



UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Étude rétrospective des cas de phéochromocytomes et paragangliomes diagnostiqués pendant la grossesse et pris en charge au centre hospitalier régional universitaire de Lille entre 2012 et 2020.**

Présentée et soutenue publiquement le 29 septembre 2020 à 14 heures  
au Pôle Recherche

**Par Guillaume TALPAERT**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHEM**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Bruno CARNAILLE**

**Monsieur le Professeur Charles GARABEDIAN**

**Madame le Docteur Stéphanie ESPIARD**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur Catherine CARDOT-BAUTERS**

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

AVC	Accident vasculaire cérébral
BB-	Bétabloquants
CGA	Chromogranine A
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CMT	Cancer médullaire de la thyroïde
CRO	Compte rendu opératoire
ECMO	Oxygénation par membrane extracorporelle
ETT	Échographie transthoracique
FEVG	Fraction éjection ventriculaire gauche
HAD	Hospitalisation à domicile
HTA	Hypertension artérielle
HTP	Hyperparathyroïdie
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IV	Intraveineuse
NEM	Néoplasie endocrinienne multiple
PO	Per os
PPGL	Phéochromocytome et paragangliome
PGL	Paragangliome
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SAP	Seringue autopulsée
TEP	Tomographie par Émission de Positons
USIC	Unité de soins intensifs cardiologiques
VB	Voie basse
VG	Ventriculaire gauche

## Table des matières

<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>1</b>
<b>CONTEXTE</b> .....	<b>2</b>
I. LE PHEOCHROMOCYTOME ET LES PARAGANGLIOMES.....	2
1. <i>Physiopathologie</i> .....	2
1.1. Rappels anatomiques .....	2
1.2. Les catécholamines .....	3
2. <i>Épidémiologie</i> .....	6
3. <i>Prise en charge diagnostique</i> .....	6
3.1. Manifestations cliniques .....	6
3.2. Bilan biologique.....	10
3.3. Examens d'imagerie .....	12
3.4. Données génétiques .....	13
4. <i>Prise en charge thérapeutique</i> .....	17
4.1. Prise en charge médicale .....	17
4.2. Prise en charge chirurgicale .....	18
5. <i>Suivi</i> .....	19
II. ...LORS DE LA GROSSESSE .....	20
1. <i>Une situation exceptionnelle</i> .....	20
... qu'il faut savoir évoquer .....	21
2. <i>Diagnostics différentiels</i> .....	21
3. <i>Prise en charge thérapeutique</i> .....	23
<b>OBJECTIF</b> .....	<b>24</b>
<b>PATIENTS ET METHODE</b> .....	<b>25</b>
<b>RESULTATS</b> .....	<b>59</b>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>65</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>80</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>82</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>89</b>

## RÉSUMÉ

**Contexte** : Les phéochromocytomes et paragangliomes (PPGL) sont des tumeurs neuroendocrines rares dont la prévalence est évaluée à 0,05% de la population générale. La plupart sécrètent des catécholamines responsables de symptômes variés, rendant leur diagnostic difficile. La méconnaissance d'un PPGL chez un sujet est une situation potentiellement létale. La présence de PPGL au cours de la grossesse engage le pronostic vital materno-fœtal. Notre objectif est de discuter la prise en charge de ces patientes.

**Patients et Méthode** : 4 cas de PPGL ont été analysés à partir des dossiers de patientes ayant accouché au CHRU de Lille entre 2012 et 2020. Une analyse rétrospective de leurs caractéristiques, des modalités du diagnostic, du traitement et du suivi a été réalisée.

**Résultats** : Les diagnostics de PPGL ont été fait respectivement à 5, 28, 31 et 34 semaines d'aménorrhée. Toutes les patientes ont présenté une HTA, le plus souvent associée à des céphalées, palpitations ou sueurs. Deux patientes ont présenté une cardiopathie adrénérgique. Le diagnostic était confirmé par une élévation des dérivés méthoxylés. Une patiente présentait un variant pathogène *SDHB*. Toutes les patientes ont bénéficié d'une préparation médicale par inhibiteur calcique avant d'accoucher par césarienne avec une bonne issue materno-foetale. Le traitement curatif par exérèse chirurgicale a été réalisé à distance de l'accouchement.

**Conclusion** : Évoquer le diagnostic de PPGL au cours de la grossesse est complexe en raison de la rareté de la pathologie et de sa présentation polymorphe. Les gynécologues-obstétriciens et les sages-femmes doivent être avertis afin de pouvoir poser le diagnostic en anténatal. La fiabilité diagnostique du dosage des dérivés méthoxylés permet une confirmation aisée du diagnostic. La prise en charge thérapeutique repose sur un contrôle tensionnel par inhibiteurs calciques et/ou  $\alpha$ -bloquants suivi d'un traitement chirurgical curatif. Une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire afin d'améliorer le pronostic materno-fœtal. La voie d'accouchement sera discutée au cas par cas. L'exérèse chirurgicale sera réalisée à distance de l'accouchement et de tout événement aigu, après réalisation d'examens d'imageries nucléaires. Chaque patiente bénéficiera d'un suivi minimum de 10 ans, pouvant être nécessaire à vie.

## CONTEXTE

Les phéochromocytomes et paragangliomes (PPGL) sont des tumeurs neuroendocrines issues des cellules chromaffines. Elles sont issues de la zone médullaire de la surrénale dans 80 à 85% des cas (phéochromocytomes) ou des ganglions du système nerveux sympathique dans 15 à 20% des cas (paragangliomes). Ces tumeurs sont susceptibles de sécréter ou non des catécholamines.

La sécrétion de catécholamines est responsable de symptômes tels que HTA, palpitations, céphalées, sueurs. Des décharges importantes de catécholamines peuvent entraîner une cardiopathie adrénergique, un œdème aigu pulmonaire, un AVC, ou une dissection aortique, mettant en jeu le pronostic vital à court terme.

Ces tumeurs peuvent exceptionnellement se révéler lors d'une grossesse. Cette situation rend la prise en charge diagnostique et thérapeutique des PPGL complexe, avec un risque de décès maternel et fœtal.

### I. Le phéochromocytome et les paragangliomes...

#### 1. Physiopathologie

##### 1.1. Rappels anatomiques

- **Les surrénales**

Les surrénales sont des glandes paires, coiffant les reins. Elles sont de forme pyramidale, d'environ 3 cm de diamètre.

Elles sont composées de deux zones. La zone périphérique, ou corticosurrénale, est responsable de la sécrétion des glucocorticoïdes, des minéralocorticoïdes, et des androgènes surrénaliens. La zone centrale, ou médullaire, est la médullosurrénale, sécrétant les catécholamines.

Les cellules de la médullosurrénale sont des cellules neuro-endocrines. Elles sont issues des crêtes neurales. Les tumeurs issues de ces cellules forment les phéochromocytomes.

- **Le système nerveux sympathique**

Le système nerveux autonome est formé de l'association des systèmes nerveux sympathique, parasympathique et entérique.

Le système nerveux sympathique est formé d'une chaîne ganglionnaire s'étendant de la base du crâne jusqu'au plancher pelvien.

Ces ganglions nerveux sympathiques sont responsables de la sécrétion des catécholamines. Les paragangliomes sont des tumeurs issues de ces ganglions nerveux.

La majorité des paragangliomes se situe au niveau des ganglions sympathiques paravertébraux lombaires, médiastinaux supérieurs, ou encore au niveau de l'organe de Zuckerkandl (au niveau de la bifurcation de l'aorte ou à l'origine de l'artère mésentérique inférieure).

Plus rarement, des paragangliomes se forment également depuis les ganglions parasympathiques situés le long du nerf vague dans le cou ou à la base du crâne, et le long des nerfs glossopharyngés. Ces derniers ne produisent pas de catécholamines ; ils sont qualifiés de non sécrétants.

## 1.2. Les catécholamines

- **Synthèse et dégradation**

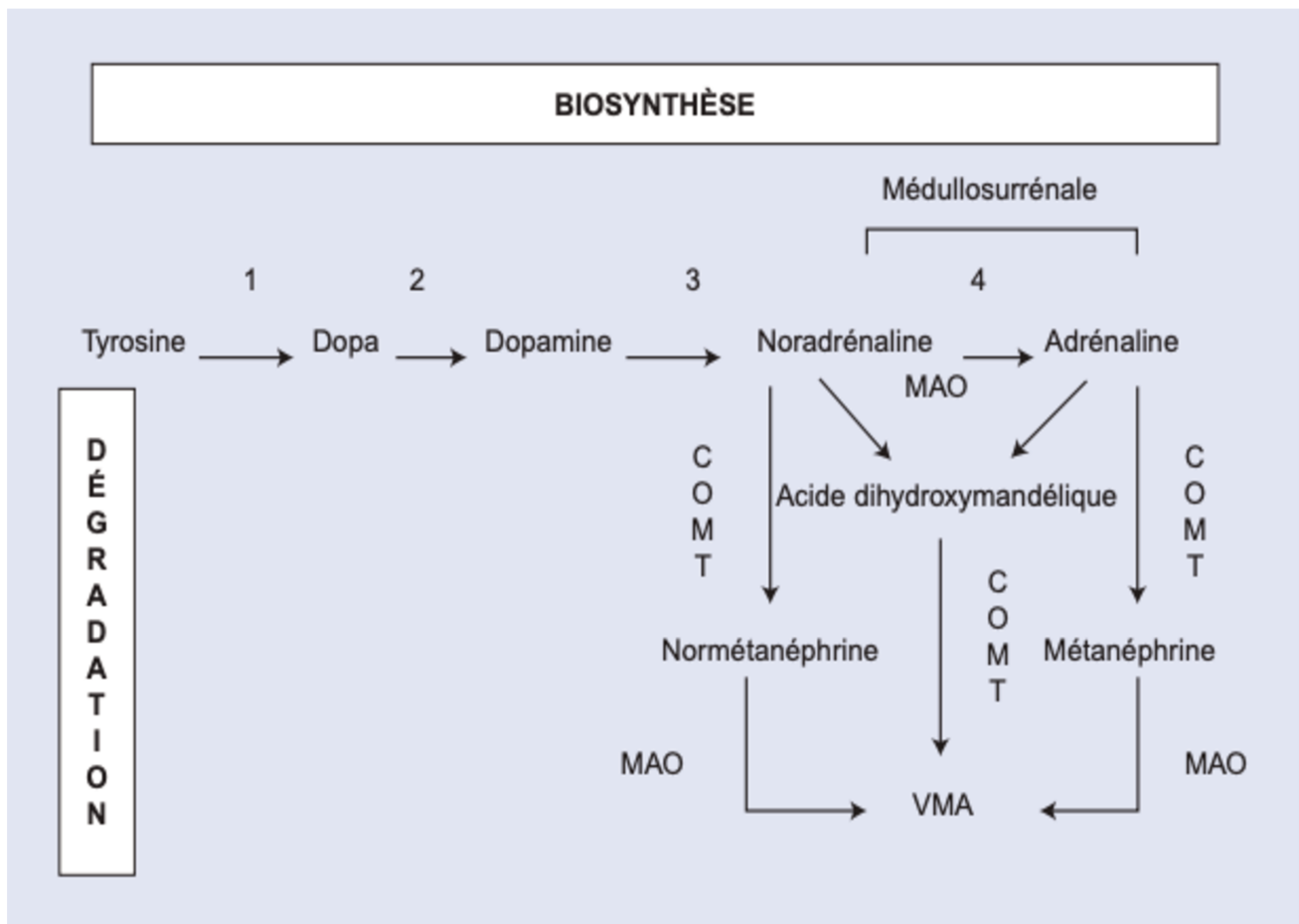
Les catécholamines sont produites par le système sympathicochromaffine (médullosurrénale et axones terminaux du système nerveux sympathique). Elles sont au nombre de trois : l'adrénaline, la noradrénaline, et la dopamine.

La noradrénaline est le principal neurotransmetteur du système nerveux sympathique. Environ 10% de sa sécrétion est réalisée par la médullo-surrénale.

L'adrénaline est uniquement sécrétée par la médullosurrénale ; seules les enzymes présentes au niveau de la médullosurrénale permettent la transformation de la noradrénaline en adrénaline.

Les catécholamines sont toutes issues de la transformation successive de la tyrosine. Leur synthèse est résumée dans le schéma 1.

Schéma 1 : Biosynthèse et dégradation des catécholamines



1. Tyrosine hydroxylase ; 2. DOPA décarboxylase ; 3. dopamine hydroxylase ; 4. phényléthanolamine N méthyltransférase ; COMT : catéchol-O-méthyltransférase ; MAO : monoamine-oxydase ; VMA : acide vanylmandélique.

*D'après Beltran, S & Borson-Chazot, F(1)*

La concentration plasmatique des catécholamines est variable et dépendante des stimuli de l'individu.

Leur demi-vie est de quelques secondes. Leur dégradation entraîne la production de leurs métabolites inactifs : la normétanéphrine, la métanéphrine et la 3-méthoxythyramine, regroupés sous le terme de dérivés méthoxylés (cf. schéma 1).

Les dérivés méthoxylés ont une demi-vie plasmatique de plusieurs heures.



- **Action des catécholamines**

Les catécholamines sont de puissantes hormones principalement cardio-et vaso-actives. Elles possèdent de nombreuses actions physiologiques résumées dans le tableau 1.

Les effets biologiques des catécholamines rendent compte des symptômes pouvant être observés en cas de PPGL.

Tableau 1. Principaux effets biologiques des catécholamines.

<b>Tissu</b>	<b>Récepteur</b>	<b>Action</b>
Cœur	Beta 1	Chronotrope +, Inotrope +
Vaisseaux	Alpha 1 Beta 2	Vasoconstriction Vasodilatation
Utérus	Beta 2 Alpha	Contraction Relaxation
Peau	Alpha	Sueurs
Bronchiole	Beta 2	Dilatation
Oeil	Alpha 1	Mydriase
Intestin	Beta	Diminution de motilité
Pancréas	Beta	Diminution de libération d'insuline, augmentation du glucagon
Foie	Beta 2	Glycogénolyse, néoglucogénèse
Rein	Beta 2	Augmentation de rénine
Adipocytes	Beta 3	Thermogénèse, lipolyse

Les catécholamines sont stockées dans le cytoplasme des cellules au sein de vésicules. En réponse à un stimulus, elles sont libérées par exocytose.

Elles se fixent ensuite sur les récepteurs adrénergiques présents sur les membranes plasmiques des tissus cibles. Ils sont de deux types,  $\alpha$  et  $\beta$  subdivisés en  $\alpha_1$  et 2, et  $\beta_1$ , 2 et 3.

Après avoir exercé leur action, les catécholamines peuvent être réabsorbées par la cellule excrétrice ou dégradées avant d'être éliminées dans les urines.

## 2. Épidémiologie

Les PPGL sont des tumeurs rares. L'incidence annuelle est évaluée entre 2 et 5 patients par million d'habitant par an, soit une prévalence de 1.5-4 pour 100 000 habitants.

La prévalence retrouvée dépend de la présentation clinique étudiée. Elle est faible dans la population générale (0,05%). Elle s'élève entre 0,2 et 0,6% des patients atteints d'HTA, et entre 3 à 7% des patients présentant un incidentalome surrénalien.(2)

Dans environ un tiers des cas, les PPGL s'intègrent dans des syndromes génétiques héréditaires (NEM2A, NEM2B, VHL, neurofibromatose de type 1, paragangliomes héréditaires...). Par ailleurs, des mutations somatiques sont retrouvées dans 40% des tumeurs. (3,4)

Les PPGL sont dans la majorité des cas des tumeurs bénignes. La prévalence des PPGL malins est variablement estimée entre 10 et 40% des cas.(5)

Jusque dans les années 80, près de 50% des PPGL étaient diagnostiqués après autopsie.(6) Malgré la bonne précision des outils diagnostics actuels, on estime la prévalence des PPGL non diagnostiqués à 0,05 à 0,1% des autopsies.(7,8)

L'absence de diagnostic au cours de la vie est attribuée au fait que la pathologie n'ait pas été envisagée en raison de sa rareté, et de la nature aspécifique des symptômes qu'elle engendre.

## 3. Prise en charge diagnostique

### 3.1. Manifestations cliniques

*« [...]one might be tempted to write that any pheochromocytoma can give any sign or symptom in any patient. » Ch. Proye and G.W. Geelhoed. (9)*

*« [...] on pourrait être tenté d'écrire que n'importe quel phéochromocytome peut donner lieu à n'importe quel signe, à n'importe quel symptôme, chez n'importe quel patient » Ch. Proye et G.W. Geelhoed.*

Les manifestations cliniques sont extrêmement variables d'un sujet à l'autre, et d'un moment à l'autre chez un même sujet. Les symptômes sont secondaires à la sécrétion des catécholamines. Ils varient en intensité, en durée et en fréquence.

On estime à 3 ans le délai moyen entre les premiers symptômes et le diagnostic en raison de cette présentation clinique polymorphe.(10)

En l'absence de diagnostic, les sujets sont exposés à des accidents hypertensifs sévères, accidents vasculaires cérébraux, œdème pulmonaire, accidents coronariens, cardiomyopathies (cardiopathie dilatée), morts subites. Ces décharges catécholaminergiques sont classiquement observées à l'occasion d'une compression de la tumeur, d'une anesthésie, ou d'un accouchement.(11)

- **Manifestations paroxystiques**

Il n'y a pas de symptôme isolé suffisamment spécifique permettant de diagnostiquer ou d'exclure un PPGL.

L'excès de production de catécholamines est responsable d'un syndrome associant le plus souvent une hypertension artérielle paroxystique, associée classiquement à des céphalées, des sueurs et des palpitations (triade de Ménard).

La présentation de cette triade chez un sujet hypertendu possède une sensibilité et une spécificité en faveur du diagnostic de PPGL évaluée respectivement à 91% et 94%.

La présentation de la triade de Ménard chez un sujet non-hypertendu possède une sensibilité diagnostique de 89%, pour une spécificité de 67%.(12)

L'absence de ces symptômes chez un patient hypertendu rend peu probable le diagnostic.

L'hypertension, quand elle est présente, est classiquement associée à une hypotension orthostatique faisant suite aux pics hypertensifs.

D'autres symptômes sont moins fréquents : nausées, perte de poids, douleurs abdominales et thoraciques, anxiété, pâleur, tremblements, flou visuel, thermophobie, hyperglycémie, vomissements, modifications ECG transitoires.

- **Manifestation chroniques**

Des symptômes peuvent être le reflet de l'augmentation chronique de la sécrétion des catécholamines. Il est rapporté une asthénie, une tendance à l'hyperglycémie pouvant aller jusqu'au diabète, une perte de poids en lien avec un hypercatabolisme, ou encore une thermophobie.

Les patients atteints de PPGL présentent une surmorbi-mortalité cardiovasculaire. Le nombre d'événements cardiovasculaires est significativement plus importants en cas de PPGL que chez les patients suivis pour hypertension artérielle essentielle.(13)(14)(15) Cette surmorbi-mortalité est expliquée par la toxicité directe des catécholamines sur les cardiomyocytes.

Plus rarement, la tumeur est palpable au niveau de l'abdomen ou du cou. Sa recherche clinique doit être particulièrement prudente (risque de déclenchement de poussées hypertensives).

- **Formes asymptomatiques**

Entre 10 et 15% des patients atteints de PPGL seraient totalement asymptomatiques.(16)

Un nombre croissant de PPGL sont diagnostiqués à l'occasion du bilan d'une tumeur surrénalienne découverte fortuitement, appelée « incidentalome surrénalien ».

Le nombre d'incidentalomes surrénaliens est en constante augmentation en raison de l'augmentation de la pratique d'échographies ou de scanners prescrits pour une symptomatologie digestive ou lombaire.

Le dosage des catécholamines et des dérivés méthoxylés fait partie du bilan hormonal demandé systématiquement au cours du bilan de ces incidentalomes surrénaliens.

Dans ce cas, le pronostic est excellent étant donné que la prise en charge thérapeutique est réalisée avant toute expression clinique.

- **Formes malignes**

Selon les études, les formes malignes de PPGL représenteraient 10 à 40% des cas.

En réalité, les formes malignes en cas de phéochromocytome sont moins fréquentes (environ 10% des cas) qu'en cas de paragangliome (40 à 60% des cas).(17)

L'étude histologique est difficile. Elle pourra présenter des éléments en faveur d'une forme agressive (envahissement vasculaire, rupture de capsule, index mitotique élevé, Ki-67 élevé), mais elle ne sera jamais suffisante pour conclure à une pathologie maligne.

Seule la découverte de métastases dans des sites où il n'existe pas de cellules chromaffines (foie, poumon, os, lymphes) permettra d'affirmer la malignité de la tumeur.

Des échelles de stratification du risque métastatique ont été créées telles que The Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score (PASS) (18) et The Grading of Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma (GAPP).(19) Néanmoins, elles restent des outils approximatifs.

Tous les paragangliomes, les phéochromocytomes de grande taille (>5-6 cm) ou avec mise en évidence d'embolies vasculaires ou de rupture capsulaire à l'analyse anatomopathologique, une sécrétion noradrénergique ou dopaminergique isolée, la présence d'un variant pathologique *SDHA/B/D*, une tumeur récurrente, un âge de diagnostic avant 20 ans, sont des facteurs de risque de malignité.(20)

Des métastases peuvent survenir jusqu'à 5 ans après le diagnostic initial. Le pronostic chez ces patients est sombre avec 40% de survie à 5 ans contre 90% en cas de forme bénigne.(21)(22)

- **Formes sécrétoires**

La majorité des PPGL secrètent préférentiellement de la noradrénaline.

En cas de sécrétion d'adrénaline prédominante, la symptomatologie associe préférentiellement une tachycardie à une HTA systolique suivie d'accès hypotensifs majeurs. Dans les rares cas de sécrétion prédominante de dopamine, l'HTA est le plus souvent absente. La symptomatologie est alors « fruste » ou « atypique », pouvant se résumer à une altération de l'état général, des sueurs, ou à la découverte fortuite de la masse. Cette forme de PPGL présente un taux de malignité plus élevé (66% à 90%).(23)

### 3.2. Bilan biologique

Les examens paracliniques à la recherche d'un PPGL seront réalisés en cas de présentation clinique évocatrice de PPGL, d'incidentalome surrénalien, ou d'une enquête familiale suite à la découverte de prédisposition génétique chez un apparenté.

La réalisation des dosages biologiques précèdera la recherche topographique des lésions.

- **Dosage des dérivés méthoxylés plasmatiques et urinaires.**

Le dosage direct des catécholamines plasmatiques est d'interprétation difficile en raison de leur sécrétion intermittente par la tumeur et de leur demi-vie très courte.

A l'inverse, les dérivés méthoxylés sont généralement produits en continu par la tumeur et leur demi-vie plus longue en fait de bons marqueurs de PPGL.

Il est possible de réaliser un dosage des dérivés méthoxylés plasmatiques ou urinaires. Le dosage urinaire est réalisé sur les urines de 24 heures. Il sera associé à un dosage de la créatininurie afin d'évaluer la qualité du recueil urinaire.

En raison des difficultés pratiques de réalisation du recueil urinaire, le dosage plasmatique des métanéphrines est souvent le premier examen réalisé. Par ailleurs, le dosage plasmatique apparaît aujourd'hui supérieur au dosage urinaire.(24)

La sensibilité du dosage plasmatique est évaluée entre 96-99% selon les études. C'est une donnée primordiale afin de limiter les risques de faux négatifs, et donc de limiter le risque de ne pas faire le diagnostic d'une pathologie potentiellement létale. La spécificité est évaluée entre 80 et 100%.(16)

Le dosage de 3-méthoxytyramine plasmatique est particulièrement intéressant en cas d'antécédent ou de suspicion de paragangliome, de pathologie métastatique ou de suspicion de mutations *SDHx*.(25)

Le dosage de chromogranine A, marqueur non spécifique de tumeur neuro-endocrine, peut aider au diagnostic, d'autant plus en cas de tumeur non-sécrétante. (26)

En raison de leur plus faible valeur diagnostique et de leur « dangerosité », le dosage de l'acide vanillylmandélique (dernier dérivé méthoxylé) et les tests dynamiques sont abandonnés.

- **Conditions de prélèvement**

Il existe une forte relation entre l'activation du système nerveux sympathique et la position de l'individu. En position assise, on constate une élévation physiologique des taux de catécholamines et des dérivés méthoxylés par rapport à la position de décubitus.

La noradrénaline est le marqueur le plus sensible à l'activation du système sympathique.

Les prélèvements sanguins sont communément réalisés en position assise. En cas de suspicion de PPGL, il existe alors un risque de « faux-positif ». Ainsi, en cas d'élévation des dérivés méthoxylés plasmatiques prélevés en position assise, il est recommandé de contrôler le dosage après une période de 30 min de décubitus.(2)

Les cliniciens doivent ainsi être vigilants vis-à-vis des normes utilisées par le laboratoire avec lequel ils travaillent. Ces normes doivent être adaptées aux conditions de prélèvement (assis ou décubitus) afin de fournir les meilleures sensibilités et spécificités possibles.

Enfin, les valeurs de normétanéphrine plasmatique varient avec l'âge. Il est recommandé d'ajuster les taux de normétanéphrine plasmatique en fonction de l'âge. Les taux de métanéphrine et 3-méthoxytyramine ne sont pas modifiés par l'âge.

De nombreuses drogues ou médicaments peuvent interférer avec le dosage. Les sympathomimétiques (amphétamine, cocaïne, caféine, nicotine), les antidépresseurs (ISRS, IMOA, tricycliques), certains antihypertenseurs ( $\alpha$ -bloquant,  $\beta$ -bloquant), ou la L-DOPA sont à risque d'entraîner des faux-positifs.

Dans la mesure du possible, les thérapeutiques à risque d'influencer les dosages seront arrêtés 48 heures à 8 jours avant les prélèvements.

Concernant les « faux-négatifs », ils peuvent être en lien avec une tumeur de petite taille (<1cm), une sécrétion prédominante de dopamine, une tumeur non-sécrétante (principalement les paragangliomes localisé à la base du crane ou du cou), ou en cas de certaines mutations *SDHx*.(27)

L'influence de l'alimentation apparait négligeable concernant la production des métanéphrines, mais elle pourrait augmenter le taux de 3-méthoxytyramine en cas de consommation importante de certains aliments (café, thé noir, nicotine, alcool, banane,

ananas, fromages, céréales, noix, amandes...).(28) Certains auteurs recommandent d'éviter leur consommation jusqu'à 3 jours avant les prélèvements.(20)

Un taux des dérivés méthoxylés plasmatiques supérieur à 2 fois la normale est fortement évocateur du diagnostic ; un taux supérieur à 4 fois la normale permet d'affirmer le diagnostic.

