

Année 2021/2022

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Elise SANCELME

Né(e) le 28/05/1992 à Chambray-Les-Tours (37)

Facteurs associés aux complications cardiovasculaires périopératoires lors de la prise en charge invasive de tumeurs neuroendocrines à catécholamines par chirurgie ou radiologie interventionnelle

Présentée et soutenue publiquement le **25 mai 2022** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Francis REMERAND, Anesthésiologie et Réanimation, Médecine d'urgence, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Marc LAFFON, Anesthésiologie et Réanimation, Médecine d'urgence, Faculté de Médecine –Tours

Docteur Olivier BAERT, Anesthésiologie et Réanimation, Médecine d'urgence, PH, Clinique Oréliance –Orléans

Docteur Willy MFAM, Anesthésiologie et Réanimation, Médecine d'urgence, PH, Centre Hospitalier Régional, Orléans

Directeurs de thèse : Docteur Migena DEMIRI et Jean-Phillipe RIVES, Anesthésiologie et Réanimation, Médecine d'urgence, Institut Gustave Roussy – Villejuif

Titre : Facteurs associés aux complications cardiovasculaires périopératoires lors de la prise en charge invasive des tumeurs neuroendocrines à catécholamines par chirurgie ou radiologie interventionnelle.

Contexte : La prise en charge des phéochromocytomes et des paragangliomes expose à des complications cardiovasculaires périopératoires liées à un déséquilibre de sécrétion. Dans les centres experts, de nouvelles techniques se sont développées, notamment pour la prise en charge des métastases en radiologie interventionnelle. Or, lors de tout geste thérapeutique, un risque de relargage de catécholamines existe. L'objectif de notre étude est d'identifier les facteurs de survenue de complications cardiovasculaires périopératoires lors d'un geste chirurgical d'exérèse ou de radiologie interventionnelle.

Méthodes : Etude observationnelle, rétrospective et monocentrique intégrant l'intégralité des interventions chirurgicales ou radiologiques réalisées sur une tumeur neuroendocrine à catécholamines entre janvier 2015 et décembre 2020. Les évènements cardiovasculaires étaient recherchés de la période peropératoire jusqu'à quarante-huit heures postopératoires.

Résultats : 97 interventions ont été incluses. 53,6% concernaient un paragangliome et 46,3% un phéochromocytome. 71 procédures ont été marquées par des évènements cardiovasculaires dont 44,7% lors de gestes radiologiques. Les patients pris en charge pour une exérèse chirurgicale ($p < 0,01$), porteurs d'un phéochromocytome ($p = 0,02$), d'une tumeur sécrétante ($p = 0,03$), de localisation surrénalienne ($p < 0,01$) et ne prenant pas de traitement anti-hypertenseur ($p < 0,01$) présentaient plus d'évènements cardiovasculaires périopératoires selon l'analyse univariée. L'analyse multivariée ne retrouvait pas de facteur de risque significatif.

Conclusion : Les évènements cardiovasculaires sont fréquents lors de la prise en charge chirurgicale et par radiologie interventionnelle.

Mots clés : tumeurs neuroendocrines, phéochromocytomes, paragangliomes, cardiovasculaire, hémodynamique, radiologie interventionnelle.

Title: Factors associated with perioperative cardiovascular complications during the invasive management of catecholamine neuroendocrine tumors by surgery or interventional radiology.

Background: The management of pheochromocytomas and paragangliomas is prone to perioperative cardiovascular complications related to secretion imbalance. In the expert centers, new techniques have been developed, especially for the management of metastases in interventional radiology. However, during any therapeutic procedure, there is a risk of release of catecholamines. The objective of our study is to identify the factors of perioperative cardiovascular complications during surgical excision or interventional radiology.

Methods: Observational, retrospective, monocentric study including all surgical or radiological procedures performed on a catecholamine neuroendocrine tumor between January 2015 and December 2020. Cardiovascular events were sought from the intraoperative period to forty-eight hours postoperatively.

Results: 97 procedures were included. 53,6% concerned paragangliomas and 47,3% pheochromocytomas. 71 procedures were marked by cardiovascular events, 44.7% of which occurred during radiological procedures. Patients managed for surgical excision ($p<0.01$), with a pheochromocytoma ($p=0.02$), a secretory tumor ($p=0.03$), an adrenal location ($p<0.01$) and not taking antihypertensive treatment ($p<0.01$) were at greater risk of perioperative cardiovascular events according to univariate analysis. Multivariate analysis did not find any significant risk factor.

Conclusion: Cardiovascular events are common during surgery and in the interventional radiology management.

Key words: neuroendocrine tumors, pheochromocytomas, paragangliomas, hemodynamic instability, radiology procedures

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSESEURS
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES
Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Dominique GOGA
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES
P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU
– C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L.
CASTELLANI – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA
LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L.
GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y.
LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C.
MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P.
RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J.
SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien
 Soins palliatifs || POTIER Alain | Médecine Générale |
| ROBERT Jean | Médecine Générale |

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine
 Anglais |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BINET Aurélien	Chirurgie infantile
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DENIS Frédéric	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille	Immunologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa.....	Orthoptiste

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Francis REMERAND, pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour votre enseignement au cours de l'internat et le soutien que vous m'avez apporté.

A mes directeurs de thèse,

Le *Docteur Migena DEMIRI* et le *Docteur Jean-Phillipe RIVES* de m'avoir proposé ce projet et fait confiance pour sa réalisation, pour l'encadrement et la disponibilité. Merci pour votre accueil à l'Institut Gustave Roussy, pour vos conseils, votre patience et votre humour.

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Marc LAFFON, pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de juger ce travail.

Au Docteur Willy MFAM pour l'intérêt que vous portez à ce travail en acceptant de faire partie du jury de thèse mais également pour m'avoir accompagné depuis le début de mon internat. Pour les mots et les jeux de mots toujours pensés et les discours pesés, pour l'équipe de football que vous êtes en train de constituer.

Au Docteur Olivier BAERT pour avoir accepté de participer à ce jury. Merci de nous donner l'opportunité de découvrir votre équipe d'anesthésiste aux parcours si variés. J'ai pris beaucoup de plaisir à travailler avec chacun d'entre eux. Merci pour votre enseignement, pour les médecins que vous aidez à faire grandir, et surtout pour votre bonne humeur. Merci également Olivier à ta famille, au *Docteur Soline BAERT*, pour votre accueil chaleureux au sein de votre région, pour votre bienveillance et pour m'avoir permis de trouver l'équilibre entre le bloc opératoire et le terrain de tennis.

Aux Anesthésistes-Réanimateurs,

A l'équipe d'Anesthésistes Réanimateurs d'Orléans qui m'a vue revenir à maintes reprises. Au *Docteur Didier BONNET* pour m'avoir fait découvrir la spécialité et pour la rigueur enseignée. Au *Docteur Stéphanie TAO* pour le modèle que vous incarnez. Au *Docteur Didier REA* pour l'accompagnement, la disponibilité et les précieux conseils « *il faut savoir perdre un jeu sans pour autant perdre le set* ». Aux *Docteurs Marion DUDRAGNE, Maxime BOUTROT, Margaux L'HEUDE* et *Léa PASCOT* pour l'indulgence et la gentillesse que vous m'avez manifesté lors de mes premiers pas en réanimation et pour ce que vous êtes en train de construire. Merci pour votre dynamisme, votre compétence et les bons moments que nous avons partagés.

Aux anesthésistes de la Clinique Oréliance pour m'avoir équipé et notamment au *Docteur Arnaud GAUCHER* pour avoir réparé la Brixton quand elle était au plus bas... Au *Docteur Isabelle VILLERET* pour m'avoir fait découvrir le circuit des 24H du Mans au cœur de l'action, pour sa passion, son engagement et sa générosité.

Au *Docteur Marc GORALSKI* pour m'avoir permis de réaliser un semestre en unité de soin intensif de cardiologie, accompagnée par de merveilleuses co-internes, *Roxane, Charlène et Ines*.

Au *Docteur Valérie BILLARD* pour m'avoir accueillie dans votre service pour un semestre parisien confiné si particulier et pour votre enseignement.

Aux *Docteurs Benjamin COHEN, Romain MIGUEL MONTANES, Zahida GUENDIL, Claire CHASSIER, Edouard LAMARCHE, Julien CALLES et Brice FERMIER* pour avoir rendu les débuts au CHU de Tours aussi agréable, pour l'enseignement, l'écoute et les pauses déjeuner ensoleillées. Soyez assurés de ma sincère gratitude.

Au *Docteurs Mai-Anh NAY, Maxime DESGROUAS et Juliette POCQUET* pour m'avoir permis de terminer l'internat en beauté et à l'ensemble de l'équipe de MIR !

Aux équipes paramédicales et aux secrétaires,

A Tours, à l'IGR, à Oréliance et à celles d'Orléans du bloc opératoire et de la réanimation (chirurgicale et médicale !), un grand merci pour votre transmission, votre écoute et les heures partagées ! Un remerciement en particulier aux IADES, *Hussein* pour son énergie débordante, à *Marina, Céline, Jérémy et Vincent* pour ce vol manqué, ces salteñas peu comestibles et pour les coups de marteaux.

Aux co-internes,

A *Margaux et Victor* pour avoir partagé et animé ce premier semestre d'internat à la maternité qui restera un des plus intenses. Je vous souhaite beaucoup de réussite !

A *Pinto, Prousti, Justine et Méloch* et aux joyeux souvenirs "*I'm gonna ride 'til I can't no more*"

A *Caro et Amaury* pour leur détachement, leur joie de vivre et leur apéro toujours prêt à être servi ! Du bonheur pour l'évènement à venir !

A Covidland et les Fées *Mimir, Elric, Dave, Redouane, Pierre et le poète Pépito* !

Aux cardiologues que j'admire énormément *Roxane, Charlène, Inès* et nouvellement *Marine* la future marathonienne !

A la promo de l'IGR et leur décernement de la péridurale d'Or !

Et à celle de MIR, à la richesse des rencontres et des personnalités, *Robine* et les antibios, *Alban* et l'apéro, El profesor *Tim, Marion* et le punch cutané, *Stéphane* mon acolyte, le prince *JE, Nathan* et son fuseau mal réglé et... non le moindre *Ahmad* et son cœur gros comme la TACFA au milieu du scope, merci de nous avoir fait rigoler.

A mes ami(e)s,

En commençant par la G92' et plus particulièrement à la famille *Nogues* pour leur générosité et à *Sosso*. La plus ancienne et la plus fidèle. Merci pour ton soutien, ton écoute et tes conseils. Merci pour toutes ces années et surtout celles à venir car ils nous restent beaucoup de choses non encore accomplies. Qui dit *Sosso*, dit *Gugu*, dit « mini couette » et « ouragan ». Merci pour ton énergie, ta positivité, ta joie de vivre et tes expériences des plus farfelu mais, par curiosité, que l'on a toujours envie de suivre. Qui dit *Gugu* dit « Ma mie », *Courbis* et son mode de vie. Tu es un exemple de sérénité, une mie pour la vie ! Et enfin qui dit *Courbi* dit *Beguelin* ! Une force de caractère et de motivation, merci de nous avoir relancées sur les tournées d'été ! Avec les tournées de tennis, vient *Leousoff*, *Gueguen*, *Zegarra* et *Sallé* avec qui il me tarde d'enterrer cette vie d'étudiante (Bearcat's !) Merci pour tout.

Aux Damours pour leur amitié et leur force de rassemblement, pour les guides de montagne qu'ils sont et pour les randonnées à venir !

A Charline, pour ta générosité, ta sensibilité, pour les voices à rallonge et pour les moments partagés. Je te souhaite de t'épanouir et de trouver ton nouvel équilibre.

A Poirier à Doudou pour nos débuts en médecine, pour vos magnifiques parcours et à nos futures retrouvailles.

A mes colocataires,

A Sara avec qui nous avons partagé le post césure si difficile, merci pour ces deux années.

A Benji un grand merci pour ces années partagés tout d'abord de tennis, puis d'externat, de césure, puis de coloc et enfin d'internes Tourangeaux ! Un semestre Lyonnais aurait pu couronner le tout, mais non. (PS 1 : merci aussi pour les bons petits plats de ta maman !)

(PS 2 : tu pourras quand même me déposer mon snowboard s'il n'est pas à la poubelle, merci)

A Walid et Mélanie pour ces débuts d'internats Orléanais, aux indécisions et blagues de Wawa, aux aventures de Méloch !

A la colocation des Cigales pour un confinement pleins de rencontres ! *A Mylène, Roman et Erica*, je vous souhaite une belle suite d'aventure dans vos régions/pays respectifs !

A la coloc de Montmartre et ces multiples vas et viens, de la *G92* à *Mangou* puis au bureau de *Pedro* oui, on peut le dire !

A Diane, pour notre période tourangelle partagée et nos nouveaux classements ! Félicitation !

A ma future colocataire : Jeannot ! Pour terminer l'internat comme il a commencé !

Et enfin, à mon dernier colocataire, *Monsieur DBZ*, à ta générosité, ta compréhension et ta patience. Aux aventures partagées, aux découvertes et à l'ouverture que tu me donnes. A nos différentes passions, nos plannings biscornus et à nos envies communes. Merci d'être à mes côtés et pour le futur à partager.

A ma famille,

A mes parents, pour leur encouragement et leur soutien sans faille ni fin (oui c'est long !), pour m'avoir transmis le goût de l'effort et l'envie de réussir. Pour m'avoir guidée et rassurée, pour le médecin que vous avez fait grandir en moi et qui vous doit tout.

Merci maman, merci papa.

A mes sœurs. Vivi, pour sa présence, son soutien, ce modèle de calme et de sérénité. Pour l'ensemble des instants partagés et notre complicité. *Mimi,* pour m'avoir permis d'intégrer l'équipe du laboratoire de MORU-Bangkok un été. Pour l'exemple qu'elle représente dans l'accomplissement de ses projets, pour le dicton de Bouthot qu'elle incarne à merveille « *il n'y pas de problèmes et d'obstacle il n'y a que des défis et des épreuves* ». Chaque voyage familial pour te retrouver est une bouffée d'air et une remise en question constante sur les innombrables opportunités !

A mes cousin(e)s,

A Ninis pour ton exemple de créativité, te lire est toujours un réel plaisir et pour les instants familles toujours plus animés !

A Zouzou pour t'avoir retrouvée contre toute attente 20 ans plus tard à Orléans, pour le pilier que tu as été et la facilité des moments et des voyages partagés ! Pour ta force de travail, de création et l'énergie que tu communique. Un grand merci.

A Toto pour le scientifique que tu es, pour les courses (nocturnes) en forêt, et pour la joie simplement de te retrouver.

A ma grand-mère à laquelle je pense beaucoup.

Listes des abréviations

AG : Anesthésie générale

AIT : Accident Ischémique Transitoire

ARA2: Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine de type 2

ASA: American Society of Anesthesiologists

AVC/AIT: Accident Vasculaire Cérébral/Accident Ischémique Transitoire

BAV: Bloc auriculo-ventriculaire

BIS : Index Bispectral

BPM : Battements par minutes

CV : Cardiovasculaire

ECG : Electrocardiogramme

EV1000 : Monitoring invasif du débit cardiaque par analyse de contours de l'onde de pouls

FA : Fibrillation atriale

F-DG, F-DOPA ou Ga-DOTA-TOC, MIBG : marqueurs, radiotraceurs utilisés en imagerie.

HTA : Hypertension artérielle

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

IMC : Indice de Masse Corporelle

IV(SE) : Intra Veineuse à la Seringue Electrique

KTA : Cathéter artériel

KTC : Cathéter central

NEM2 : Néoplasie Endocrinienne Multiples de type 2

NF1 : Neurofibromatose de type 1

NMN : Normétanéphrine

MN : Métanéphrine

OAP : Œdème Aigue Pulmonaire

PAM : Pression artérielle moyenne

PAS : Pression Artérielle Systolique

PCEA: Patient-Controlled Epidural Analgesia

PGG: Paragangliome

PHEO : Phéochromocytome

PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins

PO : Per os

PPGG : Phéochromocytome et paragangliome

SFAR : Société Française d'Anesthésie Réanimation

SSPI : Salle de Surveillance Poste Interventionnelle

TDM : Tomodensitométrie (scanner)

TEP : Tomographie par émission de positon

TNE : Tumeurs neuroendocrines

TV : Tachycardie ventriculaire

VHL : Von Hippel Lindau

USCC : Unité de Soins Continus Chirurgicale

Table des matières

I. INTRODUCTION.....	16
A. Définition et physiopathologie des tumeurs neuro endocrines à catécholamines	16
B. Epidémiologie.....	20
C. Diagnostic des phéochromocytomes et des paragangliomes	21
1. Dosages biologiques.....	21
2. Imageries	21
3. Analyses génétiques.....	21
D. Prise en charge thérapeutique.....	22
1. Médicale.....	22
2. Chirurgicale.....	24
3. Techniques de radiologie interventionnelle.....	25
4. Prise en charge anesthésique.....	28
5. Problématiques	31
II. BUT DE L'ETUDE	33
III. MATERIELS ET METHODES.....	34
A. Dessin de l'étude	34
B. Population de l'étude	34
1. Les critères d'inclusion	34
2. Les critères d'exclusion	34
C. Données recueillies	35
1. Peropératoire	36
2. Postopératoire.....	37
D. Définitions des évènements indésirables cardiovasculaires.....	38
E. Aspects éthiques et réglementaires.....	38
F. Analyses statistiques	39
IV. RESULTATS.....	40
A. Analyses descriptives	40
1. Description de la population générale	41
2. Description des tumeurs	43
3. Description des procédures.....	45
4. Description de la prise en charge anesthésique	47
5. Evènements cardiovasculaires périopératoires	49

B.	Critère de jugement principal	51
1.	Analyse univariée	51
2.	Analyse multivariée	53
C.	Critères de jugements secondaires	54
1.	Résultats descriptifs	54
2.	Incidence des complications non cardiovasculaires périopératoires	56
3.	Analyse en sous-groupe : radiologie interventionnelle	57
V.	DISCUSSION	60
VI.	CONCLUSION	65
VII.	BIBLIOGRAPHIE	66
VIII.	TABLEAUX ET FIGURES	71
IX.	ANNEXES	73
Annexe 1 :	Etat des lieux des pratiques anesthésique	73
Annexe 2 :	Principales études sur les facteurs associés aux complications cardiovasculaires périopératoires lors de la prise en charge de TNE à catécholamines.....	74
Annexe 3 :	Normes du laboratoire à l’institut Gustave Roussy	75
Annexe 4 :	Avis du comité interne	76
Annexe 5 :	Lettre d’information aux patients.....	77
Annexe 6 :	Résultats descriptifs.....	79
Annexe 7 :	Analyse en sous-groupe : radiologie interventionnelle.....	81
Annexe 8 :	Case report.....	84
	Tako-Tsubo can also occur during minimally invasive treatment of paraganglioma	84

I. INTRODUCTION

A. Définition et physiopathologie des tumeurs neuro endocrines à catécholamines

Les phéochromocytomes et les paragangliomes (PPGG) sont des tumeurs à catécholamines qui se développent à partir de cellules chromaffines, nom donné par le biologiste Alfred Kohn au début du 20^{ème} siècle en raison de la coloration brune caractéristique lorsqu'elles sont traitées par le bichromate de potassium entraînant l'oxydation des catécholamines (1). Ces cellules sont présentes dans les glandes médullosurrénales, origine du phéochromocytome et dans les ganglions du système nerveux sympathique (thorax, abdomen, pelvis) ou parasympathique (cou et base du crâne), origine des paragangliomes (Figure 1).

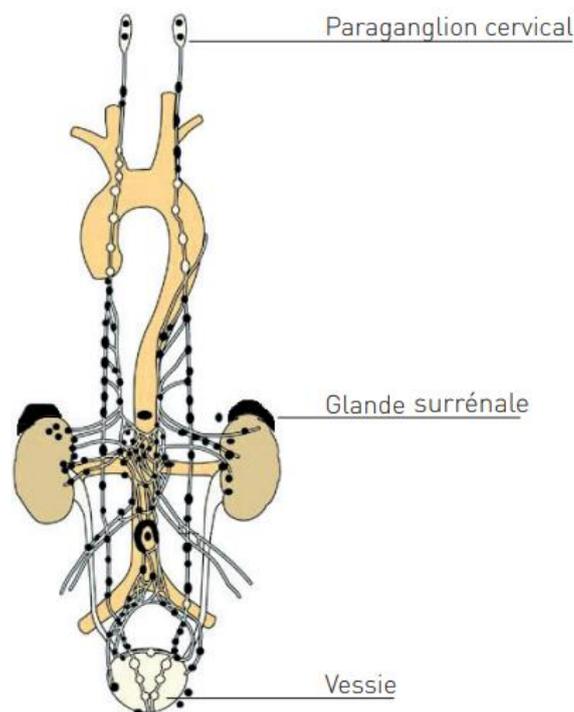


Figure 1 : Localisations possibles des phéochromocytomes (glandes surrénales) et des paragangliomes (système nerveux sympathique et parasympathique).

Figure extraite du livret d'accueil sur « les phéochromocytomes et paragangliomes malins » de l'institut Gustave Roussy.

Il s'agit de cellules ayant la capacité de sécréter et de stocker des hormones, les amines (dopamine, noradrénaline, adrénaline), à l'exception de celles situées au niveau du cou et de la base du crâne. La synthèse des amines et leur dégradation sont résumées par la figure 2 (2).

