



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Manifestations cliniques et leur vécu chez des patients porteurs
d'un phéochromocytome ou d'un paragangliome abdominal**

Présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2021 à 14 heures

Au Pôle Formation

Par Élise BOUILLET

JURY

Président :

Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHEM

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Bruno CARNAILLE

Madame le Docteur Catherine CARDOT-BAUTERS

Directrice de Thèse :

Madame le Docteur Stéphanie ESPIARD

Avertissements

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

Plan

ABREVIATIONS.....	8
RESUME	9
INTRODUCTION	10
I. GENERALITES SUR LES PPGL.....	10
II. ÉTABLIR LE DIAGNOSTIC	16
III. LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	30
IV. LE SUIVI.....	31
OBJECTIFS.....	32
PATIENTS ET METHODES.....	33
I. CHOIX DE L'ETUDE	33
II. POPULATION ETUDIEE	33
III. DEROULEMENT DE L'ETUDE ET RECUEIL DE DONNEES	34
IV. ANALYSE DES DONNEES.....	36
V. ÉTHIQUE.....	36
RESULTATS	37
I. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS	37
II. LES MANIFESTATIONS SYMPTOMATIQUES PERÇUES	40
III. L'IMPACT SUR LA QUALITE DE VIE	43
IV. LE VECU DES SYMPTOMES.....	48
V. UNE PATHOLOGIE PEU CONNUE PAR LES PROFESSIONNELS DE SANTE	51
VI. LES CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE	56
VII. MODELISATION DES RESULTATS	59
VIII. MISE EN CONTRASTE DES ENTRETIENS AVEC LES COMPTES RENDUS MEDICAUX	59
DISCUSSION	62
I. POINTS FORTS ET LIMITES DE L'ETUDE.....	62
II. CE QUI LIMITE LE DIAGNOSTIC DES PPGL	63
CONCLUSION.....	68
REFERENCES	69
ANNEXES	73

ABREVIATIONS

CMT	Carcinome médullaire de la thyroïde
DIM	Dossier médical informatisé
HPT	Hyperparathyroïdie
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MIBG	Méta-iodo-benzyl-guanidine
NEM2	Néoplasie endocrinienne multiple de type 2
NF1	Neurofibromatose de type 1
PGL	Paragangliome
PPGL	Phéochromocytomes et paragangliomes
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par émission de positon
VHL	Von Hippel Lindau

RESUME

Contexte : Une majorité des phéochromocytomes et paragangliomes (PPGL) sécrète des catécholamines et est alors responsable d'une hypertension artérielle et de signes cliniques tels que des céphalées, des palpitations ou des sueurs. L'association de ces 3 signes constitue la triade de Ménard. De plus en plus de PPGL sont découverts fortuitement sur un examen d'imagerie. Néanmoins, encore trop souvent le diagnostic est posé devant une complication cardiaque ou dans des situations particulières favorisant les décharges catécholaminergiques comme la grossesse. Le retard diagnostique, actuellement mal évalué est en partie lié au manque de spécificité des manifestations cliniques et à la rareté de la maladie. L'objectif de ce travail était d'évaluer les symptômes de la maladie et leur vécu afin de mieux comprendre les facteurs participants au retard diagnostique.

Méthode : Un recueil rétrospectif de données cliniques a été réalisé chez des patients opérés d'un phéochromocytome ou d'un paragangliome abdominal au CHRU de Lille entre janvier 2015 et mai 2021. Dix entretiens individuels compréhensifs visant à étudier les manifestations cliniques et leur vécu par les patients ont ensuite été menés et analysés selon le principe de la théorisation ancrée. L'analyse a été réalisée à l'aide du logiciel Nvivo12.

Résultats : Parmi les 103 patients de la cohorte (49 femmes, 54 hommes), 50% des diagnostics avaient été établis sur un mode symptomatique. 10 patients (4 hommes, 6 femmes) ont participé aux entretiens. Les manifestations cliniques étaient rapportées sous la forme d'évolution lente ou par crise. Certains symptômes comme l'oppression thoracique étaient décrits par les patients mais non rapportés dans les courriers médicaux. D'autres symptômes comme la constipation étaient rattachés à la tumeur dans les suites de la chirurgie. Le vécu des symptômes était hétérogène avec un retentissement variable sur le quotidien. L'ignorance des symptômes et leur minimisation par les patients expliquaient qu'ils tardaient à consulter leur médecin traitant ou un spécialiste. Lorsque les découvertes étaient rapides, il s'agissait soit d'un incidentalome, soit d'un clinicien sensibilisé.

Conclusion : Ce travail a permis de mieux décrire la symptomatologie des PPGL. La présence de la triade de Ménard n'apparaissait pas au premier plan. Une sensibilisation des médecins sur la diversité de la symptomatologie limiterait certainement le retard diagnostique. A partir des résultats de cette étude qualitative, un questionnaire ayant pour but d'évaluer rétrospectivement le retard diagnostique et les différents symptômes parmi l'ensemble de la cohorte lilloise a été conçu.

INTRODUCTION

I. GENERALITES SUR LES PPGL

A. Anatomie

a) Les surrénales

Les surrénales sont des glandes paires, mesurant environ 3 cm de diamètre. De forme pyramidale, elles sont décrites comme des « chapeaux » venant coiffer les deux reins (Figure 1).

Elles sont divisées en deux zones :

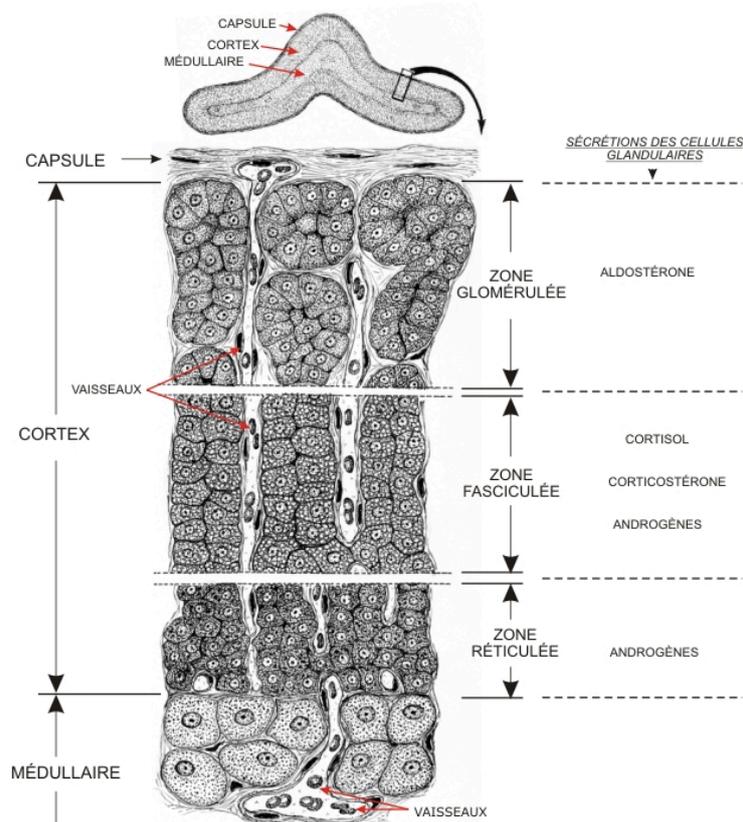
- la zone périphérique, appelée corticosurrénale est responsable de la sécrétion :

- des glucocorticoïdes dont le composé final est le cortisol,
- des minéralocorticoïdes dont le composé final est l'aldostérone,
- des androgènes surrénaliens dont le composé final est le DHEA.

- la zone centrale, appelée médulosurrénale est quant à elle responsable de la sécrétion des catécholamines.

Les cellules de la médulosurrénales sont issus des crêtes neurales et sont appelées cellules neuroendocrines de par leur caractère sécrétoire. C'est à partir de ces cellules que se développent les phéochromocytomes.

Figure 1 : La glande surrénale



D'après Y. Clermont, L'Atlas d'Histologie en Microscopie Optique (1)

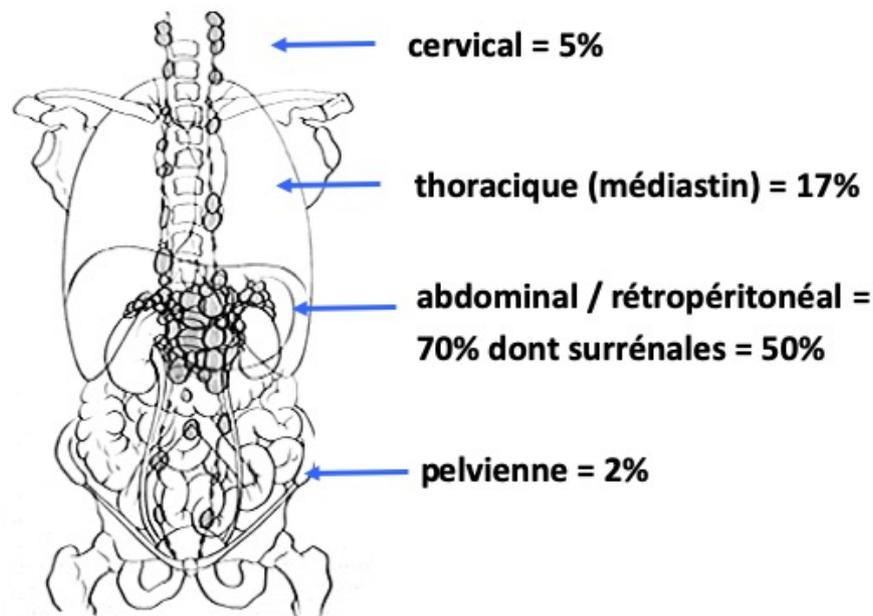
b) Le système nerveux sympathique

Le système nerveux sympathique, tout comme le système nerveux parasympathique et entérique compose le système nerveux autonome. Il est formé d'une chaîne ganglionnaire qui s'étend de la base du crâne jusqu'au plancher pelvien. Les ganglions qui le composent sont responsables de la sécrétion des catécholamines.

Les tumeurs qui se développent au sein de ces ganglions nerveux sont appelées paragangliomes. Leur localisation préférentielle se situe au niveau des ganglions sympathiques paravertébraux lombaires et médiastinaux supérieurs (Figure 2).

Plus de 95% des PPGL se développent dans la région abdominopelvienne qui représente une zone de choix à explorer en première intention en cas de suspicion de PPGL (2).

Figure 2 : Répartition anatomique des PPGL



D'après Hartmann et al., 1983 (3)

B. Physiologie des catécholamines

a) Biosynthèse et dégradation

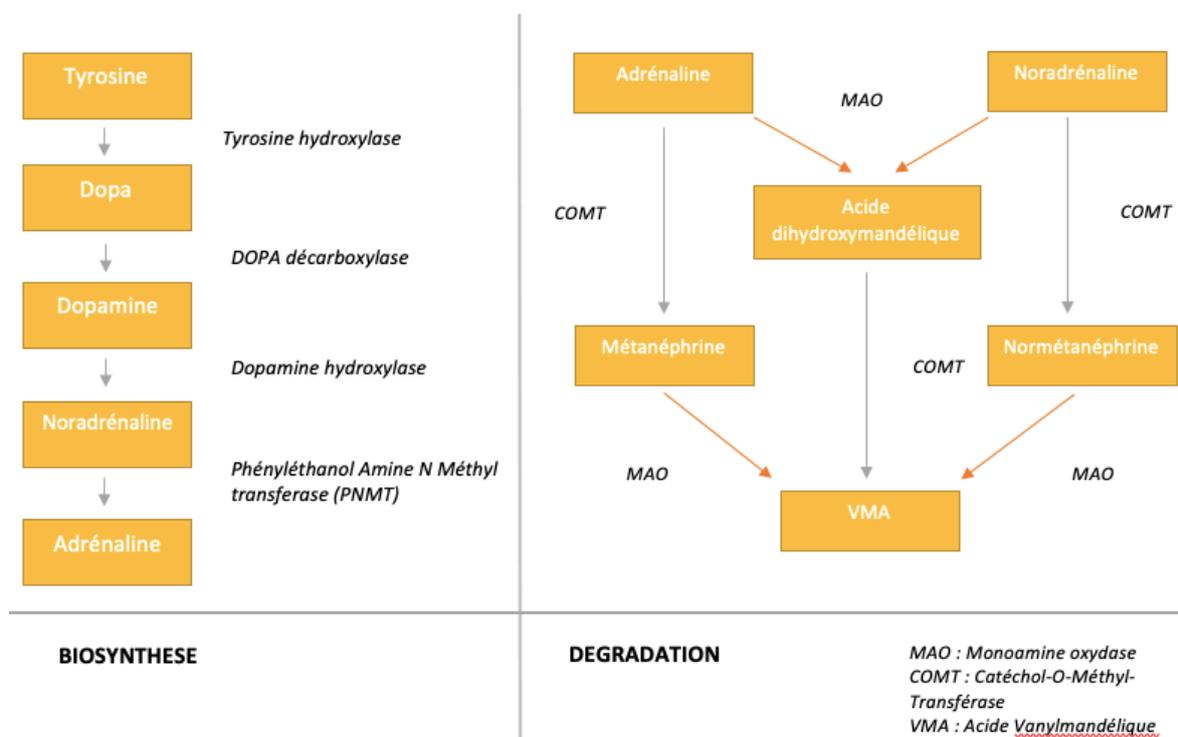
Trois composés sont regroupés sous le nom de catécholamines : l'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine. Elles sont produites au niveau de la médullosurrénale et des axones terminaux du système nerveux sympathique à partir de la tyrosine issue de l'alimentation ou du métabolisme hépatique de la phénylalanine. L'enzyme limitante de la synthèse des catécholamines est la tyrosine hydroxylase qui transforme la tyrosine en dopa.

La noradrénaline est le principal neurotransmetteur du système nerveux sympathique. Seule la médullosurrénale possède la Phényléthanolamine-N-Méthyl-Transferase nécessaire à la

transformation de la noradrénaline en adrénaline. Quatre-vingts % de la sécrétion de la surrénale correspond à de l'adrénaline et 20% à de la noradrénaline.

Après libération dans la circulation sanguine, elles sont recapturées par les terminaisons nerveuses sympathiques ou sont dégradées par deux enzymes clefs, la monoamine oxydase (MAO) et la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), en métabolites inactifs : la normétanéphrine, la métanéphrine et la 3-méthoxythyramine regroupées sous le terme de dérivés méthoxylés (Figure 3). Les catécholamines et leurs métabolites sont en partie conjugués par des sulphotransférases pour être éliminés dans les urines. Les catécholamines plasmatiques ont une demi-vie très courte de l'ordre de quelques secondes alors que les métanéphrines ont une demi-vie plus longue de plusieurs heures. Chez l'homme, près de 90% de la métanéphrine et 25-40% de la normétanéphrine circulantes sont issus de la surrénales (3).

Figure 3 : Biosynthèse et dégradation des catécholamines



D'après Beltran, S & Borson-Chazot, F (5)

b) Mode d'action et effets des catécholamines

L'adrénaline et la noradrénaline sont stockées dans le cytoplasme des cellules au sein de vésicules. Elles sont libérées par exocytose, en réponse à un stimulus nerveux. Leur action s'effectue rapidement après leur sécrétion et leur liaison avec les récepteurs adrénergiques situés sur les membranes plasmiques des tissus cibles. Ainsi, seule une faible partie des catécholamines passe dans la circulation générale. Il existe deux types de récepteurs, alpha et beta, eux même subdivisés en α_1 et α_2 , β_1 , β_2 et β_3 . Les principaux effets des catécholamines sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Principaux effets biologiques des catécholamines

<u>RECEPTEURS</u>	<u>TISSUS</u>	<u>EFFETS</u>
α	Vaisseaux Œil Utérus Peau Hypophyse	Vasoconstriction Mydriase Relaxation Sueurs Augmentation GH, TRH
β	Pancréas Foie Général	Augmentation glucagon Glycogénolyse Augmentation calorigénèse
β_1	Cœur Intestin Rein	Chronotrope +, Inotrope + Diminution motilité Augmentation rénine
β_2	Vaisseaux Bronchioles Utérus Pancréas	Vasodilatation Dilatation Contraction Diminution insuline
β_3	Adipocytes	Lipolytique

C. Épidémiologie

Les PPGL sont des tumeurs rares. Leur incidence dans la population générale est d'environ 0,2 cas pour 100 000 habitants par an. Chez les adultes atteints d'hypertension artérielle, elle s'élève jusqu'à 0,2% (6).

L'âge moyen au diagnostic se situe entre 40 et 50 ans avec une légère prédisposition féminine.

Une majorité des diagnostics était établie au cours d'autopsie jusque dans les années 80. Ces découvertes fortuites sont appelées « incidentalome »(7). La diffusion des techniques d'imagerie planaire rend fréquente la découverte des PPGL à l'occasion d'un bilan d'incidentalome. En effet, 1,5 à 14 % des incidentalomes seraient des phéochromocytomes (8).

