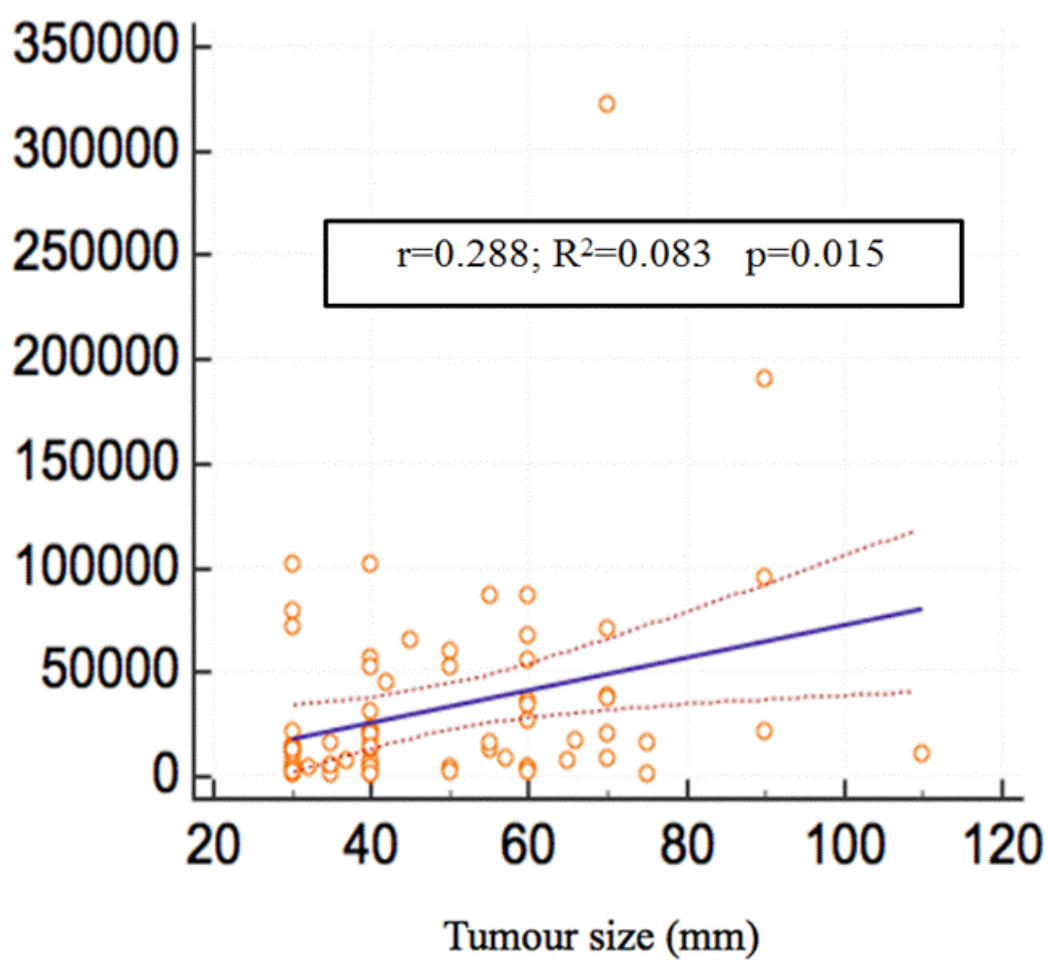


Figure 3

Maximum norepinephrine

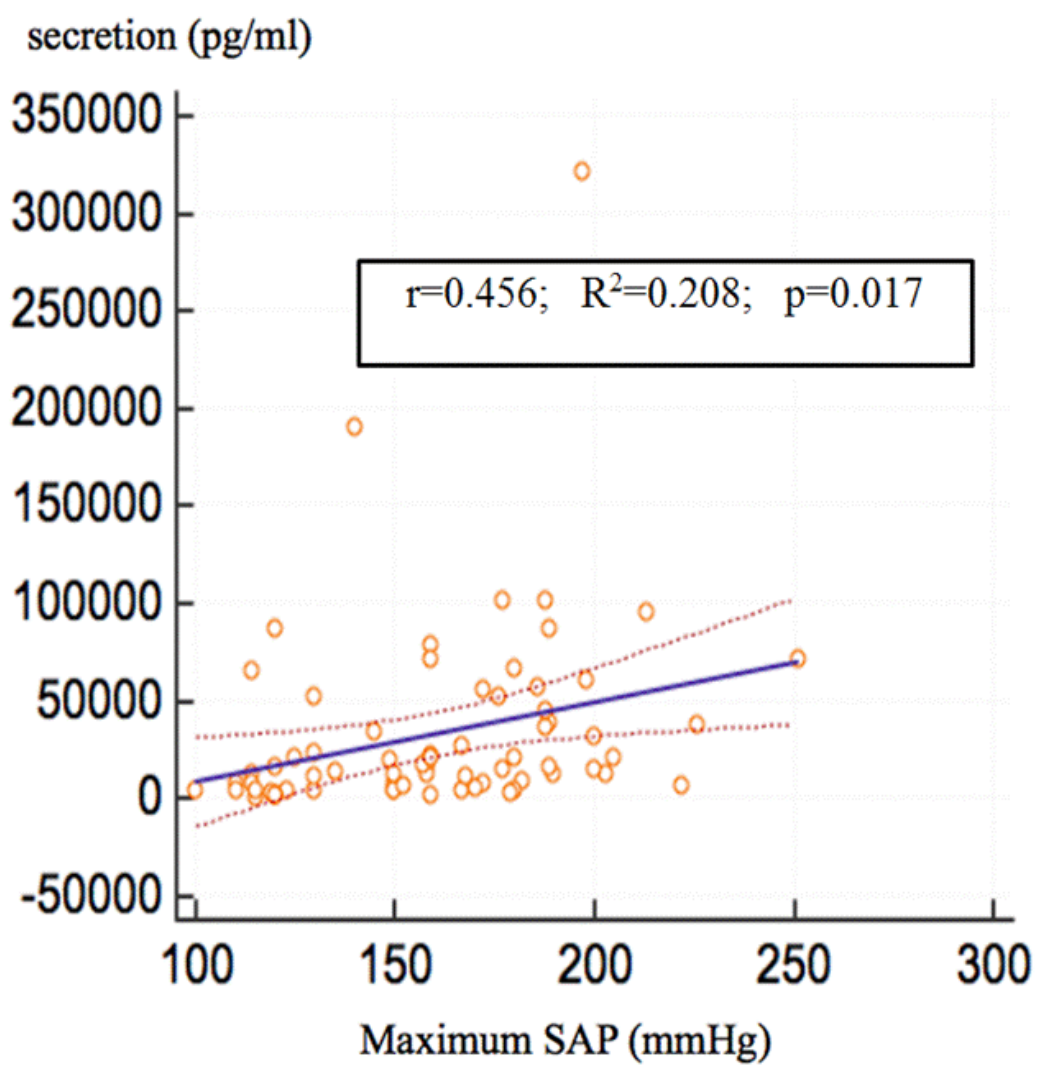
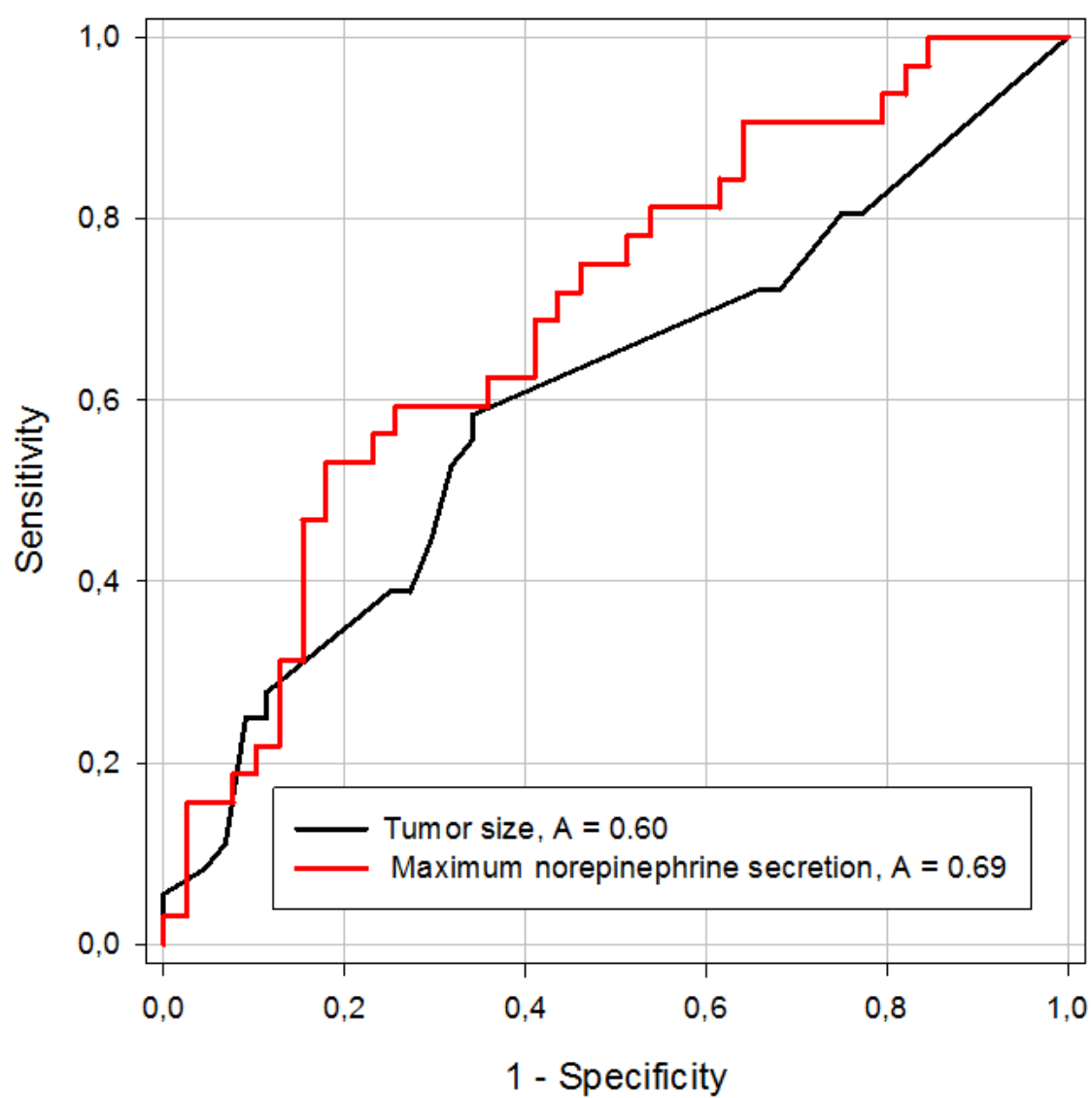


Figure 4



Discussion

Nos résultats montrent que la préparation à l'urapidil dans la prise en charge péri-opératoire des patients atteints de PCC permet un contrôle efficace de la pression artérielle et présente de nombreux avantages par rapport aux autres alpha-bloquants [26]. Tout d'abord, la préparation par titration d'urapidil à la dose maximale tolérée contrôle dans tous les cas la pression artérielle pré-opératoire. Le patient arrive au bloc opératoire avec une seule molécule anti-hypertensive. Nous avons montré que les pics de sécrétions de noradrénaline sont susceptibles d'apparaître préférentiellement lors de la création du pneumopéritoine et des manipulations tumorales, ces périodes sont donc plus à risque d'instabilité hémodynamique. Cependant, le traitement des pics hypertensifs est facile à réaliser. La demi-vie d'élimination très courte des catécholamines plasmatiques et le bloc α compétitif continu produit par l'urapidil expliquent leur caractère transitoire. Une faible dose (2 mg) de nicardipine, potentialisée par l'utilisation du sévoflurane, est suffisante pour les traiter [27]. L'hypotension après le clampage veineux surrénalien est liée à l'addition des effets résiduels de la préparation pré-opératoire, à la diminution aiguë des catécholamines plasmatiques et à l'hémorragie. En revanche, les effets résiduels de l'urapidil sont très limités par son profil pharmacologique «on-off».

