

PNDS PHÉOCHROMOCYTOMES ET PARAGANGLIOMES

par AMAR L, BARLIER A, BARON S, BASTIN M, CASTINETTI F, CHABRE O,
CHARDON L, CHOLLEY B, CORNU E, DRUI D, FAVIER J, FRIGGERI A, GAUJOUX S,
GILLION-BOYER O, GIMENEZ ROQUEPLO AP, GRATALOU C, HAISSAGUERRE M,
HERMAN P, LUSSEY C, MEATCHI T, TAIEB D et Thillays F (Paris)

- Les **paragangliomes** sont des tumeurs neuroendocrines rares pouvant se développer aux dépens des ganglions sympathiques et parasymphatiques, de la base du crâne jusqu'au plancher pelvien et les **phéochromocytomes** sont des paragangliomes développés aux dépens de la médullo-surrénale. Le Protocole National de Diagnostic et de Soins a comme objectif de faciliter la prise en charge de ces patients atteints de maladie rare. Les critères diagnostiques, les circonstances de découverte, la génétique, la prise en charge sont détaillés dans le document source disponible sur le site de la Haute Autorité de Santé et résumés dans ce document.

Mots-clés :

Ce texte est un résumé, l'ensemble du PNDS est accessible sur le site de l'HAS :

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/pheochromocytomes_et_paragangliomes_pnds.pdf

Les **paragangliomes** sont des tumeurs neuroendocrines rares pouvant se développer aux dépens des ganglions sympathiques et parasymphatiques, de la base du crâne jusqu'au plancher pelvien (*figure 1*).

On appelle **phéochromocytome** un paragangliome développé aux dépens de la médullo-surrénale.

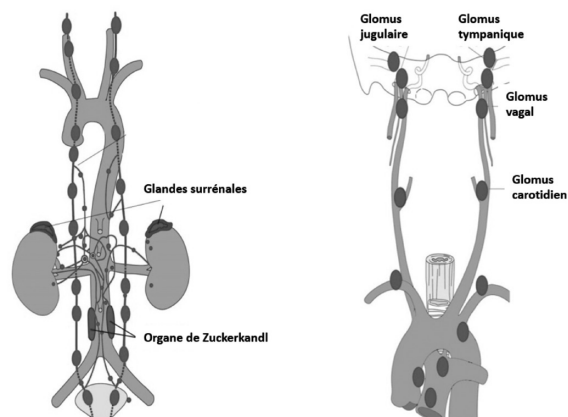


Figure 1. - Localisations possibles des phéochromocytomes et paragangliomes.

Paris, 17-18 novembre 2023

Les phéochromocytomes et les paragangliomes (PPGL) peuvent produire des hormones en excès : les catécholamines (adrénaline, noradrénaline ou norépinéphrine, adrénaline ou épinéphrine). On parle alors de *tumeur fonctionnelle ou sécrétante*. Les phéochromocytomes et les paragangliomes thoraco-abdomino-pelviens sont fonctionnels dans environ 85 % des cas. À l'inverse, les paragangliomes cervicaux, d'origine le plus souvent parasymphatique, sont fonctionnels dans seulement 10 % des cas.

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

- 3-méthoxytyramine (3-MT) pour la dopamine ;
- normétanéphrine (NMN) ou normétadrénaline pour la noradrénaline ;
- métanéphrine (MN) ou métadrénaline pour l'adrénaline.

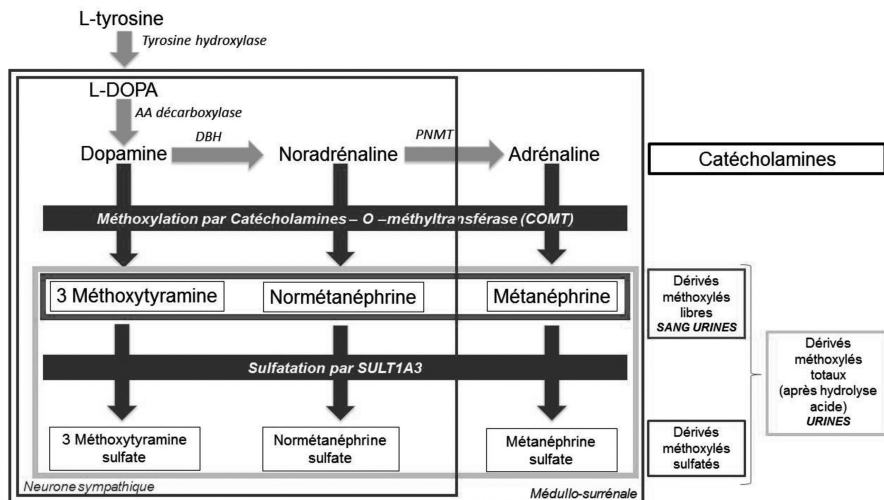


Figure 2. - Synthèse des catécholamines et des métanéphrines.

Le terme « métanéphrines » au pluriel désigne l'ensemble métanéphrine (MN) et normétanéphrine (NMN). L'abréviation MN/NMN est utilisée pour désigner l'ensemble métanéphrine et normétanéphrine.