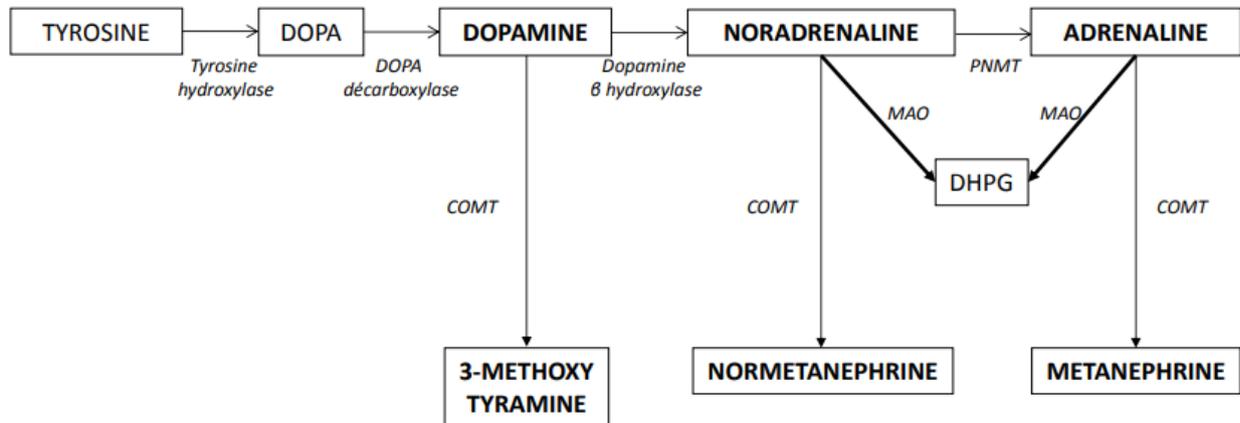


Figure 2 : Synthèse et dégradation des catécholamines dans les neurones centraux catécholaminergiques et dans la glande médullosurrénale. D'après Cornu et al, 2019 (2).

DOPA : Dihydroxyphénylalanine, COMT : Catéchol-O-méthyltransférase, MAO : Monoamine oxydase, DHPG : 3,4-Dihydroxyphénylglycol, PNMT : Phényléthanolamine-N-méthyltransférase.

En situation physiologique, les catécholamines sont sécrétées en faible quantité permettant de maintenir l'homéostasie par leur action sur les récepteurs alpha et bêta adrénergiques localisés au niveau de nombreux tissus (cœur, muscles, vaisseaux sanguins, tractus gastro-intestinal, foie...) (Tableau 1). En situation de stress, leur libération massive entraîne notamment une augmentation de la fréquence cardiaque (via les récepteurs adrénergiques β_1 situés au niveau du cœur), une augmentation de la pression artérielle (via les récepteurs α_1 au niveau des vaisseaux sanguins) et une augmentation de la glycémie (via les récepteurs α_2 situés au niveau des cellules β pancréatiques) afin de répondre à l'augmentation des besoins énergétiques (3).

Tableau 1: Effets physiologiques des catécholamines : réponses multiples médiées par l'action de l'adrénaline et de la noradrénaline sur les récepteurs α et β adrénergiques (récepteurs ADR). D'après Bülbring et Tomita, 1987 (3).

Organes cibles	Récepteurs ADR	Effet physiologique	Réponse
Effet cardiovasculaires			
Cœur	$\beta 1$	↗ Contractilité ; ↗ Vitesse de conduction	Effet inotrope ↗ Rythme cardiaque
Artères			
<i>Rénales</i>	$\alpha 1$	Constriction	↘ Flux sanguin local
<i>Splanchniques</i>	$\alpha 1$	Constriction	↗ Pression sanguine
<i>Coronaires</i>	$\beta 1$	Dilatation	↗ Pression sanguine locale
<i>Peau</i>	$\alpha 1$	Constriction	
<i>Muscles squelettiques</i>	$\beta 2$	Dilatation	↗ Pression sanguine locale
Veines	$\alpha 2$	Constriction	↗ Rythme cardiaque
Appareil juxtaglomérulaire	$\beta 2$	Sécrétion de rénine	↗ Pression sanguine
Effets métaboliques			
Foie	$\alpha 1$ ou $\beta 2$	↗ Glycolyse ; ↗ Glycogénèse	↗ Glucose sanguin
Muscles	$\beta 2$	↗ Glycogénolyse	↗ Lactate sanguine
Pancréas	$\alpha 2$ ou $\beta 2$	↘ ou ↘ Sécrétion insuline	↗ ou ↘ Glucose sanguin
Tissu adipeux	$\beta 1$ ou $\alpha 2$	↗ Lipolyse ou ↘ Lipolyse	↗ ou ↘ Acides gras libres
Tractus gastrointestinal			
Glandes stomacales	α, β	↘ Sécrétion	↘ Acidité
Muscle stomacal	$\beta 2$	Relaxation	
Muscle intestinal	$\beta 2$	Relaxation	↘ Mobilité
Sphincter intestinal	$\alpha 1$	Contraction	
Poumons			
Muscles des bronches	$\beta 2$	Relaxation	Bronchodilatation
Vessie			
Détrusor	β	Relaxation	Inhibition de miction
Trigone et sphincter	$\alpha 1$	Contraction	
Œil			
Muscle radial de l'iris	$\alpha 1$	Contraction	Dilatation de la pupille
Muscle ciliaire	β	Relaxation	Adaptation vision de loin
Plaquettes			
	$\alpha 2$	Agrégations	
Utérus			
Myomètre	$\alpha 1$ ou $\beta 2$	Contraction	
	$\beta 2$	Relaxation	
Peau			
Muscle piloérecteur	α	Contraction	Erection du système pileux

Les PPGG peuvent être qualifiés de tumeurs fonctionnelles ou non fonctionnelles.

Cela signifie qu'elles sécrètent ou non des amines. La présentation clinique est ainsi très hétérogène et dépend du type d'amines secrétées, du taux de sécrétions mais également de facteurs favorisant ces sécrétions comme les situations de stress, l'anesthésie, les traumatismes ou certains médicaments. Quatre tableaux cliniques ont été décrits selon leurs sécrétions prédominantes, responsables au premier plan soit d'hypertension artérielle et de tachycardie (adrénaline, noradrénaline) soit de symptômes plus généraux tels qu'une toux et des douleurs abdominales (dopamine) (4). Un excès de libération de catécholamines à court et à long terme peut entraîner des conséquences néfastes voir fatales (5,6).

Des cohortes récentes rapportent des signes cliniques dans seulement 37% des cas et 36% des découvertes sont des incidentalomes (5). La triade clinique classique, associant des céphalées, des sueurs et des palpitations, est appelée triade de Ménard et traduit l'état d'hyperadrénergisme. Celui-ci peut se traduire également par des troubles du transit et des troubles métaboliques à type d'hyperglycémie. Chez un sujet jeune de moins de cinquante ans, une hypertension artérielle associée à un diabète fait rechercher une tumeur neuroendocrine (7). Sur le plan cardiovasculaire, les conséquences peuvent être multiples : développement de troubles de rythme ou de conduction, de cardiopathies ischémiques ou hypertrophiques, de crises hypertensives pouvant aller jusqu'aux chocs cardiogéniques, aux troubles neurologiques à type d'accidents vasculaires cérébraux et aux décès.

Ces tumeurs peuvent être également sporadiques ou héréditaires (40% des cas).

En effet, la découverte peut également se faire lorsqu'elle s'intègre dans une enquête génétique ou peut être révélée par un syndrome tumoral notamment lorsqu'il s'agit de paragangliomes cervicaux. Actuellement, les 6 principaux syndromes génétiques considérés comme prédisposants (8) sont :

- Néoplasie Endocrine Multiple de type 2 (NEM2)
- Maladie de Von Hippel Lindau (VHL)
- Neurofibromatose de type 1
- Syndromes PHEO/PGG héréditaire de type 1 (mutation du gène SDHD)
- Syndromes PHEO/PGG héréditaire de type 3 (mutation du gène SDHC)
- Syndromes PHEO/PGG héréditaire de type 4 (mutation du gène SDHB)

L'identification précoce d'une mutation germinale permet une meilleure surveillance du patient et de sa famille et de diminuer notamment les retards de diagnostic.

Enfin, elles peuvent être bénignes (83-90% des cas) ou malignes (10 à 17% des cas).

La malignité est décrite pour les phéochromocytomes ou les paragangliomes dès lors que ces tumeurs s'étendent dans un tissu non chromaffine : dans les vaisseaux, les organes de voisinage par contiguïté, les ganglions lymphatiques adjacents et les sites métastatiques à distance notamment le foie, les poumons et le système osseux (8).

B. Epidémiologie

Les tumeurs neuroendocrines à catécholamines sont des tumeurs rares mais dont l'incidence a augmenté au cours des deux dernières décennies (Figure 3), estimée à 0,57 pour 100 000 personnes-années (0,46 personnes-années pour les phéochromocytomes et 0,11 personnes-années pour les paragangliomes) (9). Dans la population de patients hypertendus, les TNE sont diagnostiquées chez 0,2 à 0,6% des patients (7).

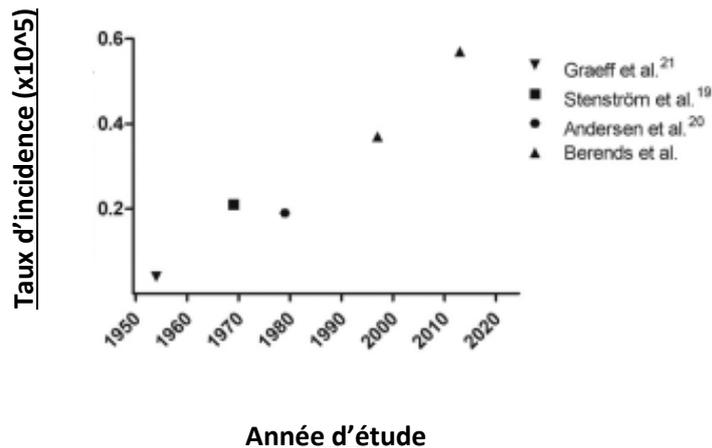


Figure 3 : Incidence mondiale selon la littérature. Berends et al, 2018 (9).

Taux d'incidence par 100 000 personnes-années. Médiane basée pour chaque année sur les 3 rapports les plus récents. Etude Berends et al. recueil de 1995 à 2015.

Le seul traitement curatif est l'exérèse chirurgicale réalisée pour la première fois en 1926 par les chirurgiens Horace Mayo et César Roux. Grâce à l'amélioration de la prise en charge, la mortalité périopératoire a diminué de plus de 48% à 5% de mortalité sur les soixante dernières années (10).

L'amélioration de la prise en charge des phéochromocytomes et des paragangliomes par une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques, une détection plus précoce et plus précise grâce à la clinique, la biologie, l'imagerie et la génétique, associées à des progrès chirurgicaux et anesthésiques, ont permis une augmentation de la survie des patients. Survie pouvant être marquée par une récurrence locale ou à distance en raison du potentiel métastatique dans 15 % des cas (2). Les principaux sites métastatiques sont les tissus lymphatiques, le foie, les poumons et le squelette dont la prise en charge devient alors un nouvel enjeu. En effet, depuis plusieurs années se sont développées des techniques de radiologie interventionnelle afin de prendre en charge ces lésions métastatiques.

C. Diagnostic des phéochromocytomes et des paragangliomes

Le diagnostic, résumé dans le thesaurus de 2014 « phéochromocytome et paragangliomes malins » publié par le réseau COMETE Cancers de la surrenale et récemment dans le Protocole National de Soins de 2021 (11), repose sur un triptyque :

1. Dosages biologiques

Les dosages des normétanéphrines (NMN) et métanéphrines (MN) libres urinaires et/ou plasmatiques sont réalisés systématiquement (Figure 2). Ce sont les seuls recommandés pour le diagnostic et le suivi. Un seuil supérieur à 4 fois la limite supérieure correspond à une forte valeur prédictive positive de sécrétion tumorale (11).

2. Imageries

Afin de localiser et de caractériser la tumeur, des imageries conventionnelles et fonctionnelles sont réalisées :

Imageries conventionnelles : tomodensitométrie et résonance magnétique nucléaire.

Imageries fonctionnelles : scintigraphie à la MIBG, TEP/TDM scanners couplés aux radiotraceurs F-DG, F-DOPA ou Ga-DOTA-TOC dont le choix se fait selon le phénotype et le génotype du patient (12).

3. Analyses génétiques

L'analyse génétique est systématique. Elle permet d'adapter la prise en charge et les modalités de surveillance (13). Il est recommandé d'analyser au minimum dix gènes de prédisposition (VHL, SDHB, SDHD, SDHC, SDHA, RET, NF1, FH, MAX et TMEM127)

- *Formes précoces* : VHL, RET, SDHD, EPAS1, DLST
- *Formes multiples* : SDHD, TMEM127, MAX, DLST, MDH2, GOT2
- *Formes syndromiques* : RET, VHL, EPAS1, NF1, FH
- *Formes métastatiques* : SDHB, FH, SLC25A11

La confirmation du diagnostic est apportée par l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire (11).

D. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge des PPGG a beaucoup évolué sur les dernières années et dépend du type de tumeur, de la localisation, de la taille et du caractère fonctionnel ou non de la tumeur (11). Ce traitement peut aller de la surveillance active pour un paragangliome de localisation non cervicale en raison de sa faible évolutivité, jusqu'au traitement radical par chirurgie lors du caractère sécrétant de la tumeur (14).

1. Médicale

La prise en charge repose dans un premier temps sur un traitement médical puisqu'une chirurgie d'exérèse n'est jamais réalisée dans un contexte d'urgence, la chirurgie étant à fort risque de décharge catécholaminergique. Le traitement médical a pour but de diminuer les symptômes et les risques de complications cardiovasculaires en pré mais également en peropératoire. Il s'agit d' α bloquants sélectifs $\alpha 1$ (comme la doxazosine) ou non sélectifs (comme la phénoxybenzamine) c'est-à-dire bloquant les récepteurs $\alpha 1$ et $\alpha 2$ adrénergiques. Le risque d'hypotension orthostatique sévère et le risque de tachycardie réflexe, plus important pour les α bloquants non sélectifs, nécessitent une instauration progressive du traitement (15).

Les données de la littérature sont contradictoires concernant l'utilisation d'un α bloquant sélectif ou non sélectif (16-18). L'étude la plus récente, PRESCRIPT publiée en 2020, seule étude randomisée prospective multicentrique, ne retrouve pas de différence significative sur l'instabilité hémodynamique peropératoire entre la doxazosine et la phénoxybenzamine (17).

Si les symptômes restent modérés ou les effets secondaires importants, l'utilisation d'inhibiteurs calciques, comme l'urapidil, peut être utile. Les diurétiques sont évités en raison de l'état d'hypovolémie relative secondaire à la vasoconstriction. L'introduction d'un β bloquant (tel que l'esmolol ou le métoprolol), pour contrer soit la tachycardie due à l'excès de sécrétions adrénergiques soit la tachycardie réflexe iatrogène, peut être nécessaire mais elle est réalisée dans un second temps en raison du risque d'hypotension artérielle (15,18).

Enfin, il est préconisé de maintenir un état d'hydratation quotidienne adapté et d'éviter les médicaments stimulant la libération des catécholamines. Une liste de médicaments contre-indiqués est accessible dans le PNDS de 2021 (Tableau 2).

En cas de crise aiguë adrénergique, pouvant aller jusqu'à l'état de choc, une hospitalisation en unité de soins intensifs de cardiologie ou en réanimation peut être nécessaire avec possible recours à l'assistance circulatoire.

Tableau 2 : Aliments et médicaments contre indiqués chez les patients avec PHEO/PGG de malignité avérée. Extrait du PNDS, 2021 (11).

Mécanisme d'action	Molécule/Aliment	Indications
Aliments riche en tyramine : activation de la voie métabolique	Sauce soja Fromage Alcool Poisson fumé	
Histaminolibération	Curares	Anesthésie
	Opiacés	Analgsie
Augmentation de la concentration d'AMP cyclique intracellulaire (récepteurs illégitimes)	Glucagon	Hypoglycémie Intoxication β -bloquant Test endocrinologique
	Corticotropine	Test au Synacthène [®]
Blocage de la déamination	Inhibiteurs des monoamines oxydases	Antidépresseurs
Activation biosynthèse et relargage	Corticoïdes	Immunosuppression, Antiinflammatoire, Tests endocrinologiques
Sympathomimétiques à action directe sur les récepteurs adrénergiques	Midodrine	Hypotension orthostatique
	Dérivés de l'ergot de seigle	Migraine
Sympathomimétiques à action indirecte	Ephédrine	Décongestion nasale
	Amphétamines	Narcolepsie
	Cocaïne	Substance illicite
Blocage de la recapture de noradrénaline et de la sérotonine	Antidépresseurs tricycliques (Imipramine, Amitriptyline)	Antidépresseurs, douleurs neurogènes
	IRS (Paroxétine, Fluoxétine)	Antidépresseurs
Stimulation de la voie dopaminergique	Levodopa α -methyldopa	Maladie de Parkinson
Blocage de la voie β -adrénergique	β -bloquants	HTA, tachycardie, migraine
Antagonistes dopaminergiques D2	Metoclopramide Metopimazine Droperidol	Nausées, vomissements Etat d'agitation aigu
Blocage du système parasymphatique : agent vagolytique	Atropine	Bradycardie Dilatation pupillaire

2. Chirurgicale

L'exérèse chirurgicale du phéochromocytome ou du paragangliome est le traitement de référence.

L'exérèse de phéochromocytome peut se réaliser soit par laparotomie soit par techniques mini-invasives telles que la coelioscopie (Figure 4) ou la chirurgie robot assistée (19,20). Ces dernières permettraient une meilleure stabilité hémodynamique par une moindre mobilisation de la tumeur. Le risque hémorragique et les douleurs postopératoires seraient diminués permettant une récupération plus rapide (20). Les recommandations de la société d'endocrinologie préconisent une prise en charge par coelioscopie en première intention sauf pour les tumeurs invasives ou de plus de 6 cm de diamètre en raison du risque de rupture peropératoire ou de récurrence locale. L'exérèse peut être partielle ou totale, uni ou bilatérale. L'exérèse bilatérale est plus fréquente lors de prédisposition génétique à haut risque de bilatéralité telle que NEM2, VHL et NF1 (21).

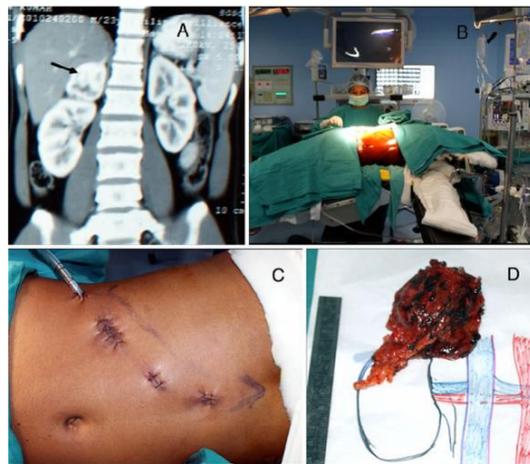


Figure 4 : Surrénalectomie latérale transpéritonéale droite par laparoscopie (phéochromocytome surrénalien de 6,5 cm). Agarwal et al, 2012 (20).

(a) Vue sagittale : scanner abdominal montrant le phéochromocytome (flèche) (b) Position pour la chirurgie (c) Incision chirurgicale étendue (d) Pièce chirurgicale.

En ce qui concerne les PGG une laparotomie sus ou sous ombilicale peut être réalisée selon leur localisation, avec un premier temps exploratoire à la recherche de carcinose, d'ascite, ou d'adénopathie puis un second temps consistant en l'exérèse chirurgicale de la tumeur, manipulation à risque également de décharge de catécholamines et de modifications tensionnelles.

En cas de récurrence locale ou de métastases, une chirurgie peut également être proposée et discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire en prenant en compte toutes les lésions, leur localisation et les options thérapeutiques complémentaires (radiothérapies internes ou externes, chimiothérapies, thérapies ciblées).

3. Techniques de radiologie interventionnelle

La radiologie interventionnelle s'est développée depuis quelques années et correspond à une approche locorégionale permettant le traitement de lésions hépatiques, osseuses, rénales, pulmonaires et plus récemment surrenaliennes (22). Elle fait appel à des techniques de destruction thermique per cutanée, de chimioembolisation ou de techniques de consolidation osseuse. Elles ont pour objectifs de ralentir l'évolution de la tumeur et de diminuer les symptômes. Ce traitement peut être proposé à titre curatif ou palliatif et se réalise dans des centres spécialisés.

Les techniques de destruction thermique per cutanée correspondent à la cryothérapie, la radiofréquence, les micro-ondes et peuvent être proposées pour des métastases ayant un diamètre généralement inférieur à 3 cm (7). Le choix doit tenir compte des structures adjacentes à risque (vaisseaux, nerfs, moelle épinière).

a) La cryothérapie

La cryothérapie est une technique de destruction cellulaire par refroidissement. La procédure se réalise en trois temps. Après contrôle scanographique des lésions, une crysonde est mise en place sous anesthésie locale, de part et d'autre de la lésion. Cette crysonde comporte un gaz extrêmement froid, l'azote liquide (LN2), liquide cryogénique, qui, appliqué sur la tumeur, permet de geler le tissu en formant une sphère glacée. Dans un troisième temps est réalisé le protocole de cycles de congélation/réchauffement qui diffère selon la localisation permettant la formation d'un tissu cicatriciel. Un exemple de cryoablation d'une lésion métastatique osseuse est présenté sur la figure 5 (23).



Figure 5 : Cryoablation d'une lésion métastatique osseuse. McBride JF et al, 2011(23).

(a)Métastase impliquant la face postérieure de la 11e côte gauche et les tissus mous environnants (flèche noire). (b)Cryoablation de la lésion avec formation d'une "boule de glace" (pointes de flèche) (c)Après ablation, absence de rehaussement de la tumeur (flèche blanche).

En fin de cryothérapie, une cimentoplastie ou vertébroplastie par l'injection de quelques millilitres de ciment pour combler la zone lytique peut être réalisée pour consolider la vertèbre.

b) La radiofréquence

Son fonctionnement repose sur l'introduction, sous contrôle scanographique ou échographique, d'une aiguille avec électrode déployable au sein de la métastase, électrode émettrice d'un courant alternatif durant quelques minutes, dont la fréquence varie entre 400 et 500 KH, et provoque une agitation des ions tissulaires aboutissant à la mort cellulaire par réchauffement (Figure 6). Initialement développée pour des lésions hépatiques, elle s'étend par la suite au rein et au poumon (24).