Analyse de la littérature sur la préparation pharmacologique

Il est difficile de comparer nos résultats avec l'urapidil aux autres séries publiées dans la littérature pour plusieurs raisons:

- Tout d'abord, les critères de jugement principaux sont multiples selon les articles: PAS ou PAD moyenne, seuils de PAS > 160, 180 ou 200 mmHg, augmentation de PAS > 30%, variation de PAS, Risque relatif de PAS supérieur à un certain seuil... La plupart des études ne présentent qu'un seul de ces critères ce qui limite les possibilités de comparaison des cohortes en utilisant un même critère.
- De plus, les séries diffèrent entre elles par d'autres facteurs que le type d' α bloquant pouvant avoir une incidence sur le risque d'hypertension per-opératoire. C'est en particulier le cas de la voie d'abord chirurgicale qui a un impact majeur avec une meilleure stabilité hémodynamique en coelioscopie qu'en laparotomie [28]. Le monitoring hémodynamique guidant le remplissage vasculaire, les molécules utilisées pour la sédation et pour corriger les hypotensions et hypertensions peuvent aussi impacter les résultats et engendrer des biais de confusion dans l'analyse de la littérature.

- Enfin, la plupart des études portant sur cette pathologie rare sont des essais cliniques rétrospectifs non randomisés de petite taille comparant la préparation par la phénoxybenzamine (PBZ) avec les $\alpha 1$ bloquants sélectifs oraux (doxazosin, prazosin et térazosin). Elles montrent des résultats contradictoires qui ne permettent pas de conclure à la supériorité d'une molécule [13-18, 22, 24, 25]. On ne retrouve dans la littérature qu'une seule cohorte rétrospective, publiée par Habbe et al. en 2013 [23], comparant la préparation par la phénoxybenzamine PO avec l'urapidil IV continu. Elle possède une faible puissance avec des effectifs restreints (19 et 11 patients respectivement) et ne montre pas de différence significative en termes d'hypertension et d'hypotension per-opératoire.

En comparant nos résultats avec les quelques études possédant les mêmes critères tensionnels, nous remarquons que:

- L'incidence des pics hypertensifs (**PAS > 180mmHg**) de **25%** dans notre étude est largement inférieure à celle rapportée par Kocac et al. en 2002 [25]: 81% dans le groupe PBZ (n=21), 73% dans le groupe prazosin (n=11) et 82% dans le groupe doxazosin (n=17) (NS). Une autre étude publiée par Agrawal et al. en 2014 [29] en dénombre 57% dans le groupe PBZ (n=14) contre 84% dans le groupe prazosin (n=13).

- L'incidence des hypotensions artérielles (**PAS < 80 mmHg**) de **14%** dans notre travail est inférieure à celle de Randle et al. [14]; 35% dans le groupe PBZ (n=34) et 67% dans le groupe doxazosin, prazosin, terazosin (n=18) ($p = 0,03$). Dans la cohorte d'Agrawal et al. [29], elle est de 57% dans le groupe PBZ et 77% dans le groupe prazosin (NS); dans celle de Kocak et al. [25], de 28% dans le groupe PBZ et 29% dans le groupe doxazosin (NS); tandis que Prys-Roberts et al. [22] en 2002 en dénombre 50% dans le groupe PBZ (n=8) contre 0% dans le groupe doxazosin (n=27) ($p=0,004$).

Les tableaux 1 et 2 en annexe représentent une synthèse de la littérature concernant les études comparatives des différents types de préparation pour la chirurgie d'exérèse de PCC avec leurs principaux résultats.

Durée et de coût d'hospitalisation

Habbe et al. [23] ont relevé dans leur cohorte une durée totale médiane [range] d'hospitalisation significativement plus courte chez les patients préparés par l'urapidil que par la PBZ (respectivement 11 [6-19] et 17 [8-35] jours, $p=0.0087$). La durée médiane [range] de séjour pré-opératoire était aussi significativement plus courte avec l'urapidil (3[3-7] contre 9 [3-21] jours, $p = 0,0001$). Notre étude retrouve des résultats similaires avec une durée médiane [range] d'hospitalisation post-opératoire en chirurgie de 4 jours [2-9 jours], à

laquelle on ajoute une hospitalisation pré-opératoire de 72h en cardiologie. De plus, Habbe et al. [23] ont démontré par l'intermédiaire d'une étude médico-économique réalisée à l'hôpital de Francfort en Allemagne que les bénéfices générés étaient significativement plus importants après une préparation à l'urapidil qu'avec la PBZ (respectivement 637.49€/jour et 412.50€/jour, $p = 0.001$). Le coût total de l'hospitalisation était donc significativement plus faible avec l'urapidil. Nous n'avons pas réalisé d'étude économique rigoureuse similaire mais nous avons pu calculer que le coût moyen du traitement par urapidil IV continu pendant 72h au CHU de Bordeaux (médicament et matériel de perfusion) était de 48.50€ hors frais d'hospitalisation. A titre de comparaison, Randle et al. [14] évalue le prix de 30 comprimés de PBZ (soit 10-15 jours de traitement) entre 7.100\$ et 7.600\$ hors frais d'hospitalisation, sachant que la durée de préparation moyenne était de 6 semaines dans cet article.