Ces tumeurs sont rares, l'incidence des phéochromocytomes-paragangliomes (PPGL) se situe autour de 0,57 pour 100 000 personnes-années (0,46 pour les phéochromocytomes et 0,11 pour les paragangliomes). La prévalence est estimée entre 0,1 et 0,6 % au sein d'une population de patients hypertendus (Omura *et al.* 2004).

Ces tumeurs surviennent dans un contexte de **maladie familiale à transmission autosomique dominante dans environ 40 % des cas**. Il est donc recommandé de **proposer un test génétique à tous les patients**, quels que soient leur âge et leur histoire clinique personnelle ou familiale. Une vingtaine de gènes de prédisposition ont été rapportés dans la littérature et, parmi eux, les gènes les plus fréquemment porteurs d'une mutation sont *SDHB*, *SDHD*, *VHL*, *RET* et *NF1*.

• SIGNES CLINIQUES ÉVOCATEURS ET COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES

Il existe souvent un retard diagnostique: le délai moyen entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic est d'au moins 3 ans (Amar *et al.* 2005).

L'hypersécrétion de MN/NMN est très souvent à l'origine d'une **hypertension artérielle (HTA)** avec symptômes associés, les plus fréquents étant **les palpitations, les sueurs et les céphalées**. Dans de rares cas, cette hypersécrétion peut être pauci- voire asymptomatique.

Des **complications cardiovasculaires aiguës liées à l'hypersécrétion** sont également possibles: cardiopathie adrénérergique dite de Takotsubo, HTA maligne, cardiomyopathie hypertrophique obstructive, cardiopathie ischémique, troubles du rythme ventriculaires ou supraventriculaires, dissection aortique, accident vasculaire cérébral, arrêt cardiaque. **Un diagnostic précoce et une prise en charge spécialisée sont donc indispensables.**

Un score a récemment été proposé pour un diagnostic de PPGL fonctionnel. Les patients avec un score ≥ 3 ont un risque 5 à 6 fois plus élevé d'avoir un PPGL fonctionnel que les patients avec un score plus faible (Geroula *et al.* 2019). Ce score se décline comme ceci :

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

D'autres symptômes, moins spécifiques, peuvent être observés: altération de l'état général avec amaigrissement, constipation (Thosani *et al.* 2015) (6%), nausées, vomissements, anxiété, labilité émotionnelle... **La découverte d'un diabète (non de type 1) chez un sujet de moins de 50 ans ayant un IMC < 25 kg/m², a fortiori s'il présente des signes catécholaminergiques, doit faire rechercher un PPGL** (La Batide-Alanore, Chatellier, et Plouin 2003).

Des symptômes secondaires au syndrome tumoral peuvent être présents, en particulier chez les patients ayant un paragangliome cervical: tuméfaction le plus souvent mobile et indolore et parfois pulsatile, acouphènes, hypoacousie, céphalées, vertiges, atteinte des nerfs crâniens (dysphonie, dysphagie, syndrome de Claude-Bernard-Horner...). De volumineux paragangliomes peuvent être à l'origine de signes de compression non spécifiques, communs à toutes les volumineuses lésions tissulaires: douleur, pesanteur, signe local de compression...

• CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

- Sur des **signes cliniques évocateurs** ou à l'occasion d'une complication aiguë (*cf ci-dessus*);
- devant un **incidentalome radiologique** (TDM, IRM, échographie), c'est-à-dire une tumeur évocatrice de PPGL découverte à l'occasion d'une imagerie réalisée pour une autre indication. Environ 5 % des **incidentalomes surrénaliens sont des phéochromocytomes, il doit donc être systématiquement éliminé dans cette situation**;
- lors d'une **enquête génétique familiale**.

Selon les recommandations internationales (Lenders *et al.* 2014; Williams *et al.* 2018), un PPGL fonctionnel doit être recherché dans les situations suivantes :

- HTA associée à des signes catécholaminergiques ;
- HTA diagnostiquée avant l'âge de 40 ans ;
- HTA résistante (pression artérielle (PA) systolique ≥ 140 mmHg et/ou PA diastolique ≥ 90 mmHg en mesures cliniques, malgré une trithérapie à dose efficace comportant un bloqueur du système rénine-angiotensine, un inhibiteur calcique et un diurétique thiazidique) ;
- HTA associée à un diabète (non de type 1), chez un patient de moins de 50 ans ayant un indice de masse corporelle < 25 kg/m² ;
- labilité tensionnelle sur une MAPA ;
- antécédent de cardiopathie de Takotsubo ;
- antécédent de poussée hypertensive ou d'instabilité hémodynamique lors d'une anesthésie générale ou après la prise de médicaments pouvant induire une libération de catécholamines ;
- maladie génétique prédisposant aux PPGL ;
- incidentalome surrénalien (nodule surrénalien ≥ 10 mm découvert fortuitement sur un examen d'imagerie réalisé pour un autre motif), associé ou non à une HTA.