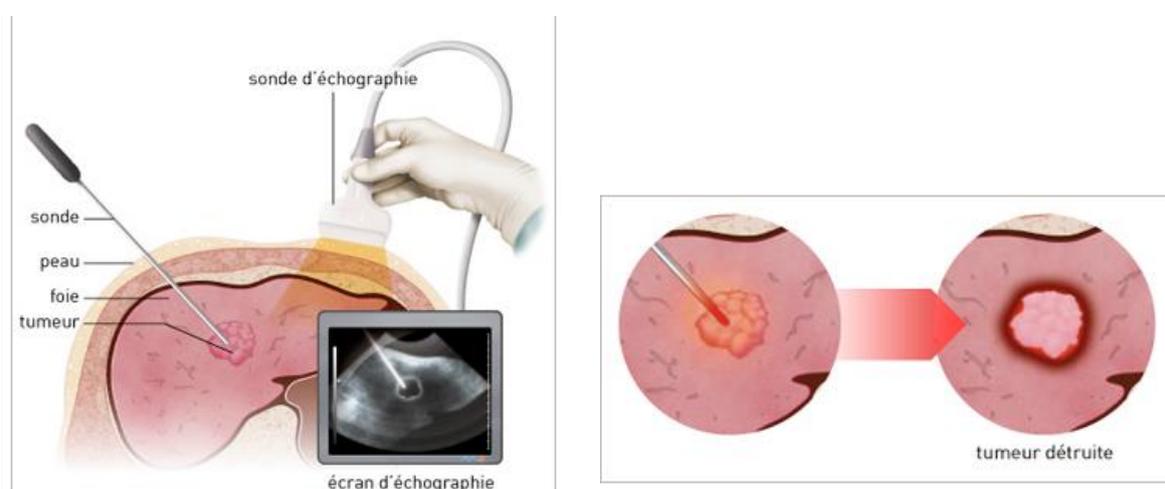


Figure 6 : Destruction tumorale percutanée (Source Inca)

Le geste pouvant être douloureux lors des phases de réchauffement et nécessitant une certaine précision, il est réalisé sous anesthésie générale.

Une attention particulière est portée à la ventilation mécanique lors de la prise en charge de métastases pulmonaires. En effet, il peut être nécessaire de réaliser une ventilation minute de faible amplitude pour faciliter et sécuriser le geste du radiologue interventionnel. Un contrôle de l'absence de pneumothorax est nécessaire en fin d'intervention ainsi qu'une exsufflation et un drainage thoracique si besoin.

La prise en charge de lésions rénales ou hépatiques doit tenir compte des hiles vasculaires à proximité et adapter les protocoles de radiofréquence.

c) Chimioembolisation hépatique

Lorsque la lésion est difficilement accessible, la chimioembolisation hépatique peut se discuter au cas par cas. La chimioembolisation (Figure 7) fait appel à une injection, via une ponction transcutanée de l'artère hépatique, seule artère vascularisant la tumeur, de deux agents (25) :

- « Chimio » : provoquant la destruction tissulaire par sa cytotoxicité. Agent de chimiothérapie type Oxaliplatine, sa diffusion est facilitée par l'ischémie cellulaire provoquée par le lipiodol.
- « Emboles » : provoquant la diminution du flux artériel. Il s'agit d'une émulsion de lipiodol, un agent huileux ayant une affinité particulière pour les tumeurs hépatiques et permettant par sa viscosité une diminution du flux artériel.

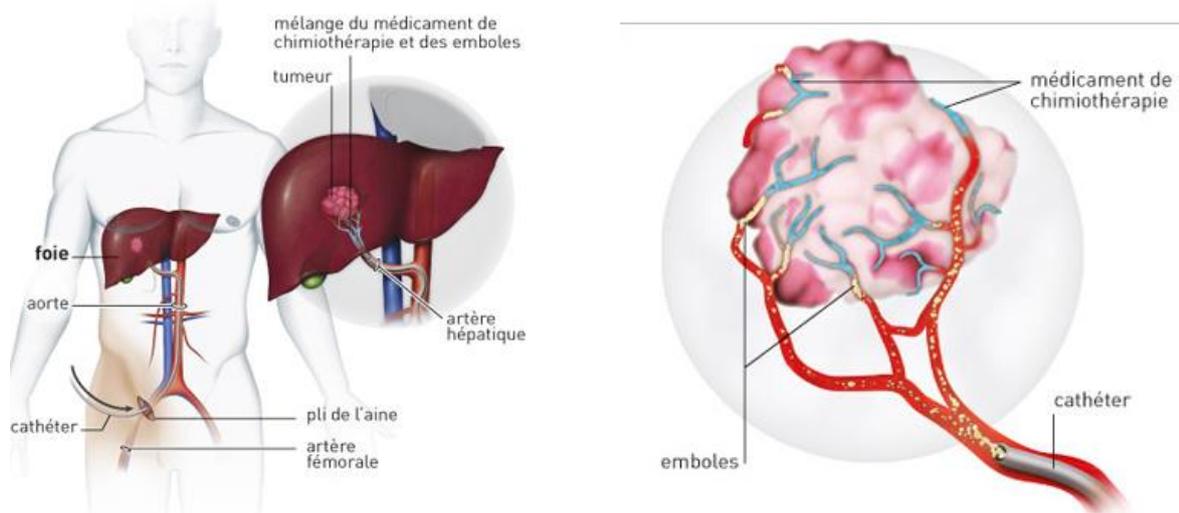


Figure 7 : Destruction par chimioembolisation (Source Inca)

4. Prise en charge anesthésique

L'incidence des complications périopératoires tend à diminuer avec les progrès tant diagnostiques que thérapeutiques. Toutefois, l'évaluation anesthésique est un temps fondamental pour optimiser la prise en charge et encadrer le geste chirurgical ou de radiologie interventionnelle. L'implication de l'équipe d'anesthésie est nécessaire lors de toute la période périopératoire.

a) Période préopératoire

La consultation d'anesthésie recherche à l'interrogatoire la présence de symptômes évocateurs de PPGG, signes de non-contrôle de la maladie. L'examen clinique s'accompagne d'une prise tensionnelle à la recherche d'hypertension, d'une tachycardie et d'un test d'hypotension orthostatique. Des antécédents ou un tableau évocateur d'une forme familiale ou syndromique sont également recherchés tel qu'un hémangioblastome de la rétine ou du cervelet, un carcinome rénal ou une tumeur digestive dans le cadre d'un syndrome de Von Hippel Lindau, des taches cutanées, un déficit intellectuel dans la neurofibromatose, un cancer médullaire de la thyroïde ou une hyperplasie parathyroïdienne dans les NEM2 ou encore des paragangliomes familiaux (7).

Les examens complémentaires préopératoires comprennent généralement une numération formule sanguine, un ionogramme avec créatinémie, un bilan de coagulation, un électrocardiogramme, un dosage des normétanéphrines et métanéphrines plasmatiques et urinaires si non retrouvé dans le dossier (7). D'autres examens peuvent être réalisés en fonction de la symptomatologie et des sécrétions : un holter tensionnel, un holter ECG, une échographie cardiaque de repos à la recherche d'une dysfonction du ventricule gauche, des zones de myocardite ou de fibrose ou un thrombus intracardiaque.

Enfin, la préparation pharmacologique anciennement systématique reste très hétérogène et aucune étude clinique n'a permis d'établir des recommandations. Elle est réalisée généralement lors de l'entrée dans la maladie. Son objectif est premièrement de limiter les symptômes mais correspond à une préparation pharmacologique lorsqu'un geste chirurgical est programmé. En effet, elle a pour objectif de limiter les variations hémodynamiques telles que l'hypertension et la tachycardie peropératoire afin de prévenir notamment une décompensation cardiaque ou la survenue d'un accident vasculaire cérébral.

Médicaments recommandés pour la préparation (7,18) :

- α bloquants α 1 sélectifs (PO) comme la prazosine (Minipress®, Alpress®). (0.5 mg puis 1mg jusqu'à 2 à 20 mg/j). La phénoxybenzamine, α bloquant non sélectif, n'est pas commercialisée en France.
- α bloquants α 1 centraux et périphériques comme l'urapidil (IV) (10 à 15 mg/h pendant 72 h préopératoire)
- Inhibiteur calcique comme la nicardipine (PO) (20 à 60 mg/j préopératoire, 20 mg en prémédication)

Un β bloquant peut être indiqué pour bloquer la tachycardie et l'arythmie mais il est à débiter avec précaution, après l' α bloquant. Les β 1 sélectifs comme l'atenolol (Tenormine®) 100 mg/j ou le metopropolol (Seloken®, Lopressor®) 100-200 mg/j sont privilégiés.

Le geste chirurgical est généralement programmé dans un délai de 7 à 14 jours après le début de la préparation pharmacologique.

b) Période peropératoire

La gestion peropératoire implique des équipes expérimentées d'anesthésistes. L'ensemble des médicaments cardiotropes est préparé avant l'arrivée du patient au bloc opératoire et les médicaments de courte durée d'action sont privilégiés (Figure 8).

Avant l'entrée du patient : Préparer un Plateau " vasopresseurs " :

Urapidil diluée à 10mg/mL

Esmolol diluée à 10mg/mL

Noradrénaline diluée à 0,01 mg/mL (10 mcg/mL)

Phényléphrine pré-remplie (50 mcg/mL) [pas d'éphédrine]

Catapressan (15 mcg/mL) [non-systématique]

Atropine 0.5mg/mL.

Figure 8 : Exemple de plateau de vasopresseurs (Institut Gustave Roussy)

Le choix de la technique d'anesthésie, générale ou locale, dépend du type de procédure et des antécédents du patient. L'exérèse chirurgicale est réalisée sous anesthésie générale tandis qu'en radiologie interventionnelle l'anesthésie locale seule peut être proposée. Un monitoring invasif nécessitant la pose d'un cathéter artériel avant induction, sous anesthésie locale, ou post induction est conseillé lors d'une exérèse chirurgicale. La pose d'un cathéter veineux central peut-être réalisée suivant l'importance de la procédure.

L'induction anesthésique est généralement réalisée par l'administration de propofol, d'étomidate ou de thiopental. Dans l'optique de limiter les stimulations nociceptives et le relargage d'amines, le vidéolaryngoscope peut être utilisé pour la laryngoscopie afin qu'elle soit la moins traumatique possible. L'utilisation d'un curare non dépolarisant et peu histaminolibérateur tel que le rocuronium est théoriquement préférée à l'atracurium et à la succinylcholine (26,27).

L'entretien peut se faire par gaz halogénés, le sévoflurane et l'isoflurane sont favorisés par rapport au desflurane (26,27). Le remplissage massif n'est plus de pratique courante et se rapporte aux posologies en chirurgie générale (28,29). L'usage de l'anesthésie périmédullaire est possible en tenant compte du bloc sympathique engendré en cas d'administration d'anesthésiques locaux en peropératoire. Elle n'a pas prouvé son efficacité pour limiter les effets dus aux relargages des amines (30) et favoriserait l'hypotension postopératoire selon une étude récente publiée en 2020 par Wiseman et al. notamment chez les patients sous β bloquants (31). La littérature rapporte peu ou pas d'effets indésirables sur l'utilisation de molécules comme le rémifentanil ou la dexmétédomidine dans cette population de patients (28).

Afin de contrôler les accès hypertensifs peropératoires, les molécules de choix sont les inhibiteurs calciques, l'urapidil étant favorisé par rapport à la nicardipine du fait de son absence d'effet tachycardisant. Les accès de tachycardie peuvent être traités par un β bloquant d'action rapide et de durée brève tel que l'esmolol (26,27).

Un contrôle glycémique peropératoire est nécessaire notamment après la résection tumorale en raison d'un risque d'hypoglycémie, principalement par la chute des amines circulantes. Ceci s'explique par l'hyperinsulinisme provoqué par deux mécanismes (32) :

- l'arrêt de l'inhibition de la sécrétion d'insuline exercée par les catécholamines sur les ilots B de Langherans,
- les effets des β bloquants qui favorisent la sécrétion d'insuline et diminuent l'hyperglycémie provoquée par le stress opératoire.

Ainsi, le contrôle de la glycémie avant l'ablation de la tumeur est important mais la surveillance du risque de survenue d'une hypoglycémie postopératoire est d'autant plus importante. L'équipe d'Alilou et al décrit en 2002 le cas d'une patiente ayant présenté une hypoglycémie profonde s'étant manifestée par des crises convulsives en postopératoire de résection de phéochromocytome (32).

c) Période postopératoire

Le suivi postopératoire lors de chirurgie se réalise généralement en USCC durant 24h ou en réanimation selon les événements peropératoires. La volémie et la glycémie sont notamment surveillées.

5. Problématiques

Il n'existe pas de consensus concernant la prise en charge anesthésique des TNE. Ceci s'explique notamment par la rareté de la pathologie, la réalisation en centre expert et la difficulté de réaliser des études prospectives. Une actualisation des pratiques a été présentée par le Dr Billard, en 2018, lors d'une conférence d'actualisation organisée par la SFAR et permet de faire le point sur les éléments importants en périopératoires (4). Mais qu'en est-il en pratique ? Nous avons réalisé en préambule un état des lieux des pratiques anesthésiques dans différents centres experts via la diffusion d'un questionnaire dont les principaux résultats sont présentés dans l'annexe 1.

De plus, les études sur les facteurs de risque de complications périopératoires sont basées sur des recueils antérieurs à 2015 (33-40) qui concernent majoritairement les phéochromocytomes et peu les paragangliomes et aucune étude n'intègre les procédures de radiologie interventionnelle (Annexe 2).

Les techniques de radiologie interventionnelle impliquent des manipulations tumorales qui exposent elles aussi à un risque théorique de libération peropératoire de catécholamines et à ses conséquences cardiovasculaires, neurologiques et métaboliques.

Atwell décrit en 2006 l'instabilité hémodynamique peropératoire présentée par un patient de 80 ans opéré par cryoablation d'une métastase surrénalienne d'une tumeur primitive rénale. Les cycles de réchauffement/refroidissement ont été marqués par des pics hypertensifs majeurs avec une TAS supérieure à 300mmHg lors de la phase finale de réchauffement (Figure 9), sans conséquences mais celles-ci auraient pu être dramatiques (41).

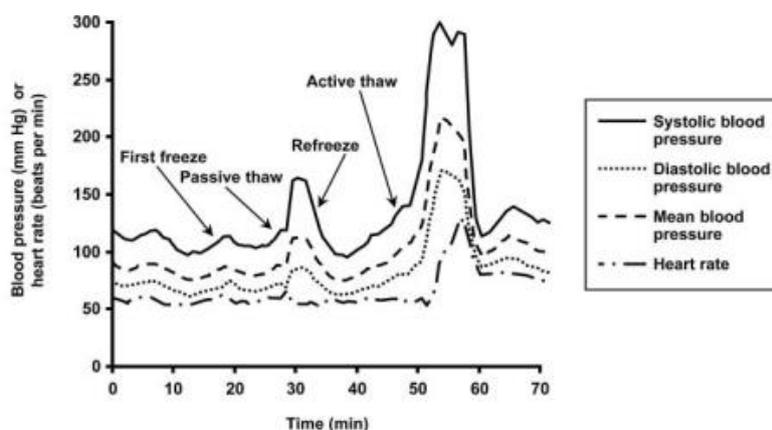


Figure 9 : Variation hémodynamique lors de cryoablation d'une tumeur localisée sur la surrénale gauche. Atwell et al, 2002(41).

La première étude d'efficacité et de sécurité concernant la cryothérapie de tumeurs primitives surrenaliennes, a été publiée en 2009 par l'équipe de Wang Y et al (42) mais la littérature est quasi inexistante sur la prise en charge au bloc opératoire des localisations secondaires des TNE (43). Or ces techniques se sont fortement développées, notamment pour les localisations osseuses de tumeurs neuroendocrines car celles-ci sont présentes chez 67% des patients porteurs de TNE métastatiques avec une morbidité importante (44,45).

Enfin, peu d'études récentes relatent l'incidence des complications neurologiques ou métaboliques (32).

II. BUT DE L'ETUDE

L'objectif principal de l'étude est d'identifier les facteurs associés aux complications cardiovasculaires périopératoires lors de la prise en charge invasive des tumeurs neuroendocrines à catécholamines par chirurgie ou radiologie interventionnelle.

Les objectifs secondaires sont :

-de comparer les phéochromocytomes et les paragangliomes ainsi que les procédures d'exérèses chirurgicales avec celles réalisées en radiologie interventionnelle.

-de déterminer l'incidence des complications non cardiovasculaires (métaboliques, neurologiques et iatrogènes).

-d'identifier les facteurs associés aux complications cardiovasculaires périopératoires lors de la prise en charge en radiologie interventionnelle.

III. MATERIELS ET METHODES

A. Dessin de l'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective dans le service d'anesthésie de l'Institut Gustave Roussy, à Villejuif, en France. Nous avons inclus l'ensemble des procédures qui concernaient la prise en charge d'une tumeur neuroendocrine à catécholamines entre janvier 2015 et décembre 2020.

B. Population de l'étude

1. Les critères d'inclusion

- Procédure chirurgicale d'exérèse ou de radiologie interventionnelle curative ou palliative
- Réalisée chez un patient âgé de plus de 18 ans
- Porteur de TNE : phéochromocytome ou paragangliome confirmé (anatomopathologiquement)
- Au cours d'un geste programmé

2. Les critères d'exclusion

- Patients mineurs
- Femme enceinte, allaitement
- Geste réalisé en urgence
- Données manquantes

C. Données recueillies

Nous avons recruté les patients de cette étude en utilisant la base de données de l'Institut Gustave Roussy, Dr Warehouse (46). Elle permet de rechercher des patients à partir de données structurées (biologies) et de textes libres (rapports hospitaliers). Les termes de recherche "phéochromocytome" et "paragangliome" ont été utilisés. Les patients ayant un diagnostic anatomopathologique de phéochromocytome ou de paragangliome et un compte-rendu opératoire et d'anesthésie ont été inclus à partir de cette recherche.

Les données pré et postopératoires ont été extraites à partir de la base de données informatisées AMBRE (solution locale) et Dx CARE (version 7.7.2 du 07/07/2015). Les données peropératoires ont été recueillies via le logiciel IntraAnesthesia®.

Les données préopératoires extraites du dossier médical concernaient les données :

-Démographiques : âge, sexe, indice de masse corporelle

-Cliniques : palpitations, céphalées, sueurs, douleurs abdominales, constipation. Retentissement cardiaque (HTA, OAP, ischémie myocardique, cardiopathie hypertrophique ou dilatée, troubles du rythme, troubles de conduction, valvulopathies), vasculaire (HTA maligne, dissection aortique, altération de la fonction rénale), métabolique (insulinorésistance, insuffisance rénale) et neurologique (AVC, AIT, paraplégie).

-Biologiques : types d'amines secrétées, son seuil supérieur ou inférieur à 10 fois la normale (Annexe 3).

-Histologiques : phéochromocytome ou paragangliome.

-Génétiques : mutation génétique et type de mutation.

-Imageries : taille de la tumeur supérieure ou inférieure à 5cm, localisation, caractère unique ou multiple, uni ou bilatérale en cas de localisation surrénalienne ou à distance en cas d'extension.

-Thérapeutiques : traitement personnel (nombre et type de traitements cardiotropes : α bloquant, β bloquant, IEC, ARA2, inhibiteur calcique et/ou diurétique) et préparation médicamenteuse (traitements utilisés et délai d'administration avant la procédure).

1. Peropératoire

Durant la période peropératoire, l'ensemble des données concernant le type d'intervention, curative ou palliative, chirurgicale ou radiologique ainsi que les données relatives aux protocoles anesthésiques ont été collectées.

-*Chirurgie* : voie d'abord par laparotomie ou coelioscopie, surrénalectomie uni ou bilatérale.

-*Radiologie interventionnelle* : radiofréquence, cryoablation, chimioembolisation, biopsie par voie endoscopique ou cimentoplastie.

-*Monitoring anesthésique/voie d'abord* : cathéter artériel, dispositif type EV1000, cathéter central.

-*Type d'anesthésie* : anesthésie générale ou anesthésie locale.

-*Drogues d'induction* : propofol, kétamine, célocurine, rocuronium, atracurium.

-*Drogues d'entretien de la sédation* : propofol, desflurane, sévoflurane ; *de l'analgésie* : AIVOC rémifentanyl, kétamine IVSE, kétamine IV, lidocaïne IVSE, PCEA.

-*Drogues pour la prévention des nausées et vomissements postopératoires* : dexaméthasone, ondansétron, droleptan, primperan.

-*Remplissage peropératoire* : en ml/kg.

-*Transfusion* : recours aux produits sanguins.

-*Durée de procédure* : de l'induction anesthésique à l'extubation oro-trachéale (en minutes).

-*Modifications tensionnelles* : épisodes de pression artérielle moyenne inférieure à 60mmHg ou de tension artérielle systolique supérieure à 160mmHg.

-*Tachycardie* : épisodes de fréquence cardiaque supérieure à 100 bpm.

-*Modifications ECG* : trouble de conduction, trouble du rythme, signes ischémiques, recours au choc électrique externe.

-*Drogues cardiotropes* : éphédrine, phényléphrine, noradrénaline et sa dose en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, dobutamine, adrénaline, clonidine, magnésium, amiodarone, glypressine, esmolol, nicardipine, urapidil, furosémide, octréotide.

Enfin les interruptions de procédures et les admissions en réanimation non prévues ont été répertoriées.

2. Postopératoire

Les complications postopératoires cardiaques, neurologiques, métaboliques et iatrogènes ont été recherchées jusqu'à 48 heures postopératoires quel que soit le secteur d'hospitalisation.

-Cardiovasculaires : hypotension artérielle nécessitant l'administration de noradrénaline ainsi que le lieu de sevrage (SSPI, USCC, réanimation), hypertension artérielle non contrôlée, trouble du rythme, trouble de conduction ou toute modification électrique, œdème aigu pulmonaire ou tout signe de décompensation cardiaque.

-Métaboliques : insuffisance surrénalienne aiguë, hyperglycémie avec nécessité d'insulinothérapie, hypoglycémie, insuffisance rénale aiguë.

-Neurologiques : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, hémorragie méningée, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible.

-Iatrogènes : pneumothorax, embolie pulmonaire.