Avantages de la cœlioscopie

Nos résultats confirment la faisabilité de la prise en charge chirurgicale du PCC par une approche coelioscopique avec un taux de complications chirurgicales de 3,7% dont un taux de conversion en laparotomie de 2,5%. Les études de Toniato et al. [28] et Kim et al. [30] démontrent les avantages de la chirurgie par voie d'abord coelioscopique par rapport à la laparotomie: une meilleure stabilité hémodynamique, une durée d'intervention plus courte, une libération réduite de catécholamines, un saignement péri-opératoire diminué, une analgésie plus efficace, une réhabilitation plus rapide et une durée d'hospitalisation plus courte. De plus, un travail prospectif publié par Wang et al. en 2015 [31] comparant la surrenalectomie par laparotomie versus cœlioscopie confirme la praticabilité de la cœlioscopie en cas de tumeur de grande taille (> 6 cm) avec un taux de conversion en laparotomie de 8,7% (2/23), une durée opératoire légèrement plus longue mais des saignements per-opératoires plus faibles, une réhabilitation plus rapide et une durée d'hospitalisation plus courte.

Taille tumorale et hypertension

Une taille tumorale importante (> 41 mm) et un taux élevé de noradrénaline pré-opératoire sont considérés comme des facteurs prédisposants aux pics hypertensifs per-opératoires [18, 32]. Nos résultats démontrent qu'une taille tumorale > 41 mm est associée à une sécrétion élevée de catécholamines conduisant à des pics hypertensifs per-opératoires, bien que nous n'ayons pas réussi à mettre en évidence une corrélation directe entre une taille tumorale > 41 mm et les pics hypertensifs. Cette découverte corrobore les résultats de Kwon et al. [32], qui

ont rapporté une taille tumorale critique de 42.5 mm prédisant une PAS > 180 mmHg avec une sensibilité de 87.9%, une spécificité de 85% (AUC = 0.823). Sur la base de ces résultats, nous suggérons que les patients avec un PCC > 41 mm pourraient éventuellement recevoir une administration IV continue de nicardipine au cours de la chirurgie pour prévenir l'instabilité hémodynamique. D'autres études seront nécessaires pour évaluer cette stratégie.

Toxicité aiguë des catécholamines

La crise aiguë sévère de PCC est une complication potentiellement mortelle causée par la libération per-opératoire massive de catécholamines. Les facteurs déclenchants sont une insufflation du pneumopéritoine avec une pression excessive, des manipulations chirurgicales, une biopsie, une hémorragie tumorale et l'induction de l'anesthésie générale [33]. La physiopathologie implique une vasoconstriction artérielle intense responsable d'une ischémie tissulaire conduisant à des défaillances d'organes. Un vasospasme coronarien peut aggraver l'ischémie myocardique jusqu'à entraîner un infarctus du myocarde. De plus, les catécholamines ont un effet toxique direct sur les myocytes et sont à l'origine de la cardiomyopathie catécholaminergique, avec une présentation classique de Tako Tsubo. Ces deux mécanismes d'atteinte cardiaque sont potentiellement réversibles après contrôle de la crise [34]. Whitelaw et al [35] dans une revue de 106 cas publiés au cours des 5 dernières années rapporte une mortalité de 28% (11/40) dans la crise de type B (choc et 2 défaillances d'organes ou plus) comparativement à 6% (4/66) dans les crises de type A (instabilité hémodynamique et au moins une défaillance d'organe). Le traitement des crises repose sur une correction de l'hypovolémie relative, les alpha-bloquants, les inhibiteurs calciques et le sulfate de magnésium. Les alpha-bloquants doivent être administrés en urgence pour les crises de type A et après stabilisation hémodynamique et support cardio-circulatoire si nécessaire pour les crises de type B. Le profil sécrétoire était décrit dans seulement 51/106 cas. 78% (40/51) avaient un profil mixte sécrétant l'adrénaline et la noradrénaline, les autres sécrétant soit l'adrénaline (2/51), soit la noradrénaline (9/51). En outre, le type de catécholamine sécrété par la tumeur ne semble pas prédire la nature clinique de la crise ni la réponse aux thérapeutiques mises en place. L'absence de crise aiguë sévère de PCC rapportée après un α blocage suggère son effet protecteur [36]. Nous avons choisi comme seuil une PAS>180 mmHg car, selon les recommandations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), une urgence hypertensive nécessitant un traitement immédiat est définie par PAS>180 mmHg ou PAD>110 mmHg avec une ou plusieurs défaillances d'organes [37].

Faut-il encore préparer les PCC à la chirurgie?

En dépit des recommandations internationales [1], de la revue de Billard et al. [38], et de l'association entre l'absence de préparation et la morbidité [11], l'équipe de Lentschener et al. reste opposée à une préparation pré-opératoire systématique. Leurs arguments reposent sur l'absence de corrélation démontrée entre l'instabilité hémodynamique et la mortalité. En comparant 2 groupes, l'un avec une PAS pré-opératoire normale (n=61), l'autre avec une PAS élevée > 140 mmHg (n=35), ils montrent en 2009 que la PAS pré-opératoire n'est pas prédictive d'instabilité hémodynamique [39]. Ils choisissent de traiter de façon symptomatique les altérations hémodynamiques, plutôt que de les prévenir, sans tenir compte de la sécrétion de catécholamines et du risque de cardiopathie adrénergique. Cependant, les besoins en nicardipine pour traiter les hypertensions sont très fréquents dans les 2 groupes (55/61 et 32/35 patients respectivement, $p=0.8$). La mortalité est nulle mais ils décrivent malgré tout un cas d'infarctus inférieur post-opératoire à coronaires saines chez une femme jeune sans antécédents cardiologiques, ayant eu une PAS normale en pré-opératoire, un pic tensionnel per-opératoire de PAS à 250 mmHg traité par nicardipine puis une hypotension prolongée mise sous noradrénaline. Dans d'autres revues publiées en 2010 [40] et en 2011 [41], Lentschener et al. critiquent les recommandations basées sur des études historiques de pratiques non standardisées, sans groupes témoins, sans définition claire de l'instabilité hémodynamique, responsables d'un dogme concernant la préparation. L'efficacité des médicaments vaso-actifs IV modernes à courte durée d'action comme la nicardipine, l'esmolol, la noradrénaline et une prise en charge chirurgicale minutieuse de la tumeur pourraient permettre, d'après eux, de se passer de la préparation pré-opératoire par α bloquants.