L'avancé dans les connaissances sur la génétique des PPGL avec l'identification de nouveaux gènes rend possible le diagnostic de nombreuses tumeurs au cours de dépistages familiaux. Les PPGL sont liés à des mutations germinales dans environ 40% des cas. Une mutation somatique est retrouvée dans environ 30% des tumeurs sporadiques (9).

Il s'agit dans la plupart des cas de tumeurs bénignes. Le caractère malin est estimé entre 10 et 15% des phéochromocytomes et entre 20 et 50% des PGL.

II. ÉTABLIR LE DIAGNOSTIC

A. Les manifestations cliniques

a) Les symptômes chroniques

Ils sont le reflet d'une sécrétion permanente de catécholamines par la tumeur et sont émaillés de symptômes paroxystiques. L'hypertension artérielle, de niveau variable, est décrite comme résistante aux traitements habituels de première ligne justifiant fréquemment le recours à plusieurs thérapeutiques anti-hypertensives. Elle est parfois accompagnée d'une hypotension orthostatique qui fait suite aux poussées hypertensives. Son mécanisme implique une dysrégulation des récepteurs α_1 en lien avec une élévation chronique du taux de normétanéphrine plasmatique, une co-sécrétion de métanéphrine par la tumeur, ou encore une déplétion hydrosodée.

D'autres manifestations témoignent de l'hypermétabolisme, comme un amaigrissement, une thermophobie ou encore une intolérance au glucose allant jusqu'à développer un diabète. Plus rarement, la découverte est faite lors de la constatation à l'examen clinique d'une masse palpable au niveau de l'abdomen ou du cou.

b) Les symptômes paroxystiques

Les symptômes les plus fréquemment observés sont les céphalées, les palpitations, les sueurs profuses, la pâleur ou encore la sensation d'anxiété. La classique Triade de Ménard qui associe, sueurs, céphalées et palpitations présente une sensibilité de 89% et une spécificité de 67% pour le diagnostic de phéochromocytome. Dans une série de 2585 sujets hypertendus, la spécificité passait à 93.8% et la sensibilité à 90.9% pour le diagnostic de phéochromocytomes (Plouin et al. 1981). Au cours d'une crise classique, les patients décrivent volontiers des bouffées de chaleur ou encore des flush définis comme un érythème congestif passager du visage et de la partie supérieure du tronc faisant suite à un épisode de pâleur cutanée (11).

D'autres symptômes moins fréquents sont rapportés par les patients, comme des tremblements ou des troubles digestifs (vomissement, douleurs abdominales, constipation).

c) Retard diagnostique et complications

Il existe très souvent un retard diagnostique mais sa durée est difficile à établir. Il est estimé à 3 ans entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic (12).

Les PPGL sont parfois comparés à une « bombe pharmacologique ». En effet, la tumeur si elle n'est pas diagnostiquée expose à des événements hypertensifs sévères avec complications telles qu'un œdème aigue pulmonaire, une décompensation cardiaque pouvant aller jusqu'au choc cardiogénique voir parfois une mort subite (13). S'il est actuellement quasiment impossible de prédire ces accidents, certaines situations à risque de décharges catécholaminergiques, comme l'anesthésie générale, la grossesse et en particulier l'accouchement ou la prise de certains traitements comme les agonistes dopaminergiques ou les bétabloquants sont connues.

d) Fréquence des symptômes et valeur diagnostique de la clinique

Les PPGL ont une présentation clinique très variable. Ces symptômes varient en intensité, en durée et en fréquence. Ils apparaissent spontanément ou sont déclenchés par la réalisation de certaines activités, de certains mouvements corporels ou encore par la prise de médicaments.

Dans une des premières études sur les PPGL portant sur 76 patients diagnostiqués avec un phéochromocytome, 96% des patients rapportaient au moins 1 symptôme de la triade de Ménard et 72% au moins 2 (14). La fréquence des différents symptômes décrite dans deux autres séries plus récentes est rapportée dans le tableau 2. Dans la série italienne incluant 284 patients, 258 patients (90%) étaient symptomatiques. 32 tumeurs correspondaient à des incidentalomes surrenaliens et aucun patient n'avait été diagnostiqué via le biais d'un dépistage familial. Les palpitations, les céphalées et les sueurs étaient les symptômes les plus fréquents et étaient présents chez la moitié des patients (15).

Dans la série américaine de 271 patients porteurs d'un phéochromocytome, 68% des patients étaient symptomatiques et les mêmes symptômes étaient au premier plan. Dans cette série 62% des phéochromocytomes correspondaient à des incidentalomes et 12% à un dépistage génétique (16). Environ un tiers des patients ne rapportait donc pas de symptômes dans ces séries récentes, et ce peu importe le mode de découverte. Cependant, les patients dont le diagnostic de PPGL a été établi sur un mode symptomatique présenteraient plus de symptômes que les incidentalomes. Dans une cohorte de 235 patients atteints de PPGL, 23,7% des patients dont la tumeur était découverte en raison de symptômes présentaient au moins 7 symptômes sur les 12 renseignés sur un questionnaire, contre 11,1% des patients avec un incidentalome. (17).

Pris isolément, ces symptômes ne sont cependant pas suffisamment spécifiques pour porter ou exclure le diagnostic de PPGL. Dans une étude française portant sur 2585 sujets hypertendus, 72,4% rapportaient un des trois symptômes de la triade (10).

Des scores cliniques ont été étudiés dans le but de cibler les manifestations cliniques en lien avec un PPGL et celles liées aux manifestations de l'hypertension artérielle sans PPGL associé. Dans une étude cas-témoins, 96% de patients porteurs d'une forme fonctionnelle de la tumeur présentaient un score élevé (défini par un ensemble de signes et de symptômes > 8) alors que 36% des patients du groupe témoins (non porteurs de tumeur) avaient un score similaire (18).

Tableau 2 : Manifestations cliniques (en %) chez des patients porteurs d'un phéochromocytome (15,16)

	Mannelli et al.	Gruber et al.
Palpitations	58,1	55,7
Céphalées	51,9	43,2
Sueurs	48,8	41,6
Anxiété	35,3	<20
Tremblements	25,6	-
Nausées	22,4	<20
Dyspnée	16,6	-
Vertiges	16,5	-
Douleurs abdominales	16,1	<20
Paresthésies	11,9	-
Douleurs thoraciques	11, 8	-
Diarrhée/constipations	10,6	-
Malaises	5,1	-
Fièvre	2	-

B. Les formes cliniques

a) Les signes cliniques en fonction du profil sécrétoire

Dans plus de 50% des cas, les PPGL sécrètent de la noradrénaline. Les patients présentent alors le plus souvent une hypertension artérielle chronique. En cas de sécrétion prédominante d'adrénaline la triade de Ménard et les accès tensionnels paroxystiques sont retrouvés plus fréquemment (tableau 3). Le diagnostic est plus difficile en cas de sécrétion prédominante ou exclusive de dopamine. En effet, il n'y a pas d'hypertension artérielle et la présentation clinique se résume à des sueurs ou encore la découverte fortuite d'une masse surrénalienne et une altération de l'état général en lien avec le caractère généralement malin de ces tumeurs.

Tableau 3 : Phénotypes biochimiques et manifestations cliniques

<u>Phénotypes biochimiques</u>	<u>Localisation tumorale</u>	<u>Récepteurs cibles</u>	<u>Manifestations cliniques</u>	<u>Mutations génétiques possibles</u>
Noradrénergique	Extra-surrénalienne ++ Surrénalienne	Alpha 1 ++ Beta 1	Hypertension artérielle chronique Hypotension orthostatique Troubles digestifs (constipation, pseudo-occlusion)	VHL SDH (A, B, C, D) FH (fumarate hydratase) Malate Dehydrogenase EPAS1 (endothelial pas domain protein 1) HIF2A (Hypoxiaindicible factor type 2A)

Adrénurgique	Surrénalienne +++	Beta 2 +++ Alpha 1 et 2	Hypertension artérielle paroxystique Palpitations Anxiété Bouffées de chaleur Sueurs Perturbation du métabolisme glucidique	RET NF1 TNEM127 (transmembrane Protein 127) MAX (MYC-associated factor X)
Dopaminergique	Extra-surrénalienne ++ Surrénalienne	D1 (vaisseaux des cellules musculaires lisses) D2 (SNC)	Diarrhée chronique Nausées, vomissements Perte de poids Hypotension	SDH (B, D)

D'après G.Gupta et al.(19)

b) Les formes asymptomatiques

Entre 10 et 15% des patients atteints de PPGL seraient totalement asymptomatiques (20). L'absence de symptôme s'explique par le caractère non fonctionnel de la tumeur. Il est toutefois possible qu'une tumeur sécrétante reste silencieuse, sans aucun retentissement clinique.

Parmi les paragangliomes de la tête et du cou, 5% sont fonctionnels et sécrètent des catécholamines, le reste étant des formes non sécrétantes (21).

Les PPGL diagnostiqués dans le cadre d'un dépistage familial sont souvent non sécrétants (16).

c) Les formes malignes

Les formes malignes sont moins fréquentes en cas de phéochromocytome qu'en cas de paragangliome, touchant environ 10% et 50% des cas respectivement (22). La malignité d'une tumeur est définie par son envahissement local ou la présence de métastases à distance. Les principales localisations secondaires sont l'os, les poumons, le foie et les ganglions lymphatiques qui ne sont pas composés de tissu chromaffine. Il n'existe pas d'élément histologique orientant à lui seul vers la malignité de la tumeur. La taille de la tumeur, le nombre de mitose, le Ki67, la mise en évidence d'embolie vasculaire ou de rupture capsulaire à l'examen anatomopathologique ne suffisent pas à distinguer le caractère bénin ou malin d'une tumeur mais représentent toutefois des facteurs de risque de malignité. Les mutations de SDHB sont plus souvent associées à des formes malignes. Il n'existe pas de classification standardisée pour la stadification des PPGL malins. Ils sont classés en lésions localisées, régionales et métastatiques. Les formes malignes ont un pronostic sombre avec une survie à 5 ans estimée à 40%. Des métastases surviennent tardivement après le diagnostic initial ce qui encourage un suivi prolongé de ces patients (23,24).

d) Les formes héréditaires

Trente à 40% des PPGL sont d'origine génétique. Leur transmission se fait sur un mode autosomique dominant, sauf pour le gène SDHD soumis à empreinte maternelle : une histoire familiale de PPGL dans la branche paternelle devra orienter le diagnostic génétique vers la recherche d'une mutation dans ce gène (25).

La Neurofibromatose de type 1 ou maladie de Recklinghausen est une pathologie neurocutanée caractérisée cliniquement par des taches café au lait, des lentigos, des neurofibromes multiples et des nodules de Lisch. Il s'agit d'une pathologie autosomique dominante, en lien avec une mutation du gène NF1 qui code la neurofibromine. La prévalence des PPGL dans la NF1 se situe entre 2,9 et 14,6%. Il s'agit principalement de formes unilatérales de

phéochromocytomes (75%) même si les formes bilatérales ne sont pas rares (jusqu'à 17% des cas). Les phéochromocytomes se développent souvent vers l'âge de 40 ans (26,27)

La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2 implique un proto-oncogène, nommé RET, situé dans la région centromérique du chromosome 10. Sa mutation par gain de fonction est transmise sur un mode autosomique dominant. Elle est responsable de 2 phénotypes cliniques associant la présence d'un phéochromocytome dans 50% des cas :

La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2A, la plus fréquente des NEM de type 2 (70-80% des cas), se caractérise par l'association d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT), d'une hyperparathyroïdie (HPT) et d'un phéochromocytome. Ces phéochromocytomes sont généralement bénins mais plus souvent bilatéraux.

La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2B se caractérise par l'association d'un CMT et d'un phéochromocytome sans HPT. Il est retrouvé également des névromes de la langue et des lèvres, une ganglioneuromatose du tractus digestif ainsi qu'une morphologie marfanoïde.

La maladie de Von Hippel Lindau est un syndrome familial de prédisposition aux cancers. La présentation clinique est variée avec des cas rapportés de tumeurs rénales (carcinome à cellules claires), de tumeurs endocrines pancréatiques, d'hémangioblastomes rétiens et cérébelleux ou encore de phéochromocytomes. Il s'agit d'un syndrome autosomique dominant dont la mutation concerne le gène suppresseur de tumeur VHL. Les PPGL retrouvés en cas de mutation de VHL sont principalement des phéochromocytomes alors que les paragangliomes comptent pour seulement 10 à 20% de ces tumeurs chromaffines.

(26)14/10/2021 14:05:00

Les mutations des gènes SDHx impliquent la succinate déshydrogénase ou complexe II mitochondrial, constitué de deux sous unités catalytiques, SDHA et SDHB, et de deux sous unités d'ancrage, SDHC et SDHD. Les PPGL associés à SDHD sont généralement multiples, souvent localisés dans la tête et le cou, rarement malins. La pathologie associée à des mutations de SDHB se présente le plus souvent sous la forme de tumeur unique.

Le gène SDHAF2 est une autre entité des gènes SDHx. Bien que sa participation à la génétique des PPGL soit mineure, le génotypage de ce gène doit être considéré chez un patient atteint de PGL de la tête et du cou, qu'il existe ou non une histoire familiale dans la branche paternelle, pour lequel un dépistage des gènes SDHD, SDHB et SDHC s'est avéré négatif, mais dont la tumeur n'exprime pas SDHB en immunohistochimie.

Le syndrome de Carney-Stratakis, particulièrement rare avec moins d'1 cas sur 100 000 habitants, associe paragangliome et tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Les gènes impliqués sont SDHB-C et D (28).

D'autres gènes de susceptibilité aux PPGL doivent être recherchés, en particulier en cas de dépistage génétique négatif pour les gènes cités ci-dessus. Il s'agit de la mutation de TMEM 127, situé sur le chromosome 2q11 et codant pour une protéine transmembranaire impliquée dans les voies de signalisation intracellulaire. La mutation de MAX est la plus récemment identifiée et implique un membre clé de la famille des facteurs de transcription MYC/MAX/MXD1 (*MAX-dimerization-protein1*)(25)

D. Les dosages biologiques

En cas de suspicion d'un PPGL, la mise en évidence d'une sécrétion excessive de catécholamines ou de leurs dérivées, les métanéphrines conforte le diagnostic en cas de tumeurs sécrétantes.

Conformément aux recommandations pour la pratique clinique éditées à la suite du premier symposium international en 2005, le dosage des métanéphrines est demandé en première intention. Le choix est laissé à un prélèvement sérique ou à un recueil urinaire de 24 heures (29). Cependant en France, le dosage plasmatique n'est pas pris en charge par la sécurité sociale en ville.

Le dosage des métanéphrines plasmatiques offre une sensibilité plus fine de 99 % en comparaison avec les métanéphrines libres urinaires qui est de 95% (2).

La grande sensibilité diagnostic des métanéphrines revient au fait qu'il existe une diffusion continue de celles-ci dans la circulation sanguine. Leurs concentrations sont proportionnelles à la masse tumorale. Les catécholamines, subissent quant à elles des sécrétions épisodiques.

Afin de limiter les erreurs de diagnostic, une attention particulière doit être portée aux conditions du recueil biologique et à la façon dont les résultats sont interprétés. Les prélèvements sériques sont réalisés à jeun après un repos de 30 minutes en position allongée. Les dosages urinaires sont effectués sur une diurèse des 24 heures recueillie sur HCl 6 M (15 mL par pot de 2 litres) et conservée à +4°C.

Trois principales causes d'interférence dans les dosages ont été identifiées : les substances pharmacologiques, l'alimentation et le stress. Les principales substances médicamenteuses incriminées sont les antidépresseurs tricycliques, la phénoxybenzamine ou encore le paracétamol. Il n'est pas imposé de régime diététique spécial. Certains auteurs recommandent toutefois d'éviter la consommation jusqu'à 3 jours avant les prélèvements, de certains aliments riches en acides aminés (banane, ananas, noix, café, thé noir) pouvant entraîner des faux positifs de la 3-méthoxythyramine (30).

Enfin, pour une interprétation correcte des résultats, l'intervalle de référence ainsi que les valeurs cut-off doivent être fiables. Ces valeurs de référence sont ajustées sur l'âge en ce qui concerne la normétanéphrine plasmatique. Elles ne le sont pas pour la métanéphrine et la 3-méthoxythyramine (Tableau 4). En cas de dosage de métanéphrines totales fractionnées

plasmatiques, il existe une zone de chevauchement entre les valeurs obtenues chez les patients porteurs d'un PPGL et ceux hypertendus ou prenant certaines médications. Cette zone grise a été évaluée à 2 fois le seuil obtenu chez les sujets témoins normotendus et fait suspecter le diagnostic de PPGL (31)

Tableau 4 : Normes des dérivés méthoxylés plasmatiques au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille

Age (années)	Norméтанэприне (nmol/L)	Мэтанэприне (nmol/L)	3-Мэтохэтырамине (nmol/L)
<15 ans	<0,55	0,46	0,12
15-25	<0,60	0,46	0,12
25-35	<0,66	0,46	0,12
35-42	<0,71	0,46	0,12
42-50	<0,82	0,46	0,12
50-55	<0,87	0,46	0,12
55-60	<0,98	0,46	0,12
>60	<1,09	0,46	0,12

C. La place de l'imagerie

Grâce à la qualité de sa résolution spatiale et à son accessibilité, le scanner est l'examen de référence. Les critères radiologiques des phéochromocytomes et des paragangliomes sont sensiblement similaires et sont résumés dans le tableau 5. Alors qu'une densité inférieure à 10 UH (Unité Hounsfield) offre une sensibilité proche de 100% pour s'orienter vers un adénome surrénalien, une lésion dont la densité est supérieure à cette valeur cut-off devra

conduire à réaliser des explorations complémentaires. La captation du produit de contraste après l'injection est généralement rapide et intense en cas de PPGL, de part une vascularisation souvent riche.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est un examen de seconde intention mais est préférée pour le diagnostic des formes métastatiques ou des paragangliomes intracardiaques ainsi que ceux de la base du crâne et du cou. Un hypersignal en séquence T2 est spécifique des localisations intra-surréaliennes.

