



**HAL**  
open science

# Différenciation de la nécrose intra-tumorale entre phéochromocytomes de clusters 1 et 2

Lise Ronger

► **To cite this version:**

Lise Ronger. Différenciation de la nécrose intra-tumorale entre phéochromocytomes de clusters 1 et 2. Endocrinologie et métabolisme. 2023. dumas-04208420

**HAL Id: dumas-04208420**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04208420>**

Submitted on 15 Sep 2023

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



**UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE**

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

**2023**

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**DIFFERENCIATION DE LA NECROSE INTRA-TUMORALE  
ENTRE PHEOCHROMOCYTOMES DE CLUSTERS 1 et 2**

**N°2023 - 64**

**Spécialité : Endocrinologie – Diabétologie – Nutrition**

**Présentée et soutenue publiquement le 30 juin 2023**

**Par Lise RONGER**

**JURY :**

**Présidente : Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD**

**Membres du Jury : Monsieur le Professeur Jean-Daniel LALAU  
Monsieur le Professeur Fabien SAINT  
Madame le Docteur Aurélie JACQUES**

**Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Abdallah AL-SALAMEH**



# Remerciements

**Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD**

*Professeur des Universités-Praticien Hospitalier*

*(Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques)*

*Chevalier de l'ordre National du Mérite*

*Vous me faites l'Honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse.*

*Je tenais à vous remercier du dévouement dont vous m'avez fait part tout au long de mes années d'études. Vous avez su allier gentillesse, attention et bienveillance à mon égard, tout en m'inculquant une rigueur dans le travail. Je vous suis sincèrement reconnaissante de m'avoir fait grandir au sein d'un enseignement riche et de m'avoir transmis l'envie de toujours approfondir mes connaissances.*

*Je mesure la chance que j'ai eu d'avoir été entourée de la sorte durant mon internat.*

*Je requiers une certaine fierté d'avoir été « vos yeux et vos oreilles » au cours de mon internat en tant que référente au sein de notre corporation.*

*J'espère pouvoir, un jour, acquérir une infime partie de vos connaissances et de votre sagesse.*



**Monsieur le Professeur Jean-Daniel LALAU**

*Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Nutrition)*

*Chef du Service Endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition*

*Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"*

*(D.R.I.M.E)*

*Je vous remercie de me faire l'Honneur d'accepter de siéger parmi les membres du jury de ma thèse.*

*Je souhaitais vous remercier de l'importance que vous accordez à choyer vos internes dont j'ai eu la chance de faire partie. Vous avez fait de mon internat, un lieu de joie et de convivialité où j'ai appris que l'art de l'expression verbale au même titre que l'expression écrite s'avère précieux dans notre travail. Vous faites partie des exemples de tolérance et de diplomatie dont je m'inspire au quotidien pour aborder les relations humaines chères à notre métier.*

*Merci de m'avoir transmis les clés de la diabétologie et de la nutrition sans jamais avoir omis l'importance de la relation médecin-malade.*

*Vous resterez à jamais dans mes pensées lorsque je prescrirai de la Metformine...*



**Monsieur le Professeur Fabien SAINT**

*Professeur des Universités-Praticien Hospitalier*

*(Urologie-Transplantation)*

*Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"*

*(D.R.I.M.E)*

*Vous m'honorez en acceptant d'être membre de mon jury de thèse.*

*Je vous dois la naissance de ce projet, et vous remercie sincèrement de m'avoir fait confiance pour le mener à bien.*

*Je suis ravie d'avoir travaillé en votre compagnie car outre votre expertise scientifique et médico-chirurgicale, vous avez su me conseiller justement, en étroite collaboration pour assurer l'élaboration de cette thèse.*

*Je vous remercie de votre disponibilité tout au long de ce travail et vous assure toute ma reconnaissance.*



**Monsieur le Docteur Abdallah AL-SALAMEH**

*Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier*

*Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition*

*CHU Amiens Picardie*

*Qu'il me soit permis de vous présenter au travers de ce travail, témoigne de mon grand respect envers vous et de l'expression de ma profonde reconnaissance. Je tenais à vous remercier de l'Honneur que vous me faites d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse.*

*Votre expérience, vos connaissances et votre appétence pour l'endocrinologie ont très fortement contribué à la réussite de ce travail. Il va sans dire que depuis plusieurs années, au travers de nos nombreux échanges vous m'avez transmis la « fibre surrénalienne ».*

*Toujours bienveillant, à l'écoute et d'une disponibilité permanente, je tiens à vous remercier sincèrement de ce que vous m'avez offert quotidiennement tant sur le plan théorique, pratique que moral. Vous m'avez montré que le savoir et l'humilité vont de pair et demeurent des objectifs à atteindre.*

*... sans oublier bien sûr, d'apporter une pointe d'humour !*



## **Madame le Docteur Aurélie JACQUES**

*Praticien hospitalier*

*Chef du Service Endocrinologie, Diabétologie et Maladies métaboliques*

*Pôle Médecine*

*Centre hospitalier Beauvais*

*Je suis profondément touchée de l'Honneur que tu me fais d'accepter de siéger parmi mon jury de thèse.*

*C'est grâce à toi que la Picardie et l'endocrinologie sont devenues mon deuxième foyer. Il m'est impossible d'oublier ton accueil chaleureux et rassurant quand je suis arrivée seule, en premier semestre loin de mes contrées Auvergnates.*

*Il va sans dire que je te dois l'acquisition de mes fondamentaux, tant sur le plan théorique que pratique. Tu as su me transmettre des notions essentielles d'humanité, si chères et importantes à notre métier.*

*Tu as fortement contribué à faire de moi, l'interne que je suis aujourd'hui et je t'en suis infiniment reconnaissante.*

*Je suis ravie que tu puisses apporter aujourd'hui, grâce à ton expertise, un œil critique à ce travail.*



**Monsieur le Docteur Cédric RENARD,**

*Praticien Hospitalier*

*Service de Radiologie, CHU Amiens Picardie*

*Je vous prie de recevoir ma très haute considération pour votre participation à la réalisation de cette thèse.*

*Je tenais particulièrement à vous remercier du travail conséquent que vous avez effectué concernant les mesures sur les imageries diagnostiques. J'ai apprécié votre disponibilité constante et vos précieux conseils. Votre œil critique et expert en radiologie a considérablement permis de valoriser notre travail et d'assurer une puissance à notre étude.*

*Je vous réitère toute ma reconnaissance et mon profond respect.*

**A Joe BALMAIN,**

*Il est bien trop difficile de t'exprimer ma gratitude en quelques lignes. Le travail de cette thèse n'aurait pu voir le jour sans ton soutien infaillible et ton entraide si généreuse. Tu es un ami fidèle qui a su me guider dans toutes les étapes de sa construction au prix d'un nombre d'heures incalculable et d'une patience légendaire à mon égard. Je t'en suis extrêmement reconnaissante.*

*... comme je le dis si souvent, il faut toujours avoir un Joé près de soi !*

**A mes chefs et collègues,**

*A l'équipe du CH de Beauvais : A **Pelin** et à **l'équipe de néphrologie** qui m'ont couvé en tant que bébé interne et m'ont permis de grandir en toute sérénité. Mention spéciale, on n'oublie jamais son premier jour.*

*A l'équipe d'endocrinologie du CH de Corbie :*

*A **Ornella**, devenue plus qu'une cheffe au fil des années, à la fois douce et discrète, qui m'a appris l'importance du détail. Je te remercie chaleureusement pour toutes les connaissances que tu m'as transmises. Mention spéciale pour tes textos terrifiants qui m'ont traumatisée.*

*A **Morgane**, merci encore pour notre collaboration et pour l'apprentissage que tu m'as prodigué, toujours dans la sympathie.*

*A l'équipe d'endocrinologie du CHU d'Amiens :*

*A **Sébastien**, d'abord mon co-interne puis mon chef, mais surtout devenu mon ami. Tu m'as épaulé et soutenu depuis le début de mon internat, toujours dans le souci de me faire progresser. Tu as été là, pour les bons moments comme pour les mauvais. Mention spéciale pour ton rire qui a fini par me rendre sourde. Mention toute particulière pour notre trio infernal.*

*A **Marine**, devenue plus qu'une cheffe au fil des années, si généreuse et toujours attentionnée. Je tiens à te remercier pour tout ce que tu m'as appris. J'aimerais tant avoir ton expertise radiologique de la thyroïde. Mention spéciale au nombre interminable d'abréviations que tu m'as faites retirer.*

*A Marie, cheffe au grand cœur avec qui je partage une passion commune pour le fromage auvergnat mais qui a surtout toujours su trouver les mots justes pour me rassurer. Je te suis reconnaissante de tout ce que tu m'as transmis et de la gentillesse dont tu as fait preuve. Mention spéciale aux nombreuses histoires de la maladie que tu m'as fait reprendre.*

*A Agnès, cheffe Auvergnate, qui m'a permis de me sentir « à la maison » sur ces terres Picardes. Un modèle de dévouement et de bienveillance que j'ai toujours admiré et dont j'ai eu la chance de bénéficier. Je souhaite te remercier pour tout ce que tu m'as enseigné. Mentions spéciales à nos innombrables imprévus survenus chez nos pieds diabétiques.*

*A Florence, cheffe des fous rires, qui m'a épaulé dans la prise en charge infectiologique des plaies de pieds diabétiques. Je te remercie de m'avoir fait confiance.*

*Au Docteur Salha FENDRI, cheffe experte des pompes à insuline et des nouvelles technologies. Merci de nous avoir dispensé vos enseignements précieux et tenu informés de toutes les avancées sur le sujet.*

*A la team de néphrologie du CHU d'Amiens : Je vous remercie pour votre accompagnement et vos enseignements précieux qui m'ont permis d'appréhender l'univers complexe de la néphrologie. Mention spéciale pour la team glomérule.*

*A l'équipe du CH de Saint-Quentin : Au Docteur Chiah, à Sana et à Valérie-Anne d'une incontestable gentillesse, qui m'ont permis de finaliser ce travail de thèse dans les meilleures conditions. Mention spéciale pour les jours off.*

## **A mes parents,**

*Comment pourrais-je résumer en quelques lignes l'immense fierté que j'ai d'être votre fille ?*

***Stéphanie**, « Mère » ou « Maman », Ce travail je te le dédis. Toi qui m'as tout donné depuis mon premier souffle pour que je réussisse. Je n'y serais, oh grand dieu, jamais arrivée sans toi à mes côtés. Toi qui resteras à jamais l'exemple de ma vie, la personne qui m'a inculqué tant de valeurs. Qui m'a appris que faire c'est bien mais se battre c'est mieux. Je ne te remercierai jamais assez pour ton soutien infaillible, ton amour inconditionnel et ta patience sans limites qui m'ont permis de tenir durant ces dix années. Je te dois tout. Tu resteras mon pilier, la personne qui m'a accompagnée durant toutes les étapes de ma vie, m'a réconfortée quand j'allais mal, m'a enlacée quand j'allais bien et m'a conseillée quand j'hésitais. Maintenant, tu as fini de t'inquiéter. Ça y est, c'est fini. Je vais pouvoir venir chiner sans sourciller.*

***Didier**, « Père », « Papa » ou « Did », tant de noms pour caractériser l'immense admiration que je te porte. Ce travail, je te le voue également. Tu es incontestablement, et pour le reste de ma vie le rock sur lequel je m'appuierai. Toi, qui m'as appris qu'être satisfaite c'est bien mais qu'avancer c'est mieux. Tu m'as apporté un soutien sans failles, un amour inconditionnel et toute la détermination et le mental qu'il me fallait pour endurer ces années interminables. Tu étais le bol d'air frais dont j'avais besoin. Le seul qui réussit à me faire rire quand je n'en ai pas envie. Ces lignes ne suffiront pas à te remercier de tout ce que tu m'as donné et apporté depuis que je suis née.*

## **A mes Frangins,**

*Jeanne, « Jine », ma sœur cadette, ma plus grande fan, on le sait tous. A toi ma petite sœur, que je protégerai jusqu'à mon dernier jour. L'amour que l'on se porte m'a permis de tenir tout au long de mon parcours. Avoir vu tant de fois dans tes yeux que tu endurais tout autant que moi ce que je traversais, dans les bons comme dans les mauvais moments, resteront des images à jamais gravées. Que jamais ne cessent, nos fous rires, nos taquineries et surtout nos commérages. Mille mercis pour tout ce que tu as fait pour moi, la hargne que tu m'as transmise et de ton indéniable soutien. Mention spéciale pour mes boutons de fièvre dont tu avais pitié.*

*Sacha, « Brig » ou « Brigou », mon frère cadet, ma star. A toi mon petit frère que j'ai tant chéri, petit comme grand maintenant. A tes côtés, la vie est une scène de spectacle. Tu m'as permis de rire, de prendre du recul et bien entendu d'accepter les imprévus perpétuels... Je sais que plusieurs fois tu t'es inquiété pour moi, sans jamais vouloir me le montrer. Mille mercis d'avoir toujours été présent et d'avoir toujours cru en moi. Mention spéciale pour ma collection de pilou-pilou que tu adores.*

## **A mes Grands-parents,**

*Je suis si heureuse de partager ce moment à vos côtés, en espérant vous rendre fiers.*

## **A mes Oncles et Tantes,**

*A Gilles et Mimi, mille mercis pour votre soutien incontestable et votre amour indéniable depuis toutes ces années. Merci d'avoir cru en moi et d'avoir toujours été présents à mes côtés. J'espère vous rendre fiers.*

*A David et Sandrine, mille mercis de m'avoir toujours soutenue et de vos nombreux encouragements. Malgré la distance je tenais à vous faire partager ce jour avec moi.*

## **A mes cousines et cousins,**

*Merci à vous d'avoir été présents malgré la distance. Je pense à vous.*

### **A ma Belle-famille,**

*A Evelyne et Jean-Rémi, des beaux-parents formidables et aimants qui ont toujours été présents à mes côtés depuis plusieurs années maintenant. Merci infiniment pour votre soutien sans faille qui m'a été d'une aide précieuse.*

*A Claire et Pierre, que je chéris depuis longtemps. Mille merci pour vos nombreuses attentions et de votre soutien indéfectible depuis toutes ces années.*

*A Salomé, ma nièce adorée.*

### **A Nicolas,**

*Mon amour. Ces quelques lignes sont insuffisantes pour te témoigner toute la reconnaissance et l'amour que je te porte. Tu es la personne indispensable à mes côtés tant sur le plan personnel que professionnel. Ton soutien incommensurable, ton amour inconditionnel et ta sérénité légendaire m'ont permis de venir à bout de ce long chemin sinueux. Nous y sommes arrivés ensemble. Tu as toujours été là, sans jamais sourciller, dans les bons comme dans les mauvais moments. Tu m'as toujours poussée à dépasser mes limites, à voir grand et à y croire, des fois même plus que moi. Tu es un modèle, une personne indescriptible qui m'inspire chaque jour. Rien que pour ça, je voudrais toujours t'avoir en miniature sur mon épaule.*

*Je ne te remercierai tellement jamais assez.*

*... il y a beaucoup trop de mentions spéciales à citer !*

### **A mes meilleures amies,**

*A Yasmine, Natacha et Mathilde, Mégane et Marie. Incontestablement mes âmes sœurs de toujours. Celles qui connaissent tout de moi, celles qui ont toujours été là de l'adolescence à aujourd'hui. Avec lesquelles j'ai tout traversé et avec lesquelles je pourrais tout affronter. Je n'aurais pas les mots pour vous dire à quel point je vous remercie mais sachez que vous remplissez depuis des années, mes journées d'amour et de bienveillance. Je vous dois beaucoup.*

*... il y a encore là, beaucoup trop de mentions spéciales à citer !*

### **A mes amis de toujours,**

*A Fred, « ma caille », ami cher à mes yeux, je te remercie d'avoir toujours été présent de manière inconditionnelle. Mention spéciale pour nos soirées médecine open bar.*

*A Thomas « mon frangin », mille mercis de n'avoir jamais douté de moi.*

*Mention spéciale pour m'avoir fait réciter des cours de médecine que tu ne comprenais pas.*

### **A la team ski,**

*A Jason, à Emeric, à Camille, merci d'avoir été une source d'évasion depuis toutes ces années.*

*Merci de vous être toujours intéressés à mon travail et à mon bien être. Mention spéciale pour nos soirées coinche.*

**A la team coccinelle et à mes copains de fac, ils se reconnaîtront. Mille mercis pour nos années fac qui restent inoubliables et chargées de souvenirs. Je vous dois beaucoup dans la traversée de ce périple.**

### **A mes co-internes,**

*A Elisa toujours pétillante, best promo ever. A Edgardo ou « Eddy » mon danseur favoris. A Elsa, mon acolyte incontesté de soirée. A Pauline, mon anxiolytique préféré. A mes chouchoutes, les totally-spies. A Nesrine, la bienveillance. A Caterina, notre maman poule et à Sébastien notre papa poule. A Juliette, la force discrète. A Marvin, le comique. A Simon, notre futur PU.*

*Merci à mon confrère Serdaigle Amine d'avoir traversé cet internat à mes côtés. Mais aussi, à Pierre d'avoir ensoleillé notre semestre d'été en Picardie. Mention spéciale venant d'une Poufsouffle.*

*Merci à Célia et Natacha, déjà beaucoup de souvenirs ensemble. Mille mercis pour votre soutien, il m'a été d'une grande aide. Mention spéciale à nos soirées internat, vous le savez.*

*Merci à Alice pour m'avoir entre autres, supporter en colocation.*

*Merci à mes copains / copines de l'internat pour tous nos bons moments passés ensemble.*

*Enfin, merci à toutes les personnes que je n'ai pas pu citer et qui ont contribué à ce travail.*



# Résumé

**Introduction** : Le phéochromocytome est une tumeur neuroendocrine sécrétant des catécholamines, développée aux dépens des cellules chromaffines de la médullosurrénale. Elle est rare et considérée comme bénigne mais pouvant engager le pronostic vital lors d'une décharge catécholaminergique. On distingue les tumeurs selon leur génotype et leur mécanisme de tumorigénèse mais aussi selon leur type de sécrétion. En imagerie, elle est souvent caractérisée par une nécrose centrale intra-tumorale ; il existe très peu de données dans la littérature quant à la genèse et le rôle physiopathologique de cette dernière. La nécrose n'est de ce fait jamais mesurée lors du diagnostic. Nous avons ainsi souhaité nous intéresser au travers de cette étude, aux corrélations pouvant potentiellement exister entre l'étendue de la nécrose intra-tumorale et les différentes sécrétions hormonales des phéochromocytomes.

**Méthodes** : Nous avons recensé de manière rétrospective, tous les patients majeurs opérés au CHU d'Amiens entre les années 2005 et 2022, d'un phéochromocytome surrénalien confirmé par un examen anatomopathologique et dont l'imagerie diagnostique (TDM ou IRM) ainsi que les dosages hormonaux étaient retrouvés dans la base de données. Le volume de la nécrose intra-tumorale a été mesuré manuellement par un radiologue spécialisé du CHU d'Amiens.

**Résultats** : L'analyse de cette étude est effectuée sur un total de 49 patients inclus entre l'année 2005 et l'année 2022, dont 25 ont été répartis dans le groupe avec nécrose et 24 dans le groupe sans nécrose après estimation radiologique de la nécrose intra-tumorale. L'âge moyen au moment de la surrénalectomie était de  $53,4 \pm 15,2$  ans. Les IRM ont été privilégiées pour l'étude de la nécrose intra-tumorale lorsqu'elles avaient été réalisées (9 patients). Nous avons obtenu une différence significative entre les deux sous-groupes concernant le volume tumoral, le sexe féminin et l'intensité de la sécrétion des métanéphrines urinaires après une analyse multivariée.

**Conclusion** : Actuellement, notre étude semble être la seule s'intéressant à l'impact clinico-biologique de la nécrose intra-tumorale des phéochromocytomes. Il en ressort des facteurs significatifs pouvant orienter la pratique clinique notamment sur la place de l'IRM dans le choix de l'imagerie diagnostique.

**Mots-clés** : Phéochromocytome, nécrose intra-tumorale, métanéphrines, cluster 1 et 2.

# Abstract

**Introduction:** Pheochromocytoma is a catecholamine-secreting neuroendocrine tumor arising from the chromaffin cells of the adrenal medulla. It is rare and considered benign, but can be life-threatening in the event of catecholaminergic discharge. Tumors differ in genotype, mechanism of tumorigenesis and type of secretion. On imaging, it is often characterized by central intra-tumor necrosis ; there is very little data in the literature on the genesis and pathophysiological role of the latter. As a result, necrosis is never measured at the time of diagnosis. In this study, we therefore wanted to investigate potential correlations between the extent of intra-tumor necrosis and the various hormonal secretions in pheochromocytomas.

**Methods:** We retrospectively identified all major patients operated on at Amiens University Hospital between 2005 and 2022 for adrenal pheochromocytoma confirmed by pathological examination and for whom diagnostic imaging (CT or MRI) and hormone assays were found in the database. The volume of intra-tumor necrosis was measured manually by a specialist radiologist at Amiens University Hospital.

**Results:** The analysis of this study is based on a total of 49 patients included between 2005 and 2022, 25 of whom were allocated to the group with necrosis and 24 to the group without necrosis after radiological assessment of intra-tumour necrosis. The mean age at the time of adrenalectomy was  $53.4 \pm 15.2$  years. MRI was preferred for the study of intra-tumour necrosis when it had been performed (9 patients). After multivariate analysis, there was a significant difference between the two subgroups in terms of tumour volume, female sex and intensity of urinary metanephrine secretion.

**Conclusion:** At present, our study appears to be the only one to examine the clinico-biological impact of intra-tumoral necrosis in pheochromocytomas. Significant factors have emerged which may guide clinical practice, particularly with regard to the role of MRI in the choice of diagnostic imaging.