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

• LE DIAGNOSTIC DE PPGL REPOSE SUR :

1) La recherche d'une hypersécrétion hormonale par **la mesure des dérivés méthoxylés : la métanéphrine et la normétanéphrine**. Les MN/NMN urinaires sont dosées sur un recueil urinaire de 24 heures, avec une mesure concomitante de la créatininurie des 24 heures.

La mesure des MN/NMN libres plasmatiques, plus facile à réaliser, est l'analyse la plus sensible et la plus spécifique ; elle peut donc être utilisée en première intention à la place de la mesure des MN/NMN urinaires. Cependant, elle n'est actuellement pas inscrite à la nomenclature des actes de biologie médicale et n'est donc pas remboursée (coût autour de 40 euros).

Aucun régime alimentaire n'est à prescrire au patient pour ces mesures.

À noter qu'il n'est plus recommandé de mesurer les catécholamines plasmatiques ou urinaires car cette mesure est beaucoup moins sensible (demi-vie très courte).

Ainsi, l'ordonnance de prescription doit comporter: métanéphrine et normétanéphrine urinaires des 24 heures avec créatininurie des 24 heures ;
OU métanéphrine et normétanéphrine libres plasmatiques (non remboursé).

Un dosage normal de MN/NMN urinaires ou plasmatiques, chez un patient présentant des signes évocateurs d'hypersécrétion permet d'éliminer le diagnostic de PPGL fonctionnel.

Les valeurs de référence peuvent varier d'un laboratoire à un autre en fonction des méthodes de mesure mises en œuvre. On peut retenir les valeurs diagnostiques *ci-après*, à titre indicatif, pour des mesures réalisées en chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) (tableau 1). Les résultats peuvent être exprimés en nmol/L ou ng/mL avec comme facteur de conversion 1 ng/mL = 5,07 nmol/L (MN); 5,46 (NMN), 5,98 (3-MT) (Eisenhofer *et al.* 2019).

		Normétanéphrine	Métanéphrine	3-Méthoxytyramine
Plasma	Libre	< 0,95 nmol/L	< 0,37 nmol/L	< 0,09 nmol/L
	Libre	< 370 nmol/24h	< 269 nmol/24h	< 563 nmol/24h
Urine des 24 heures	Totale	< 3 164 nmol/24h	< 1 471 nmol/24h	< 6 793 nmol/24h

Tableau 1. - **Valeurs de référence indicatives pour la mesure des MN/NMN dans le sang ou les urines des 24 heures en LC-MS/MS**

La mesure des MN/NMN libres plasmatiques est à privilégier chez les patients insuffisants rénaux, même si on note une augmentation significative au stade 3 pour la NMN (jusqu'à +45 %) et la MN (+22 %), au stade 4, et chez le patient hémodialysé avec des augmentations jusqu'à 100 % pour les NMN et 3-MT et 61 % pour la MN (Pamporaki *et al.* 2018). La mesure des MN/NMN urinaires est à proscrire chez ces patients.

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

- pour le diagnostic des rares PPGL sécrétant de la dopamine ;
- dans l'exploration et le suivi des paragangliomes cervicaux qui peuvent sécréter de la 3-MT de manière isolée ;
- et comme marqueur prédictif de malignité (Rao *et al.* 2017; Eisenhofer *et al.* 2012; Plouin *et al.* 2016).

Sa mesure sera impactée par un régime notamment riche en catécholamines (bananes, avocats, ananas, noisettes et céréales...) (de Jong *et al.* 2009).

Parmi les autres marqueurs de tumeurs neuroendocrines, la **chromogranine A** est la plus sensible et la plus spécifique. Elle est en particulier utile pour le diagnostic et le suivi des formes non sécrétantes de PPGL (Plouin *et al.* 2016; Zuber *et al.* 2014). Sa concentration peut être faussement augmentée en cas d'insuffisance rénale ou de traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

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

2) La réalisation d'un **bilan d'imagerie conventionnelle**, afin de localiser la ou les tumeurs. **L'examen de première intention est la TDM thoraco-abdomino-pelviennne, sans et avec injection de produit de contraste iodé.** Typiquement, un PPGL se présente comme une lésion tissulaire avec une densité spontanée supérieure à 10 unités Hounsfield, se rehaussant fortement au temps artériel, parfois de façon hétérogène. Pour les **paragangliomes cervicaux**, l'**IRM** avant et après injection de produit de contraste à base de Gadolinium est l'examen de référence.

3) La réalisation d'un **bilan d'imagerie fonctionnelle**, indispensable afin de confirmer le diagnostic (localisation et nombre de tumeurs) et de rechercher d'éventuelles localisations

secondaires. De plus, l'imagerie fonctionnelle est nécessaire et utile chez un patient présentant une tumeur évocatrice de PPGL sans élévation des MN/NMN. Le choix du radiopharmaceutique dépend de la localisation de la tumeur et du statut génétique (¹⁸F-FDG-TEP/TDM, ¹⁸F-FDOPA-TEP/TDM, ⁶⁸Ga-SSA-TEP/TDM) (Taïeb *et al.* 2019). La figure 3 propose les TEP envisageables selon le contexte.