Tableau 5 : Critères radiographiques en TDM et en IRM des phéochromocytomes et des paragangliomes

	<u>Tomodensitométrie (TDM)</u>	<u>Imagerie par résonance magnétique (IRM)</u>
Sans injection	<ul style="list-style-type: none"> -Hyperdensité spontanée du tissu tumoral (>10 UH) -Hétérogénéité (zones hémorragiques, kystiques, nécrotiques intra-tumorales) -Calcifications (10-12% des cas) 	<ul style="list-style-type: none"> -Hyposignal T1 -Hypersignal T2 -Hétérogénéité de signal (zones hémorragiques, kystiques, calcifications intra-tumorales) -Image « sel et poivre » des PGL tête et cou
Après injection	<ul style="list-style-type: none"> -Rehaussement rapide et intense -Wash-out lent 	<ul style="list-style-type: none"> -Rehaussement rapide et intense -Wash out lent

D'après Itani et al. (32)

Pour compléter le bilan morphologique et améliorer la spécificité diagnostique, une imagerie fonctionnelle « corps entier » est réalisée chez tous les patients dont le diagnostic de PPGL est suspecté en préopératoire (33).

Elle est intéressante pour les formes multifocales ou métastatiques. Pour cela, elle utilise des ligands ciblant des protéines ou des transporteurs spécifiques de la membrane cellulaire. La scintigraphie à la méta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG) est utilisée pour le diagnostic des phéochromocytomes avec une sensibilité proche de 100%. Cette sensibilité est sous optimale pour les paragangliomes et formes métastatiques, estimée entre 56 et 75% (2). La tomographie par émission de positons utilise différents isotopes spécifiques de tumeurs neuroendocrines (FDOPA, FDG, DOTATOC-68GA). La TEP au DOTATOC-68GA dispose de la meilleure sensibilité diagnostique, en particulier pour les paragangliomes (tableau 6).

Tableau 6: Sensibilité des imageries fonctionnelles pour le diagnostic de PPGL

<u>Examen d'imagerie fonctionnelle</u>	<u>Sensibilité (%)</u>
TEP DOTATOC-68GA	93
TEP F-DOPA	80
TEP FDG	74
MIBG	38

D'après S.Han et al.(34)

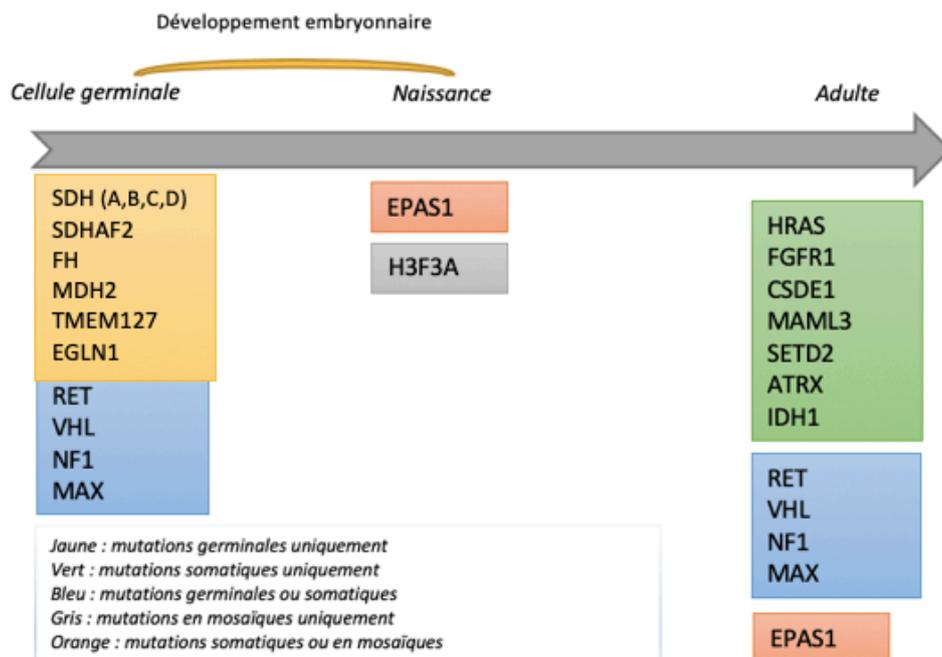
D. Les analyses génétiques

Près de 44% des patients porteurs de PPGL présenteraient une mutation germinale d'un des gènes de susceptibilité connus. Environ 12% des formes sporadiques seraient en fait des formes avec mutation germinale, d'où l'intérêt de réaliser une étude génétique chez tous les

patients porteurs de PPGL (35,36). Certains critères tels que la présentation d'un phéochromocytome chez un sujet de moins de 18 ans, une localisation multifocale extra-surrénalienne ou bilatérale pour le phéochromocytome doivent d'autant plus orienter vers une prédisposition génétique (6).

20 gènes de prédisposition ont été identifiés : *RET*, *NF1*, *VHL*, *SDHA/B/C/D*, *SDH5/SDHAF2*, *FH*, *EGLN1/PHD2*, *TMEM127*, *KIF1B*, *IDH1*, *ATRX*, *MAX*, *HIF1 et 2*, *MDH2*, *EPAS1*, *MAML3* (Schéma 5)

Schéma 5 : Gènes en lien avec les PPGL



D'après Dahia et al. (37)

Toutes les mutations s'excluent mutuellement à l'exception de l'association possible de SDHB et ATRX. En cas de mutation SDHB, le risque de développer une forme métastatique est accru (entre 40 et 60%).

D'un point de vue moléculaire, les PPGL peuvent être classés en 3 groupes ou « clusters » :

Le premier cluster concerne les gènes dont les variants pathologiques sont responsables d'un dysfonctionnement du cycle de Krebs, avec pour conséquence une pseudo-hypoxie cellulaire. Il s'agit des gènes SDHx, FH, MDH2 et VHL/EPAS1. Les tumeurs appartenant à ce groupe présentent un phénotype biochimique noradrénergique et produisent principalement de la noradrénaline.

Le deuxième cluster comprend les gènes impliqués dans la voie de signalisation des tyrosines kinases : le proto-oncogène RET, le gène suppresseur de tumeur NF1, le gène HRAS, le gène codant pour la protéine transmembranaire 127 (TNEM127) et le gène Myc-associated facteur X (MAX). Ces mutations sont responsables de l'activation de voies de signalisation spécifiques et favorisent la prolifération cellulaire, l'angiogenèse et le développement tumoral. Le phénotype biochimique de ces tumeurs est orienté vers une production prédominante d'adrénaline.

Le troisième cluster comprend les gènes liés à la voie de signalisation « Wnt et Hedghog » : les gènes CSDE1 et MALM3. Leurs mutations entraînent une suractivation de la voie de signalisation favorisant l'angiogenèse et le développement tumoral. Les tumeurs appartenant à ce groupe expriment de façon importante la chromogranine A et présentent un Ki67 élevé ce qui leur confère un comportement agressif avec très souvent une propagation métastatique.

III. LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Le traitement curatif d'un PPGL est toujours chirurgical, en dehors de contre-indications opératoires. Il est proposé de réaliser une préparation médicale avant l'intervention, afin de limiter le risque d'événements cardio-vasculaires per- et post-opératoires (38).

En l'absence de consensus, les principales classes thérapeutiques utilisées sont les alpha-bloquants grâce à leur action sympatholytique et les inhibiteurs calciques. L'objectif principal est de normaliser la tension artérielle et la fréquence cardiaque pour restaurer une volémie efficace, et limiter les épisodes hypotensifs à la chute de la pièce opératoire ou en post-

opératoire (39). L'exérèse d'un PPGL est une chirurgie à risque qui nécessite une collaboration étroite entre le chirurgien et l'anesthésiste. Le taux de mortalité peropératoire est estimé à environ 1% et les fluctuations hémodynamiques représentent les principales complications. La technique laparoscopique est recommandée dans la majorité des phéochromocytomes. Elle ne supprime pas le risque anesthésique mais demeure un geste moins lourd que la chirurgie ouverte. Une laparotomie est envisagée en cas de tumeur de grande taille ou de forme invasive. Il s'agit également de la voie d'abord envisagée pour les paragangliomes en raison de leur accessibilité souvent plus difficile et de leur envahissement. La chirurgie est émaillée d'épisodes hypertensifs contemporains de la manipulation de la tumeur, d'hypotensions à la chute de pièce, et d'hypoglycémies post-opératoires. Les modalités de surveillance post-opératoire consistent en un monitoring de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque et de la glycémie.

IV. LE SUIVI

Un suivi annuel est recommandé chez tout patient atteint d'un PPGL. La durée minimale est de 10 ans. Chez les patients considérés à haut risque métastatique (tumeur de plus de 5 cm, embolies vasculaires ou rupture capsulaire à l'examen anatomopathologique, sécrétion prédominante de noradrénaline ou de dopamine, âge inférieur à 20 ans au diagnostic, mutation SDHA, B ou D), ce suivi doit être maintenu à vie (30,40). En effet il existe un risque de rechute, même après résection chirurgicale complète. Ce risque est estimé entre 40 et 60% chez les patients porteurs d'un paragangliome.

La surveillance comprend un examen clinique ainsi que des dosages biologiques des dérivés méthoxylés (plasmatiques et/ou urinaires). Il est proposé de réaliser la première réévaluation biologique 3 à 6 semaines après l'exérèse chirurgicale. Un contrôle de l'imagerie est souvent proposé 3 à 6 mois après la chirurgie.

OBJECTIFS

Il existe un retard important au diagnostic des PPGL, non évalué jusqu'à présent par des études scientifiques. En effet, la rareté de la pathologie, sa symptomatologie variée et non spécifique rendent le diagnostic complexe pour le clinicien non spécialisé.

Ce travail de thèse constitue la première partie d'un projet visant à évaluer le retard diagnostic actuel et proposer des solutions pour y remédier.

L'expérience montre que peu de patients se présentent spontanément en décrivant les signes de la triade de Ménard. C'est souvent un clinicien sensibilisé à la pathologie qui traduit la symptomatologie décrite en cette triade et évoque le diagnostic.

Une meilleure description des signes cliniques et leur connaissance par les cliniciens faciliteraient le repérage des PPGL pour limiter le retard diagnostique.

L'objectif de ce travail est ainsi :

- d'évaluer les signes cliniques présentés par les patients dans les courriers médicaux lors de leur prise en charge avant la chirurgie.
- d'étudier la symptomatologie et le vécu des patients à partir d'entretiens individuels.
- de créer un questionnaire qui évaluera la fréquence des symptômes et le retard diagnostic parmi l'ensemble de la cohorte lilloise.

PATIENTS ET METHODES

I. CHOIX DE L'ETUDE

Une étude rétrospective a été réalisée avec le recueil des données cliniques des patients opérés pour la première fois d'un phéochromocytome ou d'un paragangliome abdominal dans le service de chirurgie générale et endocrinienne du CHRU de Lille entre le 1^{er} janvier 2015 et le 1^{er} mai 2021. Il n'était pas nécessaire que les patients soient suivis dans le service d'endocrinologie de Lille.

Afin d'étudier les symptômes et leurs vécus par les patients, une approche qualitative selon le principe de la théorisation ancrée par entretiens individuels compréhensifs a été choisie.

A partir des résultats de cette étude qualitative, un questionnaire qui visera à évaluer rétrospectivement le retard diagnostique et la fréquence des symptômes parmi l'ensemble de la cohorte lilloise a été créé.

II. POPULATION ETUDIEE

Seuls les phéochromocytomes et PGL abdominaux ont été inclus pour cette étude. Les PGL cervicaux étant le plus souvent non sécrétants, ils posent surtout cliniquement le problème de la compression des tissus et organes de voisinage.

Les critères d'inclusion de l'étude rétrospective étaient :

- Diagnostic biologique, radiographique ou anatomopathologique de phéochromocytome ou paragangliome abdominal
- Age > 15 ans
- Patient assuré social
- Patient disposé à se conformer à toutes les procédures de l'étude et à sa durée

Pour l'étude qualitative, une sélection rétrograde des patients dans le temps a été réalisée à partir de la date de la chirurgie, l'objectif étant de limiter un biais de mémorisation. La participation était faite sur le volontariat. Afin d'étudier les manifestations cliniques en lien avec la fonctionnalité de la tumeur, tous les patients étaient porteurs d'une tumeur sécrétant des catécholamines. Des profils sécrétoires différents et une parité entre femmes et hommes ont été choisis afin d'assurer la diversité de l'échantillonnage. Sur les 10 patients interrogés, 8 avaient été découverts sur un mode symptomatique. Néanmoins et afin de ne pas passer à côté de formes pauci-symptomatiques, 2 patients ont été inclus alors qu'ils avaient présenté un incidentalome.

III. DEROULEMENT DE L'ETUDE ET RECUEIL DE DONNEES

Les données cliniques ont été recueillies à partir des comptes rendus médicaux disponibles dans la base de données du logiciel Sillage. Ces données comprenaient notamment le sexe, l'âge au moment de la chirurgie, la localisation de la tumeur, le mode de diagnostic, le caractère fonctionnel et le type de sécrétion, la présence de symptômes et leur type. La date d'apparition des premiers symptômes était une donnée estimée par les informations disponibles dans les courriers médicaux.

Dans le but de se familiariser avec l'étude qualitative et de construire une méthode, l'investigatrice s'est inspirée du livre « Manuel d'analyse qualitative, analyser sans compter ni classer » de Christophe LEJEUNE (41).

Pour convenir d'un entretien, les patients ont été contactés par téléphone ou par e-mail. En raison des restrictions sanitaires en lien avec la pandémie COVID 19, ces entretiens ont été menés soit en présentiel soit sur une plateforme de visioconférence ZOOM.

Un consentement écrit a été remis et signé par tous les participants de l'étude en 2 exemplaires, un pour l'investigateur, l'autre pour le patient lui-même. Le formulaire de consentement se situe en annexe 1 de ce travail.

Un enregistrement des entretiens a été effectué à l'aide d'un appareil d'enregistrement audio.

Tous les entretiens ont été menés par une seule investigatrice, à l'aide d'un guide d'entretien de 5 à 7 questions ouvertes, accompagnées, en fonction des réponses, de quelques relances. Le guide n'a pas été testé avant le début de l'étude. Il a été créé par l'investigatrice et validé par deux endocrinologues et un psychologue qualifié dans les études qualitatives. Le but de ce guide d'entretien avec des questions ouvertes était de laisser libre expression au patient afin d'explorer son vécu. Les mots de l'investigatrice étaient pesés pour ne pas induire les réponses. Néanmoins, lorsque le patient s'éloignait trop du sujet, il était possible d'induire un recentrage aux fondamentaux. Lorsque le patient développait peu le sujet, des questions de relances étaient ajoutées. Ce guide d'entretien a évolué au fur et à mesure des entrevues. Les canevas du premier entretien et final sont exposés en annexe 2 de ce travail.

Il n'y a eu aucune retranscription écrite des propos reçus pendant les entretiens, afin de conserver un maximum de concentration et de contact oculaire avec le patient. Quelques annotations sur l'attitude non verbale du patient ont été relevées lors de l'entretien.

Une retranscription « ad integrum » des entretiens a ensuite été effectuée à l'aide du logiciel WORD. Les attitudes non verbales observées lors des entretiens ont été intégrées entre parenthèses. La totalité de la retranscription est qualifiée sous le nom de Verbatim.

Tous les participants de l'étude ont été anonymisés lors de la retranscription.

Chaque patient interrogé a été désigné par la lettre « P » associée à un chiffre croissant selon la date de l'entretien. Toutes les informations pouvant aider à l'identification des patients, de l'entourage et des soignants, ont été supprimées de la retranscription pour garantir l'anonymat. L'investigatrice était désignée par la lettre « I ». Les entretiens ont été menés jusqu'à suffisance des données, correspondant à une saturation des informations.

IV. ANALYSE DES DONNEES

L'analyse des entretiens a été menée selon le principe de la théorisation ancrée, le but étant de dégager le sens d'un événement.