**Key-words:** Pheochromocytoma, intra-tumour necrosis, metanephrines, clusters 1 and 2.

# Table des matières

<b>Résumé / Abstract</b> .....	21-22
<b>Table des matières</b> .....	23
<b>Table des figures et tableaux</b> .....	26
<b>Glossaire et abréviations</b> .....	27
<b>Introduction</b> .....	29
I. Tumeurs neuroendocrines .....	29
1) Généralités.....	29
2) Phéochromocytomes et Paragangliomes .....	31
II. La médullo-surrénale .....	31
1) Anatomie de la glande surrénale .....	31
a) Histologie .....	31
b) Vascularisation .....	32
2) Histogénèse et histologie des cellules chromaffines .....	33
3) Synthèse des catécholamines médullaires.....	34
4) Dégradation des catécholamines en métanéphrines .....	35
III. Le phéochromocytome .....	36
1) Définition .....	36
2) Historique .....	37
3) Épidémiologie .....	38
4) Génétique : germinale ou somatique.....	39
5) Clusters.....	40
a) Cluster 1 .....	41
b) Cluster 2A .....	42
c) Autres .....	43
6) Clinique.....	44
a) Signes cliniques généraux du phéochromocytome.....	44
b) Complications cardiovasculaires.....	45
c) Quand évoquer un phéochromocytome ? .....	45

7) Diagnostic biologique .....	46
8) Imagerie.....	48
a) Conventiennelle.....	48
b) Fonctionnelle.....	48
9) Traitements actuels.....	49
a) Traitement médical de l’hypertension artérielle (HTA).....	50
a) Chirurgie.....	52
IV. Formation de la nécrose intra-tumorale du phéochromocytome.....	53
V. Objectif de l’étude .....	55
<b>Matériel et Méthodes</b> .....	56
I. Population de l’étude.....	56
1) Critères d’inclusion .....	56
2) Critères d’exclusion .....	56
II. Recueil des données.....	56
III. Considérations éthiques.....	58
IV. Analyses statistiques .....	59
<b>Résultats</b> .....	60
I. Description générale de la cohorte .....	60
II. Description de la cohorte selon 2 groupes : avec et sans nécrose.....	65
III. Analyse multivariée « exploratoire » .....	69
<b>Discussion</b> .....	70
I. Caractéristiques de la population incluse .....	70
II. Diagnostic positif du phéochromocytome .....	73
1) Clinique .....	73
2) Biologie.....	74
3) Imagerie.....	74
III. Traitements anti-hypertenseurs pré-opératoires .....	75
IV. Chirurgie et pronostic.....	75
V. Facteurs précipitants potentiels.....	76
VI. Forces et limites de cette étude.....	76
VII. Perspectives.....	77

<b>Conclusion</b> .....	78
<b>Annexes</b> .....	80
Annexe n°1 : Les différentes molécules des catécholamines .....	80
Annexe n°2 : Principaux effets $\alpha$ et $\beta$ périphériques des catécholamines .....	81
Annexe n°3 : 17 principaux gènes de prédisposition aux PHEO.....	82
Annexe n°4 : Manifestations cliniques associées dans les principales formes syndromiques .....	83
Annexe n°5: Interférences pharmacologiques et analytiques pouvant affecter les mesures des MNL .....	84
Annexe n°6 : Exemples de protocoles de prise en charge thérapeutique pré-opératoire des PHEO .....	84
<b>Références bibliographiques</b> .....	86

## Table des figures et tableaux

<b>Figure 1</b> : Schéma anatomique des principales glandes endocrines et « neuroendocrines ».....	29
<b>Figure 2</b> : La cellule chromaffine .....	34
<b>Figure 3</b> : Biosynthèse des catécholamines .....	35
<b>Figure 4</b> : Synthèse des catécholamines et des métanéphrines libres.....	36
<b>Figure 5</b> : Localisations possibles des PHEO et PPGL .....	37
<b>Figure 6</b> : Représentation schématique de la classification non supervisée des PPGL/PHEO basée sur le transcriptome .....	40
<b>Figure 7</b> : Mécanismes moléculaires de tumorigenèse dans les PHEO du cluster 1 et 2 .....	42
<b>Figure 8</b> : Flow chart de l'inclusion des patients.....	60
<b>Tableau 1</b> : Hormones et peptides sécrétés par les glandes « neuroendocrines » ....	30
<b>Tableau 2</b> : Valeurs de référence indicatives pour les mesures des MN/NMN dans le sang ou les urines des 24 heures.....	47
<b>Tableau 3</b> : Caractéristiques cliniques des patients inclus.....	62
<b>Tableau 4</b> : Caractéristiques paracliniques des patients inclus.....	63
<b>Tableau 5</b> : Etude de la nécrose chez les patients inclus .....	66
<b>Tableau 6</b> : Caractéristiques des sous-groupes avec et sans nécrose.....	68
<b>Tableau 7</b> : Caractéristiques principales des études utilisées .....	69

# Glossaire et abréviations

## A-C

**ACTH** : *adenocorticotrophic Hormone*

**AKT** : protéine kinase B

**ARA2** : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2

**ATP** : adénosine triphosphate

**ATU** : autorisation temporaire d'Utilisation

**AVC** : accident vasculaire cérébral

**CHU** : centre hospitalo-universitaire

**CMT** : carcinome médullaire de la thyroïde

**CNIL** : commission nationale de l'informatique et des libertés

**COMT** : catéchol-o-méthyltransférase cytoplasmique

## D-F

**DOPA** : dihydroxyphénylalanine

**DRCI** : direction de recherche clinique et d'innovation

**E** : epinéphrine

**ERK** : *extracellular signal-regulated kinases*

**FH** : fumarate hydroxylase

**FSH** : *follicule stimulating hormone*

## G-I

**HIF** : *hypoxia-inducible factor*

**HIF-2 $\alpha$**  : *hypoxia inducible factor 2 $\alpha$*

**HTA** : hypertension artérielle

**HVA** : *homovanillic acid*

**IEC** : inhibiteur de l'enzyme de conversion

**IMC** : indice de masse corporelle

**IRM** : imagerie par résonance magnétique

## J-L

**LDLc** : *low-density lipoprotein cholesterol*

**LH** : *luteinizing hormone*

## M-O

**MAO** : mono-amine oxydase

**MAX** : *myc-associated factor X*

**mTOR** : *mammalian Target Of Rapamycin*

**MN** : métanéphrine

**MNL** : métanéphrines libres

**NE** : norépinéphrine

**NF1** : neurofibromin 1

**NMN** : normétanéphrine

## P-R

**PASS** : *pheochromocytoma of the adrenal gland scoring*

**PHD2** : *prolyl hydroxylase domain-containing protein 2*

**PHEO** : phéochromocytome  
**PI3K** : phosphoinositide 3-kinase  
**PNMT** : phényléthanolamine N-méthyltransférase  
**PPGL** : paragangliome  
**PRL** : prolactine  
**PTH** : *parathyroid hormone*  
**pVHL** : protéine VHL  
**RET** : *rearranged during transfection*

### S-U

**SDHA** : *succinate dehydrogenase complex, subunit A*  
**SDHAF2** : *SDH complex Assembly Factor 2*  
**SDHB** : *succinate dehydrogenase complex, subunit B*  
**SDHD** : *succinate dehydrogenase complex, subunit D*  
**SRA** : système rénine-angiotensine  
**SRIF** : *somatotropine release inhibiting factor*  
**T1/T2** : séquences IRM  
**TDM** : tomodensitométrie  
**TEP-TDM** : tomodensitométrie par émission de positons couplée à une TDM  
**TMEM127** : *transmembrane protein 127*  
**TNE** : tumeur neuroendocrine  
**TSH** : *thyroid stimulating hormone*

### V-X

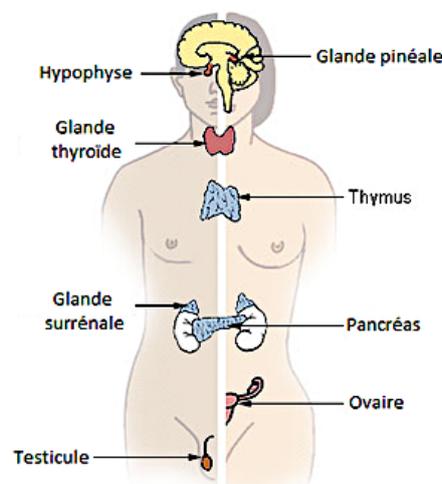
**VIP** : vasoactif intestinal peptide  
**VMA** : *vanillylmandelic acid*  
**VHL** : Von Hippel Lindau

# Introduction

## I. Les tumeurs neuroendocrines

### 1) Généralités

Le système endocrinien est composé de l'ensemble des organes et des glandes capables de sécréter des hormones dans la circulation sanguine. L'étymologie du mot endocrine provient du grec ἔνδον, éndon signifiant « à l'intérieur » et κρίνω, krino signifiant « sécréter ». Il contrôle de nombreuses fonctions physiologiques dans l'organisme par le biais d'hormones ou de neuropeptides agissant sur des organes cibles. Une certaine population de cellules de ce système, appelée neuroendocrine sécrète des hormones ou des neuropeptides en réponse à un stimulus nerveux. Les cellules neuroendocrines ont été décrites pour la première fois en 1870 [1] dans le revêtement épithélial de l'intestin et de l'estomac puis confirmées en 1897 [2]. Elles peuvent se regrouper pour former un organe sécrétant appelé glande (*épiphyse, hypothalamus, hypophyse, médullosurrénale, pancréas endocrine*) [3] mais également se répartir de manière isolée ou en amas au sein d'un organe formant alors le système endocrinien diffus (*intestin, estomac et poumons, cellule C de la thyroïde, thymus*) aux propriétés paracrines, locales et systémiques. Ce dernier a été décrit dès 1938 grâce à la coloration argentique [4]. Les cellules neuroendocrines intestinales, gastriques et pulmonaires sont d'origine endodermique tandis que les cellules thyroïdiennes et surréaliennes dérivent de la crête neurale [5]. Certaines glandes ou partie de glandes du système endocrinien ne conservent donc que des propriétés endocrines : *corticosurrénale, thyroïde, ovaires, testicules*.



**Figure 1 : Schéma anatomique des principales glandes endocrines et « neuroendocrines ». [6]**

Ce sont dans les années 1970 que les granules sécrétoires, contenant les hormones peptidiques ou les dérivés d'amines, ont été découvertes à la surface de leurs membranes [7]. Plusieurs groupes de marqueurs neuroendocrines spécifiques ont été mis en évidence dans les années 2000 [5] permettant de constituer des « phénotypes neuroendocrines », certains d'entre eux permettent dorénavant le diagnostic de certaines tumeurs neuroendocrines (TNE). Il existe notamment des marqueurs vésiculaires comme la synaptophysine, des marqueurs cytosoliques telle que l'énolase ou encore des marqueurs spécifiques des grains de sécrétion comme les chromogranines ou des membranes comme la *Neuronal Cell Adhesion Molecule* (N-CAM).

<b>Hypophyse</b>	ACTH, LH, FSH, PRL, TSH, MSH, catécholamines, calcitonine
<b>Surrénales</b>	Catécholamines, Enkephalin, VIP, SRIF
<b>Pancréas</b>	Insuline, glucagon, SRIF, PP, VIP, gastrine, catécholamines, sérotonine
<b>Thyroïde, cellules C</b>	Calcitonine, SRIF, ACTH, CGRP, catécholamines
<b>Parathyroïde</b>	PTH, catécholamines
<b>Tractus gastro-intestinal</b>	Gastrine, SRIF, GRP, VIP, PP, sécrétine, enteroglucagon, catécholamines, sérotonine, insuline, cholécystokinine, glucagon
<b>Tractus broncho-pulmonaire</b>	GRP, ACTH, b-endorphine, calcitonine, catécholamines, sérotonine

**Tableau 1 : Hormones et peptides sécrétés par les glandes « neuroendocrines ». [8]**

Les TNE regroupent l'ensemble des tumeurs dérivant des cellules neuroendocrines (NE) de l'organisme. Elles peuvent se développer dans tous les tissus ou organes y compris non neuroendocrines.

Pour la grande majorité d'entre elles, l'évolution reste lente et locale mais certaines TNE peuvent se comporter comme des tumeurs malignes avec un potentiel métastatique et s'avérer létales. Elles comportent des caractéristiques communes de par l'expression des marqueurs NE comme la synaptophysine, et leur capacité à stocker et sécréter des hormones qu'elles produisent en excès. Elles sont dissociées en deux groupes : d'une part les TNE épithéliales, caractérisées par la présence de cytokératine, présentant des caractéristiques histo-cytologiques communes telles une forme en nid « *insulae* », en rubans ou en festons composés de cellules fusiformes, polyédriques ou encore rondes se disposant sous forme solides, papillaires, pseudo papillaires ou fasciculaires ; d'autre part, les TNE neurales caractérisées par la présence de neurofilaments associés à de petites cellules rondes et hyperchromiques (neuroblastomes) ou rondes, polyédriques et en fuseau.

## **2) Phéochromocytomes (PHEO) et Paragangliomes (PPGL)**

Ces dernières sont retrouvées dans les paragangliomes et les phéochromocytomes [3]. La surproduction d'amines et/ou d'hormones peptidiques, témoignant d'un dysfonctionnement cellulaire et organique, peut entraîner des symptômes à l'origine de syndromes cliniques ou au contraire, rester silencieuse [9]. Ainsi le PHEO est une TNE dérivée des cellules chromaffines de la médullosurrénale, à l'origine d'une hypersécrétion de catécholamines (adrénaline, noradrénaline et dopamine) pouvant induire cliniquement une triade de Ménard (céphalées, sueurs et palpitations) comme nous le reverrons [10]. Les PPGL sont d'origine neuroectodermique et se développent aux dépens 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 ou encore au niveau des ganglions parasympathiques majoritairement cervicaux ou de la base du crâne (glomus carotidien, vagal, tympanique ou jugulaire) [11]. Ils peuvent également sécréter des catécholamines dans les neurones sympathiques.

### **II. La médullosurrénale**

#### **1) Anatomie de la glande surrénale**

##### **a) Histologie**

Les glandes surrénales sont bilatérales, non symétriques et situées sur le pôle supérieur des reins. Elles se localisent dans le rétropéritoine, au niveau de la région lombaire. Morphologiquement, elles sont décrites en « forme de virgule ». Chaque glande est séparée des reins par du tissu adipeux et un fin fascia, l'ensemble étant recouvert d'une capsule fibreuse [12].

La glande surrénale est dichotomisée suite à la fusion de deux tissus glandulaires d'origine embryologique distincte :

- La partie périphérique, nommée la corticosurrénale ou « le cortex », dérive du mésoderme. Elle représente 80% de la glande et se compose d'un assemblage de cordons cellulaires épithéliaux traversés de nerfs et de vaisseaux, répartis en trois couches selon des fonctions histologiques et sécrétoires distinctes. Il est important de noter que ces cellules ne possèdent pas de granules de sécrétion empêchant donc le « stockage hormonal » intracellulaire. De la périphérie vers le centre, on retrouve la zone glomérulée sécrétant des minéralocorticoïdes, la

zone fasciculée synthétisant des glucocorticoïdes et la zone réticulée assurant la production des androgènes.

- La partie centrale, autrement appelée la médullosurrénale ou « la médulla », dérive de l'ectoderme. Cette dernière est plus étroite, de couleur grise ou blanche. Elle est constituée d'un amas de cellules sympathiques nommées chromaffines disposées en amas ou en cordons sur un riche réseau vasculaire formé de capillaires et de veines. Sur le plan morphologique, elles contiennent de volumineux noyaux pâles dans un cytoplasme granuleux. Les cellules chromaffines synthétisent les catécholamines : adrénaline à 80%, noradrénaline à 16% et dopamine à 4% [13].

## **b) Vascularisation**

Les glandes surrénales ont une structure vasculaire unique dont le taux d'approvisionnement sanguin par gramme de tissu est l'un des plus élevés de tous les organes du corps humain. Chaque glande surrénale est alimentée par trois artères à l'origine de nombreuses petites branches artérielles (50 à 60) qui forment un riche plexus vasculaire à l'entrée de la corticosurrénale [14]. Ce plexus très vasculaire se draine dans des canaux veineux relativement peu nombreux situés à la jonction cortico-médullaire et alimente les sinusoides médullaires qui se déversent finalement dans une seule veine surrénalienne centrale, créant ainsi un « barrage vasculaire » [15]. La veine surrénale droite se jette dans la veine cave inférieure alors que la veine surrénale gauche se draine dans la veine rénale gauche ou dans la veine phrénique inférieure gauche [12]. En outre, la disposition périphérique des faisceaux musculaires dans la veine surrénalienne centrale entraîne un flux turbulent.

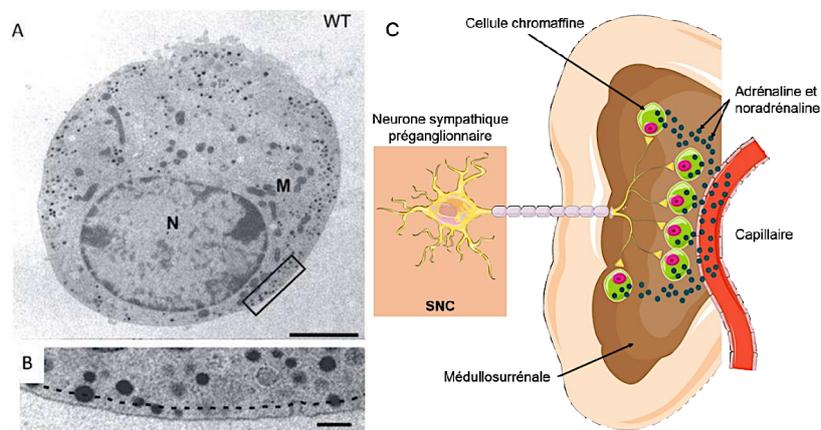
Un stress aigu physiologique stimule la libération de corticotrophine et la sécrétion de catécholamines. La corticotropine augmente le flux sanguin de la glande surrénale et la production de cortisol, pouvant la rendre œdémateuse et susceptible de développer une nécrose hémorragique [16]. L'augmentation de la sécrétion de catécholamine, en particulier dans la veine surrénalienne centrale, entraîne une vasoconstriction des veinules de drainage et une agrégation plaquettaire [17]. Par conséquent, la stase veineuse induite associée à l'augmentation de pression veineuse peuvent conduire à la rupture des veinules surrénaliennes constituées de parois fines mais aussi à la formation de thromboses [18]. Cette interaction complexe entre le système vasculaire unique et la réponse physiologique au stress rend les glandes surrénales particulièrement vulnérables au risque thrombotique et hémorragique.

## 2) Histogénèse et histologie des cellules chromaffines

Ces cellules doivent leur nom à Alfred Kohn (1898) auteur de la « réaction chromaffine » induisant une coloration brune en présence de sels de chrome par l'oxydation des catécholamines. Elles dérivent du neuroectoderme primitif autrement dit de la crête neurale. Au cours de la formation du tube neural, certaines cellules de la crête neurale se différencient en sympathogonies, précurseurs communs des lignées nerveuses et glandulaires. Ces dernières peuvent à leur tour, se différencier en sympathoblastes à l'origine des neurones ganglionnaires sympathiques ou en phéochromocytoblastes à l'origine des cellules chromaffines et du système paraganglionnaire [19]. Les phéochromocytoblastes se regroupent soit dans la médullosurrénale, créant ainsi le plus volumineux paraganglion de l'organisme, soit en îlots extra-surréaliens le long des axes vasculaires, formant des ganglions qui peuvent donner des PPGL [20].

Par la suite dans la médullosurrénale, ils forment deux populations cellulaires distinctes selon leur type de sécrétion, les cellules adrénériques ou noradrénériques. Les cellules adrénériques représentent 80% de la médulla [20,21]. Dans la majorité des cas, elles ne synthétisent qu'un seul type de catécholamine mais peuvent présenter une sécrétion mixte. Leur proximité anatomique au niveau du pôle basal de la cellule avec les capillaires permet de déverser directement les hormones dans la circulation sanguine [11]. Cette libération hormonale est sous l'influence du système sympathique par le biais de neurones préganglionnaires directement situés dans la moelle épinière comme le nerf splanchnique [22]. Il n'existe pas de relais para ou prévertébral avec le corps cellulaire d'un neurone post-ganglionnaire comme pour le reste de la chaîne sympathique, faisant de la médullosurrénale un ganglion à part entière. Le neurotransmetteur libéré par le nerf splanchnique est l'acétylcholine. Il se fixe directement au niveau des récepteurs cholinergiques (muscarinique ou nicotinique) du pôle apical de la cellule chromaffine induisant une dépolarisation membranaire à l'origine de la libération vésiculaire de la catécholamine par exocytose [23–25]. Les cellules adrénériques et noradrénériques sont innervées par des neurones préganglionnaires sympathiques spécifiques, régulant ainsi de manière différente leur sécrétion. La noradrénaline autrement appelée norépinéphrine joue un rôle d'hormone adrénérique ou de neurotransmetteur. Elle est principalement libérée au niveau du tronc cérébral et par les fibres nerveuses du système orthosympathique pour agir comme un neurotransmetteur au niveau des organes cibles [26]. Au niveau périphérique, ce sont les fibres postganglionnaires sympathiques qui produisent de la noradrénaline. La libération de

noradrénaline par ces neurones est accompagnée de plusieurs co-médiateurs, ATP et neuropeptides. Il s'agit également du précurseur métabolique de l'adrénaline. Dans la médullosurrénale, elle est sécrétée en faible quantité (20%) pour agir comme une hormone [27]. Elle joue un rôle dans l'excitation, l'attention sélective, la vigilance, les émotions ou encore le réveil et l'apprentissage. A contrario, l'adrénaline autrement appelée l'épinéphrine est sécrétée majoritairement au niveau de la médullosurrénale sous forme d'hormone après une stimulation directe (de réponse au stress) par les neurones du système orthosympathique. Elle entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection systolique conduisant à une hausse de la pression artérielle, une dilatation des bronches ou encore des pupilles.



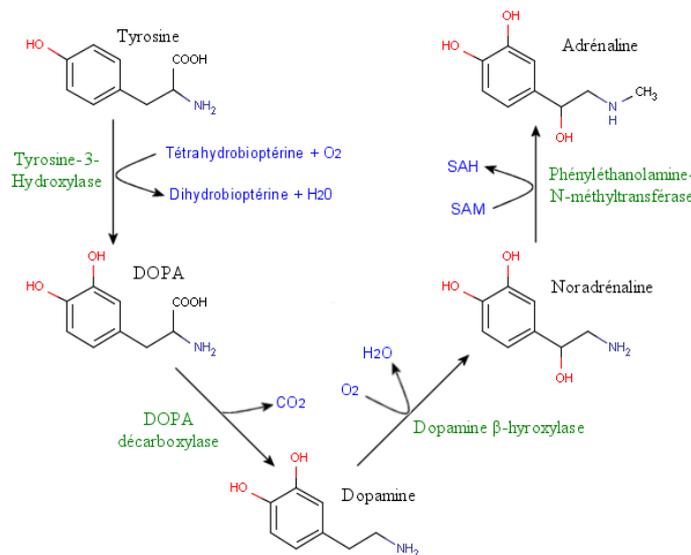
**Figure 2 : La cellule chromaffine. [28,29]**

(A) Photographie prise au microscope électronique représentant une cellule chromaffine murine. N, noyau ; M, mitochondrie. (B) Grossissement de la région encadrée en A, laissant entrevoir les granules de sécrétion proches de la membrane. La ligne pointillée est à 60 nm de la membrane. Échelle : 200 nm (C) Schéma représentant des cellules chromaffines (vertes) de la médullosurrénale (marron) innervées par un neurone sympathique préganglionnaire (jaune). Suite à ce stimulus, les granules de sécrétion (en noir) sont sécrétés dans les capillaires sanguins (en rouge).

### 3) Synthèse des catécholamines médullaires

Les catécholamines endogènes regroupent l'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine. La structure des catécholamines est basée sur un noyau catéchol portant en position 1 une chaîne latérale éthylamine seule comme pour la dopamine ou éventuellement substituée d'un groupement hydroxyle pour la noradrénaline ou méthyle pour l'adrénaline (*cf annexe 1*).

Dans la médullosurrénale mais également dans les neurones catécholaminergiques sympathiques périphériques ou centraux, la tyrosine hydroxylase permet l'hydroxylation de la L-tyrosine en L-Dihydroxyphénylalanine (DOPA). Ensuite, grâce à la DOPA-décarboxylase, la L-DOPA est décarboxylée en dopamine. L'hydroxylation de la dopamine par la dopamine bêta-hydroxylase forme la norépinéphrine (NE) couramment appelée la noradrénaline. C'est seulement après sa méthylation par la phényléthanolamine N-méthyltransférase (PNMT) que l'on obtient l'épinéphrine (E) ou adrénaline. La PNMT est présente dans les neurones centraux et la médullosurrénale expliquant la sécrétion majoritaire d'adrénaline [30].



**Figure 3 : Biosynthèse des catécholamines. [31]**

Le stockage et le relargage des hormones sont assurés par des vésicules spécifiques au sein des cellules chromaffines. Elles sont composées de granines, protéines intra-vésiculaires dont les 3 principales sont la chromogranine A, B et la sécrétogranine II [25]. Les granines sont stockées puis relarguées avec les hormones. Les catécholamines plasmatiques, sécrétées de manière physiologique en faible quantité participent à l'homéostasie du fonctionnement de l'organisme en agissant via les récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  présents sur divers tissus (*cf annexe 2*).

