

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

# Phéochromocytomes et Paragangliomes

Centre de référence des maladies rares des surrénales

Septembre 2021

Partie 2-Argumentaire scientifique

## Table des matières

Liste des abréviations.....	3
Préambule .....	5
Méthode de travail.....	6
Argumentaire .....	7
1. Recherche documentaire et sélection des articles.....	7
2. Articles retenus pour la rédaction du PNDS .....	8
Liste des participants .....	29
Références bibliographiques .....	31

## Liste des abréviations

ACTH : hormone adrénocorticotrope  
*DLST* : gène codant pour la dihydrolipoamide S-succinyltransferase  
*DNMT3A* : gène codant pour la DNA methyltransferase 3 alpha  
*EGLN1 (PHD2)* : gène codant pour le egl-9 family hypoxia inducible factor 1  
*EPAS1* : gène codant pour l'endothelial PAS domain-containing protein 1  
<sup>18</sup>F-FDG : fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18  
<sup>18</sup>F-FDOPA : 6-fluoro-(18F)-L-3,4-dihydroxy-phenylalanine marqué au fluor 18  
FH : gène codant pour la fumarate hydratase  
<sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE, <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC, <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC: analogues de la somatostatine marqués au Gallium 68  
GAPP : grading of adrenal pheochromocytoma and paraganglioma  
GIST : tumeur stromale gastro intestinale  
*GOT2* : gène codant pour la glutamic-oxaloacetic transaminase 2  
Gy : gray (unité de mesure)  
*H3F3A* : gène codant pour le H3 histone family member 3A  
HAS : haute autorité de santé  
HOS : hypotension orthostatique  
HTA : hypertension artérielle  
IMC : indice de masse corporelle  
*INSM1* : insulinoma-associated protein 1  
IRM : imagerie par résonance magnétique  
LC-ECD : chromatographie liquide avec détection électrochimique  
LC-MS/MS : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem  
3-MT : 3-méthoxytyramine  
MAPA : mesure ambulatoire de pression artérielle  
*MAX* : gène codant pour le MYC associated factor X  
*MDH2* : gène codant pour la malate dehydrogenase 2  
*MERTK* : gène codant pour la myeloid-epithelial-reproductive tyrosine kinase  
*MET* : proto-oncogène codant pour un récepteur à activité tyrosine kinase  
<sup>123</sup>I-MIBG : méta-Iodo-Benzyl-Guanidine marquée à l'iode 123  
MN : métanéphrine (ou métadrénaline)  
MN/NMN : ensemble métanéphrine et normétanéphrine  
mSV : millisievert  
NEM : néoplasie endocrinienne multiple  
NF-1 : neurofibromatose de type 1  
NGS : séquençage de nouvelle génération  
NMN : normétanéphrine (ou normétadrénaline)  
PA : pression artérielle  
PASS : pheochromocytoma of the adrenal gland scoring  
PGL : paragangliome  
PNDS : protocole national de diagnostic et de soins  
PPGL : phéochromocytomes et paragangliomes

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

*RET* : proto-oncogène codant pour un récepteur à activité tyrosine kinase

SA : semaines d'aménorrhée

*SDHA* : gène codant pour la sous-unité A de la succinate déshydrogénase

*SDHAF2* : gène codant pour le succinate dehydrogenase complex assembly factor 2

*SDHB* : gène codant pour la sous-unité B de la succinate déshydrogénase

*SDHC* : gène codant pour la sous-unité C de la succinate déshydrogénase

*SDHD* : gène codant pour la sous-unité D de la succinate déshydrogénase

SG : semaines de grossesse

*SLC25A11* : gène codant pour le solute carrier family 25 member 11

SSA : analogues de la somatostatine

SST : récepteurs de la somatostatine

Syndrome HLRCC : léiomyomatose familiale et cancer du rein

TAP : thoraco-abdomino-pelvien

TEP/TDM : tomographie par émission de positons couplée à une tomодensitométrie

TDM : tomодensitométrie

*TMEM 127* : gène codant pour la transmembrane protein 127

TNM (classification) : tumor node metastasis classification

TCA : temps de céphaline activée

TP : taux de prothrombine

UH : unité hounsfield

VHL : von Hippel-Lindau

## Préambule

L'**objectif** de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'explicitier pour les professionnels de santé, la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins d'un patient atteint d'un phéochromocytome et/ou d'un paragangliome (PPGL). Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Le PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin-conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

Ce protocole reflète cependant la prise en charge optimale d'un patient ayant un PPGL, dont le dépistage est fait par les médecins généralistes et/ou les spécialistes confrontés à un symptôme/une complication et dont la prise en charge se fait au sein du centre de référence et/ou de centres de compétence ou en lien avec ces derniers.

Le cas particulier des PPGL métastatiques n'est pas abordé dans ce PNDS. Un référentiel du centre expert national des cancers rares de la surrenale (ENDOCAN-COMETE) est en cours d'élaboration à ce sujet. Le cas particulier des PPGL durant la grossesse a fait l'objet d'un chapitre dédié. Il en est de même pour le cas particulier des PPGL en population pédiatrique.

Le présent argumentaire scientifique référence l'ensemble des données bibliographiques identifiées et analysées pour la rédaction de ce PNDS. Il se présente sous la forme d'un tableau de synthèse bibliographique, disponible dans la suite du document.

## Méthode de travail

Ce PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

La méthode utilisée repose principalement :

- sur l'analyse et la synthèse critique de la littérature médicale disponible,
- sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels experts dans le domaine de la prise en charge des PPGL.

**Ce PNDS a été coordonné par le Professeur Laurence AMAR**, responsable du centre de référence des maladies rares des surrénales (site constitutif), unité d'hypertension artérielle, CHU Hôpital européen Georges Pompidou (HEGP), Paris.

**Un groupe de rédaction multidisciplinaire** a été constitué par le Professeur Laurence Amar afin de rédiger des différents chapitres du PNDS. Classiquement, un binôme d'experts a été constitué pour chaque chapitre, en fonction de son expertise. Chaque binôme a réalisé une bibliographie complète et minutieuse avant la rédaction. Des échanges réguliers ont eu lieu entre les membres du groupe de rédaction, par voie électronique et visioconférences, entre juin 2020 et septembre 2021.

L'ensemble du contenu du PNDS ainsi que les références bibliographiques ont été validés par le coordinateur du PNDS et par tous les membres du groupe de rédaction. Cela a permis de proposer une première version du PNDS.