Les PPGL sont des tumeurs. De ce fait, si aucune tumeur n'est visualisée après un bilan d'imagerie conventionnelle et fonctionnelle, on peut exclure le diagnostic de PPGL.

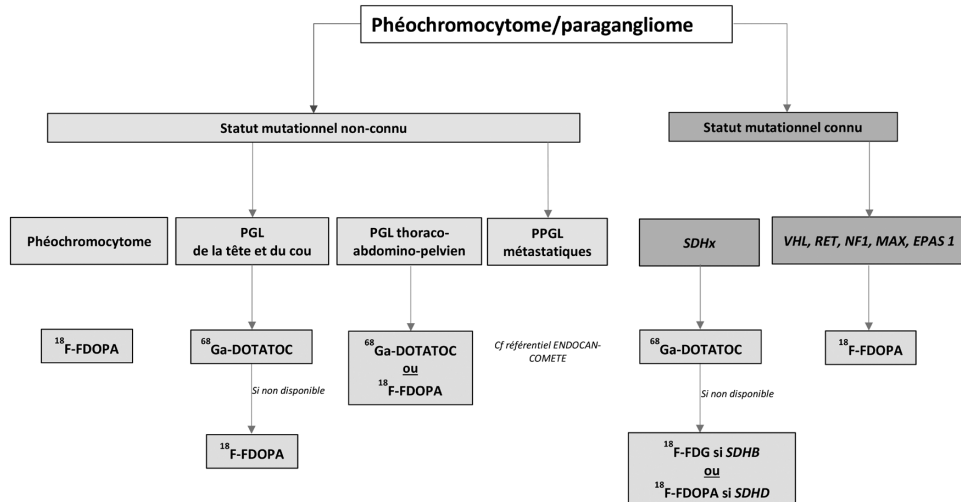
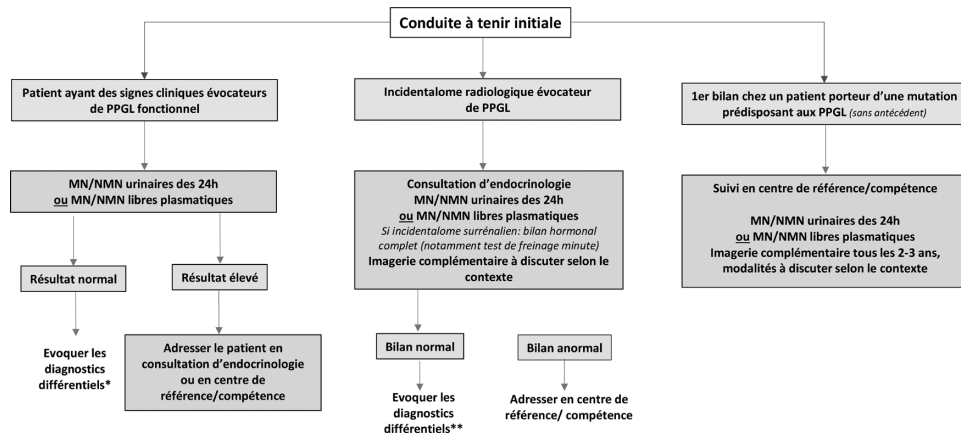


Figure 3. - Examens d'imagerie fonctionnelle à proposer en fonction du phénotype et du génotype des patients, à titre indicatif.



* attaque de panique, anxiété, syndrome carcinoïde, insuffisance ovarienne/testiculaire, hyperthyroïdie, carcinome médullaire de la thyroïde, mastocytose, prise de certains médicaments favorisant les flushs, drogues, alcool...

** au niveau rétropéritonéal: tumeur bénigne (lymphangiome, hémangiome, adénome, schwannome, ganglioneurome, abcès...) ou maligne (sarcome, adénopathie métastatique, corticosurréalome, lumphome, GIST...), origine infectieuse. Au niveau ORL: métastase ganglionnaire, lymphome, tumeur neurogénique, anévrisme carotidien, goitre, adénopathie...

Figure 4. - Conduite à tenir initiale pour le diagnostic de PPGL.

Mises au point cliniques d'Endocrinologie

4) **Attention, la biopsie d'un PPGL suspecté ou diagnostiqué comporte un risque de décharge de catécholamines et un risque hémorragique. Elle est donc à éviter, sauf dans certains cas très particuliers.**

La *figure 4* résume la conduite à tenir diagnostique initiale en fonction des différentes situations cliniques.

- **LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES PPGL DÉPEND DE LEUR CARACTÈRE FONCTIONNEL ET DE LEUR LOCALISATION.**

Chez les patients avec un PPGL fonctionnel (sécrétant), compte-tenu du risque d'orage adrénergique (décharge de catécholamines) et donc de complications cardiovasculaires aiguës, un traitement radical est nécessaire (Prejbisz *et al.* 2011).