#### 4) Dégradation des catécholamines en métanéphrines

Le terme « métanéphrines libres » (MNL) est utilisé pour désigner la métanéphrine (MN) et la normétanéphrine (NMN), les deux métabolites catéchol 3-O-méthylés respectivement de l'épinéphrine (E) et de la norépinéphrine (NE). Le métabolite de la dopamine est la 3-méthoxytyramine (3-MT) mais n'est pas considéré comme une MNL [32]. La dégradation des catécholamines plasmatiques en métanéphrines s'effectue via la catéchol-O-méthyltransférase cytoplasmique (COMT) et la mono-amine oxydase (MAO) mitochondriale au niveau de leur site de synthèse (cellules de la médullosurrénale / neurones postganglionnaires du système nerveux orthosympathique) c'est à dire en dehors de la jonction des neurones sympathiques et des neuro-effecteurs. La COMT est liée à la membrane des cellules chromaffines de la surrénale et n'est pas présente dans les nerfs sympathiques signifiant que les métabolites O-méthylés sont spécifiques des tumeurs dérivées des cellules chromaffines. Elle a une affinité plus élevée pour les catécholamines puisqu'elle méthyle un des deux groupements hydroxyles pour obtenir la métanéphrine (MN) et la normétanéphrine (NMN) [32]. Puis, la MAO, enzyme de dégradation principale au niveau des neurones, transforment ces dernières en acide vanillylmandélique (VMA) et acide homovanillique (VHA), appelés métabolites acides. Dans les PHEO, la MAO est faiblement exprimée entraînant une plus grande disponibilité de substrat pour la COMT. Il est important de noter que 90% des MN circulantes et 20% des NMN circulantes proviennent de la médullo-surrénale. Seulement 2 à 3% des MNL sont déversées dans la circulation sanguine puis éliminées par voie urinaire [33].

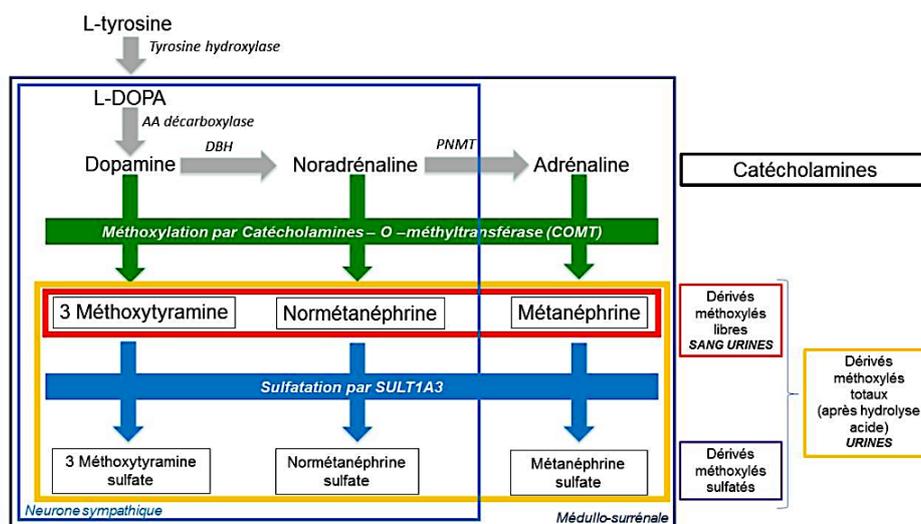


Figure 4 : Synthèse des catécholamines et des métanéphrines libres. [11]

### III. Le phéochromocytome

#### 1) Définition

Le phéochromocytome (PHEO) est une TNE dérivée des cellules chromaffines médullo-surréaliennes, caractérisée par la production de catécholamines. Dans la famille des PHEO / PPGL, on distingue les tumeurs provenant du tissu extra-surrénalien appelées les PPGL et les PHEO qui sont originaires de la surrénale. Les PPGL sont retrouvés au niveau des ganglions prévertébraux sympathiques (du thorax, de l'abdomen et du bassin) ou parasympathiques (le long du nerf glossopharyngien ou du nerf vague au niveau de la base du crâne et du cou). Les PPGL dérivant des ganglions parasympathiques ne produisent que très rarement des catécholamines tandis que les PPGL du tronc sécrètent principalement de la NE [34]. Le PHEO surrénalien représente 80 à 85% des tumeurs à cellules chromaffines.

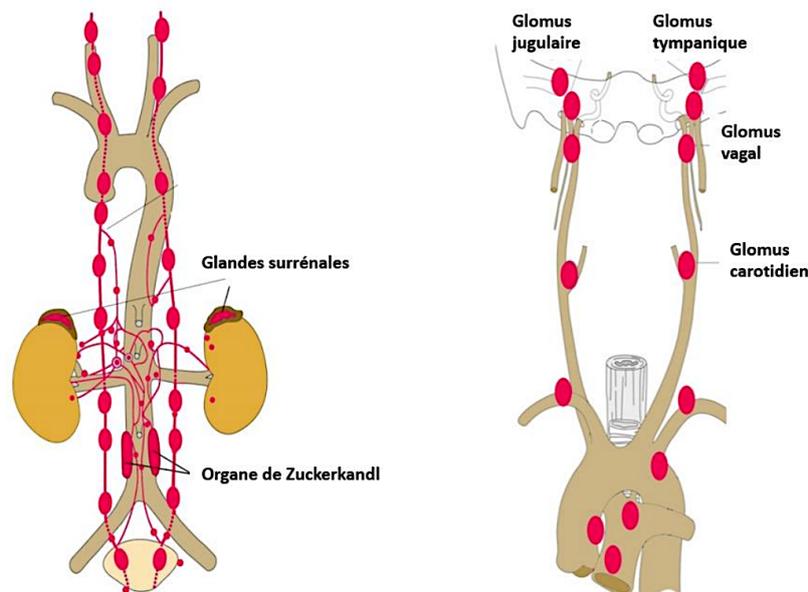


Figure 5 : Localisations possibles des PHEO et PPGL. [11]

#### 2) Historique

Le premier cas de PHEO a été décrit en 1884 par *Felix Fränkel* chez une patiente décédée de tumeurs surréaliennes bilatérales, décrites initialement comme des angiosarcomes [35]. Ce n'est que 120 ans plus tard, que le diagnostic de PHEO a été posé grâce à *Neumann et al.* qui ont revisité ce cas princeps [36]. Mais le terme PHEO n'est établi qu'à partir de 1912 par *L. Pick*, à partir du mélange grec des mots φαίος « *phaios* » désignant brun et χρώμα « *chrôma* »

couleur [37]. En effet, suite à la réaction aux sels de chrome, la tumeur se colore en brun. Il faudra attendre 1922 pour voir publier la première description explicite d'un état d'« hyperépinéphrinémie » observé par *Marcel Labbé* chez une femme de 28 ans souffrant de constrictions épigastriques, sueurs, palpitations, vomissements et pics d'hypertension artérielle [38]. La première exérèse a été réalisée en 1929 par *Charles Mayo et al* sur une jeune femme de 28 ans présentant une symptomatologie concordante mais dont le diagnostic de blastome malin rétropéritonéal a pourtant été retenu. Il est d'ailleurs l'auteur de la première publication sur le PHEO parue dans le *JAMA* en 1927 [39]. C'est *Pincoff* qui a confirmé le lien entre une tumeur sécrétant de l'adrénaline et la symptomatologie clinique de cette affection rare [40]. Enfin en 1950, le diagnostic a été facilité par l'avènement de l'imagerie médicale [41] et du dosage des catécholamines urinaires [42]. Le terme paragangliome a quant à lui, été introduit plus tôt par *Alezais et Peyron* en 1908 pour désigner les tumeurs chromaffines extra-surréaliennes.

### 3) Épidémiologie

Les PHEO sont des tumeurs caractérisées comme rares puisqu'elles atteignent une incidence de 0,57 cas pour 100 000 personnes-années (0,46 pour les phéochromocytomes et 0,11 pour les paragangliomes). La prévalence est de 0,2 à 0,6% au sein de la population hypertendue [43]. Elle reste cependant sous-évaluée car des rapports d'autopsie mettent en évidence des tumeurs non identifiées chez 0,05 à 1% des patients [44] et qu'un certain nombre de patients porteurs d'un PHEO présentent une tension artérielle normale ou paroxystique [45]. L'âge moyen au diagnostic est de 43 ans mais 10 à 20% des PHEO sont diagnostiqués à l'âge pédiatrique. Chez les enfants hypertendus, la prévalence s'élève à 1,7%. De plus, 5 à 7% des incidentalomes surrénalien s'avèrent être des PHEO [46]. Au moins un tiers (41%) des patients atteints de PHEO présentent une mutation génétique germinale [47]. Chez ces patients, la prévalence de PHEO atteint 50%. Sur le plan thérapeutique, après traitement chirurgical, la récurrence des PHEO atteint seulement 10% [48]. Son caractère malin est encore plus rare, mais redoutable avec l'émission de métastases principalement hépatiques et osseuses.

#### 4) Génétique : germinale ou somatique

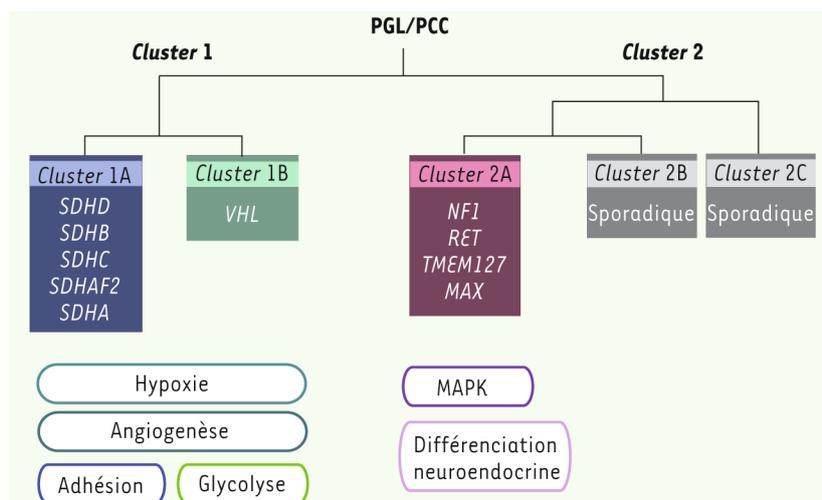
Au cours des 20 dernières années, les avancées scientifiques ont permis d'établir que 35% des PHEO étaient causés par des mutations germinales provenant de 17 gènes de susceptibilité [49] et que 15% l'étaient par des mutations somatiques [50]. Actuellement, on estime que deux tiers à trois quarts des PHEO proviennent d'une mutation somatique ou germinale. Chez les enfants, le taux s'élève respectivement à 69% et à 87,5% dans les formes métastatiques. Auparavant, il a longtemps été considéré que seuls 10 % de ces tumeurs étaient génétiquement déterminées par des mutations constitutionnelles des gènes NF1 (*neurofibromin 1*) [51], RET (*rearranged during transfection*) [52] ou VHL (*Von Hippel Lindau*) [53]. C'est après la découverte dans les années 2000 de l'implication du gène SDH (Succinate Dehydrogenase) par les mutations des sous-unités A [54], B [55], C [56] et D [57] du complexe de la succinate déshydrogénase, que la proportion de PHEO héréditaires a augmenté à plus d'un tiers. Plus tard en 2012, la connaissance génétique s'étendait à 10 gènes permettant d'expliquer près de la moitié des cas de PHEO. Actuellement, de nouveaux gènes ont été recensés tels SDHAF2 (SDH complex Assembly Factor 2), MAX (Myc-Associated factor X), TMEM127 (Transmembrane protein 127), HIF2A (Hypoxia Inducible Factor 2A), FH (Fumarate Hydroxylase), PHD2 (Prolyl Hydroxylase Domain-containing protein 2) ou encore H-RAS.

Parmi ces gènes, certains prédisposent aux formes précoces (VHL, RET, SDHD, EPAS1, DLST), aux formes multiples (SDHD, TMEM127, MAX, DLST, MDH2, GOT2), aux formes syndromiques (RET, VHL, EPAS1, NF1, FH) ou encore aux formes métastatiques (SDHB, FH, SLC25A11). Elles sont le plus souvent non récidivantes. Toutefois dans 15% des cas, l'apparition de métastases, d'une récurrence locorégionale ou l'apparition d'un nouveau PHEO est possible, particulièrement en cas de prédisposition génétique. De ce fait, les recommandations internationales [11] stipulent de proposer une recherche génétique à tous les patients diagnostiqués quel que soit leur âge ou leur histoire clinique personnelle ou familiale. Cependant, l'analyse génétique s'étend seulement sur les 10 principaux gènes à savoir VHL, SDHB, SDHD, SDHC, SDHA, RET, NF1, FH, MAX et TMEM127. La connaissance précoce du statut génétique du patient, c'est-à-dire dans l'année qui suit le diagnostic, permet d'améliorer de façon significative la prise en charge et l'évolution clinique [45]. Par exemple, dans les formes génétiques prédisposantes à une atteinte surrénalienne bilatérale (RET, VHL, NF1, MAX), on privilégiera la TEP-TDM marquée au 18-FDG ou à la F-DOPA de par sa faible fixation physiologique des glandes surrénales comparativement à la scintigraphie au MIBG.

Tout comme une mutation SDHx orientera préférentiellement vers la réalisation d'un TEP au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC. On sait que certain phéochromocytomes à potentiel malin incertain comme les SDHx mutés, doivent être contrôlés de manière plus rapprochée c'est-à-dire annuellement même après chirurgie, a contrario des lésions NF1 mutées, dont le patient ne présente pas un phénotype à risque, ne nécessitent pas d'examen biologiques ou radiologiques de suivi systématique [11].

## 5) Clusters

Au cours du temps, les découvertes génétiques ont conduit à une meilleure compréhension des mécanismes de la tumorigénèse des PHEO. Il a été montré que le statut génétique des tumeurs s'associe à des réponses moléculaires particulières à l'origine de dysfonctionnements de certaines voies de signalisation. Pour autant, il a été remarqué que des PHEO présentant des signatures génétiques différentes possèdent des altérations dans les mêmes voies de signalisation. Des études transcriptomiques américaines [58], espagnoles [59] et françaises [50] ont démontré que chaque PHEO se catégorise, selon son génotype, en 2 clusters prédéfinis : le cluster 1 correspond aux gènes impliqués dans la voie de la réponse pseudo-hypoxique tandis que le cluster 2 regroupe les tumeurs caractérisées par l'activation des récepteurs tyrosine kinase (voies des MAPK ou des mTOR). Le premier cluster contient les tumeurs mutées SDH (1A) et VHL (1B) alors que le second rassemble les tumeurs mutées RET, NF1, TMEM27 ou MAX (2A) ainsi que les tumeurs d'origine sporadique (2B-C).

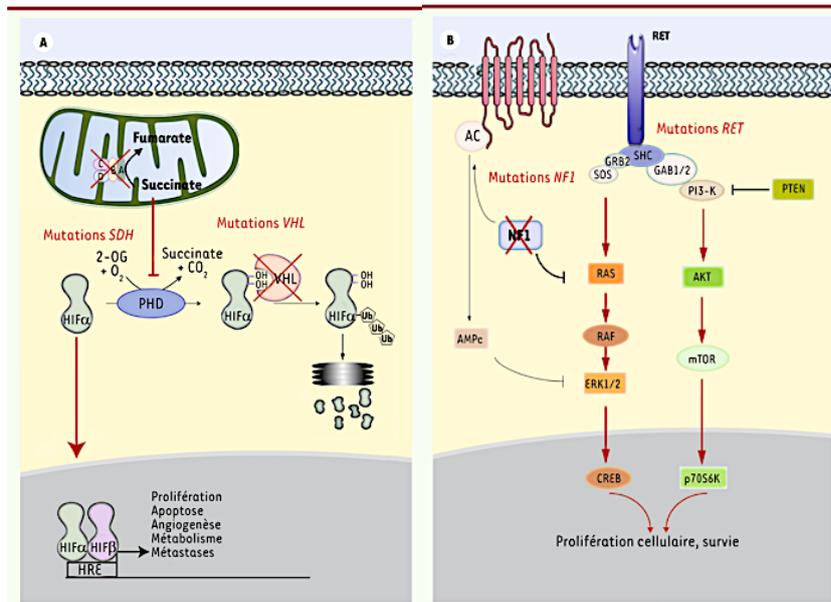


**Figure 6 : Représentation schématique de la classification non supervisée des PPGL/PHEO basée sur le transcriptome. [60]**

## a) Cluster 1

Le cluster 1A regroupe les tumeurs dépendantes de la mutation de la succinate déshydrogénase (SDH) autrement appelé complexe II mitochondrial. Il est composé de 2 sous-unités catalytiques A et B et de 2 sous-unités d'ancrage D et C. L'inactivation de la succinate déshydrogénase, protéine du cycle de Krebs, conduit à une accumulation de succinate agissant alors comme un inhibiteur compétitif des propyl-hydroxylases. Ces enzymes hydroxylent normalement l'*hypoxia-inducible factor* (HIF) en conditions normoxiques [61]. Les protéines HIF non hydroxylées ne peuvent être reconnues par la protéine VHL (pVHL) et donc, ne sont pas dégradées. Elles sont alors stabilisées puis activées, induisant de l'angiogenèse [62]. Le diagnostic génétique se réalise par immunomarquage sur la protéine SDHx dans le tissu tumoral [63], l'absence de marquage signifie que la protéine est mutée. Les PHEO associés à ses mutations sont souvent multiples, bénins et localisés principalement au niveau de la tête et du cou. Néanmoins la mutation SDHB est un facteur de malignité ou de mauvais pronostic, elle est souvent à l'origine d'une tumeur unique [55]. Le gène SDHD est soumis à empreinte maternelle, une histoire familiale dont l'atteinte est dans la branche paternelle doit en conséquence faire évoquer le diagnostic [57]. La mutation SDHC est plus rarement rapportée, le tableau clinique se rapproche de la mutation SDHD avec une pénétrance plus importante. La mutation SDHA est révélée par l'absence d'expression des protéines SDHB et SDHA [54].

Le cluster 1B regroupe les tumeurs associées à une mutation inactivatrice du gène suppresseur de tumeur VHL, à l'origine de la maladie de Von Hippel-Lindau [64]. Celle-ci est caractérisée par le développement de carcinomes rénaux à cellules claires, d'hémangioblastomes du système nerveux central ou de la rétine, de tumeurs pancréatiques et de PHEO. Cette mutation est majoritairement retrouvée (40%) chez les PHEO de patients pédiatriques. Il existe par ailleurs des mutations somatiques du VHL associées à la perte du bras long du chromosome 3 [50]. La protéine VHL (pVHL) est une ubiquitine ligase E3 dont l'activité permet la dégradation du HIF via le protéasome dans des conditions normoxiques. La pVHL mutée n'est plus fonctionnelle induisant une accumulation de HIF. Les PHEO dans ce cadre sont souvent bilatéraux ou multiples, bénins et de survenue précoce.



**Figure 7 : Mécanismes moléculaires de tumorigénèse dans les PHEO du cluster 1 et 2. [60]**

In fine, le cluster 1 est caractérisé par un profil pseudo-hypoxémique par inactivation de la SDH soit de la pVHL dont l'absence d'activité produit l'accumulation de succinate et de HIF, à l'origine d'une angiogénèse inadéquate [53]. Les thérapeutiques anti-angiogéniques sont justifiées dans le cas de PPGL ou phéochromocytomes malins. Il est important de noter que les mutations caractéristiques de ce cluster inactivent la PNMT. Ces PHEO sécrètent donc davantage de norépinéphrine puisque la transformation de la norépinéphrine en épinéphrine est inhibée [58].

## b) Cluster 2A

Le cluster 2A regroupe les tumeurs causées par des mutations du gène RET, l'unique proto-oncogène parmi les gènes de susceptibilité à l'origine de PHEO. Ces mutations s'opèrent sur des exons spécifiques dont l'atteinte modifie son degré d'activité [65]. Les mutations des exons 10,11,13 et 14 sont à l'origine de la néoplasie endocrinienne multiple (NEM) 2A (PHEO, carcinome médullaire de la thyroïde CMT, hyperparathyroïdie primaire) alors que celles des exons 15 et 16 donne naissance à la NEM 2B (plus agressive, PHEO, CMT, ganglioneuromes, anomalies squelettiques). La mutation RET provoque une activation des voies de signalisation

intracellulaires PI3K / AKT ou MAPK / ERK [58,59]. La présence de PHEO est rarement la première manifestation de la NEM 2, ils sont bilatéraux et majoritairement bénins.

Dans le cluster 2A, on retrouve également les tumeurs caractérisées par une mutation du gène suppresseur de tumeur nommé NF1. Cette dernière provoque la neurofibromatose de type 1 autrement appelée la maladie de Recklinghausen. Il s'agit d'une maladie héréditaire fréquente, à forte pénétrance, dont le diagnostic se pose devant l'association de 2 critères cliniques sur 7 : neurofibromes multiples, de taches café au lait, des lentigines axillaires ou inguinales, des anomalies squelettiques et une prédisposition aux leucémies et aux tumeurs gliales [66]. Il existe des PHEO uni ou bilatéraux dans 0,1 à 5,7% des cas, avec une incidence de tumeur maligne plus importante que dans les cas mutés VHL ou RET. Le gène NF1 code pour une GTPase impliquée dans la voie RAS. Sa mutation entraîne une augmentation de l'activation de RAS et de la signalisation mTOR.

Les tumeurs regroupées dans le cluster 2 ont une sécrétion mixte de norépinéphrine et d'épinéphrine.

### **c) Autres**

Les nouveaux gènes de prédispositions aux PHEO regroupent premièrement la mutation SDHAF2 comprise dans le cluster 1A. Le SDHAF2 couplé au DSH5 permet la flavination de la protéine SDHA, étape nécessaire à la formation du complexe II. Cette mutation est associée à une symptomatologie multifocale au niveau de la tête et du cou dès un jeune âge ou peut être asymptomatique [67]. Deuxièmement, la mutation TMEM27 intégrant le cluster 2A, aboutit à l'inhibition de la voie de mTOR [68]. Elle ne représente que 2% des PHEO. Et troisièmement, la mutation MAX, également comprise dans le cluster 2A, empêche la régulation de la croissance, de la prolifération cellulaire et de l'homéostasie tissulaire [69].

Enfin, les PHEO héréditaires, contrairement aux sporadiques, sont détectés à un âge plus jeune et sont de plus petite taille. Ils sont également moins symptomatiques et présentent peu de kystes ou nécrose [70]. Ils produisent des taux plus faibles de métanéphrines urinaires. Les formes syndromiques, génétiquement déterminées, impliquent d'autres lésions associées aux PHEO à l'origine de différentes symptomatologies [11].

## 6) Clinique

### a) Signes cliniques généraux du phéochromocytome

Les phéochromocytomes présentent des manifestations cliniques variables associant des signes catécholaminergiques et/ou un syndrome tumoral pouvant mimer ceux d'autres tumeurs. Il existe de ce fait un retard diagnostique notable puisqu'on estime que le délai entre le début des symptômes et le diagnostic est d'au moins 3ans [11]. L'hypertension artérielle (HTA) non contrôlée ou paroxystique reste le symptôme le plus fréquent (80% des patients). Elle peut être spontanée ou déclenchée par des facteurs divers comme une anesthésie, un traumatisme, un stress aigu ou la prise de certains médicaments. Lorsque la libération des catécholamines est massive, trois symptômes prédominants se dévoilent ; céphalées (60-90%) et/ou sueurs (55-75%) et/ou palpitations (50-70%). Ensemble, ils forment la « triade de Ménard ». Cette dernière a l'avantage de présenter une sensibilité de 91% et une spécificité de 94% pour caractériser les PHEO [11,71]. Un score a récemment été proposé pour établir cliniquement le risque de PHEO : les patients avec un score  $\geq 3$  (chaque composant correspond à 1 point) ont un risque 5 à 6 fois plus élevé d'avoir un PHEO sécrétant. Ce score prend en compte l'IMC, la fréquence cardiaque  $> 85$  battements/minute, la pâleur, les sueurs, les palpitations, les tremblements et les nausées [72].