**Cette première version a ensuite été soumise à un groupe de relecture**, également multidisciplinaire et formé par le groupe de rédaction. Il a été consulté par voie électronique et a donné un avis à la fois sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de relecture ont ensuite été analysés, discutés et ont conduit à une modification du document et à l'élaboration d'une seconde version.

La seconde version a été relue et validée par tous les membres du groupe de rédaction suite à une réunion mixte ayant eu lieu le 22 septembre 2021 (en présentiel et visioconférence selon les possibilités des participants). **La version définitive a été validée suite à cette réunion.**

**Le présent argumentaire** a été réalisé sous la direction du Professeur Laurence AMAR, par le Docteur Marie BASTIN et le Docteur Erika CORNU, à partir du travail bibliographique réalisé en amont par les membres du groupe de rédaction.

La liste des participants au groupe de rédaction et au groupe de relecture est disponible en annexe.

Ce PNDS valide les items de la grille d'évaluation de la qualité méthodologique d'un PNDS.

## Argumentaire

### *1. Recherche documentaire et sélection des articles*

Les experts du groupe de rédaction ont réalisé une recherche exhaustive via les bases de données Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) et le portail Orphanet (<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR>), en sélectionnant les articles publiés en anglais et en français. Les mots-clés MeSH (Medical Subject Headings), thésaurus de référence dans le domaine biomédical, ont été utilisés pour la recherche. La recherche bibliographique a été réalisée par chaque binôme expert dans son domaine. La sélection des articles et leur exclusion a été réalisée par les binômes suite à une analyse exhaustive.

Le tableau ci-dessous présente les références des articles sélectionnés et des commentaires ou notifications de leurs résultats principaux.

Les études cliniques, case reports et revues systématiques de la littérature ainsi que tous les articles permettant d'établir des recommandations de bonnes pratiques et jugés importants par le comité de rédaction ont été sélectionnés.

Le grade de la recommandation est fondé sur les facteurs suivants :

- le type et la qualité des études individuelles identifiées pour répondre à la question posée ;
- la quantité, la cohérence, l'applicabilité et l'impact clinique de l'ensemble des données scientifiques ;
- le consensus du groupe de travail.

2. Articles retenus pour la rédaction du PNDS

	Référence	Type d'étude	Résumé
1	Omura M et al. Hypertens Res, 2004.	Etude observationnelle	Étude descriptive longitudinale dont l'objectif était de déterminer la prévalence de l'HTA secondaire au sein d'une cohorte de 1020 patients hypertendus. Celle-ci était de 9,1% avec 61 cas d'hyperaldostéronisme primaire, 5 cas d'hypertension d'origine réno-vasculaire, 11 cas de syndrome de Cushing et 6 cas de phéochromocytome.
2	Amar L et al. J Clin Endocrinol Metab, 2005.	Etude observationnelle rétrospective	Étude rétrospective menée au sein d'une cohorte de 192 patients atteints de PPGL diagnostiqués entre 1975 et 2003. Comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques des patients au moment de leur prise en charge en fonction du temps. La durée d'évolution de l'hypertension et la taille de la tumeur lors de la première opération ont considérablement diminué avec le temps car sont diagnostiqués plus précocement. Les phéochromocytomes du côté droit étaient plus fréquents et plus volumineux, ils excrétaient de plus grandes quantités de métanéphrines et se présentaient plus fréquemment comme des incidentalomes par rapport à ceux du côté gauche. L'âge, les antécédents familiaux, le site et la taille de la tumeur étaient des facteurs prédictifs indépendants de récurrence. Le risque de récurrence était plus important chez les patients atteints de maladie familiale, chez les patients ayant un phéochromocytome droit ou un paragangliome par rapport aux patients ayant un phéochromocytome gauche.
3	Geroula A et al. Eur J Endocrinol, 2019.	Etude observationnelle prospective	Etude prospective dont l'objectif était de décrire les caractéristiques cliniques associées au diagnostic positif de PPGL parmi une cohorte 2065 patients avec symptômes évocateurs, incidentalome surrénalien ou un antécédent personnel ou familial ayant justifié un dépistage. Parmi eux, 245 étaient porteurs de PPGL et l'hyperhidrose, la présence de palpitations, d'une tachycardie, d'une pâleur, de tremblements ou de nausées étaient les symptômes les plus associés à la présence de PPGL. Il n'existait pas de différence de pression artérielle, cette dernière étant principalement corrélée à l'IMC, significativement plus bas chez les patients avec PPGL. Les auteurs ont proposé un score de probabilité diagnostique, indépendant de la taille de la tumeur et de la valeur des catécholamines.
4	Thosani S et Al. J Endocrinol, 2015.	Etude observationnelle rétrospective	Etude de cohorte rétrospective ayant inclus 396 patients atteints de PPGL diagnostiqués en 2005-2014 avec constipation. L'objectif était de déterminer la prévalence de la constipation dans cette population, ses facteurs de risque, son impact sur la survie ainsi que d'évaluer l'efficacité d'un traitement associant un régime riche en fibres, une bonne hydratation et des laxatifs. Vingt-trois patients (6%) avaient une constipation. La constipation était associée de façon significative à des maux de tête, des palpitations, une hypersudation, une perte de poids ainsi qu'à une production excessive de noradrénaline. Chez les patients sans métastases, la résection de la tumeur primitive a conduit à la disparition des symptômes. Le traitement étudié a été associé