. **Le traitement de référence est l'exérèse chirurgicale qui doit être réalisée en centre expert**, par une équipe chirurgicale et anesthésique entraînée. **Une préparation médicamenteuse pré-opératoire est recommandée** afin de limiter le risque d'instabilité hémodynamique durant l'intervention. Elle repose sur une hydratation puis sur l'introduction à dose progressivement croissante d'alpha-bloquants (prazosine) 7 à 14 jours avant la chirurgie. Cette préparation nécessite une courte hospitalisation. Toutefois, la décision d'introduire ou non des alpha-bloquants est prise par le centre expert prenant en charge le patient (Castinetti *et al.* 2022). Si l'HTA est insuffisamment contrôlée, les inhibiteurs calciques et les bloqueurs du système rénine-angiotensine peuvent être utilisés. Les diurétiques sont à éviter en l'absence d'indication cardiologique car les patients avec un PPGL sont à risque d'hypovolémie.

Une évaluation cardiologique est obligatoire avant toute chirurgie de PPGL fonctionnel.

Certains médicaments sont à éviter en pré-opératoire car ils augmentent le risque d'orage adrénergique. En particulier, **les bêta-bloquants sont contre-indiqués tant que les alpha-bloquants n'ont pas été introduits** car ils peuvent favoriser des décompensations cardiaques aiguës. Les principaux autres médicaments à éviter sont les neuroleptiques et antipsychotiques, certains antidépresseurs (inhibiteurs des monoamines oxydases, antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine +/- de la noradrénaline), les antagonistes des récepteurs de la dopamine (métoprolamine, dompéridone), les sympathomimétiques... (*tableau 2*).

Il existe alors plusieurs options thérapeutiques qui doivent être discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire : la chirurgie, la radiothérapie externe, la surveillance et la radiothérapie interne vectorisée. La moitié des paragangliomes se révèlent peu évolutifs, plaçant la surveillance active comme un choix d'autant plus acceptable que le paragangliome est de petite taille, asymptomatique et son traitement local possiblement source d'effets secondaires.

Indications	Classe médicamenteuse	Molécules les plus souvent utilisées (liste non exhaustive)	Mécanisme
Hypertension artérielle Migraines Tachycardie/ Palpitations Glaucome chronique	Béta-bloquants (Principalement les « non cardio-sélectifs »)	- Sotalol (Sotalax [®]), Propranolol (Avlocardyl [®]), Labetalol (Trandate [®]), Nadolol (Corgard [®]) - Acebutolol (Sectral [®]), Atenolol (Tenormine [®]), Metoprolol (Lopressor [®] , Seloken [®]) - Bisoprolol (Detensiel [®]), Celiprolol (Celectol [®]), Nebivolol (Nebifox [®] , Temerit [®]) - Betaxolol, Pindolol (Visken [®]), Tertatolol (Artez [®])... - Associations : Tenoretic, Temerit Duo, Lodoz, Logimax, Bet adalate... - Collyres : Timolol (Geltim [®] , Ophitim [®] , Timabak [®] , Timocomod [®] , Timoptol [®]), Carteolol (Carteol [®]), Betaxolol (Betoptic [®]), Levobunolol (Betagan [®])	Blocage des récepteurs vasculaires bêta laissant les récepteurs alpha libres pour la fixation des catécholamines => Vasoconstriction
Antidépresseurs Douleurs neuropathiques	Inhibiteurs des monoamines oxydases Antidépresseurs tricycliques Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine +/- de la noradrénaline Autres antidépresseurs	- Moclobemide (Moclamine [®]) - Iproniazide (Marsilid [®]) - Imipramine (Tofranil [®]), Clomipramine (Anafranil [®]) - Amitriptyline (Laroxyl [®] , Elavil [®]) - Amoxapine (Defanyl [®]), Dosulepine (Prothiaden [®]), Doxepine (Quitaxon [®]), Maprotiline (Ludomil [®]), Trimipramine (Surmontil [®]) - Fluoxétine (Prozac [®]), Paroxétine (Deroxat [®]) - Sertraline (Zoloft [®]), Fluvoxamine (Floxyfral [®]) - Citalopram (Seropram [®]), Escitalopram (Seroplex [®]) - Venlafaxine (Effexor [®]), Duloxétine (Cymbalta [®]) - Milnacipran (Ixel [®]) - Miansérine (Athyml [®])	Inhibition de la recapture et/ou de la dégradation des catécholamines
Nausées, vomissements	Antagonistes des récepteurs de la dopamine (action périphérique)	- Metoclopramide (Primperan [®] , Prokinyl [®]) - Alizapride (Plitican [®]) - Metopimazine (Vogalène [®] , Vogalib [®]) - Domperidone (Motilium [®] , Biperidys [®] , Oproperidys [®])	Augmentation de la libération de noradrénaline. Inhibition faible de la recapture de noradrénaline
Rhinite Rhume	Sympathomimétiques	- Vasoconstricteurs nasaux (éphédrine ou sympathomimétiques alpha); Derinox [®] , Aturgy [®] , Permazene [®] , Rhinosulfuryl [®] , Deturglyone [®] , Rhinofluimicil [®] , Humoxa [®] - Médicaments oraux contenant de la Pseudoéphédrine : Humex [®] , Actifed [®] , Fervex [®] , Dolirhume [®] , Nurofen rhume [®] , Rhumagrip [®] , Rhinureflex [®] , Rhinadivil [®]	Stimulation directe de la libération des catécholamines