Limites de l'étude

Les limites principales sont le caractère rétrospectif de l'étude et l'absence de comparaison de l'urapidil avec un autre α bloquant. En revanche, un essai thérapeutique prospectif pouvant comparer avec une puissance suffisante différentes stratégies de préparation α bloquante paraît utopique à mettre en œuvre pour cette pathologie rare. Au cours de ces 17 années d'inclusion, les progrès dans le domaine chirurgical ont permis le perfectionnement de la cœlioscopie conduisant à une meilleure stabilité hémodynamique qu'en laparotomie. Les nouvelles techniques anesthésiques pharmacologiques et le monitoring hémodynamique ont contribué à limiter les instabilités et à les dépister plus précocement. On observe donc logiquement dans notre cohorte que le taux d'hypertension artérielle était moins important chez les patients inclus plus récemment. Ces différences de prise en charge pourraient donc

constituer des biais de confusion. Nous n'avons pas réussi à démontrer une corrélation directe entre la taille tumorale > 41 mm et les pics hypertensifs avec PAS > 160 mmHg. Cependant, l'équipe de Kwon et al [32] présente des résultats significatifs en utilisant un seuil de PAS à 180 mmHg. Il serait intéressant de tester nos corrélations avec ce seuil tensionnel. De plus, la recherche de facteurs de risque d'hypertension per-opératoire associée à une analyse multivariée pourraient permettre de répondre plus clairement à notre hypothèse initiale concernant l'association entre taille tumorale élevée et pic tensionnel. Cette question fera l'objet de notre prochaine étude. Nous avons pris en compte dans nos analyses statistiques uniquement les concentrations sanguines de noradrénaline probablement plus associées au phénomène d'hypertension alors que l'adrénaline entrainerait plutôt une tachycardie. Cependant cette notion reste très controversée dans la littérature, d'autres études montrant que le profil de sécrétion du PCC n'influerait pas sur sa forme clinique [34]. Il est donc possible que certaines rares tumeurs sécrétrices d'adrénaline seule n'aient pas été détectées dans notre étude, pouvant engendrer une sous-estimation de la corrélation entre le taux d'hypertension et de noradrénaline sécrétée.

Conclusion

Notre cohorte de taille importante pour cette pathologie rare présentant une même prise en charge anesthésique et chirurgicale montre que l'utilisation de l'urapidil IV à débit continu dans la période péri-opératoire est une méthode efficace et sûre pour prévenir les accès hypertensifs et hypotensifs. La comparaison de notre travail avec la littérature montre que parmi les autres α bloquants administrés par voie orale, l'urapidil IV est une alternative prometteuse. Il permet au patient d'entrer au bloc opératoire avec une pression artérielle et une fréquence cardiaque stabilisées par un seul médicament. Il facilite le traitement des instabilités hémodynamiques aiguës présentes préférentiellement lors de l'insufflation du pneumopéritoine et de la dissection tumorale. Enfin, il répond aux impératifs chirurgicaux, grâce à son effet «on-off», et permet une courte durée de séjour hospitalier post-opératoire. D'autres études sont justifiées pour confirmer ces données importantes.

Tableaux

Tableaux 1 et 2: Synthèse de la littérature concernant les études comparant les différents types de préparation péri-opératoire de chirurgie d'exérèse de PCC avec leurs principaux résultats:

Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ SD ou nombre (% de patients). % Tp: pourcentage de la durée de l'anesthésie; *: $p < 0,05$; **: dose moyenne; RR d'ép de PAS > 180 mmHg: risque relatif d'épisode de PAS > 180 mmHg; Nb ep: nombre d'épisodes; max: maximum; min: minimum; moy: moyenne; PAS: pression artérielle systolique; PAM: pression artérielle moyenne; mn: minutes; HTA: hypertension artérielle; Dox: doxazosin; Praz: prazosin; bpm: battements par minute.