			à une amélioration des symptômes. Deux patients dont la constipation n'a pas été prise en charge sont décédés d'une septicémie compliquant un mégacôlon toxique. Ainsi, La constipation est une complication rare et potentiellement mortelle chez les patients atteints de PPGL.
5	La Batide-Alanore A, et Al. J Hypertens, 2003.	Etude observationnelle	Comparaison de l'âge, de l'indice de masse corporelle et de la prévalence du diabète entre un groupe de 191 patients atteints de phéochromocytome et un autre groupe de 880 patients ayant une hypertension essentielle. Le diabète était retrouvé chez 35% des patients atteints de phéochromocytome contre 20% chez les patients ayant une HTA essentielle. L'âge, la durée d'évolution de l'HTA et le taux de métanéphrine étaient significativement et indépendamment associés au diabète chez les patients ayant un phéochromocytome. Chez les sujets jeunes (< 50 ans) ayant une hypertension artérielle et un IMC < 25 kg/m <sup>2</sup> , la présence d'un diabète est un indice clinique en faveur du diagnostic de phéochromocytome.
6	Gabi JN et al. J Endocr Soc, 2018.	Cas clinique et revue de la littérature	Rapport d'un cas de sécrétion ectopique d'ACTH par un phéochromocytome à l'origine d'un tableau clinico-biologique d'hypercortisolisme ACTH-dépendant chez une patiente de 46 ans et revue de la littérature en rapport (58 cas décrits).
7	Darouassi Y et Al. Ann Vasc Surg, 2017.	Série de cas	Analyse rétrospective d'une série de 10 cas (entre 2008 et 2013) dont l'objectif était de déterminer les caractéristiques épidémiologiques, étiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des paragangliomes carotidiens. La présentation clinique (masse cervicale lentement évolutive, parfois pulsatile) et les résultats d'imagerie étaient fortement en faveur du diagnostic de paragangliome carotidien dans 100% des cas. Le traitement était une exérèse chirurgicale pour tous les patients, associée à une embolisation préopératoire dans 1 cas ou à une radiothérapie postopératoire dans 2 autres cas. L'analyse anatomopathologique a confirmé le diagnostic. L'évolution a été favorable pour tous les patients.
8	Robertson V et Al. Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg, 2019.	Méta-analyse	Méta-analyse dont l'objectif était de déterminer le mode de présentation des tumeurs du corps carotidien (TCC) et les risques procéduraux à 30 jours liés à leur exérèse chirurgicale au sein d'une cohorte de 4418 patients (4743 tumeurs). La présentation la plus courante était une masse cervicale (75%), dont 85% étaient indolores. La dysphagie, les lésions de paires crâniennes et les maux de tête étaient présents dans 3% des cas, tandis que les accidents ischémiques transitoires ou constitués était très rares (0,26% et 0,09%). La majorité des patients (97%) a subi une exérèse chirurgicale succédant dans 21% des cas à une embolisation préopératoire. Les risques procéduraux associés à la chirurgie étaient important surtout pour les tumeurs Shamblin III avec 4% d'accident vasculaire cérébral péri-opératoire et 17% de lésion de paires crâniennes.

**Protocole National de Diagnostic et de Soins-Phéochromocytomes et Paragangliomes**

<b>9</b>	Iacobone M et Al. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2019.	Revue de de la littérature	Revue de la littérature précisant l'épidémiologie, le diagnostic, les caractéristiques cliniques et le traitement des PPGL, permettant de discuter les approches chirurgicales adaptées.
<b>10</b>	Ghadri J-R et Al. Eur Heart J, 2018.	Consensus d'experts	Consensus d'experts à propos de l'approche diagnostique et la prise en charge du syndrome de Takotsubo.
<b>11</b>	Cornu E et al. Ann Endocrinol, 2021.	Revue de la littérature	Revue de la littérature concernant la physiopathologie, l'épidémiologie, les critères diagnostiques et la prise en charge de la la cardiomyopathie de Takotsubo associée aux phéochromocytomes.
<b>12</b>	Nazari MA et Al. J Am Coll Cardiol, 2020.	Etude observationnelle rétrospective	Analyse rétrospective des tracés électrocardiographiques obtenus chez 650 patients atteints de phéochromocytomes. La tachycardie sinusale sévère et réfractaire, la fibrillation auriculaire et la tachycardie ventriculaire étaient les tachyarythmies induites par les catécholamines les plus fréquentes et potentiellement mortelles. Ces arythmies secondaires à un excès de catécholamines nécessitent une prise en charge spécifique pour le traitement et la prévention des complications.
<b>13</b>	Li Y et Al. Rev Neurol, 2019.	Série de cas	Analyse de 10 cas de patients atteints de PPGL. L'objectif était de sensibiliser les médecins à la possibilité de survenue de convulsions comme complication de cette pathologie et de discuter des mécanismes pathologiques impliqués. Cette étude soulève la nécessité d'inclure la recherche de PGGL dans les explorations étiologiques de convulsions (cause rare) puisque les crises d'épilepsie peuvent en constituer une présentation atypique.
<b>14</b>	Brouwers FM et Al. Rev Endocr Metab Disord, 2003.	Revue de la littérature	Revue de la littérature concernant les situations d'urgences potentiellement induites par l'hypersécrétion de catécholamines chez les patients ayant un phéochromocytome.
<b>15</b>	Ahn SH et Al. Yonsei Med J, 2018.	Etude observationnelle	Etude multicentrique observationnelle comparant les caractéristiques biologiques et morphologiques des incidentalomes surrenaliens diagnostiqués au sein d'une cohorte de 1005 patients coréens à celles issues d'une grande étude italienne rétrospective (1004 patients). Dans la population coréenne les incidentalomes étaient en moyenne plus petits et observés plus fréquemment chez les hommes, principalement du côté gauche. Les patients coréens étaient légèrement plus jeunes et moins nombreux à subir une intervention chirurgicale. La plupart des incidentalomes étaient non fonctionnels dans les deux études. Moins d'hypercortisolisme infraclinique et plus de cas d'aldostéronisme primaire ont été détectés chez les patients coréens. La sensibilité du cortisol libre urinaire était plus faible dans la cohorte coréenne par rapport à l'étude italienne.
<b>16</b>	Canu L et al. J Clin Endocrinol Metab, 2019.	Etude observationnelle rétrospective	Analyse rétrospective de données scannographiques de 533 phéochromocytomes prouvés histologiquement ayant mis en évidence une densité spontanée < 10UH dans seulement 0.5% des cas.