### 3.3. Examens d'imagerie

Les examens d'imagerie ne seront réalisés qu'après confirmation biologique du diagnostic de PPGL. Les objectifs sont de localiser la tumeur et de rechercher les localisations à distance.

La tomodensitométrie et l'IRM possèdent une sensibilité proche de 100%, et permettent donc la localisation des tumeurs intra-abdominales ou thoraciques dans la quasi-totalité des cas.(2)

Le bilan morphologique est complété par la réalisation d'imageries fonctionnelles. Traditionnellement, la scintigraphie à méta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG) complète le bilan. Elle permet une exploration « corps-entier » à la recherche de localisations multiples, ou de métastases. Elle révèle également les tumeurs de petites tailles pouvant échapper au scanner ou à l'IRM.

Néanmoins, en cas de pathologie métastatique, de variant pathologique *SDHB*, de localisations multiples ou de petits PPGL, ces trois examens apparaissent aujourd'hui moins performants que les derniers examens de médecine nucléaire disponibles.

La Tomographie par Émissions de Positrons (TEP) est utilisée de longue date dans le bilan des tumeurs neuroendocrines. Plus récemment, différents isotopes spécifiques de tumeurs neuroendocrines ont été développés (F-DOPA, DOTATOC-68GA).

La TEP au DOTATOC-(68GA) est à l'heure actuelle l'examen disposant de la meilleure sensibilité diagnostique (93%) en comparaison à la TEP F-DOPA (80%) et la TEP-FDG (74%).(29)



En dehors des cas considérés à faible risque métastatique (phéochromocytome <5cm avec sécrétion adrénaline isolée, diagnostiqué après 40 ans), une imagerie fonctionnelle « corps entier » est à réaliser chez tout patient en préopératoire. (2)

Rappelons rapidement que la biopsie de la masse, qui permettrait un diagnostic histologique de certitude, est contre-indiqué en cas de suspicion de phéochromocytome en raison du risque de décharges catécholaminergiques.

Une biopsie sera exceptionnellement réalisée en cas de masse non-sécrétante, chez un patient avec un antécédent de pathologie maligne extra-surrénalienne, chez qui la réalisation de cette biopsie modifierait la prise en charge thérapeutique. Dans les autres cas, la résection chirurgicale de la masse est préconisée.

### 3.4. Données génétiques

Il est recommandé de réaliser une analyse génétique chez tous les patients atteints de PPGL. La probabilité de retrouver une anomalie génétique a été évaluée à 12% chez les patients sans histoire familiale de PPGL et sans présentation clinique syndromique, atteints de phéochromocytome unilatéral et sans critère de malignité.(4)

Environ un tiers des cas de PPGL s'intègrent dans un syndrome génétique à transmission autosomique dominant tel que : la neurofibromatose de type 1 (NF1), la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2A, NEM2B), la maladie de Von Hippel-Lindau (VHL), les syndromes des PPGL héréditaires, ou un syndrome de Carney-Stratakis.

Outre cette association à des mutations germinales, des mutations somatiques peuvent être retrouvées dans près de 40% des cas.

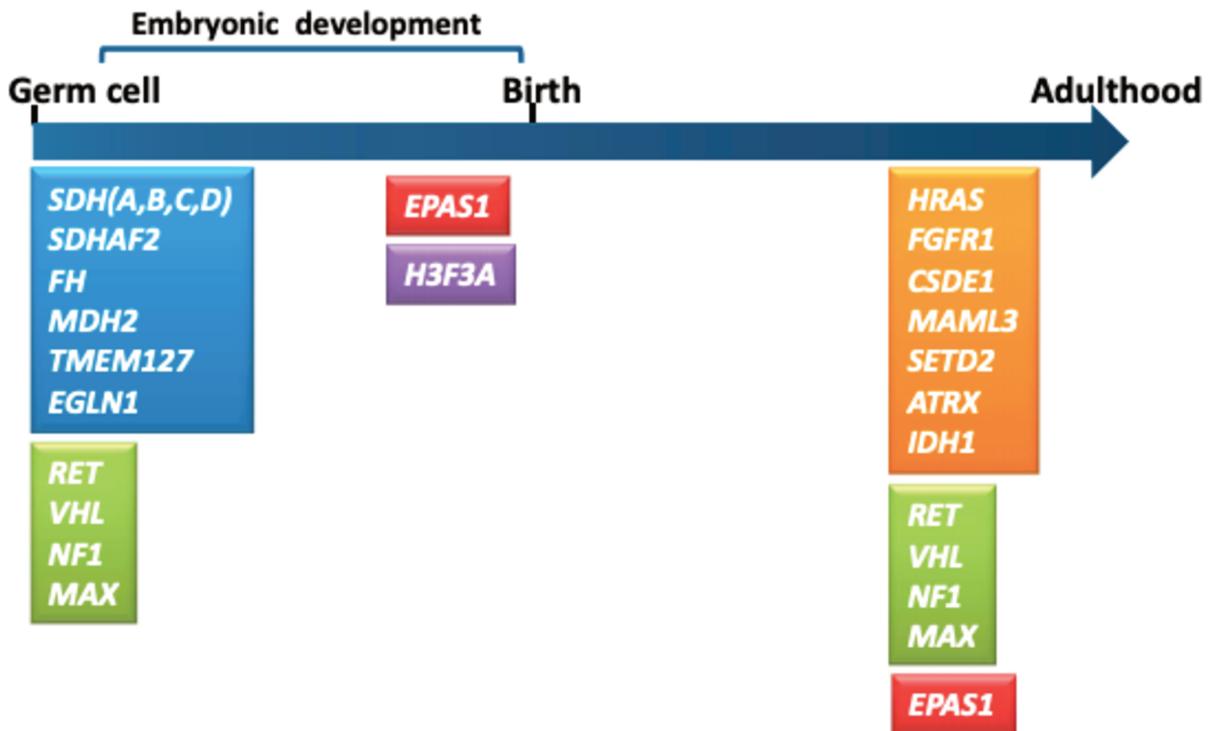
Ainsi, selon les études, plus de 50% des cas de PPGL seraient associées à une prédisposition génétique.(4)

De nos jours, 20 gènes de prédispositions ont été identifiés. Il s'agit de *RET*, *NF1*, *VHL*, *SDHA/B/C/D*, *SDH5/SDHAF2*, *FH*, *EGLN1/PHD2*, *TMEM127*, *KIF1B*, *IDH1*, *ATRX*, *MAX*, *HIF1 et 2*, *MDH2*, *EPAS1*, *MAML3*.(30) (31)

A noter qu'à l'exception de l'association possible de mutation d'*ATRX* et *SDHB*, toutes les mutations s'excluent mutuellement. Ainsi, il s'agit d'une pathologie où l'altération du génome est faible, mais où il apparaît exister de nombreux gènes de susceptibilité.

La majorité de ces gènes ont été identifiés au cours des deux dernières décennies.

Schéma 2 : Gènes en liens avec les PPGL.



*Bleu = mutations germinales uniquement ; Orange = mutations somatiques uniquement ;  
Vert = mutations germinales OU somatiques ; Violet = mutations en mosaïques uniquement ;  
Rouge = mutations somatiques ou en mosaïques*

*D'après Dahia et al(32)*

En fonction de l'anomalie génétique retrouvée, on classe les PPGL en trois grands groupes, ou « clusters ».

- **Les « clusters » génétiques**

Le premier cluster regroupe les gènes dont les variants pathologiques sont à l'origine d'un dysfonctionnement du cycle de Krebs, responsable d'une pseudo-hypoxie cellulaire. Il s'agit principalement des gènes *SDHx*, *FH*, *MDH2* et *VHL/EPAS1*.

L'altération du cycle de Krebs et de la phosphorylation oxydative entraînent une glycolyse cellulaire accrue. Il en résulte une accumulation d'oncométabolites (succinate, fumarate ou

2-hydroxyglutarate) favorisant l'hyperméthylation de l'ADN et l'inactivation de différents gènes suppresseurs de tumeur.(33)

Presque toutes les tumeurs appartenant à ce cluster présentent un phénotype biochimique noradrénergique et produisent de la noradrénaline ( $\pm$  de la dopamine), mais pas d'adrénaline.

Le second cluster regroupe les gènes liés à la voie de signalisation des tyrosines-kinases. Il s'agit du proto-oncogène *RET*, du gène suppresseur de tumeur *NF1*, du gène *HRAS*, du gène codant pour la protéine transmembranaire 127 (*TMEM127*) et du gène *Myc-associated facteur X (MAX)*.

Ces mutations conduisent à l'activation de voies de signalisations spécifiques (phosphatidylinositol-3-kinase / AKT et RAS / RAF / ERK) et favorisent la prolifération cellulaire, l'angiogenèse et le développement tumoral. La plupart des mutations du cluster 2 conduisent à un phénotype biochimique adrénérgique avec production d'adrénaline prédominante ( $\pm$  noradrénaline).(34)

Le dernier cluster regroupe les gènes liés à la voie de signalisation « Wnt et Hedgehog ». Il s'agit des gènes *CSDE1* et *MALM3*. Leurs mutations entraînent une suractivation de la voie de signalisation favorisant le développement tumoral et l'angiogenèse. Ces tumeurs expriment de façon importante la chromogranine A. Elles présentent un Ki-67 élevé, et possèdent un comportement agressif responsable d'une propagation métastatique précoce.(3) (32)

Ainsi, le profil biochimique peut être utilisé pour orienter l'étude génétique et améliorer son ratio « coût-efficacité ». Une élévation de la métanéphrine orientera vers une mutation *RET* ou *NF1*, alors qu'une élévation de la normétanéphrine orientera vers une mutation *VHL* ou *SDHx*. Une élévation de la 3-méthoxytyramine isolée orientera vers une mutation *SDHB/D*.

Les patients ayant une mutation *NF1* ou *RET* peuvent ainsi être distingués des patients mutés *VHL* et *SDHB/D* dans 100% des cas en analysant de façon combinée les taux de normétanéphrine, métanéphrine et 3-méthoxytyramine.(35)

En fonction de la mutation responsable de la pathologie, les PPGL peuvent donc se présenter sous une forme biochimique spécifique, mais ils peuvent également présenter une sensibilité et spécificité différentes aux examens d'imageries fonctionnelles.(36)

La mise en évidence d'une anomalie génétique appartenant à un type donné de cluster peut orienter la prise en charge diagnostique, thérapeutique et le suivi.

- **Syndromes génétiques à transmission autosomique dominante associés aux PPGL (30 à 40 % des cas).**

#### Neurofibromatose de type 1 ou maladie de Recklinghausen :

Il s'agit d'une maladie neuro-cutanée. On constate cliniquement des taches café au lait, des nodules de Lish, des lentigos sur les aisselles ou sur la région inguinale et de multiples neurofibromes. Elle est due à une mutation du gène *NF1*.

#### Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2A et 2B :

La NEM2A est la plus fréquente (70-80%). Elle associe un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) et une hyperparathyroïdie (HPT) à la présence de phéochromocytomes (50% des cas). On observe le plus souvent des phéochromocytomes bénins mais bilatéraux.

La NEM2B se caractérise par la présence d'un CMT, l'absence d'hyperparathyroïdie et l'association à des phéochromocytomes. Elle associe également des neuromes de la langue et des lèvres, une ganglioneuromatose du tractus digestif et une morphologie marfanoïde.

La pathologie est due à une mutation du proto-oncogène *RET* situé dans la région centromérique du chromosome 10.

Ainsi, un phéochromocytome devra avoir été exclu chez tout patient devant bénéficier d'une intervention pour cancer médullaire de la thyroïde. De même, chez tout patient atteint de phéochromocytome, les dosages de la calcémie et de la calcitonine sont systématiques.

#### Von Hippel Lindau :

Il s'agit d'un syndrome familial de prédisposition aux cancers. Il est rapporté des hémangioblastomes rétiens, cérébelleux, de la moelle épinière, des tumeurs rénales (carcinomes à cellules claires), des tumeurs endocrines pancréatiques et des phéochromocytomes. En cas de suspicion de VHL, la prescription d'une IRM cérébrale avant le traitement chirurgical d'un PPGL devra être réalisée à la recherche d'un hémangioblastome cérébelleux pouvant saigner lors de l'intervention.

### Les PPGL héréditaires :

Il s'agit d'un syndrome génétique où les PPGL ont tendance à se présenter à un âge plus précoce, à être multifocaux et récurrents. On observe classiquement plusieurs tumeurs synchrones. La prévalence est estimée à 1-9/ 1 000 000.

### Carney-Stratakis :

Ce syndrome décrit récemment, est particulièrement rare (<1/ 100 000). Il associe la survenue de paragangliomes à des tumeurs stromales gastrointestinales (GIST). Il est dû à des mutations germinales des gènes *SDHB-C-D*.

## **4. Prise en charge thérapeutique**

Il n'existe pas d'étude prospective randomisée concernant la prise en charge des PPGL. Les recommandations sont basées sur des études rétrospectives, des avis d'experts ou des conférences de consensus.

Le traitement curatif d'un PPGL sera toujours chirurgical. Une préparation médicale de 7 à 14 jours avant l'intervention est recommandée afin de limiter le risque d'événements cardio-vasculaires en per- et post-opératoire.

### **4.1. Prise en charge médicale**

Le traitement médicamenteux devra être débuté dès la confirmation diagnostique de PPGL. Les principales classes thérapeutiques utilisées sont les  $\alpha$ -bloquants en raison de leur action sympatholytique, et les inhibiteurs calciques. Le recours à l'une ou l'autre classe thérapeutique est affaire d'école et dépendra de l'expérience et des habitudes de prescription de l'équipe prenant en charge le patient.

Le contrôle tensionnel est le point prépondérant de la prise en charge médicale. L'objectif tensionnel recommandé est inférieur à 130/80 mmHg, avec une TAs supérieure à 90mmHg.(5)

Classiquement, les  $\alpha$ -bloquants sont utilisés en première intention. Une tendance à la tachycardie et à l'hypotension orthostatique est néanmoins rapportée après leur introduction.(20) Différentes molécules sont utilisées en fonction de leur action spécifique,

ou non, d'un type récepteur  $\alpha$ -adrénergique, et de leur demi-vie (phénoxybenzamine, prazosine, doxazosine).

Après 48h de traitement par  $\alpha$ -bloquant, l'instauration d'un traitement par  $\beta$ -bloquant est possible afin de contrôler la fréquence cardiaque et d'optimiser le contrôle tensionnel. Un traitement par  $\beta$ -bloquant ne sera jamais instauré en première intention. L'absence de blocage préalable des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques étant à haut risque de crises hypertensives.

L'utilisation d'inhibiteurs calciques pourra également être proposée en première intention ou en cas d'épisodes d'hypotension artérielle sous  $\alpha$ -bloquant. Leur action de vasodilatation est secondaire à la diminution de l'influx de calcium transmembranaire dans les cellules musculaires lisses vasculaires. Ils n'ont pas d'action directe sur la sécrétion des catécholamines. Leur association aux  $\alpha$ -bloquants est possible et peut être nécessaire afin d'obtenir un contrôle tensionnel optimal.

Un apport sodé oral et parentéral préopératoire est essentiel dans les 48h qui précèdent la chirurgie afin de limiter les hypotensions à la chute de pièce opératoire ou en post-opératoire.

#### **4.2. Prise en charge chirurgicale**

L'exérèse chirurgicale de la tumeur représentera toujours le traitement curatif.

Malgré les progrès récents en anesthésie, l'exérèse de PPGL reste une chirurgie à risque. Elle nécessite une collaboration étroite entre le chirurgien et l'anesthésiste. Le taux de mortalité per opératoire est aujourd'hui évalué à 1%. Les fluctuations hémodynamiques per- et post opératoires sont les principales complications observées.(15)

Les études rétrospectives accordent à la laparoscopie une diminution du temps d'hospitalisation, des complications hémorragiques, des douleurs et de la mortalité per- et post opératoire, en comparaison à la chirurgie ouverte.(37)

La chirurgie par laparoscopie ne supprime pas les risques anesthésiques mais reste un geste moins lourd que la chirurgie ouverte. La laparoscopie est recommandée dans la majorité des phéochromocytomes.

Les deux approches les plus fréquentes sont l'abord latéral (transpéritonéal) et l'abord postérieur (retropéritonéal). La première offre plus d'espace pour disséquer la tumeur. La seconde sera préférée en cas d'antécédent de chirurgie abdominale, ou en cas de résection bilatérale.

En cas de phéochromocytome >6cm ou de tumeur invasive, une laparotomie est recommandée.

La laparotomie sera la voie d'abord privilégiée pour la prise en charge des paragangliomes en raison de leur accessibilité souvent plus difficile. La laparoscopie sera envisagée en cas de paragangliome de petite taille, dont la localisation est favorable à cette voie d'abord.

La chirurgie peut être marquée par la survenue d'épisodes hypertensifs contemporains de la manipulation de la tumeur, d'hypotensions à la chute de pièce, et d'hypoglycémies post-opératoires.(38)

Les modalités de surveillance post-opératoire consistent en un monitoring de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque et de la glycémie.

## 5. Suivi

Tout cas de PPGL est potentiellement malin. Tout patient s'étant vu diagnostiquer un PPGL présente un risque de rechute, même après une résection chirurgicale complète. Ce risque est particulièrement important chez les patients atteints de paragangliomes (40-60%).

Un suivi annuel est recommandé chez tous les patients atteints de phéochromocytomes pour une durée minimale de 10 ans. Chez les patients à haut risque métastatique un suivi à vie est recommandé.(5)

Les patients à haut risque de métastases sont les cas de : paragangliomes plutôt que de phéochromocytomes, tumeur initiale >5-6cm, embolies vasculaires ou rupture capsulaire en anatomopathologie, sécrétion prédominante de noradrénaline ou dopamine, âge <20 ans au diagnostic, mutation *SDHA/B/D*.(20)

La surveillance consiste en un examen clinique, un dosage plasmatique et/ou urinaire des dérivés méthoxylés annuel et un examen d'imagerie.

La première réévaluation biologique pourra être organisée 3 à 6 semaines après la chirurgie d'exérèse. Un contrôle de l'imagerie à 3-4 mois est recommandé, avec une préférence pour un examen de médecine nucléaire corps-entier, particulièrement en cas de paragangliomes.

La stratégie de surveillance à long terme reste débattue. Notamment en ce qui concerne la réalisation d'examens d'imagerie et leur fréquence. L'hétérogénéité de l'évolution des patients atteints de PPGL ne permet pas de proposer une stratégie de surveillance commune. Pour un patient donné, la stratégie de surveillance au long cours pourra être adaptée en fonction de la présentation (phéochromocytome ou paragangliome, anomalie génétique ou non...).

En cas de pathologie initialement métastatique, les dosages biologiques sont préconisés tous les 6 mois, et les examens d'imagerie annuel.

,

## **II. ...Lors de la grossesse**

La prise en charge optimale en cas de diagnostic de PPGL au cours d'une grossesse n'est pas établie. En raison de la faible prévalence de cette situation, la réalisation d'études prospectives randomisées n'est pas envisageable.

Les principes de la prise en charge sont basés sur des études rétrospectives, des études de cas, et des avis d'experts.

### **1. Une situation exceptionnelle ...**

L'incidence est estimée entre 0,002% et 0,007% des grossesses (1/15 000 à 1/50 000 grossesses).(39) (40) (41) Néanmoins, cette situation engage le pronostic vital maternel et foetal.

Les études réalisées dans les années 70-80 rapportent un taux de mortalité maternel et foetal proche de 50% si le diagnostic n'était pas fait avant l'accouchement, contre respectivement 5% et 15% en cas de diagnostic précoce au cours de la grossesse.(42)(43)



### **... qu'il faut savoir évoquer**

De nos jours, la mortalité maternelle comme fœtale concerne près d'un tiers des cas si le diagnostic est fait lors de l'accouchement ou en post-partum.(44) En revanche, la grande majorité des patientes (98-100%), ayant bénéficié d'un diagnostic posé avant l'accouchement survivent, pour une mortalité fœtale évaluée à 12%.(45)

La diminution de la mortalité observée au cours des dernières années, apparait en lien avec l'amélioration des techniques d'anesthésie et de chirurgie, mais également avec une meilleure connaissance de la pathologie amenant à évoquer plus fréquemment le diagnostic. Néanmoins, on estime encore que le diagnostic de PPGL en cours de grossesse n'est pas fait dans environ 30% des cas.

Les principales raisons du retard ou de l'absence de diagnostic sont la non-spécificité des symptômes et l'idée, encore prédominante, qu'une hypertension artérielle au cours de la grossesse est obligatoirement une hypertension artérielle gravidique ou une pré-éclampsie. C'est bien évidemment la prévalence bien plus importante de ces deux pathologies au cours de la grossesse qui explique souvent l'absence de suspicion de PPGL et de réalisation de bilan étiologique complet.

Cependant, en raison des conséquences potentiellement dramatiques de cette situation, une suspicion clinique, même faible, doit entraîner la réalisation d'un bilan étiologique à la recherche de PPGL.

## **2. Diagnostics différentiels**

La présentation clinique ne diffère pas de la présentation de la pathologie chez les patients en dehors de la grossesse. En revanche, les symptômes de PPGL peuvent être plus fréquents et plus intenses en raison de l'augmentation de la pression intra-abdominale secondaire à la croissance utérine et fœtale, des mouvements fœtaux, des contractions utérines, de la palpation abdominale, du travail ou de l'accouchement.(11)

Le principal signe sera la survenue d'une HTA, classiquement paroxystique. Elle peut être associée à la survenue paroxystique de céphalées, palpitations, sueurs, ou malaises hypotensifs.

- **L'hypertension artérielle au cours de la grossesse.**

La prévalence de l'hypertension pendant la grossesse est élevée (environ 10%) et elle est probablement plus élevée encore dans les services d'obstétrique en raison de la sélection de patientes à risques.(10)

Les deux diagnostics les plus fréquents sont l'hypertension gestationnelle et la pré-éclampsie. Néanmoins, différents éléments peuvent permettre de différencier l'hypertension liée à un PPGL d'une hypertension artérielle en lien avec la grossesse.

L'HTA gestationnelle se développe classiquement après 20 SA. Les patientes ne présentent pas d'autres symptômes.

La pré-éclampsie est une pathologie qui se développe au cours du troisième trimestre de grossesse. L'HTA est alors associée à différents symptômes comme la présence d'œdème des membres inférieurs ou une protéinurie. (46)

L'hypertension artérielle en lien avec un PPGL peut se présenter tout au long de la grossesse. Ainsi, une HTA avant 20 SA, ou son association à des céphalées, des palpitations et des sueurs sont des éléments suspects de PPGL devant entraîner un bilan paraclinique adapté.

Une tension artérielle labile, ou persistante malgré l'introduction d'un traitement antihypertenseur devra également mener à la recherche de PPGL.

En cas d'HTA au cours de la grossesse, l'interrogatoire devrait rechercher un antécédent personnel de PPGL ou une histoire familiale de pathologie génétique associée à la survenue de PPGL (NEM, VHL, NF1 etc). L'examen clinique sera l'occasion de rechercher une présentation syndromique (tache café-au-lait, neurofibrome etc).

Une fois le diagnostic évoqué la réalisation précoce d'un bilan paraclinique adapté est nécessaire.

La stratégie diagnostique reste la même que chez les patientes non enceintes.

Les dosages des dérivés méthoxylés plasmatiques ± urinaires seront réalisés dès l'évocation du diagnostic de PPGL.

Le bilan morphologique sera réalisé en cas d'élévation pathologique des dérivés méthoxylés. Au cours de la grossesse, les seuls examens disponibles seront l'échographie et l'IRM.

Les examens d'imagerie fonctionnelle ne sont pas recommandés au cours de la grossesse en raison de leur caractère ionisant et du risque de passage transplacentaire des composés radioactifs utilisés.

### **3. Prise en charge thérapeutique**

La prise en charge de ces patientes nécessite une coordination entre gynécologue-obstétriciens, endocrinologues, chirurgiens endocriniens et anesthésistes-réanimateurs.

L'expérience accumulée au cours de la prise en charge de ces patientes peut permettre d'en adapter les différents axes que sont : le traitement médical, la prise en charge anesthésique, obstétricale et chirurgicale.

## **OBJECTIF**

Le diagnostic de phéochromocytome-paragangliome lors d'une grossesse est une situation exceptionnelle, mettant en jeu le pronostic vital maternel et fœtal.

Il n'existe pas de consensus concernant la prise en charge de ces patientes. Les recommandations se basent sur des avis d'experts ou l'analyse rétrospective de séries de cas.

A partir de l'analyse rétrospective des cas de phéochromocytomes et paragangliomes diagnostiqués au cours d'une grossesse au CHRU de Lille entre 2012 et 2020, et à la lumière des connaissances actuelles, notre objectif est de proposer des modalités de prise en charge permettant de diagnostiquer et traiter au plus tôt ces tumeurs, afin de limiter la morbi-mortalité materno-fœtale de cette situation.

## **PATIENTS ET METHODE**

Nous avons étudié tous les cas de phéochromocytomes et paragangliomes diagnostiqués au cours d'une grossesse au Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille entre 2012 et 2020.

Quatre cas de patientes ont été retrouvés. Les histoires cliniques ont été résumées, et les caractéristiques cliniques (âge, terme de la grossesse au diagnostic, présentation clinique), la prise en charge diagnostique (résultat biologique, examen morphologique, analyse génétique, étude anatomopathologie), la prise en charge thérapeutique, et le suivi jusqu'en juin 2020 ont été présentés.

Les dossiers ont fait l'objet de présentations en Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) des Tumeurs Endocrines, et de RCP exceptionnelles réunissant endocrinologues, chirurgiens, gynécologues-obstétriciens et anesthésistes-réanimateurs.

Histoire clinique N°1. Année de prise en charge : 2012

- Age à la découverte : 32 ans
- Primipare
- Terme à la découverte : 5 SA
- Antécédents personnels : HTA depuis l'âge de 20 ans ; absence de bilan étiologique réalisé, asthme dans l'enfance,
- Antécédents familiaux : HTA chez le père, un oncle, une tante, et une cousine du côté paternel
- Sécrétion principale : Noradrénaline, Dopamine
- Après résection : HTA persistante

- **Contexte**

Patiente de 32 ans ayant pour antécédent une HTA diagnostiquée à l'âge de 20 ans, traitée par amlodipine/valsartan-EXFORGE. Le diagnostic d'HTA essentielle a été retenu en raison de l'hérédité hypertensive du côté paternel.

Compte tenu d'un désir de grossesse, le traitement a été modifié à plusieurs reprises avant de trouver un équilibre sous nicardipine-LOXEN (50 mg/j) et rilménidine-HYPERIUM (1 mg/jour).