Ce score rassemble finalement les symptômes que l'on appelle « adrénérgiques » (sauf l'IMC) qui peuvent être retrouvés de manière associée ou non au tableau clinique lors de la découverte. Il faut être méfiant car ils peuvent se confondre avec les symptômes induits par l'activité physique. Parallèlement, des effets métaboliques peuvent apparaître comme l'acidose lactique, l'hyperglycémie ou encore la perte de poids [10,73]. 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> devrait faire rechercher un PHEO [74]. Il est important de rappeler que dans certains cas, les PHEO ne sont pas ou peu fonctionnels et demeurent donc asymptomatiques.

## **b) Complications cardiovasculaires**

Dix à 15% des PHEO fonctionnels se compliquent de manifestations aiguës inaugurales sur le plan cardiovasculaire, digestif ou neurologique pouvant conduire, dans certains cas à des défaillances multiviscérales.

Les complications cardiovasculaires sont prédominantes, on retrouve principalement la cardiopathie adrénérgique dite de « Takotsubo » connue également sous le nom de « myocarde neurogène » ou « syndrome du coeur brisé ». Sa prévalence peut s'élever jusqu'à 3% des PHEO sécrétants [75]. Elle correspond à une sidération myocardique associée à une insuffisance cardiaque aiguë gauche ou globale par hyperactivation du système sympathique et par dysfonctionnement loco-régional transitoire suite à une décharge catécholaminergique. Les coronaires ne sont pas atteintes [76,77].

On retrouve d'autres complications cardiovasculaires moins fréquentes comme l'HTA maligne, la cardiomyopathie hypertrophique obstructive ou ischémique, les troubles du rythme ventriculaires ou supraventriculaires, la dissection aortique, l'accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique, l'arrêt cardiaque ou encore la mort subite [76,78,79]. Il a été démontré que les catécholamines influencent la matrice extracellulaire en induisant un dépôt de collagène et la formation de fibrose subséquente dans la paroi artérielle et dans le myocarde [80].

## **c) Quand évoquer un phéochromocytome ?**

Selon les recommandations internationales, un PHEO (ou PPGL) fonctionnel doit être recherché dans les situations suivantes [71,81] : 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 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  $\geq 10$  mm associé ou non à une HTA.

## 7) Diagnostic biologique

La méthode biochimique de référence est le dosage des métanéphrines plasmatiques et/ou libres ou fractionnées urinaires [11,82]. Il a été démontré une sensibilité supérieure des métanéphrines urinaires par rapport aux catécholamines ou au VMA [83]. La sensibilité et la spécificité diagnostiques sont proches de 100% pour la MN et 95% pour la NMN. Il est tout de même préférable de doser les métanéphrines libres (MNL) plasmatiques aux urinaires, si possible.

Le prélèvement sanguin peut être effectué à n'importe quel moment puisque les MNL sont produites en continu par la tumeur. Cependant, un protocole standardisé de prélèvement a été réalisé car certains éléments interfèrent avec les résultats ; le patient doit être allongé depuis au moins 30 minutes, à jeun depuis 12 heures en évitant la prise d'excitants (caféine, tabac) au préalable [11] mais aucun régime particulier n'est nécessaire. En effet, il existe une majoration de 30% des concentrations de MN entre les positions assise et couchée et de 27% pour la NMN [84,85]. Lorsque les concentrations plasmatiques de MNL reviennent normales, elles excluent le diagnostic de PHEO, ce qui n'est pas le cas des concentrations normales de catécholamines plasmatiques et de MNL urinaires [86]. Un résultat de MN/NMN supérieur à 4 fois la limite supérieure présente une forte valeur prédictive positive de sécrétion tumorale. Les valeurs de référence peuvent varier d'un laboratoire à un autre en fonction des méthodes de mesure.

Le dosage urinaire se fait quant à lui sur un recueil des 24 heures associé à un dosage de la créatininurie afin d'assurer un prélèvement significatif. Les métanéphrines sont plus stables de 8 jours par rapport aux catécholamines et ne nécessitent pas d'acidification du milieu à visée antibactérienne. Classiquement, ce sont les métanéphrines totales qui sont mesurées, c'est-à-dire libres et sulfoconjuguées. Mais il est dorénavant possible de mesurer les métanéphrines « fractionnées » autrement dit de mesurer NMN et MN urinaires séparément. Le résultat biologique est considéré comme normal lorsque la somme des métanéphrines urinaires fractionnées est inférieure à 3,7  $\mu\text{mol}/24\text{h}$  ou à 0,354  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ , rapportée à la créatininurie des 24h. Si l'on dose uniquement les formes libres urinaires, les normes sont alors en général dix fois plus faibles [87].

		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 2 : Valeurs de référence indicatives pour les mesures des MN/NMN dans le sang ou les urines des 24 heures. [11]**

Autrefois, le test de suppression de la clonidine permettait de distinguer parmi les élévations limites, les vrais positifs, des faux positifs avec une spécificité proche de 100% et une sensibilité de 97%. Mais aucune étude prospective n'a validé ce test, il n'est donc plus réalisé. Les antidépresseurs tricycliques, la sulfazaline et la phénoxybenzamine représentent 41% des élévations faussement positives de la NM et 45% de NMN [88,89].

Il est important de noter qu'il existe des variations pathologiques des métanéphrines plasmatiques dans les contexte d'HTA d'environ 17% [90] ou dans les conditions de stress aigu (soins intensifs) surtout s'il y a recours à l'usage de catécholamines [91]. La sécrétion des métanéphrines augmente avec l'âge et la croissance. On retrouve également une différence entre les sexes : +29% retrouvé chez l'homme concernant le dosage de la MN et +14% retrouvé chez la femme concernant la 3-MT. L'insuffisance rénale chronique de stade III augmente de 45% la NMN et le stade IV augmente de 22% la MN [92]. L'hémodialyse augmente de 100% la NMN et la 3-méthoxytyramine. Il existe de nombreuses interactions pharmacologiques et analytiques pouvant affecter les mesures des MNL [11] (*cf annexe 5*).

Les faux négatifs concernent les PHEO sécrétants dont les dosages de MNL urinaires sont normaux. Il a été démontré que l'absence de MNL urinaires est souvent associée à des lésions extra-surréaliennes ou à une tumeur métastatique et à des résultats de MIBG négatifs. Cela suggère que ces patients ont besoin d'une imagerie corps entier autre que la scintigraphie MIBG et un suivi étroit [93]. Dans les cas de PHEO non sécrétants, le dosage de la chromogranine A reste le marqueur le plus spécifique [94,95].

## **8) Imagerie**

### **a) Conventionnelle**

L'imagerie permet de localiser et de caractériser la taille de la tumeur. Elle demeure indispensable au diagnostic lorsque les résultats biologiques reviennent négatifs.

La tomodensitométrie (TDM) injectée avec un produit de contraste s'avère l'examen de première intention avec une sensibilité de 88 à 100% [71,96]. Elle est préférée à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour la recherche des métastases osseuses, hépatiques ou pulmonaires. Les tumeurs apparaissent hétérogènes ou homogènes, kystiques ou solides avec un centre nécrotique et des calcifications. Il existe une atténuation moyenne de la tumeur > 10 UH (sans injection) associée à un réhaussement au temps artériel et un wash-out absolu de 60% en 15 minutes. La TDM permet d'objectiver des lésions jusqu'à 5mm de diamètre mais les tumeurs mesurent généralement entre 3 et 5 cm au diagnostic. Dans le cas du PHEO surrénalien, une TDM abdominopelvienne est privilégiée.

L'IRM est indiquée lors d'une contre-indication aux produits de contraste iodés, une insuffisance rénale sévère ou une grossesse. Les acquisitions doivent comprendre les séquences T1 sans et après injection de Gadolinium, T2 et diffusion. La lésion du PHEO revient hypoT1, hyperT2 puis se rehausse après injection du produit de contraste. Elle reste l'imagerie de référence pour les PPGL de la tête et du cou avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 94% [11,71].

### **b) Fonctionnelle**

L'imagerie fonctionnelle est nécessaire lorsque les tumeurs ne sont pas objectivées sur la TDM ou l'IRM. Néanmoins il est admis que chez les patients de 40 ans sans antécédents familiaux avec un PHEO inférieur à 3 cm, l'imagerie fonctionnelle complémentaire n'est pas indiquée [45]. Le choix du radiopharmaceutique dépend fortement de la localisation tumorale (cervicale ou thoraco-abdomino-pelvienne) et du statut génétique.

On utilise notamment la scintigraphie MIBG (structure similaire à la NE) marquée à l'iode 123, historiquement le marquage était majoritairement à l'iode 131. Elle est indiquée chez les patients qui présentent une tumeur surrénalienne ou avec un risque accru de métastases (tumeur de grande taille, maladie extra-surrénalienne multifocale ou récidivante). L'absorption du 123I-MIBG est corrélée à la taille de la tumeur [97,98]. La sensibilité de cet examen pour le PHEO

varie entre 85-88% avec une spécificité de 70 à 100%. Les faux-négatifs sont causés par de vastes plages de nécrose ou hémorragiques [99]. Il est important de rappeler que certains médicaments bloquent l'absorption de l'iode et qu'ils doivent donc être suspendus 2 semaines avant l'examen : les sympathomimétiques, les antidépresseurs tricycliques ou les inhibiteurs calciques et le labétalol [100]. La scintigraphie MIBG reste actuellement contre indiqué chez la femme enceinte.

Désormais la tomодensitométrie par émission de positons au 18FDG couplée à une TDM (TEP-TDM) dépasse les techniques scintigraphiques classiques par un gain en résolution spatiale et de sensibilité, permettant d'assurer une meilleure qualité d'image et de renforcer la confiance diagnostique. La 18F-FDOPA-TEP/TDM s'avère être l'imagerie la plus sensible pour la caractérisation des PHEO et présente par ailleurs de nombreux avantages par rapport à la scintigraphie 123I-MIBG : l'absence d'interférences médicamenteuses, un temps d'acquisition plus court, une faible fixation physiologique au niveau des glandes surrénales. C'est l'examen à privilégier afin de confirmer le diagnostic devant une petite lésion évocatrice de PHEO en imagerie conventionnelle, faiblement ou non sécrétante [11]. Dans le cas de tumeurs métastatiques connues ou de PPGL, elle est également privilégiée à la scintigraphie MIBG [101,102].

## **9) Traitements actuels**

Pour la mise en place du traitement, il est important de distinguer le caractère métastatique ou non du PHEO. Lorsque la tumeur reste localisée à la surrénale, le traitement de première intention est chirurgical avec une préparation médicale pré-opératoire. S'il existe des contre-indications à la chirurgie, un traitement médical seul est instauré. Lorsque le PHEO est métastatique, la prise en charge est médico-oncologique afin d'assurer un contrôle tensionnel strict et l'instauration d'une chimiothérapie. Avant toute chose, un patient porteur d'un PHEO sécrétant doit immédiatement être contrôlé par un traitement antihypertenseur afin de réduire le risque de crise hypertensive. D'autant que l'intervention chirurgicale expose au risque de décharge catécholaminergique et donc d'instabilité hémodynamique tout au long des étapes de de l'anesthésie ou la chirurgie. Ainsi, la prise en charge par une équipe spécialisée d'anesthésistes et de chirurgiens est indispensable. Actuellement, on dénombre une baisse de la mortalité péri-opératoire de 50% depuis les années 1960 grâce à l'amélioration de la prise en charge globale et à la meilleure caractérisation des tumeurs [103].

### **a) Traitement médical de l'hypertension artérielle (HTA)**

Le traitement par alpha-bloquant doit toujours être favorisé [104,105]. La phénoxybenzamine est l'alpha-bloquant à libération prolongée le plus utilisé mais il n'est pas commercialisé en France. Il existe des molécules à courte durée d'action comme la prazosine (utilisée en France), la térazosine ou la doxazosine qui peuvent s'introduire notamment lorsque la tension artérielle n'est pas élevée ou que la Phénoxybenzamine n'est pas disponible. Aucune différence tensionnelle per-opératoire significative n'a été rapportée entre l'utilisation des différents alpha-bloquants [106]. Il est important de rappeler que l'initiation du traitement se fait préférentiellement le soir au coucher afin d'éviter une hypotension orthostatique [107]. Des bêtabloquants peuvent également être introduit, après instauration des alpha-bloquants, pour contrôler la tachycardie [108]. Les alpha-bloquants doivent être initiés 3 à 5 jours avant celle des bêtabloquants [45] en prévention d'une double vasoconstriction et d'une crise hypertensive pouvant entraîner une décompensation cardiaque aiguë [107]. Le labétalol possède une activité antagoniste alpha et bêta-adrénergique mais il n'est pas recommandé dans le traitement médical des PHEO, d'une part car son activité bêta-bloquante est 5 fois plus importante que son activité alpha-bloquante à l'origine de crises hypertensives et d'un mauvais contrôle tensionnel, et d'autre part du fait de son interférence avec l'absorption du MIBG [109,110].

En l'absence de contrôle tensionnel sous alpha et bêtabloquants associés, la Métyrosine peut être instaurée seulement avec les alpha-bloquants sur une courte période pré-opératoire [111,112], les bêta-bloquants doivent être arrêtés. Elle inhibe la synthèse de catécholamines en devenant un agent compétitif de la tyrosine hydroxylase. Sa disponibilité reste néanmoins limitée. Il est important de savoir qu'elle passe la barrière hémato-encéphalique induisant une baisse des catécholamines intra-cérébrales. Cette modification peut provoquer une dépression, de l'anxiété ou de la somnolence [107]. L'effet secondaire le plus rapporté reste la somnolence. La posologie usuelle varie entre 500 et 4000 mg par jour en 1 à 4 prises par jour. Elle est à adapter en fonction des taux de MNL et de la fonction rénale car son élimination se fait par voie urinaire. L'objectif est une diminution de 50% des taux des MNL [113]. En France, la Métyrosine est délivrée sur autorisation temporaire d'utilisation (ATU) dans l'indication du traitement du phéochromocytome métastatique, non opérable ou avec hypersécrétion importante de métanéphrines.

En deuxième intention, que ce soit dans un contexte de mauvaise tolérance des alpha-bloquants (hypotension, mauvais contrôle tensionnel) ou dans le cadre d'une HTA légère, l'introduction d'inhibiteurs calciques (amlodipine, nicardipine, nifédipine, vérapamil) peut être envisagée [114]. Il est également possible d'introduire des inhibiteurs du système rénine-angiotensine (SRA) : inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2). Les diurétiques ne sont pas recommandés, hors indication à visée cardiologique, car les patients sont à risque d'hypovolémie.

Le traitement médicamenteux doit être associé, après une évaluation cardiologique obligatoire, à un régime riche en sel et en eau pour éviter le collapsus. Couramment, une perfusion de 1 à 2L de sérum salé physiologique est introduite en pré-opératoire avant l'introduction des alpha-bloquants afin de diminuer le risque d'hypotension [106]. Le contrôle tensionnel est primordial pour éviter les complications per-opératoires [105,115]. En 1999, *Goldstein et al* démontre au décours d'une étude rétrospective portant sur 108 patients que seulement 3% de complications per-opératoires surviennent chez les patients préparés sur le plan hémodynamique contre 69% chez les patients sans traitements bloqueurs [116]. A l'heure actuelle, la question de l'utilisation systématique d'un traitement pharmacologique avant l'intervention chirurgicale reste un sujet débattu notamment parce qu'aucune étude randomisée n'a pu confirmer les effets des alpha bloquants. Le blocage chez les patients normotendus reste également controversé par certaines études [110] mais est actuellement recommandé via des antagonistes des récepteurs adrénergiques et/ou des inhibiteurs calciques. *Castinetti et al* ont proposé en 2022, un algorithme de prise en charge selon la taux de métanéphrines et la tension artérielle [117] ; les alpha-bloquants ne seraient pas nécessaire chez les patients normotendus avec un taux de MN inférieur à cinq fois la normale, à considérer lorsque ce dernier est supérieur à cinq fois la normale puis nécessaire dès qu'il existe une labilité tensionnelle.

Le traitement doit être initié 2 semaines avant pour une durée de 7 à 14 jours [107] y compris chez les patients normotendus pour éviter le relargage de catécholamines [118]. Il est démontré que le blocage pré-opératoire par des antagonistes sélectifs des récepteurs adrénergiques réduit la pression artérielle diastolique, la fréquence cardiaque et induit une meilleure récupération hémodynamique mais aussi moins de tachycardie réactive et moins d'hypotension post-opératoire [104,110,119]. Néanmoins dans la littérature il n'existerait pas de différence significative du contrôle de la pression artérielle per et post-opératoire ou du contrôle du volume plasmatique entre les antagonistes sélectifs et non sélectifs des récepteurs adrénergiques [120].

In fine, en pré-opératoire, la prise en charge préconisée comprend ; l'arrêt des diurétiques [87], une évaluation cardiologique, anesthésique et chirurgicale en centre expert, la mise en place d'un traitement antihypertenseur, un remplissage hydrosodé (1 à 2 litres sur 24 heures). La décision d'introduire ou non des alpha-bloquants doit être prise par le centre expert prenant en charge le patient. (*Cf annexe 6*).

## **b) Chirurgie**

La surrénalectomie est le seul traitement curatif du PHEO, elle ne doit pas être réalisée en urgence car la principale difficulté de l'acte chirurgical est liée aux risques de décharge catécholaminergique. Elle consiste à retirer la surrénale atteinte ainsi que son amas cellulo-graisseux situé aux pourtours. La surrénalectomie laparoscopique dite mini-invasive est la technique de référence pour les tumeurs bénignes. La résection ouverte par laparotomie est utilisée pour les PHEO d'une taille > 6cm ou invasifs car il est important d'assurer une résection complète, de prévenir une rupture capsulaire et d'éviter une récurrence [71]. La rupture capsulaire pourrait être à l'origine d'une récurrence de PHEO par dissémination locale de fragments tissulaire de la tumeur dans le lit surrénalien [121]. L'exérèse doit donc être complète avec des marges classées R0. Elle peut potentiellement être associée à un curage régional ganglionnaire si la tumeur est étendue. Mais le curage ganglionnaire prophylaxique n'est pas recommandé [11]. Il n'existe que peu de données dans littérature comparant la chirurgie mini-invasive et la résection ouverte. Néanmoins, il est établi que la prise en charge par laparoscopie réduit la morbi-mortalité en entraînant moins de douleur, moins de saignements et moins de jours d'hospitalisation [122]. Concernant les deux méthodes, le taux de mortalité est d'environ 1 % contre 5 % pour les taux de conversion et de transfusion. On ne retrouve pas de données concernant une différence de taux de récurrence.

Par laparoscopie, deux voies d'abord chirurgicales sont possibles ; la voie transpéritonéale / transabdominale en décubitus latéral dite de Gagner [123] ou la voie rétropéritonéale / postérieure dite de Walz [124]. La voie transpariétale est la plus couramment utilisée, elle permet une évaluation intra-abdominale plus large ce qui permet d'assurer la résection de tumeurs plus volumineuses [125]. Elle facilite également, si besoin, la conversion en laparotomie. L'approche rétropéritonéale est, quant à elle, utilisée pour les petites tumeurs mais aussi lorsque les patients présentent des antécédents de chirurgie abdominale ou nécessitent une surrénalectomie bilatérale [126]. Dans les deux cas, l'opération doit être réalisée par une équipe entraînée. Cette dernière permet de réduire proche de 0 le taux de mortalité per et post-

opératoire, le taux de morbidité à 15% [127] ainsi que le taux de conversion en laparotomie à 3% [128]. Dans certains cas, lorsque que le risque chirurgical s'avère important sur des tumeurs volumineuses, multiples ou récidivantes voire malignes, une radiothérapie par <sup>123</sup>IMIBG peut être proposée en pré-opératoire [129].

Enfin, la tumorectomie est suggérée dans les cas de PHEO bilatéraux ou de prédisposition génétique à des lésions multiples pour réduire le risque d'insuffisance surrénale. La surrénalectomie partielle entraîne un risque de récurrence plus important sur le tissu restant, estimé à 10% à 10 ans pour les PHEO mutés VHL [130] et 38,5% pour les PHEO mutés NEM2 [131]. La supplémentation par Hydrocortisone et Fludrocortisone n'est alors pas nécessaire, comme dans le cas d'une surrénalectomie unilatérale. Cependant, elle devra être introduite dans les cas d'une tumorectomie avec surrénalectomie controlatérale.

#### **IV. Formation de la nécrose intra-tumorale du phéochromocytome**

La nécrose est à distinguer de l'apoptose, synonyme de mort cellulaire programmée, qui est physiologique et nécessaire au renouvellement cellulaire. Le mécanisme clé de l'apoptose résulte de l'activation des endonucléases à l'origine de ruptures internucléosomales de la chromatine double brin (ADN) [132]. La nécrose est quant à elle, la résultante d'une destruction cellulaire par l'activation de diverses cascades cellulaires non programmées, échappant au contrôle de l'organisme. Son mécanisme principal est la rupture membranaire. On retrouve quatre voies d'atteinte ; la dégradation des phospholipides membranaires, la production de lipides amphipathiques, les dommages appliqués au cytosquelette et la génération d'espèces oxygénées toxiques ou radicaux libres [133]. Le contenu intracytoplasmique se déverse alors en extra-cellulaire provoquant une activation du système immunitaire à l'origine d'un état pro-inflammatoire et de diverses manifestations cliniques.

Il existe plusieurs types de nécroses. Premièrement, la nécrose ischémique dite « de coagulation » se forme suite à l'arrêt de la vascularisation, l'hypoxémie prolongée entraîne par asphyxie, la mort tissulaire [134]. Elle touche préférentiellement les tissus rénaux, cardiaques et surrénaliens. Elle naît de la coagulation du cytoplasme par dénaturation des protéines notamment de l'albumine qui se solidifie. Les protéines lysosomales étant altérées ne peuvent digérer ce contenu, le tissu prend alors un aspect gélatineux [135].

Deuxièmement, la nécrose de liquéfaction dite « colliquative » fait suite à une infection bactérienne ou fongique, la capacité enzymatique de ces microorganismes est à l'origine d'une forte stimulation du système immunitaire et donc d'une importante réponse inflammatoire.

Puis, on retrouve également la nécrose caséuse typique de l'infection à mycobactéries ou encore la nécrose gangréneuse dite « fibrinoïde » due à l'atteinte de la paroi des vaisseaux sanguins retrouvée dans certaines maladies à médiation cellulaire. Il existe par ailleurs des cas de nécroses localisées au niveau du tissu adipeux, souvent post-traumatique ou suite à une pancréatite ; les enzymes pancréatiques s'échappent dans la cavité péritonéale, digèrent et liquéfient les membranes cellulaires [136].

Le PHEO se caractérise, dans la plupart des cas, par une nécrose centrale intra-tumorale retrouvée sur l'imagerie ou lors de l'expertise anatomopathologique. Elle rentre dans les critères de malignité rassemblés dans le score anatomopathologique *Pheochromocytoma of the adrenal gland scoring* (PASS) cotant pour 2 points [137]. Un score > 4 est en faveur d'une tumeur à potentiel agressif. Sur le plan histologique, la nécrose peut être confluyente ou focale. Si elle est focale, elle se compose d'éosinophiles occupant le centre des « grands » nids. Si elle est confluyente, elle englobe plusieurs nids et efface totalement l'image cellulaire [138]. Le matériel nécrotique fixe la chromogranine A. Le tissu de granulation est adjacent à la nécrose, mélangé à des macrophages ou des histiocytes. Les cellules tumorales viables se situent en périphérie de la tumeur. On ne leur retrouve pas forcément une activité tumorale élevée avec un Ki67 bas.