Dans un premier temps, les entretiens étaient lus de manière « flottante » afin de dégager les idées des patients. Ils étaient ensuite analysés avec la réalisation d'un étiquetage ouvert visant à explorer l'expérience des propos des patients. L'étape de recouplement qui suivait l'étape d'analyse utilisait le codage axial pour catégoriser les propriétés importantes de l'étude. Enfin, la dernière étape était le codage sélectif qui mettait en avant un modèle de théorie.

La triangulation des données concernait la réalisation de l'étiquetage ouvert par une autre personne que l'investigatrice. Elle a été faite pour les huit premiers entretiens. Son objectif était d'élargir les interprétations de l'expérience des propos des patients.

L'analyse des données a ensuite été réalisée à l'aide du logiciel Nvivo12.

V. ÉTHIQUE

La Commission Nationale de l'Informatique et des Liberté (CNIL) a émis un avis favorable à cette étude. La notice explicative de l'étude et le formulaire d'opposition se situe en annexe 1 de ce travail.

RESULTATS

I. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

La première partie de ce travail était une description de la cohorte lilloise, à l'aide des courriers médicaux présents dans les dossiers informatisés.

103 patients (49 femmes, 54 hommes) ont été opérés d'un phéochromocytome ou paragangliome abdominal au CHRU de Lille entre janvier 2015 et mai 2021.

93 patients étaient porteurs d'un phéochromocytome de localisation unilatérale, 1 patient d'une localisation bilatérale synchrone au diagnostic et 9 patients d'un paragangliome abdominal.

7 patients présentaient une forme métastatique (6 phéochromocytomes et 1 PGL).

Le mode de diagnostic était chez 53 patients (51%) un incidentalome, chez 38 patients (36%) une découverte symptomatique et chez 9 patients (6%) un dépistage génétique (6 NF1, 2 NEM2A, 1 VHL).

Tous les phéochromocytomes étaient sécrétants, alors que parmi les paragangliomes, 3 n'étaient pas sécrétants au moment du diagnostic. Il existait une élévation de la normétanéphrine dans 44% des cas, de la métanéphrine dans 9 % des cas, et des deux dans 43 % des cas. Une élévation de la dopamine était retrouvée dans 4% des cas avec élévation des métanéphrines et normétanéphrines.

La majorité des patients inclus (70%) avait un antécédent d'hypertension artérielle décrit dans les courriers.

62 patients (60%) rapportaient un ou plusieurs symptômes pouvant faire évoquer un PPGL. Aucun symptôme n'était rapporté clairement dans les courriers des 41 autres patients. Les symptômes et signes cliniques les plus fréquents étaient les palpitations (42%), l'hyperhidrose (31%), les céphalées (27%), les malaises atypiques (25%). La triade de

Ménard était décrite chez 24% d'entre eux. L'ensemble des symptômes et leur fréquence sont résumés dans le tableau 7.

Le délai médian entre le début des symptômes et la date de la chirurgie (évaluable chez 32 patients) était de 6 mois ([2-24] ; min= 0; max 48).

Tableau 7 : Présentations cliniques (en %) chez 62 patients suivis pour un PPGL

Palpitations	42
Sueurs	31
Céphalées	27
Malaises	25
Troubles du transit	13
Bouffées de chaleur	8
Anxiété	5
Oppressions thoraciques	5

La variabilité des manifestations cliniques et les difficultés à dater l'apparition des premiers symptômes ont mené à la réflexion et la réalisation de la deuxième partie de ce travail qui est une étude qualitative.

L'étude qualitative a été menée de février 2021 à juillet 2021. 6 hommes et 4 femmes, recrutés parmi la cohorte ont participé aux entretiens. Seuls 2 patients sollicités par e-mail n'ont pas souhaité participer à cette étude. La durée des entretiens était comprise entre 6 minutes et 46 minutes. Les caractéristiques des patients interrogés sont détaillées dans le tableau 8.

Tableau 8 : Caractéristiques des patients tels que décrits dans les courriers médicaux

Patient	Age chirurgie (années)	Mode de découverte	Symptômes décrits au diagnostic	Type de symptômes	Sécrétion
P1	23	Symptomatique	Oui	Céphalées, HTA	NM
P2	49	Incidentalome	Non	Asymptomatique	NM
P3	32	Symptomatique	Oui	Triade de Ménard, malaise, HTA	NM
P4	55	Symptomatique	Oui	Céphalées, palpitations, malaises, HTA	M
P5	29	Symptomatique	Oui	Triade de Ménard, malaises, HTA, acouphènes	NM
P6	47	Incidentalome	Oui	Palpitation, céphalées, oppressions thoraciques, malaise, HTA	M + NM
P7	65	Symptomatique	Oui	Triade de Ménard, malaise, HTA	NM
P8	72	Symptomatique	Oui	Triade de Ménard, HTA, malaises	M
P9	55	Incidentalome	Non	Asymptomatique	NM
P10	57	Symptomatique	Oui	Palpitations, céphalées, HTA	NM

HTA : Hypertension artérielle ; NM : Normétanéphrines ; M : Métanéphrines

A travers ces dix entretiens, quatre thématiques ont été dégagées.

II. LES MANIFESTATIONS SYMPTOMATIQUES PERÇUES

A. Les formes d'« évolution lente »

Les PPGL sont des tumeurs à croissance lente. Avant même que la maladie soit reconnue symptomatique par le patient, qu'il s'agisse de forme paroxystique ou chronique, certaines manifestations cliniques peu bruyantes passent inaperçues et sont incriminées a posteriori du diagnostic.

P4 « Pendant très longtemps donc je jouais énormément au tennis, je fais de la compétition, je fais les interclubs et quand j'étais à l'entraînement, au bout d'une demi-heure, j'avais un coup de mou et je m'arrêtais toujours au bout d'une demi-heure pour aller acheter un twix et puis boire du Schweppes (...). Donc je me suis dit finalement que ces symptômes que j'avais pendant 5 ou 6 ans c'était peut-être déjà les prémices de ma maladie »

Une évolution dans la fréquence des symptômes est décrite par certains patients. Dans ces cas, les manifestations cliniques sont de plus en plus régulières, alors qu'elles n'apparaissaient initialement qu'au cours d'une activité modérée.

P4 « Au début si vous voulez c'était assez épisodique. Au début c'était quand je faisais du sport. Vous voyez, la première fois, c'était au mois d'octobre. Et puis après ça arrivait une fois de temps en temps, j'allais à la poste chercher le courrier (...) Mais après c'était quand je marchais, quand j'allais au bout du jardin avec mon chien ».

P5 « Au début c'était simplement le matin en sortant de ma douche, je pensais que c'était des chutes de tension. Je devais m'asseoir en sortant de ma douche. Et puis après c'est devenu : il faut plus que je m'assoie il faut que je m'allonge sur le côté gauche pour que ça passe. Et puis après c'était de plus en plus souvent ce type-là de malaise ».

Pour d'autres, c'est une évolution dans l'intensité qui est décrite au fil du temps. Il peut s'agir d'une intensité croissante sur plusieurs semaines ou encore dans une même journée.

P1 « *Et donc, j'ai continué comme ça, les douleurs s'intensifiaient de plus en plus* ».

P3 « *Les migraines elles étaient insupportables quoi c'était vraiment comme je vous ai dit un point et puis ça passait pas quoi que je fasse (...) le matin ça allait à peu près mais plus la journée passait, plus j'avais mal à la tête* ».

B. Les formes d'évolution critique

Certaines décharges catécholaminergiques épisodiques et intenses se révèlent quant à elle sous forme de crises. Rarement isolées, elles sont décrites par certains patients sous la forme d'un « scénario » précis.

P7 « *Donc là je devenais rouge écarlate et puis mal dans les bras. Et beaucoup de fois des vomissements* ».

P4 « *quand j'étais en crise absolue, ça montait après, je dirais au cerveau, la poussée de tension si vous voulez, elle me compressait le cerveau et là j'avais le sentiment que ma boîte crânienne était en train d'implorer* ».

P5 « *Ben ça arrivait, mes oreilles bourdonnaient, et en fait on sent, vous savez les petits pantins où en appuyant en dessous les jambes se ramollissent. (...) je me sentais faible en fait avec les oreilles qui bourdonnaient et en fait j'avais vraiment une sensation (...) que je m'écroule. Je peux plus parler et je finissais par m'allonger. Et en fait, je m'allongeais au moment où ça remontait avec les maux de tête et là ça faisait « bou bou bou » (...) C'est même pas son cerveau qui bouge dans sa tête, je sais pas comment décrire ça, c'était presque si y'avait des marteaux qui tapaient tout autour de votre tête, avec des paillettes dans les yeux et là j'étais en général en position latérale de sécurité en attendant que ça passe. Et soit je vomissais, soit ça passait* ».

Plus difficile à définir par les patients, un état général de « mal-être » est rapporté. Ce terme est aussi bien utilisé pour qualifier une sensation de faiblesse généralisée ou encore une sensation vertigineuse.

P7 « *Je me sentais pas bien, mais je ne sais pas définir, je sentais que j'étais pas bien, j'avais souvent l'impression que j'allais tomber je me sentais pas bien du tout* »

P5 « *Je suis tombée enceinte en décembre 2018, très vite j'étais pas bien, grosse chute de tension, vertige, j'appelais ça des vertiges* ».

Un élément significatif d'après les patients est le caractère imprévisible de ces crises. Elles apparaissent à tout moment sans qu'il n'y ait d'éléments avant-gardistes. Puis elles se résolvent spontanément après un repos, comme si rien ne s'était passé.

P4 « *Vous me demandez avec le travail, ben quand ça arrivait ben je m'allongeais. Je réunissais 2 sièges et puis j'attendais que ça passe. Et puis au bout d'un quart d'heure, 20 minutes ça passait. Comme si j'avais jamais rien eu. C'est ça d'ailleurs qui était très surprenant parce que c'était des moments comme ça* ».

P7 « *C'est même curieux parce que parfois le matin je me levais, je prenais ma douche tout allait bien, et puis allez hop ça commence quoi. (...) Mais c'est curieux parce que j'étais des fois bien et puis un quart d'heure après, allez hop ça n'allait plus quoi* ».

C. La rupture avec l'état de santé antérieur

Les patients mettent souvent en contraste l'apparition des symptômes qui marque le début de la maladie et leur état de santé antérieur considéré comme normal.

P8 « *Donc voilà, à partir de là, mes problèmes sont atterris, mal au crâne, poitrine alors que je n'ai jamais rien eu* ».

P6 « *Ce qui a fait peur c'est quand même la prise de sang parce que j'en faisais et tout était bon et là d'un seul coup y'avait plus rien de bon* ».

Cette rupture avec l'état de santé antérieur représente un signal d'alarme pour certains patients qui n'avaient aucun suivi et étaient jusqu'alors sans antécédent médical.

P9 « *Je vous dis j'ai même été étonné, parce que quand j'ai eu les symptômes le matin quand je suis descendu, c'est la première fois que j'avais ça. C'est pour ça que j'ai réagi. Parce que je pense qu'on est comme tout le monde, quand on a une petite douleur, on ne fait pas forcément attention. Mais là j'ai vraiment senti qu'il y avait quelque chose qui n'allait pas* ».

Si les manifestations cliniques et leur perception par les patients sont variées, le vécu concernant la qualité de vie l'est tout autant.

III. LES IMPACTS SUR LA QUALITE DE VIE

A. Retentissement modéré

Les symptômes présents ne sont pas toujours vécus comme invalidants dans la vie de tous les jours. Il peut s'agir de symptômes communs et peu spécifiques comme des troubles du transit.

P10 « *La constipation je pensais pas que c'était ça. Parce que moi avant je pouvais rester une semaine à 10 jours sans aller aux toilettes* ».

Des symptômes non pris en compte par les patients, tels qu'une hypersudation, inquiètent peu et peuvent être mis sur le compte d'une autre étiologie. Retentissant a minima, ils s'intègrent alors d'une certaine manière dans le quotidien.

P3 « Je transpirais énormément, donc comme là en entretien, en entretien d'embauche ou des petites réunions ou quoi, dès que je prenais la parole, je commençais à transpirer, des fois c'était à grosse goutte. Après mon père aussi il transpire beaucoup mais il a pas de phéochromocytome quoi, il a pas eu de tumeur comme moi mais donc bon je me suis dit c'est de famille c'est génétique, parce que mon grand-père aussi apparemment (...) c'est que la transpiration, y'a pas de gêne on va dire physique, on peut vivre avec quoi ». ».

Le caractère occasionnel des symptômes les rend d'une certaine manière acceptables surtout lorsqu'ils surviennent au cours d'une activité physique ou sportive et peuvent alors être mis sur le compte de l'effort fourni.

P4 « je suis toujours à l'entraînement et je commence à avoir les jambes assez molles, un point au niveau du cœur et puis une douleur atroce à la tête. Donc je m'arrête de jouer et au bout de 10 minutes je sens que ça va beaucoup mieux ».

Il n'est pas rare qu'après la chirurgie certains patients se remémorent et relient certaines manifestations cliniques à la maladie alors qu'ils avaient pris l'habitude de s'accommoder de ces symptômes.

P7 « Mais ce phénomène là je l'avais déjà eu, peut-être il y a 2 ans, ça me revient en mémoire. Parce que j'avais marché une fois aussi et j'étais allée chez ma fille en repassant, je m'étais arrêtée chez elle parce que j'étais pas bien pareil, je m'étais senti essoufflée ».

P5 « En fait depuis des années, dès que je faisais un peu de sport j'étais vite essoufflée et je pensais que c'était parce que je pratiquais pas beaucoup. En fait maintenant, je peux aller courir, je peux aller marcher plus longtemps sans être essoufflée ou transpirante. Ça c'est un truc qui a changé hyper vite ».

B. Retentissement majeur

Le vécu des manifestations cliniques reste propre à chaque patient et si certains arrivent à mener à bien leurs activités quotidiennes, d'autres sont dans l'incapacité de les poursuivre.

Deux caractéristiques des symptômes rendent compte de ce retentissement majeur.

- L'intensité

P8 « *Bon alors les symptômes, ce fut donc des douleurs atroces qui arrivaient à n'importe quel moment, à me claquer la tête dans les murs* ».

P4 « *Moi j'avais le sentiment quand j'étais en crise absolue, ça m'est arrivé 4 ou 5 fois, j'avais le sentiment que ma boîte crânienne était en train d'éclater quoi. La phrase que j'utilisais toujours c'est je peux pas sortir indemne de tout ça. Quelle que soit la maladie ou la pathologie que je peux avoir c'est pas possible. Pas possible d'avoir une douleur comme ça aussi intense au niveau du cerveau sans qu'il y ait un vaisseau qui pète. Je me disais toujours, si c'est pas une tumeur, mon cerveau va pas résister* ».

P1 « *je faisais des journées, j'allais en cours je m'en souviens parfois je rentrais la seule chose que je pouvais faire c'était dormir, me mettre dans le noir, parce que la douleur elle était intense et je prenais toujours des Nurofen, c'était la seule chose qui me calmait* ».

- La fréquence

P7 « *c'était une fois par mois après c'était une fois par semaine, et en dernier temps, en octobre c'était vraiment tous les 2 jours* ».

L'impact sur la qualité de vie est dans ce cas très fort et la capacité à mener à bien une activité professionnelle ou personnelle est largement entravée. Cela peut induire voire imposer des modifications dans la gestion du quotidien :

- **La réorganisation professionnelle**

P10 « *Ouais je suis quelqu'un d'active et là y'a des choses... Et puis je travaillais de nuit, c'était un peu compliqué (souffle) (...) de tenir la nuit. Et ça m'énervait, ça m'agaçait encore plus, parce que j'arrivais pas à faire tout ce que je voulais faire* ».

P4 « *à la fin je ne travaillais plus qu'à mi-temps. Je ne travaillais plus que le matin* ».

P5 était dans une situation particulière en lien avec sa grossesse mais a tout de même dû suspendre quelques temps et assez précocement son activité professionnelle devant la symptomatologie qui survenait pour des activités de plus en plus modestes.

P5 « *Au début mon médecin m'a arrêté un petit peu, une semaine, 10 jours, 15 jours... Et à la fin je crois qu'au mois de mai, j'étais à 5 mois de ma grossesse, elle m'a arrêté pour la fin de ma grossesse sans savoir ce que j'avais mais j'étais incapable de... enfin le moindre effort, mettre un jean c'était super compliqué, remonter les escaliers, je finissais vraiment en « PLS », ça fait rire mais c'était vraiment ça, sur mon lit « en trans » avec mal à la tête, hyper essoufflée. Donc je pouvais pas faire grand-chose quoi. Même monter dans ma voiture c'était un effort* ».

- **Les aménagements dans la vie sociale**

P7 décrit une situation devenue anxiogène, le caractère imprévisible de ces crises la contraignant notamment à ne plus utiliser sa voiture pour conduire ses proches.

P7 « Et en fait, le fait que ça se soit rapproché souvent ça devenait vraiment anxiogène, j'osais plus sortir beaucoup (...) j'allais poser mes petites filles à l'école parce que c'était pas très loin. Mais je me souviens d'une fois où je les avais conduites et je demandais qu'une chose c'était de rentrer chez moi. Heureusement il y a un kilomètre seulement, parce que franchement j'avais peur de pas être bien quoi ».