D. Définitions des évènements indésirables cardiovasculaires

La survenue de complications cardiovasculaires per et postopératoires était définie par :

- La présence d'au moins un épisode de pression artérielle systolique supérieure à 160mmHg ou nécessité d'administration de traitements antihypertenseurs.
- La présence d'au moins un épisode de pression artérielle moyenne inférieure à 60mmHg ou nécessité d'administration de traitements vasopresseurs.
- La présence d'une tachycardie supérieure à 100 bpm ou nécessité d'administration de traitements antiarythmiques.
- L'apparition de trouble de conduction, de trouble du rythme et/ou administrations d'antiarythmiques.
- Ou l'admission en réanimation non prévue.

E. Aspects éthiques et réglementaires

Le protocole de la présente étude a reçu l'approbation du groupe D'Ethique et d'Aide à la Recherche Clinique de l'Institut Gustave Roussy pour les protocoles de recherche ne relevant pas du comité de protection des personnes (Annexe 4). Une lettre d'information a été envoyée aux patients (Annexe 5). Les données médicales recueillies ont été enregistrées dans un fichier anonymisé et correspondaient à des données déjà présentes dans le dossier médical, aucune intervention ni prélèvement supplémentaire n'a été réalisé.

F. Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été exprimées par des effectifs et pourcentages et comparées par un test du Chi2 ou un test exact de Fisher (si les conditions de validité du test du Chi2 n'étaient pas réunies). Les variables quantitatives de distribution normale ont été exprimées par des moyennes et des écarts-types, dans le cas contraire par des médianes et intervalles interquartiles. Par la suite, elles ont été comparées par le test U de Mann-Whitney.

Nous avons effectué des analyses univariées puis multivariées (régression logistique) pour déterminer quels facteurs étaient associés à la survenue d'évènements cardiovasculaires per et postopératoires. Les variables incluses au départ dans l'analyse correspondaient aux facteurs connus dans la littérature comme étant associés à un risque d'instabilité peropératoire ou pertinents pour la pratique (avis d'expert). Les résultats ont été présentés sous la forme d'*odds ratio* et d'intervalles de confiance à 95 % pour chaque variable incluse dans l'analyse.

Pour finir, une analyse de sous-groupe sur les procédures de radiologie interventionnelle a été réalisée à titre exploratoire afin d'identifier d'éventuels facteurs associés aux complications cardiovasculaires sur cette population.

Toutes les valeurs de p présentées correspondaient à un test bilatéral et une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative. Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel Graphpad Prism (version 5.00 Windows, Graphpad Software, San Diego, California, USA) et le logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Inc, Cary, North Carolina, USA)

IV. RESULTATS

A. Analyses descriptives

Entre janvier 2015 et décembre 2020, 104 interventions sur tumeurs neuroendocrines à catécholamines dans le service d'anesthésie de l'Institut Gustave Roussy ont été réalisées. Quatre interventions ont été exclues car elles concernaient des patients mineurs et trois autres interventions pour données manquantes. Au total, 97 interventions ont été incluses dans l'étude. Le diagramme de flux est représenté par la figure 10.

Les principales caractéristiques de la population générale sont rapportées dans le tableau 4, les données relatives à la tumeur dans le tableau 5, les données sur la procédure réalisée dans le tableau 6 et les données concernant le protocole d'anesthésie dans le tableau 7.

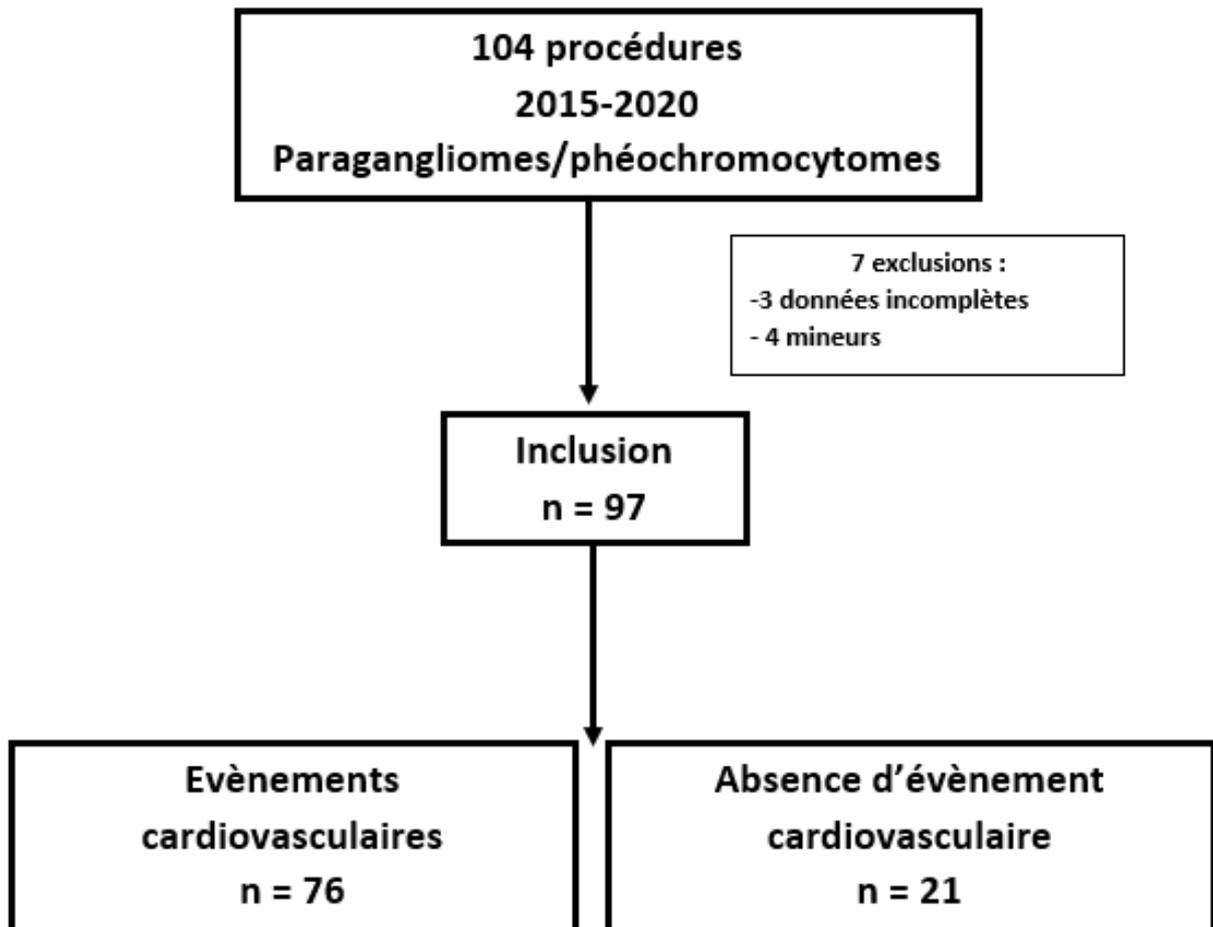


Figure 10 : diagramme de flux

1. Description de la population générale

La majorité des patients était de sexe masculin (58,8%), l'âge moyen était de 51 (\pm 15,7) ans selon la répartition présentée sur la figure 11. Les patients avaient un IMC moyen de 22,38 (\pm 3,7) kg/m² classés ASA 2 dans 90 cas, dans 5 cas ASA 3 dans et dans un cas ASA 4.

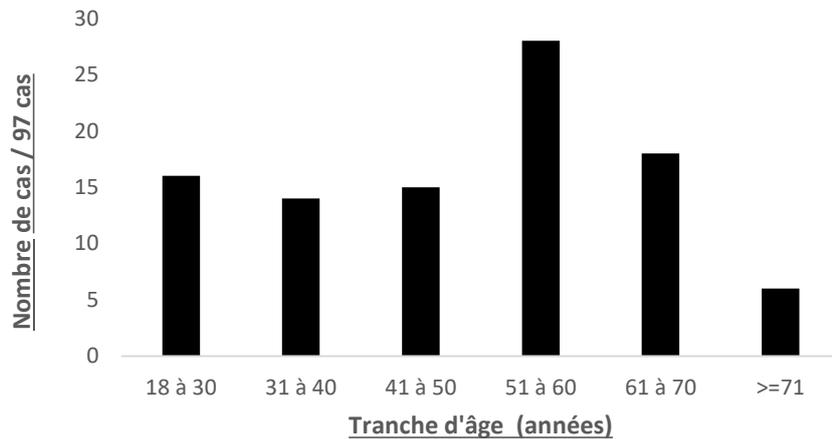


Figure 11 : Répartition de la population selon l'âge

Les patients rapportaient des symptômes dans 36% des cas dont 15,4% de céphalées, 11% de sueurs, 11% de palpitations ainsi que 10,3% de douleurs abdominales. L'antécédent d'hypertension artérielle était retrouvé chez 46,3% des patients : 77,8% de ces patients avaient un traitement antihypertenseur : 62,8% une monothérapie et 37,2% une bithérapie ou plus.

La préparation pharmacologique concernait 16,5% des procédures avec l'instauration d'un α bloquant sélectif (87,5%) plus de 14 jours avant l'intervention dans la majorité des cas (88%). En raison de la persistance d'une hypertension artérielle, un patient a eu besoin de l'ajout d'un inhibiteur calcique. Deux patients ont arrêté l' α bloquant non sélectif pour mauvaise tolérance, relayé par un α bloquant sélectif dans un cas et par un inhibiteur calcique dans l'autre cas. Un patient a nécessité l'ajout de β bloquant.

Tableau 3 : Caractéristiques de la population sur l'ensemble des procédures

Caractéristiques	Effectif total n = 97	Pas d'évènement n = 21	Evènements n= 76
<u>Démographie</u>			
Sexe féminin n,	39 (40)	9 (43)	30 (39)
Age (ans)	51(±15,7)	51 (±13,6)	52,5 (± 15,9)
Taille (cm)	167,5 (± 8,9)	169 (± 8,6)	167 (±9,1)
Poids(kg)	63 (±13,45)	60 (±13,2)	65 (±14,0)
IMC (kg/m ²)	22,38 (± 3,7)	21,8 (±3,9)	22,9 (±3,6)
ASA n,			
2	90(92,7)	20(95,2)	70(92,1)
3	5(5,1)	0	5(6,6)
4	2(2,1)	1(4,8)	1(1,3)
<u>Antécédents</u>			
Hypertension n,			
Présente	45 (46,3)	3 (14,3)	42 (55,3)
Absente	52 (53,6)	18 (85,7)	34 (44,7)
Monothérapie antiHTA	22 (22,7)	1 (4,8)	21 (27,6)
≥ 2 traitements antiHTA	13 (13,4)	1 (4,8)	12 (15,7)
<u>Signes cliniques n,</u>	35 (36)	6 (28,6)	29 (26,3)
Hypotension	7 (7,2)	0 (0)	7 (9,2)
Palpitations	11 (11,3)	0 (0)	11 (14,5)
Céphalées	15 (15,4)	1 (4,8)	14 (18,4)
Sueurs	11(11,3)	0 0	11 (14,5)
Constipation	6 (6,1)	1 (4,8)	5 (6,6)
Douleurs abdominales	10 (10,3)	3 (14,3)	7 (9,2)
Complications cardiaques	11 (11,3)	0 0	11 (14,5)
<u>Préparation n,</u>			
α bloquant non sélectif	4 (4,1)	0	4(5,3)
α bloquant sélectif	14 (14,4)	0	14(18,4)
β bloquant	1 (1)	0	1(1,3)
Inhibiteur calcique	2 (2,1)	0	2(2,6)

Les résultats sont présentés sous la forme : moyenne (± écart-type) ou effectif n (pourcentage)

IMC indice de masse corporelle. Score ASA: American Society of Anesthesiologist; HTA Hypertension.

2. Description des tumeurs

Il s'agissait d'une prise en charge pour un phéochromocytome dans 46,3% des cas et pour un paragangliome dans 53,6% des cas. Près de 80% des tumeurs faisaient moins de 5 cm et 41,2% de mutations génétiques ont été identifiées. La tumeur était sécrétante au cours de 57,7% des procédures (Figure 12), majoritairement des sécrétions mixtes (31%). 1 procédure sur 5 concernait une tumeur ayant un taux de sécrétion 10 fois supérieure à la normale.

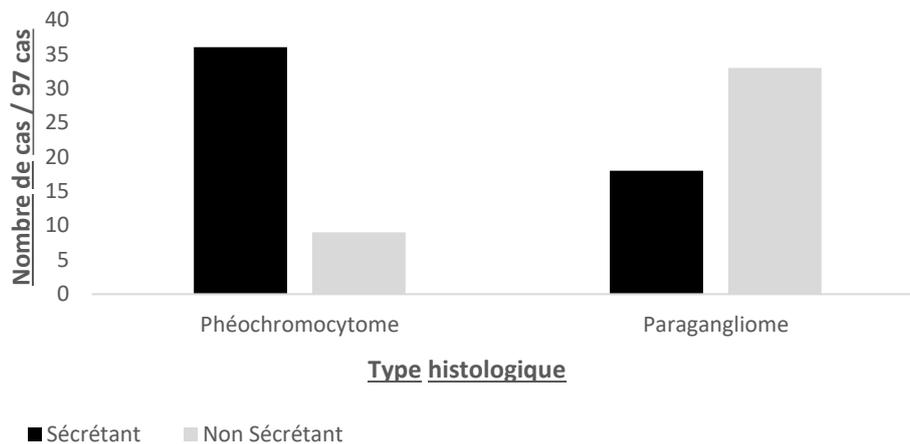


Figure 12 : Répartition tumeurs sécrétantes/non sécrétantes selon le type histologique

La localisation tumorale la plus fréquente était osseuse (44,3%), puis surrénalienne (29,9%) et ensuite hépatique et thoracique (16,5%) (Figure 13). 70,1% des interventions concernaient une tumeur de localisation multiple (63 cas de métastases à distance, 5 récives controlatérales).

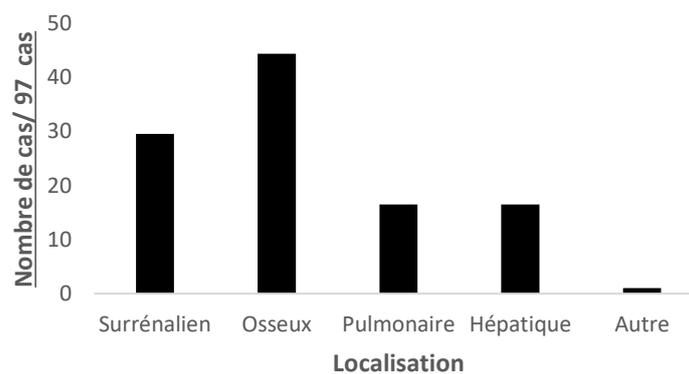


Figure 13 : Répartition selon la localisation de la tumeur

Tableau 4 : Caractéristiques relatives à la tumeur sur l'ensemble des procédures

Caractéristiques	Effectif total n = 97	Pas d'évènement n = 21	Evènements n = 76
<u>Histologie n,</u>			
Phéochromocytomes	45 (46,3)	5 (23,8)	40 (52,6)
Paragangliome	53(54,6)	16 (76,2)	36 (47,4)
<u>Statut sécrétion n,</u>			
Sécrétant	56 (57,7)	7 (33,3)	49 (65,5)
▪ >10N	20(20,6)	1(0,5)	19(25)
▪ <10N	34(35)	6(28,6)	28(36,8)
▪ Dopamine seule	5(5)	2(1)	3(3,9)
▪ Adrénaline seule	5(5)	1(0,5)	4(5,3)
▪ Noradrénaline seule	14(14,4)	1(0,5)	13(17,1)
▪ Mixte	30(31)	2(1)	28(36,8)
▪ Dopamine + ADR	1(1)	1(0,5)	0
▪ Dopamine + NA	6(6,1)	1(0,5)	5(6,6)
▪ ADR + NA	15(15,4)	0	15(19,7)
▪ Dopamine + ADR +NA	8(8,2)	0	8(10,5)
Non sécrétant	41 (42,2)	15 (71,4)	26 (34,2)
Bénin	26 (26,8)	3 (14,3)	23 (30,3)
Malin	71(73,2)	18(85,7)	53(69,7)
<u>Taille n,</u>			
<5cm	76 (78,3)	19 (90,5)	57 (75,0)
>5cm	21 (21,6)	2 (1)	19 (25)
<u>Statut génétique n,</u>			
SDH A	40(41,2)	12(57)	38(50)
SDH B	2(2)	0	2(2,6)
SDH C	31(32)	11(52,1)	20(26,3)
NEM 2	2(2)	0	2(2,6)
VHL	8(8,2)	1(0,5)	7(9,2)
NF1	0	0	0
	3(3,1)	0	3(3,9)
<u>Localisation n,</u>			
Surrénale	29 (29,9)	1 (4,8)	28 (36,8)
Vasculaire	12 (12,3)	2 (9,5)	10 (13,2)
Thoracique	16 (16,5)	5 (23,8)	11 (14,5)
ORL	7 (7,2)	2 (9,5)	5 (6,6)
Pancréas	5 (5,1)	2 (9,5)	3 (3,9)
Hépatique	16 (16,5)	5 (23,8)	11 (14,5)
Osseux	43 (44,3)	13 (61,9)	30 (39)
Multiples	68 (70,1)	17 (80,9)	51 (67,1)

Les résultats sont présentés sous la forme : effectif n (pourcentage).

ADR adrénaline, NA noradrénaline, 10N : sécrétion 10 fois la normale, SDH Succinate Déshydrogénase, NEM2 Néoplasie Endocrinienne Multiple type 2, VHL Von Hippel Lindau, NF1 Neurofibromatose de type 1.

3. Description des procédures

Les interventions correspondaient à une exérèse chirurgicale pour 47,4% des procédures dont 27,8% de surrénalectomies. Celles-ci étaient totales dans 85% des cas et bilatérales pour seulement 3 procédures. Un geste de radiologie interventionnelle a été réalisé dans 52,5% des cas : 20,6% de cimentoplasties, 16,5% de cryothérapies, 11,3% de radiofréquences (Figure 14).

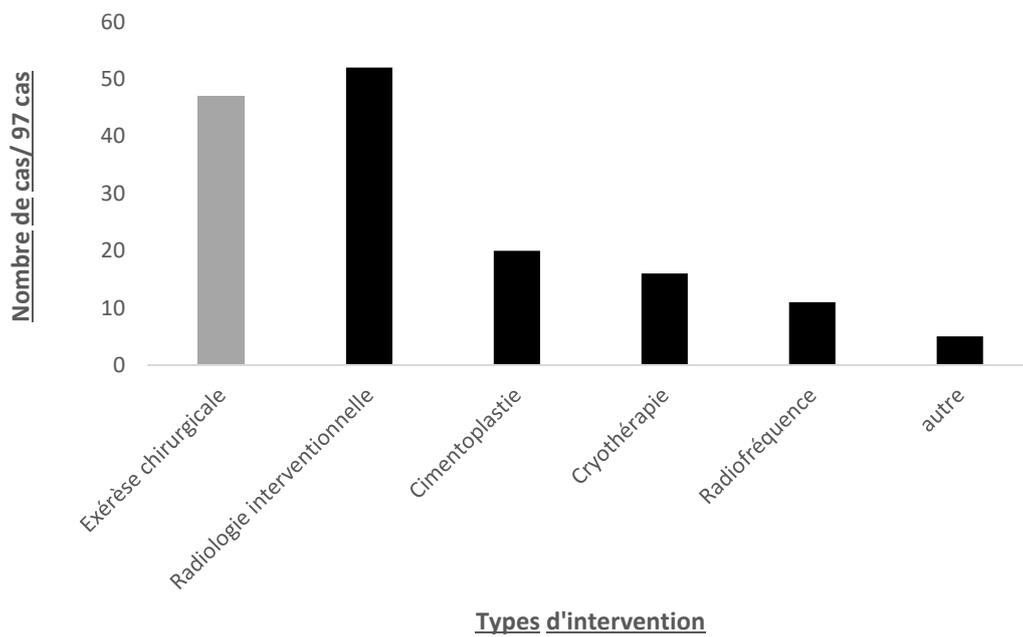


Figure 14 : Répartition selon le type d'intervention

Tableau 5 : Caractéristiques relatives aux types d'interventions

Caractéristiques	Effectif total n = 97	Pas d'évènement n = 21	Evènements n= 76
<u>Chirurgicale n,</u>	46(47,4)	4(19)	42(55,2)
▪ Coelioscopie	24(24,7)	1(4,8)	22(28,5)
▪ Laparotomie	22(22,6)	3(14,3)	19(25)
➤ Surrénalectomie			
▪ Partielle	4(4,1)	1(0,5)	3(3,9)
▪ Totale	23(23,7)	0	23(30,3)
▪ Unilatérale	24(24,7)	1(0,5)	23(30,3)
▪ Bilatérale	3(3,1)	0	3(3,9)
<u>Radiologie interventionnelle n,</u>	51(52,5)	17(81)	34(44,7)
▪ Radiofréquence	11(11,3)	5(23,8)	6(7,8)
▪ Cryothérapie	16(16,5)	3(14,3)	13(17,1)
▪ Chimioembolisation	2(2)	1(0,5)	1(1,3)
▪ Cimentoplastie	20(20,6)	6(28,6)	14(18,4)
▪ Echoendoscopie	2(2)	2(1)	0
<u>Remplissage (ml/kg)</u>	24 [15-46,2]	11[10-19]	28,5 [35,2-75,3]
<u>Transfusion n,</u>	3(3,1)	0	3(3,9)
<u>Durée procédure (min)</u>	182 [145,5-266]	129[81,5-182]	198[185,5-332]

Les résultats sont présentés sous la forme : médiane [écart interquartile] ou effectif n (pourcentage).

4. Description de la prise en charge anesthésique

En ce qui concerne le monitoring peropératoire, 57,7% des procédures ont été réalisées sous contrôle d'un monitoring de la profondeur de l'anesthésie par la mise en place d'un index bispectral (BIS), 47% ont été monitorées de manière invasive par un cathéter artériel et une voie d'abord centrale a été posée au cours de 12,4% des interventions (Tableau 6).