Il existe peu de données dans la littérature quant à l'origine de sa formation. Elle proviendrait d'une ischémie chronique au sein de la tumeur provoquée par une vasoconstriction prolongée induite par la libération des catécholamines [139]. Autrement dit, les fluctuations tensionnelles importantes et rapides concomitantes à la libération des catécholamines provoqueraient des micro-infarctus aigus jusqu'à un stade de « nécrose étendue ». Cette dernière dénommée l'infarctus tumoral aigu spontané est une complication tumorale rare mais grave. Les PHEO comprenant une nécrose étendue se révèlent souvent par des douleurs abdominales aiguës ou thoraciques intenses sans troubles cardiaques ou coronariens retrouvés [140,141]. A l'inverse dans certains cas, elle entraîne une rémission des symptômes par arrêt de la sécrétion de catécholamines. La présence d'une large nécrose centrale est rare chez les enfants. Un premier cas a été décrit en 2013 chez une jeune fille de 11 ans [142].

Certains auteurs émettent quatre causes possibles ne provenant pas seulement de la libération des catécholamines [143]. Une première cause défend la conséquence d'une hémorragie massive au sein de la tumeur, souvent associée à une mortalité accrue [140,144,145] ; la deuxième cause serait une hypotension brutale induite après injection de Phentolamine lors de l'anesthésie [146,147] ; une troisième cause suggère que la croissance cellulaire maligne du PHEO engainée dans la capsule ferme de la surrénale inextensible provoquerait une nécrose subséquente par pression intra-capsulaire [148] ; enfin, l'infarcissement cellulaire après occlusion vasculaire par une embolie ou un choc hémodynamique reste un mécanisme possible [149].

Pour autant, la nécrose tumorale se retrouverait principalement au sein des PHEO bénins [145,146,150]. En combinant les TDM et IRM, une nécrose kystique est observée dans 35% des PHEO héréditaires contre 67% des PHEO sporadiques. Concernant les PHEO héréditaires, aucune différence sur la fréquence des calcifications, des hémorragies, des nécroses kystiques ou de la graisse macroscopique n'a été rapportée à la TDM ou à l'IRM. En se focalisant uniquement sur la nécrose kystique des PHEO héréditaires, elle varie de 18% à 45% selon les différentes mutations de la lignée germinale [70]. Ainsi, les résultats radiologiques pourraient aider à compléter les caractéristiques clinico-biologiques des PHEO en orientant sur leurs étiologies.

## **V. Objectif de l'étude**

Il existe très peu de données dans la littérature sur l'impact et le rôle fonctionnel de cette nécrose intra-tumorale. Elle n'est, de ce fait, jamais mesurée sur les examens radiologiques demandés pour le diagnostic. Aucune relation n'a actuellement été établie entre l'étendue de la nécrose et le taux de sécrétion des MNL. Nous souhaitons ainsi nous intéresser aux corrélations pouvant éventuellement exister entre la taille de la nécrose et les différentes sécrétions hormonales des phéochromocytomes mais aussi l'impact clinico-biologique qu'elle pourrait entraîner.

# Matériel et méthodes

## I. Population de l'étude

Nous avons recensé de manière rétrospective tous les patients majeurs opérés d'un phéochromocytome au CHU d'Amiens entre 2005 et 2022 dont l'imagerie diagnostique (TDM ou IRM) était retrouvée dans la base de données. Le diagnostic était posé par un faisceau d'arguments clinico-biologiques comprenant notamment des dosages élevés de métanéphrines urinaires/plasmatiques, la présence d'une masse aux caractéristiques évocatrices en imagerie conventionnelle (IRM ou TDM) ou au caractère fixant en imagerie fonctionnelle (scintigraphie MIBG ou TEP-FDG) ou encore par un examen anatomopathologique confirmant le PHEO.

### 1) Critères d'inclusion

- Phéochromocytome opéré au CHU d'Amiens confirmé par l'anatomopathologie
- TDM ou IRM surrénalienne effectuée au diagnostic

### 2) Critères d'exclusion

- Un âge civil inférieur à 18 ans
- Opposition du patient passée ou présente à la collecte de ses données personnelles pour qu'elles soient réutilisées dans le cadre de la recherche

## II. Recueil des données

L'ensemble des données a été collecté de manière rétrospective sur le logiciel « Dx Care » du CHU d'Amiens. Ces dernières comprennent :

- La *démographique* comprenant l'âge en années le jour J de l'opération, sexe, année opératoire
- *Les antécédents* regroupant l'hypertension artérielle (HTA), le nombre d'années depuis le diagnostic d'HTA, la présence ou non d'un diabète type 2 ou non, l'indice de masse corporel, la présence ou non d'une intoxication tabagique active, le stade d'insuffisance

rénale chronique, les antécédents familiaux de phéochromocytome, le risque cardiovasculaire ou encore les antécédents cardiovasculaires majeurs

- La *symptomatologie* de découverte soit la présence ou non de céphalées, sueurs, palpitations, vomissements / constipation, d'une poussée hypertensive, d'un Takotsubo, d'un IDM/SCA documenté, d'un AVC documenté, d'une revascularisation AOMI documentée, ou d'une défaillance multiviscérale
- Les *traitements anti-hypertenseurs pré-opératoires* du patient classés selon différentes catégories : alpha bloquant, bêtabloquant, antihypertenseur central, inhibiteur calcique, inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) puis regroupés en nombre total d'antihypertenseurs, le grade HTA sous traitement puis les données sur le ou les traitements ajouté(s) en pré-opératoire
- Les *données biologiques plasmatiques* : valeurs de NMN, limite supérieure de la normale, valeurs MN, limite supérieure de la normale, valeurs 3-MT (pmol/L), limite supérieure de la normale, valeurs adrénaline, valeurs noradrénaline, valeurs chromogranine A, limite supérieure de la normale, valeurs dopamine et autres marqueurs TNE selon les données disponibles
- Les *données biologiques urinaires* : valeurs de NMN, valeurs NMN sur recueil des 24h, limite supérieure de la normale, valeurs MN, valeurs MN sur recueil des 24h, limite supérieure de la normale, valeurs 3-MT (pmol/L), limite supérieure de la normale, valeurs adrénaline, valeur adrénaline sur recueil des 24h, valeurs noradrénaline, valeurs noradrénaline sur recueil des 24h, valeur chromogranine A, limite supérieure de la normale, valeurs dopamine et sommes des métanéphrines urinaires / créatinine urinaire selon les données disponibles
- L'étude de la *tomodensitométrie* si elle avait été réalisée, à savoir le volume tumorale en cm<sup>3</sup>, volume de nécrose en cm<sup>3</sup> et l'estimation en pourcentage
- L'étude de *l'imagerie par résonnance magnétique* si elle avait été réalisée : volume tumorale cm<sup>3</sup>, volume de nécrose cm<sup>3</sup> et estimation en pourcentage
- *D'autres paramètres* comme la réalisation d'une imagerie fonctionnelle : TEP-TDM DOPA ou 18-FDG, scintigraphie MIBG ou l'étude / le stade du PHEO : présence ou non de métastases, présence ou non d'un phéochromocytome controlatéral, présence ou non d'un PPGL controlatéral
- Le *caractère sporadique* ou le type de *mutation génétique*
- Les données concernant la *chirurgie* et les *événements per-opératoires* : laparoscopie, laparotomie, latéralité de la tumeur, pic HTA per opératoire (>160mmHg et > 180 mmHg),

hypotension artérielle per opératoire (< 90mmHg ou dans les 2h post-opératoire ayant nécessité des drogues), traitements introduits per-opératoires, complications post opératoires

- *Les résultats anatomopathologiques* : critères de malignité, PASS < 3, PASS > 4, présence de nécrose
- *L'équilibre tensionnel post-opératoire* à J1, J6, M1 et M3
- *Les données de suivi* : délais de consultation ou hôpital de jour post-opératoire, valeurs de métanéphrine ou normétanéphrine plasmatique ou urinaire post-opératoire, valeur de chromogranine A post-opératoire, durée totale de suivi en années, décès
- *L'évolution du traitement antihypertenseur en post-opératoire* : alpha bloquant, bêtabloquant, antihypertenseur central, inhibiteur calcique, inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2), nombre de traitements à 3 mois délais d'arrêt des traitements

### **III. Considérations éthiques**

Cette étude a été menée dans le respect des directives de bonnes pratiques cliniques et de la législation française sur la recherche clinique et la protection des données. Notre travail a ainsi été déclaré à la direction de recherche clinique et d'innovation (DRCI) du CHU d'Amiens dans le cadre de la Commission de Recherche « hors Loi Jardé ». L'approbation d'un comité d'éthique n'a pas été nécessaire compte-tenu de la conception de l'étude (analyse rétrospective d'une série de patients à partir des données médicales recueillies dans le cadre des soins courants de manière rétrospective). Aucun patient n'a exprimé son opposition à la collecte de données. La confidentialité des patients a été assurée par l'attribution d'un identifiant anonyme à chaque participant inscrit. L'identifiant fut attribué lors de l'extraction des données puis seules les données anonymes furent analysées. Ce travail a ainsi été enregistré auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) en lien avec le CHU.

#### IV. Analyses statistiques

De manière générale, les variables quantitatives sont exprimées en moyenne +/- écart type ou en médiane et quantiles alors que les variables qualitatives sont exprimées en nombre et pourcentage. Les comparaisons des caractéristiques entre le groupe avec nécrose et celui sans nécrose ont été faites par le test de Wilcoxon (Mann-Whitney) pour les variables quantitatives et par le test de chi-2 ou le test dit exact de Fisher pour les variables qualitatives. La corrélation entre la proportion de nécrose et les autres variables quantitatives telles que les taux des métanéphrines a été faite par le test de corrélation de Spearman. Pour outrepasser le problème de différentes normes de dosages, les métanéphrines plasmatiques ont été exprimées en valeur absolue en ng/ml et en pourcentage par rapport à la limite supérieure de la normale. Pour l'analyse multivariée, une régression linéaire a été utilisée. Toutes les analyses statistiques dans le cadre de ce manuscrit ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 4.2.2 (R : *A Language and Environment for Statistical Computing*, R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) et R studio 2022.12.0. En ce qui concerne le seuil de significativité, une valeur  $p < 0,05$  a été considérée significative.

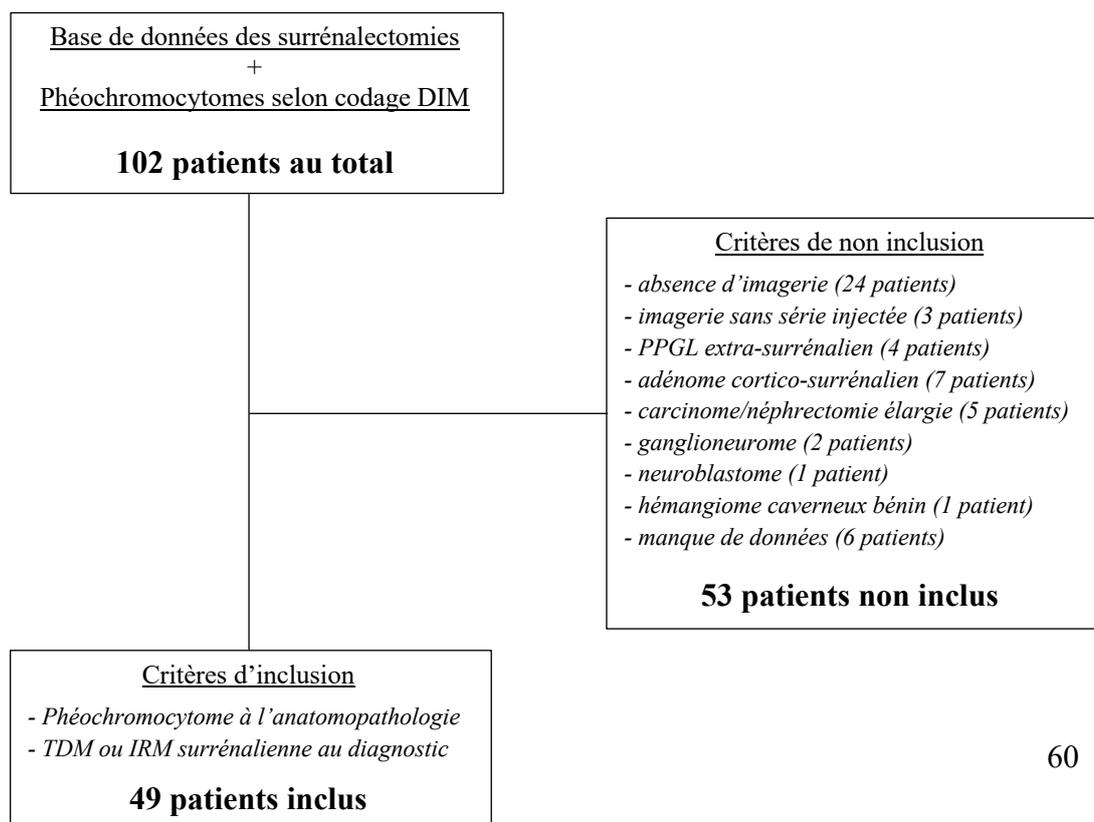
# Résultats

## I. Description générale de la cohorte

Initialement, 102 patients ont été recueillis suite au croisement de la base de données du service d'urologie du CHU d'Amiens regroupant toutes les surrénalectomies effectuées entre 2005 et 2022 et la liste de cas de phéochromocytomes pris en charge au CHU d'Amiens sur la même période établie selon le codage DIM.

Selon les critères d'inclusion imposés pour cette étude, 53 patients furent retirés. En effet concernant l'origine tumorale, nous avons éliminé 4 paragangliomes extra-surréaliens, 7 adénomes surréaliens, 2 ganglioneuromes, 1 neuroblastome, 1 hémangiome caverneux et 7 carcinomes rénaux ayant nécessité une néphrectomie élargie. Concernant le critère radiologique, 24 patients n'avaient pas d'imagerie diagnostique retrouvée dans la base de données ni dans les archives hospitalières. Après relecture spécialisée radiologique, 3 patients ne présentaient pas de série injectée sur les images diagnostiques nécessaires à l'étude morphologique de la nécrose. Enfin, 6 patients présentaient un manque de données empêchant l'analyse au sein de cette étude. Nous avons donc inclus un total de 49 patients, porteurs d'un phéochromocytome opéré au CHU d'Amiens, confirmé à l'anatomopathologie et présentant une imagerie interprétable au diagnostic, dans l'analyse de cette étude.

*Figure 8 : Flow chart de l'inclusion des patients.*



Sur l'ensemble des 49 patients recrutés, le sexe ratio était de 21 : 28 en faveur des hommes soit 57,15%. L'âge moyen au moment de la surrenalectomie était de  $53,4 \pm 15,2$  ans alors que l'âge médian était de 58 ans. Concernant les facteurs de risque cardio-vasculaire, 32 patients présentaient une hypertension artérielle (HTA) dont seulement 19 contrôlés sous traitement. On remarque que 22 patients ont présenté, dans le passé, une ou plusieurs poussées hypertensives de degré variable. Deux patients non connus hypertendus présentaient une pression artérielle  $> 140/90$  mmHg à plusieurs reprises au cours de l'année opératoire. Un diabète sucré était retrouvé chez 11 patients. L'indice de masse corporelle moyen (IMC) moyen était de  $26,6 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup> (médian 25,6 kg/m<sup>2</sup>), on note que 13 patients présentaient un IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> caractérisant le stade d'obésité. Un tabagisme actif était présent chez 22 patients représentant 45% de la population étudiée. Il existait par ailleurs quatre patients aux antécédents de cardiopathie ischémique avérée, quatre patients vasculaires connus pour présenter une artérite périphérique ainsi que quatre patients aux antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC), tous de nature ischémique. Une faible proportion de l'effectif, soit 9 patients, comprenait une insuffisance rénale chronique caractérisée par un DFGe  $< 60$  mL/min.

On remarque que la triade de Ménard n'était complète, c'est-à-dire comprenant de manière concomitante les palpitations (20/49), les sueurs (19/49) et les céphalées (22/49), que chez 13 patients de l'étude. On recensait 12 patients présentant une symptomatologie digestive atypique. Il est important de noter que la lésion était découverte majoritairement (53% des cas) de manière fortuite. A contrario, seulement 4 patients ont présenté une défaillance multiviscérale (deux) ou un choc cardiogénique (deux). Un seul patient a déclenché un Takotsubo.

Le traitement anti-hypertenseur instauré au long cours et préalablement au diagnostic chez les patients de notre étude, était majoritairement composé d'une mono (22%) ou d'une bithérapie (26%). En effet, un seul patient possédait une pentathérapie. Les principales classes thérapeutiques instaurées s'avéraient être les bêta-bloquants non cardiosélectifs à 47% et les inhibiteurs calciques non bradycardisants à 47% également. Les diurétiques, les alpha-bloquants ainsi que les antihypertenseurs centraux étaient les moins utilisés puisqu'ils représentaient respectivement 7%, 7% et 5% de la population étudiée. Les deux tiers de l'effectif, soit 63% ont nécessité l'introduction d'antihypertenseurs en préparation pré-opératoire majoritairement représentés par les alpha-bloquants (prazosine, urapidil), les bêtabloquants cardiosélectifs (aténolol) et les inhibiteurs calciques non bradycardisants (lercanidipine). Les principales caractéristiques de la population incluse sont regroupées dans le *tableau 3*.

<b>Caractéristiques</b>	<b>Patients (n=49)</b>
<b>Âge moyen ± écart-type</b> (années)	53,4 ± 15,2
<b>Sexe ratio</b> (femmes : hommes)	21 : 28
<b>Facteurs de risque cardio-vasculaires</b> n (%)	
Hypertension artérielle	32 (65%)
Diabète sucré	11 (22%)
Tabagisme actif	22 (45%)
Obésité IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	13 (26%)
Insuffisance rénale chronique (DFGe < 60 mL/min)	9 (18%)
<b>Antécédents cardio-vasculaires</b> n (%)	
Cardiopathie ischémique	4 (8%)
Artérite périphérique	4 (8%)
Accident vasculaire cérébral	4 (8%)
<b>Traitement antihypertenseur initial</b> n (%)	
Nombre total d'antihypertenseurs	
0	11 (22%)
1	11 (22%)
2	13 (26%)
3	9 (18%)
4	4 (8%)
5	1 (2%)
Classes d'antihypertenseurs	
Alphabloquant	7 (14%)
Bêtabloquant	23 (47%)
Centraux	5 (10%)
Inhibiteurs calciques	23 (47%)
IEC/ARA2	17 (35%)
Diurétiques	7 (14%)
<b>Ajout d'antihypertenseur en pré-opératoire</b> n (%)	31 (63%)
<b>Triade de Ménard</b> n (%)	13 (27%)
<b>Défaillance multi-viscérale ou choc cardiogénique</b> n (%)	4 (8%)
<b>Incidentalome</b>	26 (53%)

**Tableau 3 : Caractéristiques cliniques des patients inclus.**

Concernant les examens paracliniques, tous les patients avaient réalisé une tomodensitométrie abdominopelvienne. Vingt d'entre eux avaient effectué une IRM surrénalienne mais seulement 9 d'entre elles ont pu être analysées. L'imagerie fonctionnelle la plus utilisée demeurait la scintigraphie au MIBG puisqu'elle a été réalisée chez 44 patients de notre étude soit 90% avec un taux de fixation à 100%. La réalisation d'une TEP TDM marquée au 18-FDG ou à la F-DOPA restait moins importante car elle n'a été effectuée que chez 21 patients, tous fixant également.

La méthode chirurgicale la plus utilisée pour réaliser la surrénalectomie demeurait la voie laparoscopique autrement appelée mini-invasive réalisée à hauteur de 59% contre 41% pour la voie laparotomique. A noter qu'un seul patient de l'étude a nécessité une conversion de la

méthode coelioscopique à laparotomique devant une surrenale augmentée de taille découvert en per-opératoire associée à une mobilisation pancréatique difficile et une effraction du phéochromocytome compliquée de saignements. Il a été compté comme un patient opéré par voie laparotomique. Un seul curage ganglionnaire (hilaire rénal gauche) associé à la surrenalectomie par voie laparoscopique a été effectué dans l'effectif dans le but de documenter une formation intra-hilaire. Un seul patient a subi une surrenalectomie bilatérale lors d'un même temps opératoire pour suspicion de phéochromocytomes bilatéraux dans un contexte de neurofibromatose de type 1, finalement il existait un phéochromocytome surrenalien droit et un adénome surrenalien gauche. Un autre patient a bénéficié d'une surrenalectomie bilatérale réalisée lors de deux interventions, la première à droite en 2006 puis la deuxième à gauche en 2018 dans un contexte de phéochromocytomes récidivants liés à une mutation HIF-2 $\alpha$ . Ainsi on décomptait 26 surrenalectomies droites et 24 surrenalectomies gauches. Peu de mutations génétiques ont été retrouvées ou recherchées, elles concernaient seulement 8 patients ; deux HIF-2 $\alpha$ , un RET, deux VHL, trois NF1. Les principales caractéristiques paracliniques des patients inclus dans cette étude sont annotées dans le *tableau 4*.

Caractéristiques	Patients (n=49)
<b>Imagerie conventionnelle</b>	
Tomodensitométrie (TDM) n (%)	49 (100%)
Imagerie par résonnance magnétique surrenalienne (IRM) n (%)	9 (18%)
<b>Imagerie fonctionnelle</b>	
Fixation scintigraphie MIBG n (%)	44 (90%)
Fixation TEP TDM 18-FDG / F-DOPA n (%)	21 (43%)
<b>Chirurgie</b>	
Surrenalectomie par laparoscopie n (%)	29 (59%)
Surrenalectomie par laparotomie sous-costale n (%)	20 (41%)
<b>Biologie pré-opératoire (n = médiane)</b>	
Métanéphrines plasmatiques (ng/mL= X la normale supérieure)	0,26 [0,10-0,92] = 2,62 [1,05-8,67]
Normétanéphrines plasmatique (ng/mL= X la normale supérieure)	1,46 [0,33-3,42] = 7,48 [1,27-13,28]
Métanéphrines urinaires ( $\mu$ mol/L)	2,45 [1,04-5,24]
Normétanéphrines urinaires ( $\mu$ mol/L)	7,182 [2,83-16,14]
Somme des métanéphrines urinaires ( $\mu$ mol/mmol)	1,64 [0,54-4,34]
<b>Mutation génétique identifiée n (%)</b>	8 (16%)

**Tableau 4 : Caractéristiques paracliniques des patients inclus.**

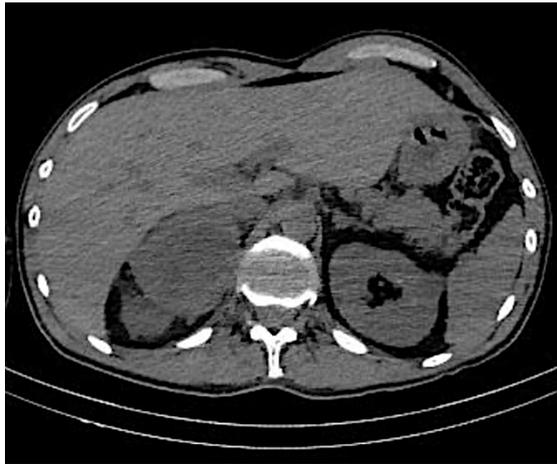
En per-opérateur, on recensait des fluctuations tensionnelles ; à savoir que 25 patients ont présenté un ou des pics (de 1 à 11 par patient) avec une pression artérielle systolique > 160 mmHg et 23 patients > 180 mmHg. A contrario, 28 patients ont présenté une hypotension artérielle < 90 mmHg en per opératoire ou dans les 2h post-opératoires ayant nécessité l'administration de drogues vasoactives. Au cours de l'opération, les principales drogues utilisées sous forme de schémas combinés étaient urapidil, nicardipine, la noradrénaline, l'épinéphrine, la néosynéphrine qui est un sympathomimétique alpha et moins couramment l'esmolol, autrement appelé le Brévibloc® qui est un bêtabloquant cardiosélectif. Seuls 8 patients n'ont pas reçu de traitement per-opérateur.