P5 raconte finalement qu'elle ne bougeait presque plus de chez elle devant l'anticipation perpétuelle des crises.

P5 « au quotidien les symptômes ils sont hyper handicapants, parce que déjà c'est douloureux, ça affaibli beaucoup, et on est tout le temps fatigué (...) Mais avec le recul je faisais rien de mes journées. J'arrivais pas à faire grand-chose, même marcher 10 min je pouvais m'arrêter au bord de la rue pour faire une pause quoi ».

C. Absence de symptôme ressenti

Malgré le caractère sécrétant de la tumeur, les symptômes ne sont pas la règle et certains patients ne constatent aucun retentissement dans leur quotidien. P9 a été diagnostiqué dans des circonstances d'urgence vitale et n'avait jamais présenté de symptôme auparavant.

P9 « Donc avant cette période-là j'avais pas eu de symptôme, aucun, mais vraiment rien. Même la tension, j'en avais pas ».

Pour d'autre, rien n'avait été notifié avant la chirurgie de résection de la tumeur et c'est finalement a posteriori qu'un changement est remarqué. P2 était au contraire plein d'énergie et a pu constater après l'opération que sont entrain à faire du sport avait diminué.

P2 « *J'avais pas de fatigue particulière, enfin pas de mal de tête, pas de moment un peu plus flagada enfin je sais pas tout ce qui est associé à ça mais en tout cas moi je vivais une vie normale. Ce que je pourrais juste dire après coup c'est que le jour où on me l'a retiré, là j'ai vu la différence* ».

P2 « *Après le retour au sport et là, comment dire, l'entrain que j'avais, le plaisir que j'avais etc c'était quand même moins élevé. J'avais l'impression que j'avais dû être quand même dopé à l'adrénaline pendant un certain temps* ».

P8 s'est rendu compte après la chirurgie qu'il avait perdu cette énergie qui lui facilitait la réalisation des actes de la vie quotidienne ainsi que de ses loisirs.

P8 « *Moi je me réveillais à 6 heures du matin. Dès que je mettais le pied au sol c'était être en activité. J'étais opérationnel. C'était le jardin, le potager, le bazar, l'après-midi mon matériel était prêt pour aller faire du sport au golf. Et puis voilà, là maintenant je me lève c'est vrai, un peu plus tard et plus difficilement à la réaction de travailler ou faire quelques petites besognes avant de continuer à aller au golf quand même* ».

Le vécu par les patients de leurs symptômes est hétérogène et nous allons voir que même un impact fort sur le quotidien n'est pas toujours corrélé à une consultation médicale rapide.

IV. LE VECU DES SYMPTOMES

A. La minimisation des manifestations

La difficulté à percevoir les symptômes et leur ignorance par le patient entraînent souvent une banalisation de la situation clinique. Il s'agit souvent de signes cliniques qui n'inquiètent pas.

L'hypertension artérielle est une maladie que l'on peut qualifier de fréquente dans la population générale, néanmoins les retentissements cliniques qui lui sont liés sont plus rares.

P1 s'est vu découvrir une hypertension artérielle lors d'une consultation chez son médecin traitant. Il reconnaît ne pas vraiment en comprendre l'importance et établit de ce fait un lien avec la charge mentale au travail.

P1 « ce 17 de tension je me disais que c'était parce que je suis sous pression, je travaillais énormément, et je connaissais pas non plus le tension, je maîtrisais pas les paramètres (...) Donc du coup heu, bah, première fois j'ai pas forcément fais attention, je me suis dit que ça allait baisser et que c'était juste un détail (...) Pendant très longtemps voilà je l'ai pas pris au sérieux, peut-être parce que j'étais jeune et que bon la tension voilà on sait pas forcément que c'est un problème, on se dit que ça va baisser».

Lorsque l'anomalie tensionnelle est ancienne, il est rare que de nouvelles explorations soient demandées pour en comprendre l'origine. P10 est hypertendue depuis son adolescence et n'y prêtait jusqu'alors que peu d'importance.

P10 « Ce jour-là qu'il m'a dit ça, je lui ai dit « Oh non va pas me chercher des problèmes là où j'en ai pas quoi ». J'ai pas de problème urinaire et tout, parce qu'il me parlait de voir les reins et tout. Et je connaissais pas du tout ça (...) Moi dans ma tête je me suis dit j'en fais depuis l'âge de 12 ans, 14 ans »

P7 était aussi hypertendue depuis plusieurs années mais se questionne sur l'implication de son traitement antihypertenseur qu'elle juge ne plus être suffisamment efficace.

P7 « Moi pour moi j'avais des poussés de tension, et bon je m'étais dit mon traitement n'est plus adapté et faut qu'on me cherche un nouveau traitement et ça ira mieux ».

Lorsque les symptômes n'inquiètent pas et sont vécus comme une gêne au premier plan, une certaine résilience apparaît. Elle est perçue au cours du discours de P3.

P3 « *c'est assez désagréable même pour ma femme, même la nuit, mon oreiller était trempé de transpiration. Bah elle disait que c'était pas normal, qu'il y avait surement quelque chose mais on savait pas quoi donc voilà on a appris à vivre avec* ».

Des situations cliniques particulières comme la grossesse sont propices à une surveillance plus attentive des symptômes. Néanmoins, il s'agit aussi d'une période où des symptômes peu pathognomoniques sont facilement mis sur le compte de la grossesse.

P5 « *Ça je m'en suis rendu compte après parce que pendant les 6 mois de grossesse justement où j'ai eu beaucoup de symptômes, bah on trouvait toujours des explications autres que ça. Donc c'était bah t'es enceinte t'as des nausées, quand je vomissais sur de l'hypertension. Ou je me trouvais pas forcément fatiguée entre deux parce que j'avais pas envie d'être fatiguée entre les deux parce que je savais pas ce que c'était, je pensais juste que c'était des chutes de tensions ou des petits maux comme ça de grossesse quoi (...) plus ça allait, plus je les banalisais. Parce qu'en fait on me disait pas que j'avais quelque chose et j'avais jamais rien eu de ma vie* ».

B. Le retard de consultation médicale

La persistance des symptômes est source de questionnements. Néanmoins, la première consultation médicale qui en découle pour obtenir des réponses est souvent réalisée plus tardivement, favorisé par la méconnaissance de la maladie et la minimisation des symptômes détaillées plus haut.

P3 « *Donc au bout de allez deux semaines, j'ai dit bon je vais quand même aller voir le médecin c'est pas normal. Et j'avais pas pensé à prendre ma tension ou quoi que ce soit, je me suis pas dit que ça pouvait venir de ça* ».

P5 « *Moi j'y suis jamais allée parce que je voulais pas y aller quoi. Je me disais je vais pas aller à l'hôpital, je vais pas les déranger pour ça. En gros je me disais ça* ».

Un autre facteur qui limite les découvertes de PPGL concerne les connaissances du personnel médicale sur cette pathologie. Les professionnels qui y ont déjà été confrontés y pensent, tandis que les autres multiplient les examens complémentaires pour comprendre la problématique posée.

V. UNE PATHOLOGIE PEU CONNUE PAR LES PROFESSIONNELS DE SANTE

A. La répétition des consultations médicales

Lorsque P1 a inauguré les premiers symptômes, il a consulté plusieurs fois son médecin traitant pour le même motif. La symptomatologie étant peu spécifique, aucun diagnostic n'avait pu être retenu mais il persévère dans ses recherches.

P1 « *je suis allé chez le médecin plusieurs fois parce que j'avais des douleurs au niveau du cou (...) Et comme j'ai déménagé, je me suis dit, pourquoi pas essayer d'aller voir un autre médecin pour lui expliquer ce même problème. Et entre deux j'étais allé chez l'ostéopathe, 2-3 fois, heu avec plusieurs traitements, plusieurs conseils, mais qui n'ont pas fonctionné* ».

P10 était suivi depuis plusieurs années pour son hypertension, elle avait déjà réalisé plusieurs bilans cardiologiques qui s'étaient révélés rassurants. La prise en charge est soudainement devenue plus difficile justifiant plusieurs réévaluations thérapeutiques par son médecin traitant.

P10 « Je suis allée souvent chez le cardio parce que je faisais des colo, du sport et tout ça, il fallait un électrocardiogramme et le cardio il trouvait rien (...) J'ai toujours eu de l'hypertension. Bon des fois pas trop hein, mais et là depuis 1 an, ça augmentait, ça augmentait et mon médecin traitant a changé 3 fois de traitement. On n'arrivait pas à stabiliser ».

P5 était déjà suivi régulièrement dans le cadre de sa grossesse, cependant, les manifestations cliniques qu'elle présentait avait nécessité un rapprochement des consultations et le sentiment selon elle d'être réorientée entre les professionnels de santé sans réponse apportée à ses symptômes.

P5 « Mais y'a eu 6 mois de rien du tout, de grossesse quoi. J'étais baladé entre ma sage-femme et ma généraliste, avec ces symptômes, donc palpitations, sueurs, des grosses sensations de faiblesse où je pouvais plus rester debout, des choses comme ça (...) Mais on m'a pas conseillé en tout cas de faire autre chose que ce que je faisais. Je voyais quand même ma sage-femme tous les mois, ma généraliste je la voyais, si j'y allais pas tous les 15 jours parce que j'étais pas bien ».

Parce qu'il s'agit souvent de symptômes fugaces, lors des consultations ou admissions aux urgences les manifestations cliniques ont déjà disparu et il est alors difficile d'en déterminer l'étiologie sans les avoir objectivées. P7 a fait plusieurs crises catécholaminergiques qui avaient justifié à plusieurs reprises son transfert aux urgences mais malheureusement les symptômes s'étaient amendés à l'entrée, raison pour laquelle le retour à domicile était autorisé à chaque fois sans avoir élucidé le diagnostic.

P7 « J'ai été trois fois hospitalisée à Salengro mais bon (...) le temps que j'arrive en ambulance, ma crise était terminée (...) Et c'est la raison pour laquelle ils m'ont renvoyé en fait ».

B. L'inquiétude dans l'errance médicale

La persistance des symptômes et l'absence de diagnostic finissent par laisser un sentiment d'inquiétude s'installer.

P1 « *je suis ressorti de là je me suis dit, oulah y'a vraiment un souci parce que, enfin c'est bizarre ça fait quand même un an, heu 3 fois que j'ai 17, là 20 de tension (...) j'attends les rendez-vous mais en attendant j'ai assez peur* ».

P10 qui est suivie pour une hypertension artérielle depuis de nombreuses années ne comprend pas pourquoi soudainement ses chiffres tensionnels interpellent le corps médical.

P10 « *Non moi j'étais encore plus inquiète, parce que oui ok je fais de la tension mais j'en ai toujours fait. Enfin j'en faisais souvent, mais j'étais pas comme ça* ».

Un sentiment d'impuissance face à ces crises est décrit. A défaut de pouvoir comprendre et traiter les symptômes, il faut les endurer.

P8 « *personne ne pouvait rien faire. Dans ces cas-là, il fallait tenir, ça durait peut-être, je dirais parfois une trentaine de seconde mais ces trente secondes me paraissaient très très longues. Donc là, vous vous demandez ce qui arrive quoi* ».

P4 en arrive à un état de crise interne absolue à mesure que les hospitalisations s'enchaînent et qu'aucun élément diagnostique n'est retrouvé.

P4 « *je m'effondre en larmes, j'en pouvais plus, si vous voulez, ces séjours à l'hôpital, le fait qu'on pense que j'étais dépressif, cette douleur, je m'étais dit j'ai une tumeur au cerveau c'est pas possible* ».

« Vivre avec » ne signifie pas pour autant « Vivre normalement ». P7 a fini par connaître et reconnaître l'apparition des symptômes. Cela ne l'empêchait pas pour autant d'en être préoccupé.

P7 « Moi j'essayais de maîtriser mes crises en étant allongé, en essayant de respirer mais ça fait peur quand même, moi ça me faisait peur. Parce que je me demandais, je savais que ça n'allait pas durer longtemps, ça durait une demi-heure, trois quart d'heure, mais bon y'a des jours je me demandais bon est ce que ça va s'arrêter ou alors qu'est-ce que j'ai vraiment. Je me demandais ce que j'avais quoi ».

Un sentiment d'insécurité est retrouvé dans le discours de P3 qui ne comprend pas l'autorisation d'un retour à son domicile alors qu'il avait présenté une élévation importante de sa tension artérielle.

P3 « Je pense que c'était assez dangereux de me laisser repartir chez moi, parce que j'avais quand même 20-21 de tension donc ils auraient pu me prendre en charge et pas me laisser repartir chez moi quoi ».

C. Le sentiment de ne pas être entendu

Dans la relation médecin malade, le dialogue est asymétrique et les protagonistes de la relation ne sont pas en position égalitaire. Le patient, celui qui souffre est en position de demande et d'attente de soins. Le médecin, celui qui soigne est en position de « savoir guérir » ou est supposé savoir.

Ces attentes asymétriques rendent compte du sentiment de manque d'écoute rapporté dans certains discours.

P1 « Il me parle beaucoup de tension mais moi j'avais l'impression de pas être écouté, je sais pas. Chaque fois je viens pour le cou et puis on va pas forcément me prescrire des choses, mais on va directement me parler de la tension et je comprenais pas au final l'importance d'avoir 17 de tension »

P8 « Ça a duré une journée, en fin de journée, je suppose que c'est une doctoresse parce que rien n'était indiqué pour, qui m'a dit bon écoutez on ne voit rien, vous pouvez repartir chez vous. Donc ben écoutez, bien content, j'ai rien, je comprends pas ».

L'absence de diagnostic patent oriente parfois vers une étiologie psychosomatique, ce qui peut fragiliser la relation médecin patient.

P5 « Ben quand on m'envoie chez un psy avec des anxiolytiques, c'est ma généraliste et ma sage-femme, je pense qu'elles savaient pas quoi faire non plus. Je leur jette pas du tout la pierre mais je pense qu'il y a quand même derrière un petit jugement de valeur, moi je l'ai senti comme ça, « elle est un peu chochette ». Après on remet en question des trucs, on se pose plein de question, enfin franchement c'est déroutant, c'est hyper déroutant ».

P4 « Moi ça me surprend, parce que je n'ai pas les symptômes de quelqu'un qui serait dépressif mais bon là je suis un peu si vous voulez perdu et je lui dis je vais consulter une sophrologue puisqu'il me conseille une sophrologue. Je vais voir une sophrologue, ça dure, 2 heures, je sors de là un peu surpris parce que je me dis ça correspond pas à ce que moi je peux avoir ».

La souffrance du manque d'écoute réside également dans l'incompréhension des proches alors qu'il s'agit d'un soutien majeur pour de nombreux patients. Le discours parfois moralisateur ou encore la banalisation de l'état de santé physique sont cités dans plusieurs entretiens.

P10 « Ben « t'arrête de stresser », « ça va aller », enfin voilà quoi. « Tu t'énerves pour un rien, tu te stresses pour un rien », voilà c'est ce que j'avais en retour ».

P4 « Les gens dans mon premier cercle disaient il a quelque chose, on sait pas quoi mais il a quelque chose. Et puis les autres, ils avaient le sentiment qu'à partir du moment où j'étais en soins intensifs et qu'on n'a rien trouvé, certains ont dit « c'est le stress, c'est le décès de son père, il travaille trop, il fait une dépression ». Et puis alors quand mon médecin généraliste m'a dit vous faites une dépression, certains m'ont dit, « bon ben voilà, il est pas malade- même si la dépression est une maladie-il fait une dépression ». Et moi ça, ça me rendait fou quoi ».

P5 « Moi j'ai plutôt vécu le truc comme « elle s'écoute un peu trop ». Mes parents, mon père me disait « arrête ta comédie, ça va », des trucs comme ça, alors quand on a su après c'était différent ».

Ces facteurs qui limitent le diagnostic sont contrebalancés par des situations où le diagnostic est facilité.

VI. LES CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

A. Découverte fortuite

Les symptômes motivent la réalisation d'explorations complémentaires malgré le fait que le phéochromocytome ne soit pas le diagnostic évoqué en première intention. L'accès facilité aux examens d'imagerie rend compte des découvertes fortuites. Une prise en charge plus précoce de la tumeur est alors possible.

Des perturbations biologiques chez P6 ont justifié d'éliminer une embolie pulmonaire par la réalisation d'un angioscanner qui a mis en évidence un phéochromocytome.

P6 « *c'est surtout la prise de sang quand j'ai vu les résultats de prise de sang je me suis dit, oulah y'a plus rien qui va la tout d'un coup. Mais bon après je vous dis ça a été vite donc j'ai pas eu le temps de trop m'en faire. J'ai eu de la chance qu'au scanner ils découvrent le phéochromocytome quoi, ça aurait pu trainer quoi (...) j'ai pas eu le temps de m'inquiéter quoi. J'ai été prise tout de suite* ».

La recherche d'une cause secondaire d'hypertension artérielle par la réalisation d'une échographie des artères rénales a été salvateur pour P10.