Les procédures ont été réalisées dans 84,2% des cas sous anesthésie générale. L'intégralité des interventions chirurgicales ont été réalisées sous AG avec un recours pour l'induction anesthésique au propofol comme hypnotique associé à un curare : atracurium ou rocuronium, respectivement pour 69,6% et 30,4% des procédures. Quant à la radiologie interventionnelle, 70% des interventions ont été réalisées sous AG avec administration d'un curare : 80,5% d'a-tracurium et 19,5% de rocuronium. La posologie médiane de rémifentanyl IVSE était de 13 [9-22] µg/kg en chirurgie et de 6 [4-10] µg/kg en radiologie interventionnelle.

Un peu plus d'un tiers (37%) des patients ont bénéficié d'une anesthésie périmédullaire, réalisée uniquement lors d'un geste chirurgical. La kétamine en bolus à dose anti-hyperalgésiante (0,15mg/kg) a été utilisée pour 38,1% des interventions. La kétamine IVSE et la lidocaïne IVSE ont été adjointes dans respectivement 24,7% et 11,3% des interventions, leurs utilisations concernaient seulement la chirurgie. La prévention des NVPO était réalisée dans la majorité des cas par de la dexaméthasone (66%) et de l'ondansétron (75%). Aucune utilisation du primpéran n'a été constatée.

Le remplissage médian était de 24 [15-46,2] ml/kg. Le recours à la transfusion de culot globulaire a été nécessaire lors de 3 procédures chirurgicales dont une lors d'un choc hémorragique sur une exérèse de paragangliome rétropéritonéal (11 CGR transfusés). La durée médiane de procédure était de 182 [145,5-266] min.

	RADIOLOGIE INTERVENTIONNELLE n=51				CHIRURGIE n=46				
	PHEOCHROMOCYTOME n = 16		PARAGANGLIOME n = 35		PHEOCHROMOCYTOME n = 30		PARAGANGLIOME n = 16		
	ST+ n = 8	NS n = 8	ST+ n = 8	NS n=27	ST+ n = 28	NS=2	ST+ n = 10	NS = 6	
Total									
BIS	56(57,7)	0	5	0	8	26	2	10	5
KTA	45(46,4)	0	1	0	0	28	1	9	6
KTC	12(12,4)	0	0	0	1	8	0	2	1
EV1000	19(19,6)	0	0	0	0	15	0	4	0
Durée	182	154					248		
(min)	[145,5-266]	[90-196,7]					[182,7-312,2]		
Remplissage	24	15					47		
(ml/kg)	[15-46,2]	[10-21]					[33-69]		
Diprivan	96(99)	8	8	7	27	28	2	10	6
Sévoflurane	63(65)	4	8	4	12	24	1	7	3
Desflurane	14(14,3)	2	0	1	1	3	1	3	3
Atracurium	61(62,6)	4	5	5	15	16	2	8	6
Rocuronium	21(21,6)	2	0	2	3	12	0	2	0
Rémifentanyl	9	6					13		
(µg/kg)	[5,7-14,8]	[4-10]					[9-22]		
Noradrénaline	0,14	0,12					0,14		
(µg/kg/min)	[0,05-0,4]	[0,07-0,22]					[0,04-0,36]		
PCEA	36(37)	0	0	0	0	8	1	7	5
Kétamine									
• Bolus	37(38,1)	6	2	6	11	10	1	1	0
• IVSE	24(24,7)	0	0	0	0	10	1	7	6
Lidocaïne IVSE	11(11,3)	0	0	0	0	8	0	1	2
Dexdor	2(2,1)	0	0	0	0	2	0	0	0
Clonidine	3(3,1)	0	0	0	0	2	0	1	0
Magnésium	5(5,1)	0	1	0	1	1	1	1	0
Dexaméthasone	64(66)	5	4	6	15	20	2	6	6
Droleptan	17(17,5)	1	1	1	7	4	0	1	2
Ondansétron	73(75)	5	5	6	21	22	1	8	5
Primperan	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tableau 6 : Protocoles d'anesthésies utilisés lors de procédures chirurgicales d'exérèse ou de radiologies interventionnelles concernant les TNE à catécholamines : recueil de données de 2015 à 2020.

Les résultats sont présentés sous la forme : moyenne [écart interquartile] ou effectif n (pourcentage)

Gestion du monitoring : BIS indice bis spectral, KTA cathéter artériel, KTC cathéter central, EV1000 Outil de monitoring hémodynamique, PCEA pomp controlled epidural analgesia, IVSE intraveineux à la seringue électrique.

5. Evènements cardiovasculaires périopératoires

Sur un total de 97 gestes anesthésiques analysés, 76 ont été marqués par au moins un évènement cardiovasculaire, évènement dont la nature est répertoriée dans le tableau 7.

Tableau 7 : Evènements cardiovasculaires et non vasculaires per et postopératoires

Procédures n = 97					
Evènements cardiovasculaires				Non cardiovasculaires	
peropératoires n,	postopératoires n,			périopératoires n,	
PAM<60mmHg	57 (58,8)	HTA non contrôlé	6 (6,1)	Métaboliques	
HTA PAS > 160mmHg	44 (45,3)	Modification ECG	2 (2,1)	Insuffisance surrénalienne	0
Tachycardie> 100bpm	32 (32,3)	TV	1 (1)	Hyperglycémie (insuline)	4(4,1)
Ephédrine	46 (47,4)	FA	0	Hypoglycémie	2(2,1)
Phényléphrine	17 (17,5)	Flutter	0	IRA2	2(2,1)
Dobutamine	1 (1)	Torsade de pointe	0		
Noradrénaline	27 (27,8)	BAV haut degré	0	Neurologiques	
nad_ivse (µg/kg/min)	0,14[0,05-0,4]	Rythme jonctionnel	0	AVC/AIT	0
Urapidil	23 (23,7)	Élévation troponine	1 (1)	Hémorragie méningée	1(1)
Nicardipine	23 (23,7)	Allongement QT	0	PRES	0
Esmolol	12 (12,3)	Ischémie myocardique	1 (1)		
Sulfate de Magnesium	4 (4,2)	TakoTsubo	1 (1)	Iatrogènes	
Amiodarone	0	OAP cardiogénique	1 (1)	Embolie pulmonaire	1(1)
Gluconate Calcium	1 (1)	Amines vasopressives	8 (8,2)	Pneumothorax	1(1)
Furosémide	1 (1)	Chirurgie interrompue	3 (3)		
		Réanimation	4 (4,2)		

Les résultats sont présentés sous la forme : médiane [interquartile] ou effectif n (pourcentage)

PAM Pression artérielle moyenne ; PAS Pression Artérielle Systolique ; HTA Hypertension artérielle ; bpm battements par minutes ; nad_ivse noradrénaline en intraveineuse continue ; TV tachycardie ventriculaire ; FA fibrillation atriale ; BAV bloc auriculo ventriculaire ; ECG Electrocardiogramme, OAP Œdème Aigue Pulmonaire.

a) *Complications cardiovasculaires peropératoires :*

Les complications peropératoires ont été marquées majoritairement par une hypotension artérielle (58,8% des procédures) avec recours à des médicaments vasopresseurs tels que l'éphédrine (47,4%) et la noradrénaline (27,8%). Les doses médianes de noradrénaline étaient de 0,14 [0,05-0,4] µg/kg/min, 0,12 [0,07-0,22] µg/kg/min lors des procédures de radiologies interventionnelles et de 0,14 [0,04-0,36] µg/kg/min lors d'exérèses chirurgicales. L'administration de dobutamine a été nécessaire lors d'une seule procédure chirurgicale.

Les variations tensionnelles ont également été ponctuées par des épisodes hypertensifs avec l'utilisation en même proportion (23,7%) d'inhibiteurs calciques (nicardipine) et d'α bloquants (urapidil). Le sulfate de magnésium a été utilisé à 4 reprises.

Enfin, une tachycardie était présente lors d'un tiers des procédures (32,3%) avec un recours à un β bloquant (esmolol) dans environ 12,3% des cas. L'amiodarone n'a jamais été utilisée. On note l'utilisation du gluconate de calcium et du furosémide à une seule reprise.

b) *Complications cardiovasculaires postopératoires :*

La période postopératoire a été marquée par une hypotension artérielle avec nécessité d'amines lors de 8,2% des interventions mais également par une hypertension artérielle non contrôlée dans 6,1% des cas. Deux modifications sur l'électrocardiogramme ont été recensées à type de trouble du rythme ventriculaire dans un cas et d'ischémie myocardique dans l'autre cas. Enfin, 3 interruptions de procédures ont été nécessaires :

- Une pour décompensation cardiaque sur un œdème aigu pulmonaire sur cardiomyopathie de stress après une cryothérapie hépatique associée à une chimioembolisation.
- Une pour survenue de trouble du rythme avec pic hypertensif (TAS>225mmHg) lors d'une cimentoplastie en décubitus ventral.
- Et une dernière interruption pour survenue d'un pneumothorax durant une radiofréquence pulmonaire.

Au total 4 patients ont été transférés en réanimation.

B. Critère de jugement principal

1. Analyse univariée

Nous avons recherché l'association entre les variables suivantes et la survenue d'évènements cardiovasculaires : le type histologique, le caractère sécrétant (taux et types de sécrétions), la localisation et la taille de la tumeur, la présence d'une mutation génétique, de signes cliniques, d'un traitement antihypertenseur ainsi que le type d'intervention et la durée de procédure.

Les patients porteurs d'un phéochromocytome (OR [IC 95%] = 3,5 ; [1,2-10,70] p = 0,02), d'une tumeur sécrétante (OR [IC 95%] = 3,2 ; [1,06-10,55] p=0,03), de localisation surrénalienne (OR [IC 95%] = 11,7 ; [1,5-91,70] p<0,01) et l'absence de traitement antihypertenseur (OR [IC 95%] = 7,3 ; [1,6-33,50] p<0,01) sont les facteurs retrouvés comme associés significativement à une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires (Tableau 8).

La chirurgie est également un facteur de risque de complications CV (OR [IC 95%] = 3,5 ; [2,2-24,70] p = 0,02) ainsi que la durée de procédure (OR [IC 95%] = 1,07 ; [1,006-1,022] p<0,01) contrairement à la radiologie interventionnelle (OR [IC 95%] = 0,19 ; [0,06-0,062], p <0,05). La voie d'abord n'a pas été retrouvée comme un facteur de risque significatif, que ce soit la laparotomie (OR [IC 95%] = 2,02 ; [0,50-11,89] p = 0,38) ou la coelioscopie (OR [IC 95%] = 4,10 ; [0,87-325,26] p = 0,09).

Si l'on s'intéresse plus particulièrement aux sécrétions, le caractère mixte des sécrétions a été retrouvé comme facteur favorisant avec un OR à 5,46 [1,17-51,8] p = 0,017. Un seul patient avec un taux de sécrétion supérieur à dix fois la normale n'a pas présenté d'évènements cardiovasculaires. Cependant, le taux de sécrétion supérieur à 10 fois la normale n'a pas été identifié comme un facteur significatif associé aux évènements CV (OR [IC 95%] = 6,58 ; [0,92-290,20] p=0,06).

Par ailleurs, ni la présence de symptômes cliniques (OR [IC 95%] 1,5 ; [0,49- 5,39] p = 0,46), ni la taille de la tumeur supérieure à 5 cm (OR [IC 95%] 3,14 ; [0,65-30,20] p = 0,23), ni la présence d'une mutation génétique (OR [IC 95%] =0,75 ; [0,248-2,20] p=0,06) n'ont été retrouvées comme facteurs de survenue de complications CV.

Tableau 8: Analyses univariées : variables associées à la survenue d'évènements cardiovasculaires sur l'ensemble des procédures

Paramètres	Odds Ratio	IC [95%]	P
Histologie phéochromocytome	3,5	1,2 - 10,70	0,02
Statut sécrétant	3,2	1,06-10,55	0,03
Sécrétion mixte	5,46	1,17-51,80	0,01
Localisation surrénalienne	11,7	1,5 - 91,70	<0,01
Absence de traitement antihypertenseur	7,3	1,6 - 33,50	<0,01
Chirurgie	7,4	2,2 - 24,70	<0,01
Durée chirurgie	1,05	1,006-1,022	<0,001

IC 95%, Intervalle de confiance 95%

2. Analyse multivariée

Nous avons choisi d'intégrer dans l'analyse multivariée à la fois les paramètres « phéochromocytome », « sécrétant », « localisation surrénalienne », « chirurgie » retrouvés tous les quatre comme significatifs lors de l'analyse univariée associés à deux autres variables non significatives mais à risque selon de précédentes études (35-36) « sexe féminin » et « tumeur d'une taille supérieure à 5 cm ».

Aucune des variables analysées n'étaient significativement associées à une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires périopératoires (Tableau 9).

Tableau 9 : Analyse multivariée : variables associées à la survenue d'évènements cardiovasculaires sur l'ensemble des procédures

Paramètres	Odds Ratio	IC [95%]	P
Histologie			0,4
Paragangliome	Référence	Référence	
Phéochromocytome	1,66	0,46-5,95	
Statut sécrétant			0,35
Non	Référence	Référence	
Oui	1,79	0,52-6,11	
Localisation surrénalienne			0,27
Non	Référence	Référence	
Oui	3,90	0,37-3,53	
Chirurgie			0,30
Non	Référence	Référence	
Oui	2,2	0,49-10,00	
Taille supérieure à 5cm			0,99
Non	Référence	Référence	
Oui	1,01	0,15-6,90	
Sexe féminin			0,27
Non	Référence	Référence	
Oui	1,16	0,34-3,53	

IC 95%, Intervalle de confiance à 95%

C. Critères de jugements secondaires

1. Résultats descriptifs

a) *Phéochromocytome versus Paragangliome*

La cohorte était constituée pour 53,6% de paragangliomes et pour 47,3% de phéochromocytomes dont les caractéristiques sont détaillées dans l'annexe 6-tableau 1.

Nous avons observé que les procédures impliquant des phéochromocytomes ou des paragangliomes concernaient des patients avec des caractéristiques démographiques semblables. Les patients porteurs de paragangliomes semblaient avoir moins de traitements antihypertenseurs (21,6%) que ceux porteurs de phéochromocytomes (54,4%). Ces derniers tendaient à être plus souvent sécrétants (78,3%) avec un encadrement de l'intervention par une préparation pharmacologique plus fréquente (32,6%) que lors de la prise en charge des paragangliomes (2%).

Un geste chirurgical semblait être plus fréquemment réalisé pour les phéochromocytomes (66,7%) contrairement aux paragangliomes pris en charge en radiologie interventionnelle dans 68,6% des cas. Lors de leur prise charge chirurgicale, la voie d'abord privilégiée semblait être la coelioscopie (70%) contrairement aux paragangliomes ayant nécessité une laparotomie pour 86,7% des chirurgies.

En peropératoire, les phéochromocytomes semblaient sujets à plus d'hypertension (67,4%) et d'hypotension artérielle (63%) nécessitant le recours à la noradrénaline (39,1%) que les paragangliomes (respectivement 25,5%, 54,9% et 17,6%). Un remplissage moins important semblait être nécessaire pour les phéochromocytomes 33[22-61]ml/kg que pour les paragangliomes 21(11-36)ml/kg. La durée d'intervention ne semblait pas être différente.

b) Chirurgie versus Radiologie Interventionnelle

Les procédures de radiologie interventionnelle étaient légèrement majoritaires (52,6%) par rapport aux procédures d'exérèses chirurgicales (48,4%). L'ensemble des données relatives aux types de procédures se trouve en annexe 6 -tableau 2.

Si l'on s'intéresse aux caractéristiques démographiques, il ne semblait également pas y avoir de différence entre les deux groupes (sexe, âge, IMC). Les procédures de chirurgies impliquaient des patients qui semblaient avoir plus de signes cliniques (89,1% versus 9,8%) et de complications cardiaques (30,4% versus 2%). Un traitement anti-hypertenseur était plus fréquemment retrouvé dans leur traitement personnel (50% versus 23,5%). Les procédures semblaient concerner plus de phéochromocytomes en chirurgie (65,2%) et plus de paragangliomes (68,2%) en radiologie interventionnelle. Il semblait que les gestes en radiologie interventionnelle étaient moins souvent couverts par une préparation pharmacologique qu'en chirurgie (5,9% versus 28,3%).

Les complications cardiovasculaires semblaient être moins marquées en radiologie interventionnelle (47,6% d'épisodes d'hypotension, 19,6% d'hypertension et 21,6% de tachycardie) qu'en chirurgie (respectivement 71,7%, 26,1%, et 45,6%) bien que présentes dans une proportion non négligeable puisqu'elles sont survenues lors de 66% des procédures.

2. Incidence des complications non cardiovasculaires périopératoires

Les complications métaboliques suivantes ont été recherchées : l'insuffisance surrénalienne, l'hyperglycémie nécessitant l'introduction d'insuline, l'hypoglycémie et l'insuffisance rénale en postopératoire. Aucune insuffisance surrénalienne n'a été constatée. Les surrénalectomies bilatérales étaient toutes supplémentées par de l'hémisuccinate d'hydrocortisone en postopératoire. L'hyperglycémie avec recours à l'insuline et l'hypoglycémie ont été retrouvées lors de 4 et 2 procédures. 2 cas d'insuffisance rénale aigue ont été reportés, l'une lors d'un choc hémorragique lors de la prise en charge d'un patient porteur d'une tumeur rétropéritonéale et l'autre suite à un choc cardiogénique.

En ce qui concerne les complications neurologiques, un cas d'hémorragie méningée a été signalé au décours de la prise en charge d'une tumeur cervicale. Aucun cas d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire ou de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible n'a été retrouvé.

Enfin, nous nous sommes attardés à rechercher les complications iatrogènes de pneumothorax et d'embolie pulmonaire. 1 cas de pneumothorax a été retrouvé lors d'un acte de radiofréquence pulmonaire et un cas d'embolie pulmonaire lors d'une cimentoplastie.

3. Analyse en sous-groupe : radiologie interventionnelle

Les principales caractéristiques de la population en radiologie interventionnelle ainsi que les données relatives à la tumeur et à la procédure réalisée sont rapportées en annexe 7.

La radiologie interventionnelle concernait en majorité des hommes (63,8%), d'un âge médian de 48 (+/-15) ans, de classe ASA 2 dans 96% des cas. Les patients présentaient des signes cliniques lors de 20% des procédures, l'hypertension artérielle était retrouvée dans 31,3% des cas avec un traitement antihypertenseur chez 17,6% des patients. La préparation pharmacologique était réalisée avant 5,9% des procédures.

Le traitement concernait en majorité des cas des paragangliomes (68,2% des cas), de forme familiale (54,9% de mutations génétiques identifiées) de localisation osseuse (80,3%), de moins de 5 cm (96%) et sécrétantes dans 31,3% des cas. La majorité des procédures concernaient soit une cryothérapie (39,2%) soit une cimentoplastie (31,3%), soit, dans une moindre mesure, un acte de radiofréquence (21,6%). La durée médiane de procédure était de 154 [90-196,7] min avec un remplissage médian de 15[10-21] ml/kg.

a) *Analyses univariées*

Les procédures étaient marquées par un évènement cardiovasculaire dans 66,6% des cas. Nous nous sommes donc intéressés aux potentiels facteurs associés à la survenue de complications cardiovasculaires en testant 6 variables jugées cliniquement les plus pertinentes : le type histologique « phéochromocytome », « le statut sécrétant », « l'hypertension artérielle préexistante », « l'absence de traitement antihypertenseurs », « la durée de procédure » et « la cryothérapie ».

Les variables retrouvées comme étant potentiellement associées à un risque d'évènements cardiovasculaires en radiologie interventionnelle étaient : le « phéochromocytome » (OR [IC 95%] 12,13 ; [1,53-562,64] p = 0,009), « l'hypertension artérielle préexistante », (OR [IC 95%] 12,13 ; [1,53-562,64] p = 0,009)) et « la durée de procédure » (p<0,01).

« L'absence de traitement antihypertenseurs » (OR [IC 95%] 5,61 ; [0,66 ; 267.61] p = 0,13) « le statut sécrétant » (OR [IC 95%] 1,75 ; [0,41-9,05] p = 0,52) et « la cryothérapie » (OR [IC 95%] 2,83 ; [0,61-18,31] p = 0,20) n'ont pas été retrouvés comme statistiquement significatifs.

Tableau 10 : Analyses univariées : variables associées à la survenue d'évènements cardiovasculaires en radiologie interventionnelle

Paramètres	Odds Ratio	IC [95%]	P
Phéochromocytome	12,13	1,53-562,64	0,01
HTA préexistante	12,13	1,53-562,64	0,01
Durée de procédure	1,019	1,002-1,04	0,03
Paramètres testés non significatifs :			
Absence de traitement antiHTA	5,61	0,66 ; 267,61	0,13
Statut sécrétant	1,75	0,41-9,05	0,52
Cryothérapie	2,83	0,61-18,31	0,20

IC 95%, Intervalle de confiance à 95% ; HTA Hypertension artérielle, AntiHTA : antihypertenseurs

b) Analyse multivariée

Les facteurs identifiés comme à risque d'évènements cardiovasculaires en analyse univariée « phéochromocytome » et « HTA préexistante » ont été analysés en analyse multivariée ainsi que le « statut sécrétant ».

La prise en charge pour « phéochromocytome » (OR [IC 95%] =3,79 [0,28-51,48] p = 0,32), « l'hypertension artérielle préexistante » (OR [IC 95%] =2,16 [0,27-16,99] p = 0,46) et le statut « sécrétant » (OR [IC 95%] =0,45[0,07-2,82] p = 0,39) n'ont pas été identifiés comme des facteurs associés à la survenue de complication CV.

Tableau 11 : Analyse multivariée : variables associées à la survenue d'évènements cardiovasculaires, en radiologie interventionnelle

Paramètres	Odds Ratio	IC [95%]	P
Histologie			0,32
Paragangliome	Référence	Référence	
Phéochromocytome	3,79	0,28-51,48	
Sécrétion			0,39
Non	Référence	Référence	
Oui	0,45	0,07-2,82	
Hypertension artérielle préexistante			0,46
Non	Référence	Référence	
Oui	2,16	0,27-16,99	

IC 95%, Intervalle de confiance à 95%

V. DISCUSSION

Les tumeurs neuroendocrines à catécholamines sont des tumeurs rares dont le traitement chirurgical ou par radiologie interventionnelle peut être accompagné d'évènements cardiovasculaires. Dans cette étude, les patients porteurs d'un phéochromocytome, d'une tumeur sécrétante, de localisation surrénalienne et ne prenant pas de traitement anti-hypertenseur étaient plus à risque d'évènements cardiovasculaires périopératoires.