A 4 SA, la patiente présente une poussée tensionnelle à 175/110mmHg. La patiente est hospitalisée en néphrologie au centre hospitalier de Boulogne, puis en endocrinologie au CHRU de Lille afin de compléter le bilan.

- **Clinique**

Biométrie : Poids 63,8 kg ; Taille 155 cm ; IMC 26,5 kg/m<sup>2</sup>.

TA 138/94 mmHg, FC 74 bpm. Absence de plainte fonctionnelle, notamment absence de céphalée, sueurs ou palpitation.

Absence de signe clinique d'insuffisance cardiaque. Absence de lésion cutanée.

- **Biologie**

La protéinurie est négative. Le bilan standard avec le bilan rénal, hépatique, phosphocalcique et métabolique est sans anomalie.

Les prélèvements plasmatiques et urinaires des catécholamines et dérivés méthoxylés sont rapidement réalisés.

Catécholamines et dérivés méthoxylés :

	NorA (N <0,6)	AD (N <0,1)	Dopa (N <0,06)	NMTN (N <0,18)	MTN (N <0,10)	3-MTT (N <0,1)
Plasma (ug/L)	<b>1,04</b>	⊥	⊥	<b>0,54</b>	⊥	⊥

	NorA (N <75)	AD (N <50)	Dopa (N <400)	NMTN (N <700)	MTN (N<300)	3MTT (N <280)
Urines (ug/24h)	<b>165</b>	⊥	<b>1035</b>	<b>936</b>	⊥	<b>729</b>

*NorA = Noradrénaline ; AD = adrénaline ; Dopa = Dopamine*

*3MTT = 3-Méthoxytyramine ; NMTN = Normétanéphrine ; MTN = Métanéphrine*

Autres :

- Chromogranine A (CGA) : **207mg/L** (N<120).
- Calcitonine : <3 pg/mL.

• **Imagerie**

L'échographie abdominale est sans anomalie.

L'IRM abdominale ne met pas en évidence de formation nodulaire surrénalienne mais retrouve une formation nodulaire ovalaire de 25mm de diamètre, située en avant et au-dessus de la bifurcation aortique, isoT1, hyperintense T2. Il n'y a pas d'autre formation décelable le long de l'axe lombo-aortique.

Le diagnostic de paragangliome de l'organe de Zuckerkandl est évoqué.

Le bilan du retentissement avec : échocardiographie, échographie obstétricale, et fond d'œil, est sans anomalie.

- **Prise en charge au cours de la grossesse.**

Elle s'organise après réalisation de RCP réunissant endocrinologues, chirurgiens endocriniens, gynécologues-obstétriciens et anesthésistes-réanimateurs.

Face à la bonne tolérance clinique et le refus d'une prise en charge chirurgicale en cours de la grossesse par la patiente, il est décidé d'une surveillance clinico-biologique.

Au terme de la RCP il est décidé :

Sur le plan cardiaque :

- Arrêt du rilménide-HYPERIUM,
- Introduction d'un traitement par  $\alpha$ -méthyl dopa-ALDOMET (500 mg 3cp/jour) et nicardipine-LOXEN (50 mg, 2cp/J).
- Ajout d'un traitement par prazosine-ALPRESS en cas d'HTA non-contrôlée
- Hospitalisation définitive en cas d'HTA non-contrôlée, retard de croissance intra-utérin, anomalie au doppler utérin, ou protéinurie.
- ECMO prévue en cas de décompensation cardiaque per-opératoire, avec équipe de réanimation prévenue, et place réservée en réanimation.

Sur le plan obstétrical :

- Réalisation de cure de CELESTENE sous surveillance hospitalière.
- Suivi bi-mensuel au CHRU de Lille jusqu'à 32 SA, puis hebdomadaire.
- Accouchement par césarienne programmée à 37 SA, avec présence de l'équipe de chirurgie endocrinienne pour intervention en urgence si décompensation hypertensive per-opératoire.
- Appel du chirurgien endocrinien pour présence obligatoire en cas de césarienne en urgence ou semi-urgence,
- Contre-Indication à la compression utérine, en raison du risque de décharge catécholaminergique.

Sur le plan anesthésique :

- Contre-Indication à l'utilisation de bétabloquant, sympathomimétique, dropéridol-DROLEPTAN, métoclopramide-PRIMPERAN, clonidine-CATAPRESSAN, IMAO, tricycliques.



Sur le plan chirurgical :

- Prise en charge du paragangliome à 3 mois de l'accouchement.

- **Prise en charge obstétricale**

La cure de Célestène est réalisée lors d'une brève hospitalisation à 29 SA + 3 jours. Absence de déséquilibre tensionnel observé.

La césarienne est réalisée à 35 SA + 2 jours sous rachianesthésie, en présence d'un chirurgien endocrinien.

La patiente est restée stable hémodynamiquement au cours du geste.

A son terme est réalisé l'extraction d'un enfant de sexe féminin, de 2320 g. Apgar 10 à 1 min et 3 min.

La patiente a été hospitalisée 8 jours en gynécologie avant d'être transférée en chambre mère-enfant en néonatalogie. Les suites ont été simples.

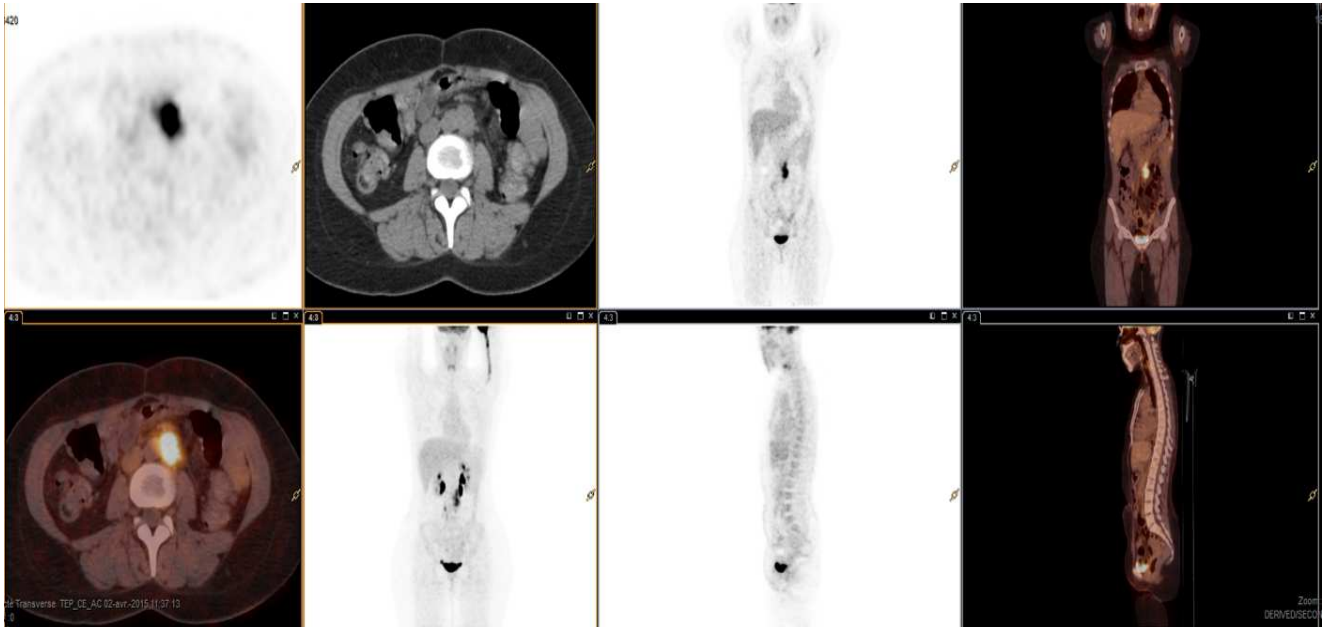
- **Chirurgie d'exérèse du paragangliome**

La prise en charge chirurgicale de la tumeur est réalisée après réévaluation biologique et morphologique.

Sur le plan biologique, la normétanéphrine plasmatique est stable à 1,5 fois la normale et la dopamine urinaire stable à 1,5 fois la normale sans autre anomalie.

Sur le plan morphologique :

A la TEP-FDG corps entier : hyper-métabolisme significatif en regard de la lésion abdominale latéro-aortique gauche, sans autre anomalie visualisée.



A la scintigraphie MIBG : confirmation d'une tumeur latéro-aortique gauche, ayant une affinité forte pour la MIBG, sans autre localisation.

Au scanner thoraco-abdomino-pelvien : masse hypervasculaire latéro-aortique gauche de 30 mm de diamètre, entourant la face latérale de l'aorte sur environ 180°, entre le bord inférieur de la veine rénale gauche, et la partie proximale de l'artère iliaque commune gauche sur 55mm de hauteur.

La chirurgie d'exérèse est réalisée à 9 mois du post-partum.

L'acte a consisté en une exérèse du paragangliome par laparotomie médiane sous anesthésie générale (compte-rendu opératoire, annexe 1). Une sympathectomie gauche complémentaire est réalisée en raison de plusieurs renforcements ganglionnaires centimétriques indurés et grisâtres.

La dissection a été particulièrement difficile en raison de l'absence de plan de clivage net entre la tumeur et l'aorte. Une collaboration entre chirurgien endocrinien et chirurgien vasculaire a été nécessaire.

En post-opératoire immédiat, la tension artérielle est temporairement normalisée. A J2, il est décidé de reprendre un traitement anti-hypertenseur par nicardipine-LOXEN (50 mg 2cp/jour) et  $\alpha$ -méthyl dopa-ALDOMET (250 mg 2cp/j).

A un mois en post-opératoire on constate une amélioration des chiffres tensionnels.

Sur le plan biologique, les dosages des catécholamines plasmatiques comme urinaires sont dans les normes.

La posologie de la nicardipine est diminuée (20 mg 2cp/jour).

Le dossier est rediscuté en RCP des tumeurs neuro-endocrines. Il est décidé d'un suivi trimestriel avec dosage hormonaux et contrôle morphologique complet par TDM, TEP-FDG, et/ou scintigraphie MIBG et/ou IRM abdominale.

- **Anatomopathologie**

L'analyse confirme le diagnostic de paragangliome qui est mesuré à 37mm de grand axe. Il existe un envahissement veineux et un envahissement ganglionnaire sur un des 5 ganglions prélevés au contact (1N+ / 5N). La tumeur arrive au contact des limites chirurgicales, ne permettant pas de confirmer l'exérèse complète.

L'étude immunohistochimique conclut à la persistance d'expression immunohistochimique de SDHA et SDHB. Le Ki-67 est à 6% (compte-rendu anatomopathologique en annexe 2).

- **Génétique**

L'analyse génétique initiale est réalisée précocement ; avant la confirmation anatomopathologique. Elle porte sur l'étude des gènes *SDH* et *VHL*, et est négative.

Un complément d'analyse des gènes *SDH* par la technique MLPA ne retrouve pas d'anomalie.

L'étude génétique est poursuivie après réception de l'étude anatomopathologique. L'étude des gènes *TMEM127*, *MAX*, *SDHAF2* est également négative.

Une étude extensive par séquençage de nouvelle génération est réalisée en 2014.

L'étude des gènes *PHD2*, *SDHA*, *RET* et *KIF1β* est sans anomalie en dehors d'un variant de *KIF1β* classée comme polymorphisme en raison de la fréquence élevée dans la population générale. L'étude conclut à une forme sporadique.

- **Suivi**

Il s'organise autour d'une réévaluation clinique, biologique et morphologique trimestriel.

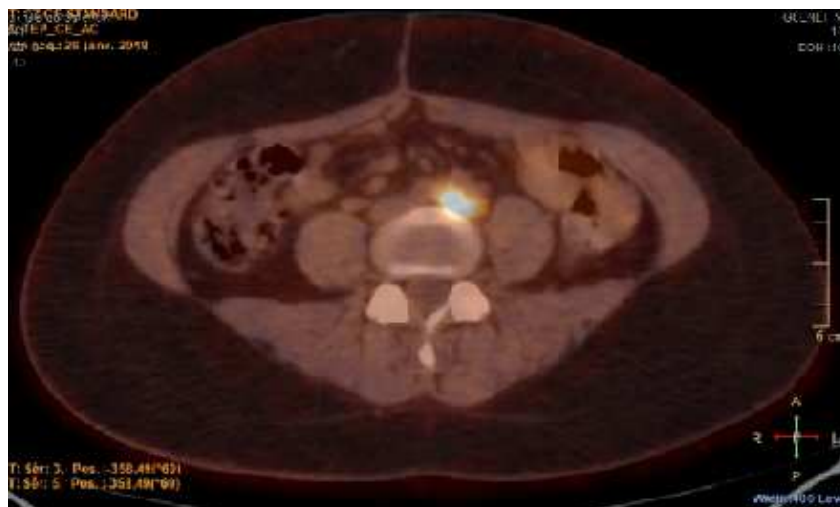
A 4 mois en post-opératoire, la situation clinique est stable sous nicardipine-LOXEN (20 mg 2cp/jour) et  $\alpha$ -métyldopa-ALDOMET (250 mg 2cp/j).

Les catécholamines et dérivés méthoxylés sont dans les normes.

En revanche, le scanner abdominopelvien met en évidence une formation de 8mm à la face postéro-médiale de l'artère iliaque primitive gauche, légèrement sous-jacente à la lésion opérée.

La lésion fixe sur le TEP-FDG, et ne fixe pas à la scinti-MIBG.

Coupe transversale en TEP FDG :



Après relecture attentive des examens, l'image était présente sur le scanner abdominopelvien réalisé 4 mois plus tôt en pré-opératoire.

Après nouvelle RCP des tumeurs neuroendocrines, le bilan morphologique est complété par une TEP F-DOPA objectivant une fixation significative en regard de la lésion rétro-iliaque gauche, similaire à celle observée à la TEP-FDG. La scintigraphie à l'octréoscan est négative.

Au terme de ces examens, face à une patiente asymptomatique, la mise en évidence d'une lésion unique et de petite taille, et après réévaluation par les chirurgiens endocriniens et vasculaires de la balance bénéfice-risque, il n'est pas décidé de ré-intervention immédiate.

La surveillance trimestrielle est poursuivie.

Le dossier est alors discuté en RCP des tumeurs neuroendocrines après chaque réévaluation morphologique, consistant en une alternance scanner/IRM abdomino-pelviens.

Le scanner abdomino-pelvien à 6 mois de l'exérèse, puis l'IRM à 9 mois, concluent à une stabilité en taille de la lésion sans autre anomalie visualisée.

La patiente reste asymptomatique avec un contrôle tensionnel satisfaisant. Les dosages de catécholamines et métanéphrines restent dans les normes. La surveillance est espacée à 6 mois, puis devient annuelle en raison de la stabilité de la situation.

- **Seconde grossesse**

A deux ans et demi de l'exérèse chirurgicale, un nouveau souhait de grossesse est évoqué par la patiente.

La patiente reste normo-tendue sous l'association nicardipine-LOXEN et  $\alpha$ -méthyldopa-ALDOMET, sans plainte fonctionnelle. Les marqueurs biologiques sont dans les normes et l'IRM abdominale confirme la stabilité en taille de la lésion à 9 mm.

Après discussion en RCP, il n'y a pas de contre-indication évoquée à une seconde grossesse.

La patiente a pu mener cette seconde grossesse jusqu'au terme sans événement significatif. L'accouchement s'est déroulé par césarienne en raison d'une procidence du cordon.

Au décours de la grossesse, les dosages des catécholamines et dérivés méthoxylés plasmatiques étaient dans les normes, de même que la CGA.

L'IRM abdominale révèle alors une discrète évolutivité de la lésion à 20x9 mm contre 16x6 mm sur l'IRM réalisé 2 ans plus tôt. La TEP-FDG confirme la croissance de la lésion (8x13 mm vs 5x8 mm) et une augmentation de l'intensité du foyer hypermétabolique (SUV à 10,4 vs 4,6). Il n'y a pas de lésions à distance.

Une ré-intervention chirurgicale est à nouveau discutée dans l'objectif d'une prise en charge curative.

Face à cette croissance lente du paragangliome, restant non sécrétant, il a été jugé que la balance bénéfique-risque n'était pas en faveur d'une reprise chirurgicale. Le risque chirurgical prépondérant serait le risque hémorragique en raison des rapports étroits du paragangliome avec la veine iliaque gauche.

- **Reprise chirurgicale**

La surveillance morphologique à 6 mois, puis à un an, confirme la croissance de la lésion (2 mm/ 6 mois).

L'exérèse de la tumeur est alors retenue en raison de sa croissance, lente, mais persistante. L'acte chirurgical est réalisé sous anesthésie générale, en décubitus dorsal. Les chirurgiens vasculaires et endocrinien ont collaboré lors du geste (compte-rendu opératoire en annexe 3). L'acte a consisté en une dissection du paragangliome de l'artère iliaque droite, puis de la veine iliaque gauche et enfin de l'artère iliaque primitive gauche. Il n'y a pas eu d'événement significatif, notamment sur le plan hémodynamique.

Au décours, un traitement anti-HTA reste nécessaire. L' $\alpha$ -methyldopa est remplacé par la lercanidipine-LERCAN (10 mg/jour). Les contrôles hormonaux sont dans les normes.

L'analyse anatomo-pathologique conclut à une lésion nodulaire de type endocrine, de 15x6x6 mm, mal limitée, infiltrant le tissu adipeux en périphérie avec un point d'angio-invasion. En immunohistochimie, la conservation de l'expressions des protéines SDHA et SDHB est préservée. Le KI-67 est à 3% (compte-rendu anatomopathologique en annexe 4).

Le suivi est maintenant annuel avec une prochaine évaluation de la patiente prévue en Juillet 2020.

**Synthèse des examens d'imagerie sur la période 2012-2020 :**

*Nombre de TDM : 5*

*Nombre d'IRM : 4*

*Nombre de TEP : 4 (3 FDG, 1 F-DOPA)*

*Nombre de RCP : 5*

Histoire clinique N°2. Année de prise en charge : 2017

- Age à la découverte : 28 ans
- Primipare
- Terme à la découverte : 31 SA + 4 jours
- Antécédents personnels : Asthme dans l'enfance, douleur thoracique atypique avec bilan cardiologique négatif, épisodes de palpitation depuis l'âge de 18 ans (HOLTER ECG ras)
- Antécédents familiaux : Néant
- Sécrétion principale : Noradrénaline
- Après résection : Normalisation de la tension artérielle

- **Contexte**

La patiente consulte aux urgences gynécologiques à 31 SA + 4 jours pour douleurs abdominales brutales du flanc droit.

Elle est hypertendue avec une TAS à 200mmHg. Elle rapporte des céphalées, des vomissements, et la survenue de sueurs profuses au domicile. Absence de protéinurie à la BU.

L'échographie foetale est arrêtée précocement pour monitoring foetale en raison d'une bradycardie foetale prolongée.

Face à l'état clinique altérée, et après discussion du rapport bénéfice-risque, il est décidé de réaliser un TDM abdominal en urgence.

Le scanner met en évidence une masse surrénalienne droite de 6,1x5,2 cm avec une composante tissulaire et nécrotique, sans contingent graisseux ou calcifications, évocatrice de phéochromocytome.

- **Clinique**

Biométrie : Poids 58kg Taille 165 cm IMC 21,3kg/m<sup>2</sup>. TA 107/67mmHg sous LOXEN.

Absence de céphalée, ou palpitation. Épisodes de sueurs.

Absence de signe clinique d'insuffisance cardiaque. Absence de lésion cutanée.

- **Biologie**

Le bilan standard avec le bilan rénal, hépatique, phosphocalcique et métabolique est sans anomalie.

Catécholamines et dérivés méthoxylés :

	NorA (N <0,6)	AD (N <0,1)	Dopa (N <0,06)	NMTN (N <0,18)	MTN (N <0,10)	3-MTT (N <0,1)
Plasma (ug/L)	<b>4,14</b>	⊥	⊥	<b>3,63</b>	<b>0,35</b>	⊥

*NorA = Noradrénaline ; AD = adrénaline ; Dopa = Dopamine*

*3MTT = 3-Méthoxytyramine ; NMTN = Normétanéphrine ; MTN = Métanéphrine*

*Dosage urinaire non interprétable ; réalisé sous perfusion d'amines.*

Autres :

- Chromogranine A : **840 mg/L** (N<120).
- Calcitonine : <3 pg/mL.

- **Prise en charge au cours de la grossesse**

Le dossier est rapidement présenté en RCP des tumeurs neuroendocrines puis en RCP spécialisée réunissant endocrinologues, chirurgiens endocriniens, gynécologues-obstétriciens et anesthésistes-réanimateurs.

Au terme de la RCP il est décidé :

Sur le plan cardiaque :

- Introduction de nicardipine-LOXEN.
- ECMO à disposition ; en cas de décompensation cardiaque per-opératoire avec équipe de réanimation prévenue et place réservée en réanimation.

Sur le plan obstétrical :



- Réalisation de cure de CELESTENE sans délai.
- Accouchement par césarienne programmée à 37SA, avec présence de l'équipe de chirurgie endocrinienne pour intervention en urgence si décompensation hypertensive per-opératoire.
- En cas de déclenchement spontané, réalisation d'une tocolyse suivi d'une césarienne avec obstétriciens et anesthésistes référents ; présence des chirurgiens et anesthésistes de chirurgie endocrinienne.
- En cas de césarienne en urgence, appel du chirurgien endocrinien pour présence obligatoire lors de l'acte.
- Contre-indication à l'expression utérine et aux efforts de poussée ; lutte contre la constipation
- Réalisation d'une IRM abdominale avant la césarienne.

Sur le plan anesthésique :

- Contre-Indication formelle à l'utilisation de bêtabloquant, sympathomimétique, dropéridol-DROLEPTAN, métoclopramide-PRIMPERAN, clonidine-CATAPRESSAN, sulpiride-DOGMATIL, érythromycine, IMAO, tricycliques.

Sur le plan chirurgical :

- Privilégier l'exérèse du phéochromocytome entre 1 et 3 mois après l'accouchement.

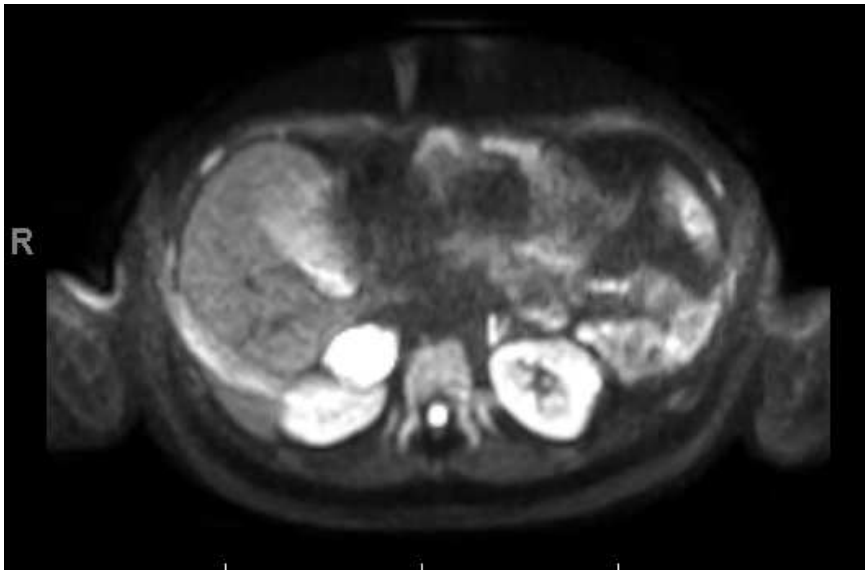
L'évaluation du retentissement a consisté en la réalisation d'une échocardiographie ne révélant pas d'anomalie significative. La MAPA a conclu à un équilibre tensionnel satisfaisant sous nicardipine-LOXEN.

Après 14 jours de surveillance sans événement significatif, une sortie en HAD est autorisée.

L'HAD a consisté en un passage d'une sage-femme trois fois par semaine pour enregistrement du rythme cardiaque fœtal, des contractions utérines, et prise de tension artérielle.

- **Accouchement**

Comme préconisé en RCP, l'IRM surrénalienne est réalisée avant l'acte de césarienne. L'examen confirme le diagnostic puisqu'il est décrit une lésion de 4 cm de la surrénale droite, hypo-intense T1, hyper T2, extrêmement intense en diffusion.

IRM diffusion coupe transversale :

L'accouchement par césarienne est réalisé à 37 SA + 2 jours. L'acte se déroule sous périrachianesthésie sans difficulté particulière et contribue à la naissance d'un enfant de sexe féminin de 2930g ; Apgar 9 à 1 min et 5 min.

- **Chirurgie d'exérèse du phéochromocytome**

La prise en charge chirurgicale du phéochromocytome est programmée à un mois de l'accouchement.

Un contrôle morphologique par scanner abdominal confirme la présence d'une masse de 4 cm (vs 6 cm initialement), hypervasculaire, discrètement hétérogène, d'aspect nécrotique. Une TEP-FDG est programmée dans le cadre du bilan d'extension, mais l'examen n'a pas été honoré par la patiente.

La prise en charge chirurgicale a consisté en une surrénalectomie droite par voie coelioscopique (CRO en annexe 5). Le geste s'est déroulé sans difficulté particulière, avec la dissection de la face interne du phéochromocytome à la face postérieure de la veine cave inférieure jusqu'à la paroi musculaire postérieure.

Les suites opératoires ont été marquées par la survenue d'hypoglycémies (0,6-0,8 g/L) bien tolérées, nécessitant la perfusion de glucosé IV pendant 72H.

Le traitement par nicardipine-LOXEN est suspendu dans les suites immédiates du geste, sans récurrence ultérieure d'HTA.

- **Anatomopathologie**

La pièce de surrenalectomie est de 65 x 43 x 30 mm et pèse 30 g. L'étude conclut à un phéochromocytome droit de 3,6 cm de grand axe, d'exérèse complète. Absence de marqueur de malignité.

Le marquage des Ac anti-PS100 est de 10%, avec une expression intense des protéines SDHA et SDHB. Le KI-67 est à 1% (annexe 6).

- **Génétique**

L'analyse initiale a consisté en l'étude de délétion des gènes *SDH* par la technique du MLPA et l'étude du gène *VHL* par PCR ; absence d'anomalie retrouvée.

L'analyse est complétée par un séquençage haut débit d'un panel des 11 gènes les plus fréquemment impliqués dans les phéochromocytomes et paragangliomes familiaux (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHAF2*, *SDHD*, *VHL*, *PHD2*, *KIF1B*, *TMEM127*, *MAX*, et *RET*).

Seul un variant inconnu du gène *SDHA* est mis en évidence. Néanmoins, ce variant n'apparaît pas délétère étant donné l'expression préservée de la protéine SDHA en immunohistochimie. L'étude génétique conclut à une forme sporadique.