P10 « *Donc un beau jour, il m'a dit bah je vais t'envoyer faire une écho de ton artère rénale pour voir si il faut pas mettre un stent. Et c'est là que ça a été découvert quoi. C'était pas bouché et y'avait un phéo. Donc voilà, tout s'est enclenché là* ».

Pour P9, les conditions de découverte, plus exceptionnelles, l'ont mené en réanimation après une prise en charge chirurgicale réalisée en urgence.

P9 « *Je n'avais aucun symptôme avant. C'est arrivé comme ça du jour au lendemain* ».

B. Découverte par un personnel soignant déjà sensibilisé

Le diagnostic de phéochromocytome est parfois évoqué dès les premiers symptômes par le corps médical. L'obstination du médecin traitant a permis la découverte du phéochromocytome chez P7.

P7 « *ben en fait je faisais beaucoup de tension et je me sentais pas bien. Donc je suis allée voir mon médecin que je vois tous les 3 mois pour mon traitement et donc il se demandait ce que j'avais et il a cherché, et au bout de quelque temps, il a cru à un phéochromocytome* ».

La connaissance des symptômes du phéochromocytome et son évocation rapide par un spécialiste ont orienté la prise en charge vers la bonne direction pour P5 et P4.

P5 « *Et en fait je suis tombée sur une interne à ce moment-là (...), une interne de gynéco, qui a pensé à ça quand je lui ai dit je palpite* ».

P4 « *elle me dit : « vous savez Monsieur, tout ce que vous me relatez ça me fait penser à une maladie très rare, qui est un phéochromocytome. C'est peut-être pas ça mais si vous accepter de venir malgré la pandémie, je vais vous faire une IRM abdominale »* ».

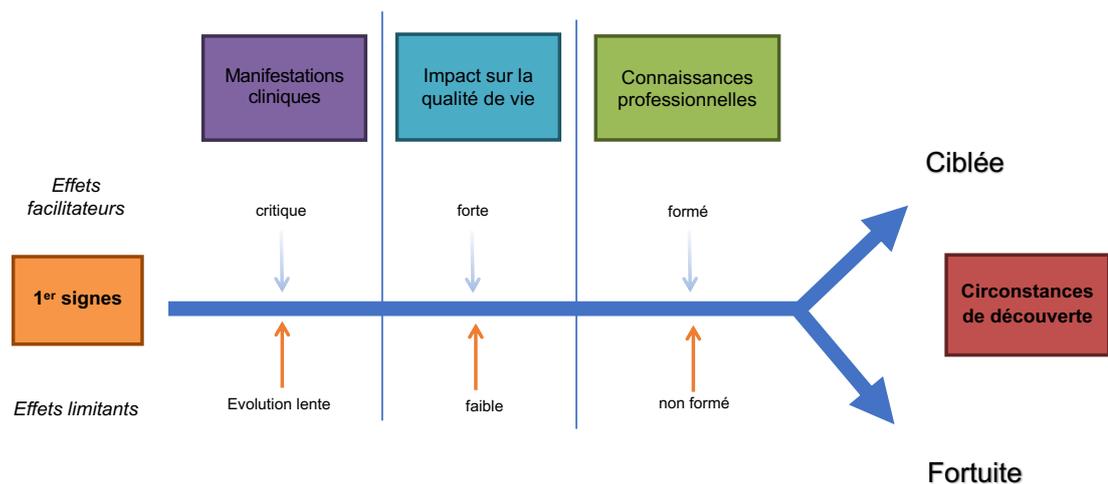
Dans le cas d'une hypertension artérielle survenant chez un sujet jeune, une origine secondaire est plus rapidement évoquée et conduit à la réalisation d'explorations complémentaires parmi lesquelles la recherche d'une tumeur sécrétant des catécholamines est une partie intégrante.

P1 « *au CHR bah directement heu bah dès que j'ai été pris en charge, directement les diagnostics ont été très rapides et je trouve que là c'était efficace et qu'ils imaginaient déjà un peu cette possibilité* ».

VII. MODELISATION DES RESULTATS

Les résultats de l'étude qualitative figurent dans le schéma 6. La flèche bleue représente le temps écoulé entre l'apparition des premiers symptômes et la découverte du PPGL. Les thématiques « manifestations cliniques », « impacts sur la qualité de vie » et « connaissances des professionnels de santé », avaient un effet « facilitateur » ou « limitant » pour poser le diagnostic. Ainsi, en fonction du parcours du patient, la découverte de la tumeur était ciblée ou fortuite.

Schéma 6 : Modélisation des résultats



VIII. MISE EN CONTRASTE DES ENTRETIENS AVEC LES COMPTES RENDUS MEDICAUX

Le tableau 9 résume les symptômes présents dans les comptes rendus médicaux et leurs descriptions par les patients au cours des entretiens. Certains symptômes n'étaient pas décrits dans les courriers disponibles mais rapportés par les patients, tels que les malaises atypiques ou les oppressions thoraciques. A l'inverse, des symptômes notés dans les courriers n'étaient pas présentés dans les discours des patients. Les palpitations en faisaient parties chez 3 d'entre eux.

Tableau 9 : Comparaison des symptômes décrits dans les comptes rendus médicaux et les entretiens

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
HTA	Oui <i>« Tension qui était anormale »</i>	Non nr	Oui <i>« Poussées hypertensives »</i>	Oui <i>« Poussée de tension »</i>	Oui <i>« Très hautes tension »</i>	Oui <i>« Hypertension »</i>	Oui <i>« Je faisais beaucoup de tension »</i>	Oui <i>« Tension qui montait assez fort »</i>	Non nr	Oui <i>« Je fais de la tension »</i>
Céphalées	Oui <i>« Douleurs au niveau du cou »</i>	Non nr	Oui <i>« Migraines », « un point qui ne passait pas »</i>	Oui <i>« Douleur atroce à la tête », « Boîte crânienne en train d'implorer »</i>	Oui <i>« Maux de tête d'hypertension »</i>	Oui <i>« Maux de tête »</i>	Oui nr	Oui <i>« Mal au crâne à s'en casser la tête dans les murs »</i>	Non nr	Oui <i>« Mal à la tête »</i>
Sueurs	Non nr	Non nr	Oui <i>« Transpirer à grosses gouttes »</i>	Non nr	Non <i>« Sueurs »</i>	Non nr	Non nr	Oui nr	Non nr	Non nr
Palpitations	Non nr	Non nr	Oui nr	Oui <i>« Palpitation au niveau du cœur »</i>	Oui <i>« Un rythme cardiaque hyper élevé »</i>	Non nr	Oui nr	Oui nr	Non nr	Oui <i>« Le cœur qui palpite »</i>

Anxiété	Non « Capté comme assez stressé »	Non nr	Non nr	Non « J'angoissais parce que je me disais j'ai une tumeur »	Non « Dès que je stressais j'avais une crise d'angoisse »	Non nr	Non « Ça devient anxiogène »	Non nr	Non nr	Non « Une tension de nerveuse »
Oppression thoracique	Non nr	Non nr	Non nr	Non « Barre au niveau du cœur »	Non « Hyper essoufflée »	Non nr	Non « Se sentir essoufflée »	Non « Mal à la poitrine »	Non nr	Non « Un peu oppressée »
Trouble du transit	Non nr	Non nr	Non nr	Non nr	Non nr	Non nr	Non « Vomissements »	Non nr	Non nr	Non « Constipation »
Malaise	Non nr	Non nr	Non nr	Oui « Jambes comme dans du coton »	Oui « Grosses chute de tension », « vertige », « grosses sensation de faiblesse »	Non np	Non « Je me sentais pas bien », « l'impression de tomber »	Non « Malaise »	Non nr	Non nr

nr : non rapporté

1^{ère} ligne : Compte rendu médical

2^{ème} ligne italique : Entretien

Orange : Discordance entre courrier et entretien

DISCUSSION

I. POINTS FORTS ET LIMITES DE L'ETUDE

Les points forts de l'étude :

Il s'agit de la première étude qualitative s'intéressant aux manifestations cliniques et à leurs vécus par les patients pour comprendre les difficultés diagnostiques.

La réalisation d'entretiens avait pour but de laisser la parole aux patients et de découvrir leur vécu en dehors d'un interrogatoire systématisé, ce qui n'aurait pas été étudié avec un support par questionnaire. L'analyse par théorisation ancrée étudie les interactions entre les individus et leur vécu autour d'un sujet d'intérêt. Elle se base sur l'analyse de données recueillies directement auprès des populations concernées et fait émerger des idées puis une hypothèse. Cette méthode nous a donc semblé être la plus adaptée pour répondre à notre objectif. Elle implique néanmoins de faire table rase des connaissances initiales et des *a priori* pour l'investigatrice. De ce fait, une attitude la plus neutre possible est à adopter durant le déroulement des entretiens, l'objectif étant de faire émerger une théorie et non d'en confirmer une existante.

Afin de garantir une certaine liberté d'expression aux patients, une indépendance entre l'investigatrice et les patients a été respectée. Ces derniers n'étaient de ce fait, pas recrutés parmi les connaissances de l'investigatrice. L'anonymisation des données avait pour objectif de favoriser la liberté de parole en maintenant autant que possible la confidentialité autour des entretiens.

Enfin et pour garantir la validité de l'étude, l'investigatrice s'est référée à la grille COnsolidated criteria for REporting Qualitative (COREQ) qui figure en annexe 3 de ce travail. Composée de 32 ITEM, elle consolide la rigueur méthodologique d'une étude qualitative. Seuls les items 23 concernant le retour des retranscriptions aux participants et 28 sur leurs commentaires éventuels, n'ont pas été respectés.

Les points faibles de l'étude :

Il s'agit du premier travail d'entretiens qualitatifs de l'investigatrice. De par le manque d'expérience, un biais de suggestion lié à la formulation de certaines questions a pu être développé, en particulier lors des premiers entretiens.

La sélection des patients est un deuxième point faible de l'étude. Les patients interrogés ont été sélectionnés par le biais du listing DIM après un passage en chirurgie et sur volontariat. Ceux qui ont été interrogés étaient donc motivés à participer à cette étude. 2 patients sur les 12 sollicités au total n'avaient pas répondu à la demande. Il est possible également qu'il existe un biais de déclaration car les patients étaient informés au préalable de l'objectif du travail et ont pu modifier leur propos afin de rester proches du sujet de cette thèse. Un biais de mémorisation est aussi possible car il s'agissait d'explorer des symptômes ayant parfois débuté plusieurs années avant la chirurgie. Une sélection chronologique des patients les plus récemment opérés a de ce fait été réalisée. Il devait s'agir d'un premier geste chirurgical pour la prise en charge de PPGL et les patients ayant participé aux entretiens avaient tous été opérés d'un phéochromocytome. Ceux opérés d'un paragangliome représentaient moins de 10% de la cohorte lilloise et n'avaient pas bénéficié d'une chirurgie récente.

Enfin, la triangulation des données a été réalisée pour huit des dix entretiens. Un biais de préconception sur les 2 derniers entretiens n'est donc pas à exclure.

II. CE QUI LIMITE LE DIAGNOSTIC DES PPGL

A. La richesse de la clinique et sa description par les patients

Les manifestations cliniques présentes en cas de PPGL sécrétants étaient nombreuses.

L'hypertension artérielle était une maladie fréquente, retrouvée chez 70% de la cohorte lilloise et chez 8 patients sur 10 dans l'étude qualitative. Pris isolément, c'est-à-dire lorsqu'il n'y avait pas de retentissement de cette hypertension artérielle, une cause secondaire n'était pas suffisamment évoquée. Les patients qui présentaient des accès hypertensifs rapportaient

toujours d'autres symptômes. Ces symptômes décrits dans les comptes rendus médicaux étaient principalement des malaises atypiques, des céphalées, des palpitations, ou des sueurs. La triade de Ménard ressortait assez clairement dans les courriers de P3, P5, P7 et P8, mais souvent le clinicien avait déjà la suspicion du diagnostic.

Les entretiens individuels ont fait ressortir une clinique encore plus riche en s'intéressant précisément à ces symptômes. La sensation de malaise par exemple était une entité difficile à décrire par les patients, qui avaient tendance à parler de « mal-être », de « chute de tension » ou encore de « vertige ».

Les patients chez lesquels la triade de Ménard était décrite parlaient surtout des céphalées. Il s'agissait de céphalées intenses, de « maux de tête terribles », « comme si la boîte crânienne allait implorer », ou encore « à s'en claquer la tête contre les murs ». Il fallait aussi décrypter la plainte avec attention, comme pour P1 qui avait consulté son médecin traitant pour un problème de cervicalgies correspondant en fait à une irradiation des douleurs.

Aucun courrier médical ne faisait état d'oppression thoracique ou d'équivalent alors que la moitié des patients interrogés la rapportaient. Les oppressions thoraciques n'étaient en effet pas décrites comme telles mais plutôt comme « une barre dans la poitrine » ou une sensation d'essoufflement anormal qui apparaissait surtout en fin de crise. Ce symptôme ne faisant pas partie de la triade de Ménard, il n'était pas systématiquement recherché par les médecins ou pouvait être négligé.

Les autres symptômes que sont les sueurs ou les palpitations venaient se surajouter au tableau mais n'étaient pas rapportés de manière systématisée tel que le suggère la triade de Ménard. P2 par exemple mettait au premier plan son problème d'hypersudation sans qu'il le considère réellement comme un symptôme.

La difficulté pour le clinicien réside donc à faire ressortir les symptômes clés lors de son interrogatoire, car mélangés à l'ensemble du tableau clinique ils peuvent parfois « brouiller les pistes ».

B. La représentation des symptômes, leur vécu par les patients

Le vécu des symptômes était un élément subjectif et hétérogène parmi les patients interrogés. Il dépendait de la personnalité du patient, de son rapport avec le milieu médical et de ses interactions sociales notamment.

Dans les formes « d'évolution lente », la minimisation des symptômes était adoptée par certains patients, soit parce qu'ils avaient appris à vivre avec, soit par ignorance de ces symptômes. En reprenant l'entretien de P1, ce dernier disait « ne pas connaître les paramètres ». Il avait bien entendu le diagnostic d'hypertension artérielle mais n'en avait pas compris l'enjeu et la gravité médicale. En effet le lien n'avait pas encore été fait avec les cervicalgies et il ne ressentait aucun effet néfaste de cette hypertension. Pour P10 qui allait voir régulièrement son médecin traitant pour le suivi de son hypertension artérielle, la décision de rechercher plusieurs années après le diagnostic une étiologie, ne lui semblait pas pertinente et elle ne voulait pas « qu'on aille lui trouver quelque chose ». Cette sous-estimation des manifestations cliniques est en lien étroit avec le retard de consultation, car les patients soit ne pensent pas utile de consulter tout de suite, soit en ont l'idée mais ne veulent pas « déranger » le corps médical.

Dans les formes critiques, tous les patients évoquaient l'imprévisibilité des crises, leur résolution spontanée et surtout leur caractère anxiogène. Pour faire face à ces symptômes pouvant survenir à tout moment, les patients étaient obligés de s'adapter, chacun à leur façon, en aménageant par exemple leur activité professionnelle ou en réorganisant leur vie personnelle. Dans ces cas-là, les patients avaient tendance à consulter plus rapidement pour poser un diagnostic et obtenir une proposition thérapeutique.

Les entretiens révélaient souvent un sentiment de manque d'écoute. Les patients devaient à chaque consultation raconter leur crise et les différentes manifestations cliniques associées. Celles-ci leur apparaissaient bien réelles, car vécues à de nombreuses reprises. Il s'agissait d'événements marquants où les émotions mémorisées étaient difficiles à décrire.

C. Une sensibilisation hétérogène du personnel soignant

Le délai entre les premiers symptômes et la chirurgie, estimé à partir des courriers médicaux disponibles était d'une médiane de 6 mois mais n'a pu être estimé que chez 32 patients, dont les données étaient souvent approximatives.

Lors des entretiens individuels, il était rare que le diagnostic soit évoqué lors des premières consultations sauf pour P4 qui avait un suivi rapproché pendant sa grossesse et avait été prise en charge par une interne en médecine déjà sensibilisée par l'expérience d'un diagnostic similaire. Pour les autres, c'est la répétition des consultations médicales qui a fini par orienter vers le diagnostic de phéochromocytome, souvent après avoir rencontré des remplaçants ou d'autres spécialistes. L'hypertension artérielle sévère ou du sujet jeune motivait rapidement la réalisation d'examens complémentaires. La découverte était alors soit fortuite comme pour P10 chez qui la tumeur a été objectivée sur une échographie rénale soit plus orientée comme pour P1 qui avait consulté en cardiologie pour un bilan complet d'hypertension artérielle secondaire. Les PPGL sont des pathologies rares et nombreux sont les médecins généralistes ou spécialistes qui n'en traiteront pas dans leur carrière médicale. Néanmoins la seule condition d'y penser permettrait déjà de limiter les découvertes trop tardives engageant le pronostic vital. Pour le clinicien, la difficulté réside donc à classer le condensé d'informations et de symptômes rapportés par les patients et émaillés par leur vécu. Un interrogatoire minutieux et une formulation étudiée des questions sont ainsi clairement indispensables.