Etude	Prys-Roberts, 2002		Kocak, 2002			Weingarten, 2010		Bruynzeel, 2010		Yu Zhu, 2010	
Effectif	N = 35		N = 49			N = 87		N = 73		N = 67	
Alpha-bloquant	PBZ N = 8	Doxazosin N = 27	PBZ N = 21	Doxazosin N = 17	Prazosin N = 11	PBZ N=50	Doxazosin N=37	PBZ N = 31	Doxazosin N = 42	PBZ N= 31	Doxazosin N= 36
Posologie journalière	20-120 mg 3 prises/j	2-16 mg 1 prise/j	105,7mg** 40 à 120 mg/j	11,8 mg** 4 à 32 mg/j	- -	- -	- -	60 mg** (20-210)	24 mg (8-56)	20 à 60 mg 2 prises/j	4 à 16 mg 1 prise/j
Épisodes d'HTA											
PAS max moyenne	185±32	178±30	-	-	-	187±30	209±44	-	-	162±19	169±24
PAS > 200 mmHg (mn)	-	-	-	-	-	0 (0-2)	0 (0-7)	-	-	-	-
Augmentation PAS > 30% (mn)	-	-	-	-	-	2 (0-11)	5 (0-22)	-	-	-	-
PAS > 160mmHg	-	-	17 (81%)	14 (82%)	8 (73%)	-	-	1 (0-9)	1 (0-4)	-	-
PAS > 180 mmHg	-	-	17 (81%)	14 (82%)	8 (73%)	-	-	-	-	-	-
PAS > 160 mmHg (mn)	-	-	-	-	-	-	-	3 (0-165)	13 (0-70)	-	-
Variation de PAS (mmHg)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	88±10	73±15*
Épisodes de tachycardie											
Fréquence cardiaque max (moy)	94±9	78±14*	-	-	-	104±28	105±18	-	-	-	-
Tachycardie > 110 bpm (mn)	-	-	-	-	-	0 (0-1)	0 (0-1)	-	-	-	-
Traitement de l'HTA / Tachycardie											
Antihypertenseur (toutes classes)					-					16,1%	38,9%*
Nitroprusside	-	-	-	-	-	31 (62%)	25 (67%)	-	-	-	-
Nitroglycérine	-	-	-	-	-	1 (2%)	17 (46%)	-	-	-	-
Béta-bloquant	33 mg±8	16 mg±8	-	-	-	26 (52%)	10 (27%)*	-	-	77,4%	11,1%*
Inhibiteur calcique	-	-	-	-	-	0 (0%)	3 (8,1%)	-	-	-	-
Esmolol (mg)	-	-	-	-	-	-	-	314,5	95*	-	-
Phentolamine (mg)	9,6±7	11,1±7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Épisodes d'hypotensions											
PAS min moyenne	-	-	-	-	-	73±14	78±15	-	-	74± 8	96±10*
Diminution PAS > 30% (mn)	-	-	-	-	-	28 (6-62)	13 (2-49)	-	-	-	-
Diminution PAS > 30% (% Tp)	-	-	-	-	-	15,7 (3-29)	5,1 (0,9-16)*	-	-	-	-
PAS < 80 mmHg	4 (50%)	0 (0%)*	6 (28%)	5 (29%)	-	-	-	-	-	-	-
PAM < 60 mmHg (mn)	-	-	-	-	-	-	-	5 (0-150)	10 (0-85)	-	-
Traitements de l'hypotension											
Phenylephrine	-	-	-	-	-	28 (56%)	10 (27%)*	-	-	-	-
Epinephrine	-	-	-	-	-	2 (4%)	1 (2,7%)	-	-	-	-
Norepinephrine	-	-	-	-	-	1 (2%)	1 (2,7%)	-	-	-	-

Etude	Habbe, 2013		Agrawal, 2014		Kiernan, 2014		Li, 2014		Randle, 2017	
Effectif	N= 30		N= 27		N= 91		N= 155		N= 52	
Alpha-bloquant	PBZ N= 19	Urapidil IV N= 11	PBZ N= 14	Prazosin N= 13	PBZ N = 71	Dox/Praz N = 16	PBZ N = 70	Doxazosin N = 85	PBZ N= 34	Dox/Praz N= 18
Posologie journalière	160-250 mg/j	J-3: 5mg/h. J-2: 10 mg/h J-1: 15mg/h	29,1mg/j (10-49)	5,7mg/j (2,3-20,3)			5-15 mg/j	4-8mg/j	Début à 10mgx3/j	Début à 1-2mg/j
Épisodes d'hypertensions										
PAS max moyenne	155±32	154±31	181(144-225)	233(144-305)*	-	-	-	-	175	190
Nombres moyen d'HTA	1,5 (0-5)	1 (0-5)	-	-	-	-	-	-	-	-
PAS > 160mmHg	-	-	11 (78%)	11 (84%)	-	-	18 (25%)	6 (7%)	-	-
PAS > 180 mmHg	-	-	8 (57%)	11 (84%)	-	-	-	-	-	-
PAS > 220 mmHg	-	-	2 (18%)	8 (72%)*	-	-	-	-	-	-
RR d'ép de PAS> 200 mmHg	-	-	-	-	0,29±1,1	1,38±2,5	10 (14%)	2 (2%)	20 %	27%
RR Augmentation PAS > 30%	-	-	-	-	3,12±7,5	3,31±4,2	-	-	-	-
Traitement de l'HTA / Tachycardie										
Antihypertenseur (toutes classes)			9 (64%)	11 (87%)	44 (62%)	11 (69%)				
Nitroglycérine	-	-	-	-	-	-	-	-	50 %	33%
B-bloqueur	-	-	-	-	-	-	-	-	10 %	12%
Épisodes de tachycardie										
Fréquence cardiaque max moy	-	-	111 (79-141)	109(93-150)	-	-	-	-	-	-
Nb d'épisode Fc >120 bpm	-	-	5 (36%)	4 (30%)	-	-	-	-	3	4
Épisodes d'hypotensions										
PAS min moyenne	90±19	87±17	78,5 (58-94)	71 (48-89)*	-	-	-	-	80	76
Diminution PAS > 30%	-	-	-	-	7,4±8,6	4,4±5,2	-	-	-	-
Nb moyen d'hypotensions	2 (0-4)	2 (0-4)	-	-	-	-	-	-	-	-
PAS < 80 mmHg	-	-	8 (57%)	10 (77%)	-	-	-	-	35 %	67%*
Traitements										
Norepinephrine	-	-	11 (78%)	11 (84%)	74 (80%)	13 (80%)	-	-	50 %	66%
	7 (37%)	4 (33%)	-	-	-	-	-	-	-	-

Bibliographie

- 1) Lenders JW¹, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1915-42
- 2) Pacak C. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4069-79
- 3) Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endoc Rev* 2003; 24: 539–53
- 4) Eisenhofer G, Rivers G, Rosas AL, Quezado Z, Manger WM, Pacak K. Adverse drug reactions in patients with phaeochromocytoma: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 2007; 30: 1031–62
- 5) Sheinberg R, Gao WD, Wand G, Abraham S, Schulick R, Roy R, et al. Case 1-2012 A Perfect Storm: Fatality Resulting From Metoclopramide Unmasking A Pheochromocytoma and Its Management. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26: 161–51
- 6) Lenders JWM, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical Diagnosis of Pheochromocytoma Which Test Is Best? *JAMA* 2002; 287: 1427–1434
- 7) Taieb D, Sebag F, Hubbard JG, Mundler O, Henry JF, Conte-Devolx B. Does iodine-131 meta-iodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy have an impact on the management of sporadic and familial phaeochromocytoma? *Clin Endocrinol* 2004; 61: 102–8
- 8) Prejbisz A, Lenders JW, Eisenhofer G, Januszewicz A. Cardiovascular manifestations of phaeochromocytoma. *J Hypertens* 2011; 29: 2049-60
- 9) Kinney M. A., Warner M. E., vanHeerden J. A., et al. Perianesthetic risks and outcomes of pheochromocytoma and paraganglioma resection. *Anesth Analg* 2000; 91: 1118–1123
- 10) Prys-Roberts C. Phaeochromocytoma – Recent progress in its management. *Br J Anaesth* 2000; 85: 44–57