- **Après exérèse**

La patiente est normo-tendue sans traitement. Il n'existe pas de signe d'hyper-sécrétion catécholaminergique.

Les dérivées méthoxylés et la CGA sont normalisées. Le contrôle IRM objective une loge de surrenalectomie droite vide.

Après un an de suivi trimestriel sans argument clinico-biologique pour une récurrence, la patiente débute une deuxième grossesse.

Les marqueurs biologiques (dérivées méthoxylés, CGA) sont normaux.

Au cours du 3ème mois de grossesse, la patiente présente des paresthésies du membre supérieur gauche l'amenant à consulter aux urgences. L'examen général comme neurologique est sans anomalie. Le bilan biologique et l'IRM cérébrale ne mettent pas en évidence d'anomalie. Un retour au domicile est préconisé face à l'évolution spontanément favorable des symptômes et l'absence d'anomalie aux examens paracliniques.

La patiente présentera une fausse couche spontanée à 12 SA.

Dans les mois qui ont suivi, la patiente présentera une nouvelle FCS à 11 SA, sans qu'il ne soit mis en évidence de facteur favorisant après réalisation d'un bilan spécialisé.

Le contrôle des catécholamines et dérivés méthoxylés plasmatiques était sans anomalie.

**Synthèse des examens d'imagerie sur la période 2017-2020 :**

*Nombre de TDM : 2 pré-opératoire*

*Nombre d'IRM : 1 pré-opératoire, 1 post-opératoire*

*Nombre de TEP : 0*

*Nombre de RCP : 3*

### Histoire clinique N°3. Année de prise en charge : 2018.

- Age à la découverte : 24 ans, récurrence à 28 ans.
- G2P1
- Terme à la découverte : 34 SA
- Antécédents personnels : malaise à l'effort depuis l'âge de 15 ans, poussée d'HTA autour de 17 ans (150-70 mmHg), épisode de myocardite avec altération modérée de la FEVG à l'IRM à 22 ans, sans étiologie retrouvée.
- Antécédents familiaux : Mort subite chez le grand-père paternel à 35 ans. HTA chez sa mère et une tante maternelle.
- Sécrétion principale : Noradrénaline
- Après résection : Persistance altération FEVG ; récurrence de paragangliome.

#### **A. Prise en charge initiale en 2014.**

- **Contexte**

Patiente de 24 ans se présentant pour avulsion dentaire programmée. Après induction anesthésique par Etomidate, Sufentanil et Ketamine, survient une poussée d'HTA maligne (TAS à 270 mmHg) associée à une tachycardie. En post-opératoire immédiat, la patiente présente des nausées et vomissements.

Le diagnostic de phéochromocytome est rapidement évoqué.

L'état clinique se dégrade rapidement avec un tableau de décompensation cardiaque globale imposant un transfert enUSIC.

En échocardiographie la FEVG est évaluée à 20% avec une akinésie antérieure et apicale étendue, associée à une dilatation du VD confirmant la suspicion de cardiopathie adrénergique.

Un scanner abdomino-pelvien est réalisé en urgence. L'examen objective une masse hétérogène hypervasculaire en périphérie avec nécrose centrale de 65 x 60 x 80 mm en avant de la bifurcation aortique et pré-iliaque primitive, suspect de paragangliome de l'organe de Zuckerkandl.

L'état clinique s'altère encore avec une instabilité hémodynamique majeure. En ETT la FEVG est évaluée à 5% associée à une akinésie globale. Les drogues vasopressives sont inefficaces imposant la mise sous ECMO.

Sous inhibiteur calcique associé aux drogues vasopressives classiques (dobutamine et nordadrénaline) l'évolution est favorable en quelques jours permettant l'arrêt de l'ECMO à J7. L'utilisation d'une épuration extra-rénale a été nécessaire pendant 15 jours.

L'hospitalisation a été marquée par une septicémie à *enterococcus faecalis*, une thrombose de la veine cave inférieure sur cathéter d'ECMO et une pancréatite aiguë biologique (Balthazar A).

- **Clinique**

Biométrie : Poids 56kg ; Taille 1,68 ; IMC 20kg/m<sup>2</sup>. Absence de céphalée, sueur ou palpitation. Absence de flush ou diarrhée. Pas de lésion cutanée. Absence d'œdème déclive. La reprise de l'interrogatoire objective des malaises à l'effort depuis l'âge de 15 ans, des poussées d'HTA autour de 17 ans (150-70 mmHg de systolique), ainsi qu'un épisode de myocardite avec altération modérée de la FEVG à l'IRM à 22 ans, sans étiologie retrouvée à l'époque.

- **Biologie**

Le bilan standard avec bilan rénal, hépatique et métabolique est sans anomalie.

Catécholamines et dérivés méthoxylés :

	NorA (N <0,6)	AD (N <0,1)	Dopa (N <0,06)	NMTN (N <0,18)	MTN (N <0,10)	3-MTT (N <0,1)
Plasma (ug/L)	<b>3,27</b>	<b>0,5</b>	<b>0,19</b>	⊥	⊥	<b>0,30</b>

	NorA (N <75)	AD (N <50)	Dopa (N <400)	NMTN (N <700)	MTN (N<300)	3MTT (N <280)
Urines (ug/24h)	<b>165</b>	⊥	⊥	<b>10220</b>	⊥	<b>632</b>

NorA = Noradrénaline ; AD = adrénaline ; Dopa = Dopamine

3MTT = 3-Méthoxytyramine ; NMTN = Normétanéphrine ; MTN = Métanéphrine

#### Autres :

- Chromogranine A : **1200 mg/L** (N<120).
- Calcitonine : <2 pg/mL.
- Bilan phosphocalcique : calcémie corrigée à 108 mg/L, hyperphosphorémie à 53 mg/L PTH à 34 ng/mL, 25-OH vitamine D à 29 ng/ml. Calcémie contrôlée à 93 mg/L.

- **Bilan morphologique**

Le bilan d'extension a comporté :

- Scintigraphie MIBG : fixation intense péri-ombilicale hétérogène en avant de la bifurcation aortique. Absence d'autre fixation pathologique.
- TEP-FDG : hyperfixation intense (SUV à 19 g/mL) en regard de la masse en avant de la bifurcation aortique, sans localisation secondaire.
- IRM cervicale : normale.

Après avis multidisciplinaire il est décidé d'une prise en charge symptomatique, avant réalisation d'une exérèse « à froid ».

- **Prise en charge médicale**

Après stabilisation hémodynamique par nicardipine-LOXEN IV, et arrêt des thérapeutiques vasopressives, il est constaté une récupération rapide et complète de la FEVG.

Rapidement la patiente présente une HTA nécessitant l'introduction progressive d'inhibiteur calcique (nicardipine-LOXEN 50mg LP 2-0-2),  $\alpha$ -bloquant (prazosine -ALPRESS 5mg LP 2-0-2) et de  $\beta$ -bloquants (propranolol -AVLOCARDYL 40mg 1-0-1).

- **Prise en charge chirurgicale**

La chirurgie d'exérèse est programmée à trois mois. La voie d'abord retenue est la laparotomie. L'acte est réalisé en collaboration entre chirurgien endocrinien et chirurgien vasculaire. La dissection de la lésion entraîne une plaie de face antérieure de la veine iliaque gauche.

Survenue de deux accès de tachycardie concomitant à la manipulation de la masse, ainsi qu'un épisode d'hypotension après la chute de pièce (vraisemblablement favorisé par la participation d'une hypovolémie sur hémorragie). Les suites opératoires ont été simples.

- **Anatomopathologie**

La lésion est mesurée à 6 x 6 x 3,5 cm. L'exérèse est complète. La lésion est délimitée par une épaisse capsule fibreuse, sans mise en évidence d'angio-invasion. Les ganglions lymphatiques ne sont pas envahis (3N0 / 3N).

La perte d'expression de la protéine SDHB est constaté en immunohistochimie. L'expression de la protéine SDHA est préservée. Le KI-67 est à 10%.

- **Génétique**

Les premiers résultats sont reçus après trois mois. La première analyse porte sur l'étude des gènes *VHL*, *SDHB*, et *RET*. Elle est négative.

L'enquête est poursuivie par l'étude des gènes *SDHs* par la technique MLPA (*SDHAF2*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*) qui revient également négative.

Après l'étude immunohistochimique concluant à la perte d'expression de la protéine SDHB au sein de la tumeur, les gènes *MAX*, *TMEM127*, et *SDHAF2* sont étudiés par séquençage nucléotidique. Absence d'anomalie retrouvée.

Une étude complémentaire est demandée au laboratoire de génétique George Pompidou de Paris. Après 18 mois, l'étude de l'ADN leucocytaire par séquençage NGS haut débit identifie un variant faux-sens du gène *SDHB* (p.Cys186Tyr) à l'état de mosaïque constitutionnelle avec une fréquence d'allèle mutée à 16%. Le variant est retrouvé à 45% dans l'ADN tumoral. Ces résultats confirment alors le risque de récurrence, ainsi que le risque de transmission à la descendance.

- **Après exérèse**

Sur le plan cardiaque, les traitements anti-HTA sont sevrés en post-opératoire immédiat avec un équilibre tensionnel satisfaisant.

Les contrôles des catécholamines et dérivés méthoxylés plasmatiques sont dans les normes.

Sur le plan morphologique, le scanner abdomino-pelvien à 3 mois est sans anomalie.



La patiente a par la suite repris d'elle-même de faibles doses de propranolol en raison de palpitations quelques mois après la chirurgie.

Le bilan biologique et l'imagerie abdomino-pelvienne restaient sans anomalie.

- **Suivi**

La surveillance, décidée en RCP, consistait en une réévaluation clinique, biologique et morphologique (IRM abdominale) annuelle.

A 26 ans, la patiente débute une première grossesse.

A plus de 2 ans de l'exérèse de paragangliome, la surveillance clinique, biologique et morphologique est sans anomalie.

La grossesse se déroule sans événement significatif. Un accouchement eutocique à lieu à 39 SA + 5 jours.

La surveillance annuelle est poursuivie.

## **B. Prise en charge du paragangliome au cours de la grossesse**

Deux ans plus tard, lors de sa seconde grossesse, la patiente présente une décompensation cardiaque à 34 SA. Elle rapporte la survenue récente de sueurs et palpitations, associées à une dyspnée rapidement progressive au cours de la dernière semaine.

Le début des symptômes aurait été contemporain de la mise en position céphalique du fœtus. L'hypothèse d'une récurrence de paragangliome est rapidement évoquée.

Les derniers éléments de surveillance (biologie et imagerie) remontaient à 12 mois et étaient sans anomalie.

La grossesse avait été jusque-là marquée par une hospitalisation au centre hospitalier d'Arras à 22 SA pour HTA (TA 14/9) dont le bilan a conclu à une HTA-gravidique.

L'hospitalisation ayant eu lieu dans un autre centre hospitalier, nous ne disposons pas des dosages des catécholamines ou des dérivés méthoxylés.

- **Prise en charge initiale**

Une échocardiographie est réalisée en urgence confirmant la récurrence de cardiopathie adrénergique avec une altération de la FEVG à 20% avec dilatation du VG.

Un traitement par nicardipine-LOXEN, associé à un traitement associant furosémide-LASILIX et des dérivés nitrés (RISORDAN) est débuté. L'utilisation de drogues vasopressives n'a pas été nécessaire.

Face à l'état clinique altéré, et après discussion du rapport bénéfice-risque, un scanner cervico-thoraco-abdominopelvien est réalisé. Les coupes basses confirment la récurrence de paragangliome para-iliaque interne gauche de 4,5 cm.

A noter que le fœtus a la tête en regard de la masse.

Le bilan biologique confirme une sécrétion de noradrénaline à 10 fois la normale. La CGA est à 3,5 fois la normale.

Coupe sagittale en TDM :



Une RCP réunissant endocrinologues, anesthésistes-réanimateurs, chirurgiens endocriniens et gynécologues-obstétriciens est rapidement organisée.

Sur le plan cardiaque :

- Poursuite d'un traitement par inhibiteur calcique seul.
- Il n'est pas retenu d'indication à l'utilisation de  $\beta$ -bloquant face au risque de majoration du choc cardiogénique.
- Transfert en réanimation en post-opératoire quelque soit la prise en charge réalisée et l'évolution immédiate.

- Le traitement de l'insuffisance cardiaque sera débuté immédiatement en post-partum (BB- et IEC).

Sur le plan obstétrical :

- Contre-indication à l'accouchement par voie basse et aux efforts de poussée.
- Césarienne programmée à 36 SA + 2 jours, avec ECMO et chirurgien endocrinien sur place.
- En cas d'urgence maternelle, l'ECMO serait utilisée avant de débiter la césarienne qui serait alors réalisée au déchocage chirurgical, avec une forte probabilité d'exérèse à chaud du paragangliome.

En raison de la localisation rétro-utérine rendant la masse inabordable, la patiente était prévenue qu'une hystérectomie serait nécessaire.

- En cas d'urgence fœtale, l'extraction en urgence n'est pas retenue afin de prioriser la bonne condition d'anesthésie maternelle. La patiente était prévenue de cette éventualité.
- En cas de travail spontané ; contre-indication à la tocolyse.
- Contre-indication à la pression sus-pubienne et à l'extraction manuelle.
- Contre-indication au ballon de tamponnement intra-utérin
- Inscrire sur le pansement de césarienne « Pas d'expression utérine ».
- Ventouse et boîte d'hystérectomie d'hémostase prévue.
- Allaitement non envisagé en raison des difficultés logistiques.

Sur le plan anesthésique :

- Liste des médicaments contre-indiqués spécifiés dans le dossier à savoir : dropéridol-DROLEPTAN, métoclopramide-PRIMPERAN, salbutamol, ketamine, érythromycine, propranolol-AVLOCARDYL.
- Réalisation d'une péridurale, suivie d'une AG.
- Détails de la mise en condition précisés : voie centrale, cathéter artériel radial, désilet fémoral artériel et veineux droit, et mise en position de Trendelenbourg afin de limiter la pression sur le paragangliome.

Sur le plan chirurgical :

- Exérèse à envisager à distance d'un épisode aigu de décharge catécholaminergique.

- **Accouchement**

La césarienne est réalisée à 36 SA + 2 jours, sous anesthésie générale. L'extraction permet la naissance d'un enfant de sexe féminin de 2838g, Apgar 6 à 1 min et 5 min, avec une évolution simple.

Un repérage de la masse est effectué en fin de césarienne par le chirurgien endocrinien.

- **Sur le plan cardiaque**

Les suites immédiates sont marquées par la survenue d'un sub-OAP nécessitant une déplétion hydro-sodée et l'utilisation de VNI associés à la poursuite d'un inhibiteur calcique (Amlor-AMLODIPINE).

La FEVG est évaluée entre 25 et 30% à l'ETT. A l'IRM cardiaque la FEVG est évaluée à 19%, et la FEVD altérée à 30%. L'examen conclut à une cardiomyopathie dilatée hypokinétique sévère, avec fibrose myocardique diffuse, compatible dans le contexte avec une atteinte cardiaque adrénergique.

L'évolution est rapidement favorable après introduction du traitement médical de l'insuffisance cardiaque (IEC, BB-). La patiente bénéficiera d'une incrémentation du traitement de l'insuffisance cardiaque. Dans intervalle, le port d'une Lifevest est préconisé.

Une réévaluation cardiaque après 2 mois sous doses maximales d'IEC (Ramipril) et BB- (Carvedilol) objective une récupération modérée de la FEVG à 35%, sans élévation des pressions intra-VG et sans retentissement sur les cavités droites en ETT. Un traitement par éplérénone-INSPIRA est instauré.

La réévaluation à 3 mois par IRM cardiaque objective une FEVG stable à 30% avec un VG restant dilaté et un aspect séquellaire avec fibrose de la structure myocardique.

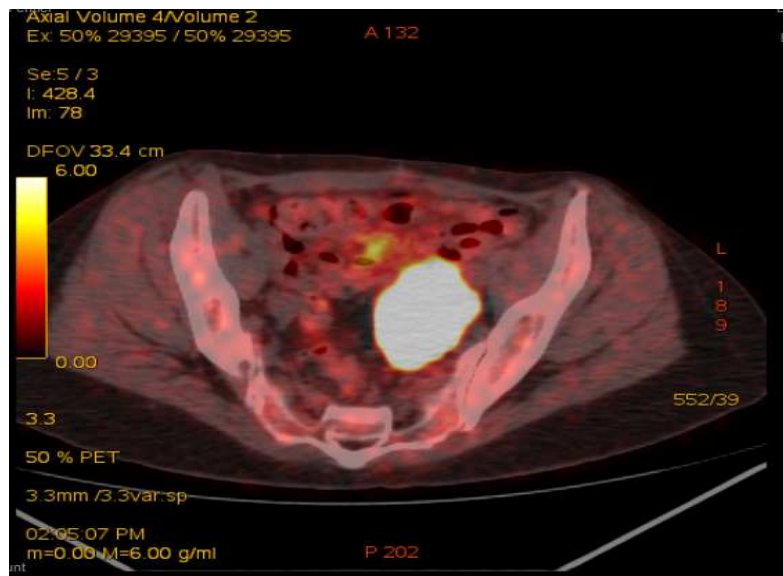
Face à la faible chance de poursuite de la récupération cardiaque, l'exérèse chirurgicale du paragangliome est jugée envisageable.

- **Chirurgie d'exérèse du paragangliome**

Après RCP des tumeurs neuro-endocrines, l'indication opératoire est retenue. L'acte est réalisé à 5 mois de l'accouchement, après réévaluation morphologique.

Au scanner : masse tissulaire de 63 x 47 x 48 mm, hypervasculaire, iliaque interne gauche associée.

En TEP-FDG : la lésion est hyperfixante (SUV 34,9) associée à une fixation focale plus haut située au contact de l'artère iliaque commune gauche.



En TEP-F-DOPA : hyperfixation hétérogène et de faible intensité de la lésion pelvienne et iliaque primitive gauche.

L'acte chirurgical permet l'exérèse des deux lésions précédemment décrites.

La période peropératoire est marquée par un épisode d'hypertension suivi d'une hypotension à la chute de pièce. Il n'y a pas eu de complication par ailleurs (CRO en annexe 7).

Réalisation d'une ETO sur table en fin d'intervention ; la FEVG est évaluée à 35%.

En post opératoire immédiat, les dérivés méthoxylés et la CGA sont dans les normes.

Les suites opératoires sont marquées par la survenue à J3 d'hématurie macroscopique.

Le bilan conclura à une thrombose bilatérale des veines ovariennes proximales, de la veine iliaque primitive gauche, ainsi que de l'artère iliaque externe gauche, nécessitant une réintervention pour thrombectomie de l'artère iliaque externe gauche à la sonde de Fogarty.

- **Anatomopathologie.**

L'examen concerne un fragment de 8 x 6 x 3,5 cm (105 g). L'exérèse est complète, avec une angioinvasion et une infiltration de la capsule lésionnelle sans la franchir.

En immunohistochimie, il persiste une perte d'expression de la protéine SDHB, le Ki-67 est de 20%.

La deuxième lésion est de 1,5 x 1 x 1 cm. Elle est de même constitution. La lésion est au contact des limites d'exérèse. Absence d'adénopathie envahie (6N0 / 6N) (CR anatomopathologique en annexe 8).

- **Suivi**

Il est proposé une surveillance trimestrielle pendant les 6 premiers mois (clinique, biologique, morphologique) suivie d'un contrôle à 6 mois, puis annuel.

Sur le plan cardiaque, la FEVG est stable à 40% à un an de l'exérèse chirurgicale. La patiente reste sous trithérapie associant ramipril (5mg 2x/jour), éplerenone (25mg/jour) et carvedilol (25mg 2x/jour).

A 15 mois de l'exérèse chirurgicale, l'IRM abdominale conclut à une récurrence de paragangliome iliaque interne gauche (14 x 8 mm).

La patiente ne présente pas de symptôme et les dosages des catécholamines et des dérivés méthoxylés sont dans les normes.

Le bilan d'extension avec réalisation d'une TEP-FDG conclut à la présence de multiples lésions hyperfixantes le long des axes iliaques (>10) et en pré-sacré.

Une nouvelle opération est prévue prochainement.

**Synthèse des examens d'imagerie sur la période 2018-2020 :**

*Nombre de TDM : 2 en pré-opératoire*

*Nombre d'IRM : 2 ; 1 pré-opératoire, 1 post-opératoire*

*Nombre de TEP : 5*

2 pré-opératoires (FDG et F-DOPA), 2 TEP- FDG en post-opératoire (6 mois et 1an) et 1 TEP-Ga-DOTATOC à 1 an.

*Nombre de RCP : 4*

## Histoire clinique N°4 : Année de prise en charge : 2019

- Age à la découverte : 29 ans
- Primipare
- Terme à la découverte : 28 SA + 4 jours
- Antécédents personnels : Épisodes de palpitations sans bilan étiologique réalisé.
- Antécédents familiaux : IDM chez le père à 43 ans
- Sécrétion principale : Noradrénaline
- Après résection : Asymptomatique

- **Contexte**

Patiente de 29 ans se présentant aux urgences gynécologiques à 28 SA + 4 J pour diminution de perception des mouvements fœtaux. Le monitoring fœtal réalisé en urgence déroule un rythme normo-oscillant et normo-réactif avec un ralentissement de 3 minutes.

Au cours de l'échographie, la patiente présente un malaise associant céphalées, palpitations et sueurs, contemporain d'une poussée hypertensive à 180/100mmHg. La symptomatologie est spontanément résolutive en moins de 5 minutes.

Le diagnostic de phéochromocytome est évoqué par l'interne prenant en charge la patiente.

- **Clinique**

Biométrie : Poids 76 kg pour une taille de 1,65 m. TA variable entre 90 / 70 et 180 / 100 mmHg

FC entre 84 et 131 bpm. Protéinurie négative à la BU. Absence d'œdème déclive.

A la reprise de l'interrogatoire, la patiente rapporte la survenue d'épisodes de palpitations depuis environ 6 ans. Ces derniers seraient plus fréquents depuis le début de la grossesse, associés à des bouffés de chaleurs, des céphalées pulsatiles et des acouphènes durant une dizaine de minutes, suivi d'une résolution spontanée.

La patiente rapporte avoir consulté à plusieurs reprises pour ce motif au cours de la grossesse.



- **Biologique**

Le bilan biologique standard (rénal, hépatique, métabolique) est sans anomalie. Les bilans thyroïdiens et phosphocalciques sont normaux.

Catécholamines et dérivés méthoxylés :

	NorA (N <0,6)	AD (N <0,1)	Dopa (N <0,06)	NMTN (N <0,18)	MTN (N <0,10)	3-MTT (N <0,1)
Plasma (ug/L)	<b>4,12</b>	⊥	⊥	<b>2,94</b>	⊥	⊥

	NorA (N <75)	AD (N <50)	Dopa (N <400)	NMTN (N <700)	MTN (N<300)	3MTT (N <280)
Urines (ug/24h)	⊥	⊥	⊥	<b>8119</b>	⊥	⊥

La CGA est à **756 ng/mL** (N<120).

- **Imagerie**

Suite à l'évocation du diagnostic, une échographie abdominale est réalisée au cours de la prise en charge aux urgences en raison de sa disponibilité immédiate et de sa rapidité d'exécution. L'examen met en évidence une masse surrénalienne droite évocatrice de phéochromocytome dans le contexte.

L'IRM abdominale réalisée à 30 SA confirmera la présence d'une masse surrénalienne droite de 5 x 4 cm en hypersignal T2 homogène.

- **Prise en charge en cours de grossesse**

En raison d'une instabilité tensionnelle importante la patiente est transférée en réanimation après introduction de traitement anti-HTA par nicardipine-LOXEN (IV, puis PO 50 mg 2 x/j). La patiente a présenté des pics hypertensifs associés à des accès de tachycardie suivi d'hypotension.

Un traitement par bisoprolol (1,25mgx2/jour) est introduit avant d'être rapidement suspendu en raison d'une aggravation des malaises hypotensifs.

Une RCP réunissant endocrinologues, anesthésiste-réanimateurs, chirurgiens endocriniens, et gynécologues-obstétriciens est rapidement organisée. Il est décidé :

Sur le plan cardiaque :

- Introduction d'un régime riche en sel afin de limiter les hypotensions.
- En cas de choc cardiogénique l'ECMO serait mise en place avant la réalisation de la césarienne.
- En cas d'arrêt cardio-respiratoire la césarienne serait réalisée avant mise en place de l'ECMO.

Sur le plan obstétrical :

- Accouchement par césarienne programmée à 37 SA, en présence de l'équipe de chirurgie cardiovasculaire avec ECMO à disposition.
- Absence d'extraction foétale en urgence afin de laisser le temps aux différents intervenants de se rendre sur place.

Sur le plan anesthésique :

- Anesthésie locorégionale prévue.
- Liste des médicaments contre-indiqué présente dans le dossier (dropéridol-DROLEPTAN, métoprolole-PRIMPERAN, clonidine-CATAPRESSAN, salbutamol, ketamine, érythromycine, célocurine, traitements azolés, Glucagon).

Sur le plan chirurgical :

- Réalisation de la chirurgie d'exérèse à distance de l'accouchement.

L'évolution clinique est favorable en quelques jours. La MAPA objective une TAS > 120 mmHg à 69% et une TAD > 70 mmHg à 89%.

La patiente bénéficie de deux cures de CELESTENE lors de son hospitalisation avec une bonne tolérance clinique.

La sortie est organisée en HAD après 16 jours de surveillance sans événement significatif.

La surveillance clinique est quotidienne (TA, FC, FR, Glasgow), associée à trois enregistrements du rythme cardiaque fœtal par semaine.

L'HAD est suspendue après 11 jours (32 SA + 3 jours) en raison d'une hypertension artérielle non contrôlée malgré la mise en place de SAP de LOXEN imposant l'hospitalisation de la patiente en gynécologie.

Le bilan biologique standard est sans anomalie. La protéinurie est négative.

L'hospitalisation est marquée par la recrudescence de malaises hypotensifs pluriquotidiens. La tension artérielle est difficilement contrôlée malgré la mise sous SAP de nicardipine-LOXEN.

- **Prise en charge cardiologique**

Après nouvelle RCP, il est décidé de réaliser de façon anticipée la césarienne en raison d'épisodes de bradycardie fœtale itératifs et prolongés. La patiente est transférée en réanimation afin d'encadrer la surveillance pré- et post-opératoire.

A l'entrée en réanimation la patiente est tachycarde à 120 bpm et hypertendue à 160/100 mmHg sous nicardipine-LOXEN IV. Absence de signe d'insuffisance cardiaque ou trouble de conscience. L'ajout d'urapidil-EUPRESSYL afin de contrôler la tension majore la labilité tensionnelle.