On dénombrait 9 patients ayant présenté des complications post-opératoires non mortelles ; insuffisance surrénalienne aiguë, vasoplégie, sepsis ayant nécessité une antibiothérapie, abcès de paroi au niveau de la cicatrice de laparoscopie, iléus fonctionnel, diastasis des grands droits ou encore désunion de la cicatrice. Aucun décès n'a été recensé dans les suites opératoires.

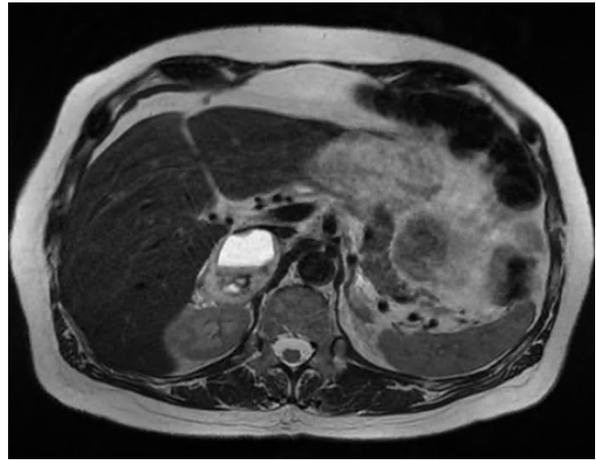
Concernant les résultats biologiques, devant l'étendue de répartition des valeurs hormonales retrouvées il a été décidé d'utiliser la médiane et l'intervalle interquartile ; pour la normétanéphrine plasmatique estimée à 1,46 [0,33-3,42] ng/mL (n=38), plus élevée que pour la métanéphrine plasmatique pour laquelle la médiane estimée était à 0,26 [0,1-0,92] ng/mL (n = 38). Si l'on étudie les résultats urinaires on retrouvait le même schéma à savoir une médiane plus élevée pour la normétanéphrine urinaire à 7,182 [2,83-16,14] µmol/L (n=30) que pour la métanéphrine urinaire qui était à 2,45 [1,04-5,24] µmol/L (n =30). Il existait une absence de valeurs pour plusieurs patients dans chaque groupe soit par manque de données, soit parce qu'un seul des deux dosages (plasmatique ou urinaire) avait été effectué ; ils ont donc été comptabilisés comme une valeur nulle. Il manquait les données de 11 patients dans le groupe plasmatique et de 19 patients dans le groupe urinaire. La chromogranine A a également été recueillie chez la majorité des patients (sauf 9) avec une valeur moyenne estimée à 637,36 µg/L soit 5,3 fois la limite supérieure de la normale. Aucun autre marqueur des tumeurs neuroendocrines n'a été dosé au diagnostic sauf chez deux patients (NSE, GAS et calcitonine).

## II. Description de la cohorte selon 2 groupes : avec et sans nécrose

Nous avons étudié l'étendue volumétrique de la nécrose intra-tumorale sur les imageries diagnostiques comparativement au volume tumoral de la lésion surrénalienne afin d'en estimer une proportion (en pourcentage). Les IRM ont été privilégiées pour l'étude de la nécrose intra-tumorale lorsqu'elles avaient été réalisées. L'ensemble des mesures a été réalisé par un radiologue spécialisé du CHU d'Amiens.



*TDM abdominopelvienne du cas n°49*



*IRM abdominopelvienne du cas n°46*

Après relecture spécialisée des imageries conventionnelles, il persistait un doute entre la présence d'une nécrose ou d'un kyste intra-tumoral chez 5 patients. Un patient présentait un hématome résiduel. Ces cas ont donc tous été comptabilisés dans le groupe avec nécrose. Puis, nous avons également recueilli les données relatives à la présence de nécrose sur l'examen anatomopathologique des patients de l'étude. Le volume tumoral médian était estimé à 28,30 cm<sup>3</sup> sur les TDM et à 24,46 cm<sup>3</sup> sur les IRM. Le volume de la nécrose intra-tumorale estimée sur les TDM était de 0,43 cm<sup>3</sup> et de 4,51 cm<sup>3</sup> sur les IRM. Pour chaque tumeur, le volume tumoral a été calculé et le volume de la nécrose été a estimé donnant une proportion de nécrose. La proportion de nécrose s'étendait de 0% à 68,99% avec une médiane fixée à 2,54%. Les 24 patients comprenant moins de 2,5% de nécrose sur l'imagerie ont été considérés comme le groupe sans nécrose. Cependant, on ne décomptait que 8 patients soit 16% de l'effectif pour lesquels une portion de nécrose avait été identifiée sur l'examen anatomopathologique. Il n'existait donc pas de relation entre nécrose retrouvée à l'imagerie et présence de nécrose à l'anatomopathologie. Les principales caractéristiques d'étude de la nécrose intra-tumorale évaluées dans notre étude sont regroupées dans le *tableau 5*.

Caractéristiques	Patients (n=49)
<b>Volume tumoral (médiane en cm<sup>3</sup>)</b>	
Tomodensitométrie (TDM)	28,30 [9,87-67,22]
Imagerie par résonance magnétique surrénalienne (IRM)	24,46 [11,97-49,71]
<b>Volume de la nécrose (médiane en cm<sup>3</sup>)</b>	
Tomodensitométrie (TDM)	0,43 [0-4,74]
Imagerie par résonance magnétique surrénalienne (IRM)	4,51 [0-6,11]
<b>Estimation du volume nécrose / volume tumoral (médiane en %)</b>	2,54%
<b>Présence de nécrose sur l'imagerie (&gt; 2,5%) n (%)</b>	25 (51%)
<b>Présence de nécrose sur l'anatomopathologie n (%)</b>	8 (16%)

**Tableau 5 : Etude de la nécrose chez les patients inclus.**

Nous avons donc séparé l'effectif de notre étude composé de 49 patients en deux sous-groupes : un groupe avec nécrose comprenant 25 patients et un groupe sans nécrose comprenant 24 patients.

Sur le plan clinique, l'âge médian dans le groupe avec nécrose était de 57 ans contre 58 ans dans le groupe sans nécrose. Le groupe avec nécrose était majoritairement composé de femmes à 56% alors que la proportion des femmes dans le groupe sans nécrose était de 29,2% ( $p=0,085$ ). Le facteur sexe semblait donc être associé au pourcentage de nécrose intra-tumorale. L'IMC médian était similaire entre le groupe avec nécrose et le groupe sans nécrose de manière non significative ; respectivement 25,6 kg/m<sup>2</sup> et 25,8 kg/m<sup>2</sup>. Le tabagisme actif représentait 40% de la population du groupe avec nécrose contre 50% du groupe sans nécrose. Aucune corrélation significative n'a été retrouvée concernant le tabagisme actif, la présence d'une HTA, d'une insuffisance rénale chronique caractérisée par un DFG<sub>e</sub> < 60 mL/min ou d'un diabète sucré. Il n'existait par ailleurs pas de différence significative retrouvée entre les deux groupes concernant la présence d'une triade de Ménard, et ce malgré une analyse individualisée des composantes de cette triade. Elle restait cependant davantage constatée dans le groupe avec nécrose (32%) par rapport au groupe sans nécrose (21%). On observait que 75% des patients sans nécrose présentaient une hypertension artérielle contre 56% dans le groupe avec nécrose (non significatif). Le nombre total d'antihypertenseurs était plus élevé de manière non significative dans le groupe avec nécrose.

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant les pics tensionnels analysés en per-opératoire ou concernant l'hypotension.

Sur le plan anatomique, on constatait de manière non significative dans le groupe avec nécrose davantage de surrénalectomie effectuée par voie laparoscopique que par voie laparotomique ;

respectivement 14 patients et 10 patients dont 1 patient ayant subi une conversion, comptabilisé dans le groupe coelioscopique.

Nous avons pu mettre en évidence une corrélation significative entre l'étendue de la nécrose et la taille des tumeurs. En effet, la différence de volume tumoral entre les deux groupes était significative ( $p$ -value = 0,0028) ; le volume tumoral médian dans le groupe avec nécrose était de  $49,37 \text{ cm}^3$  [18,99-104,00] contre  $16,035 \text{ cm}^3$  [5,11-43,02] dans le groupe sans nécrose.

Sur le plan biologique, on ne constatait aucune association significative entre le taux de métanéphrine et/ou de normétanéphrine plasmatiques en valeur absolue et la proportion de nécrose, ou entre le rapport normétanéphrine/métanéphrine plasmatiques et la proportion de nécrose. Par contre, le pourcentage de métanéphrines plasmatiques par rapport à la limite supérieure de la normale était corrélé à la proportion de nécrose ( $\rho=0,325$ ,  $p=0,049$ ) ; le pourcentage de normétanéphrines plasmatiques par rapport à la limite supérieure de la normale était corrélé à la proportion de nécrose ( $\rho=0,373$ ,  $p=0,023$ ). Il n'y avait pas d'association significative entre les métanéphrines urinaires ou leur somme d'un côté et la proportion de nécrose de l'autre côté, ni entre le rapport normétanéphrine/métanéphrine urinaires et la proportion de nécrose. L'ensemble des caractéristiques des deux sous-groupes étudiés est retranscrit dans le *tableau 6*.

Caractéristiques	Patients avec nécrose (n=25)	Patients sans nécrose (n=24)	p-value ( <b>&lt; 0,05</b> )
<b>Âge médian</b> (années)	57	58	0,8571
<b>Sexe ratio</b> (femmes : hommes)	14 : 11	7 : 17	<b>0,0845</b>
<b>IMC médian</b> n (kg/m <sup>2</sup> )	25,6	25,8	0,8493
<b>Diabète sucré</b> n (%)	6 (24)	5 (20)	1
<b>Tabagisme actif</b> n (%)	10 (40)	12 (50)	0,5709
<b>Triade de Ménard</b> n (%)	8 (32)	5 (21)	0,5202
<b>HTA</b> n (%)	14 (56)	18 (75)	0,2321
<b>Nombre total d'antihypertenseurs médian</b> n	2	1	0,3672
<b>Pics tensionnels per opératoire</b> n (%)			
> 160 mmHg	15 (65)	10 (45)	0,2362
> 180 mmHg	14 (61)	9 (41)	0,238
< 90 mmHg	16 (70)	12 (55)	0,3651
<b>Volume tumoral médian</b> (cm <sup>3</sup> )	49,37	16,035	<b>0,0028</b>
<b>Biologie plasmatique</b> n (médiane en ng/mL)			
Métanéphrine	1,88	0,88	0,206
Normétanéphrine	0,37	0,19	0,3215
Rapport NMN / MN	3,59	2	0,7766
<b>Biologie urinaire</b> n (médiane en µmol/L)			
Métanéphrine	1,59	3,29	4124
Normétanéphrine	9,96	3,72	0,5668
Rapport NMN / MN	2,43	1,40	2671
Somme NMN + MN	1,66	0,80	0,4371

**Tableau 6 : Caractéristique des sous-groupes avec et sans nécrose.**

### III. Analyse multivariée « exploratoire »

Pour analyser la relation entre les métanéphrines et la nécrose deux variables ont été créés : la première est le rapport normétanéphrine/métanéphrine et la deuxième est l'intensité de sécrétion définie comme la somme de métanéphrines urinaires / 0,354 (si celles-ci sont disponibles) ou la moyenne des métanéphrines plasmatiques (exprimés en pourcentage par rapport à la limite supérieure de la normale).

Le ratio NMN/MN n'était pas associé à la nécrose dans cette analyse multivariée alors que l'intensité l'était (coefficient -0,5,  $p=0,0312$ ) comme le sexe (coefficient -13,26,  $p=0,0069$ ) et le volume tumoral (coefficient 0,11,  $p=0,00003$ ). A noter que, l'intensité semble être associée négativement avec la nécrose.

# Discussion

Cette étude rétrospective a analysé une série de 49 cas de phéochromocytomes opérés au CHU d'Amiens entre 2005 et 2022. L'objectif était d'établir un lien éventuel entre la nécrose intra-tumorale, souvent caractéristique du phéochromocytome en imagerie et sa sécrétion hormonale. Outre les données biologiques, ont également été analysées les données cliniques, médicamenteuses, chirurgicales et per-opératoires des patients.

La cohorte de l'étude a été dichotomisée après évaluation et mesure de la nécrose intra-tumorale par un radiologue spécialisé du CHU d'Amiens. Le premier groupe était constitué de 25 patients comprenant plus de 2,5% (valeur médiane) de nécrose intra-tumorale estimée par rapport au volume tumoral de la lésion surrénalienne. Le deuxième groupe qui a été considéré « sans nécrose », contenait 24 patients dont l'analyse des imageries diagnostiques avait révélé une estimation inférieure à 2,5% de la nécrose intra-tumorale. A ce jour, aucune étude retrouvée dans la littérature n'a étudié la corrélation entre la nécrose intra-tumorale et la sécrétion hormonale des phéochromocytomes. Qui plus est, il n'a pas été démontré dans la littérature son impact clinico-biologique ni son rôle fonctionnel. Seules certaines études, sur lesquelles nous nous appuyons à titre comparatif, se sont penchées sur les probables mécanismes impliqués dans sa genèse.

D'après les résultats de notre étude, le sexe, la taille tumorale et l'intensité de sécrétion semblent être des facteurs associés à l'étendue de la nécrose intra-tumorale.

## I. Caractéristiques de la population incluse

Nous avons rassemblé dans notre étude une série de 49 cas de phéochromocytomes dont 25 avec une nécrose intra-tumorale, là où de nombreux articles dans la littérature ayant étudié cette dernière sont composés de case report. Les principaux sur lesquels nous nous sommes appuyés sont regroupés dans le tableau 7.

**Tableau 7 : Caractéristiques principales des études utilisées.**

<b>Auteurs</b>	<b>Patient</b>	<b>Clinique</b>	<b>Paraclinique</b>	<b>Diagnostic</b>	<b>Hypothèse</b>
<b>Atuk et al. [150]</b>	-Homme 15 ans -Aucun antécédent	-Céphalées, vomissements -HTA 180/110 mmHg	-Catécholamines normales -VMA élevé	-Phéochromocytome de 3cm à centre nécrotique avasculaire -Cellules sous capsulaire préservées	-Vasoconstriction massive due à une concentration tissulaire élevée de NMN dans la corticale
<b>Delaney et al. [146]</b>	-Femme 32 ans -Aucun antécédent	-Céphalées, palpitations, tremblements, flush, syncope -HTA 240/130 mmHg	-Épinéphrine élevée -VMA élevé	-Phéochromocytome 6cm à centre nécrotique -Cellules viables à la zone de jonction associées à du tissu fibreux	-Hypotension sous Phentolamine
<b>Hatada et al. [140]</b>	-Femme 45 ans -Aucun antécédent	-Céphalées, douleur abdominale, palpitations, vomissements -HTA 180/110 mmHg	-Catécholamines plasmatiques et urinaires élevées -VMA élevé	-Phéochromocytome 8cm à centre nécrotique et hémorragique	-Vasoconstriction par relargage massif de catécholamines -Hypotension sous Phentolamine
<b>Kometani et al. [139]</b>	-Homme 43 ans -HTA -Hypercholestérolémie	-Douleur thoracique -HTA 240/120 mmHg	-Catécholamines plasmatiques élevées	-Phéochromocytome volumineux à centre nécrotique sans extension extra capsulaire ni engainement veineux	-Importantes variations tensionnelles
<b>Nyman et al. [148]</b>	-Homme 43 ans -Aucun antécédent	-Hématémèse -Palpitations paroxystiques -HTA 150/120 mmHg	-Catécholamines plasmatiques élevées -VMA élevé	-Phéochromocytome 300g à centre nécrotique associée -Nécrose de la paroi gastrique	-Vasoconstriction par relargage massif de catécholamines

<b>Auteurs</b>	<b>Patient</b>	<b>Clinique</b>	<b>Paraclinique</b>	<b>Diagnostic</b>	<b>Hypothèse</b>
<b>Ohara et al.</b> [151]	-Homme 69 ans -Aucun antécédent	-Céphalées, palpitations, douleur thoracique -HTA 300/160 mmHg	-Catécholamines plasmatiques et urinaires élevées	-Phéochromocytome de 4cm avec large nécrose centrale coagulée -Tissu de granulation adjacent composée d'une vascularisation proliférante	-Vasoconstriction par relargage massif de catécholamines
<b>Zanin et al.</b> [152]	-Femme 52 ans -Aucun antécédent	-Céphalées, palpitations, polyurie-polydipsie, diabète sucré -HTA 220/120 mmHg	-Catécholamines plasmatiques et urinaires normales	-Phéochromocytome 2cm à centre nécrotique avasculaire	
<b>Mohammed et al.</b> [145]	-Femme 44 ans	-Œdème pulmonaire aigu, choc cardiogénique, myalgie, fièvre			
<b>Wei-Lang et al.</b> [142]	-Homme 11 ans -VHL muté		-Catécholamines et métanéphrines plasmatiques élevées -Catécholamines et métanéphrines urinaires normales	-Phéochromocytome avec large nécrose centrale	-Vasoconstriction par relargage massif de catécholamines

Les caractéristiques épidémiologiques différaient des descriptions établies dans les principaux cas de la littérature. Dans notre étude, l'âge médian des patients compris dans le groupe nécrose s'avérait être supérieur (57 ans) à celui des *case report* (43 ans). Néanmoins la majorité des patients se situait dans la même tranche d'âge à savoir entre 40 et 60 ans, en éliminant les cas pédiatriques. Il est important de rappeler que, dans notre étude l'âge des patients inclus était relevé sur l'année de la surrénalectomie et non à la découverte du phéochromocytome pouvant biaiser les résultats. On remarque également qu'il existe autant de femme que d'hommes sur l'ensemble des cas de nécrose intra-tumorale publiés. Or, dans notre étude nous avons une prédominance de cas féminins dans le groupe avec nécrose.

L'IMC médian dans les deux groupes était similaire. On notait cependant plus de diabétiques dans le groupe avec nécrose mais la différence n'était pas statistiquement significative.

## **II. Diagnostic positif du phéochromocytome**

### **1) Clinique**

Un seul patient sur les 8 cas cités était connu hypertendu de longue date, au contraire de notre étude où la majorité (56%) des patients présentait une HTA traitée au préalable de la découverte ce qui rejoint les données de la littérature sur le phéochromocytome [153,154]. L'hypertension artérielle est souvent moins bien contrôlée chez les patients porteurs d'un phéochromocytome, ce qui peut d'ailleurs aider au diagnostic [155]. Dans le groupe avec nécrose on remarque que le traitement anti-hypertenseurs était majoritairement composé d'une bithérapie contre une monothérapie dans le groupe sans nécrose. Cependant, les cas de nécrose intra-tumorale décrits ci-dessus présentent tous une crise hypertensive majeure au moment de la découverte en lien avec une décharge catécholaminergique massive sauf chez une patiente, ce qui n'a pas été étudié dans notre cohorte. Mais les poussées hypertensives sont décrites comme souvent à l'origine de la découverte de la tumeur [156].

Tout comme dans notre étude, seule une minorité de patients détaillés dans les *case report* présentait une triade de Ménard complète. On en dénombre cependant plus dans le groupe avec nécrose que sans nécrose mais la différence n'était pas statistiquement significative.

Dans la littérature, les cas de phéochromocytomes avec nécrose intra-tumorale sont également découverts sur des symptômes non caractéristiques et atypiques comme les troubles digestifs,

les douleurs thoraciques ou abdominales mais aussi par des défaillances viscérales. Ceci a été décrit dans notre cohorte mais non étudié spécifiquement dans le groupe avec nécrose.

## 2) Biologie

Nous avons constaté qu'une augmentation des métanéphrines urinaires ou plasmatiques était associée à une nécrose moins étendue probablement par diminution de la masse tumorale sécrétante. Néanmoins il est établi qu'elles provoquent la formation de nécrose par activation des voies de vasoconstriction ou d'embolisation [17]. Dans les cas rapportés ci-dessus, ce sont principalement des dosages de catécholamines qui ont été réalisés nous empêchant d'établir un comparatif avec les résultats de notre étude. Mais, nous pouvons remarquer qu'il existe également de façon équivalente, une augmentation de l'épinéphrine et de la norépinéphrine sauf pour 1 cas où il existait une élévation isolée de l'épinéphrine. Concernant notre étude, la métanéphrine et normétanéphrine mesurées séparément étaient moins élevées dans le groupe avec nécrose que sans nécrose. Ceci pourrait s'expliquer par une baisse d'activité de la tumeur en lien avec la formation de la nécrose intra-tumorale. Par contre on retrouvait de manière non significative un rapport de NMN / MN plasmatique comme urinaire plus élevé dans le groupe avec nécrose, amenant à se questionner sur l'activité de la noradrénaline dans le phénomène nécrotique. *Patel et al* semblerait avoir établi en 2021 suite à l'étude de 92 phéochromocytomes, une différence de ratio MN/NMN selon la présence d'hémorragie ou de nécrose [157].

## 3) Imagerie

L'imagerie diagnostique utilisée chez les cas suscités n'a pas toujours été détaillée mais il semblerait que seules des TDM aient été effectuées dans le meilleur des cas. Il est était de même dans le groupe avec nécrose de notre étude. Peu d'IRM surrénalienne ont été réalisées alors qu'elles assurent une meilleure performance d'étude notamment lorsque la nécrose résulte d'une origine hémorragique. Dans notre étude 5 patients présentaient une composante intra-tumorale qui n'a pu être caractérisée par manque de performance radiologique.

En effet, certains PHEO sont même étudiés en angiographie de par leur nature hypervasculaire, ils présentent une coloration dense. Mais la nature kystique du néoplasme ou nécrotique peut entraîner une opacification insuffisante de la masse ou une zone centrale lucide. Certains auteurs ont décrit un « signe de l'anneau » pour caractériser la nécrose avasculaire entourée d'un bord dense de contraste [158].

Dans la littérature, les cas de nécrose hémorragique représentent la majorité des articles publiés sur les PHEO avec nécrose intra-tumorale [140,145,159], elles ont toutes été étudiées sur une TDM. Selon les recommandations [11], l'IRM reste actuellement un examen paraclinique de 2<sup>ème</sup> intention à réaliser si contre-indications à la TDM. Dans l'étude de la nécrose intra-tumorale, elle serait cependant à privilégier d'autant qu'elle est associée de manière significative, selon notre étude, au volume tumoral.

### **III. Traitements anti-hypertenseurs pré-opératoires**

Il est décrit dans la littérature que l'utilisation de drogues vasoactives est l'une des plus importantes causes de formation de la nécrose intra-tumorale comme explicité en introduction [147,160]. Pour 2 patients des *case report*, de la phentolamine a été introduite afin de contrôler la labilité tensionnelle et demeure l'hypothèse principale de l'apparition de nécrose. A notre connaissance, aucun patient de l'étude n'a reçu ce traitement ou un apparenté en pré-opératoire. Mais 63% des patients ont nécessité l'ajout d'un traitement anti-hypertenseur dont la classe principale reste les alpha-bloquants. Il existait une variabilité tensionnelle per-opératoire plus importante dans le groupe avec nécrose. Les traitements introduits durant l'opération ne sont pas détaillés dans les *case report*. La nécrose étant déjà constituée avant l'opération, nous avons fait le choix de ne pas étudier les différentes classes d'antihypertenseurs introduit durant l'intervention ni l'évolution des traitements en post-opératoire dans les 2 sous-groupes.