- 11) Scholten A, Cisco RM, Vriens MR, Cohen JK, Mitmaker EJ, Liu C, et al. Pheochromocytoma Crisis Is Not a Surgical Emergency. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 581–91
- 12) 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* 2015; 100: 417–21
- 13) Weingarten TN, Cata JP, O'Hara JF, Prybilla DJ, Pike TL, Thompson GB, et al. Comparison of Two Preoperative Medical Management Strategies for Laparoscopic Resection of Pheochromocytoma. *Urology* 2010; 76: 508.e6-11
- 14) Randle RW, Balentine CJ, Pitt SC, Schneider DF, Sippel RS. Selective versus non-selective α -blockade prior to laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 244–50
- 15) Li J, Yang CH. Improvement of preoperative management in patients with adrenal pheochromocytoma. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 5541–5546
- 16) Kiernan CM, Du L, Chen X, Broome JT, Shi C, Peters MF, et al. Predictors of Hemodynamic Instability During Surgery for Pheochromocytoma. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3865–71
- 17) Van der Zee PA, de Boer A. Pheochromocytoma: a review on preoperative treatment with phenoxybenzamine or doxazosin. *Neth J Med* 2014; 72: 190–201
- 18) 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* 2010; 95: 678–85
- 19) Lebuffe G, Dosseh ED, Tek G, Tytgat H, Moreno S, Tavernier B, et al. The effect of calcium channel blockers on outcome following the surgical treatment of phaeochromocytomas and paragangliomas: CCBs effects in phaeochromocytoma or paraganglioma surgery. *Anaesthesia* 2005; 60: 439–44
- 20) Ramage AG. The mechanism of the sympathoinhibitory action of urapidil: role of 5-HT_{1A} receptors. *Br J Pharmacol* 1991; 102: 998–1002

- 21) Gosse P, Tauzin-Fin P, Sesay M-B, Sautereau A, Ballanger P. Preparation for surgery of phaeochromocytoma by blockade of α -adrenergic receptors with urapidil: what dose? *J Hum Hypertens* 2009; 23: 605-9
- 22) Prys-Roberts C, Farndon JR. Efficacy and Safety of Doxazosin for Perioperative Management of Patients with Pheochromocytoma. *World J Surg* 2002; 26: 1037–42
- 23) Habbe N, Ruger F, Bojunga J, Bechstein WO, Holzer K. Urapidil in the Preoperative Treatment of Pheochromocytomas: A Safe and Cost-effective Method. *World J Surg* 2013; 37: 1141–6
- 24) Zhu Y, He H, Su T, Wu Y, Wang W, Zhao J, et al. Selective α 1-adrenoceptor antagonist (controlled release tablets) in preoperative management of pheochromocytoma. *Endocrine* 2010; 38: 254–9
- 25) Kocak S, Aydintug S, Canakci N. Alpha blockade in preoperative preparation of patients with pheochromocytoma. *Int Surg* 2002; 87: 191-4
- 26) Doolay M, Doa KI. Urapidil: a reappraisal of its use in the management of hypertension. *Drugs* 1998; 56: 929-55
- 27) Nishiyama T, Matsukawa T, Hanaoka R, Conway C. Interactions between nicardipine and enflurane, isoflurane and sevoflurane. *Can J Anaesth* 1997; 44: 1071-6
- 28) Toniato A, Boschin IM, Opocher G, Guolo A, Pelizzo M, Mantero F. Is the laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma the best treatment? *Surgery* 2007; 141: 723–7
- 29) Agrawal R, Mishra SK, Bhatia E, Mishra A, Chand G, Agarwal G, et al. Prospective Study to Compare Peri-operative Hemodynamic Alterations following Preparation for Pheochromocytoma Surgery by Phenoxybenzamine or Prazosin. *World J Surg* 2014; 38: 716–23
- 30) Kim HH, Kim GH, Sung GT. Laparoscopic Adrenalectomy for Pheochromocytoma: Comparison with Conventional Open Adrenalectomy. *J Endourol* 2004; 18: 251–5
- 31) Wang W, Li P, Wang Y, Wang Y, Ma Z, Wang G, et al. Effectiveness and safety of laparoscopic adrenalectomy of large pheochromocytoma: a prospective, nonrandomized, controlled study. *Am J Surg* 2015; 210: 230–5