D. Perspectives

L'étude rétrospective et les entretiens individuels ont permis de créer un questionnaire composé de 18 questions ouvertes ou fermées qui sera envoyé à la cohorte lilloise (annexe 4). L'objectif est de préciser rétrospectivement, les manifestations cliniques présentées, leurs fréquences, et d'estimer le délai de diagnostic.

L'ensemble de ce travail permettrait dans l'avenir de réaliser une campagne de sensibilisation. Pour l'acromégalie, une pathologie rare dont l'incidence est estimée autour de 3 à 5 cas/million d'habitants/an et la prévalence autour de 50/millions d'habitants, une campagne de sensibilisation destinée au grand public et aux professionnels de santé avait été lancée en novembre 2018. L'objectif de cette campagne était d'aider à réduire l'errance diagnostique en adressant plus rapidement les patients présentant des signes cliniques pouvant faire évoquer le diagnostic au médecin traitant ou à l'endocrinologue. Les symptômes du phéochromocytome étant beaucoup moins spécifiques que ceux de l'acromégalie, il serait peut-être difficile d'envisager une sensibilisation « grand public » pour les PPGL. Cette sensibilisation pourrait cibler les médecins amenés à prendre en charge des patients porteurs d'un PPGL (médecins généralistes, urgentistes, cardiologues), voir les patients hypertendus, étant donné l'association de cette maladie dans plus de la moitié des cas.

Une autre perspective de ce travail serait de réaliser une étude qualitative qui évaluerait la prise en charge des découvertes d'hypertension artérielle par les médecins généralistes et la conduite qu'ils tiennent en cas d'hypertension artérielle sévère ou du sujet jeune. En effet, une étude s'intéressant aux connaissances des professionnels de santé améliorerait la compréhension d'un des facteurs limitants la découverte des PPGL dans ce travail.

CONCLUSION

Les phéochromocytomes et paragangliomes abdominaux sont révélés sur un mode symptomatique dans presque 50% des cas. Une hypertension artérielle est souvent retrouvée mais n'est pas toujours responsable de manifestations cliniques. Alors que la triade de Ménard est classiquement associée à ces tumeurs neuroendocrines, la clinique est en réalité beaucoup plus riche et explique les difficultés à établir le diagnostic. Le vécu est subjectif et hétérogène parmi les patients, qui ne mettent pas les mêmes symptômes au premier plan et décrivent rarement une présentation systématisée de ces symptômes. Le retentissement sur le quotidien est variable selon que l'évolution de la symptomatologie est lente ou par crise. L'ignorance par les patients de leurs symptômes ou pour certains la minimisation de la symptomatologie explique qu'ils tardent souvent à consulter leur médecin traitant ou un spécialiste. Peu fréquente dans la population générale, une partie importante du corps médical méconnaît cette pathologie et lorsque le diagnostic est rapide, il s'agit alors d'incidentalome ou d'un patient pris en charge par un personnel sensibilisé. Une écoute attentive devrait être donnée au récit du patient pour lui faire préciser ses symptômes avec des questions adaptées à la recherche de la pathologie.

REFERENCES

1. Clermont Y. Atlas d'histologie en microscopie optique. 2013.
2. Lenders JWM, Eisenhofer G. Update on Modern Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocrinol Metab Seoul Korea*. juin 2017;32(2):152-61.
3. Hartmann O, Scopinaro M, Tournade MF, Sarrazin D, Lemerle J. [Neuroblastomas treated at the Gustave-Roussy Institute from 1975 to 1979. 173 cases. *Arch Fr Pediatr*. 1 janv 1983;40(1):15-21.
4. Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev*. sept 2004;56(3):331-49.
5. Beltran S. Phéochromocytome. EMC. 2007;
6. Farrugia FA, Martikos G, Tzanetis P, Charalampopoulos A, Misiakos E, Zavras N, et al. Pheochromocytoma, diagnosis and treatment: Review of the literature. *Endocr Regul*. 1 juill 2017;51(3):168-81.
7. Arnaldi G, Boscaro M. Adrenal incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. août 2012;26(4):405-19.
8. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. août 2016;175(2):G1-34.
9. Fishbein L, Leshchiner I, Walter V, Danilova L, Robertson AG, Johnson AR, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Cancer Cell*. 13 févr 2017;31(2):181-93.
10. Plouin PF, Degoulet P, Tugayé A, Ducrocq MB, Ménard J. [Screening for phaeochromocytoma : in which hypertensive patients? A semiological study of 2585 patients, including 11 with phaeochromocytoma (author's transl)]. *Nouv Presse Med*. 7 mars 1981;10(11):869-72.
11. Stein P. A simplified Diagnostic Approach to Pheochromocytoma. janv 1991;
12. Lenders J. Pheochromocytoma. *The Lancet*. 2005;

13. Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* févr 2002;4(1):62-72.
14. Gifford RW, Kvale WF, Maher FT, Roth GM, Priestley JT. CLINICAL FEATURES, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PHEOCHROMOCYTOMA: A REVIEW OF 76 CASES. *Mayo Clin Proc.* avr 1964;39:281-302.
15. Mannelli M. Pheochromocytoma in Italie: a multicentric retrospective study. 1999;
16. Gruber LM, Hartman RP, Thompson GB, McKenzie TJ, Lyden ML, Dy BM, et al. Pheochromocytoma Characteristics and Behavior Differ Depending on Method of Discovery. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mai 2019;104(5):1386-93.
17. Rogowski-Lehmann N, Geroula A, Prejbisz A, Timmers HJLM, Megerle F, Robledo M, et al. Missed clinical clues in patients with pheochromocytoma/paraganglioma discovered by imaging. *Endocr Connect.* 1 sept 2018;/journals/ec/aop/ec-18-0318.xml.
18. Black HR, Bursten SL. A clinical scoring system for detection of patients with pheochromocytomas. *Yale J Biol Med.* 1984;57(3):259-72.
19. Gupta G, Pacak K, AACE Adrenal Scientific Committee. PRECISION MEDICINE: AN UPDATE ON GENOTYPE/BIOCHEMICAL PHENOTYPE RELATIONSHIPS IN PHEOCHROMOCYTOMA/PARAGANGLIOMA PATIENTS. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* juin 2017;23(6):690-704.
20. van Berkel A. Diagnosis of endocrine disease: Biochemical diagnosis of phaeochromocytoma and paraganglioma. *European Journal of endocrinology.* mars 2014;
21. Martins R, Bugalho MJ. Paragangliomas/Pheochromocytomas: Clinically Oriented Genetic Testing. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:794187.
22. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2011;96(3):717-25.
23. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2013;98(10):4006-12.

24. 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. *J Neurosurg Spine.* juin 2014;20(6):726-33.

25. Favier J, Gimenez-Roqueplo A-P. [Genetics of paragangliomas and pheochromocytomas]. *Med Sci MS.* juill 2012;28(6-7):625-32.

26. Chevalier B, Dupuis H, Jannin A, Lemaitre M, Do Cao C, Cardot-Bauters C, et al. Phakomatoses and Endocrine Gland Tumors: Noteworthy and (Not so) Rare Associations. *Front Endocrinol.* 6 mai 2021;12:678869.

27. Buffet A, Burnichon N, Favier J, Gimenez-Roqueplo A-P. An overview of 20 years of genetic studies in pheochromocytoma and paraganglioma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* mars 2020;34(2):101416.

28. Rutter J, Winge DR, Schiffman JD. Succinate Dehydrogenase—Assembly, Regulation and Role in Human Disease. *Mitochondrion.* juin 2010;10(4):393-401.

29. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo A-P, Grossman AB, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* févr 2007;3(2):92-102.

30. Nölting S, Ullrich M, Pietzsch J, Ziegler CG, Eisenhofer G, Grossman A, et al. Current Management of Pheochromocytoma/Paraganglioma: A Guide for the Practicing Clinician in the Era of Precision Medicine. *Cancers.* 8 oct 2019;11(10):E1505.

31. d'Herbomez M, Rouaix N, Bauters C, Wémeau J-L. [Biological diagnosis of pheochromocytomas and paragangliomas]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. juin 2009;38(6):927-34.

32. Itani M, Mhlanga J. Imaging of Pheochromocytoma and Paraganglioma. In: Mariani-Costantini R, éditeur. *Paraganglioma: A Multidisciplinary Approach* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2019 [cité 10 août 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543223/>

33. Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2014;99(6):1915-42.
34. Han S, Suh CH, Woo S, Kim YJ, Lee JJ. Performance of ⁶⁸Ga-DOTA-Conjugated Somatostatin Receptor-Targeting Peptide PET in Detection of Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* mars 2019;60(3):369-76.
35. Brito JP, Asi N, Bancos I, Gionfriddo MR, Zeballos-Palacios CL, Leppin AL, et al. Testing for germline mutations in sporadic pheochromocytoma/paraganglioma: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf).* mars 2015;82(3):338-45.
36. Amar L, Bertherat J, Baudin E, Ajzenberg C, Bressac-de Paillerets B, Chabre O, et al. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 déc 2005;23(34):8812-8.
37. Dahia PLM. Pheochromocytomas and Paragangliomas, Genetically Diverse and Minimalist, All at Once! *Cancer Cell.* 13 févr 2017;31(2):159-61.
38. Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, Prejbisz A, Robledo M, Taieb D, et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of phaeochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* août 2020;38(8):1443-56.
39. Fang F, Ding L, He Q, Liu M. Preoperative Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Front Endocrinol.* 29 sept 2020;11:586795.
40. 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 phaeochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* mai 2016;174(5):G1-10.
41. Lejeune C. Manuel d'analyse qualitative, analyser sans compter ni classer. 2019.

ANNEXES

Annexe 1 :

 **Fiche CNIL**
-
Synthèse

Traitement de données à caractère personnel

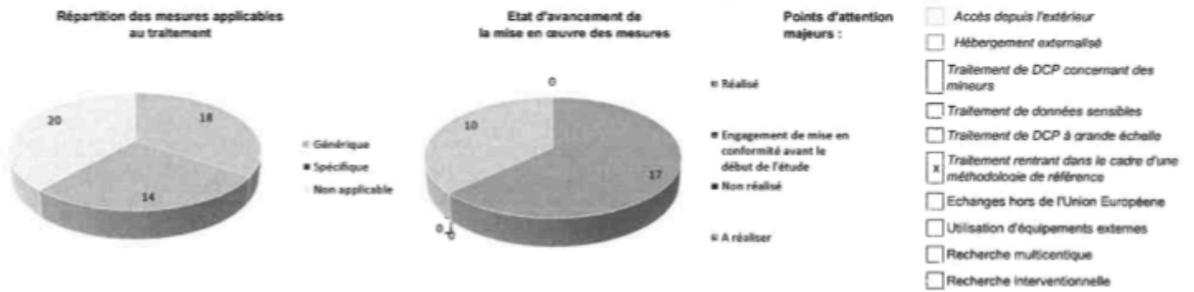
Responsable Stéphanie Esplard **Finalité** Thèse de médecine + publication
Référence 896

Impacts potentiels associés aux événements redoutés

Niveau d'impact maximal 2

Echelle d'impact :
1. Mineur, 2. Significatif, 3. Grave,
4. Critique, 5. Stratégique / Vital

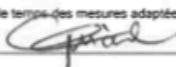
Mesures à mettre en œuvre dans le cadre du traitement



Etude d'impact sur la vie privée (à compléter par l'équipe DPO)

Violations potentielles des données du traitement	Impacts potentiels sur la vie privée des personnes concernées	Gravité	Menaces rendant possibles les violations de données	Vraisemblance	Justification
<i>Ce tableau est complété automatiquement à partir des informations saisies dans l'onglet Impacts et doit être ajusté par l'équipe CIL.</i>					
Accès illégitime aux données	1. Aucune conséquence / désagréments, surmontable sans difficulté	2	Malveillance externe : espionnage d'un matériel / d'un support papier / d'un canal informatique / Téléphonique	A compléter	A compléter
			Malveillance interne (divulgarion de données, détournement de l'usage prévu des ressources informatiques, etc.) / Erreur humaine	A compléter	A compléter
			Perte d'un matériel ou support papier (ex : clé)	A compléter	A compléter
Modification non désirée des données	1. Aucune conséquence / désagréments, surmontable sans difficulté	2	Malveillance externe (ex : piratage d'un matériel, logiciel, document ou modification d'un flux entraînant une perte d'intégrité sur les données, etc.)	A compléter	A compléter
			Malveillance interne (ex : Détournement de l'usage prévu d'un logiciel / matériel, etc.) / Erreur d'utilisation	A compléter	A compléter
Disparition des données	1. Aucune conséquence / désagréments, surmontable sans difficulté	2	Détérioration d'un matériel sur lequel sont stockées les données	A compléter	A compléter
			Perte d'un matériel ou support papier (ex : clé)	A compléter	A compléter
			Détérioration d'un support papier	A compléter	A compléter
			Malveillance externe : piratage entraînant une disparition de données	A compléter	A compléter
			Malveillance interne (suppression de données intentionnelle) / erreur humaine	A compléter	A compléter

Engagement du responsable / investigateur / responsable scientifique du traitement de données

Je soussigné(e) Stéphanie Esplard, m'engage à m'assurer de la mise en place et du maintien dans le temps des mesures adaptées au traitement de données à caractère personnel cités dans ce document, en
Date 27/01/2021 Signature 

Annexe 2 :

NOTE D'INFORMATION D'UNE RECHERCHE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

« Manifestations cliniques et leur vécu chez des patients porteurs d'un phéochromocytome ou d'un paragangliome abdominal »

M Frédéric Boiron – Dr Stéphanie Espiard

Nom du patient:.....

Prénom du patient: (Ou étiquette du patient)

Date de naissance:.....

Cette note d'information a pour objectif de vous expliquer le but de cette étude afin que vous puissiez décider d'y participer ou non. Votre participation à cette étude doit être entièrement volontaire. Prenez le temps de lire cette note d'information et n'hésitez pas à poser des questions à votre médecin pour avoir des renseignements complémentaires.

I. Le but de la recherche

Cette recherche porte sur le vécu des symptômes de patients porteurs d'un phéochromocytome ou d'un paragangliome abdominal. Il s'agit d'une pathologie rare dont la présentation clinique très variable peut laisser certain clinicien dans une impasse diagnostique. L'objectif serait de mieux apprivoiser les symptômes induits par la tumeur et d'évaluer le retard diagnostique pour finalement en améliorer la prise en charge.

II. Quelles données sont recueillies, pourquoi et comment ?

Vous êtes sollicité en raison de votre hospitalisation entre le 1^{er} janvier 2015 et le 1^{er} mars 2021. Les données médicales seront recueillies à l'aide d'un questionnaire qui sera envoyé par adresse postale à l'ensemble des patients opérés dans le service de chirurgie générale et endocrinienne du CHRU de Lille entre le 1^{er} Janvier 2015 et le 1^{er} Mars 2021. Ces données mentionneront notamment, le sexe, l'âge, la taille, le poids avant chirurgie et environ 3 mois après, les symptômes présents au diagnostic, le délai estimé entre les premiers symptômes et le diagnostic médical.

III. Confidentialité des données

Les données médicales recueillies dans le cadre de cette étude seront réunies sur un fichier informatique permettant leur traitement par le centre hospitalier sur le fondement de l'intérêt public. Les données vous concernant seront pseudonymisées, c'est-à-dire identifiées par un numéro de code et par vos initiales. Elles seront ensuite transmises aux investigateurs de la recherche et aux coordinateurs. Les données pourront également, dans des conditions assurant la confidentialité, être transmises à l'Organisme Responsable de la Recherche ou aux personnes ou société agissant pour son compte, ou menant des projets de recherche conjoints, en France ou à l'étranger, y compris en dehors de l'Union Européenne à condition que le pays de destination soit reconnu par les autorités françaises comme assurant un niveau de protection des données suffisant et approprié, ou à condition que l'organisme destinataire des données ait signé un contrat comportant les clauses contractuelles types, sur la base des modèles de la Commission Européenne..

La base de donnée ainsi créée sera conservée pendant la durée de réalisation de l'étude et jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de l'étude. Puis, la base de données sera archivée pendant la durée légale autorisée. Passé ce délai, la base de données ainsi que tous les documents relatifs à la recherche seront définitivement détruits.

Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 et au règlement (UE) 2016/679 du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, vous disposez à leur égard d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement, de limitation du traitement et du droit de vous opposer au traitement.

Si vous souhaitez exercer vos droits et obtenir communication des informations vous concernant, veuillez-vous adresser au délégué à la protection des données du Groupement Hospitalier Territorial Lille Métropole Flandres Intérieur à l'adresse suivante : dpo@chru-lille.fr.

Si vous considérez que vos droits n'ont pas été respectés, vous avez également la possibilité de saisir la Commission Nationale de l'Informatique des Libertés (CNIL) directement via son site internet : www.cnil.fr.

Vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

IV. Acceptation et interruption de votre participation

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. Dans le cas où vous répondriez par la positive, vous disposez de la possibilité d'interrompre votre participation à tout moment sans aucun préjudice et sans engager votre responsabilité. Cela n'affectera évidemment pas votre prise en charge.