La césarienne est réalisée après 24h en réanimation, soit à 32 SA + 6 jours, pour cause fœtale.

Après l'induction de l'anesthésie par péridurale, la patiente présente un nouveau malaise hypotensif accompagné d'une nouvelle bradycardie fœtale. Il est rapidement décidé de la conversion en anesthésie générale, associée à la mise en place de canule fémorale droite. Le geste opératoire est marqué par la survenue d'un OAP sur poussée hypertensive nécessitant la poursuite d'une ventilation mécanique.

Le geste permet l'extraction d'un enfant de sexe masculin de 2330g. L'Apgar est à 1 à 1 min et 5 min ; réalisation d'un massage cardiaque externe en raison d'une bradycardie persistante suivi d'une intubation nasotrachéale à 6 min de vie.

Transfert de l'enfant en réanimation néonatale pour anoxie périnatale. L'évolution a été rapidement favorable avec une extubation à J1 et une sortie de réanimation à J3. Son

hospitalisation a par la suite duré 2 mois. L'enfant n'a pas présenté d'anomalie du développement ou des acquisitions jusqu'à présent (1 an).

La fin de la césarienne se complique d'une hémorragie de la délivrance traitée par prostaglandine (sulprostone-NALADOR).

L'étude anatomopathologique du placenta a permis de conclure à une chorioamniotite aigue débutante.

En fin d'intervention il existe une altération modérée de la FEVG à 45% à l'ETT avec apparition de troubles cinétiques (hypokinésie des segments moyens et basaux, au niveau des parois septales et antéro-septales).

A l'ECG, il existe des troubles diffus de la repolarisation associés à un allongement du QT.

La tension artérielle est labile avec nécessité d'alternance entre un traitement par nicardipine-LOXEN et noradrénaline.

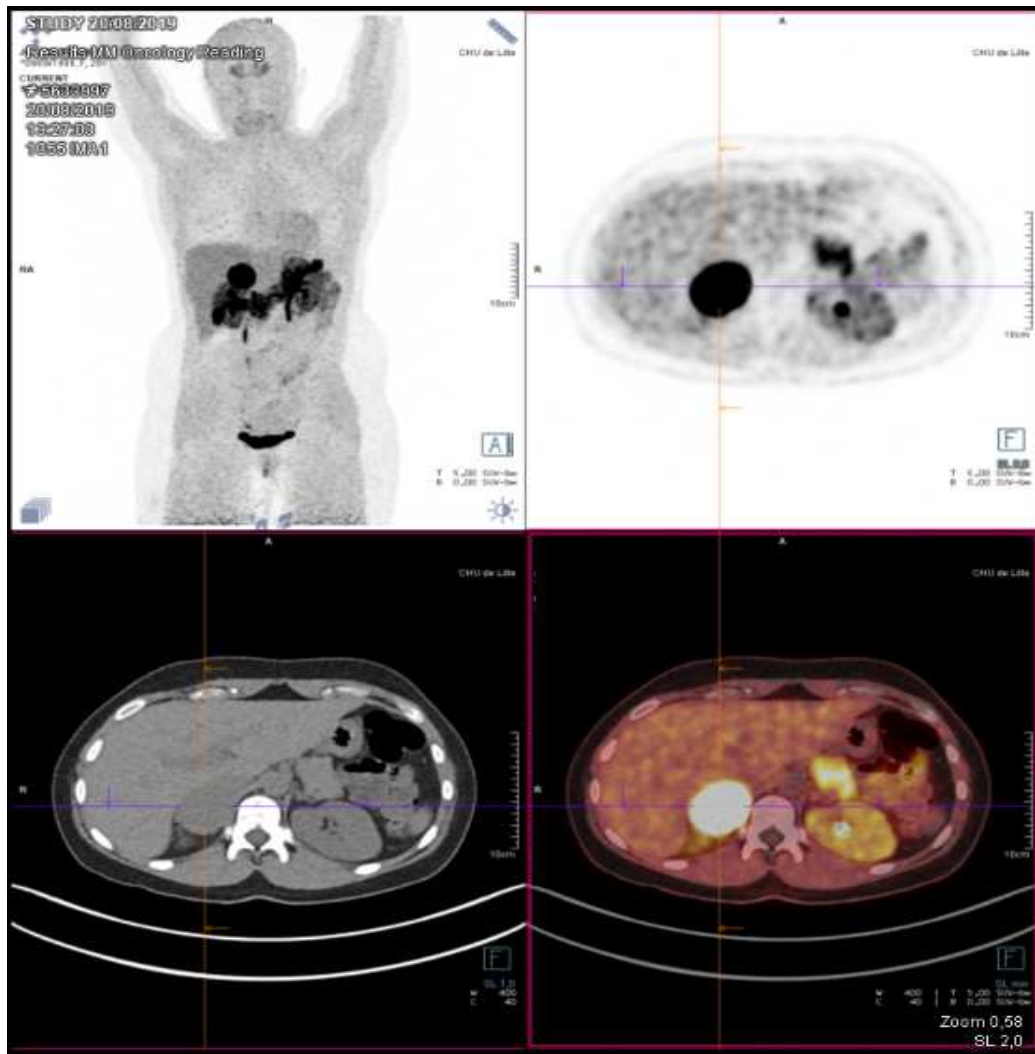
A J1, la FEVG se dégrade à 30% avec majoration des troubles cinétiques (akinésie segment moyens et basaux) avant d'évoluer favorablement à 55% à 48h (hyperkinésité apicale et hypokinésie septo-moyenne, basale et antéro-septobasale sans segment akinétique) permettant l'extubation de la patiente. L'évolution est ensuite favorable sous nicardipine-LOXEN seul.

La patiente sort à J10 post-opératoire sous énalapril-RENITEC (5 mg /jour) et nicardipine-LOXEN (50 mg 2 /jour).

- **Prise en charge chirurgicale du phéochromocytome**

La chirurgie d'exérèse est organisée à un mois de l'accouchement après nouvelle évaluation morphologique par scanner abdominal (masse de 46 mm de la surrénale droite, d'aspect inchangé, sans anomalie par ailleurs).

Le bilan d'extension avec la réalisation d'une TEP-F-DOPA est négatif.



Le geste opératoire est réalisé par cœlioscopie. Il est marqué par une tendance à l'hypertension lors de l'installation, de l'induction, et au changement de position de la patiente, contrôlée par la majoration progressive de nicardipine-LOXEN et d'esmolol-BREVIBLOC.

Le geste est marqué par un épisode d'hypotension à la chute de la pièce opératoire nécessitant l'utilisation de noradrénaline.

En fin d'intervention, la noradrénaline est sevrée avec une normalisation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque (CRO en annexe 9)

- **Anatomopathologie**

La pièce de surrénalectomie est de 5,5 x 5 x 2,5 cm et pèse 38 g. Elle comporte une lésion nodulaire de 5,5 x 5 cm, solide, beige, homogène, intra-surrénalienne, confirmant le diagnostic de phéochromocytome.

Il n'y a pas d'effraction capsulaire ou d'angio-invasion. L'exérèse est complète.

En immunohistochimie, il persiste une expression des protéines SDHA et SDHB. Le Ki 67 est à 2% (CR anatomopathologique en annexe 10).

- **Génétique**

L'étude génétique initiale analyse les gènes *SDHs* (*SDHA*, *SDHAF2*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *TMEM127*, *MAX*, *PHD2*, *VHL*) ; elle ne met pas en évidence de variant pathogène.

Un complément d'analyse a mis en évidence un variant du gène *KIF1B* sans que ce dernier ne soit connu comme pathogène. L'étude conclut à une forme sporadique.

- **Suivi**

En post opératoire les dosages des catécholamines et dérivés méthoxylés plasmatiques sont dans les normes.

La surveillance biologique et morphologique à 6 mois est sans anomalie. Le suivi est maintenant annuel.

### **Synthèse des examens d'imagerie sur la période 2019-2020 :**

*Nombre de TDM : 2*

*1 en pré-opératoire, 1 à 6 mois post-opératoire*

*Nombre d'IRM : 1 pré-opératoire*

*Nombre de TEP : 1 pré-opératoire (F-DOPA),*

*Nombre de RCP : 2*

## RESULTATS

Les caractéristiques des patientes sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Synthèse des cas.

N°	Âge	Terme au diagnostic	Antécédent	Symptômes	Type de sécrétion	Type de Tumeur	Anatomo-pathologie	Génétique
1	32	5 SA	HTA	HTA	Noradrénaline 2 à 3N Dopamine	Paragangliome	T= 37mm Envahissement vasculaire et ganglionnaire (1N+ / 5N). KI-67 à 6%	Négative
2	28	31 SA	Douleurs thoraciques atypiques palpitations	HTA paroxystique, céphalées, sueurs, vomissement,	Noradrénaline entre 10 et 20N	Phéochromocytome	T = 40 mm Pas de critère en faveur de la malignité. KI-67 à 1%	Négative
3	28	34 SA	HTA, Myocardite, PGL à 24ans	Sueurs, palpitation, insuffisance cardiaque	Noradrénaline à 2N	Paragangliome	T = 60 mm Pas de critère en faveur de la malignité. Ki-67 à 10%	Mutation SDHB en mosaïque
4	29	29 SA	Palpitations	Palpitation, sueurs, céphalée, diminution de perception des mouvements foetaux.	Noradrénaline entre 7 et 20N	Phéochromocytome	T = 55 mm Pas de critère en faveur de la malignité. Ki-67 à 2%	Négative

- **Circonstances de découverte**

L'âge moyen au diagnostic était de 29 ans  $\pm$  1.5 (28 - 32). Le terme au diagnostic était au premier trimestre pour une patiente (5 SA) et au troisième trimestre pour les autres patientes (31 SA + 4 J, 34 SA, 28 SA + 4 J).

Toutes les patientes ont présenté une hypertension. La protéinurie était négative dans tous les cas. Aucune patiente ne présentait d'œdème déclive.

Trois patientes ont présenté la triade de Ménard associant céphalées, palpitations et sueurs. Une patiente a révélé la pathologie par une insuffisance cardiaque sur cardiopathie adrénergique.

Le diagnostic a été évoqué en raison de, respectivement :

- Pics hypertensifs non contrôlés malgré le traitement anti-HTA ;
- HTA associée à des céphalées, des sueurs et des douleurs abdominales ;
- Une décompensation cardiaque associée à des épisodes de sueurs et palpitations ;
- Des malaises associant céphalées, palpitations, et sueurs contemporains de poussées hypertensives.

La reprise de l'interrogatoire a mis en évidence des antécédents de symptomatologie cardiaque chez nos 4 patientes :

- Antécédent d'HTA précoce ;
- Douleurs thoraciques atypiques et palpitations à l'effort ;
- Malaises à l'effort et myocardite sans étiologie retrouvée durant l'adolescence ;
- Palpitations depuis plus de 6 ans.

Une patiente avait un antécédent personnel de paragangliome.

- **Bilan biologique**

Les dosages des catécholamines et des dérivés méthoxylés étaient en faveur de sécrétion noradrénergique isolée chez la patiente 4 (phéochromocytome), noradrénergique et adrénérgique pour la patiente 2 (phéochromocytome), et noradrénergique et dopaminergique pour les patientes 1 et 3 (paragangliomes).

La CGA était significativement augmentée dans tous les cas (2 à 10N).



- **Examen d'imagerie**

Le bilan morphologique a consisté en une échographie abdominale de débrouillage suivie d'une IRM abdomino-pelvienne pour les patientes 1 (paragangliome) et 4 (phéochromocytome).

Une tomodensitométrie a été réalisée dans le cadre de l'urgence ; en raison d'une symptomatologie digestive prédominante pour la patiente 2 (phéochromocytome), et une instabilité tensionnelle pour la patiente 3 (paragangliome).

Les atteintes étaient unilatérales dans les cas de phéochromocytomes. Les paragangliomes étaient respectivement localisés au niveau de l'organe de Zuckerkandl, et en para-iliaque gauche. Un cas de paragangliome était bifocal.

- **Prise en charge thérapeutique**

Concernant la prise en charge thérapeutique, tous les dossiers ont été discutés en RCP réunissant endocrinologues, gynécologues-obstétriciens, chirurgiens endocriniens, anesthésistes-réanimateurs ± chirurgiens cardiovasculaires.

- **Préparation médicale et accouchement**

Toutes les patientes ont initialement bénéficié d'un traitement par nicardipine-LOXEN. Le traitement a été associé à l' $\alpha$ -methyldopa pour la patiente 1, chez qui le diagnostic a été porté au début de la grossesse, permettant un contrôle tensionnel satisfaisant jusqu'à l'accouchement.

La nicardipine a été remplacée par l'amlodipine dans un cas en raison de l'insuffisance cardiaque présentée par la patiente (seul inhibiteur calcique ayant l'AMM dans l'insuffisance cardiaque). Le traitement a été associé à du furosémide-LASILIX et des dérivés nitrés (RISORDAN). L'urapidil (EUPRESSYL) a majoré la labilité tensionnelle de la patiente. Il n'y a pas eu recours à l'urapidil dans les autres cas.

L'utilisation d'un bêtabloquant (bisoprolol-CARDENSIEL) a majoré les malaises hypotensifs de la patiente 4. Il n'y a pas eu recours aux  $\beta$ -bloquants dans les autres cas.

Pour chaque patiente, les inhibiteurs calciques ont été débutés au moins 16 jours avant l'accouchement.

La césarienne a été préférée à l'accouchement voie basse dans les 4 cas.

Les césariennes ont été réalisées respectivement à 35 SA, 37 SA, 36 SA, 32 SA + 6 jours.

La césarienne de la patiente 4 a été anticipée pour raison fœtale (bradycardie). Dans les autres cas la césarienne était d'indication maternelle, une fois la maturation fœtale jugée satisfaisante.

Le type d'anesthésie a été discuté au cas par cas.

Deux patientes (cas 1 et 2) ont bénéficié de rachianesthésie. Il n'y a pas eu de complication au cours du geste d'extraction.

Le cas 3 a nécessité une anesthésie générale (AG) en raison d'une insuffisance cardiaque sur cardiomyopathie dilatée adrénérergique.

La dernière patiente a bénéficié d'une péridurale rapidement convertie en AG en raison d'une instabilité hémodynamique et d'un œdème aigu pulmonaire sur poussée hypertensive et cardiomyopathie adrénérergique (trouble de la cinétique segmentaire). La patiente a également présenté une hémorragie de la délivrance d'évolution simple sous prostaglandine. Il n'y a pas eu de complication maternelle au cours de la césarienne dans les autres cas.

- **Retentissement fœtal et néonatal**

Trois enfants présentaient une prématurité modérée (32 SA, 35 SA et 36 SA). Une bradycardie fœtale a été observée et a imposé la réalisation anticipée de l'extraction par césarienne (patiente 4). L'enfant a présenté une anoxie périnatale nécessitant une hospitalisation en réanimation (Apgar 1 à 1 min et 3 min). Absence d'anomalie du développement à l'âge de 12 mois.

Il n'y a pas eu de complication néonatale dans les autres cas.

Nous ne possédons pas de données concernant l'évolution ultérieure des autres enfants.

- **Prise en charge cardiologique**

Toutes les patientes ont bénéficié d'une ETT précoce après le diagnostic de PPGL.

Deux patientes ont présenté des poussées hypertensives majeures isolées (cas 1 et 2). Dans un cas, l'HTA a été découverte au cours du troisième trimestre et était associée à des sueurs profuses et des palpitations ; dans l'autre, le diagnostic d'HTA précédait la grossesse, et n'était pas contrôlé malgré le traitement de fond de la patiente.

Une patiente a présenté une insuffisance cardiaque aiguë sur cardiomyopathie dilatée. Le recours à l'utilisation de drogues vasopressives ou à l'ECMO n'a pas été nécessaire.

La prise en charge a reposé sur une déplétion hydro-sodée par diurétiques de l'anse, couplée à l'utilisation de dérivés nitrés associée à un inhibiteur calcique.

L'évolution de la cardiopathie adrénérgique a été suivie par ETT et IRM cardiaque.

Malgré l'introduction d'un traitement médical adapté (IEC et  $\beta$ -bloquant) après la césarienne, une insuffisance cardiaque modérée séquellaire a persisté. A 1 an, la FEVG était évaluée à 40% sous IEC,  $\beta$ -bloquant et anti-aldostérone à posologie maximale.

Une patiente a présenté un sub-OAP, avec une FEVG évaluée à 45% au cours de l'anesthésie épidurale entreprise pour la césarienne. La récupération de la FEVG a été précoce (<7 jours) et complète (cas 4).

Dans les deux cas, la chirurgie d'exérèse n'a pas été envisagée en urgence.

- **Chirurgie d'exérèse**

L'exérèse a été réalisée en post-partum entre 1 et 9 mois après l'accouchement par césarienne.

Les deux chirurgies de phéochromocytomes ont été réalisées par voie coelioscopique, à un mois de l'accouchement.

La prise en charge des paragangliomes a nécessité la collaboration des chirurgiens endocriniens et chirurgiens vasculaires. La voie d'abord était la laparotomie.

Une patiente opérée pour paragangliome a présenté une thrombose iliaque externe gauche nécessitant une thrombectomie.

Une patiente opérée pour phéochromocytome a présenté des hypoglycémies (0,6-0,8g/L) récidivantes durant 48h en post-opératoire.

Deux patientes n'ont pas présenté de complication post-opératoire.

- **Étude histologique, génétique, et récursive**

La patiente 1 présentait des critères d'agressivité à l'étude anatomopathologique (envahissement vasculaire associé à un envahissement ganglionnaire ; 1N+ / 5N). L'analyse génétique n'a pas retrouvé de prédisposition génétique.

La patiente a été réopérée 4 ans plus tard pour exérèse d'un second paragangliome, non visualisé initialement, mais vraisemblablement déjà présent lors du diagnostic initial. Les caractéristiques anathomopathologiques étaient identiques.

Un cas présentait la perte d'expression immunohistochimique de la protéine SDHB. L'étude génétique a mis en évidence un variant faux-sens du gène *SDHB* en mosaïque dans 45% des cellules tumorales et 16% des cellules constitutionnelles (patiente 3).

La patiente a présenté une récursive de paragangliome à 15 mois de l'exérèse initiale.

Les études génétiques étaient sans anomalie pour les deux autres patientes, et il n'y a pas de récursive observée à respectivement 3 ans et 1 an de l'exérèse chirurgicale.

## DISCUSSION

- **Incidence et mortalité**

Il y a eu deux phéochromocytomes et deux paragangliomes diagnostiqués chez des femmes enceintes entre 2012 et 2020 au CHRU de Lille. Ceci correspond à une incidence de 0,009%, (soit 1/11 000 grossesses) si on se limite aux accouchements pris en charge à la maternité de Jeanne de Flandre sur la période (44 800), soit une incidence plus élevée que celle rapportée dans la littérature.

Néanmoins, en supposant que tous les cas de PPGL chez la femme enceinte de la région Haut de France soient pris en charge au CHRU de Lille (centre de référence), l'incidence est inférieure à celle rapportée dans la littérature (0,0007% soit 1 /134 000 grossesses)

Nous ne possédons pas de données concernant le nombre de PPGL pris en charge dans d'autres centres hospitaliers de la région, ni de ceux diagnostiqués après autopsie sur la période.

A l'instar de la population générale, la proportion des phéochromocytomes apparait supérieure (81%) à celle des paragangliomes (19%) au cours de la grossesse.(45) Ce n'est pas le cas dans notre série (50 - 50%).

La mortalité maternelle en cas de phéochromocytome serait supérieure (11%) à celle en cas de paragangliome (1%). (44) Dans notre série, nous n'avons pas à déplorer de décès.

- **Savoir évoquer le diagnostic**

Les études rétrospectives ont révélé que plus de 90% des patientes atteintes de PPGL rapportaient au moins un signe clinique évocateur au cours de leur grossesse, pour seulement 73% de patientes diagnostiquées en prénatal.(39)(45)

Toutes nos patientes ont présenté des signes cliniques évocateurs du diagnostic au cours de, et même avant, leur grossesse.

Poser le diagnostic de PPGL au cours de la grossesse est difficile eu égard à la rareté et à la présentation équivoque de la pathologie. Le diagnostic est souvent confondu avec celui de pré-éclampsie en cas d'HTA survenant au troisième trimestre.

Le diagnostic de pré-éclampsie se doit d'être évoqué afin de ne pas manquer une autre cause potentiellement létale d'HTA, et en raison de sa fréquence.

Ainsi, en cas d'HTA au cours du troisième trimestre, il est important de rechercher des « signes négatifs » tels que l'absence de protéinurie, l'absence d'œdème des membres inférieurs, l'absence d'argument pour un HELLP-syndrome, ou l'absence d'hyperuricémie. (11) A noter que la présence d'une protéinurie n'élimine pas le diagnostic de PPGL. C'est une situation où le diagnostic est particulièrement difficile à évoquer, et il est alors fréquent qu'un PPGL soit initialement pris en charge comme une pré-éclampsie.

Une hypertension découverte avant 20 SA ne devrait être considérée comme secondaire à la grossesse qu'après la réalisation d'un bilan étiologique comprenant le dosage des dérivés méthoxylés. De même, la survenue d'hypotension orthostatique chez une patiente enceinte hypertendue doit faire suspecter un PPGL sous-jacent. (45,47)

La présentation clinique de PPGL peut également être « bruyante ». L'hypothèse d'un PPGL sous-jacent est généralement rapidement évoquée chez les patientes se présentant pour insuffisance cardiaque, arythmie, AVC, dissection aortique, ou infarctus du myocarde.(48) Ce fut les cas chez les patientes 3 et 4 de notre étude.

La patiente 3 a consulté aux urgences pour HTA à 22 SA dans un autre centre. Malgré son antécédent personnel de paragangliome, elle n'a pas bénéficié d'un suivi spécifique après cet épisode. Nous ne disposons pas du bilan réalisé, et en particulier de l'information concernant la réalisation ou non d'un dosage des dérivés méthoxylés.

La patiente 4 rapporte avoir consulté plusieurs fois pour palpitations et malaises au cours de sa grossesse avant que le diagnostic ne soit évoqué. Elle rapporte également des palpitations depuis plus de 6 ans avant sa grossesse.

Il apparait primordial que les gynécologues-obstétriciens et les sages-femmes soient sensibilisés à cette thématique afin de pouvoir évoquer précocement le diagnostic.

- **Explorations biologiques**

L'adrénaline et la noradrénaline jouent un rôle central dans l'adaptation et la protection contre les stimuli de stress comme peuvent l'être la grossesse, l'accouchement et la naissance.

Néanmoins, chez les femmes enceintes indemnes de PPGL, les taux plasmatiques ou urinaires des catécholamines et des dérivés méthoxylés ne sont pas augmentés de façon significative.(49)(50)(51)

Des données montrent une élévation modeste de ces marqueurs en cas de pré-éclampsie, dans des mesures non comparables (52), et qui se normalisent quelques jours après l'admission de la patiente.(53)

Le dosage des dérivés méthoxylés plasmatiques et urinaires conserve une bonne sensibilité (98%), permettant d'exclure le diagnostic en cas de dosage dans les normes du laboratoire. Ces dosages sont aujourd'hui validés chez la femme enceinte et permettent d'affirmer ou infirmer le diagnostic dans la grande majorité des cas. (51,54)

Par ailleurs, la population étudiée étant uniquement formée de femmes jeunes, le nombre de traitements à risque d'interférer avec les dosages est souvent nul.

A noter qu'en cas de traitement par  $\alpha$ -methyldopa ou labetalol, il n'y a pas d'interférence avec les dosages réalisés par spectrométrie de masse.(55)

Concernant les conditions de prélèvement, il est également recommandé de privilégier 20 à 30 min de repos en position allongée afin de minimiser le risque de faux-positif. Une élévation jusqu'à 30% peut être observée en cas de prélèvement non effectué dans les conditions optimales de repos.(55)

Le dosage de la chromogranine A n'est pas modifié par la grossesse. Son élévation est un argument en faveur du diagnostic de PPGL. (26,56) Chez toutes nos patientes, le dosage de la chromogranine A était significativement augmenté (2 à 10 fois la normale).

De la même façon qu'en cas de diagnostic de PPGL en dehors de la grossesse, le dosage de calcitonine et la réalisation d'un bilan phosphocalcique sont nécessaires afin de ne pas méconnaître une HPT ou un CMT associé (NEM2).

- **Examen morphologique**

L'échographie et l'IRM sont les seuls examens d'imagerie disponibles au cours de la grossesse. En raison de la localisation le plus souvent abdominale des PPGL, une IRM abdomino-pelvienne est le premier examen à réaliser chez toute patiente enceinte suspecte de PPGL.(55) Si l'examen ne permet pas de localiser la tumeur, une IRM thoracique sera réalisée à la recherche de paragangliome plus haut situé.

Les PPGL sont caractérisés par un signal hyperintense T2 à l'IRM. Les diagnostics différentiels sont les adénomes surrénaliens, les lymphomes, les métastases ou encore les corticosurrénales. Le contexte clinique et les dosages hormonaux associés à l'imagerie permettent dans la grande majorité des cas de confirmer le diagnostic.(6)

Dans le cadre de l'urgence, notre patiente 4 confirme que l'échographie abdominale peut être un précieux atout pour le diagnostic de phéochromocytome. Néanmoins, elle est souvent peu informative en raison d'un manque de sensibilité, notamment pour détecter les tumeurs de petites taille (<1 - 2 cm). (57)

De la même manière, la réalisation d'un scanner dans le cadre de l'urgence a permis le diagnostic chez 2 de nos patientes. L'importance de faire un diagnostic formel en cas de suspicion de PPGL peut justifier sa réalisation dans les cas où l'IRM n'est pas disponible. Par ailleurs, en cas de prise en charge chirurgicale organisée au cours de la grossesse, le scanner permettra une meilleure analyse des rapports de la tumeur.

Les examens d'imagerie fonctionnelle sont formellement contre-indiqués lors de la grossesse. Si la chirurgie d'exérèse n'a pas été réalisée au cours de la grossesse, il est fondamental que les patientes bénéficient d'un examen d'imagerie nucléaire à la recherche de localisation à distance en pré-opératoire.

- **Génétique**

Une étude génétique est recommandée chez toutes les patientes. Les patientes enceintes étant par définition de « jeunes » patientes, le risque de prédisposition génétique est vraisemblablement supérieur à celui observé dans la population générale.