### **IV. Chirurgie et pronostic**

Les modalités opératoires n'ont pas été étudiées en fonction de la nécrose.

L'évolution clinique était favorable pour l'ensemble de nos patients, sans aucune séquelle rapportée. Deux patients ont nécessité une substitution au long cours par Hydrocortisone suite à une surrénalectomie bilatérale.

Nous n'avons eu à déplorer aucun décès au décours de la découverte du phéochromocytome ou de la surrénalectomie.

## **V. Facteurs précipitants potentiels**

L'analyse univariée réalisée sur l'ensemble de la cohorte a mise en évidence une différence significative entre nécrose et volume tumoral. En effet, l'étendue de la nécrose serait plus importante lorsque la tumeur est volumineuse. Les données sexe et intensité de la sécrétion sont ressorties comme non significatives. Nous avons donc décidé de réaliser une analyse multivariée comprenant ces 3 principaux facteurs. Elle a confirmé que le volume tumoral, le sexe féminin et l'intensité de sécrétion des métanéphrines étaient corrélés à l'étendue de la nécrose intra-tumorale de manière significative.

Il est suggéré dans la littérature que les mutations du cluster 1, soit les mutations SDHx et VHL exposeraient à un surrisque de nécrose intra-tumorale [142,157,161]. Aucune mutation SDHx n'a été objectivée dans la cohorte contre 2 mutations VHL. Or, dans notre étude on sait que peu de patients ont bénéficié d'une recherche génétique. Comme stipulé dans les recommandations [11], elle doit être initiée dès le diagnostic ce qui permettrait d'argumenter le risque de nécrose étendue en cas de PHEO récidivant. En effet, le phénomène hypoxique, caractéristique du cluster 1, semble modifier l'activité enzymatique notamment de la PNMT ou encore de la MAO et de la COMT nécessaire à la production des catécholamines et des métanéphrines [157]. Ceci est appuyé par une récente étude démontrant que l'incidence des PHEO et de PPGL augmente dans les zones géographiques de hautes altitudes [162].

## **VI. Forces et limites de cette étude**

La principale force de notre étude réside dans le nombre de patients recrutés présentant un phéochromocytome nécrotique vis-à-vis des études actuellement décrites sur le sujet. Elle apporte également une contribution aux données de la littérature car elle se distingue des études préexistantes en axant son analyse sur les caractéristiques associées à la nécrose.

Notre population d'étude paraît être représentative de la population générale puisque nous avons inclus la majorité des patients pris en charge au CHU d'Amiens, sur la période analysée, pour une surrénalectomie. Le caractère monocentrique a permis de comparer nos différents patients avec une prise en charge similaire par les mêmes équipes médico-chirurgicales. Les mesures de la nécrose intra-tumorale et du volume tumoral ont été effectuées par un radiologue spécialisé, écartant ainsi les biais de mesure.

La présente étude possède néanmoins certaines limites. Il existe des données manquantes sur le plan biologique ; certains prélèvements ont été réalisés dans un laboratoire extérieur à l'hôpital et les dosages de métanéphrines d'un même patient n'étaient souvent réalisés qu'en plasmatique ou qu'en urinaire. Son caractère descriptif et rétrospectif ne permet pas d'affirmer avec certitude une corrélation entre les facteurs significatifs retrouvés (volume tumoral, sexe féminin, l'intensité de sécrétion des métanéphrines) et l'étendue de la nécrose. De plus, l'analyse a été effectuée en sous-groupe traduisant un manque de puissance, bien que la maladie demeure de survenue rare.

## **VII. Perspectives**

Afin de compléter nos données, il serait pertinent compte-tenu des limites citées précédemment de réaliser une étude complémentaire type cas-témoins analysant des patients porteurs de phéochromocytome avec et sans nécrose, multicentrique étant donné la faible prévalence du phéochromocytome dans la population générale, afin d'argumenter les données sur la corrélation potentiellement existante entre l'intensité de sécrétion des métanéphrines et l'étendue de la nécrose. Une étude prospective permettrait par la suite d'en affirmer la significativité.

Dans ce contexte et d'après les résultats, il serait alors d'autant plus important de mesurer précisément l'étendue de la nécrose intra-tumorale par une IRM chez la femme et lorsque la masse tumorale s'avère volumineuse.

## CONCLUSION

Le phéochromocytome est une tumeur neuroendocrine développée aux dépens des cellules chromaffines de la médullo-surrénale, d'incidence rare, considérée comme bénigne mais dont les conséquences cliniques de la décharge catécholaminergique peuvent être fatales.

Cette tumeur est souvent reconnaissable par une nécrose centrale intra-tumorale sur les imageries diagnostiques dont la genèse, le rôle fonctionnel et l'impact clinico-biologique qu'elle entraîne sont méconnus. Aucune étude n'a jusqu'alors étudié la relation entre cette dernière et la sécrétion des métanéphrines.

Au fil du temps, de nombreux travaux ont permis de mettre en évidence l'étroite relation existante entre les mutations génétiques et les mécanismes de tumorigénèse des phéochromocytomes. Il en ressort deux grands clusters dichotomisés selon leur génotype ; le premier affectant la voie de la réponse pseudo-hypoxique tandis que le deuxième regroupe les tumeurs caractérisées par l'activation des récepteurs tyrosine kinase. Chacun regroupant des tumeurs aux caractéristiques clinique, sécrétoire et évolutive différentes.

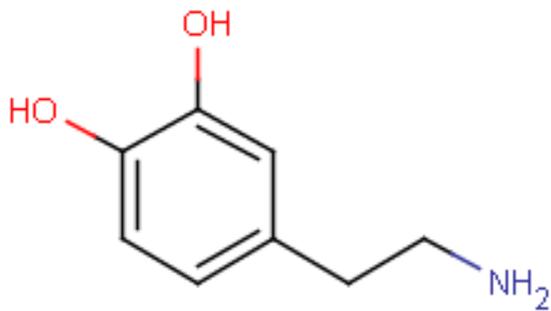
Notre étude portant sur 49 patients ayant développé un phéochromocytome a permis de ressortir, après une analyse multivariée, que le sexe féminin, le volume tumoral ainsi que l'intensité de la sécrétion des métanéphrines seraient corrélés au volume de la nécrose intra-tumorale.

Des études complémentaires analysant des patients porteurs de phéochromocytome avec et sans nécrose de plus grande ampleur seraient pertinentes afin d'étayer cette corrélation mais aussi de préciser son rôle physiopathologique.

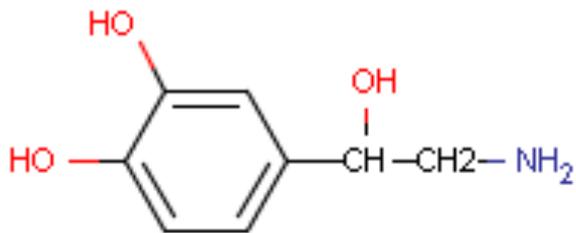
Ces précisions s'avèrent d'autant plus importantes qu'elles permettraient de favoriser la place de l'IRM dans l'imagerie diagnostique ayant une meilleure résolution pour l'étude de la nécrose, puisqu'elle semble avoir un impact clinico-biologique et pronostic non négligeable surtout chez la femme et en présence d'une volumineuse tumeur.



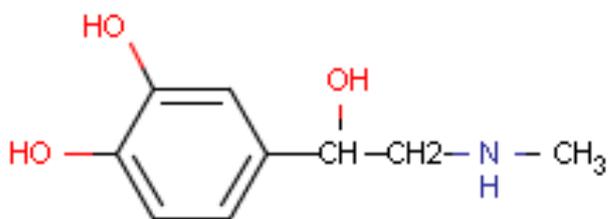
## ANNEXE 1



**Dopamine**



**Noradrénaline**



**Adrénaline**

*Les différentes molécules des catécholamines. [163]*

## ANNEXE 2

Effets de la stimulation des récepteurs adrénergiques				
	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
	Activation de la phospholipase C	Inhibition de l'adénylcyclase	Activation de l'adénylcyclase	Activation de l'adénylcyclase
Coeur	Inotrope + Chronotrope + ↑ risque arythmies	Présynaptique: libération de NA ↓	<b>Inotrope + Chronotrope + Dromotrope + Bathmotrope +</b>	Chronotrope + Présynaptique: libération de NA ↑
Vaisseaux	<b>Vasoconstriction</b>	Vasoconstriction ( effet plus lent ) Présynaptique: libération de NA ↓		<b>Vasodilatation</b>
Bronches	Bronchoconstriction ( en pathologie )	Présynaptique: libération de NA ↓		<b>Bronchodilatation</b>
Tube digestif	↓ Péristaltisme ↓ Sécrétions	↓ Péristaltisme ↓ Sécrétions		
Utérus	Contractions			<b>Relâchement</b> ( ↓ contractions )
Plaquettes	Agrégation	Agrégation		
Oeil	<b>Mydriase</b>			

*Principaux effets  $\alpha$  et  $\beta$  périphériques des catécholamines. [164]*

## ANNEXE 3

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%

*17 principaux gènes de prédisposition aux phéochromocytomes. [11]*

## ANNEXE 4

Forme syndromique	Fréquence*	Autres lésions possibles	Particularités des PPGL
Parangliome héréditaire ( <i>SDHB</i> , <i>SDHD</i> , <i>SDHC</i> , <i>SDHA</i> )	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
Maladie de von Hippel-Lindau (VHL)	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
Néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2)	6%	→ <u>Type 2A</u> -Carcinome médullaire de la thyroïde -Hyperparathyroïdie primaire  → <u>Type 2B</u> -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.
Neurofibromatose de type 1 (NF1)  Ou maladie de von Recklinghausen	3%	→ <u>Diagnostic si 2 critères parmi :</u> - ≥ 6 taches café au lait -Lentigines axillaires, inguinales ou péri-buccales -≥ 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

*Manifestations cliniques associées dans les principales formes syndromiques. [11]*

## ANNEXE 5

	Sang			Urine		
	NMN	MN	3-MT	NMN	MN	3-MT
<i>Interférences pharmacodynamiques</i>						
IMAO	↑↑	↑↑	=	↑↑	↑↑	=
Antidépresseurs tricycliques	↑↑	=	=	↑↑	=	=
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (53)	↑↑	=	=	↑↑	=	=
Phénoxybenzamine	↑↑	=	=	↑↑	=	=
Sympathomimétiques	↑	↑	=	↑	↑	=
Cocaïne	↑↑	↑	=	↑↑	↑	=
Régime riche en catécholamines (51)	=	=	↑↑	=	=	↑↑
LevoDOPA	=	=	↑↑	=	=	↑↑
<i>Interférences analytiques</i>						
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)	↑↑	=	=	↑↑	=	=

*Interférences pharmacologiques et analytiques pouvant affecter les mesures des MNL. [11]*

## Annexe 6

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

*Exemples de protocoles de prise en charge thérapeutique pré-opératoire des phéochromocytomes. [11]*



## Références bibliographiques

- [1] Heidenhain R. Heidenhain R. Untersuchungen über den Bau der Labdrüsen. *Arch Mikrosk Ant Entw Mech.* 1870;6:387-406. n.d.
- [2] Kulchitsky N. Kulchitsky N. Zur Frage über den Bau der Darmkanäle. *Arch Microsk Anat.* 1897. n.d.
- [3] DeLellis RA. The neuroendocrine system and its tumors: an overview. *Am J Clin Pathol* 2001;115 Suppl:S5-16. <https://doi.org/10.1309/7GR5-L7YW-3G78-LDJ6>.
- [4] Feyerter, F. Feyerter, F. (1938) Über diffuse endokrine epitheliale Organe. Johann Ambrosius Barth, Leipzig. n.d.
- [5] Montuenga LM, Guembe L, Burrell MA, Bodegas ME, Calvo A, Sola JJ, et al. The diffuse endocrine system: from embryogenesis to carcinogenesis. *Prog Histochem Cytochem* 2003;38:155–272. [https://doi.org/10.1016/s0079-6336\(03\)80004-9](https://doi.org/10.1016/s0079-6336(03)80004-9).
- [6] Wikipédia. Schéma principales glandes endocrines 2014.
- [7] Pearse AG, Takor T. Embryology of the diffuse neuroendocrine system and its relationship to the common peptides. *Fed Proc* 1979;38:2288–94.
- [8] Croise P. Sécrétion des phéochromocytomes: impact sur le développement tumoral et rôle des GTPases Rho n.d.:186.
- [9] Lamberts SW, Hofland LJ, Nobels FR. Neuroendocrine tumor markers. *Front Neuroendocrinol* 2001;22:309–39. <https://doi.org/10.1006/frne.2001.0218>.
- [10] Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005;366:665–75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67139-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67139-5).
- [11] Erika C. Phéochromocytomes et paragangliomes n.d.:87.
- [12] Elsevier. Les glandes surrénales. Elsevier Connect n.d. <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/ifsiiinfirmier/les-glandes-surrenales> (accessed February 19, 2023).
- [13] Physiological aspects of exocytosis in chromaffin cells of the adrenal medulla - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10571543/> (accessed February 19, 2023).
- [14] Anson BJ, Cauldwell EW. The blood supply of the kidney, suprarenal gland, and associated structures. *Surg Gynecol Obstet* 1947;84:313–20.
- [15] Dobbie JW, Symington T. The human adrenal gland with special reference to the vasculature. *J Endocrinol* 1966;34:479–89. <https://doi.org/10.1677/joe.0.0340479>.
- [16] A study of the role of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in the pathogenesis of tubular degeneration of the adrenals - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13106585/> (accessed May 27, 2023).
- [17] Adrenocortical hemorrhagic necrosis: the role of catecholamines and retrograde medullary-cell embolism - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6895166/> (accessed May 27, 2023).
- [18] Elhassan YS, Ronchi CL, Wijewickrama P, Baldeweg SE. Approach to the Patient With Adrenal Hemorrhage. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108:995–1006. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac672>.
- [19] Dutt S, Matasci M, Sommer L, Zimmermann DR. Guidance of neural crest cell migration: the inhibitory function of the chondroitin sulfate proteoglycan, versican. *ScientificWorldJournal* 2006;6:1114–7. <https://doi.org/10.1100/tsw.2006.219>.
- [20] Díaz-Flores L, Gutiérrez R, Varela H, Valladares F, Alvarez-Argüelles H, Borges R. Histogenesis and morphofunctional characteristics of chromaffin cells. *Acta Physiol (Oxf)* 2008;192:145–63. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2007.01811.x>.
- [21] Schober A, Krieglstein K, Unsicker K. Molecular cues for the development of adrenal chromaffin cells and their preganglionic innervation. *Eur J Clin Invest* 2000;30 Suppl 3:87–90. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2000.0300s3087.x>.
- [22] Mravec B. A new focus on interoceptive properties of adrenal medulla. *Auton Neurosci*

- 2005;120:10–7. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2005.04.005>.
- [23] Inoue M, Matsuoka H, Harada K, Kao L-S. Muscarinic receptors in adrenal chromaffin cells: physiological role and regulation of ion channels. *Pflugers Arch* 2018;470:29–38. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-2047-2>.
- [24] Sala F, Nistri A, Criado M. Nicotinic acetylcholine receptors of adrenal chromaffin cells. *Acta Physiol (Oxf)* 2008;192:203–12. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2007.01804.x>.
- [25] Perlman RL, Chalfie M. Catecholamine release from the adrenal medulla. *Clin Endocrinol Metab* 1977;6:551–76. [https://doi.org/10.1016/s0300-595x\(77\)80071-6](https://doi.org/10.1016/s0300-595x(77)80071-6).
- [26] Marieb, Elaine Nicpon, 1936-, Dubé, Sophie,, Desbiens, Annie, et Dupont, Sylvie,, Anatomie et physiologie humaines2019. 2019.
- [27] Krieger DT. Brain peptides: what, where, and why? *Science* 1983;222:975–85. <https://doi.org/10.1126/science.6139875>.
- [28] A. Quillet. Role des microARNs dans le contrôle de la voie de la sécrétion régulée dans les phéochromocytomes. 2018.
- [29] Liu Y, Schirra C, Edelmann L, Matti U, Rhee J, Hof D, et al. Two distinct secretory vesicle-priming steps in adrenal chromaffin cells. *J Cell Biol* 2010;190:1067–77. <https://doi.org/10.1083/jcb.201001164>.
- [30] Flatmark T. Catecholamine biosynthesis and physiological regulation in neuroendocrine cells. *Acta Physiol Scand* 2000;168:1–17. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201x.2000.00596.x>.
- [31] Wikipédia. Voie de biosynthèse des catécholamines. 2004.
- [32] Oeltmann T, Carson R, Shannon JR, Ketch T, Robertson D. Assessment of O-methylated catecholamine levels in plasma and urine for diagnosis of autonomic disorders. *Auton Neurosci* 2004;116:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2004.08.013>.
- [33] Grouzmann E, Matter M, Bilz S, Herren A, Triponez F, Henzen C, et al. Monoamine oxidase A down-regulation contributes to high metanephrine concentration in pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2773–81. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1557>.
- [34] Baez JC, Jagannathan JP, Krajewski K, O'Regan K, Zukotynski K, Kulke M, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: imaging characteristics. *Cancer Imaging* 2012;12:153–62. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2012.0016>.
- [35] Fränkel F. Ein Fall von doppelseitigem, völlig latent verlaufenen Nebennierentumor und gleichzeitiger Nephritis mit Veränderungen am Circulationsapparat und Retinitis. *Archiv f pathol Anat* 1886;103:244–63. <https://doi.org/10.1007/BF01938677>.
- [36] Neumann HPH, Vortmeyer A, Schmidt D, Werner M, Erlic Z, Cascon A, et al. Evidence of MEN-2 in the original description of classic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2007;357:1311–5. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa071407>.
- [37] Pick L. Das Ganglioma embryonale sympathicum (Sympathoma embryonale), eine typische bösartige Geschwulstform des sympathischen Nervensystems. 1912.
- [38] Labbé M, Tinel J, Doumer A. Crises solaires et hypertension paroxystique en rapport avec une tumeur surrénale. *Bull Soc Med Hop* 1922.
- [39] COLLIER FA, FIELD H Jr, DURANT TM. CHROMAFFIN CELL TUMOR CAUSING PAROXYSMAL HYPERTENSION, RELIEVED BY OPERATION. *Archives of Surgery* 1934;28:1136–48. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1934.01170180138009>.
- [40] Pincoffs MC. A case of Paroxysmal hypertension associated with suprarenal tumor. *Trans Assoc Am Physicians*. *Trans Assoc Am Physicians* 1929.
- [41] Plouin PF, Postel-Vinay N. Le phéochromocytome: une parenthèse clinique dans l'histoire de l'hypertension artérielle. *Rev Prat* 1996.
- [42] Engel A, von EULER US. Diagnostic value of increased urinary output of pheochromocytoma. *Lancet* 1950;2:387. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(50\)91342-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(50)91342-0).
- [43] Anderson GH, Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary

- forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens* 1994;12:609–15. <https://doi.org/10.1097/00004872-199405000-00015>.
- [44] Lo CY, Lam KY, Wat MS, Lam KS. Adrenal pheochromocytoma remains a frequently overlooked diagnosis. *Am J Surg* 2000;179:212–5. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(00\)00296-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(00)00296-8).
- [45] Martucci VL, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, management, and treatment. *Curr Probl Cancer* 2014;38:7–41. <https://doi.org/10.1016/j.currprolancer.2014.01.001>.
- [46] Davenport C, Liew A, Doherty B, Win HHN, Misran H, Hanna S, et al. The prevalence of adrenal incidentaloma in routine clinical practice. *Endocrine* 2011;40:80–3. <https://doi.org/10.1007/s12020-011-9445-6>.
- [47] Farrugia FA, Martikos G, Tzanetis P, Charalampopoulos A, Misiakos E, Zavras N, et al. Pheochromocytoma, diagnosis and treatment: Review of the literature. *Endocr Regul* 2017;51:168–81. <https://doi.org/10.1515/enr-2017-0018>.
- [48] Thai E, Gnetti L, Gilli A, Caruana P, Dalla Valle R, Buti S. Very late recurrence of an apparently benign pheochromocytoma. *J Cancer Res Ther* 2015;11:1036. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.154942>.
- [49] Dahia PLM. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity. *Nat Rev Cancer* 2014;14:108–19. <https://doi.org/10.1038/nrc3648>.
- [50] Burnichon N, Vescovo L, Amar L, Libé R, de Reynies A, Venisse A, et al. Integrative genomic analysis reveals somatic mutations in pheochromocytoma and paraganglioma. *Hum Mol Genet* 2011;20:3974–85. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr324>.
- [51] Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, Letcher R, Odeh HM, Saulino AM, et al. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science* 1990;249:181–6. <https://doi.org/10.1126/science.2134734>.
- [52] Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E, et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993;363:458–60. <https://doi.org/10.1038/363458a0>.
- [53] Favier J, Gimenez-Roqueplo A-P. La génétique des paragangliomes et des phéochromocytomes. *Med Sci (Paris)* 2012;28:625–32. <https://doi.org/10.1051/medsci/2012286016>.
- [54] Burnichon N, Brière J-J, Libé R, Vescovo L, Rivière J, Tissier F, et al. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet* 2010;19:3011–20. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq206>.
- [55] Astuti D, Latif F, Dallol A, Dahia PL, Douglas F, George E, et al. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. *Am J Hum Genet* 2001;69:49–54. <https://doi.org/10.1086/321282>.
- [56] Niemann S, Müller U. Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma, type 3. *Nat Genet* 2000;26:268–70. <https://doi.org/10.1038/81551>.
- [57] Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Myssiorek D, Bosch A, et al. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science* 2000;287:848–51. <https://doi.org/10.1126/science.287.5454.848>.
- [58] Eisenhofer G, Huynh T-T, Pacak K, Brouwers FM, Walther MM, Linehan WM, et al. Distinct gene expression profiles in norepinephrine- and epinephrine-producing hereditary and sporadic pheochromocytomas: activation of hypoxia-driven angiogenic pathways in von Hippel-Lindau syndrome. *Endocr Relat Cancer* 2004;11:897–911. <https://doi.org/10.1677/erc.1.00838>.
- [59] López-Jiménez E, Gómez-López G, Leandro-García LJ, Muñoz I, Schiavi F, Montero-Conde C, et al. Research resource: Transcriptional profiling reveals different pseudohypoxic