Protocole National de Diagnostic et de Soins-Phéochromocytomes et Paragangliomes

17	Huguet I et al. Eur J Endocrinol, 2017.	Revue de la littérature	Revue de la littérature abordant les principales causes de « flush » et proposant un algorithme permettant guider le processus d'évaluation clinique. Les principales causes de flush avec sueurs étaient : hypogonadismes (quelle que soit la cause), PPGL, maladies neurologiques (atteinte du système nerveux autonome central ou périphérique, maladie de parkinson...). Les principales causes de flush sans sueurs étaient : causes médicamenteuses, tumeurs neuroendocrines, PPGL, mastocytose, carcinome médullaire de la thyroïde, VIPome....
18	Lenders JWM et Al. J Clin Endocrinol Metab, 2014.	Consensus d'experts	Consensus international d'experts concernant le diagnostic et la prise en charge des PPGL.
19	Williams B et al. J Hypertens, 2018.	Recommandations	Recommandations européennes concernant la prise en charge de l'hypertension artérielle émises par la Société Européenne de Cardiologie et la Société Européenne d'HTA.
20	Amar L et Al. Eur J Endocrinol, 2016.	Méta-analyse	Revue systématique de la littérature et méta-analyse dont l'objectif était de déterminer l'incidence et les facteurs associés à la récurrence après résection complète de PPGL thoraco-abdomino-pelviens. 38 études ont été sélectionnées à partir de 3518 références, dont 36 cohortes rétrospectives (Europe, Asie, Etats-Unis). Le risque de récurrence de la maladie après résection complète de la tumeur était de 5 événements pour 100 patients suivis pendant 5 ans après la résection de la tumeur initiale. Les formes syndromiques et les paragangliomes étaient associés à un risque plus important de récurrence.
21	Favier J et al, Nat Rev Endocrinol, 2015.	Revue de la littérature	Revue de la littérature faisant état de l'art sur la génétique et la médecine personnalisée du PPGL.
22	Dahia PL. et al, Nat Rev Cancer, 2014.	Revue de la littérature	Revue de la littérature faisant état de l'art sur la génétique du PPGL.
23	Buffet A et al. J Clin Endocrinol Metab, 2019.	Etude observationnelle rétrospective	Étude de cohorte multicentrique rétrospective ayant inclus 221 patients porteurs d'une mutation constitutionnelle sur <i>SDHB</i> , <i>SDHD</i> , <i>SDHC</i> ou <i>VHL</i> . Comparaison de leur évolution clinique en fonction du délai séparant le diagnostic de PPGL et le résultat du test génétique (2 cohortes: cohorte "génétique" ≤12 mois et cohorte "historique" ≥ 7 ans). Les patients de la cohorte "génétique" ont un meilleur suivi avec plus de consultations et une proportion plus faible de perdus de vue. En cas de récurrence ou d'évolution métastatique, les patients de la cohorte "génétique" ont des lésions plus petites et une dissémination métastatique plus faible que les patients de la cohorte "historique". Ceci est à relier avec une surveillance plus rapprochée et un nombre significativement plus faible de sujets perdus de vue (8.9% dans la cohorte "génétique" vs 70.6% dans la cohorte "historique").
24	Cascon A et al. Cancers, 2019.	Etude scientifique	Exploration des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement des PPGL et notamment des événements déclenchés par l'interruption du cycle de Krebs secondaire à certaines mutations.
25	Crona J et al, Endocr Relat Cancer, 2019.	Méta-analyse	Méta-analyse ayant inclus 948 patients atteints de PPGL dont 24.6% présentaient une mutation constitutionnelle et 32.9% une mutation somatique. La mutation de <i>SDHB</i> était associée avec la malignité en analyse multivariée.

**Protocole National de Diagnostic et de Soins-Phéochromocytomes et Paragangliomes**

26	Dahia PL et al. Nature Reviews Endocrinology, 2020.	Etude scientifique	Exploration des liens pouvant exister entre les voies de régulation de l'hypoxie et celles associées au développement de PPGL.
27	Lenders JWM et al, J Hypertens, 2020.	Recommandations	Actualisation des recommandations de prise en charge des PPGL, présentation d'algorithmes décisionnels et mise en avant de l'importance du statut génétique pour la prise en charge en centre expert.
28	NGS in PPGL (NGSnPPGL) Study Group et al. Nat Rev Endocrinol, 2017.	Consensus d'experts	Consensus d'experts concernant l'utilisation de la technologie NGS dans le dépistage et le diagnostic des PPGL héréditaires.
29	Pacak et al, Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism, 2007.	Recommandations	Recommandations diagnostiques et thérapeutique issues du premier symposium international sur le phéochromocytome (2005).
30	Eisenhofer G et Peitzsh M, Clinical Chemistry, 2014.	Revue de la littérature	Description et intérêts des différents tests biologiques utilisés pour le dosage des métanéphrines.
31	Boyle JG et al. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2007.	Etude observationnelle rétrospective	Étude de cohorte rétrospective ayant inclus 159 patients adultes et comparant l'efficacité diagnostique du dosage des dérivés méthoxylés urinaires et sanguins pour le diagnostic de phéochromocytome. Le dosage des métanéphrines libres urinaires des 24h était supérieur à ceux de l'acide vanillylmandélique urinaire, des catécholamines urinaires et des catécholamines plasmatiques.
32	Lenders JWM et al. Clinical Chemistry, 2007	Etude observationnelle rétrospective	Étude rétrospective évaluant de l'impact de la position (assise vs couchée) lors du prélèvement sanguin pour le dosage des métanéphrines plasmatiques pour le diagnostic du phéochromocytome. Les auteurs ont comparé les concentrations de métanéphrines libres plasmatiques de patients ayant une HTA primaire, soit après un repos de 30 minutes en position allongée soit en position assise sans repos. Les valeurs étaient 30% plus élevées pour la métanéphrine et 27% plus élevée pour la normétanéphrine en cas de prélèvement en position assise sans repos. L'utilisation d'une limite supérieure de référence calculée à partir de prélèvements réalisés en décubitus dorsal après 30 minutes de repos est recommandée car elle permet une sensibilité de 99%, plus élevée qu'avec des dosages réalisés en position assise et sans repos. Le contrôle en position couchée d'un dosage élevé en position assise est nécessaire afin d'éliminer les faux positifs liés à la position assise.
33	Casey et al. Annals of Clinical Biochemistry, 2017	Etude observationnelle rétrospective	Étude de cohorte rétrospective ayant analysé les données biologiques de 183 patients permettant de conclure à une meilleure fiabilité du dosage des métanéphrines plasmatiques à jeun en décubitus dorsal pour le diagnostic des PPGL.
34	Peitzsh et al. European Journal of Endocrinology, 2020.	Etude diagnostique prospective	Étude multicentrique prospective menée sur 79 patients atteints de PPGL comparés à 335 contrôles sains dont l'objectif était de comparer le dosage des métanéphrines et methoxytyramine dans les urines des 24h par rapport à celui dans les urines nocturnes (première miction matinale), la référence utilisée étant le dosage plasmatique. La précision diagnostique était inchangée et demeurait plus faible avec les dosages urinaires quel que soit le type de recueil par rapport au dosage plasmatique. En utilisant des intervalles de référence