* * *

Notre cohorte a été marquée par une forte incidence d'évènements cardiovasculaires par rapport à la littérature, où le taux de complications cardiovasculaires varie entre 22 et 36% (16,35-40). En effet, dans notre étude, un évènement cardiovasculaire a été observé au cours de 73% des interventions.

Premièrement, cette différence peut être expliquée tout d'abord par une grande hétérogénéité des définitions d'évènements cardiovasculaires dans la littérature. L'étude de Brunaud et al. (36) identifie la survenue d'une PAS supérieure à 160mmHg et d'une PAM inférieure à 60mmHg en peropératoire comme facteur prédictif de morbidité postopératoire parmi cinq définitions d'instabilités hémodynamiques testées (OR [IC95 %] = 3.092; [1.451–6.587] $p < 0,05$). L'étude d'Aksakal et al. introduit la notion de recours aux drogues cardiotropes dans la définition d'instabilité hémodynamique (38).

Deuxièmement, l'évolution des pratiques anesthésiques a pu mieux cibler les complications cardiovasculaires.

En effet, le développement du monitoring invasif continu ainsi que l'informatisation des données nous donnent un reflet des paramètres de manière continue et fiable. Ce sont des techniques à même d'identifier plus précisément la moindre variabilité hémodynamique.

La gestion hémodynamique peropératoire s'est fortement améliorée avec des objectifs tensionnels adaptés individuellement à chaque patient selon l'existence de comorbidités, le type de chirurgie et les risques potentiels de complications. Cette nouvelle approche personnalisable de l'anesthésie rend difficile et presque obsolète l'utilisation des définitions habituelles d'hypertension/hypotension dans la littérature.

Le recours à la noradrénaline faiblement dosée est d'utilisation de plus en plus courante au bloc opératoire (47) et peut également expliquer la surestimation d'évènements cardiovasculaires dans notre étude. Une enquête de pratique concernant son utilisation a été publiée récemment en mars 2022 et confirme sa généralisation avec plus 93% des praticiens

déclarant l'utiliser au bloc opératoire (48). L'usage non négligeable de l'éphédrine (47% des interventions) participe également à ce taux important d'événements cardiovasculaires bien qu'il ne reflète pas forcément l'instabilité hémodynamique en lien avec la manipulation du site tumoral. Son usage fait principalement suite à l'induction anesthésique afin de traiter la vasodilatation iatrogène de l'induction anesthésique. Le recours à la noradrénaline est un meilleur reflet et a été nécessaire dans 26,3% des interventions, proportion alors en accord avec la littérature.

L'anesthésie périmédullaire combinée à l'anesthésie a été réalisée dans notre cohorte lors de 37% des procédures ce qui peut être considéré comme un biais de confusion quant à l'utilisation plus fréquente d'amines vasopressives. Une seule étude comparant la stabilité hémodynamique lors de l'exérèse chirurgicale de phéochromocytome en fonction du type d'anesthésie (anesthésie générale seule ou combinée à l'anesthésie périmédullaire) a été publiée en 2020 par l'équipe Coréenne de Jeon et al. Elle alerte sur la possible majoration des risques d'hypotension peropératoire lors d'une anesthésie combinée notamment chez les patients sous β bloquants (30).

Nous avons, enfin, pu remarquer l'introduction de médicament telle que la dexmétédomidine et la clonidine. Ces deux α bloquants de type 2 utilisés en réanimation font leur apparition au bloc opératoire et leur utilisation pourrait être pharmacologiquement intéressante. Au même titre que l'anesthésie périmédullaire, des études ultérieures sont nécessaires afin d'évaluer le profil hémodynamique lors de leur utilisation au cours des procédures sur tumeurs neuroendocrines à catécholamines.

Troisièmement, nous pouvons également nous questionner sur le faible taux de préparation pharmacologique (16,5%) retrouvé dans cette cohorte. La société d'endocrinologie recommande qu'une préparation soit instaurée avant la prise en charge chirurgicale d'un phéochromocytome ou d'un paragangliome fonctionnel (18).

Le faible taux de préparation s'explique tout d'abord par une proportion importante de tumeurs non sécrétantes (42,2%) en partie du fait d'une proportion importante de paragangliomes (54,6%) qui, de manière générale, sont des tumeurs moins sécrétantes. Si l'on s'intéresse seulement aux phéochromocytomes sécrétants, la préparation pharmacologique était réalisée dans 36,1% des cas (13 préparations sur 36 phéochromocytomes sécrétants), en accord avec les données de la littérature (49-50-51). De plus 5 patients porteurs de phéochromocytomes et 3 patients porteurs de paragangliomes avaient dans leur traitement antihypertenseur un α bloquant, non considéré comme une préparation en raison de leur introduction antérieure au geste chirurgical. Ce qui a pu participer également à ce faible taux de préparation.

Ensuite, aucune recommandation n'est établie concernant sa réalisation lors de la prise en charge en radiologie interventionnelle, or elle représente plus de la moitié (52,6%) des gestes réalisés dans cette cohorte. L'absence de recommandation et d'étude sur les gestes de radiologie interventionnelle impliquant des PPGG peut expliquer la quasi-absence de

préparation dans notre cohorte (5,9%). Ces gestes considérés comme mini-invasifs peuvent paraître anodins pour les équipes les rendant moins sensibles à un besoin de préparation. De plus, ils interviennent le plus souvent lors d'une situation métastatique avec des masses tumorales probablement moins importantes et sécrétantes.

Enfin, elle peut également traduire la tendance actuelle de ces dernières années qui remet en question l'intérêt de la préparation pharmacologique devant l'absence d'étude prospective randomisée de bonne qualité. En effet, la préparation pharmacologique a été développée initialement pour faire face à une mortalité peropératoire importante. La diminution de celle-ci a été attribuée à la préparation pharmacologique entraînant les recommandations en faveur de sa réalisation. Cependant, les évolutions tant chirurgicales que anesthésiques des dernières années pourraient expliquer à elles seules la diminution de la morbi-mortalité peropératoire. C'est l'hypothèse testée par la méta-analyse publiée récemment par l'équipe de Schimmack et al (51). Ils s'interrogent sur les bénéfices de la préparation pharmacologique lors de la prise en charge chirurgicale d'un phéochromocytome sur des études de 1999 à 2017. Ils concluent en effet à l'absence de différence significative concernant les paramètres d'instabilité hémodynamique étudiés en fonction de la préparation pharmacologique. Ils insistent ainsi sur la nécessité d'une étude contrôlée randomisée prospective pour abandonner ou non ces pratiques « par tradition » (51).

* * *

Entre 2015 et 2020, la majorité des actes anesthésiques à l'Institut Gustave Roussy concernant les TNE à catécholamines ont été réalisés en radiologie interventionnelle, avec une prédominance des techniques osseuses (cimentoplastie, thermoablation). La radiologie interventionnelle n'a pas été identifiée lors de l'analyse univariée comme un facteur de risque contrairement à l'exérèse chirurgicale. Cependant, 66% des interventions en radiologie interventionnelle ont été marquées par des événements cardiovasculaires.

L'étude de Gravel et al. en 2017 est l'une des premières études à s'intéresser aux bénéfices des techniques osseuses en radiologie interventionnelle pour retarder les complications squelettiques en étudiant également sa sécurité sur 28 patients. Un effet bénéfique était retrouvé lors d'une atteinte osseuse modérée et ils rapportaient sept cas de complications de grade 2 (Classification de Clavien Dindo) : trois troubles neurologiques transitoires durant l'ablation thermique de métastases du rachis, trois cas d'hypertension artérielle transitoire durant une ostéosynthèse et un pneumothorax nécessitant une intubation orotrachéale (45).

A notre connaissance, une seule étude de petit effectif (21 patients, 38 procédures) publiée en 2018, sur un recueil de 2000 à 2016, par l'équipe de Deljou et al (52) aux Etats-Unis s'est intéressée à la survenue d'une instabilité hémodynamique peropératoire lors de la prise

en charge de métastases de phéochromocytome ou de paragangliome en radiologie interventionnelle. Cette étude alerte sur les possibles variations hémodynamiques peropératoires même lors de procédures minimales invasives. En effet, cinq patients ont eu recours aux soins intensifs : trois patients pour poursuite du monitoring hémodynamique en raison d'une instabilité peropératoire, un patient pour recours aux catécholamines et un dernier pour crise hypertensive. Un patient est décédé d'une embolie gazeuse à l'Argon en peropératoire. Ils retrouvaient également que les métastases fonctionnelles semblaient à plus haut risque d'instabilité peropératoire tout en insistant sur l'aspect faussement rassurant de l'absence de sécrétion d'une métastase d'un primitif sécrétant (52).

Notre étude est en accord avec celle de l'équipe de Deljou concernant le risque réel en radiologie interventionnelle d'instabilité peropératoire. Si aucune complication grave n'a été attribué à cette instabilité dans l'étude de Deljou, un cas de notre cohorte témoigne parfaitement du risque de complication grave. Il s'agissait d'une femme de 31 ans suivie pour un paragangliome métastatique récidivant qui a été admise en réanimation sous noradrénaline et dobutamine en post radiofréquence et chimioembolisation hépatique pour une décompensation cardiaque aiguë sur une cardiomyopathie de stress (Annexe 8). Cette complication n'a jamais été décrite à notre connaissance lors d'une procédure d'ablation thermique et de chimioembolisation sur une localisation secondaire de TNE à catécholamines. La connaissance de la possibilité d'une telle complication par les équipes de radiologie interventionnelle et d'anesthésie est fondamentale pour anticiper la prise en charge périopératoire.

Le Protocole National de Soins concernant la prise en charge des phéochromocytomes et paragangliomes récemment publié en octobre 2021 n'inclut pas de données concernant la radiologie interventionnelle. Or, il semble nécessaire que ces procédures soient également encadrées de manière rigoureuse. En effet, cela demande à l'équipe anesthésique de s'adapter à une organisation, un équipement, un espace et des interlocuteurs différents de ceux en chirurgie. Ces procédures qualifiées de non invasives sont de plus, parfois proposées à des patients qui sont récusés de la chirurgie en raison de leurs comorbidités. Enfin, nous avons pu constater que les actes de radiologie interventionnelle étaient plus souvent réalisés sous anesthésie locale ou sédation simple qu'en chirurgie, sans monitoring continu, ce qui peut également retarder la reconnaissance et la prise en charge de complications. Un monitoring non invasif continue type clearlight pourrait être proposé.

* * *

Cette étude présente **plusieurs limites**. En effet, il s'agit d'une étude rétrospective, avec un échantillon de petite taille malgré l'optimisation du recueil dans un centre de référence pour cette maladie rare. Des études plus anciennes répertoriés dans l'annexe 2 ont

identifié certains facteurs de risque mais avec des intervalles de confiance larges en raison également de leurs petits effectifs.

Les progrès médicaux et chirurgicaux décrits précédemment et la prise en charge en centre expert pourraient expliquer l'absence d'identification de facteurs associés aux complications CV mais également rendre non applicable les données extraites à d'autres centres non experts.

Il existe également un biais de recrutement entraînant probablement une sous-estimation des complications neurovasculaires. En effet, la localisation ORL des tumeurs est faiblement représentée en raison de la diminution, au cours des dernières années, de la prise en charge des TNE de la région ORL à l'Institut Gustave Roussy.

Concernant les analyses statistiques, le nombre de variables incluses dans l'analyse multivariée a respecté la règle empirique de 1 pour 10 évènements à 1 pour 25 évènements selon la règle de Peduzzi et al. soit 3 à 8 variables testés dans notre situation (53, 54). 6 variables ont été testés en multivariée, ce qui respecte cette règle.

Les points forts de cette étude sont le recueil récent permettant une actualisation des données concernant les phéochromocytomes dans un centre de référence avec une cohorte non négligeable pour une pathologie rare. Le recueil de données était également réalisé à l'aide d'une base de données informatisées, garant de sa fiabilité même si l'extraction des données par la reconnaissance des mots « phéochromocytome » et « paragangliome » a pu sous-estimer le nombre de procédure si l'orthographe ou le référencement étaient inexacts.

Elle nous a également permis d'inclure les paragangliomes dans une proportion non retrouvée dans la littérature, de constater sa prédominance en radiologie interventionnelle et sa tendance à être moins pourvoyeur d'évènements cardiovasculaires notamment du fait de sécrétions moins importantes. Une attention particulière était également portée aux complications non cardiovasculaires, neurologiques, métaboliques et iatrogènes souvent peu analysées.

Pour finir, cette étude observationnelle a le mérite de nous montrer la place importante et grandissante de la radiologie interventionnelle dans la prise en charge des phéochromocytomes et des paragangliomes et insiste sur le risque de survenue de complications cardiovasculaires et la nécessité d'un monitoring hémodynamique continue.

VI. CONCLUSION

La prise en charge des tumeurs neuroendocrines à catécholamines en chirurgie ou en radiologie interventionnelle est à risque d'évènements cardiovasculaires même si l'analyse multivariée n'identifie aucun facteur associé. Le développement récent de la radiologie interventionnelle nécessite de nouvelles études afin de garantir sa sécurité et permettre l'élaboration de recommandations concernant sa prise en charge anesthésique périopératoire.

VII. BIBLIOGRAPHIE

- (1) Nanka O, Grim M. Alfred Kohn, profesor histologie na Německé Univerzitě v Praze [Alfred Kohn, professor of histology at German University in Prague]. *Cas Lek Cesk*. 2008;147(4):240-4. Czech.
- (2) Cornu E, Belmihoub I, Burnichon N, Grataloup C, Zinzindohoué F, Baron S, Billaud E, Azizi M, Gimenez-Roqueplo AP, Amar L. Phéochromocytome et paragangliome [Pheochromocytoma and paraganglioma]. *Rev Med Interne*. 2019 Nov;40(11):733-741. French.
- (3) Bulbring E, Tomita T. Catecholamine action on smooth muscle. *Pharmacological reviews* 39:49-96.1987.
- (4) Billard V, Prise en charge périopératoire d'une tumeur endocrine abdominale, Conférence d'actualisation SFAR. 2018
- (5) Geroula A and al. Deutschbein T, Langton K, Masjkur J, Pamporaki C, Peitzsch M, Flidner S, Timmers HJLM, Bornstein SR, Beuschlein F, Stell A, Januszewicz A, Prejbisz A, Fassnacht M, Lenders JWM, Eisenhofer G. Pheochromocytoma and paraganglioma: clinical feature-based disease probability in relation to catecholamine biochemistry and reason for disease suspicion. *Eur J Endocrinol*. 2019 Oct;181(4):409-420
- (6) Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; Authors/Task Force Members:. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018 Oct;36(10):1953-2041.
- (7) Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, Prejbisz A, Robledo M, Taieb D, Pacak K, Crona J, Zelinka T, Mannelli M, Deutschbein T, Timmers HJLM, Castinetti F, Dralle H, Widimský J, Gimenez-Roqueplo AP, Eisenhofer G. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of pheochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2020 Aug;38(8):1443-1456.
- (8) Baudin E, Bertagna X, Bertherat J, Gimenez-Roqueplo AP, Leboulleux S, Libé R, Plouin PF et le réseau comète. Phéochromocytome, Paragangliomes Malins. *Thesaurus* 2014
- (9) Berends AMA, Buitenwerf E, de Krijger RR, et al. Incidence of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma in the Netherlands: A nationwide study and

- systematic review. *Eur J Intern Med.* 2018 ;51 :68-73.
- (10) Groeben H, Walz MK, Nottebaum BJ, Alesina PF, Greenwald A, Schumann R, Hollmann MW, Schwarte L, Behrends M, Rössel T, Groeben C, Schäfer M, Lowery A, Hirata N, Yamakage M, Miller JA, Cherry TJ, Nelson A, Solorzano CC, Gigliotti B, Wang TS, Wietasch JKG, Friederich P, Sheppard B, Graham PH, Weingarten TN, Sprung J. International multicentre review of perioperative management and outcome for catecholamine-producing tumours. *Br J Surg.* 2020 Jan;107(2):e170-e178.
- (11) Haute Autorité de Santé. Phéochromocytomes et Paragangliomes. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2021 Oct.
- (12) Taïeb D, Jha A, Treglia G, Pacak K. Molecular imaging and radionuclide therapy of pheochromocytoma and paraganglioma in the era of genomic characterization of disease subgroups. *Endocr Relat Cancer.* 2019;26(11): R627-52.
- (13) NGS in PPGL (NGSnPPGL) Study Group, Toledo RA, Burnichon N, Cascon A, Benn DE, Bayley JP, Welander J, Tops CM, Firth H, Dwight T, Ercolino T, Mannelli M, Opocher G, Clifton-Bligh R, Gimm O, Maher ER, Robledo M, Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL. Consensus Statement on next-generation-sequencing-based diagnostic testing of hereditary phaeochromocytomas and paragangliomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2017 Apr;13(4):233-247.
- (14) Jansen JC, van den Berg R, Kuiper A, van der Mey AG, Zwinderman AH, Cornelisse CJ. Estimation of growth rate in patients with head and neck paragangliomas influences the treatment proposal. *Cancer.* 2000 Jun 15;88(12):2811-6. PMID: 10870065.
- (15) Bruynzeel H, Feelders RA, Groenland TH, van den Meiracker AH, van Eijck CH, Lange JF, de Herder WW, Kazemier G. Risk Factors for Hemodynamic Instability during Surgery for Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Feb;95(2):678-85. doi: 10.1210/jc.2009-1051. Epub 2009 Dec 4. PMID: 19965926..
- (16) Weingarten TN, Cata JP, O'Hara JF, Prybilla DJ, Pike TL, Thompson GB, Grant CS, Warner DO, Bravo E, Sprung J. Comparison of two preoperative medical management strategies for laparoscopic resection of pheochromocytoma. *Urology.* 2010 Aug;76(2):508.e6-11.
- (17) Buitenwerf E, Osinga TE, Timmers HJLM, Lenders JWM, Feelders RA, Eekhoff EMW, Haak HR, Corssmit EPM, Bisschop PHLT, Valk GD, Veldman RG, Dullaart RPF, Links TP, Voogd MF, Wietasch GJKG, Kerstens MN. Efficacy of α -Blockers on Hemodynamic Control during Pheochromocytoma Resection: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Jul 1;105(7):2381–91.
- (18) Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jun;99(6):1915-42.
- (19) Gagner M, Lacroix A, Bolté E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 1992 Oct 1;327(14):1033.

- (20) Agarwal G, Sadacharan D, Aggarwal V, Chand G, Mishra A, Agarwal A, Verma AK, Mishra SK. Surgical management of organ-contained unilateral pheochromocytoma: comparative outcomes of laparoscopic and conventional open surgical procedures in a large single-institution series. *Langenbecks Arch Surg.* 2012 Oct;397(7):1109-16.
- (21) Lombardi CP, Raffaelli M, de Crea C, Bellantone R, Fusco A, Bianchi A, Pontecorvi A, de Marinis L. ACTH-dependent Cushing syndrome: The potential benefits of simultaneous bilateral posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy. *Surgery.* 2011 Feb;149(2):299-300.
- (22) Nahum Goldberg S, Dupuy DE. Image-guided radiofrequency tumor ablation: challenges and opportunities--part I. *J Vasc Interv Radiol.* 2001 Sep;12(9):1021-32.
- (23) McBride JF, Atwell TD, Charboneau WJ, Young WF Jr, Wass TC, Callstrom MR. Minimally invasive treatment of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: efficacy and safety of radiofrequency ablation and cryoablation therapy. *J Vasc Interv Radiol.* 2011 Sep;22(9):1263-70.
- (24) Denys A, Doenz F, Qanadli SD, Chevallier P. [Destruction tumorale par radiofréquence : du foie au poumon en passant par le rein], *Rev Med Suisse.* 2005 ; 27(9)1774 - 1778.
- (25) Pellerin O, Geschwind JF. Traitement intra-artériel des métastases hépatiques de cancer colorectal [Intra-arterial treatment of liver metastases from colorectal carcinoma]. *J Radiol.* 2011 Sep;92(9):835-41. French.
- (26) Desmots JM, Marty J. Anaesthetic management of patients with phaeochromocytoma. *Br J Anaesth.* 1984 Jul;56(7):781-9.
- (27) Kinney MA, Narr BJ, Warner MA. Perioperative management of pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002 Jun;16(3):359-69.
- (28) Connor, David, et Stephen Boumphrey. Perioperative care of phaeochromocytoma. *BJA Education.* 2016 May.16(5), 153-158.
- (29) Mallat J, Pironkov A, Destandau MS, Tavernier B. Systolic pressure variation (Deltadown) can guide fluid therapy during pheochromocytoma surgery. *Can J Anaesth.* 2003 Dec;50(10):998-1003.
- (30) Jeon S, Cho AR, Ri HS, Lee HJ, Hong JM, Lee D, Park EJ, Kim J, Kang C. The effect of combined Epidural-general Anesthesia on Hemodynamic Instability during Pheochromocytoma and Paraganglioma Surgery: A multicenter retrospective cohort study. *Int J Med Sci.* 2020 Jul 19;17(13):1956-1963.
- (31) Wiseman D, McDonald JD, Patel D, Kebebew E, Pacak K, Nilubol N. Epidural anesthesia and hypotension in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer.* 2020 Sep;27(9):519-527.
- (32) Alilou M, Gaamouche K, El Moussaoui R, Harandou M, El Hijri A, Kanjaa N, Azzouzi A, Benerradi H, Slaoui A. Hypoglycémie compliquant la chirurgie d'un phéochromocytome [Hypoglycaemia after surgery on phaeochromocytoma]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2003 May;22(5):481-3.