Mises au point cliniques d'Endocrinologie

Neuroleptiques Antipsycho- tiques	Antagonistes des récepteurs de la dopamine (action centrale)	<ul style="list-style-type: none"> - BENZAMIDES: Sulpiride (Dogmatil[®], Synedil[®]), Amisulpride (Solian[®]), Tiapride (Tiaprida[®]) - BUTYROPHERONES et apparentés : Droperidol (Droleptan[®]), Haloperidol (Haldol[®]), Pipamperone (Dipiperon[®]), Pimozide (Orap[®]) - PHENOTHIAZINES et apparentés : Chlorpromazine (Largactil[®]), Levomepromazine (Nozinan[®]), Cyamempromazine (Tercian[®]), Propériciazine (Neuleptil[®]), Fluphénazine (Motiden[®], Modécate[®]), iprotiazine (Piportil[®]), Flupentixol (Fluanxol[®]), Zuclopendixol (Clopixol[®]), Perfenazine (Trilifan[®]) - NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES : Loxapine (Loxapac[®]), Carpipramine (Prazinil[®]), Clozapine (Leponex[®]), Olanzapine (Zyprexa[®]), Risperidone (Risperdal[®]), Aripiprazole (Abilify[®]), Quetiapine (Xeroquel[®]), Asénapine (Sycrest[®]) - <i>Autres</i> : <i>Véralipride</i> (action centrale, traitement des bouffées de chaleur ménopausée) 	Stimulation directe de la libération des catécholamines
Trouble déficit attention et hyperactivité		Methylphenydate (Ritaline [®] , Medikinet [®] , Quasym [®] , Concerta [®])	
Asthme		Salbutamol (Aïromir [®] , Ventoline [®]), Terbutaline (Bricanyl [®]), Isoprenaline (Isuprel [®])	
Réanimation		Ephedrine, Adrénaline, Noradrénaline, Dobutamine, Dopamine, Dopexamine	
Corticothérapie		Dexaméthasone, Betaméthasone, Prednisone, Méthylprednisolone, Hydrocortisone	
Vertiges	Betahistine	Betaserc [®]	
Tests hormo- naux		- ACTH : Test au Synacthène, Test au CRH - Angiotensine II, Glucagon	
Anesthésie	Curares, Opiacés		Stimulation de la libération des catécholamines via la libération d'histamine
Scanner avec injection	Produits de contraste iodés	- Les produits hyper-osmolaires - Privilégier les produits non ioniques (iohexol) : risque quasi-nul	
Oncologie	Chimiothérapie	- Cyclophosphamide, Vincristine, Dacarbazine	
Maladie de Parkinson	Levodopa	- Levodopa [®] , Duodopa [®] , Cinemet [®] , Modopa [®] , Corbita [®] , Stalevo [®]	
Hypotension orthostatique	Midodrine	- Gutron	Adrénérique et dopami-nergique

Tableau 2. - **Liste des médicaments à éviter en pré-opératoire chez les patients ayant un PPGL.**

Chez les patients avec un PPGL non fonctionnel (non sécrétant), et notamment pour les paragangliomes de la tête et du cou qui sont très majoritairement non fonctionnels, la problématique est liée à la tumeur avec un risque d'évolution locale, un risque de symptomatologie liée à la tumeur (atteinte des nerfs crâniens) et un risque de métastase.

• **CONCERNANT LE SUIVI, CES TUMEURS SONT LE PLUS SOUVENT NON RÉCIDIVANTES.**

Toutefois, l'apparition de métastases, une récurrence locorégionale ou l'apparition d'un nouveau PPGL est possible dans environ 15 % des cas, en particulier en cas de syndrome de prédisposition génétique.

Une particularité dans les PPGL est que l'examen anatomopathologique initial de la tumeur ne permet pas de conclure sur la bénignité ou la malignité. Un référentiel du centre expert national des cancers rares de la surrenale (ENDOCAN-COMETE) a été rédigé sur la prise en charge des formes métastatiques.

Pour toutes ces raisons, quelle que soit la décision thérapeutique, un suivi à long terme après un diagnostic de PPGL est essentiel. Il doit être effectué chez tous les patients au cours des dix premières années. Dans la majorité des centres, le suivi est poursuivi à vie pour tous les patients.

Pour les patients ayant été opérés d'un PPGL fonctionnel

Le suivi recommandé est annuel et basé sur un examen clinique avec mesure objective de la PA et une mesure des MN/NMN plasmatiques ou urinaires.

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

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

Pour les patients ayant une forme syndromique

Un suivi spécifique doit être réalisé en centre expert. Celui-ci varie en fonction de la pathologie. Cependant, quelle que soit la pathologie, il est usuel de faire ce suivi à vie.