Les enjeux sont multiples :

- Permettre le diagnostic des patientes à risque de lésions multifocales, de métastases à distance, ou de récurrences.
- Adapter et personnaliser le suivi au long cours en fonction de l'anomalie génétique mise en évidence.
- Établir un diagnostic précoce chez les apparentés de la patiente.
- **Retentissement fœtal et néonatal**

Le fœtus possède une capacité de sécrétion autonome des catécholamines. La concentration plasmatique en catécholamine fœtale est faible tout au long de la grossesse en raison d'une clairance importante. Lors de l'accouchement et de la période périnatale, les taux s'élèvent afin de permettre une adaptation optimale à la vie extra-utérine.(58)

En cas de PPGL, le placenta joue un rôle protecteur limitant l'exposition fœtale aux catécholamines maternelles. La présence de transporteurs de la noradrénaline et d'enzymes permettant la dégradation des catécholamines (MAO et COMT) à la surface placentaire limite leur passage transplacentaire. (59) Il a été constaté que le sang du cordon ombilical contient moins de 10 % des taux maternels de catécholamines. A l'heure actuelle, on considère qu'il n'y a pas d'action directe des catécholamines maternelles sur le fœtus.(60)

Les patientes atteintes de PPGL présentent une HTA dans plus de deux tiers des cas. La circulation utéroplacentaire ne possède pas de mécanisme de régulation spécifique, elle est donc directement soumise aux modifications de la tension artérielle.(61)

Les pics de sécrétions de catécholamines compromettent le fonctionnement placentaire via la vasoconstriction de l'artère utérine, responsable d'une insuffisance utéroplacentaire. Il existe alors un risque accru d'avortement spontané, de retard de croissance intra-utérin, d'hypoxie fœtale, et de mort fœtale in-utéro.(62) Toute la complexité de la prise en charge fœtale repose sur le fait que la survenue d'épisodes hypotensifs est également à risque d'hypoxie fœtale par insuffisance utéroplacentaire.(58)

Les principales complications néonatales sont la prématurité (35% des naissances avant 37 SA), un faible poids pour l'âge gestationnel (29%) et l'anoxie néonatale (14%).(58)

Le taux de mortalité fœtale et néonatale en cas de diagnostic anténatal est évalué à 7%, contre 17% en cas de diagnostic au cours de l'accouchement ou en post-partum.(58)

Les études concernant les patientes chez qui le diagnostic de PPGL a été fait en cours de grossesse ne font pas part des données de l'évolution à long terme des enfants. Néanmoins, il est reconnu que l'ischémie utérine ou l'hypoxie en lien avec une insuffisance utéroplacentaire peut affecter l'évolution à long terme des nouveau-nés, alors que l'évolution immédiate en périnatal a été simple.(58)

- **Prise en charge thérapeutique**

#### **Prise en charge médicale**

Le traitement de PPGL au cours de la grossesse commence par l'obtention d'un contrôle de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. La prise en charge repose sur l'utilisation d' $\alpha$ -bloquant (phénoxybenzamine, prazosine, doxazosine) ou inhibiteur calcique (nicardipine, nifedipine). Ces thérapeutiques sont utilisées de longue date et sont considérées comme sûres et efficaces au cours de la grossesse.(11,45,47)

Les études s'accordent sur une diminution significative de la mortalité maternelle et fœtale chez les patientes traitées par vasodilatateurs périphériques ( $\alpha$ -bloquants et inhibiteurs calciques).(54) Il est admis que l'hypertension artérielle persistante au cours de la grossesse est associée à un risque accru de retard de croissance intra-utérin, de pré-éclampsie et de mort périnatale.(46)

Il n'y a pas de donnée spécifique permettant de recommander un objectif tensionnel en cas de PPGL au cours de la grossesse. Néanmoins, les chiffres de 140 / 90 mmHg proposés dans les recommandations européennes dans la prise en charge de l'HTA gravidique apparaissent adaptés à la situation.

La difficulté de la prise en charge en cas de PPGL repose sur la posologie des thérapeutiques anti-hypertensives (contrôle de l'HTA, sans entraîner d'hypotension). L'objectif d'une TAS >90 mmHg est préconisé afin de limiter le risque d'insuffisance utéroplacentaire.

En cas de poussées hypertensives majeures, le choix de thérapeutiques intraveineuses est limité. Les plus utilisées sont la nicardipine et le sulfate de magnésium. (67)

Concernant la préparation médicale, la phénoxybenzamine et la doxazosine sont les thérapeutiques pour lesquelles nous possédons le meilleur recul à long terme.

La phénoxybenzamine est un  $\alpha$ -bloquant non compétitif dont l'action passera par le blocage des récepteurs  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  adrénergiques. En pratique, la phénoxybenzamine est débutée à la posologie de 10 mg deux fois par jour, augmentée progressivement jusqu'à 1 mg/kg par jour.(63)

La doxazosine est un  $\alpha$ -bloquant sélectif ( $\alpha_1$ -adréno-récepteur). La posologie initiale est de 2 mg par jour et peut être augmentée progressivement jusqu'à 32 mg par jour.

La doxazosine présente moins d'effets secondaires, en particulier elle induit moins de tachycardie. Le principal risque de l'utilisation de la phénoxybenzamine par rapport à l'utilisation de la doxazosine est le risque d'hypotension post-opératoire prolongée en raison de sa longue durée d'action et de son action non compétitive sur les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques.(55)

Ces thérapeutiques traversent toutes deux la barrière placentaire. Il a été constaté que la phénoxybenzamine expose le nouveau-né au risque d'hypotension et de dépression respiratoire. (64) Cela impose la surveillance par monitoring du nouveau-né durant les trois premiers jours de vie. A l'inverse, l'utilisation de doxazosine chez la femme enceinte n'a pas mis en évidence d'effet adverse aussi bien chez la mère que chez le fœtus ou le nouveau-né.(65) Pour ces raisons, l'utilisation de doxazosine serait à prioriser chez une patiente enceinte en pré-opératoire.(55)

Ces thérapeutiques sont également retrouvées dans le lait maternel. Il n'y a pas d'effet secondaire observé jusqu'à présent chez les enfants ayant bénéficié d'un allaitement maternel dans ces conditions.(65)

L'urapidil est un vasodilatateur dont l'action de blocage est sélective des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques. Sa demi-vie est courte (2h - 4h). Une étude rétrospective récente a analysé les 79 cas de PPGL pris en charge entre 2001 et 2017 au CHU de Bordeaux. La préparation médicale reposait sur l'utilisation d'urapidil en SAP 3 jours avant la chirurgie de PPGL. Seuls 25% des cas ont présenté des pics hypertensifs (PAS > 180mmHg). Ce taux était corrélé aux tumeurs les plus volumineuses (>41mm), elles-mêmes corrélées aux taux de dérivés méthoxylés les plus élevés. Seulement 14% ont présenté des épisodes hypotensifs (PAS > 80 mmHg). Les pics hypertensifs étaient contrôlés par bolus de 2 mg de nifédipine. Les pics

hypertensifs étaient contemporains de l'insufflation pour création du pneumopéritoine et de la manipulation de la tumeur. Le temps d'hospitalisation était en moyenne de 4 jours.

Ces données sont difficiles à comparer aux études antérieures réalisées avec la prazosine et la doxazosine (études rétrospectives, prise en charge anesthésiques différentes). Néanmoins, les taux d'événements hypertensifs étaient respectivement de 73% et 82%.(38)

Le labetalol a également été utilisé dans cette situation. Cette molécule possède un effet  $\alpha$ - et  $\beta$ -bloquant. Pour cette raison, il a été initialement employé chez les patients atteints de PPGL. A l'heure actuelle, le labetalol n'est plus recommandée suite à la survenue de crises hypertensives secondaires à son utilisation.(66)

Enfin, l'inhibiteur de la synthèse des catécholamines (métyrosine), utilisé dans certains centres en association aux  $\alpha$ -bloquants, est contre indiqué lors de la grossesse. (55)

De la même manière qu'en dehors de la grossesse, l'association à des  $\beta$ -bloquants est possible afin de limiter le risque de tachycardie. Deux à trois jours de traitement préalable par  $\alpha$ -bloquant sont nécessaires afin de limiter le risque hypertensif. Les molécules les plus souvent utilisées sont l'aténolol et le propranolol.

De la même manière qu'en l'absence de grossesse, un apport sodé oral et parentéral préopératoire apparaît essentiel afin de limiter les hypotensions en post-opératoire.

Enfin, de nombreuses thérapeutiques sont contre-indiquées en raison du risque de décharges catécholaminergiques. Il s'agit des opioïdes, des antidépresseurs, des antiémétiques (métoclopramide),(68) et de nombreuses drogues anesthésiantes (thiopental, kétamine, éphédrine, mivacurium...). De la même manière, les cures de corticothérapie de maturation fœtale devront être encadrées et réalisées après imprégnation en  $\alpha$ -bloquant ou inhibiteur calcique.(55)

### **Prise en charge chirurgicale**

Le traitement curatif consistera toujours en l'exérèse chirurgicale, réalisée après une préparation médicale minimale de 7 à 14 jours. Néanmoins, le « timing » exact de la prise en charge sera constamment discuté en fonction du type de tumeur, de sa localisation, de la situation clinique maternelle et de la maturité fœtale.

A l'heure actuelle, en cas de diagnostic précoce de phéochromocytome au cours de la grossesse, une prise en charge chirurgicale est recommandée avant 24 SA. L'exérèse en per-partum, ou à distance de l'accouchement sera préférée en cas de diagnostic plus tardif.(55)

Une revue de la littérature réalisée en 2013 a étudié les cas de 18 patientes opérées pour un phéochromocytome au cours du 2ème trimestre de grossesse (13-23SA). Il n'a pas été retrouvé d'événement intercurrent, aussi bien pour les mères que pour les enfants.(45) Depuis, plusieurs cas confirment ces résultats.(69)

En cas de phéochromocytome, concernant l'abord chirurgical, la référence reste le recours à la coelioscopie. L'approche transpéritonéale avec mise de la patiente en décubitus latéral est la plus souvent retenue en raison de l'accessibilité plus aisée à la surrénale. En théorie, l'approche rétropéritonéale chez une patiente en décubitus latéral permet l'utilisation de plus faibles doses d'anesthésiants, un temps chirurgical raccourci, et une reprise du péristaltisme intestinal plus rapide.

Les auteurs s'accordent sur le fait qu'il n'est pas recommandé une approche rétropéritonéale postérieure chez la femme enceinte en raison de la diminution du retour veineux secondaire à la compression utérine sur la veine cave. Notons que chez la femme enceinte, le retour veineux pourra également être diminué en cas de décubitus latéral droit avec un risque d'hypoperfusion utéroplacentaire. (70)

En utilisant l'inclinaison antérieure combinée avec un positionnement de Trendelenburg inversé de la patiente, le retour veineux sera amélioré relâchant ainsi la pression de l'utérus sur la veine cave.(71)

En cas de diagnostic de phéochromocytome après 24 SA, l'acte chirurgical sera prévu à distance de l'accouchement. Ceci permet un meilleur abord chirurgical en raison de la diminution de taille de l'utérus. Cette approche a également l'avantage de permettre la réalisation d'exams d'imagerie fonctionnelle (imagerie nucléaire) à la recherche de lésions multiples ou de lésions à distance.

Cette stratégie attentiste sera également adoptée en cas de paragangliome, quel que soit le terme au moment du diagnostic. A l'exception des tumeurs accessibles, et de petites tailles, la voie d'abord recommandée en cas de paragangliome est la laparotomie. Les risques en lien avec la laparotomie, associés à un accès souvent difficile à la tumeur en raison de la

grossesse, ne permettent pas de recommander l'exérèse de paragangliome chez la femme enceinte.

Par ailleurs, la réalisation préalable d'un bilan d'extension à la recherche de lésions multiples, ou de lésions à distance, est primordiale en raison de la prévalence élevée de paragangliomes multifocaux ou malins.

Bien que la chirurgie au cours du deuxième trimestre soit généralement considérée comme la meilleure option pour les phéochromocytomes détectés précocement, certains auteurs ont signalé des cas de femmes ayant bénéficié d'un diagnostic précoce et traitées par un traitement médical tout au long de la grossesse. Dans de tels cas, les résultats maternels et fœtaux sont généralement satisfaisants, mais le risque d'exposition fœtal à un traitement médical prolongé et à un excès de catécholamines doit être pris en compte.(72)

Enfin, il a été constaté que la chirurgie de PPGL réalisée en urgence est associée à une surmortalité et morbidité. La prise en charge chirurgicale d'un PPGL sera à envisager à distance de tout événement aigu. (73)

- **La cardiopathie adrénérgique**

Elle représente une complication grave chez les patients atteints de PPGL pouvant survenir dans environ 10% des cas.(74) L'atteinte cardiaque est secondaire à l'élévation aiguë comme chronique des catécholamines plasmatiques.

L'augmentation plasmatique des catécholamines entraîne une stimulation importante des récepteurs  $\beta_1$ -adrénérgiques (chronotropes et inotropes positifs) augmentant la demande en oxygène du myocarde. Le déséquilibre entre la demande et l'apport en oxygène est responsable d'hypoxie myocardique.

Par ailleurs, l'exposition chronique aux catécholamines entraîne une désensibilisation progressive de leurs récepteurs.(75) Cette baisse de sensibilité, notamment des récepteurs  $\beta_1$ -adrénérgiques, est responsable d'une diminution de la stimulation myocardique et à terme entraîne une insuffisance cardiaque.

Enfin, les catécholamines augmentent l'influx de calcium dans le cardiomyocyte. Un excès de catécholamines entraîne une surcharge en calcium intra-mitochondrial responsable d'un stress oxydatif et d'un dysfonctionnement mitochondrial menant la cellule à l'apoptose.(76)

La cardiopathie adrénérurgique peut se présenter sous trois formes distinctes : une cardiopathie dilatée, une cardiopathie hypertrophique, ou sous la forme d'un Takotsubo.

Il n'y a pas de facteurs prédictifs connus à ce jour permettant d'envisager le type d'atteinte cardiaque présentée par un patient atteint de PPGL.

L'échocardiographie permettra de caractériser le type de cardiopathie. Tout patient ayant un diagnostic récent de PPGL doit bénéficier d'une évaluation cardiaque précoce. Des sujets asymptomatiques peuvent déjà présenter une dysfonction systolique ou diastolique.(77)

Si l'ETT, en raison de sa disponibilité et de sa rapidité d'exécution, permet une première évaluation, l'IRM cardiaque est à l'heure actuelle l'examen de choix dans cette situation.

L'IRM a la capacité d'évaluer avec précision l'anatomie, la fonction systolique et diastolique, l'inflammation, le stress et la perfusion myocardique. Elle permet la stratification des risques et le suivi à long terme des patients.(78)

La précocité du diagnostic est la clé du traitement de la cardiopathie adrénérurgique. Le diagnostic de PPGL peut être retardé en raison d'une présentation clinique évocatrice de coronaropathie (douleur thoracique, sus ou sous-ST à l'ECG).

Une étude rétrospective de 163 cas de cardiopathie adrénérurgique n'a retrouvé que dans 4% des cas la triade clinique typique de PPGL (triade de Ménard).(79)

Toute décompensation cardiaque dont l'étiologie n'est pas évidente, syndrome coronarien aigu à coronaire saine, ou défaillance d'organe multiple d'étiologie indéterminée doit faire évoquer le diagnostic de PPGL, à fortiori chez une femme enceinte.

La base du traitement reposera toujours sur un contrôle de la tension artérielle. L'objectif tensionnel est inférieur ou égal à 130 / 80 mmHg, sans être inférieur à 80 / 45 mmHg avec une fréquence cardiaque entre 60 – 70 bpm assis et 70 – 80 bpm debout.(66)

Les bolus de phentolamine sont préférés à ceux de phénoxybenzamine. Il s'agit d'une molécule de courte durée d'action limitant la durée des épisodes hypotensifs en cas d'effets adverses. Une fois la phase aigüe contrôlée et l'introduction d' $\alpha$ -bloquant, la perfusion d'esmolol ( $\beta$ -bloquant) peut permettre de contrôler la fréquence cardiaque et la tension artérielle.(80)

Les agents vasopresseurs (adrénaline, noradrénaline, dopamine) peuvent être utilisés mais risquent de ne pas être efficaces en raison de la désensibilisation des récepteurs

adrénergiques. En cas d'hypotension réfractaire aux amines, le recours précoce à l'ECMO ou à un ballon de contre-pulsion aortique est préconisé.(81)

L'ECMO est une technique de circulation extracorporelle offrant une assistance à la fois cardiaque et respiratoire. Une étude concernant 40 patients atteints de PPGL ayant présenté une cardiopathie adrénérurgique compliquée de choc cardiogénique (FEVG 5 à 20%) nécessitant l'utilisation de l'ECMO a conclu à une durée moyenne de 4 jours sous ECMO et à une survie de 93%.(82)

L'étude rétrospective de patients ayant présenté une cardiomyopathie adrénérurgique a montré une diminution des risques de complication per- et post opératoire en cas d'opération réalisée en moyenne à un mois de la décompensation initiale. L'une des raisons serait que la voie d'abord par laparoscopie peut alors être préférée à la laparotomie.(83)

Ainsi, si le traitement curatif restera toujours l'exérèse chirurgicale, celle-ci ne doit pas être envisagée en phase aigüe de décompensation cardiaque. Elle sera réalisée après avoir observé une récupération de la FEVG, survenant le plus souvent en quelques jours. Dans l'intervalle, l'utilisation de l'ECMO est fortement préconisée.

L'utilisation de captopril (IEC) chez un patient présentant une cardiopathie adrénérurgique secondaire à un phéochromocytome a montré une amélioration clinique après huit heures de perfusion IV. Son association à l'utilisation d' $\alpha$ -bloquant pendant deux semaines a permis une amélioration significative de la FEVG (45-60%).(84) Jusqu'à présent, l'utilisation d'IEC en cas de cardiopathie adrénérurgique n'est pas recommandée.

La récupération de la fonction cardiaque est le plus souvent rapide et sans séquelle. Néanmoins, il peut persister des troubles de la relaxation ou une fibrose responsables d'une insuffisance cardiaque à long terme.(77)

Concernant la prise en charge de nos patientes, l'éventuel recours à l'ECMO a été à chaque fois envisagé. Les situations à risque de décompensation cardiaque ont toutes été préalablement discutées en RCP auxquelles ont participé anesthésistes-réanimateurs, chirurgiens cardio-vasculaires, chirurgiens endocriniens, gynécologues-obstétriciens et endocrinologues.

Les patientes ont toutes bénéficié d'une évaluation cardiaque par ETT au diagnostic de PPGL. La réalisation d'une IRM cardiaque n'a été préconisée que chez une patiente. Étant



donné les capacités grandissantes de l'IRM cardiaque, une évaluation systématique chez ces patientes est à discuter.

- **Accouchement**

L'accouchement est une situation à risque de décharges catécholaminergiques.

Le recours à l'accouchement par voie basse (VB) a longtemps été contre-indiqué en raison du risque théorique de décharges catécholaminergiques en lien avec les efforts de poussées. Une étude ancienne réalisée chez les femmes enceintes atteintes de PPGL a constaté un taux de mortalité inférieur chez les patientes ayant bénéficié de césarienne plutôt que d'accouchement voie basse (VB). Néanmoins, la préparation médicale des patientes n'était pas précisée, de même que le moment du diagnostic de PPGL (anténatal ou per/post-partum).(85)

Si la césarienne offre un environnement contrôlé, il persiste un risque de décharges catécholaminergiques causées par la manipulation du péritoine, voire de la tumeur. (86)

L'anesthésie générale comme la rachianesthésie ou l'anesthésie épidurale ont été utilisées avec de bons résultats.(37)

Un nombre croissant de patientes bénéficient aujourd'hui d'accouchement par voie basse. Une étude rétrospective analysant les accouchements VB en cas de PPGL n'a pas mis en évidence de complications materno-fœtales. Toutes les patientes avaient été soit opérées au cours de leur grossesse en raison d'un diagnostic avant 24 SA, soit préparées depuis plus de 7 jours par un traitement médical permettant un bon contrôle tensionnel. (37)

L'accouchement par voie basse sous anesthésie épidurale (T5 - T12) peut être envisagé chez les patientes traitées par  $\alpha$ -bloquant ( $\pm$   $\beta$ -bloquant) pour une durée d'au moins 14 jours. A ce niveau, les centres nerveux innervant la médullosurrénale sont interrompus, limitant le nombre de stimuli envoyés à la médullosurrénale et donc le risque de décharges adrénérgiques. (40)

L'ocytocine et les agents utérotoniques doivent être utilisés avec prudence en raison du risque de tachycardie et d'hypotension.(37)

La voie d'accouchement doit être discutée par une équipe multidisciplinaire expérimentée au sein d'un centre de niveau 3 en fonction de nombreux facteurs :

- Antécédents obstétricaux,

- Type et taille de la tumeur,
- Importance et type de la sécrétion des catécholamines,
- Exérèse tumorale réalisée en cours de grossesse ou non,
- Contrôle tensionnel et retentissement cardiaque,
- Condition fœtale.

La VB sera envisageable chez les patientes ayant déjà accouché par VB sans complication, avec une préparation médicale pendant au moins 7 jours et une réponse thérapeutique satisfaisante, ou ayant bénéficié d'une exérèse chirurgicale avant 24 SA. (66)(86)

- **Suivi à long terme**

Les modalités de surveillance au long cours ne seront pas différentes de celles préconisées pour la population générale. En raison du jeune âge au moment du diagnostic de PPGL, le risque de retrouver une prédisposition génétique sous-jacente est accru.

Toutes les patientes ayant présenté un paragangliome seront suivies à vie, de même qu'en cas de phéochromocytome avec facteurs de risques de malignité comme décrit plus haut.

En cas de désir de grossesse ultérieur, un bilan préalable à la grossesse est à réaliser afin de s'assurer de l'absence de récurrence ou de localisation à distance.

En dehors de cette situation, la surveillance sera annuelle, associant un examen clinique, un dosage des dérivés méthoxylés et la réalisation d'examen(s) d'imagerie(s). Dans un souci de limiter l'irradiation iatrogène chez ces jeunes patientes, l'IRM abdomino-pelvienne doit être privilégiée.

Le scanner sera utilisé dans le cadre de l'urgence ou avant la prise en charge chirurgicale d'une récurrence avérée afin d'en analyser les rapports, notamment vasculaire.

Un examen d'imagerie nucléaire sera réalisé uniquement en cas d'argument clinique, biologique ou morphologique évocateur d'une récurrence.

Si le recours à l'imagerie était antérieurement préconisé uniquement en cas de ré-élévation des dérivés méthoxylés, il est aujourd'hui systématique. De nombreux cas font état de dosages hormonaux dans les normes chez des patients présentant une récurrence de la

pathologie. Ces faux-négatifs sont expliqués par la petite taille des lésions en raison de leur découverte précoce.(20)

Si les experts s'accordent sur les grands axes de surveillance à proposer, les études en génétique cherchent à définir un schéma de surveillance adapté au type de mutation retrouvée. L'objectif à terme est de pouvoir proposer un schéma de surveillance personnalisé en fonction du risque individuel de récurrence ou de métastase. (3,32,36)

## CONCLUSION

Le diagnostic et la prise en charge de PPGL au cours de la grossesse sont des situations rares et complexes mettant en jeu le pronostic vital materno-fœtal.

La coordination d'une équipe pluridisciplinaire est nécessaire afin de proposer à ces patientes une prise en charge optimale.

Il est fondamental que les gynécologues-obstétriciens et les sages-femmes soient sensibilisés et capables d'évoquer précocement le diagnostic.

Un PPGL devra être recherché en cas d'HTA :

- Avant 20 SA ;
- Associée à des céphalées, des sueurs, des palpitations ou des épisodes d'hypotensions orthostatiques ;
- Persistante malgré l'instauration d'un traitement antihypertenseur ;
- Au cours du 3ème trimestre, sans autre argument pour une pré-éclampsie ;
- Chez une patiente aux antécédents personnels ou familiaux de syndrome génétique associé aux PPGL (NEM2, NF1, VHL, PPGL familiaux...).
- Ou de défaillance d'organe sans étiologie évidente (traumatisme, sepsis etc) ;

Le dosage des dérivés méthoxylés permet de confirmer le diagnostic. Le bilan morphologique repose sur l'IRM abdominopelvienne afin de localiser la tumeur et d'en évaluer la taille et les rapports.

Une ETT doit être réalisée systématiquement à la recherche d'argument pour une cardiopathie adrénérgique. Une IRM cardiaque peut compléter le bilan.

La recherche à l'interrogatoire d'antécédents familiaux évocateurs de syndromes génétiques liés aux PPGL, ainsi qu'une étude génétique sont à réaliser chez toutes les patientes. Néanmoins, en raison du délai d'obtention des résultats, ces données ne modifieront pas la prise en charge au cours de la grossesse.

La préparation médicale, discutée en RCP, est basée sur l'utilisation d' $\alpha$ -bloquant ou d'inhibiteur calcique. La posologie sera réévaluée régulièrement afin de permettre un contrôle tensionnel optimal. L'ajout de  $\beta$ -bloquant est possible après au moins 48h de traitement par  $\alpha$ -bloquant. L'urapidil pourra également être associé en cas de déséquilibre tensionnel, notamment dans les 72h précédent l'exérèse chirurgicale.

En cas de diagnostic précoce de phéochromocytome, une prise en charge chirurgicale avant 24 SA doit se discuter ; dans les autres cas, l'exérèse sera réalisée à distance de l'accouchement.

La voie d'accouchement sera discutée au cas par cas par une équipe pluridisciplinaire. L'accouchement par VB pourra être proposé chez les patientes ayant déjà accouché par VB sans présenter de complication et bénéficiant d'une préparation médicale depuis au moins 7 jours avec un contrôle tensionnel optimal.

Les principales complications néonatales sont la prématurité, un faible poids pour l'âge gestationnel et l'anoxie néonatale.

Le recours à l'ECMO doit être précoce en cas de cardiopathie adrénergique responsable de choc cardiogénique résistant aux amines.

L'exérèse chirurgicale sera réalisée à distance de tout événement aigu, après au moins 7 jours de préparation médicale bien conduite ayant permis un contrôle satisfaisant de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque.

Il n'existe pas de contre-indication à une grossesse ultérieure. Il convient néanmoins de s'assurer de l'absence de récurrence de PPGL en pré-conceptionnel.

Le suivi médical sera annuel pendant 10 ans en cas de phéochromocytome sans facteur de risque de malignité. Un suivi « à vie » est recommandé en cas de paragangliome, ou phéochromocytome avec facteur de risque de malignité (taille >5cm, contexte génétique avéré, âge de diagnostic <20 ans, sécrétion isolée de noradrénaline ou de dopamine, embolies vasculaires ou rupture capsulaire à l'analyse anatomopathologique).

Le suivi reposera sur un examen clinique, le dosage des dérivés méthoxylés plasmatiques ou urinaires et la réalisation d'une IRM abdominopelvienne. Afin de limiter l'irradiation de ces patientes, les examens d'imagerie nucléaire sont à réserver en cas d'anomalies cliniques, biologiques ou morphologiques évocatrices de récurrence.