**Protocole National de Diagnostic et de Soins-Phéochromocytomes et Paragangliomes**

			optimisés et à sensibilités similaires, la spécificité était plus élevée pour les urines nocturnes que pour les urines des 24h.
35	Willemsen Jj et al. Clinical chemistry, 2007.	Etude observationnelle	Étude évaluant les conditions optimales de collecte, de stockage et d'expéditions des échantillons pour le dosage des métanéphrines urinaires des 24h à l'aide du prélèvement de 8 volontaires sains.
36	Eisenhofer G et al. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2003.	Etude observationnelle	Étude évaluant les facteurs associés aux faux positifs (FP) du dosage plasmatique des métanéphrines en comparant les prélèvements de 208 patients porteurs de phéochromocytome vs 648 patients chez lesquels ce diagnostic avait été exclu. Les antidépresseurs tricycliques et la phénoxybenzamine expliquaient 41% des FP plasmatiques et 45% des FP urinaires. L'absence de diminution ou l'élévation des dérivés méthoxylés plasmatiques après test à la clonidine confirmaient le diagnostic de phéochromocytome avec une haute spécificité (moins de faux négatif avec la normétanéphrine).
37	Bholah R et al. Frontiers in Pediatrics, 2015.	Revue de la littérature	Revue de la littérature et mise au point concernant le diagnostic et la prise en charge des PPGL en pédiatrie.
38	Eisenhofer G et al. International Journal of Clinical Chemistry, 2019.	Etude diagnostique	Analyse de l'impact des variables démographiques et anthropométriques sur le dosage des métanéphrines, précision des intervalles de référence des métanéphrines plasmatiques selon l'âge ainsi que celles des métanéphrines urinaires selon le sexe.
39	Lagerstedt SA et al. Clinical Chemistry, 2004.	Etude scientifique	Mise au point d'une méthode LC-MS / MS spécifique pour le dosage des métanéphrines plasmatiques.
40	Peitzsch M. International Journal of Clinical Chemistry, 2019.	Etude diagnostique	Proposition d'intervalles de référence pédiatriques pour le dosage des métanéphrines plasmatiques à partir des résultats LC/MS obtenus chez 533 patients.
41	Eisenhofer G. Annals of Clinical Biochemistry, 2013.	Etude diagnostique	Étude diagnostique proposant des intervalles de référence pour le dosage des métanéphrines plasmatiques en fonction de l'âge et du sexe à partir de prélèvements réalisés chez 1226 sujets dont 116 enfants avec optimisation de la sensibilité et de la spécificité.
42	Havekes B et al. Pediatric Nephrology, 2009.	Revue de la littérature	Revue de la littérature permettant une mise au point sur les formes bénignes et malignes du phéochromocytome de l'enfant (aspects biochimique, morphologique et génétique) et proposition de recommandations concernant leur prise en charge.
43	Davidson DF et al. Annals of Clinical Biochemistry, 2011.	Etude diagnostique	Étude diagnostique proposant des intervalles de référence pour le dosage des dérivés méthoxylés urinaires en pédiatrie à partir de prélèvements réalisés chez 1658 enfants ou jeunes adultes.
44	Prete A et al. Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists, 2016.	Revue de la littérature	Revue de la littérature et mise au point concernant le diagnostic et la prise en charge des PPGL pendant la grossesse et en fonction du terme.

Protocole National de Diagnostic et de Soins-Phéochromocytomes et Paragangliomes

45	Pemporaki C et al. American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation. 2018.	Etude diagnostique	Étude diagnostique proposant des intervalles de référence pour le dosage des dérivés méthoxylés plasmatiques et urinaires chez les sujets avec maladie rénale chronique de stade 3 ou 4 ou en hémodialyse.
46	Amar L et al. Clin Endocrinol, 2015	Revue de la littérature	Etude portant sur la conduite à tenir pour le diagnostic et la prise en charge PPGL en situation d'urgence aiguë ou chez les patients hospitalisés en soins intensifs. Dans ces situations, le dosage des métanéphrines urinaires et plasmatiques sont inutilisables (élévation physiologique en situation de stress aigu, administration de catécholamines, délai d'obtention du résultat trop long, impossibilité à réaliser un recueil urinaire de 24heures). Ainsi, il est recommandé d'avoir recours d'emblée à un bilan d'imagerie par tomodensitométrie avec injection de produit de contraste iodé afin de localiser la tumeur. Concernant la prise en charge chirurgicale, celle-ci doit être envisagée uniquement après stabilisation de la situation. En cas d'hypotension ou d'état de choc, l'utilisation d'amines vasoactives est à éviter et il convient d'envisager d'autres alternatives (circulation extracorporelle, ballon de contre pulsion intra-aortique...)
47	Osinga TE et al. Clinical Biochemistry, 2016.	Etude observationnelle prospective	Étude prospective ayant pour but de déterminer l'impact de différents traitements antihypertenseurs ( $\beta$ -bloquant, diurétique thiazidique et inhibiteur de l'enzyme de conversion) sur le dosage des dérivés méthoxylés plasmatiques (LC-MS/MS) à partir de prélèvements réalisés chez 39 sujets. Les résultats ne retrouvaient pas d'impact de ces trois classes d'antihypertenseurs.
48	Rao D et al. European Journal of Endocrinology, 2017.	Etude observationnelle prospective	Étude multicentrique comparative prospective dont le but était d'évaluer l'apport du dosage de la méthoxytyramine à celui des métanéphrines plasmatiques pour le diagnostic des PPGL sécrétants de la dopamine et des paragangliomes de la tête et du cou (HNPGL). Parmi les 1963 patients inclus, 213 étaient porteurs de PPGL et 38 de HNPGL. Bien que l'ajout du dosage de la méthoxytyramine plasmatique pour la détection des PPGL ait un impact modeste (amélioration de la sensibilité de 97,2% à 98,6%), il permet néanmoins d'améliorer la sensibilité pour le diagnostic des HNPGL de 22,1% à 50%.
49	Eisenhofer G et al. European Journal of Cancer, 2012.	Etude observationnelle	Étude ayant inclus 365 patients porteurs de PPGL, dont 105 ayant une forme métastatique, comparés à 846 sujets sains afin d'identifier un biomarqueur de malignité des PPGL. Dix-huit métabolites des catécholamines ont été analysés en fonction de la localisation de la tumeur, la taille et l'existence de mutation de <i>SDHB</i> . La méthoxytyramine plasmatique s'est avérée être un potentiel biomarqueur qui, avec le statut <i>SDHB</i> , la taille et l'emplacement de la tumeur, pourrait être utile pour évaluer la probabilité de malignité des PPGL.
50	Plouin PF et al, Eur J Endocrinol, 2016.	Recommandations	Recommandations européennes pour la surveillance des patients, algorithmes décisionnels, importance du statut génétique pour la surveillance. Revue systématique de la littérature et analyse de la base de données du réseau européen pour l'étude des tumeurs de la surrénale (ENS@T). Les principales recommandations sont : test génétique pour tous les patients, dosage annuel des métanéphrines urinaires ou plasmatiques, suivi au moins 10 ans de tous les patients opérés d'un PPGL. Les patients à haut risque (jeunes, porteurs d'une maladie