Professeur Laurence AMAR, Laurence AMAR, responsable du centre de référence des maladies rares des surrenales (site constitutif), unité d'hypertension artérielle, CHU Hôpital européen Georges Pompidou (HEGP), Paris

Professeur Anne BARLIER, laboratoire de biologie moléculaire, CHU de Marseille

Docteur Stéphanie BARON, service de physiologie-explorations fonctionnelles, CHU HEGP, Paris

Docteur Marie BASTIN, interne d'endocrinologie, Paris

Professeur Frédéric CASTINETTI, service d'endocrinologie, CHU de Marseille

Professeur Olivier CHABRE, service d'endocrinologie, CHU de Grenoble

Docteur Laurence CHARDON, service de biochimie, CHU de Lyon

Professeur Bernard CHOLLEY, service d'anesthésie-réanimation, CHU HEGP, Paris

Docteur Erika CORNU, unité d'hypertension artérielle, CHU HEGP, Paris

Mises au point cliniques d'Endocrinologie

Docteur Delphine DRUI, service d'endocrinologie, CHU de Nantes •
Docteur Judith FAVIER, unité INSERM U970, CHU HEGP, Paris
Docteur Arnaud FRIGGERI, service d'anesthésie, CHU de Lyon
Professeur Sébastien GAUJOUX, service de chirurgie viscérale et digestive, CHU Pitié Salpêtrière, Paris
Professeur Olivia GILLION-BOYER, service de néphrologie pédiatrique, CHU Neckerenfants malades, Paris
Professeur Anne-Paule GIMENEZ-ROQUEPLO, service de génétique, CHU HEGP, Paris
Docteur Christine GRATALOUP, service de radiologie conventionnelle, CHU HEGP, Paris
Docteur Magali HAISSAGUERRE, service d'endocrinologie, CHU de Bordeaux
Professeur Philippe HERMAN, service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, CHU Lariboisière, Paris
Professeur Charlotte LUSSEY, service de médecine nucléaire, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Docteur Tcho MEATCHI, service d'anatomopathologie, CHU HEGP, Paris
Docteur David TAIEB, service de médecine nucléaire, CHU de Marseille
Docteur François THILLAYS, service de radiothérapie, Institut de cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain

Adresse pour la correspondance :

E-mail :

**PNDS PHÉOCHROMOCYTOMES
AND PARAGANGLIOMES**

**by AMAR L, BARLIER A, BARON S, BASTIN M, CASTINETTI F,
CHABRE O, CHARDON L, CHOLLEY B, CORNU E, DRUI D, FAVIER J,
FRIGGERI A, GAUJOUX S, GILLION-BOYER O,
GIMENEZ ROQUEPLO AP, GRATALOUP C, HAISSAGUERRE M,
HERMAN P, LUSSEY C, MEATCHI T, TAIEB D and Thillays F
(Paris - France)**

ABSTRACT

Paraganglioma are rare neuroendocrine tumors that can develop from sympathetic and parasympathetic ganglia, from the base of the skull to the pelvic floor. Pheochromocytomas are paraganglioma of the adrenomedulla. The "Protocole Nationale de Diagnostic et de Soins" aims to facilitate the management of patients with this rare disease. The diagnostic criteria, discovery context, genetics, and management are detailed in the source document available on the Haute Autorité de Santé website and summarized in this document.

Key-words:

Paris, 17-18 novembre 2023

BIBLIOGRAPHIE

- Amar, Laurence, Aude Servais, Anne-Paule Gimenez-Roqueplo, Franck Zinzindohoue, Gilles Chatellier, et Pierre-François Plouin.** 2005. «Year of Diagnosis, Features at Presentation, and Risk of Recurrence in Patients with Pheochromocytoma or Secreting Paraganglioma». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; **90(4)**: 2110-16. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1398>. - **Castinetti, Frederic, Jean-Baptiste De Freminville, Carole Guerin, Erika Cornu, Gabrielle Sarlon, et Laurence Amar.** 2022. «Controversies about the Systematic Preoperative Pharmacological Treatment before Pheochromocytoma or Paraganglioma Surgery». *European Journal of Endocrinology*; **186(5)**: D17-24. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0692>. - **Darouassi, Youssef, Mustapha Alaoui, Mohamed Mliha Touati, Oussama Al Maghraoui, Amine En-Nouali, Brahim Bouaity, et Haddou Ammar.** 2017. «Carotid Body Tumors: A Case Series and Review of the Literature». *Annals of Vascular Surgery* 43 (août): 265-71. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.03.167>. - **Eisenhofer, Graeme, Jacques W. M. Lenders, Gabriele Siegert, Stefan R. Bornstein, Peter Friberg, Dragana Milosevic, Massimo Mannelli, et al.** 2012. «Plasma Methoxytyramine: A Novel Biomarker of Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma in Relation to Established Risk Factors of Tumour Size, Location and SDHB Mutation Status». *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*; **48(11)**: 1739-49. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.07.016>. - **Eisenhofer, Graeme, Mirko Peitzsch, Denise Kaden, Katharina Langton, Anastasios Mangelis, Christina Pamporaki, Jimmy Masjkur, et al.** 2019. «Reference Intervals for LC-MS/MS Measurements of Plasma Free, Urinary Free and Urinary Acid-Hydrolyzed Deconjugated Normetanephrine, Metanephrine and Methoxytyramine». *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* 490 (mars): 46-54. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.12.019>. - **Geroula, Aikaterini, Timo Deutschbein, Katharina Langton, Jimmy Masjkur, Christina Pamporaki, Mirko Peitzsch, Stephanie Fliedner, et al.** 2019. «Pheochromocytoma and Paraganglioma: Clinical Feature-Based Disease Probability in Relation to Catecholamine Biochemistry and Reason for Disease Suspicion». *European Journal of Endocrinology*; **181(4)**: 409-20. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0159>. - **Jong, Wilhelmina H. A. de, Graeme Eisenhofer, Wendy J. Post, Frits A. J. Muskiet, Elisabeth G. E. de Vries, et Ido P. Kema.** 2009. «Dietary Influences on Plasma and Urinary Metanephrines: Implications for Diagnosis of Catecholamine-Producing Tumors». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; **94(8)**: 2841-49. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0303>. - **La Batide-Alanore, Agnès, Gilles Chatellier, et Pierre-François Plouin.** 2003. «Diabetes as a Marker of Pheochromocytoma in Hypertensive Patients». *Journal of Hypertension*; **21(9)**: 1703-7. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000084729.53355.ce>. - **Lenders, Jacques W. M., Quan-Yang Duh, Graeme Eisenhofer, Anne-Paule Gimenez-Roqueplo, Stefan K. G. Grebe, Mohammad Hassan Murad, Mitsuhide Naruse, Karel Pacak, William F. Young, et Endocrine Society.** 2014. «Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; **99(6)**: 1915-42. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498>. - **Omura, Masao, Jun Saito, Kunio Yamaguchi, Yukio Kakuta, et Tetsuo Nishikawa.** 2004. «Prospective Study on the Prevalence of Secondary Hypertension among Hypertensive Patients Visiting a General Outpatient Clinic in Japan». *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*; **27(3)**: 193-202. - **Pamporaki, Christina, Aleksander Prejbisz, Robert Mafecki, Frank Pistrosch, Mirko Peitzsch, Steffen Bishoff, Petra Mueller, et al.** 2018. «Optimized Reference Intervals for Plasma Free Metanephrines in Patients With CKD». *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*; **72(6)**: 907-9. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.06.018>. - **Plouin, P. F., L. Amar, O. M. Dekkers, M. Fassnacht, A. P. Gimenez-Roqueplo, J. W. M. Lenders, C. Lusseypoutre, O. Steichen, et Guideline Working Group.** 2016. «European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for Long-Term Follow-up of Patients Operated on for a Pheochromocytoma or a Paraganglioma». *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*; **174(5)**: G1-10. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0033>. - **Prejbisz, Aleksander, Jacques W. M. Lenders, Graeme Eisenhofer, et Andrzej Januszewicz.** 2011. «Cardiovascular Manifestations of Pheochromocytoma». *Journal of Hypertension*; **29(11)**: 2049-60. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834a4ce9>. - **Rao, Dipti, Mirko Peitzsch, Aleksander Prejbisz, Katarzyna Hanus, Martin Fassnacht, Felix Beschlein, Christina Brugger, et al.** 2017. «Plasma Methoxytyramine: Clinical Utility with Metanephrines for Diagnosis of Pheochromocytoma and Paraganglioma». *European Journal of Endocrinology*; **177(2)**: 103-13. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0077>. - **Taïeb, David, Rodney J. Hicks, Elif Hindîé, Benjamin A. Guillet, Anca Avram, Pietro Ghedini, Henri J. Timmers, et al.** 2019. «European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for Radionuclide Imaging of Pheochromocytoma and Paraganglioma». *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*; **46(10)**: 2112-37. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04398-1>. - **Thosani, Sonali, Montserrat Ayala-Ramirez, Alejandro Román-González, Shouhao Zhou, Nirav Thosani, Annette Bisanz, et Camilo Jimenez.** 2015. «Constipation: An Overlooked, Unmanaged Symptom of Patients with Pheochromocytoma and Sympathetic Paraganglioma». *European Journal*

of *Endocrinology*; **173(3)**: 377-87. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0456>. - **Williams, Bryan, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azizi, Michel Burnier, Denis L. Clement, et al.** 2018. «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». *Journal of Hypertension*; **36(10)**: 1953-2041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>. - **Zuber, Samuel, Robert Wesley, Tamara Prodanov, Graeme Eisenhofer, Karel Pacak, et Vitaly Kantorovich.** 2014. «Clinical Utility of Chromogranin A in SDHx-Related Paragangliomas». *European Journal of Clinical Investigation*; **44(4)**: 365-71. <https://doi.org/10.1111/eci.12245>.

QUARANTE-QUATRIÈMES
JOURNÉES NICOLAS GUÉRITÉE D'ENDOCRINOLOGIE
ET MALADIES MÉTABOLIQUES

SE TIENDRONT LES

VENDREDI 15 ET SAMEDI 16 NOVEMBRE 2024

au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Saints-Pères
à Paris (VI^e)

NOTES