- signatures in SDHB and VHL-related pheochromocytomas. *Mol Endocrinol* 2010;24:2382–91. <https://doi.org/10.1210/me.2010-0256>.
- [60] Favier J, Gimenez-Roqueplo A-P. [Genetics of paragangliomas and pheochromocytomas]. *Med Sci (Paris)* 2012;28:625–32. <https://doi.org/10.1051/medsci/2012286016>.
- [61] Gothié E, Pouysségur J. HIF-1 : régulateur central de l'hypoxie. *Med Sci (Paris)* 2002;18:70–8. <https://doi.org/10.1051/medsci/200218170>.
- [62] Favier J, Igaz P, Burnichon N, Amar L, Libé R, Badoual C, et al. Rationale for Anti-angiogenic Therapy in Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocr Pathol* 2012;23:34–42. <https://doi.org/10.1007/s12022-011-9189-0>.
- [63] 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* 2009;10:764–71. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70164-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70164-0).
- [64] Barontini M, Dahia PLM. VHL disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:401–13. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.01.002>.
- [65] American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009;19:565–612. <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0403>.
- [66] Wolkenstein P. La neurofibromatose 1. *Med Sci (Paris)* 2001;17:1158–67. <https://doi.org/10.1051/medsci/200117111158>.
- [67] Bayley J-P, Kunst HPM, Cascon A, Sampietro ML, Gaal J, Korpershoek E, et al. SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and phaeochromocytoma. *Lancet Oncol* 2010;11:366–72. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70007-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70007-3).
- [68] Qin Y, Yao L, King EE, Buddavarapu K, Lenci RE, Chocron ES, et al. Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet* 2010;42:229–33. <https://doi.org/10.1038/ng.533>.
- [69] Grandori C, Cowley SM, James LP, Eisenman RN. The Myc/Max/Mad network and the transcriptional control of cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2000;16:653–99. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.16.1.653>.
- [70] Chung R, O'Shea A, Sweeney AT, Mercaldo ND, McDermott S, Blake MA. Hereditary and Sporadic Pheochromocytoma: Comparison of Imaging, Clinical, and Laboratory Features. *AJR Am J Roentgenol* 2022;219:97–109. <https://doi.org/10.2214/AJR.21.26918>.
- [71] 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014;99:1915–42. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498>.
- [72] A G, T D, K L, J M, C P, M P, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: clinical feature-based disease probability in relation to catecholamine biochemistry and reason for disease suspicion. *European Journal of Endocrinology* 2019;181. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0159>.
- [73] Whitelaw BC, Prague JK, Mustafa OG, Schulte K-M, Hopkins PA, Gilbert JA, et al. Phaeochromocytoma [corrected] crisis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;80:13–22. <https://doi.org/10.1111/cen.12324>.
- [74] La Batide-Alanore A, Chatellier G, Plouin P-F. Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003;21:1703–7. <https://doi.org/10.1097/00004872-200309000-00020>.
- [75] Gagnon N, Mansour S, Bitton Y, Bourdeau I. TAKOTSUBO-LIKE CARDIOMYOPATHY IN A LARGE COHORT OF PATIENTS WITH

- PHEOCHROMOCYTOMA AND PARAGANGLIOMA. *Endocr Pract* 2017;23:1178–92. <https://doi.org/10.4158/EP171930.OR>.
- [76] Cornu E, Motiejunaite J, Belmihoub I, Vidal-Petiot E, Mirabel M, Amar L. Acute Stress Cardiomyopathy: Heart of pheochromocytoma. *Ann Endocrinol (Paris)* 2021;82:201–5. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.03.011>.
- [77] 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* 2018;39:2047–62. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy077>.
- [78] Luca F, Holl N, Vinzio S, Grunenberger F, Suna C, Taquet M-C, et al. [Cardiac manifestations of pheochromocytoma]. *Ann Endocrinol (Paris)* 2009;70:43–7. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2008.11.002>.
- [79] Yu R, Nissen NN, Bannykh SI. Cardiac complications as initial manifestation of pheochromocytoma: frequency, outcome, and predictors. *Endocr Pract* 2012;18:483–92. <https://doi.org/10.4158/EP11327.OR>.
- [80] Galetta F, Franzoni F, Bernini G, Poupak F, Carpi A, Cini G, et al. Cardiovascular complications in patients with pheochromocytoma: a mini-review. *Biomed Pharmacother* 2010;64:505–9. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2009.09.014>.
- [81] 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* 2018;36:1953–2041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>.
- [82] Lenders JWM, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002;287:1427–34. <https://doi.org/10.1001/jama.287.11.1427>.
- [83] 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* 2007;92:4602–8. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2668>.
- [84] 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* 2007;53:352–4. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.076489>.
- [85] Casey R, Griffin TP, Wall D, Denny MC, Bell M, O’Shea PM. Screening for pheochromocytoma and paraganglioma: impact of using supine reference intervals for plasma metanephrines with samples collected from fasted/seated patients. *Ann Clin Biochem* 2017;54:170–3. <https://doi.org/10.1177/0004563216646395>.
- [86] Lenders JW, Keiser HR, Goldstein DS, Willemsen JJ, Friberg P, Jacobs MC, et al. Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 1995;123:101–9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-123-2-199507150-00004>.
- [87] Peitzsch M, Pelzel D, Glöckner S, Prejbisz A, Fassnacht M, Beuschlein F, et al. Simultaneous liquid chromatography tandem mass spectrometric determination of urinary free metanephrines and catecholamines, with comparisons of free and deconjugated metabolites. *Clin Chim Acta* 2013;418:50–8. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.12.031>.
- [88] G E, Ds G, Mm W, P F, Jw L, Hr K, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003;88. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-030005>.
- [89] Därr R, Lenders JW, Stange K, Kindel B, Hofbauer LC, Bornstein SR, et al. [Diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: the clonidine suppression test in patients with borderline elevations of plasma free normetanephrine]. *Dtsch Med Wochenschr* 2013;138:76–

81. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1327395>.
- [90] 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* 2019;490:46–54. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.12.019>.
- [91] Amar L, Eisenhofer G. Diagnosing pheochromocytoma/paraganglioma in a patient presenting with critical illness: biochemistry versus imaging. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83:298–302. <https://doi.org/10.1111/cen.12745>.
- [92] 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* 2018;72:907–9. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.06.018>.
- [93] Kawashima A, Sone M, Inagaki N, Okamoto K, Tsuiki M, Izawa S, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma with negative results for urinary metanephrines show higher risks for metastatic diseases. *Endocrine* 2021;74:155–62. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02816-9>.
- [94] 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* 2016;174:G1–10. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0033>.
- [95] 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* 2014;44:365–71. <https://doi.org/10.1111/eci.12245>.
- [96] Legmann P. [Adrenal incidentaloma: management approaches: CT - MRI]. *J Radiol* 2009;90:426–43. [https://doi.org/10.1016/s0221-0363\(09\)72535-1](https://doi.org/10.1016/s0221-0363(09)72535-1).
- [97] Jacobson AF, Deng H, Lombard J, Lessig HJ, Black RR. <sup>123</sup>I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: results of a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2596–606. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2604>.
- [98] Bhatia KSS, Ismail MM, Sahdev A, Rockall AG, Hogarth K, Canizales A, et al. <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy for the detection of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas: CT and MRI correlation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:181–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03256.x>.
- [99] Fonte JS, Robles JF, Chen CC, Reynolds J, Whatley M, Ling A, et al. False-negative <sup>123</sup>I-MIBG SPECT is most commonly found in SDHB-related pheochromocytoma or paraganglioma with high frequency to develop metastatic disease. *Endocr Relat Cancer* 2012;19:83–93. <https://doi.org/10.1530/ERC-11-0243>.
- [100] Lumachi F, Tregnaghi A, Zucchetta P, Cristina Marzola M, Cecchin D, Grassetto G, et al. Sensitivity and positive predictive value of CT, MRI and <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy in localizing pheochromocytomas: a prospective study. *Nucl Med Commun* 2006;27:583–7. <https://doi.org/10.1097/00006231-200607000-00006>.
- [101] Timmers HJLM, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Eisenhofer G, et al. Staging and functional characterization of pheochromocytoma and paraganglioma by <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG) positron emission tomography. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:700–8. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs188>.
- [102] 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* 2007;25:2262–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.6297>.
- [103] 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. *Br J Surg* 2020;107:e170–8. <https://doi.org/10.1002/bjs.11378>.
- [104] Young WF. Pheochromocytoma: 1926-1993. *Trends Endocrinol Metab* 1993;4:122–7. [https://doi.org/10.1016/1043-2760\(93\)90035-d](https://doi.org/10.1016/1043-2760(93)90035-d).
- [105] 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. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0162>.
- [106] 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* 2020;105:2381–91. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz188>.
- [107] Mazza A, Armigliato M, Marzola MC, Schiavon L, Montemurro D, Vescovo G, et al. Anti-hypertensive treatment in pheochromocytoma and paraganglioma: current management and therapeutic features. *Endocrine* 2014;45:469–78. <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0007-y>.
- [108] 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* 2020;105:dga441. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa441>.
- [109] Briggs RS, Birtwell AJ, Pohl JE. Hypertensive response to labetalol in pheochromocytoma. *Lancet* 1978;1:1045–6. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(78\)90772-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)90772-9).
- [110] Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4069–79. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1720>.
- [111] Perry RR, Keiser HR, Norton JA, Wall RT, Robertson CN, Travis W, et al. Surgical management of pheochromocytoma with the use of metyrosine. *Ann Surg* 1990;212:621–8. <https://doi.org/10.1097/00000658-199011000-00010>.
- [112] Steinsapir J, Carr AA, Prisant LM, Bransome ED. Metyrosine and pheochromocytoma. *Arch Intern Med* 1997;157:901–6.
- [113] M N, F S, A T, T O, A I, M T, et al. Efficacy and safety of metyrosine in pheochromocytoma/paraganglioma: a multi-center trial in Japan. *Endocrine Journal* 2018;65. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0276>.
- [114] Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev* 1994;15:356–68. <https://doi.org/10.1210/edrv-15-3-356>.
- [115] Conzo G, Musella M, Corcione F, De Palma M, Ferraro F, Palazzo A, et al. Laparoscopic adrenalectomy, a safe procedure for pheochromocytoma. A retrospective review of clinical series. *Int J Surg* 2013;11:152–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2012.12.007>.
- [116] Goldstein RE, O'Neill JA, Holcomb GW, Morgan WM, Neblett WW, Oates JA, et al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg* 1999;229:755–64; discussion 764–766. <https://doi.org/10.1097/00000658-199906000-00001>.
- [117] Castinetti F, De Freminville J-B, Guerin C, Cornu E, Sarlon G, Amar L. Controversies about the systematic preoperative pharmacological treatment before pheochromocytoma or paraganglioma surgery. *Eur J Endocrinol* 2022;186:D17–24. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0692>.
- [118] 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. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2998>.
- [119] Prys-Roberts C, Farndon JR. Efficacy and safety of doxazosin for perioperative management of patients with pheochromocytoma. *World J Surg* 2002;26:1037–42. <https://doi.org/10.1007/s00268-002-6667-z>.
- [120] Kocak S, Aydintug S, Canakci N. Alpha blockade in preoperative preparation of patients

with pheochromocytomas. *Int Surg* 2002;87:191–4.

[121] Li ML, Fitzgerald PA, Price DC, Norton JA. Iatrogenic pheochromocytomatosis: a previously unreported result of laparoscopic adrenalectomy. *Surgery* 2001;130:1072–7. <https://doi.org/10.1067/msy.2001.118373>.

[122] Agarwal G, Sadacharan D, Aggarwal V, Chand G, Mishra A, Agarwal A, et al. Surgical management of organ-contained unilateral pheochromocytoma: comparative outcomes of laparoscopic and conventional open surgical procedures in a large single-institution series. *Langenbecks Arch Surg* 2012;397:1109–16. <https://doi.org/10.1007/s00423-011-0879-3>.

[123] Gagner M, Lacroix A, Bolté E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing’s syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1992;327:1033. <https://doi.org/10.1056/NEJM199210013271417>.

[124] Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Koch JA, Neumann HPH, Petersenn S, et al. Laparoscopic and retroperitoneoscopic treatment of pheochromocytomas and retroperitoneal paragangliomas: results of 161 tumors in 126 patients. *World J Surg* 2006;30:899–908. <https://doi.org/10.1007/s00268-005-0373-6>.

[125] Shen WT, Grogan R, Vriens M, Clark OH, Duh Q-Y. One hundred two patients with pheochromocytoma treated at a single institution since the introduction of laparoscopic adrenalectomy. *Arch Surg* 2010;145:893–7. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.159>.

[126] Dudley NE, Harrison BJ. Comparison of open posterior versus transperitoneal laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg* 1999;86:656–60. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1999.01110.x>.

[127] Assalia A, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg* 2004;91:1259–74. <https://doi.org/10.1002/bjs.4738>.

[128] 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* 2011;98:1392–9. <https://doi.org/10.1002/bjs.7558>.

[129] European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31254038/> (accessed March 2, 2023).

[130] Benhammou JN, Boris RS, Pacak K, Pinto PA, Linehan WM, Bratslavsky G. Functional and oncologic outcomes of partial adrenalectomy for pheochromocytoma in patients with von Hippel-Lindau syndrome after at least 5 years of followup. *J Urol* 2010;184:1855–9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.06.102>.

[131] Asari R, Scheuba C, Kaczirek K, Niederle B. Estimated risk of pheochromocytoma recurrence after adrenal-sparing surgery in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Arch Surg* 2006;141:1199–205; discussion 1205. <https://doi.org/10.1001/archsurg.141.12.1199>.

[132] Columbano A. Cell death: current difficulties in discriminating apoptosis from necrosis in the context of pathological processes in vivo. *J Cell Biochem* 1995;58:181–90. <https://doi.org/10.1002/jcb.240580207>.

[133] Buja LM, Eigenbrodt ML, Eigenbrodt EH. Apoptosis and necrosis. Basic types and mechanisms of cell death. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:1208–14.

[134] Craft, J. et al. *Understanding Pathophysiology*. Mosby Elsevier. 2011.

[135] McConnell, T. H. *The Nature of Disease: Pathology for the Health Professional*. Lippincott Williams&Wilkins. 2007.

[136] Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N. & Aster, J. C. Robbins et Cotran. *Pathological Basis of Disease*. Saunders Elsevier. 2010.

[137] 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* 2002;26:551–66. <https://doi.org/10.1097/00000478-200205000-00002>.
- [138] Leung ST, Chandan VS, Murray JA, Wu T-T. Collagenous gastritis: histopathologic features and association with other gastrointestinal diseases. *Am J Surg Pathol* 2009;33:788–98. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318196a67f>.
- [139] Kometani M, Yoneda T, Maeda Y, Oe M, Takeda Y, Higashitani T, et al. Pheochromocytoma crisis with cyclic fluctuation in blood pressure mimics acute coronary syndrome. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2020;2020:20–0115, EDM200115. <https://doi.org/10.1530/EDM-20-0115>.
- [140] Hatada T, Nakai T, Aoki I, Gondo N, Katou N, Yoshinaga K, et al. Acute abdominal symptoms caused by hemorrhagic necrosis of a pheochromocytoma: report of a case. *Surg Today* 1994;24:363–7. <https://doi.org/10.1007/BF02348569>.
- [141] Lee T-W, Lin K-H, Chang C-J, Lew W-H, Lee T-I. Pheochromocytoma mimicking both acute coronary syndrome and sepsis: a case report. *Med Princ Pract* 2013;22:405–7. <https://doi.org/10.1159/000343578>.
- [142] Ng BW-L, Wong JS-L, Toh T-H. Biochemically normal adrenal pheochromocytoma following extensive central necrosis in a child with von Hippel-Lindau (VHL) gene mutation. *BMJ Case Rep* 2021;14:e245154. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-245154>.
- [143] Ohara N, Uemura Y, Mezaki N, Kimura K, Kaneko M, Kuwano H, et al. Histopathological analysis of spontaneous large necrosis of adrenal pheochromocytoma manifested as acute attacks of alternating hypertension and hypotension: a case report. *J Med Case Rep* 2016;10:279. <https://doi.org/10.1186/s13256-016-1068-3>.
- [144] Jacobs LM, Williams LF, Hinrichs HR. Hemorrhage into a pheochromocytoma. *JAMA* 1978;239:1156.
- [145] Mohamed HA, Aldakar MO, Habib N. Cardiogenic shock due to acute hemorrhagic necrosis of a pheochromocytoma: a case report and review of the literature. *Can J Cardiol* 2003;19:573–6.
- [146] Delaney JP, Paritzky AZ. Necrosis of a pheochromocytoma with shock. *N Engl J Med* 1969;280:1394–5. <https://doi.org/10.1056/NEJM196906192802508>.
- [147] Suzuki T, Mori C, Asakage H, Akaza H, Kawabe K, Ueno A, et al. Pheochromocytoma with remission following phentolamine-induced shock. *Urology* 1984;23:582–4. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(84\)90075-x](https://doi.org/10.1016/0090-4295(84)90075-x).
- [148] Nyman D, Wahlberg P. Necrotic phaeochromocytoma with gastric haemorrhage, shock, and uncommonly high catecholamine excretion. *Acta Med Scand* 1970;187:381–3. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1970.tb02959.x>.
- [149] Bunuan HD, Alltree M, Merendino KA. Gel foam embolization of a functioning pheochromocytoma. *Am J Surg* 1978;136:395–8. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(78\)90304-5](https://doi.org/10.1016/0002-9610(78)90304-5).
- [150] Atuk NO, Teja K, Mondzelewski P, Turner SM, Selden RF. Avascular necrosis of pheochromocytoma followed by spontaneous remission. *Arch Intern Med* 1977;137:1073–5.
- [151] Ohara N, Uemura Y, Mezaki N, Kimura K, Kaneko M, Kuwano H, et al. Histopathological analysis of spontaneous large necrosis of adrenal pheochromocytoma manifested as acute attacks of alternating hypertension and hypotension: a case report. *J Med Case Rep* 2016;10:279. <https://doi.org/10.1186/s13256-016-1068-3>.
- [152] Zanin L, Rossi G, Poletti A, Piotto A, Chiesura-Corona M, Pessina AC. Necrosis of a phaeochromocytoma associated with spontaneous remission of diabetes and hypertension. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39:613–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1993.tb02417.x>.
- [153] Pappachan JM, Tun NN, Arunagirinathan G, Sodi R, Hanna FWF. Pheochromocytomas and Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2018;20:3. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0804-z>.
- [154] Ram CV. Pheochromocytoma. *Cardiol Clin* 1988;6:517–35.

- [155] Andrews D. Pheochromocytoma induced hypertension. *J Natl Black Nurses Assoc* 2010;21:44–8.
- [156] Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002;4:62–72. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2002.01452.x>.
- [157] Patel N, Mihai R. Relative hypoxia at high altitudes increases the incidence of pheochromocytomas. *Eur J Endocrinol* 2021;184:L17–9. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0063>.
- [158] Velasquez G, Nath PH, Zollikofer C, Valdez-Davila O, Castaneda-Zuniga WR, Formanek A, et al. The “ring sign” of necrotic pheochromocytoma. *Radiology* 1979;131:69–71. <https://doi.org/10.1148/131.1.69>.
- [159] Chlebus M, Lapiński M, Torbicki A, Chlebus H, Szostek M, Wocial B, et al. [Pheochromocytoma with hemorrhagic necrosis and rupture with symptoms of acute abdomen and shock]. *Pol Arch Med Wewn* 1996;96:58–61.
- [160] Van Way CW, Faraci RP, Cleveland HC, Foster JF, Scott HW. Hemorrhagic necrosis of pheochromocytoma associated with phentolamine administration. *Ann Surg* 1976;184:26–30. <https://doi.org/10.1097/00000658-197607000-00004>.
- [161] Sarkadi B, Saskoi E, Butz H, Patocs A. Genetics of Pheochromocytomas and Paragangliomas Determine the Therapeutical Approach. *Int J Mol Sci* 2022;23:1450. <https://doi.org/10.3390/ijms23031450>.
- [162] Leung AA, Pasieka JL, Hycza MD, Pacaud D, Dong Y, Boyd JM, et al. Epidemiology of pheochromocytoma and paraganglioma: population-based cohort study. *Eur J Endocrinol* 2021;184:19–28. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0628>.
- [163] Catécholamine. Wikipédia 2023.
- [164] Effets des catécholamines. Pharmacorama 2016. <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-adrenergique-dopaminergique/effets-catecholamines/> (accessed February 24, 2023).

## **Différenciation de la nécrose intra-tumoral entre phéochromocytomes de cluster 1 et 2.**

**Introduction :** Le phéochromocytome est une tumeur neuroendocrine sécrétant des catécholamines, développée aux dépens des cellules chromaffines de la médullosurrénale. Elle est rare et considérée comme bénigne mais pouvant engager le pronostic vital lors d'une décharge catécholaminergique. On distingue les tumeurs selon leur génotype et leur mécanisme de tumorigénèse mais aussi selon leur type de sécrétion. En imagerie, elle est souvent caractérisée par une nécrose centrale intra-tumorale. Il existe très peu de données dans la littérature quant à la genèse et le rôle physiopathologique de cette dernière. La nécrose n'est de ce fait jamais mesurée lors du diagnostic. Nous avons ainsi souhaité nous intéresser au travers de cette étude, aux corrélations pouvant potentiellement exister entre l'étendue de la nécrose intra-tumorale et les différentes sécrétions hormonales des phéochromocytomes.

**Méthodes :** Nous avons recensé de manière rétrospective, tous les patients majeurs opérés au CHU d'Amiens entre les années 2005 et 2022, d'un phéochromocytome surrénalien confirmé par un examen anatomopathologique et dont l'imagerie diagnostique (TDM ou IRM) ainsi que les dosages hormonaux étaient retrouvés dans la base de données. Le volume de la nécrose intra-tumorale a été mesuré manuellement par un radiologue spécialisé du CHU d'Amiens.

**Résultats :** L'analyse de cette étude est effectuée sur un total de 49 patients inclus entre l'année 2005 et l'année 2022, dont 25 ont été répartis dans le groupe avec nécrose et 24 dans le groupe sans nécrose après estimation radiologique de la nécrose intra-tumorale. L'âge moyen au moment de la surrénalectomie était de  $53,4 \pm 15,2$  ans. Les IRM ont été privilégiées pour l'étude de la nécrose intra-tumorale lorsqu'elles avaient été réalisées (9 patients). Nous avons obtenu une différence significative entre les deux sous-groupes concernant le volume tumoral, le sexe féminin et l'intensité de la sécrétion des métanéphrines urinaires après une analyse multivariée.

**Conclusion :** Actuellement, notre étude semble être la seule s'intéressant à l'impact clinico-biologique de la nécrose intra-tumorale des phéochromocytomes. Il en ressort des facteurs significatifs pouvant orienter la pratique clinique notamment sur la place de l'IRM dans le choix de l'imagerie diagnostique

**Mots-clés :** Phéochromocytome, nécrose intra-tumorale, métanéphrines, cluster 1 et 2.

## **Differentiation of intra-tumor necrosis between cluster 1 and 2 pheochromocytomas.**

**Introduction:** Pheochromocytoma is a catecholamine-secreting neuroendocrine tumor arising from the chromaffin cells of the adrenal medulla. It is rare and considered benign, but can be life-threatening in the event of catecholaminergic discharge. Tumors differ in genotype, mechanism of tumorigenesis and type of secretion. On imaging, it is often characterized by central intra-tumor necrosis. There is very little data in the literature on the genesis and pathophysiological role of the latter. As a result, necrosis is never measured at the time of diagnosis. In this study, we therefore wanted to investigate potential correlations between the extent of intra-tumor necrosis and the various hormonal secretions in pheochromocytomas.

**Methods:** We retrospectively identified all major patients operated on at Amiens University Hospital between 2005 and 2022 for adrenal pheochromocytoma confirmed by pathological examination and for whom diagnostic imaging (CT or MRI) and hormone assays were found in the database. The volume of intra-tumor necrosis was measured manually by a specialist radiologist at Amiens University Hospital.

**Results:** The analysis of this study is based on a total of 49 patients included between 2005 and 2022, 25 of whom were allocated to the group with necrosis and 24 to the group without necrosis after radiological assessment of intra-tumour necrosis. The mean age at the time of adrenalectomy was  $53.4 \pm 15.2$  years. MRI was preferred for the study of intra-tumour necrosis when it had been performed (9 patients). After multivariate analysis, there was a significant difference between the two subgroups in terms of tumour volume, female sex and intensity of urinary metanephrine secretion.

**Conclusion:** At present, our study appears to be the only one to examine the clinico-biological impact of intra-tumoral necrosis in pheochromocytomas. Significant factors have emerged which may guide clinical practice, particularly with regard to the role of MRI in the choice of diagnostic imaging.

**Key-words:** Pheochromocytoma, intra-tumour necrosis, metanephrines, clusters 1 and 2.