Protocole National de Diagnostic et de Soins-Phéochromocytomes et Paragangliomes

			génétique, d'une tumeur initiale volumineuse et/ou d'un paragangliome) doivent se voir proposer un suivi annuel à vie.
51	De Jong WHA et al. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2009	Etude observationnelle	Étude menée chez 26 sujets sains dont l'objectif était de déterminer l'impact d'un régime alimentaire riche en catécholamines sur le dosage urinaire et plasmatique des métanéphrines. Celui-ci semble interférer principalement sur le dosage plasmatique et urinaire de la 3-métoxytyramine (élévation jusqu'à 3N) et sur la forme déconjuguée de la normétanéphrine urinaire et plasmatique (jusqu'à 2N). Les formes libres des métanéphrines et normétanéphrines plasmatiques et urinaires n'étaient pas impactées.
52	Zuber S et al. European Journal of Clinical Investigation, 2014.	Etude observationnelle rétrospective	Étude de cohorte rétrospective menée chez 59 patients dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt diagnostique du dosage de la chromogranine A seul ou avec celui des métanéphrines chez les patients atteints de PPGL liés à des mutations <i>SDHB</i> ou <i>SDHD</i> . En combinaison avec le dosage des métanéphrines plasmatiques, la chromogranine A permettait d'améliorer la détection des tumeurs de 22%. Bien que non spécifique des PPGL, elle pourrait faciliter leur surveillance, en particulier lorsque la mesure des métanéphrines est limitée (disponibilité réduite, coût).
53	Neary NM et al. The New England Journal of Medicine. 2011	Cas clinique	Rapport du cas d'une patiente de 51 avec forte suspicion de PPGL (mutation <i>SDHB</i> familiale, symptômes évocateurs) ayant pu être réfutée après normalisation des dérivés méthoxylés suite à l'arrêt de la venlafaxine (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine) pendant 15 jours, illustrant les faux positifs biologiques associés aux médicaments ou toxiques.
54	Bouhanick B et al. JAMA, 2010.	Série de cas	Rapport de 3 cas de faux positif des métanéphrines urinaires associés à la prise de sulfasalazine.
55	Emms H et al. Annals of Clinical Biochemistry, 2018	Série de cas	Rapport de 2 cas de faux positifs du dosage des métanéphrines plasmatiques associés à la prise de midodrine.
56	Dunand M et al. Clinical Biochemistry, 2014.	Cas clinique	Rapport d'une interférence analytique se produisant entre la 4-hydroxy-3-méthoxyméthamphétamine (HMMA), un métabolite de la 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA, «Ecstasy») et la normétanéphrine (NMN), ces deux molécules partageant un pharmacophore commun résultant du même produit ionique après fragmentation.
57	van den Ouweland JM et al. Appl Lab Med AACC Publ, 2016.	Cas clinique	Rapport d'un cas d'interférence analytique de l' $\alpha$ -métyldopa lors d'un dosage des métanéphrines urinaires par LC-MS/MS chez une femme de 36 ans, à l'origine d'un résultat faussement élevé à 6N.
58	Lenders JWM et al. Endocrinology and Metabolism (Seoul, Korea), 2017.	Revue de la littérature	Revue de la littérature permettant une mise à jour concernant la prise en charge des PPGL.
59	Plouin PF et Gimenez-Roqueplo. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2006.	Revue de la littérature	Revue de la littérature concernant l'épidémiologie, le diagnostic, la génétique et la prise en charge des PPGL sécrétants.
60	Itani M et al. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov">http://www.ncbi.nlm.nih.gov</a> .	Revue de la littérature	Revue de la littérature concernant les caractéristiques de l'imagerie anatomique et fonctionnelle des PPGL.

Protocole National de Diagnostic et de Soins-Phéochromocytomes et Paragangliomes

61	Neumann HPH et al. The New England Journal of Medicine, 2019.	Revue de la littérature	État des connaissances sur le diagnostic et la prise en charge des PPGL.
62	Blake MA et al. Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2004.	Revue de la littérature	Description des caractéristiques des phéochromocytomes en scanner, IRM et scintigraphie illustrant leurs aspects variables et parfois trompeurs.
63	Baez JC et al. Cancer Imaging: The Official Publication of the International Cancer Imaging Society, 2012.	Revue de la littérature	Revue de la littérature permettant une description des caractéristiques radiologiques des PPGL et de leurs métastases.
64	Thelen J et Bhatt A. Insights into Imaging, 2019.	Revue de la littérature	Revue de la littérature permettant une description des caractéristiques radiologiques (échographie, scanner, IRM, médecine nucléaire) des paragangliomes de la tête et du cou.
65	Guichard JP et al. European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases, 2017.	Revue de la littérature	Revue de la littérature précisant la place de l'imagerie morphologique non invasive (échographie, angio-IRM et angio-TDM), invasive (artériographie) ainsi que celle de l'imagerie fonctionnelle dans la prise en charge des paragangliomes cervicaux.
66	Gravel G et al. European Radiology, 2016.	Etude diagnostique rétrospective	Étude diagnostique rétrospective analysant les performances d'un protocole d'IRM simplifié consistant en une angio-IRM tridimensionnelle améliorée par contraste (CE-MRA) en association avec une séquence pondérée en T1 post-contraste (T1WIV) dans la détection des paragangliomes de la tête et du cou menée chez 157 sujets porteurs de mutation <i>SDHx</i> . L'IRM simplifiée courte durée (5 à 10 minutes) n'a montré aucune différence de performance par rapport à l'IRM complète standard.
67	Taïeb D et al. Endocrine Reviews, 2014.	Revue de la littérature	Revue de la littérature concernant le diagnostic et la prise en charge du paragangliome de la tête et du cou. Elle a pour objectif principal de guider les médecins prenant en charge des patients ayant de telles tumeurs, sur le plan diagnostique et thérapeutique. Elle met également l'accent sur les connaissances actuelles et émergentes en matière de génétique, d'imagerie et d'options thérapeutiques, ainsi que sur la qualité de vie des patients ayant un paragangliome de la tête et du cou.
68	Van Houdt W J et al. Eur J Surg Oncol, 2017	Etude observationnelle rétrospective	Etude rétrospective dont l'objectif était d'évaluer le risque de récurrence locale suite à une biopsie au trocart chez 498 patients ayant un sarcome rétropéritonéal opéré. Le risque est très faible mais n'est pas nul. La méthode la plus sûre est une biopsie sous scanner par voie trans-rétropéritonéale selon une technique coaxiale