- (33)Scholten A, Vriens MR, Cromheecke GJ, Borel Rinkes IH, Valk GD. Hemodynamic instability during resection of pheochromocytoma in MEN versus non-MEN patients. *Eur J Endocrinol*. 2011 Jul;165(1):91-6.
- (34)Kernan Kiernan CM, Du L, Chen X, Broome JT, Shi C, Peters MF, Solorzano CC. Predictors of hemodynamic instability during surgery for pheochromocytoma. *Ann Surg Oncol*. 2014 Nov;21(12):3865-71.
- (35)Brunaud L, Nguyen-Thi PL, Mirallie E, Raffaelli M, Vriens M, Theveniaud PE, Boutami M, Finnerty BM, Vorselaars WM, Rinkes IB, Bellantone R, Lombardi C, Fahey T 3rd, Zarnegar R, Bresler L. Predictive factors for postoperative morbidity after laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: a multicenter retrospective analysis in 225 patients. *Surg Endosc*. 2016 Mar;30(3):1051-9.
- (36)Gaujoux S, Bonnet S, Lentschener C, Thillois JM, Duboc D, Bertherat J, Samama CM, Dousset B. Preoperative risk factors of hemodynamic instability during laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Surg Endosc*. 2016 Jul;30(7):2984-93.
- (37)Namekawa T, Utsumi T, Kawamura K, Kamiya N, Imamoto T, Takiguchi T, Hashimoto N, Tanaka T, Naya Y, Suzuki H, Ichikawa T. Clinical predictors of prolonged postresection hypotension after laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Surgery*. 2016 Mar;159(3):763-70.
- (38)Aksakal N, Agcaoglu O, Sahbaz NA, Albuz O, Saracoglu A, Yavru A, Barbaros U, Erbil Y. Predictive Factors of Operative Hemodynamic Instability for Pheochromocytoma. *Am Surg*. 2018 Jun 1;84(6):920-923. PMID: 29981625.
- (39)N. Becquart, D. Lecuelle, A. Lipsker, C. Cordonnier, R. Belkahia, F. Saint. Facteurs pronostiques d'instabilité hémodynamique peropératoire des phéochromocytomes. *Progrès en Urologie*. 2016 26(13) 717, ISSN 1166-7087.
- (40)Boussaffa, A. Saadi, M. Chakroun, H. Bibani, A. Bouzouita, A. Derouiche, R. Ben Slama, H. Ayed, M. Chebil, Facteurs prédictifs d'instabilité hémodynamique peropératoire au cours de la surrénalectomie pour phéochromocytome, Volume 6325, Issue 13, 11/2019, Pages 643-794, ISSN 1166-7087,
- (41)Atwell TD, Wass CT, Charboneau JW, Callstrom MR, Farrell MA, Sengupta S. Malignant hypertension during cryoablation of an adrenal gland tumor. *J Vasc Interv Radiol*. 2006 Mar;17(3):573-5. doi: 10.1097/01.RVI.0000197370.83569.33. PMID: 16567684.
- (42)Wang Y, Liang P, Yu X, Cheng Z, Yu J, Dong J. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of adrenal metastasis: preliminary results. *Int J Hyperthermia*. 2009;25(6):455-61.
- (43)Kohlenberg J, Welch B, Hamidi O, Callstrom M, Morris J, Sprung J, Bancos I, Young W Jr. Efficacy and Safety of Ablative Therapy in the Treatment of Patients with Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Cancers (Basel)*. 2019 Feb 7;11(2):195.
- (44)Delpla A, Tselikas L, De Baere T, Laurent S, Mezaib K, Barat M, Nguimbous O, Prudhomme C, Al-Hamar M, Moulin B, Deschamps F. Preventive Vertebroplasty for

- Long-Term Consolidation of Vertebral Metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019 Dec;42(12):1726-1737. doi: 10.1007/s00270-019-02314-6. Epub 2019 Aug 23. Erratum in: *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020 May;43(5):807. PMID: 31444627.
- (45)Gravel G, Leboulleux S, Tselikas L, Fassio F, Berraf M, Berdelou A, Ba B, Hescot S, Hadoux J, Schlumberger M, Al Ghuzlan A, Nguyen F, Faron M, de Baere T, Baudin E, Deschamps F. Prevention of serious skeletal-related events by interventional radiology techniques in patients with malignant paraganglioma and pheochromocytoma. *Endocrine*. 2018 Mar;59(3):547-554.
- (46)Garcelon N, Neuraz A, Salomon R, Faour H, Benoit V, Delapalme A, Munnich A, Burgun A, Rance B. A clinician friendly data warehouse oriented toward narrative reports: Dr. Warehouse. *J Biomed Inform*. 2018 Apr;80:52-63.
- (47)Mets B. Should Norepinephrine, Rather than Phenylephrine, Be Considered the Primary Vasopressor in Anesthetic Practice? [published correction appears in *Anesth Analg*. 2016 Aug;123(2):522]. *Anesth Analg*. 2016;122(5):1707-1714.
- (48)Lionet, Lucie, Richard Descamps, Truong Minh Nguyen, Isabelle Goyer, et Jean-Louis Gerard. Utilisation de la noradrénaline très diluée au bloc opératoire : enquête de pratique et mise au point ». *Anesthésie & Réanimation*. 2022 Mar. 2(8) : 107-16
- (49)Groeben H, Nottebaum BJ, Alesina PF, Traut A, Neumann HP, Walz MK. Perioperative α -receptor blockade in phaeochromocytoma surgery: an observational case series. *Br J Anaesth*. 2017 Feb;118(2):182-189..
- (50)Shao Y, Chen R, Shen ZJ, Teng Y, Huang P, Rui WB, Xie X, Zhou WL. Preoperative alpha blockade for normotensive pheochromocytoma: is it necessary? *J Hypertens*. 2011 Dec;29(12):2429-32.
- (51)Schimmack S, Kaiser J, Probst P, Kalkum E, Diener MK, Strobel O. Meta-analysis of α -blockade versus no blockade before adrenalectomy for phaeochromocytoma. *Br J Surg*. 2020 Jan;107(2):e102-e108.
- (52)Deljou A, Kohlenberg JD, Weingarten TN, Bancos I, Young WF Jr, Schroeder DR, Martin DP, Sprung J. Hemodynamic instability during percutaneous ablation of extra-adrenal metastases of pheochromocytoma and paragangliomas: a case series. *BMC Anesthesiol*. 2018 Nov 6;18(1):158.
- (53)Heinze G, Wallisch C, Dunkler D. Variable selection - A review and recommendations for the practicing statistician. *Biom J*. 2018 May;60(3):431-449.
- (54)Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996 Dec;49(12):1373-9.

VIII. TABLEAUX ET FIGURES

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Effets physiologiques des catécholamines : réponses multiples médiées par l'action de l'adrénaline et de la noradrénaline sur les récepteurs alpha et B adrénergique (récepteurs ADR). D'après Bülbbring et Tomita, 1987

Tableau 2 : Aliments et médicaments contre indiqués chez les patients avec PHEO/PGL de malignité avérée. Extrait du PNDS, 2021

Tableau 3 : Caractéristiques de la population sur l'ensemble des procédures

Tableau 4 : Caractéristiques relatives à la tumeur sur l'ensemble des procédures

Tableau 5 : Caractéristiques relatives aux types d'interventions

Tableau 6 : Protocoles d'anesthésies utilisés lors de procédures chirurgicales d'exérèse ou de radiologies interventionnelles concernant les TNE à catécholamines : recueil de données de 2015 à 2020.

Tableau 7 : Evènements cardiovasculaires et non cardiovasculaires per et postopératoires

Tableau 8 : Analyses univariés : variables associées à la survenue d'évènements cardiovasculaires sur l'ensemble des procédures

Tableau 9 : Analyse multivariée : variables associées à la survenue d'évènements cardiovasculaires sur l'ensemble des procédures

Tableau 10 : Analyses univariés : variables associées à la survenue d'évènements cardiovasculaires en radiologie interventionnelle

Tableau 11 : Analyse multivariée : variables associées à la survenue d'évènements cardiovasculaires, en radiologie interventionnelle

Liste des figures :

Figure 1 : Localisations possibles des phéochromocytomes (glandes surrénales) et des paragangliomes (Système nerveux sympathiques et parasympathiques). Livret accueil de l'institut Gustave Roussy.

Figure 2 : Synthèse et dégradation des catécholamines dans les neurones centraux catécholaminergiques et dans la glande médullosurrénale. D'après Cornu et al, 2019

Figure 3 : Incidence mondiale selon la littérature. Berends et al, 2018

Figure 4 : Surrénalectomie latérale transpéritonéale droite par laparoscopie (phéochromocytome surrénalien de 6,5 cm). Agarwal et al, 2012

Figure 5 : Cryoablation d'une lésion métastatique osseuse. McBride JF et al, 2011

Figure 6 : Destruction tumorale percutanée (*Source Inca*)

Figure 7 : Destruction par chimioembolisation (*Source Inca*)

Figure 8 : Exemple de plateau vasopresseurs (Institut Gustave Roussy)

Figure 9 : Variation hémodynamique lors de cryoablation d'une tumeur localisée sur la surrénale gauche. Atwell et al, 2002

Figure 10 : Diagramme de flux

Figure 11 : Répartition de la population selon l'âge

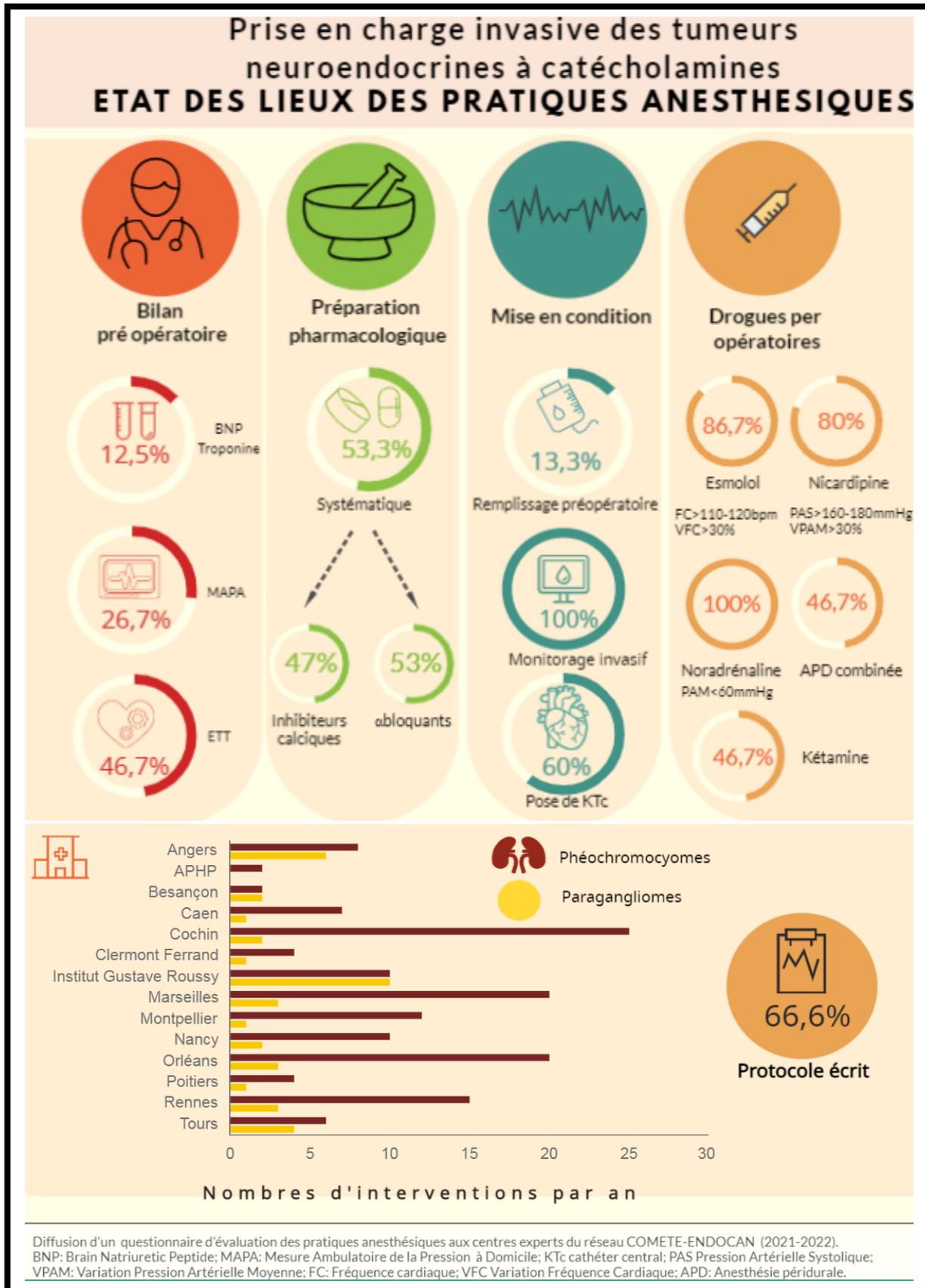
Figure 12 : Répartition tumeurs sécrétantes/non sécrétantes selon le type histologique

Figure 13 : Répartition selon la localisation de la tumeur

Figure 14 : Répartition selon le type d'intervention

IX. ANNEXES

Annexe 1 : Etat des lieux des pratiques anesthésiques



Annexe 2 : Principales études sur les facteurs associés aux complications cardiovasculaires périopératoires lors de la prise en charge de TNE à catécholamines

Publications	Date	Etude	n,	Type	Traitement	Facteurs de risques
H Bruynzeel & al J clin endoc met 2010	1995-2007	Rétrospective	73	PHE	Chirurgie d'exérèse	Taille tumeur >4cm (OR= 0.36; P< 0.01) Concentration catécholamines élevée (OR = 0.23; P < 0.05) HTA avant et après a bloquant (P<0.01) Hypotension orthostatique pré opératoire (r=0.30 ; P < 0.05)
Scholten & al Eur J endoc 2011	2000-2010	Rétrospective	61	PHE	Chirurgie d'exérèse	Pas de différence MEN et non MEN Taille tumeur >3cm p<0,01
Kiernan and al Ann Surg Oncol. 2014	2002-2013	Rétrospective	91	PHE	Chirurgie d'exérèse	Taille tumeur (RR 1.40 1.01-1.95 p =0.041) Voie d'abord : laparotomie (RR 27.8 4.78-162.6 p= 0.001) Alpha bloquant sélectif (RR 20.9 6.07-72.1 p) = 0.001
Brunaud & al Surg endoscopy 2015	2002-2013	Rétrospective	225	PHE	Chirurgie d'exérèse coelioscopie	Antécédent d'infarctus du myocarde OR [CI95 %] = 14.41; [3.119- 66.57] Sexe féminin OR [CI95 %] = 12.05; [1.807-80.31] Incidence instabilité hémodynamique OR [CI95 %] = 4.13; [1.009-16.90]
Gaujoux et al. Surg Endoscopy 2015	2008-2015	Rétrospective	149	PHE	Chirurgie d'exérèse coelioscopie	HTA pré opératoire symptomatique (OR = 7.14 (4.34-20) p 0,002) Sécrétion nor/métanéphrine >10N (OR = 15,63 (3,74-65,21))
Namekawa et al Surgery 2016	2018	Rétrospective	73	PHE	Chirurgie d'exérèse coelioscopie	Taille tumeur >6cm (OR= 24.90 (2.85-591.5) p<.01) métanéphrine urinaires>200 µg/24h (OR = 10.73 (2.45-62.31) p<.01) normétanéphrine> 600 µg/24h (OR = 4.57 (1.28-17.98) p.02)
Alskakat et al. Am surg 2018	2008-2015	Rétrospective	37	PHE	Chirurgie d'exérèse coelioscopie	Taille tumeur <6cm (OR= -0.32 (-0.58, -0.06) P < 0.02) Sécrétions >2000 µg/24h (OR= 0.48 (0.23, 0.74) P < 0.0001)
N Becquart et al Pr. en urologie 2016	2005-2015	Rétrospective	48	PHE		IMC>27 p= 0,04 Bithérapie anti hypertensive p<0,01
Boussaffa H et al Pr. En urologie 2019	2008-2018	rétrospective	38	PHE	Chirurgie exérèse	Taille 6cm (p = 0,012) Taux normétanéphrines pré opératoire (p = 0,019)

Annexe 2 : Principales études sur les facteurs de risques de complications cardiovasculaires péri opératoires lors de la prise en charge de TNE à catécholamines

Publications : auteurs, revue et année de publication ; n : effectif ; PHE : phéochromocytomes, HTA Hypertension artérielle, IMC indice de masse corporelle

Annexe 3 : Normes du laboratoire à l'institut Gustave Roussy

Catécholamines			
<input type="checkbox"/> Diurèse	ℓ		ml
<input type="checkbox"/> Créatinine	ℓ	(5.0 - 17.0)	mmol/l
<input type="checkbox"/> Normétanéphrine	ℓ		nmol/l
<input type="checkbox"/> Normétanéphrine/24h	ℓ	(150 - 2000)	nmol/24H
<input type="checkbox"/> Normétanéphrine/Creat	ℓ	(40 - 275)	nmol/mmol Creat
<input type="checkbox"/> Métanéphrine	ℓ		nmol/l
<input type="checkbox"/> Métanéphrine/24h	ℓ	(40 - 1500)	nmol/24H
<input type="checkbox"/> Métanéphrine/Creat	ℓ	(15 - 120)	nmol/mmol Creat
<input type="checkbox"/> Méthoxytyramine	ℓ		nmol/l
<input type="checkbox"/> Méthoxytyramine/24h	ℓ	(60 - 1350)	nmol/24H
<input type="checkbox"/> Méthoxytyramine/Creat	ℓ	(20 - 190)	nmol/mmol Creat

Annexe 4 : Avis du comité interne



DIRECTION MEDICALE ET DIRECTION DE LA RECHERCHE CLINIQUE
Professeur Fabrice BARLESI
Commission Scientifique des Essais Thérapeutiques
Président : Pr Axel LE CESNE

Chef de Projets Planification Opérationnelle RC:
Mme Amel TAMENDJARI MEKALICHE
☎ 01 42 11 56 56
✉ Amel.TAMENDJARI-MEKALICHE@gustaveroussy.fr

Villejuif, le 17/05/2021

N° d'enregistrement : 2021-43

Avis du comité interne

L'étude observationnelle rétrospective intitulée « **Facteurs de risque de survenue périopératoire d'évènements cardiovasculaires lors d'un traitement interventionnel de tumeur neuro-endocrine sécrétrice de catécholamines** » soumise par le **Dr RIVES Jean-Philippe** a été revue et approuvée par la Commission Scientifique de Gustave Roussy le **17/05/2021**, qui n'a relevé aucun élément contraire à l'éthique médicale.

Pr A. LE CESNE
Président C.S.E.T.

Annexe 5 : Lettre d'information aux patients

Lettre d'information destinée aux patients

Madame, Monsieur

Vous êtes/avez été suivi(e) à l'Institut Gustave Roussy pour un traitement chirurgical ou en radiologie interventionnelle d'un phéochromocytome ou d'un paragangliome. L'équipe d'anesthésie qui vous a pris(e) en charge pendant et après cette intervention mène une étude non-interventionnelle rétrospective portant sur les facteurs de risque de complications cardiovasculaires périopératoires. Dans le cadre de cette étude, un médecin membre de l'équipe sera amené à extraire des informations déjà existantes de votre dossier médical et de les reporter dans un questionnaire spécialement conçu pour cette étude. Une étude non-interventionnelle rétrospective signifie que l'étude n'exercera aucune influence sur votre prise en charge médicale.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer les facteurs de risque potentiels de complications cardiovasculaires per et postopératoires afin de cibler les patients à risque. La description des caractéristiques de chaque patient se fera sur un plan démographique, clinique, biologique sur la base du dossier médical existant, ce qui exclut la collecte de données nouvelles. La collecte des données prévue dans le cadre de cette étude se déroule entre le 1^{er} Janvier 2015 et le 31 Décembre 2020.

Par le présent courrier, nous vous informons que vous êtes éligibles à cette étude.

Cette étude est réalisée uniquement à des fins de recherche médicale. Votre participation signifie que vous ne vous opposez pas à l'utilisation des données déjà existantes vous concernant. Si vous ne vous opposez pas à l'utilisation de vos données, nous vous informons que vous n'avez aucune démarche à entreprendre. Seul le médecin investigateur complètera un formulaire avec vos données médicales.

Conformément aux recommandations de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, version consolidée au 1er juin 2019 (LIL4) et de la nouvelle réglementation européenne applicable depuis le 25 mai 2018 (Règlement Général sur la Protection des Données n°2016/679 « RGPD »), il est nécessaire que vous soyez informé(e) des points suivants :

- Le promoteur de cette étude est l'institut Gustave Roussy et le responsable de la conduite de l'étude sont les Dr Migena Demiri et Jean-Philippe Rives. Gustave Roussy sera responsable du traitement des données dans le respect de la réglementation Française et Européenne. Les données médicales recueillies par les médecins seront documentées sur une plateforme sécurisée et hébergée en France. Les intérêts légitimes poursuivis par le responsable de traitement constituent la base légale pour le traitement de vos données personnelles conformément à l'article 6.2.j du RGPD. Le traitement des données repose sur l'exécution d'une mission d'intérêt public et aux fins de recherche scientifique décrites ci-dessus en accord avec l'article 9.2.j du RGPD.
- Aucune donnée directement identifiante vous concernant ne sera recueillie dans le cadre de cette étude (votre nom, prénom ou toutes autres informations directement identifiantes). Toutes les données médicales recueillies à votre sujet dans le cadre de cette étude seront tenues strictement confidentielles et anonymisées de sorte que vous ne puissiez être identifié(e) que par le numéro d'identification unique patient. Vos données recueillies sur la plateforme seront ensuite conservées sur un serveur sécurisé. La sécurité et la confidentialité des données médicales seront maintenues conformément aux lois applicables françaises.
- Le traitement des données sera effectué informatiquement de manière globale. Cela signifie que les données seront agrégées avec les données d'autres patients et jamais de façon individuelle. Tous les

rapports, publications ou présentations résultant de l'étude ne contiendront jamais votre nom ou d'autres données personnelles qui pourraient vous identifier directement.