Seul le partage de l'expérience de la prise en charge de ces patientes permettra d'en améliorer le pronostic, raison pour laquelle la tenue d'un registre national recensant les cas et leur prise en charge, quelle qu'en soit l'issue, doit être envisagée.

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Beltran S, Borson-Chazot F. Pheochromocytome. EMC - Endocrinologie - Nutrition. 2007 Jan;4(1):1–9.
2. 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 Jun 1;99(6):1915–42.
3. Fishbein L, Leshchiner I, Walter V, Danilova L, Robertson AG, Johnson AR, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Cancer Cell*. 2017 Feb;31(2):181–93.
4. 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. *Human Molecular Genetics*. 2011 Oct 15;20(20):3974–85.
5. 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. *European Journal of Endocrinology*. 2016 May;174(5):G1–10.
6. Arnaldi G, Boscaro M. Adrenal incidentaloma. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012 Aug;26(4):405–19.
7. Lo C-Y, Lam K-Y, Wat M-S, Lam KS. Adrenal pheochromocytoma remains a frequently overlooked diagnosis. *The American Journal of Surgery*. 2000 Mar;179(3):212–5.
8. McNeil AR, Blok BH, Koelmeyer TD, Burke MP, Hilton JM. Pheochromocytomas discovered during coronial autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*. 2000 Dec;30(6):648–52.
9. Proye C, Geelhoed GW. Pheochromocytoma: “The impressionist tumor” or unusual presentations of pheochromocytomas. *Acta Chir Austriaca*. 1993 Jul;25(4):224–7.
10. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *The Lancet*. 2005 Aug;366(9486):665–75.
11. Oliva R, Angelos P, Kaplan E, Bakris G. Pheochromocytoma in Pregnancy: A Case Series and Review. *Hypertension*. 2010 Mar;55(3):600–6.
12. Stein PP, Black HR. A Simplified Diagnostic Approach to Pheochromocytoma A Review of the Literature and Report of One Institution’s Experience. *Medicine*. 1991 Jan;70(1):46–66.
13. Stolk RF, Bakx C, Mulder J, Timmers HJLM, Lenders JWM. Is the Excess Cardiovascular Morbidity in Pheochromocytoma Related to Blood Pressure or to Catecholamines? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013 Mar 1;98(3):1100–6.
14. Prejbisz A, Lenders JW, Eisenhofer G, Januszewicz A. Mortality Associated with

Phaeochromocytoma. *Horm Metab Res.* 2013 Jan 15;45(02):154–8.

15. Riester A, Weismann D, Quinkler M, Lichtenauer UD, Sommerey S, Halbritter R, et al. Life-threatening events in patients with pheochromocytoma. *European Journal of Endocrinology.* 2015 Dec;173(6):757–64.
16. van Berkel A, Lenders JWM, Timmers HJLM. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *European Journal of Endocrinology.* 2014 Mar;170(3):R109–19.
17. Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, Ejaz S, Habra MA, Rich T, et al. Clinical Risk Factors for Malignancy and Overall Survival in Patients with Pheochromocytomas and Sympathetic Paragangliomas: Primary Tumor Size and Primary Tumor Location as Prognostic Indicators. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2011 Mar 1;96(3):717–25.
18. Thompson LDR. Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score (PASS) to Separate Benign From Malignant Neoplasms: A Clinicopathologic and Immunophenotypic Study of 100 Cases. *The American Journal of Surgical Pathology.* 2002 May;26(5):551–66.
19. Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, Itagaki E, Katabami T, Kakoi N, et al. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine-Related Cancer.* 2014 Jun;21(3):405–14.
20. Nölting, Ullrich, Pietzsch, Ziegler, Eisenhofer, Grossman, et al. Current Management of Pheochromocytoma/Paraganglioma: A Guide for the Practicing Clinician in the Era of Precision Medicine. *Cancers.* 2019 Oct 8;11(10):1505.
21. Kaloostian PE, Zadnik PL, Kim JE, Groves ML, Wolinsky J-P, Gokaslan ZL, et al. High incidence of morbidity following resection of metastatic pheochromocytoma in the spine: Report of 5 cases. *SPI.* 2014 Jun;20(6):726–33.
22. Hescot S, Leboulleux S, Amar L, Vezzosi D, Borget I, Bournaud-Salinas C, et al. One-Year Progression-Free Survival of Therapy-Naive Patients With Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2013 Oct 1;98(10):4006–12.
23. Poirier É, Thauvette D, Hogue J-C. Management of Exclusively Dopamine-Secreting Abdominal Pheochromocytomas. *Journal of the American College of Surgeons.* 2013 Feb;216(2):340–6.
24. Eisenhofer G, Prejbisz A, Peitzsch M, Pamporaki C, Masjkur J, Rogowski-Lehmann N, et al. Biochemical Diagnosis of Chromaffin Cell Tumors in Patients at High and Low Risk of Disease: Plasma versus Urinary Free or Deconjugated O-Methylated Catecholamine Metabolites. *Clinical Chemistry.* 2018 Nov 1;64(11):1646–56.
25. Eisenhofer G, Lenders JWM, Siegert G, Bornstein SR, Friberg P, Milosevic D, et al. Plasma methoxytyramine: A novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. *European Journal of Cancer.* 2012 Jul;48(11):1739–49.
26. Bílek, Vlček, Šafařík, Michalský, Novák, Dušková, et al. Chromogranin A in the Laboratory

- Diagnosis of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Cancers*. 2019 Apr 25;11(4):586.
27. Timmers HJLM, Pacak K, Huynh TT, Abu-Asab M, Tsokos M, Merino MJ, et al. Biochemically Silent Abdominal Paragangliomas in Patients with Mutations in the *Succinate Dehydrogenase Subunit B* Gene. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008 Dec 1;93(12):4826–32.
28. de Jong WHA, Eisenhofer G, Post WJ, Muskiet FAJ, de Vries EGE, Kema IP. Dietary Influences on Plasma and Urinary Metanephrines: Implications for Diagnosis of Catecholamine-Producing Tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009 Aug 1;94(8):2841–9.
29. Han S, Suh CH, Woo S, Kim YJ, Lee JJ. Performance of <sup>68</sup> Ga-DOTA–Conjugated Somatostatin Receptor–Targeting Peptide PET in Detection of Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Nucl Med*. 2019 Mar;60(3):369–76.
30. Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo A-P. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol*. 2015 Feb;11(2):101–11.
31. Neumann HPH, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, et al. Germ-Line Mutations in Nonsyndromic Pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 2002 May 9;346(19):1459–66.
32. Dahia PLM. Pheochromocytomas and Paragangliomas, Genetically Diverse and Minimalist, All at Once! *Cancer Cell*. 2017 Feb;31(2):159–61.
33. Jochmanova I, Yang C, Zhuang Z, Pacak K. Hypoxia-Inducible Factor Signaling in Pheochromocytoma: Turning the Rudder in the Right Direction. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2013 Sep 4;105(17):1270–83.
34. Jochmanova I, Pacak K. Genomic Landscape of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Trends in Cancer*. 2018 Jan;4(1):6–9.
35. Eisenhofer G, Lenders JW, Timmers H, Mannelli M, Grebe SK, Hofbauer LC, et al. Measurements of Plasma Methoxytyramine, Normetanephrine, and Metanephrine as Discriminators of Different Hereditary Forms of Pheochromocytoma. *Clinical Chemistry*. 2011 Mar 1;57(3):411–20.
36. Crona J, Taïeb D, Pacak K. New Perspectives on Pheochromocytoma and Paraganglioma: Toward a Molecular Classification. *Endocrine Reviews*. 2017 Dec 1;38(6):489–515.
37. Prete A, Paragliola RM, Salvatori R, Corsello SM. MANAGEMENT OF CATECHOLAMINE-SECRETING TUMORS IN PREGNANCY: A REVIEW. *Endocrine Practice*. 2016 Mar;22(3):357–70.
38. Tauzin-Fin P, Barrucand K, Sesay M, Roullet S, Gosse P, Bernhard J-C, et al. Peri-operative management of pheochromocytoma with intravenous urapidil to prevent hemodynamic instability: A 17-year experience. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2020 Jan 1;36(1):49.
39. Mannelli M, Bemporad D. Diagnosis and management of pheochromocytoma during pregnancy. *J Endocrinol Invest*. 2002 Jun;25(6):567–71.



40. Harrington JL, Farley DR, van Heerden JA, Ramin KD. Adrenal Tumors and Pregnancy. *World J Surg*. 1999 Feb;23(2):182–6.
41. Lindsay JR, Nieman LK. Adrenal Disorders in Pregnancy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2006 Mar;35(1):1–20.
42. Harper MA, Murnaghan GA, Kennedy L, Hadden DR, Atkinson AB. Pheochromocytoma in pregnancy. Five cases and a review of the literature. *BJOG:An international journal of O&G*. 1989 May;96(5):594–606.
43. Oishi S, Sato T. Pheochromocytoma in Pregnancy: A Review of the Japanese Literature. *Endocr J*. 1994;41(3):219–25.
44. Wing LA, Conaglen JV, Meyer-Rochow GY, Elston MS. Paraganglioma in Pregnancy: A Case Series and Review of the Literature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015 Aug;100(8):3202–9.
45. Biggar MA, Lennard TWJ. Systematic review of pheochromocytoma in pregnancy. *Br J Surg*. 2013 Jan;100(2):182–90.
46. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014 Apr 15;348(apr15 7):g2301–g2301.
47. Lansdown A, Rees DA. Endocrine oncology in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011 Dec;25(6):911–26.
48. Prejbisz A, Lenders JWM, Eisenhofer G, Januszewicz A. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma: *Journal of Hypertension*. 2011 Nov;29(11):2049–60.
49. Natrajan PG, McGARRTGLE HHG, Lawrence DM, Lachelin GCL. Plasma noradrenaline and adrenaline levels in normal pregnancy and in pregnancy-induced hypertension. *BJOG:An international journal of O&G*. 1982 Dec;89(12):1041–5.
50. O’Shaughnessy RW, Scott GD, Lams JD, Zuspan FP. Plasma Catecholamines in Normal Pregnancy and in Pregnancies Complicated by Mild Chronic Hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension Part B: Hypertension in Pregnancy*. 1983 Jan;2(1):113–21.
51. Barron WM, Mujais SK, Zinaman M, Bravo EL, Lindheimer MD. Plasma catecholamine responses to physiologic stimuli in normal human pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1986 Jan;154(1):80–4.
52. øian P, Kjeldsen SE, Eide I, Maltau JM. Increased Arterial Catecholamines in Pre-Eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1986 Jan;65(6):613–7.
53. Khatun S, Kanayama N, Hossain B, El Maradny E, Kobayashi T, Jahan S, et al. Increased concentrations of plasma epinephrine and norepinephrine in patients with eclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1996 Nov;69(2):61–7.
54. Donatini G, Kraimps JL, Caillard C, Mirallie E, Pierre F, De Calan L, et al.

- Pheochromocytoma diagnosed during pregnancy: lessons learned from a series of ten patients. *Surg Endosc.* 2018 Sep;32(9):3890–900.
55. Lenders JWM, Langton K, Langenhuijsen JF, Eisenhofer G. Pheochromocytoma and Pregnancy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 2019 Sep;48(3):605–17.
56. 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 Apr;44(4):365–71.
57. Sarathi V, Lila A, Bandgar T, Menon P, Shah N. Pheochromocytoma and Pregnancy: A Rare But Dangerous Combination. *Endocrine Practice.* 2010 Mar;16(2):300–9.
58. Iijima S. Impact of maternal pheochromocytoma on the fetus and neonate. *Gynecological Endocrinology.* 2019 Apr 3;35(4):280–6.
59. Nguyen TT, Tseng YT, McGonnigal B, Stabila JP, Worrell LA, Saha S, et al. Placental Biogenic Amine Transporters: In Vivo Function, Regulation and Pathobiological Significance. *Placenta.* 1999 Jan;20(1):3–11.
60. Dahia PL, Hayashida CY, Strunz C, Abelin N, Toledo SP. Low cord blood levels of catecholamine from a newborn of a pheochromocytoma patient. *European Journal of Endocrinology.* 1994 Mar;130(3):217–9.
61. Laird MR, Faber JJ, Binder ND. Maternal Placental Blood Flow Is Reduced in Proportion to Reduction in Uterine Driving Pressure. *Pediatr Res.* 1994 Jul;36:102–10.
62. Lenders JWM. ENDOCRINE DISORDERS IN PREGNANCY: Pheochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection. *European Journal of Endocrinology.* 2012 Feb;166(2):143–50.
63. Mihai R, Sadler GP, Bridge H. Adrenergic blockade with phenoxybenzamine and propranolol in a cohort of 60 patients undergoing surgery for phaeochromocytoma: *European Journal of Anaesthesiology.* 2008 Jun;25(6):508–10.
64. Santeiro ML, Stromquist C, Wyble L. Phenoxybenzameve Placental Transfer during the Third Trimester. *Ann Pharmacother.* 1996 Nov;30(11):1249–51.
65. Versmissen J, Koch BCP, Roofthoof DWE, ten Bosch-Dijksman W, van den Meiracker AH, Hanff LM, et al. Doxazosin treatment of phaeochromocytoma during pregnancy: placental transfer and disposition in breast milk. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Aug;82(2):568–9.
66. Pacak K. Preoperative Management of the Pheochromocytoma Patient. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2007 Nov 1;92(11):4069–79.
67. Dugas G, Fuller J, Singh S, Watson J. Pheochromocytoma and pregnancy: a case report and review of anesthetic management. *Can J Anesth/J Can Anesth.* 2004 Feb;51(2):134–8.
68. Takai Y, Seki H, Kinoshita K. Pheochromocytoma in pregnancy manifesting hypertensive crisis induced by metoclopramide. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 1997 Nov;59(2):133–7.
69. van der Weerd K, van Noord C, Loeve M, Knapen MFCM, Visser W, de Herder WW, et al.

- ENDOCRINOLOGY IN PREGNANCY: Pheochromocytoma in pregnancy: case series and review of literature. *European Journal of Endocrinology*. 2017 Aug;177(2):R49–58.
70. Radfar MH, Shakiba B, Afyouni A, Hoshyar H. Laparoscopic management of paraganglioma in a pregnant woman: a case report. *Int braz j urol*. 2018 Oct;44(5):1032–5.
71. Pearl J, Price R, Richardson W, Fanelli R. Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy. *Surg Endosc*. 2011 Nov;25(11):3479–92.
72. Miller C, Bernet V, Elkas JC, Dainty L, Gherman RB. Conservative Management of Extra-Adrenal Pheochromocytoma During Pregnancy: *Obstetrics & Gynecology*. 2005 May;105(Supplement):1185–8.
73. Scholten A, Cisco RM, Vriens MR, Cohen JK, Mitmaker EJ, Liu C, et al. Pheochromocytoma Crisis Is Not a Surgical Emergency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013 Feb;98(2):581–91.
74. Giavarini A, Chedid A, Bobrie G, Plouin P-F, Hagege A, Amar L. Acute catecholamine cardiomyopathy in patients with phaeochromocytoma or functional paraganglioma. *Heart*. 2013 Oct 1;99(19):1438–44.
75. Fowler MB, Laser JA, Hopkins GL, Minobe W, Bristow MR. Assessment of the beta-adrenergic receptor pathway in the intact failing human heart: progressive receptor down-regulation and subsensitivity to agonist response. *Circulation*. 1986 Dec;74(6):1290–302.
76. Adameova A, Abdellatif Y, Dhalla NS. Role of the excessive amounts of circulating catecholamines and glucocorticoids in stress-induced heart disease. *Can J Physiol Pharmacol*. 2009 Jul;87(7):493–514.
77. Ferreira VM, Marcelino M, Piechnik SK, Marini C, Karamitsos TD, Ntusi NAB, et al. Pheochromocytoma Is Characterized by Catecholamine-Mediated Myocarditis, Focal and Diffuse Myocardial Fibrosis, and Myocardial Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016 May;67(20):2364–74.
78. Mavrogeni S, Markousis-Mavrogenis G, Markussis V, Kolovou G. The Emerging Role of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Metabolic Cardiomyopathies. *Horm Metab Res*. 2015 Jul 21;47(09):623–32.
79. Zhang R, Gupta D, Albert SG. Pheochromocytoma as a reversible cause of cardiomyopathy: Analysis and review of the literature. *International Journal of Cardiology*. 2017 Dec;249:319–23.
80. McMillian WD, Trombley BJ, Charash WE, Christian RC. Phentolamine continuous infusion in a patient with pheochromocytoma. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2011 Jan 15;68(2):130–4.
81. Steppan J, Shields J, Lebron R. Pheochromocytoma Presenting as Acute Heart Failure Leading to Cardiogenic Shock and Multiorgan Failure. *Case Reports in Medicine*. 2011;2011:1–4.
82. Hekimian G, Kharcha F, Bréchet N, Schmidt M, Ghander C, Lebreton G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pheochromocytoma-induced cardiogenic shock. *Annals*

of Intensive Care. 2016 Nov 28;6(1):117.

83. Müller G, Saint F, Hamy A, Lifante JC, Carnaille B, Sebag F, et al. Pheochromocytoma revealed by acute heart failure. When should we operate? Presented at the ESES Congress, Gothenburg May 25–26, 2012. *Langenbecks Arch Surg.* 2013 Jun;398(5):729–33.

84. Salathe M, Weiss P, Ritz R. Rapid reversal of heart failure in a patient with pheochromocytoma and catecholamine-induced cardiomyopathy who was treated with captopril. *Heart.* 1992 Nov 1;68(11):527–8.

85. Schenker JG, Granat M. Pheochromocytoma and Pregnancy — An Updated Appraisal. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1982 Feb;22(1):1–10.

86. Manoharan M, Sinha P, Sibtain S. Adrenal disorders in pregnancy, labour and postpartum – an overview. *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2019 Aug 30;1–10.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Cas 1

#### COMPTE RENDU OPERATOIRE

Date de l'intervention : 24 février 2014.

##### Nature de la lésion :

Paragangliome latéro aortique gauche unique, a priori sporadique, mis en évidence au cours de l'exploration d'une HTA ancienne aggravée au cours d'une première grossesse. Sécrétion élective de noradrénaline. Captation de la MIBG et du FDG. HTA stabilisée par Loxen.

Au scanner, tumeur irrégulière latéro aortique gauche, étalée entre la veine rénale et la partie proximale de l'artère iliaque gauche avec un contact sur environ 180° avec l'aorte, mesurant 55 mm de hauteur et 30 mm de diamètre maximal axial.

Exérèse reportée en raison de la grosseur. Prise en charge médicale de l'HTA sévère, puis césarienne réalisée le 22 mai 2013 avant complément d'explorations morphologiques et isotopiques.

##### Nature de l'intervention :

**EXERESE DU PARAGANGLIOME PARA AORTIQUE GAUCHE + SYMPATHECTOMIE GAUCHE COMPLEMENTAIRE PAR LAPAROTOMIE MEDIANE.**

##### Anesthésie générale.

Patiente en décubitus dorsal, bras en croix, monitorée.

Reprise de la cicatrice de césarienne sous ombilicale qui est excisée et agrandie en para-ombilical.

Exploration abdominale sans particularité. Pas d'ascite. Pas de carcinose.

Graisse peu abondante. La masse para aortique est rapidement palpable à la face latérale de l'aorte, après refoulement des anses intestinales à droite.

Décision d'aborder l'aorte par la gauche, en haut. Décollement de l'angle duodéno jéjunal. Sclérose péri aortique très intense. Ouverture verticale du péritoine pré-aortique et pré-tumoral quasiment jusqu'à la bifurcation, sans individualiser l'aorte normale. Début de dissection dans un celluleux péri

aortique extrêmement dense, fibreux et hémorragique. Appel du docteur MILLET pour dissection conjointe.

La dissection est prolongée vers le haut pour repérer la veine rénale, puis la face antérieure de l'aorte libre qui est ensuite disséquée vers le bas et en dedans.

La tumeur est progressivement clivée de l'aorte de haut en bas et de dedans en dehors jusqu'à la bifurcation. L'artère mésentérique inférieure n'est pas visualisée, probablement ligaturée. A noter qu'elle n'était pas visible sur le scanner pré-opératoire.

Ouverture du mésocolon sigmoïde et tentative de clivage d'avec la masse tumorale qui s'avère impossible en raison des adhérences avec une grosse branche de la veine mésentérique. Elle est liée pour récliner le mésocolon jusqu'à repérer l'uretère gauche disséqué quasiment sur tout son trajet rétro péritonéal, anatomiquement respecté. La dissection de la tumeur libérée de l'aorte sur environ 90° est prolongée vers l'extérieur. La dissection est alors reprise à sa face postérieure, très en arrière, dans un espace celluleux pratiquement libre. Le clivage est réalisé de haut en bas jusqu'à l'artère iliaque qui est alors disséquée.

Libération complète de l'aorte sous rénale et des premiers centimètres des deux artères iliaques, avec hémostase de plusieurs vaisseaux tumoraux issus de l'aorte.

Résection tumorale complète, sans effraction capsulaire, au large du tissu tumoral.

Lors de la vérification, repérage du sympathique lombaire qui ne paraît pas normal avec plusieurs renforcements ganglionnaires quasiment centimétriques durs. Résection complémentaire et séparée du sympathique lombaire para aortique de bas en haut, entre la bifurcation aortique où il est sain et la veine rénale où il est hypertrophique.

Vérification de l'hémostase et pulvérisation de 5 ml de Tissucol sur la veine cave, l'aorte et le tissu péri aortique.

Mise en place d'un drain d'irrigation-lavage n° 30 entre l'aorte et l'uretère sortant par contre-incision dans la fosse iliaque gauche.

Fermeture aponévrotique par boucle de PDS n°1. Agrafes et point d'arrêt au Vicryl rapide sur la peau.

Le paragangliome mesure 6 x 4 x 3 cm et pèse 20 g.

Sont envoyés pour examen histologique définitif : le paragangliome avec le tissu péri tumoral ainsi que la chaîne sympathique réséquée séparément.

##### Au plan anesthésique :

- Pas de modification tensionnelle à l'installation, à l'induction, à l'ouverture et à la manipulation tumorale.
- Tachycardie facilement contrôlée par bêtabloquants.
- En fin d'intervention, TA stable sans traitement autre que les bêtabloquants poursuivis pour tachycardie.



Annexe 2 : Cas 1**PIECE DE RESECTION PARANGANGLIOME LATERO-AORTIQUE GAUCHE**

Le prélèvement est remis en un fragment d'un poids de 20 g, mesurant 7,2 x 3,5 x 1,5 cm et comporte une lésion nodulaire de 3,7 x 3 x 1,5 cm qui à la tranche de section apparaît rose.

Des prélèvements ont été réalisés et congelés dans le cadre de la tumorothèque.

Les multiples prélèvements réalisés sur ce nodule mettent en évidence une prolifération neuroendocrine agencée en nids ou en petites travées. Ces cellules présentent des noyaux discrètement irréguliers. Ils siègent dans un cytoplasme pâle ou plus colorable éosinophile. On compte au maximum une figure de mitose pour 10 champs au fort grossissement (pour un champ de 0,3 mm<sup>2</sup>). En périphérie, on observe des cellules plus petites correspondant à des cellules de soutien. La prolifération siège dans un stroma grêle richement vascularisé. Néanmoins elle comporte régulièrement des tractus fibreux épaissis qui dissèquent celle-ci. La tumeur englobe des filets nerveux. En périphérie, elle est délimitée d'une vague capsule fibreuse qui en un point apparaît franchie avec une extension à la graisse périphérique, englobe des structures veinulaires, artérielles et elle paraît envahir une structure veinulaire. D'autre part, on met en évidence 5 ganglions lymphatiques dont un est le siège d'un envahissement par la tumeur. La tumeur arrive au contact des limites chirurgicales encrées.

En immunohistochimie, les cellules tumorales sont marquées tant sur la tumeur principale que dans le ganglion lymphatique par l'anticorps anti chromogranine A. Persistance expression de SDHB et SDHA. Environ 6 % des noyaux sont marqués par le MIB-1.

**PIECE DE RESECTION GANGLION SYMPATHIQUE**

Le prélèvement est remis en un fragment de 4 cm de grand axe d'aspect pluri-nodulaire. Il est inclus en totalité (blocs H, I).

A l'examen microscopique, on observe plusieurs foyers nodulaires de la même prolifération que décrite précédemment avec en périphérie du parenchyme ganglionnaire nerveux renfermant de nombreuses cellules ganglionnaires. Absence de parenchyme ganglionnaire lymphatique.

**CONCLUSION :**

- paragangliome malin latéro-aortique gauche de 3,7 cm de grand axe avec images d'envahissement veineux et une localisation tumorale dans un ganglion lymphatique sur les 5 ganglions prélevés au contact (1N+/5N). La tumeur arrive au contact des limites chirurgicales encrées.
- Prélèvement intitulé « ganglion sympathique » : présence de plusieurs foyers nodulaires de paragangliome.

Annexe 3 : Cas 1**COMPTE RENDU OPERATOIRE**

**Date de l'intervention** : Mercredi 23 octobre 2019

**Nature de la lésion** : récurrence paragangliome en dessous de la zone de dissection pelvienne après ablation d'un paragangliome para-aortique gauche et sympathectomie gauche complémentaire par laparotomie médiane le 24 février 2014. Récurrence sous-jacente à la zone d'exérèse sous la forme d'un nodule de 27mm de plus grand axe en arrière de la bifurcation aortique et de l'artère iliaque commune gauche unique et isolée. Au plan biologique pas d'élévation du taux des méthoxy-dérivés plasmatiques ni de la chromogranine. Persistance d'une HTA stabilisée par ALDOMET.

**Nature de l'intervention** : Ablation élective de la récurrence tumorale sur l'axe vasculaire iliaque gauche par laparotomie médiane itérative.

**Compte rendu** :

Anesthésie générale. Malade en décubitus dorsal. Mise en place des champs opératoires après badigeonnage à la Bétadine. Reprise de l'ancienne cicatrice de laparotomie et exploration de l'ensemble de la cavité abdominale avant de procéder à l'éviscération du grêle. Mise en place de l'écarteur de Thomson. Ouverture du rétro-péritoine en regard de l'aorte puis poursuite de la dissection en aval afin de contrôler dans un premier temps l'artère iliaque droite puis l'artère iliaque gauche qui apparaît très adhérente compte tenu du caractère rétréci du site opératoire. On met en évidence le paragangliome au niveau de la bifurcation aortique. On poursuit la dissection en décollant le paragangliome de l'artère iliaque droite puis de la veine iliaque gauche. Différentes ligatures sont réalisées au Prolène 5-0 et également à l'aide de clips. Le paragangliome est ensuite libéré du rachis en postérieur avant de libérer la partie gauche du paragangliome adhérente à l'artère iliaque primitive gauche. On poursuit la dissection jusqu'au carrefour aortique avec nécessité de réaliser des hémostases à l'aide de clips. La pièce est envoyée pour analyse anatomopathologique. A l'examen de la cavité abdominale des petits nodules sont mis en évidence sur l'épiploon qui est réséqué et envoyé également pour analyse anatomopathologique. Lavage abondant au sérum chaud, vérification des hémostases. Fermeture du rétro-péritoine à l'aide d'un surjet de Vicryl 2-0, fermeture de la paroi par 2 surjets de PDS 2-0 puis sous cutanée par un surjet de Vicryl 2-0 et cutanée par des agrafes. Pansement sec.