- 32) Kwon SY, Lee KS, Lee JN, Ha Y-S, Choi SH, Kim HT, et al. Risk factors for hypertensive attack during pheochromocytoma resection. *Investig Clin Urol* 2016; 57: 184
- 33) Tauzin-Fin P¹, Hilbert G, Krol-Houdek M, Gosse P, Maurette P. Mydriasis and acute pulmonary oedema complicating laparoscopic removal of phaeochromocytoma. *Anaesth Intensive Care* 1999; 27: 646-9
- 34) Tauzin-Fin P, Sesay M, Quinart A, Gosse P, Sztark F. Acute coronary syndrome and sinus node arrest complicating preoperative management of pheochromocytoma. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2015; 31: 431-2
- 35) Whitelaw BC, Prague JK, Mustafa OG et al. Phaeochromocytoma crisis. *Clin Endocrinol* 2014; 80: 13-22
- 36) Tauzin-Fin P, Sesay M, Gosse P, Ballanger P. Effects of perioperative $\alpha 1$ block on haemodynamic control during laparoscopic surgery for phaeochromocytoma. *Br J Anaesth* 2004; 92: 512–7
- 37) Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Hypertensive events in adults. High blood pressure without organ involvement and hypertensive events requiring emergency care. Guidelines. *J Mal Vasc* 2002; 27: 234-8
- 38) Billard V, Cheikh M, Delaporte-Cerceau S, Raffin-Sanson M-L. Anesthésie pour traitement des tumeurs endocrines. *Ann Fr Anesth Réanim* 2009; 28: 549–63
- 39) Lentschener C, Gaujoux S, Thillois JM, Duboc D, Bertherat J, Ozier Y, et al. Increased arterial pressure is not predictive of haemodynamic instability in patients undergoing adrenalectomy for phaeochromocytoma. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 522–7
- 40) Lentschener C, Gaujoux S. Pas de traitement hypotenseur ni d'expansion volémique systématique pour tous les patients opérés de surrénalectomie pour phéochromocytome. *Ann Fr Anesth Réanim* 2010; 29: 60–1
- 41) Lentschener C, Gaujoux S, Tesniere A, Dousset B. Point of controversy: perioperative care of patients undergoing pheochromocytoma removal-time for a reappraisal? *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 365–73

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Préparation péri-opératoire des Phéochromocytomes par Urapidil intra-veineux pour prévenir l'instabilité hémodynamique: 17 ans d'expérience

Introduction: La chirurgie laparoscopique de phéochromocytome (PCC) peut provoquer une libération excessive de catécholamines responsable d'hypertension sévère. Les alpha-bloquants sont le pilier de la prise en charge pré-opératoire. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'Urapidil intraveineux (IV), un antagoniste compétitif des récepteurs α_1 de courte durée d'action, afin de prévenir l'instabilité hémodynamique péri-opératoire des patients atteints de PCC.

Méthode: 75 patients (79 PCC) opérés d'une ablation de PCC ont été inclus dans notre étude observationnelle rétrospective, entre 2001 et 2017 à l'hôpital universitaire de Bordeaux. Ils recevaient, 3 jours avant la chirurgie, une perfusion continue d'Urapidil augmentée par paliers jusqu'à la dose maximale tolérée. L'Urapidil était maintenu durant toute la procédure puis stoppé dès le clampage de la veine surrénalienne. Les concentrations plasmatiques de catécholamines étaient mesurées pendant la chirurgie. Les pics hypertensifs (PAS > 160 mmHg) et les tachycardies > 100 battements/mn étaient traités par des bolus de nicardipine 2 mg et d'esmolol 0.5 mg/kg.

Résultats: Nous avons enregistré 20/79 (25%) cas présentant une pression artérielle systolique (PAS) > 180 mmHg. Seulement 11/79 (14%) ont eu une hypotension avec PAS < 80 mmHg. Les pics sécrétoires de catécholamines ont été observés préférentiellement durant l'insufflation du pneumopéritoine et la dissection tumorale ($p < 0.05$). Une corrélation a été retrouvée entre la taille de la tumeur (mm) et la concentration maximale de noradrénaline [$r = 0.288$, $p = 0.015$], et entre les pics tensionnels (mmHg) et la concentration maximale de noradrénaline [$r = 0.45$, $p = 0.017$]. Aucune mortalité n'a été rapportée. La durée d'hospitalisation médiane [range] était de 4 [2-9] jours.

Conclusion: L'Urapidil IV limite l'apparition de pics hypertensifs et hypotensifs au cours de la chirurgie de PCC, réponds aux impératifs chirurgicaux, et permet une durée d'hospitalisation courte, grâce à son effet «on-off».

Peri-operative management of Pheochromocytoma by intravenous Urapidil to prevent hemodynamic instability: a seventeen year experience

Background: Surgery for pheochromocytoma (PCC) can cause excessive catecholamine release with severe hypertension. Alpha blockade is the mainstay of preoperative management. The aim of this study was to evaluate the efficacy and tolerance of Intra-Venous (IV) Urapidil, a competitive short acting α_1 receptor antagonist, in the prevention of peri-operative hemodynamic instability of patients with PCC.

Methods: This retrospective observational study included 75 patients (79 PCC) for a PCC removal surgery from 2001 to 2017 at the Bordeaux University Hospital. They received, 3 days before surgery, continuous intravenous infusion of urapidil with stepwise increase to the maximum tolerated dose. Urapidil was maintained during the procedure and stopped after clamping the adrenal vein. Plasma catecholamine concentrations were measured during surgery. Hypertensive peaks (SAP > 160 mmHg) and tachycardia > 100 beats/mn were treated with boluses of nicardipine 2 mg and esmolol 0.5 mg/kg.

Results: We recorded 20/79 (25%) cases with systolic arterial pressure (SAP) > 180 mmHg. Only 11/79 (14%) had hypotension with SAP < 80 mmHg. Peaks of catecholamine secretions were observed preferentially during peritoneal insufflation and tumor dissection ($p < 0.05$). A correlation was found between tumor size (mm) and the highest norepinephrine levels [$r = 0.288$, $p = 0.015$] and between hypertensive peaks (mmHg) and the highest norepinephrine levels [$r = 0.45$, $p = 0.017$]. No mortality was reported. The median [range] postoperative hospital stay was 4[2-9] days.

Conclusion: IV urapidil limits hypertensive and hypotensive peaks during PCC surgery, and corresponds to surgical imperatives allowing a short hospital stay, thanks to its « on-off » effect.

Thèse de doctorat en médecine

Spécialité: ANESTHÉSIE REANIMATION

Mots clés: Phéochromocytome, anesthésie, hypertension, urapidil, catecholamine

Keywords: Pheochromocytoma, anesthesia, hypertension, urapidil, catecholamine

UFR des SCIENCES MEDICALES, Université de Bordeaux
146 rue Léo Saigat, 33076 Bordeaux cedex