En l'absence d'opposition / refus de votre part sous un délai de 3 semaines après réception de la présente note nous considérerons que vous acceptez de participer à cette recherche

V. Comment cette recherche est-elle encadrée ?

Le responsable de la recherche, a pris toutes les mesures pour mener cette recherche conformément à la loi française aux dispositions de la Loi Informatique et Liberté applicables aux recherches n'impliquant pas la personne humaine (CNIL loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée) et européenne (Règlement européen n° 2016/679 relatif à la protection des données - RGPD).

Fait à : Le :

Signature du responsable de la recherche:

CADRE RESERVE AU RECUEIL DE L'OPPOSITION

NOM/Prénom du patient :

Je m'oppose à l'utilisation de mes données dans le cadre de cette recherche « Manifestations cliniques et leur vécu chez des patients porteurs d'un phéochromocytome ou d'un paragangliome abdominal »

Oui

Non

Signature (Précédée de la mention : Lu, compris et approuvé) :

Annexe 3 :

Grille d'entretien n°1

Question 1 : Comment le diagnostic de phéochromocytome/paragangliome a-t-il été porté chez vous ? *Relance : Certaines personnes de votre famille ont-elles été opérées des glandes surrénales ? Aviez-vous de l'hypertension artérielle ou un traitement pour la tension ?*

Question 2 (pour les découvertes asymptomatiques) :

Avez-vous constaté des changements dans votre état de santé après la chirurgie ?

Relance : Aviez-vous des symptômes dont vous vous êtes rendu compte qu'ils ont disparus après la chirurgie ? Depuis quand aviez-vous ces symptômes ?

Question 2 (pour les découvertes symptomatiques) :

Parlez-moi de ces symptômes qui ont motivé la recherche de la tumeur ?

Relance : Aviez-vous des symptômes dont vous vous êtes rendu compte qu'ils ont disparus après la chirurgie ?

Avez-vous constaté des changements dans votre état de santé après la chirurgie ? *Depuis quand aviez-vous ces symptômes ?*

Question 3 : Aviez-vous parlé de vos symptômes à des médecins avant le diagnostic ?

Relance : Aviez-vous déjà consulté d'autres médecins que votre médecin traitant ? Est-ce qu'il vous a semblé que votre maladie était bien connue des médecins ?

Question 4 : Comment avez-vous vécu l'annonce du diagnostic ?

Relance : Est-ce qu'il vous semblait évident que les symptômes soient en lien avec une maladie ou est ce qu'il vous arrivait parfois de « banaliser » la situation ?

Question 5 : Comment vos proches vous ont accompagné avant le diagnostic ?

Relance : Est-ce que vos proches vous ont alerté sur vos symptômes ? Vous êtes-vous senti soutenu ou au contraire aviez-vous l'impression que vos proches ne comprenait pas vos problèmes ?

Grille d'entretien final

Question 1 : Comment le diagnostic de phéochromocytome/paragangliome a-t-il été porté chez vous ?

Question 2: Comment les symptômes de cette maladie se manifestait dans votre quotidien ?

Relance : Comment ces symptômes se manifestaient dans votre travail ?

Question 3 Quels changements avez-vous ressenti dans votre état de santé après la chirurgie ?

Relance : Avez-vous des symptômes dont vous vous êtes rendu compte qu'ils ont disparus après la chirurgie ? Depuis quand aviez-vous ces symptômes ?

Question 4 : Est-ce qu'il vous semblait évident que les symptômes puissent être en lien avec une maladie ?

Relance : Est ce qu'il vous arrivait parfois de « banaliser » la situation ?

Question 5 : Est-ce que vos proches vous ont alerté sur vos symptômes ?

Relance : Vous êtes-vous senti soutenu ou au contraire aviez-vous l'impression que vos proches ne comprenaient pas vos problèmes ?

Question 6 : Avez-vous parlé de vos symptômes à des médecins avant le diagnostic ? Comment vos symptômes ont été entendu par le corps médical ?

Relance : Avez-vous déjà consulté d'autres médecins que votre médecin traitant ? Est-ce qu'il vous a semblé que votre maladie était bien connue des médecins ?

Question 7 : De quelle manière votre prise en charge aurait-elle pu être différente ?

A distance du diagnostic, qu'est ce qui aurait pu rendre la prise en charge plus adaptée selon vous ?

Annexe 4 : Echelle COREQ

Numéro	Item	Guide questions/description
--------	------	-----------------------------

Domaine 1 : Équipe de recherche et de réflexion

Caractéristiques personnelles

- | | | | |
|----|---|-------------------------|--|
| 1. | Elise Bouillet | Enquêteur/animateur | Quel(s) auteur(s) a(ont) mené l'entretien individuel ? |
| 2. | Validation du 3 ^{ème} cycle des études médicales | Titres académiques | Quels étaient les titres académiques du chercheur ? |
| 3. | Interne de spécialité médicale | Activité | Quel était leur activité au moment de l'étude ? |
| 4. | Femme | Genre | Le chercheur était-il un homme ou une femme ? |
| 5. | Initiation à la recherche qualitative | Expérience et formation | Quelle était l'expérience ou la formation du chercheur ? |

Relation avec les participants

- | | | | |
|----|---|---|---|
| 6. | Non | Relation antérieure | Enquêteur et participants se connaissaient-ils avant le commencement de l'étude ? |
| 7. | Rapide introduction de l'objectif de thèse et signature de la feuille de consentement | Connaissance des participants au sujet de l'enquêteur | Que savaient les participants au sujet du chercheur ? Par exemple : objectifs personnels, motif de la recherche. |
| 8. | Interne de spécialité en endocrinologie | Caractéristiques de l'enquêteur | Quelles caractéristiques ont été signalées au sujet de l'enquêteur/animateur ? Par exemple : biais, hypothèses, motivations et intérêt pour le sujet de recherche |

Domaine 2 : conception de l'étude

Cadre théorique

- | | | | |
|----|--|---|--|
| 9. | Selon le principe de la théorisation ancrée, entretiens individuels compréhensifs et analyse de données via le logiciel Nvivo 12 | Orientation méthodologique et théorique | Quelle orientation méthodologique a été déclarée pour étayer l'étude ? |
|----|--|---|--|

Sélection des patients

- | | | | |
|-----|--|-----------------|---|
| 10. | Échantillonnage dirigé : Patients hommes et femmes de plus de plus de 18 ans, opéré d'un phéochromocytome entre janvier 2018 et janvier 2021 | Échantillonnage | Comment ont été sélectionnés les participants ? |
|-----|--|-----------------|---|

11.	Téléphone ou E-mail	Prise de contact	Comment ont été contactés les participants ?
12.	10	Taille de l'échantillon	Combien de participants ont-été inclus dans l'étude ?
13.	0	Non-participation	Combien de personnes ont refusé de participer ou ont abandonné ? Raisons ?

Contexte

14.	Service d'endocrinologie	Cadre de la collecte de données	Où les données ont-elles été recueillies ?
15.	0	Présence de non-participants	Y-avait-il d'autres personnes présentes, outre les participants et les chercheurs ?
16.	Sexe, âge, IMC avant et après chirurgie, âge lors de la chirurgie, mode de découverte du PPGL, type de symptômes	Description de l'échantillon	Quelles sont les principales caractéristiques de l'échantillon ?

Recueil des données

17.	Guide d'entretien réalisé avant le premier entretien et adapté après chaque nouvel entretien	Guide d'entretien	Les questions, les amorces, les guidages étaient-ils fournis par les auteurs ? Le guide d'entretien avait-il été testé au préalable ?
18.	Non	Entretiens répétés	Les entretiens étaient-ils répétés ? Si oui, combien de fois ?
19.	Oui. Enregistrement audio. Un seul en audiovisuel.	Enregistrement audio/visuel	Le chercheur utilisait-il un enregistrement audio ou visuel pour recueillir les données ?
20.	Prise de note sur le visuel (attitude, action)	Cahier de terrain	Des notes de terrain ont-elles été prises pendant et/ou après l'entretien individuel ?
21.	Entre 6 et 46 minutes	Durée	Combien de temps ont duré les entretiens individuels ?
22.	Oui (suffisance de données)	Seuil de saturation	Le seuil de saturation a-t-il été discuté ?
23.	Non	Retour des retranscriptions	Les retranscriptions d'entretien ont-elles été retournées aux participants pour commentaire et/ou correction ?

Domaine 3 : Analyse et résultats

Analyse des données

24.	Deux personnes pour les 8 premiers entretiens (investigateur + une autre personne) puis les 2 derniers entretiens par l'investigateur seul	Nombres de personnes codant les données	Combien de personnes ont codé les données ?
-----	--	---	---

25. oui	Description de l'arbre de codage	Les auteurs ont-ils fourni une description de l'arbre de codage ?
26. A partir des données	Détermination des thèmes	Les thèmes étaient-ils identifiés à l'avance ou déterminés à partir des données ?
27. QSR Nvivo 12	Logiciel	Quel logiciel, le cas échéant, a été utilisé pour gérer les données ?
28. Non	Vérification par les participants	Les participants ont-ils exprimé des retours sur les résultats ?

Rédaction

29. Oui	Citations présentées	Des citations de participants ont-elles été utilisées pour illustrer les thèmes/résultats ? Chaque citation était-elle identifiée ?
30. Oui	Cohérence des données et des résultats	Y avait-il une cohérence entre les données présentées et les résultats ?
31. Oui	Clarté des thèmes principaux	Les thèmes principaux ont-ils été présentés clairement dans les résultats ?
32. Oui	Clarté des thèmes secondaires	Y a-t-il une description des cas particuliers ou une discussion des thèmes secondaires ?

Annexe 5 : Questionnaire sur les manifestations cliniques et l'évaluation du retard diagnostic

A) Les symptômes avant la chirurgie

- 1) Étiez-vous traité pour une hypertension artérielle avant qu'on diagnostique le Phéochromocytome/le paragangliome (PPGL)? *oui/non*
Si oui, quand a été découverte cette hypertension artérielle par rapport au diagnostic de PPGL ? Durant l'année du diagnostic/Moins de 5 ans avant/ Moins de 10 ans avant/ Plus de 10 ans avant
- 2) Aviez-vous vécu des épisodes de chute de tension ? *oui/non*
- 3) Aviez-vous des maux de tête ou des douleurs au niveau du cou ? *oui/non*
Si oui, quand ont commencé ces douleurs par rapport au diagnostic de PPGL ? Durant l'année du diagnostic/Moins de 5 ans avant/ Moins de 10 ans avant/ Plus de 10 ans avant
- 4) Aviez-vous tendance à transpirer beaucoup la nuit ou la journée alors que vous n'étiez pas en train de réaliser un effort physique ? *oui/non*
Si oui quand a commencé ce problème de transpiration par rapport au diagnostic de PPGL ? Durant l'année du diagnostic/Moins de 5 ans avant/ Moins de 10 ans avant/ Plus de 10 ans avant
- 5) Aviez-vous des épisodes de faiblesse musculaire intense non expliqués qui pouvait apparaître à l'effort comme au repos ? *oui/non*
Si oui, quand a commencé ce problème de faiblesse musculaire par rapport au diagnostic de PPGL ? Durant l'année du diagnostic/Moins de 5 ans avant/ Moins de 10 ans avant/ Plus de 10 ans avant
- 6) En dehors d'une activité physique ou sportive, aviez-vous des bouffées de chaleur ? *oui/non*
Si oui, quand a commencé ce problème de bouffées de chaleur par rapport au diagnostic de PPGL ? Durant l'année du diagnostic/Moins de 5 ans avant/ Moins de 10 ans avant/ Plus de 10 ans avant
- 7) Vous arrivait-il de changer de couleur (rougeur ou pâleur) au niveau du visage ou du torse sans raison apparente ? *oui/non*
Si oui, quand a commencé ce problème par rapport au diagnostic de PPGL ? Durant l'année du diagnostic/Moins de 5 ans avant/ Moins de 10 ans avant/ Plus de 10 ans avant
- 8) Au cours d'une activité physique légère ou modérée, étiez-vous facilement fatigué ou essoufflé ? *oui/non*
Si oui, quand a commencé cette gêne au cours des activités par rapport au diagnostic de PPGL ? Durant l'année du diagnostic/Moins de 5 ans avant/ Moins de 10 ans avant/ Plus de 10 ans avant

B) Les symptômes après la chirurgie

- 1) Êtes-vous capables d'effectuer les mêmes activités depuis la chirurgie ? *oui/non*
Si non, précisez lesquelles.
- 2) Comment décrivez-vous votre état de santé après la chirurgie ? *Meilleur – Absence de changement – Moins bon*
- 3) Avez-vous constaté une modification de votre transit après la chirurgie ? *oui/non*
Si oui, précisez le changement
- 4) Tous les symptômes ont-ils disparus après la chirurgie ? *oui/non*
Si non, lesquels sont toujours présents ?

- 5) Après la chirurgie, avez-vous attribué certains de vos symptômes à la tumeur ?
Si oui lesquels

C) Le parcours médical

- 1) Êtes- vous capable de dater l'apparition des premiers symptômes ? *Si oui à quand remontent-ils ?*
- 2) Vous rappelez-vous quand le diagnostic a été évoqué la première fois ? *Si oui, quand ?*
- 3) Aviez-vous consulté un praticien pour des symptômes en lien avec la tumeur avant la consultation/hospitalisation qui a mené au diagnostic ? *oui/non*
Si oui quels praticiens ou quels types de service hospitalier ?
- 4) Combien de fois estimez-vous que vous aviez consultez avant qu'on pose le diagnostic de PPGL ? *Si moins de 5 fois, précisez combien, sinon mettre plus de 5*
- 5) La consultation avec quel praticien a permis d'aboutir au diagnostic de PPGL

AUTEURE : Nom : BOUILLET

Prénom : Elise

Date de soutenance : Vendredi 22 octobre 2021

Titre de la thèse : Manifestations cliniques et leur vécu chez des patients porteurs d'un phéochromocytome ou d'un paragangliome abdominal

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Endocrinologie Diabétologie Métabolisme et Nutrition

DES + spécialité : DES d'Endocrinologie Diabétologie Métabolisme et Nutrition

Mots-clés : Manifestations cliniques, Vécu, Phéochromocytome, Paragangliome abdominal

Résumé :

Contexte : Une majorité des phéochromocytomes et paragangliomes (PPGL) sécrète des catécholamines et est alors responsable d'une hypertension artérielle et de signes cliniques tels que des céphalées, des palpitations ou des sueurs. L'association de ces 3 signes constitue la triade de Ménard. De plus en plus de PPGL sont découverts fortuitement sur un examen d'imagerie. Néanmoins, encore trop souvent le diagnostic est posé devant une complication cardiaque ou dans des situations particulières favorisant les décharges catécholaminergiques comme la grossesse. Le retard diagnostique, actuellement mal évalué est en partie lié au manque de spécificité des manifestations cliniques et à la rareté de la maladie. L'objectif de ce travail était d'évaluer les symptômes de la maladie et leur vécu afin de mieux comprendre les facteurs participants au retard diagnostique.

Méthode : Un recueil rétrospectif de données cliniques a été réalisé chez des patients opérés d'un phéochromocytome ou d'un paragangliome abdominal au CHRU de Lille entre janvier 2015 et mai 2021. Dix entretiens individuels compréhensifs visant à étudier les manifestations cliniques et leur vécu par les patients ont ensuite été menés et analysés selon le principe de la théorisation ancrée. L'analyse a été réalisée à l'aide du logiciel Nvivo12.

Résultats : Parmi les 103 patients de la cohorte (49 femmes, 54 hommes), 50% des diagnostics avaient été établis sur un mode symptomatique. 10 patients (4 hommes, 6 femmes) ont participé aux entretiens. Les manifestations cliniques étaient rapportées sous la forme d'évolution lente ou par crise. Certains symptômes comme l'oppression thoracique étaient décrits par les patients mais non rapportés dans les courriers médicaux. D'autres symptômes comme la constipation étaient rattachés à la tumeur dans les suites de la chirurgie. Le vécu des symptômes était hétérogène avec un retentissement variable sur le quotidien. L'ignorance des symptômes et leur minimisation par les patients expliquaient qu'ils tardaient à consulter leur médecin traitant ou un spécialiste. Lorsque les découvertes étaient rapides, il s'agissait soit d'un incidentalome, soit d'un clinicien sensibilisé.

Conclusion : Ce travail a permis de mieux décrire la symptomatologie des PPGL. La présence de la triade de Ménard n'apparaissait pas au premier plan. Une sensibilisation des médecins sur la diversité de la symptomatologie limiterait certainement le retard diagnostique. A partir des résultats de cette étude qualitative, un questionnaire ayant pour but d'évaluer rétrospectivement le retard diagnostique et les différents symptômes parmi l'ensemble de la cohorte lilloise a été conçu.

Composition du Jury :

Président :

Madame le Professeur VANTYGHM Marie-Christine

Assesseurs :

Madame le Docteur CARDOT-BAUTERS Catherine

Monsieur le Professeur CARNAILLE Bruno

Directeur de thèse :

Madame le Docteur ESPIARD Stéphanie