La pièce mesure 45x35x10mm et pèse 10g. Elle est envoyée pour examen histologique définitif avec demande de tumorothèque.

Au plan hémodynamique accès hypertensif en cours de dissection.



Annexe 4 : Cas 1**PARAGANGLION**

Le prélèvement mesure 4 x 3 x 0,9 cm.

A la tranche de section, il comporte une lésion indurée, nodulaire de 1,5 x 0,6 x 0,6 cm.

Les limites chirurgicales ont été encrées.

Une cryopréservation a été effectuée dans le cadre de la tumorothèque.

A l'examen microscopique, on observe une lésion endocrine constituée de nids de taille petite à moyenne de cellules présentant un pléomorphisme modéré à parfois plus marqué avec des noyaux hyperchromatiques, irréguliers. On compte une figure de mitose pour 10 champs à fort grossissement. Absence de figure de mitose atypique. Le cytoplasme est granuleux, éosinophile, pâle ou plus amphophile. Les nids sont séparés les uns des autres par un stroma grêle richement vascularisé parcouru de fibres collagènes plus ou moins épaisses. Absence de nécrose. La lésion est mal limitée, infiltrant le tissu adipeux en périphérie et en un point réalise une angio-invasion. Elle apparaît focalement au contact de la limite chirurgicale encrée. Présence d'un ganglion lymphatique indemne de tout envahissement tumoral.

En immunohistochimie, conservation de l'expression des protéines SDHA et SDHB.

Marquage par l'anticorps anti-Ki-67 (MIB1) à 3 %.

**NODULE MESENTERIQUE**

Le prélèvement est remis en un fragment de 3,1 x 1,7 x 0,2 cm. Il est inclus en totalité.

A l'examen microscopique, on observe un tissu conjonctivo-adipeux bien vascularisé parcouru de filets nerveux. Présence d'une plusieurs formations microkystiques bordées d'un revêtement endothélioforme dépourvu d'atypie.

En immunohistochimie, cette formation microkystique est marquée par les anticorps anti CKAE1AE3, anti podoplanine mais est négative pour les anticorps anti calrétinine, anti PAX8 et anti ERG.

**CONCLUSION :**

**Paragangliome de 1,5 cm arrivant au contact des limites chirurgicales.**

**Un ganglion indemne.**

**Nodule mésentérique : microkystes d'inclusion mésothéliale sans caractère suspect.**



Annexe 5 : Cas 2**COMPTE RENDU OPERATOIRE**

Date de l'intervention : 22 septembre 2017.

**Nature de la lésion :**

Phéochromocytome droit révélé par un accès hypertensif sévère chez une patiente au 3<sup>ème</sup> trimestre d'une première grossesse. Phéochromocytome sécrétant électivement de la noradrénaline initialement à 41 fois les valeurs normales, puis diminution progressive au cours de la surveillance à 25 fois la normale. Tumeur surrenalienne isolée et unique sur le scanner réalisé en urgence, mesurant 58 x 51 x 48 mm. Présence d'une nécrose centrale progressivement régressive. Phéochromocytome mesurant 40 mm sur un scanner pré-opératoire récent.

Traitement et préparation par Loxen 50 LP au long cours et réhydratation. Accouchement par césarienne programmée le 30 août, sans problème particulier hémodynamique.

Patiente stable avec le traitement médical.

Pas de recherche d'autre phéochromocytome dans le cadre d'une éventuelle maladie génétique en raison du souhait de la patiente de se faire opérer très rapidement, alors qu'elle poursuit l'allaitement maternel.

**Nature de l'intervention :**

**SURRENALECTOMIE DROITE PAR VOIE COELIOSCOPIQUE TRANS PERITONEALE.**

Anesthésie générale. Infiltration des orifices de trocart à la Naropéine dès l'ouverture.

Pneumopéritoine à l'aiguille de Verres. Mise en place de trois trocarts de 10 mm et un de 5 sur une ligne sous-costale.

Foie stéatosique. Graisse rétropéritonéale très peu abondante.

Phéochromocytome très rapidement visible après mobilisation du foie. Pas d'exploration de la cavité abdominale.

Section du ligament triangulaire du foie et mobilisation du foie droit sur la paroi musculaire. Ouverture du péritoine pariétal postérieur sous-hépatique.

Visualisation très rapide de la veine cave inférieure. Ouverture du péritoine à sa face antérieure et dissection de celle-ci ainsi que de sa face externe pour repérer très rapidement l'abouchement de la veine rénale droite.

Dissection de la face interne du phéochromocytome à la face postérieure de la veine cave inférieure jusqu'à la paroi musculaire postérieure. Hémostase de plusieurs petites veines du bord interne de la surrenale. Dissection de deux veines plus volumineuses qui sont clampées pendant trois minutes avant section par application de Ligasure.

Libération de la face interne, puis du pôle supérieur de la surrenale normale au ras de la paroi musculaire.

Ouverture du péritoine pré rénal au contact du rein et clivage de la loge surrenalienne au ras de celui-ci. La loge surrenalienne n'est alors plus pédiculisée qu'à son pôle inférieur et interne. Découverte de volumineuses veines de drainage disséquées et sectionnées par application de Ligasure.

Résection de la loge surrenalienne au large du phéochromocytome, sans effraction capsulaire.

Vérification de l'hémostase et extraction de la pièce dans un endobag par l'orifice de trocart de la caméra qui est légèrement agrandi.

Fermeture cutanée des orifices par des points au Vicryl rapide. Fermeture de l'orifice d'extraction en plusieurs plans au Vicryl n°1 après nettoyage à la Bétadine.

La pièce de surrenalectomie mesure 65 x 43 x 30 mm et pèse 30 g.

Le phéochromocytome mesure 50 x 43 x 30 mm.

Sont envoyées pour examen histologique définitif : la pièce de surrenalectomie droite (demande de tumorothèque) ainsi que la graisse péri surrenalienne.

**Au plan cardiovasculaire :**

Pas de modification de la tension ni du rythme cardiaque au cours de l'intervention, en dehors d'un accès de tachycardie spontanément résolutif lors de la manipulation tumorale.

Pas de modification à l'installation, à l'induction, au pneumopéritoine ni lors du clampage et de la section des veines surrenaliennes.

Etat hémodynamique stable en fin d'intervention. Décision de poursuite du Loxen en l'absence de certitude de deuxième phéochromocytome puisque l'imagerie n'a pas été pratiquée avant la surrenalectomie droite.

Annexe 6 : Cas 2**SURRENALECTOMIE DROITE**

La glande surrénale pèse 28 g et mesure 5,5 x 4 x 2,5 cm. Elle comporte une lésion beige rosée bien limitée charnue mesurant 3,6 x 2,8 x 4 cm développée aux dépens de la surrénale. Des prélèvements sont réalisés au niveau de cette lésion de C à H.

En microscopie, la lésion nodulaire présente une architecture majoritairement en nids ou trabéculaire de cellules éosinophiles au cytoplasme abondant. Les cellules tumorales sont quadrangulaires de grande taille avec un cytoplasme abondant. Elles présentent un noyau le plus souvent pléomorphe parfois chromatique anisocaryotique. Le stroma est fibreux associé à la présence de cellules musculaires lisses. Absence de nécrose. Absence d'angio-invasion. Absence de mitose. Absence de dépassement de la capsule surrénalienne. On observe quelques cellules de la corticosurrénale en périphérie de la lésion et le reste du parenchyme surrénalien est sans particularité. La lésion surrénalienne est d'exérèse complète. Le prélèvement réalisé sur la graisse péricapsulaire est sans particularité.

Etude immunohistochimique :

- Anticorps anti-chromogranine A : marquage cytoplasmique intense de l'ensemble des cellules tumorales
- Anticorps anti-Ki67 : marquage nucléaire d'1% des cellules tumorales
- Anticorps anti-PS100 : marquage cytoplasmique focale hétérogène d'environ 10% des cellules tumorales et marquage des nombreuses cellules sustentaculaires
- Anticorps anti calretinine : absence de marquage
- Anticorps anti Actine muscle lisse : marquage cytoplasmique intense homogène des cellules musculaires lisses présentent au niveau du stroma

**CONCLUSION :**

**Phéochromocytome intra-surrénalien droit de 3,6 cm de grand axe, d'exérèse complète.**



## Annexe 7: Cas 3

**COMPTE RENDU OPERATOIRE**

**Date de l'intervention : Vendredi 26 octobre 2018**

**Nature de la lésion :** Récidive d'un paragangliome iliaque gauche sécrétant la noradrénaline opéré initialement en mars 2014 révélé par une défaillance cardiaque. Insuffisance cardiaque au cours de sa 2<sup>ème</sup> grossesse. Récidive tumorale de part et d'autre de la zone d'exérèse du 1<sup>er</sup> paragangliome sous la forme de 2 para gangliomes ilio-pelviens gauches sur un scanner réalisé en fin de grossesse dans le contexte d'urgence. Fraction d'éjection à 35%. Césarienne programmée et poursuite de l'optimisation du traitement médical à visée cardiaque n'améliorant pas la fonction cardiaque. Sécrétion élective de noradrénaline. Contrôle tensionnel avec hypotension modérément bien supportée à l'effort.

Au scanner, un paragangliome de 63x47x48mm sous-jacent aux clips de la précédente laparotomie et 2<sup>ème</sup> lésion de 10mm sus jacente. Captation du FDG et de la F DOPA par les 2 lésions sans autre foyer de fixation.

**Présence des pompistes en vue d'une éventuelle ECMO et échographie cardiaque trans œsophagienne en fin d'intervention**

**Compte rendu :**

Anesthésie générale. Patiente en décubitus dorsal bras gauche le long du corps et membre supérieur droit en abduction. Mise en place de guides dans la veine fémorale gauche et dans l'artère et la veine fémorales droites en vue d'une éventuelle ECMO.

Pose de 2 sondes urétérales trans vésicales de repérage enlevées en fin d'intervention.

Mise en place de cathéter radial et voie centrale.

Reprise de la laparotomie médiane sus pubienne et sus ombilicale qui est réséquée non agrandie. Pas d'adhérence pariétale. Section de plusieurs brides intestinales. La tumeur est très rapidement visible dans le rétro péritoine dans une graisse très peu abondante.

Elle semble mobile à sa face postérieure. Le 2<sup>ème</sup> paragangliome sus jacent est également très rapidement visualisé. Décollement colique gauche et droit avec repérage des 2 uretères, le gauche mis sur lacs. Constatation de l'existence de 2 volumineuses veines gonadiques qui sont respectées vraisemblablement en raison de l'obstruction de la veine iliaque droite liée à la précédente ECMO. Ouverture du péritoine pariétal postérieur au pôle supérieur du paragangliome inférieur. La dissection vasculaire est réalisée par le Dr LE CHEVALIER DE PREVILLE avec repérage initial de l'artère iliaque primitive gauche puis de la bifurcation artérielle. La veine iliaque postérieure est également visualisée. Repérage d'une volumineuse veine tumorale polaire supérieure qui sera longtemps préservée au cours de la dissection.

Dissection de la tumeur au large de manière à emporter la graisse péri tumorale sans effraction capsulaire. L'exérèse est réalisée par application de bistouri mono et bipolaire, de clips métalliques et de ligasure. Plusieurs gros clips oranges sont mis en place au pourtour de l'exérèse à visée de repérage ultérieur.

Après large mobilisation de la tumeur, la veine polaire supérieure est clippée pendant 3 minutes sans modification hémodynamique. Elle est sectionnée et la dissection poursuivie de haut en bas au ras du sacrum. Exérèse de la tumeur au large sans effraction capsulaire. Hémostase satisfaisante.

La dissection est alors poursuivie en haut pour enlever le petit nodule sus jacent réséqué par application de bistouri monopolaire. Une plaie de la face interne de la veine iliaque gauche est suturée par un point de Prolène 5.0.

Exérèse à visée RO avec repérage de la bifurcation aortique et de la veine cave avec les pledgets mis lors de la 1<sup>ère</sup> intervention. Hémostase satisfaisante chez une patiente hypotendue après ablation de la tumeur.

Toilette au sérum chaud bétadiné.

Fermeture de la brèche méso colique.

Pas de drainage.

Palpation hépatique normale. Pas de lithiase vésiculaire.

Fermeture musculo aponévrotique par des points de Vicryl n°2. Bétadine sous cutanée.

Fermeture cutanée par agrafes et points d'arrêt au Vicryl rapide 2.0.

Le paragangliome inférieur mesure 80x60x35mm et pèse 65g. Le paragangliome supérieur mesure 15x15x10mm.

Sont envoyés pour examen histologique définitif : les 2 para gangliomes supérieur (demande de tumorothèque) et inférieur ainsi qu'un nodule séparé dans la graisse péri tumorale sans évidence de malignité à l'examen extemporané.

Au plan anesthésique :

Pas de modification hémodynamique ni rythmique à l'installation, à l'induction, lors de la pose des sondes urétérales, au changement de table, à l'incision.

Accès hypertensif lors de la manipulation tumorale contrôlée par Nicardipine.

Pas d'effet lors du clampage de la veine principale. Diminution progressive de la tension lors de la dissection de la tumeur. Nécessité d'introduire la noradrénaline en intra veineux. Contre-indication au remplissage vasculaire en raison de la fraction d'éjection pré opératoire. Persistance d'une hypotension d'où réalisation d'une ETO sur table. FEVG inchangée. Introduction de l'adrénaline. Hémodynamique stable sous adrénaline arrêtée au réveil.

Hémodynamique stable en salle de réveil sous Noradrénaline.



Annexe 8 : Cas 3**PIECE DE RESECTION NODULE JUXTA-TUMORAL**

Le prélèvement est remis en un fragment de 6 mm de grand axe. Il a fait l'objet d'un **examen extemporané (E1)** qui a conclu à un ganglion lymphatique indemne. Le contrôle en histologie standard correspond au bloc A qui confirme les données de l'examen extemporané.

**PIECE DE RESECTION PARAGANGLIOME 1**

Le prélèvement est remis en un fragment de 8 x 6 x 3,5 cm d'un poids de 105 g. Après encrage des limites chirurgicales, on observe à la tranche de section une lésion polylobée, indurée, charnue, hétérogène, blanc jaune avec des secteurs hémorragiques. Une cryopréservation dans le cadre de la tumorothèque a été réalisée. De multiples prélèvements ont été effectués (blocs B à K).

A l'examen microscopique, on observe une lésion bien limitée constituée de larges nids de travées de cellules d'assez grande taille présentant une anisocaryose modérée. Les noyaux sont nucléolés sans caractère hyperchromatique. On compte 5 figures de mitose pour 10 champs à fort grandissement pour un champ de 0,3 mm<sup>2</sup>. Absence de figure de mitose atypique. Le cytoplasme des cellules est éosinophile pâle, parfois d'aspect granuleux plus rarement plus densément éosinophile. Plus rarement, quelques cellules tumorales ont un cytoplasme clarifié voire vacuolisé. Le stroma est grêle, conjonctivo-vasculaire. Absence de contingent de petites cellules tumorales. Absence de tractus fibreux, d'architecture diffuse, de nécrose, de pléomorphisme marqué, de caractère fusocellulaire, de plages de cellules tumorales. La lésion infiltre la capsule lésionnelle mais ne parait pas la franchir. On met en évidence des embolus tumoraux endovasculaires. Exérèse complète.

En immunohistochimie, environ 20 % des noyaux sont marqués par le MIB1. Les cellules tumorales sont négatives pour l'anticorps anti-SDHB et positives pour l'anticorps anti-SDHA.

**PIECE DE RESECTION PARAGANGLIOME 2**

Le prélèvement est remis en un fragment de 1,5 x 1 x 1 cm. Il est inclus en totalité (bloc L).

A l'examen microscopique, il correspond à la même prolifération tumorale que décrite précédemment. La lésion arrive au contact des limites chirurgicales encrées.

**PRELEVEMENT GRAISSE PERI TUMORALE**

La dissection du prélèvement a permis la mise en évidence de 6 ganglions lymphatiques indemnes d'envahissement tumoral (6N-/6N).

**CONCLUSION :**

**Nodule juxta-tumoral : 1N-/1N.**

**Paragangliome 1 : paragangliome avec angioinvasion de 7 cm de grand axe. Exérèse complète.**

**Paragangliome 2 : paragangliome de 1,5 cm de grand axe, au contact des limites d'exérèse.**

**Graisse péri-tumorale : 6N-/6N.**



## Annexe 9 : Cas 4

**COMPTE RENDU OPERATOIRE****Date de l'intervention :** 26/08/2019

**Nature de la lésion :** phéochromocytome droit unique a priori sporadique sous réserve de l'enquête génétique, révélé par défaillance cardiaque au cours d'une première grossesse. Sécrétion exclusive de Noradrénaline à 20 fois la normale. Indication de césarienne pour raison foetale avant le terme prévu initialement. OAP par défaillance cardiaque sur la table de la césarienne. Récupération rapide d'une FE satisfaisante. Persistance de manifestations cliniques d'hypersécrétion avec déséquilibre tensionnel et tachycardie. Adaptation difficile du traitement qui est progressivement incrémenté. Stabilisation de la tension avec Loxen 50 LP x 2/j et Eupressyl x 4/j. Captation unique et isolée à la TEP F Dopa. Suivi régulier par holter qui est satisfaisant la semaine avant la surrenalectomie. Pas d'évolution sur un scanner réalisé le 08/08/2019 soit un mois et demi après l'IRM de localisation du 26/06/2019.

**INTERVENTION : SURRENALECTOMIE DROITE PAR VOIE COELIOSCOPIQUE TRANSPERITONEALE.**

**Compte-rendu :**

Anesthésie générale. Cathéter central, voie radiale, sonde gastrique et sonde urinaire.

Patient positionnée en décubitus latéral gauche, cassée et vrillée.

Pneumopéritoine à l'aiguille de Verres. Mise en place de 4 trocarts sous le rebord costal : 3 de 10mm et 1 de 5mm. Infiltration de la paroi à la Naropéine.

Foie stéatosique débordant sous le bord costal. Trois orifices punctiformes à l'aiguille de Verres, non hémorragiques en fin d'intervention.

Phéochromocytome immédiatement visible dans le rétro-péritoine dès que le foie est surélevé. Graisse très peu abondante.

Section du ligament triangulaire droit du foie puis ouverture du péritoine pariétal sous hépatique.

Ouverture du péritoine pariétal en avant de la veine cave inférieure et dissection de sa face antérieure puis de sa face externe. Repérage très rapide de la veine rénale.

Clivage aisé du phéochromocytome d'avec la veine cave inférieure jusqu'à la paroi musculaire postérieure.

La dissection est alors prolongée de bas en haut à la surface du muscle.

Repérage d'une veine centrale longue et laminée sur le phéochromocytome.

Elle est disséquée, clampée 3 minutes et sectionnée par trois applications de Ligasure. La dissection est complétée vers le haut jusqu'à rejoindre la dissection supéro-externe. Clivage de la loge surrénalienne de haut en bas le long de la paroi musculaire postérieure.

Ouverture du péritoine pré rénal et repérage très rapide du rein. Clivage de la loge surrénalienne d'avec le pôle supérieur du rein au ras de celui-ci.

Section des derniers vaisseaux polaires inférieurs au large de la tumeur et de la surrénale par application de Ligasure.

Une deuxième volumineuse veine est disséquée, clampée 3 minutes et sectionnée.

Exérèse de l'ensemble de la loge surrénalienne au large de la surrénale et du rein sans effraction de la capsule tumorale ni de la surrénale normale.

Exérèse d'un fragment graisseux au-dessus de la veine rénale en complément.

Vérification de l'hémostase et extraction de la pièce dans un endocatch par l'orifice de trocart de la caméra, qui est légèrement agrandi. Fermeture pariétale par des points de Vicryl coelio 0. Toilette des orifices à la Bétadine.

Fermeture cutanée par des points de Blair Donati.

La surrénale mesure 58 x 48 x 35mm et pèse 39g.

Le phéochromocytome mesure 45 x 48 x 35mm.

Sont envoyés pour examen histologique définitif :

- la pièce de surrenalectomie (demande de tumorothèque)
- la graisse péri surrénalienne remise séparément

Sur le plan anesthésique :

Patient stable avant l'intervention tant au plan tensionnel que rythmique.

Hypertension et tachycardie dès l'installation, se majorant progressivement après l'installation, l'induction, le changement de position, l'insufflation et la manipulation tumorale.

Contrôle par augmentation progressive de la dose de Loxen et de Brévibloc.

Pas de modification au clampage veineux. Hypotension après chute de la pièce corrigée par Noradrénaline et remplissage.

En fin d'intervention, arrêt progressif de la Noradrénaline. Tension et pouls stable sans traitement à visée tensionnelle ou rythmique.

Annexe 10 : Cas 4**PIECE DE SURRENALECTOMIE DROITE**

La pièce opératoire d'un poids de 38 g mesure 5,5 x 5 x 2,5 cm. Elle comporte à la tranche de section, une lésion nodulaire de 5,5 x 5 cm, solide, beige, homogène, intra-surrénalienne. Une cryopréservation dans le cadre de la tumorothèque a été effectuée. Les prélèvements systématiques ont été réalisés (blocs C à G).

A l'examen microscopique, on observe en intra-surrénalien une lésion non encapsulée constituée de nids relativement petits parfois de quelques fines travées de cellules phéochromocytaires présentant un pléomorphe modéré avec occasionnellement quelques noyaux plus irréguliers, chromatiques. Certains noyaux sont munis d'inclusion. On ne met pas en évidence d'activité mitotique. Le stroma est grêle, vasculaire. Quelques fibres collagènes épaisses parcourent la lésion. Absence de nécrose tumorale. Absence d'autre contingent. En périphérie, la lésion arrive tantôt au contact de la capsule surrénalienne tantôt en est séparée par les cortex surrénaliens laminés. La tumeur arrive sous l'endothélium de la veine centrale de la surrénale mais sans réaliser d'angioinvasion. Les limites d'exérèse sont indemnes.

Un prélèvement de graisse péri-surrénalienne est remis à part. Il a été inclus en totalité (H à L). Il est dépourvu de tout caractère suspect.

En immunohistochimie, diminution importante des cellules sustentaculaires repérées par le marquage avec l'anticorps anti protéine S100. Conservation expression immunohistochimique des protéines SDHA et SDHB. 2% de noyaux marqués par le MIB1.

**CONCLUSION :**

**Phéochromocytome. Limites indemnes. Graisse péri-surrénalienne indemne.  
Conservation expression immunohistochimique des protéines SDHA et SDHB.**

<b>AUTEUR : Nom : TALPAERT</b>	<b>Prénom : Guillaume</b>
<b>Date de soutenance :</b> 29 Septembre 2020	
<b>Titre de la thèse :</b> Étude rétrospective des cas de phéochromocytomes et paragangliomes diagnostiqués pendant la grossesse et pris en charge au centre hospitalier régional universitaire de Lille entre 2012 et 2020.	
<b>Thèse - Médecine - Lille 2020</b>	
<b>Cadre de classement : Endocrinologie</b>	
<b>DES d'Endocrinologie, Diabétologie, et Maladies Métaboliques</b>	
<b>Mots-clés :</b> Phéochromocytome, paragangliome, grossesse	
<b>Résumé :</b>	
<p><b>Contexte :</b> Les phéochromocytomes et paragangliomes (PPGL) sont des tumeurs neuroendocrines rares dont la prévalence est évaluée à 0,05% de la population générale. La plupart sécrètent des catécholamines responsables de symptômes variés, rendant leur diagnostic difficile. La méconnaissance d'un PPGL chez un sujet est une situation potentiellement létale. La présence de PPGL au cours de la grossesse engage le pronostic vital materno-fœtal. Notre objectif est de discuter la prise en charge de ces patientes.</p> <p><b>Patients et Méthode :</b> 4 cas de PPGL ont été analysés à partir des dossiers de patientes ayant accouché au CHRU de Lille entre 2012 et 2020. Une analyse rétrospective de leurs caractéristiques, des modalités du diagnostic, du traitement et du suivi a été réalisée.</p> <p><b>Résultats :</b> Les diagnostics de PPGL ont été fait respectivement à 5, 28, 31 et 34 semaines d'aménorrhée. Toutes les patientes ont présenté une HTA, le plus souvent associée à des céphalées, palpitations ou sueurs. Deux patientes ont présenté une cardiopathie adrénergique. Le diagnostic était confirmé par une élévation des dérivés méthoxylés. Une patiente présentait un variant pathogène <i>SDHB</i>. Toutes les patientes ont bénéficié d'une préparation médicale par inhibiteur calcique avant d'accoucher par césarienne avec une bonne issue materno-foetale. Le traitement curatif par exérèse chirurgicale a été réalisé à distance de l'accouchement.</p> <p><b>Conclusion :</b> Évoquer le diagnostic de PPGL au cours de la grossesse est complexe en raison de la rareté de la pathologie et de sa présentation polymorphe. Les gynécologues-obstétriciens et les sages-femmes doivent être avertis afin de pouvoir poser le diagnostic en anténatal. La fiabilité diagnostique du dosage des dérivés méthoxylés permet une confirmation aisée du diagnostic. La prise en charge thérapeutique repose sur un contrôle tensionnel par inhibiteurs calciques et/ou <math>\alpha</math>-bloquants suivi d'un traitement chirurgical curatif. Une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire afin d'améliorer le pronostic materno-fœtal. La voie d'accouchement sera discutée au cas par cas. L'exérèse chirurgicale sera réalisée à distance de l'accouchement et de tout événement aigu, après réalisation d'examens d'imageries nucléaires. Chaque patiente bénéficiera d'un suivi minimum de 10 ans, pouvant être nécessaire à vie.</p>	
<b>Composition du Jury :</b>	
<b>Président :</b> Pr. Marie-Christine VANTYGHM	
<b>Assesseurs :</b> Pr. Bruno CARNAILLE, Pr. Charles GARABEDIAN, Dr. Stéphanie ESPIARD,	
<b>Directeur de thèse :</b> Dr. Catherine CARDOT-BAUTERS	