69	Gimenez-Roqueplo A-P et al. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2013.	Etude diagnostique prospective	Étude diagnostique prospective multicentrique menée chez 238 patients porteurs d'une mutation de <i>SDHB</i> , <i>C</i> ou <i>D</i> , comparant l'angio-IRM (Gadolinium), le scanner injecté et les scintigraphies à l'Iode 123 ou ciblant les récepteurs de la somatostatine dans la détection des paragangliomes ORL, cervicaux et thoraco-abdomino-pelvien (Gold standard : consensus d'un comité d'experts). Au total, 202 tumeurs ont été diagnostiquées chez 96 patients. La sensibilité des imageries anatomiques était meilleure (85.7%) que celle des deux scintigraphies sauf pour les paragangliomes thoraciques pour lesquels le marqueur ciblant des récepteurs de la somatostatine permettait une sensibilité maximale de 61.5%. La meilleure performance diagnostique était obtenue en combinant l'imagerie anatomique à cette dernière scintigraphie (sensibilité de 91.7% majorée 98.6% par l'évaluation centralisée des données). Ainsi cette étude soutient que le dépistage des populations avec mutation <i>SDHx</i> devrait comporter une TDM thoraco-abdomino-pelvienne, une angio-IRM cervicale et une scintigraphie des récepteurs de la somatostatine.
70	Scali EP et al. Abdominal Imaging, 2015.	Revue de la littérature	Mise au point concernant l'anatomie rétropéritonéale normale, les différentes caractéristiques radiologiques des masses rétropéritonéales primaires et leur(s) diagnostic(s) différentiel(s) néoplasique ou non, en fonction des composantes solides ou kystiques.
71	Amar L et al. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2007.	Etude observationnelle rétrospective	Étude de cohorte rétrospective ayant inclus 54 patients porteurs PPGL métastatiques dont la survie après apparition de la première métastase a été analysée en fonction des caractéristiques cliniques initiales et de la présence ou non d'une mutation du gène <i>SDHB</i> . Au total, 23 mutations <i>SDHB</i> ont été identifiées, une mutation <i>VHL</i> et 2 patients avec une neurofibromatose de type 1. La probabilité de survie à 5 ans après le diagnostic de première métastase était de 0.55% (IC95 0.39-0.69). Les patients mutés <i>SDHB</i> avaient tendance à être plus jeunes, à présenter plus fréquemment des tumeurs extra-surréaliennes, avec un raccourcissement du temps de doublement des métanéphrines. Une association significative a été retrouvée entre cette mutation et le taux de mortalité avec un risque relatif de 2.7% (IC95 1,2-6,4, p=0.021). Ainsi, la présence d'une mutation <i>SDHB</i> a une valeur pronostique, y compris pour les patients se présentant avec une forme apparemment sporadique et/ou bénigne lors du diagnostic.
72	Hescot S et al. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2019.	Etude observationnelle rétrospective	Etude multicentrique rétrospective européenne analysant la survie de 169 patients porteurs de PPGL métastatique, cervical ou thoraco-abdomino-pelvien, sur scanner ou IRM entre 1998 et 2010. Le suivi médian était de 68 mois (médiane de 6,7 ans). Il s'agissait de PPGL primaires dans 53% des cas et une mutation <i>SDHB</i> était retrouvée dans 42% des cas. Une meilleure survie était associée aux paragangliomes de la tête et du cou, à l'âge <40 ans, au taux de métanéphrines inférieure à 5 fois la normale ainsi qu'à un index de prolifération bas. L'étude ne confirme pas la mutation <i>SDHB</i> comme étant un facteur pronostic majeur.
73	Taïeb D et al. Endocrine-Related Cancer, 2019.	Revue de la littérature	Revue de la littérature concernant les progrès de la médecine nucléaire dans la prise en charge diagnostique mais aussi thérapeutique des PPGL (radiothérapie interne vectorisée).