- Vous disposez des droits suivants concernant vos données à caractère personnel :
 - o Vous pouvez demander des informations sur le traitement des données vous concernant.
 - o Vous pouvez accéder à vos données et en recevoir une copie.
 - o Si vos données sont incorrectes ou incomplètes, vous pouvez demander leur rectification, et ce jusqu'au moment où les données auront été agrégées et analysées.
 - o Si vous décidez de vous opposer à l'utilisation de vos données dans cette étude, plus aucune donnée médicale personnelle ne sera collectée. Cependant, les données médicales personnelles sous format, anonymisées qui ont déjà été agrégées à celles des autres patients jusqu'à la date à laquelle vous vous opposez peuvent toujours être utilisées dans le cadre de cette étude comme décrit dans ce document. Elles ne pourront donc pas être effacées ; cette suppression rendrait impossible ou compromettrait la réalisation des objectifs de la recherche.
- Vous pouvez exercer ces droits en vous adressant à l'anesthésiste en charge de cette étude : les Dr Migena Demiri et Jean-Philippe Rives.
- Vous avez le droit de contester la manière dont vos données sont traitées auprès de l'autorité de surveillance de l'application des lois sur la protection des données en allant sur le site de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) : www.cnil.fr.
Pour toute question relative à la protection des données ou en cas de difficulté sur l'exercice de vos droits, vous pouvez contacter soit votre médecin qui transmettra votre demande au promoteur afin de préserver votre identité.
- Votre prise en charge thérapeutique, votre relation avec les personnels soignants ou votre relation avec l'établissement où vous êtes soigné(e), votre accès aux soins médicaux à l'avenir ne sera en aucun cas modifiés par votre refus ou votre retrait au cours d'étude.
- Vos données seront conservées dans le serveur sécurisé du promoteur pour une durée de 2 ans après la dernière publication des résultats de la recherche, puis archivées pour une durée de 20 ans.

Dans le cas où vous souhaitez vous opposer au recueil de vos données, nous vous prions de bien vouloir l'indiquer à votre médecin en retournant ce courrier ou par tout autre moyen que vous souhaiteriez. Si votre médecin ne reçoit pas d'opposition de votre part dans les 4 semaines qui suivent l'envoi de cette lettre, il débutera le recueil de données. Néanmoins, vous avez toujours la possibilité d'exprimer votre opposition tout au long de cette recherche.

Dans l'attente ou non de votre retour, nous vous prions de croire, Chère Madame, Cher Monsieur, en l'assurance de nos sentiments les meilleurs, et restons à votre disposition pour tout complément d'information.

Annexe 6 : Résultats descriptifs

Annexe 6-Tableau 1 : Phéochromocytomes et paragangliomes : caractéristiques générales et évènements principaux cardiovasculaires.

Caractéristiques,	Phéochromocytome n=46	Paragangliome n=51
<u>Démographie</u>		
Sexe féminin n,	19(41,3)	19(37,2)
Age (ans)	51,8 (±16,1)	46,61 (±14,4)
IMC (kg/m ²)	23,06(±3,5)	22,83 (±3,8)
<u>Antécédents n,</u>		
Signes cliniques	39(84,8)	13(25,5)
Complications cardiaques	17(36,9)	0
HTA	31(67,4)	13(25,5)
Pas de traitement antiHTA	21(45,6)	40(78,4)
Préparation	15(32,6)	1(2)
<u>Type de tumeur n,</u>		
Sécrétant	36(78,3)	18(35,2)
▪ Dopamine seule	0	5(9,8)
▪ Adrénaline seule	3(6,5)	1(2)
▪ Noradrénaline seule	10(21,7)	3(5,9)
▪ Sécrétions mixte	29(63)	9(17,6)
Non sécrétant	10(21,7)	33(64,7)
Taille>5cm	14(30,4)	8(15,7)
Taille<5cm	32(69,6)	43(84,3)
<u>Procédures n,</u>		
Coelioscopie	21(45,6)	2(3,9)
Laparotomie	9(19,6)	13(25,5)
Radiologie interventionnelle	16(34,8)	35(68,6)
<u>Evènements n,</u>		
PAM<60mmHg	29(63)	28(54,9)
HTA PAS > 160	31(67,4)	13(25,5)
Tachycardie > 100	18(39,1)	14(27,5)
Ephédrine	21(45,6)	25(40)
Phényléphrine	10(21,7)	7(13,7)
Dobutamine	0	1(2)
Noradrénaline	18(39,1)	9(17,6)
nad µg/kg/min	0,14[0,04-0,26]	0,12[0,07-0,40]
Urapidil	8(17,4)	1(2)
Loxen	8(17,4)	5(9,8)
Esmolol	1(2,8)	1(2)
<u>Remplissage</u> (ml/kg)	33[22-61]	21[11-36]
<u>Durée</u> (min)	195[155-275]	180[103-205]

Les résultats sont présentés sous la forme : médiane [interquartile] ou effectif n (pourcentage) ou moyenne (± écart-type). Nad : noradrénaline.

Annexe 6-Tableau 2 : Chirurgie et radiologie interventionnelle : caractéristiques générales et événements principaux cardiovasculaires.

Caractéristiques,	Chirurgie n = 46	Radiologie Interventionnelle n = 51
<u>Démographie</u>		
Sexe féminin n,	19(41,3)	19(37,2)
Age (ans)	51 (±17)	48 (±15)
IMC (kg/m ²)	23,3(±3,8)	22,6 (±3,7)
<u>Antécédents n,</u>		
Signes cliniques	41(89,1)	5(9,8)
Complications cardiaques	14(30,4)	1(2)
HTA	28(60,8)	16(31,4)
Pas de traitement antiHTA	23(50)	39(76,5)
Préparation	13(28,3)	3(5,9)
<u>Type de tumeur n,</u>		
Phéochromocytomes	30(65,2)	16(31,4)
Paragangliomes	16(34,8)	35(68,2)
Sécrétant	38(82,6)	16(31,4)
▪ Dopamine seule	1(2,2)	5(9,8)
▪ Adrénaline seule	3(6,5)	1(2)
▪ Noradrénaline seule	10(21,7)	3(5,9)
▪ Sécrétions mixte	23(51,1)	7(13,7)
Non sécrétant	8(17,4)	35(68,6)
Génétique	18(39,1)	28(54,9)
SDHB	6(13,3)	2(3,9)
Taille>5cm	20(43,5)	2(3,9)
Taille<5cm	26(56,5)	49(96)
<u>Evénements n,</u>		
PAM<60mmHg	42(26,1)	34(66,7)
PAM<60mmHg	33(71,7)	24(47,7)
HTA PAS > 160	34(73,9)	10(19,6)
Tachycardie > 100	21(45,6)	11(21,6)
Ephédrine	25(54,3)	21(41,2)
Phényléphrine	11(23,9)	6(11,8)
Dobutamine	0	1(2)
Noradrénaline	22(47,8)	5(9,8)
nad µg/kg/min	0,14[0,04-0,36]	0,12[0,07-0,22]
Urapidil	20(43,5)	3(5,9)
Loxen	18(39,1)	5(9,8)
Esmolol	8(17,4)	4(7,8)
<u>Remplissage</u> (ml/kg)	47[33-69]	15[10-21]
<u>Durée</u> (min)	248 [182,6-312,2]	154 [90-196,7]

Les résultats sont présentés sous la forme : médiane [interquartile] ou effectif n (pourcentage) ou moyenne (± écart-type). nad : noradrénaline.

Annexe 7 : Analyse en sous-groupe : radiologie interventionnelle

Annexe 7 - Tableau 1 : Caractéristiques en radiologie interventionnelle relatives à la population

Caractéristiques	Effectif total n = 51	Pas d'évènement n= 17	Evènements n = 34
<u>Démographie</u>			
Sexe féminin n,	19(37,2)	7(41,1)	12(35,3)
Age (ans)	48 (±15)	48,2 (±11)	47,7(±13,3)
IMC (kg/m ²)	22,6 (±3,7)	22,3(±3,9)	22,8(±2,8)
ASA n,			
2	49(96)	17(100)	32(94,1)
3	1(2)	0	1(2,9)
4	1(2)	0	1(2,9)
<u>Antécédents n,</u>			
Hypertension,			
Présente	16(31,3)	1(6)	15(44,1)
Absente	35(68,8)	16(94)	19(55,9)
Monothérapie antiHTA	6(11,7)	1(6)	5(14,7)
≥ 2 traitements antiHTA	3(6)	0	3(8,8)
<u>Signes cliniques n,</u>			
Hypotension	5(10)	1(6)	4(11,7)
Palpitation	1(2)	0	1(2,9)
Palpitation	0	0	0
Céphalées	2(4)	1(6)	1(2,9)
Sueurs	1(1)	0	1(2,9)
Constipation	1(1)	0	1(2,9)
Douleurs abdominales	0	0	0
Complications cardiaques	0	0	0
<u>Préparation n,</u>			
α bloquant non sélectif	3(5,9)	0	2(5,9)
α bloquant sélectif	2(3,9)	0	3(8,8)
β bloquant	3(5,9)	0	3(8,8)
Inhibiteurs calciques	0	0	0
	1(2)	0	1(2,9)

Les résultats sont présentés sous la forme : moyenne (± écart-type) ou effectif n (pourcentage)

IMC indice de masse corporelle. Score ASA: American Society of Anesthesiologist; HTA Hypertension.

Annexe 7 - Tableau 2 : Caractéristiques en radiologie interventionnelle relatives la tumeur

Caractéristiques	Effectif total n = 51	Pas d'évènement n = 17	Evènements n= 34
<u>Histologie n,</u>			
Phéochromocytomes	16(31,3)	1(1)	15(44,1)
Paragangliomes	35(68,7)	16(94)	19(55,9)
<u>Statut sécrétion n,</u>			
Sécrétant	16(31,3)	4(23,5)	12(35,3)
▪ >10N			
▪ <10N			
▪ Dopamine seule	5(9)	2(11,7)	3(8,8)
▪ Adrénaline seule	1(2)	1(6)	2(5,9)
▪ Noradrénaline seule	3(6)	1(6)	2(5,9)
▪ Mixte	7(13,7)	2(11,7)	5(14,7)
▪ Dopamine + ADR			
▪ Dopamine + NA			
▪ ADR + NA			
▪ Dopamine + ADR +NA			
Non sécrétant	35(68,6)	13(76,4)	22(64,7)
Bénin	1(2)	0	1(2,9)
Malin	50(99)	17(100)	33(97)
<u>Taille n,</u>			
>5cm	2(4)	1(6)	1(2,9)
<5cm	49(96)	1(6)	33(97)
<u>Statut génétique n,</u>			
SDHA	0	0	0
SDH B	25(49)	10(58,8)	15(44,1)
SDH C	1(2)	0(76,4)	1(2,9)
NEM 2	1(1)	0	1(2,9)
VHL	0	0	0
NF1	1(1)	0	1(2,9)
<u>Localisation n,</u>			
Surrénale	1(1)	0	1(2,9)
Vasculaire	2(4)	1(6)	1(2,9)
Thoracique	14(27,4)	5(29,4)	9(26,5)
ORL	7(13,7)	2(11,7)	5(14,7)
Pancréas	2(4)	2(11,7)	0
Hépatique	11(21,6)	5(29,4)	6(17,6)
Osseux	41(80,3)	13(76,4)	28(82,3)
Multiples	49(96)	16(94)	23(67,6)

Les résultats sont présentés sous la forme : effectif n (pourcentage).

ADR adrénaline, NA noradrénaline, 10N : sécrétion 10 fois la normale (Annexe 3), SDH Succinate Déshydrogénase, NEM Néoplasie Endocrinienne Multiple type 2, VHL Von Hippel Lindau, NF1 Neurofibromatose type 1.

Annexe 7 - Tableau 3 : Caractéristiques des procédures de radiologie interventionnelle

Caractéristiques	Effectif total n = 51	Pas d'évènement n =17	Evènements n= 34
<u>Radiologie interventionnelle n,</u>			
▪ Radiofréquence	11(21,6)	5(29,4)	6(17,6)
▪ Cryothérapie	16(31,3)	3(17,6)	13(38,2)
▪ Chimioembolisation	2(4)	1(6)	1(2,9)
▪ Cimentoplastie	20(39,2)	6(35,2)	14(41,2)
▪ Echoendoscopie	2(4)	2(11,7)	0
<u>Remplissage</u> (ml/kg)	15[10-21]	11[9,7-14]	20[13-23]
<u>Transfusion n,</u>	0	0	0
<u>Durée</u> (min)	154[90-196,7]	90[76,2-161,2]	165[141,2-210]

Les résultats sont présentés sous la forme de médiane [interquartile] ou effectif n (pourcentage).

Annexe 8: Case report

Tako-Tsubo can also occur during minimally invasive treatment of paraganglioma

A 31-years-old female patient was followed for a paraganglioma of the mesentery, MIBG+, diagnosed in 2005 on symptoms such as tachycardia, hypertension, and headache. The tumor was surgically removed then treated by somatulin. Two intrahepatic recurrences were treated by surgery in 2013 and 2016 without major cardiovascular event. In 2019, the follow-up CT scan shows a 16mm segment VI lesion, which was proposed for chemoembolization and cryotherapy.

The preoperative evaluation did not reveal any signs of catecholamine excess secretion and the urinary catecholamine dosage was negative. The anesthetic protocol was a sedation by remifentanyl Target Control Infusion targeting the effect-site, (Minto pharmacokinetic model, base Primea, Fresenius-Kabi Brezins France) with non-invasive intraoperative monitoring including humeral cuff blood pressure, continuous 3-lead EKG and digital oximetry. The patient had an initial blood pressure at operation room entry of 116/75 mmHg and a heart rate of 60 beats per minute.

Ninety minutes later, while the procedure was almost completed, hemodynamic instability appeared (Annexe 2, figure 1), starting with bradycardia, then hypertensive peaks (systolic blood pressure > 200mmHg), tachycardia (heart rate at 180 beats per minute) and rhythm disorders (ventricular extra systoles with bigeminy and bursts of unsustained ventricular tachycardia). They were treated by octreotide then esmolol continuous infusions.

After few minutes, polypnea and hypoxemia then crackling sound on the lungs and red foamy sputum were observed. Hypoxemia improved with furosemide, dobutamine, norepinephrine and non-invasive ventilation and the patient was transferred to the intensive care unit.

In Intensive Care, transthoracic echography showed myocardial sideration (only apex contracting), Left Ventricular Ejection Fraction at 30%, and chest X-ray showed a typical pulmonary edema (Annexe 2, figure 2). Dobutamine could be stopped immediately, norepinephrine few hours later and non invasive ventilation the next day.

Echographic left ventricula kinetics and chest X-rays normalized by day 3. Troponin level was initially at 8700pg/ml then decreased gradually.

The diagnosis of cardiogenic shock due to inverse TakoTsubo on probable catecholaminergic release was retained. The patient was discharged from the intensive care unit at Day 4 and from hospital at Day 7. Control cardiac RMI at 4 months was normal.

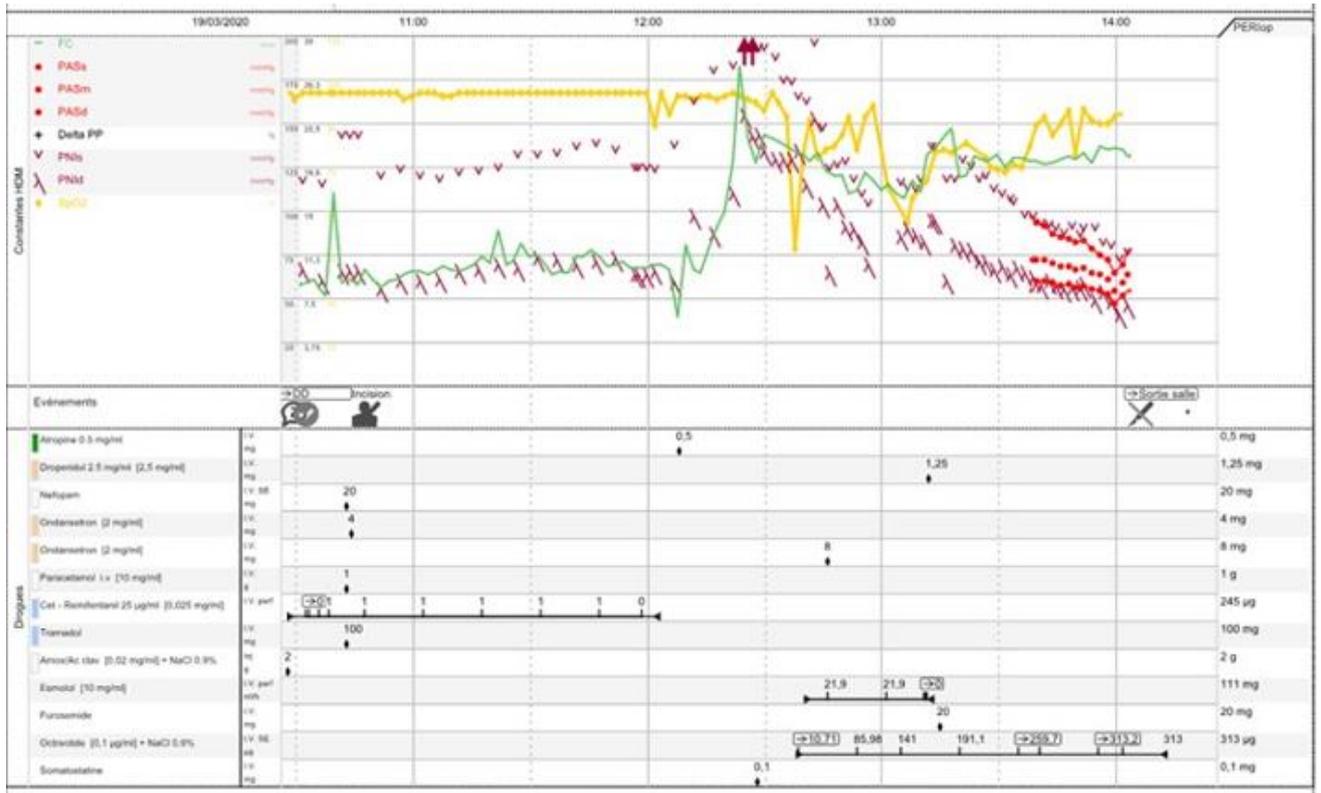


Figure 1. Scope from entry to the operating room to exit

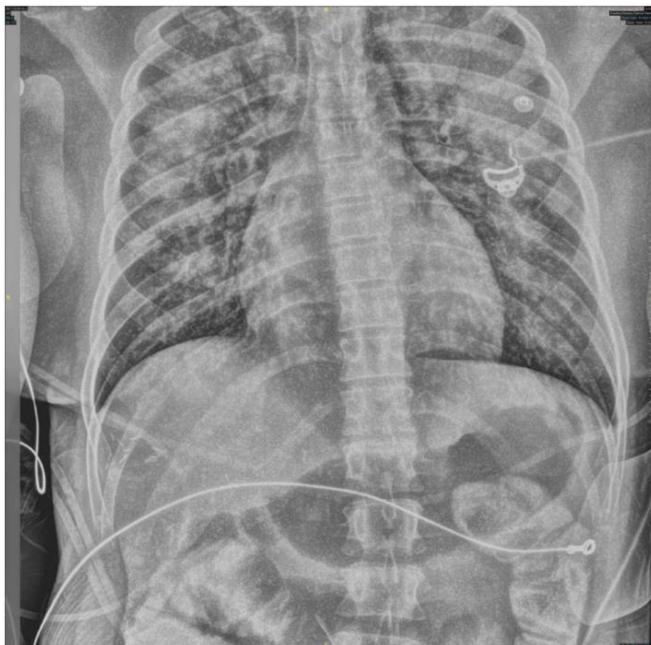


Figure 2. Chest X-ray suggestive of acute pulmonary oedem

Vu, le Directeur de Thèse

Dr Jean-Philippe Rives

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke extending to the right.

Dr Migena Demiri

A handwritten signature in black ink, featuring a complex, star-like shape with multiple intersecting lines and a horizontal stroke extending to the right.

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

SANCELME Elise

87 pages – 11 tableaux – 14 figures – 8 annexes

Résumé :

Contexte : La prise en charge des phéochromocytomes et des paragangliomes expose à des complications cardiovasculaires périopératoires liées à un déséquilibre de sécrétion. Dans les centres experts, de nouvelles techniques se sont développées, notamment pour la prise en charge des métastases en radiologie interventionnelle. Or, lors de tout geste thérapeutique, un risque de relargage de catécholamines existe. L'objectif de notre étude est d'identifier les facteurs de survenue de complications cardiovasculaires périopératoires lors d'un geste chirurgical d'exérèse ou de radiologie interventionnelle.

Méthodes : Etude observationnelle, rétrospective et monocentrique intégrant l'intégralité des interventions chirurgicales ou radiologiques réalisées sur une tumeur neuroendocrine à catécholamines entre janvier 2015 et décembre 2020. Les événements cardiovasculaires étaient recherchés de la période peropératoire jusqu'à quarante-huit heures postopératoires.

Résultats : 97 interventions ont été incluses. 53,6% concernaient un paragangliome et 47,3% un phéochromocytome. 71 procédures ont été marquées par des événements cardiovasculaires dont 44,7% lors de gestes radiologiques. Les patients pris en charge pour une exérèse chirurgicale ($p < 0,01$), porteurs d'un phéochromocytome ($p = 0,02$), d'une tumeur sécrétante ($p = 0,03$), de localisation surrénalienne ($p < 0,01$) et ne prenant pas de traitement anti-hypertenseur ($p < 0,01$) présentaient plus d'événements cardiovasculaires périopératoires selon l'analyse univariée. L'analyse multivariée ne retrouvait pas de facteur de risque significatif.

Conclusion : Les événements cardiovasculaires sont fréquents lors de la prise en charge chirurgicale et par radiologie interventionnelle.

Mots clés : tumeurs neuroendocrines, phéochromocytomes, paragangliomes, cardiovasculaire, hémodynamique, radiologie interventionnelle

Jury :

Président du Jury : Professeur Francis REMERAND

Directeurs de thèse : Docteur Migena DEMIRI et Docteur Jean-Philippe RIVES

Membres du Jury : Professeur Marc LAFFON

Docteur Willy MFAM

Docteur Olivier BAERT

Date de soutenance : 25 mai 2022