74	Taïeb D et al. Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine, 2009.	Etude observationnelle	Analyse comparant la fixation du <sup>18</sup> F-FDG visuelle et quantitative de tumeurs dérivées de tissu chromaffine non-métastatiques (n=18) ou métastatiques (n=10). Une hyperfixation du <sup>18</sup> F-FDG était retrouvée dans 26 cas sur 28 avec une SUVmax comprise entre 1,9 et 42 pour les tumeurs non métastatiques (moyenne 8,2±9,7) et entre 2,3 et 29,3 pour les tumeurs métastatiques (9,7±8.4), sans différence significative entre les groupes. La SUVmax était significativement plus élevée en cas de mutation de <i>SDHB/D</i> ou de <i>VHL</i> par rapport à celle de <i>RET</i> ou de <i>NF1</i> (maximale pour les mutations de <i>SDHB/D</i> ). Le <sup>18</sup> F-FDG était un meilleur marqueur que la MIBG pour les tumeurs métastatiques mais sous-estimait l'extension de la lésion par rapport à la <sup>6-(18)</sup> F-fluorodopa dans 5 cas de phéochromocytomes métastatiques.
75	Timmers HJLM et al. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2007.	Etude diagnostique	Étude diagnostique évaluant les performances de l'imagerie fonctionnelle (scintigraphies aux <sup>18</sup> F-FDA, <sup>18</sup> F-FDG, <sup>123I</sup> et <sup>131I</sup> -MIBG, <sup>111</sup> In-Pentetreotide et TC <sup>99m</sup> ) dans la détection des métastases de PPGL mutés <i>SDHB</i> , comparaison au scanner et à l'IRM (références). Avec une sensibilité approchant les 100%, la TEP au <sup>18</sup> F-FDG est l'imagerie fonctionnelle de choix pour le diagnostic et le suivi des PPGL métastatiques associés à une mutation <i>SDHB</i> .
76	Zelinka T et al. Endocr Relat Cancer, 2008.	Etude observationnelle rétrospective	Etude rétrospective ayant inclus 71 patients porteurs de PPGL, dont 30 liés à une mutation <i>SDHB</i> . L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité de la scintigraphie osseuse au <sup>99m</sup> Tc-méthylène-diphosphonate, des scintigraphies au <sup>123I/131I</sup> -MIBG, du TEP-scanner au <sup>18</sup> F-FDA ou au <sup>18</sup> F-FDG ainsi que du scanner et de l'IRM dans la détection des métastases osseuses. Il a été retrouvé des métastases osseuses dans 69% des cas, hépatiques dans 39% des cas et pulmonaires dans 32% des cas. Dans l'ensemble de la cohorte, l'examen ayant la meilleure sensibilité pour la détection des métastases osseuses était la TEP au <sup>18</sup> F-FDA (90%), alors qu'il s'agissait du scanner et de l'IRM dans le sous-groupe des patients mutés sur <i>SDHB</i> (96%). La scintigraphie osseuse arrivait deuxième dans les deux groupes (82 et 95% respectivement). La TEP au <sup>18</sup> F-FDG avait une sensibilité de 76%, majorée à 92% en cas de mutation <i>SDHB</i> .
77	Timmers HJLM et al. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2009.	Etude observationnelle prospective	Étude prospective observationnelle menée sur 48 patients porteurs de PPGL (20 cas non-métastatiques et 28 métastatiques) évaluant la performance de l'imagerie fonctionnelle (scintigraphies aux <sup>18</sup> F-FDA, <sup>18</sup> F-DOPA, <sup>18</sup> F-FDG, <sup>123I</sup> -MIBG) par rapport au scanner ou l'IRM et l'influence du génotype. La TEP au <sup>18</sup> F-FDA semble être l'imagerie préférentielle pour la localisation des phéochromocytomes primaires et l'exclusion des métastases. En cas de métastases connues, le <sup>18</sup> F-FDA est recommandé en l'absence de précision génotypique, associé au <sup>18</sup> F-FDG en cas de mutation <i>SDHB</i> et associé au <sup>18</sup> F-DOPA en l'absence de mutation <i>SDHB</i> .
78	Archier A et al. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2016.	Etude diagnostique	Evaluation de la performance des PET-scanner au <sup>68</sup> Ga-DOTATATE et au <sup>18</sup> F-FDOPA en comparaison à l'imagerie conventionnelle par scanner injecté et angio-IRM chez 30 patients atteints de PPGL. Les sensibilités retrouvées étaient de 93 %, 89 % et 76% pour le <sup>68</sup> Ga-DOTATATE, le <sup>18</sup> F-FDOPA PET/CT et l'imagerie conventionnelle respectivement (p = 0,042). Le <sup>68</sup> Ga-DOTATATE est le marqueur le plus sensible dans la détection des paragangliomes de la tête et du cou, surtout en cas de mutation <i>SDHD</i> , mais inférieur au <sup>18</sup> F-FDOPA dans la détection des phéochromocytomes.

**Protocole National de Diagnostic et de Soins-Phéochromocytomes et Paragangliomes**

79	Janssen I et al. Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research, 2015.	Etude diagnostique	Évaluation des performances du PET-scanner au <sup>68</sup> Ga-DOTATATE en comparaison aux autres marqueurs ( <sup>18</sup> F-FDA, <sup>18</sup> F-FDOPA, <sup>18</sup> F-FDG) ainsi qu'au scanner et à l'IRM dans la détection des métastases de phéochromocytomes et paragangliomes mutés <i>SDHB</i> chez 17 patients. Le taux de détection du PET-scanner <sup>68</sup> Ga-DOTATATE était de 98,6% (IC95 96,5-99,5) et était significativement plus élevé par rapport aux autres imageries fonctionnelles ou aux imageries anatomiques.
80	Janssen I et al. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2016.	Etude diagnostique	Évaluation des performances du PET-scanner au <sup>68</sup> Ga-DOTATATE en comparaison aux marqueurs <sup>18</sup> F-FDA, <sup>18</sup> F-FDOPA et <sup>18</sup> F-FDG ainsi qu'au scanner et à l'IRM dans la détection des métastases de PPGL sporadiques chez 22 patients. Le taux de détection du PET-scanner <sup>68</sup> Ga-DOTATATE était de 97,6% (IC95 95,8-98,7) et était significativement plus important par rapport aux autres marqueurs et aux imageries anatomiques.
81	Han S et al. Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine, 2019.	Méta-analyse	Méta-analyse ayant inclus 13 études dont l'objectif était d'étudier les performances de la TEP au <sup>68</sup> Ga-DOTATATE ciblant les récepteurs de la somatostatine dans la détection des PPGL. Ce travail conclue à sa supériorité par rapport aux autres imageries fonctionnelles.
82	Kroiss A et al. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2013.	Etude observationnelle rétrospective	Étude rétrospective de 20 cas ayant pour objectif de comparer les marqueurs d'imagerie fonctionnelle <sup>68</sup> Ga-DOTATOC et <sup>18</sup> F-DOPA dans le diagnostic et la classification des paragangliomes extra-surréaliens. Le <sup>68</sup> Ga-DOTA-TOC était significativement supérieur avec un taux de détection de 100% vs 56% pour le <sup>18</sup> F-DOPA dans les formes métastatiques ou multifocales. Dans les autres cas, le taux de détection était de 100% avec les deux examens.
83	Gild ML et al. Clinical Endocrinology, 2018.	Etude observationnelle rétrospective	Etude rétrospective menée entre 2012 et 2017 évaluant la performance de l'imagerie fonctionnelle des récepteurs de la somatostatine ( <sup>68</sup> Ga-DOTA) dans l'évaluation initiale préopératoire des PPGL. L'analyse portait sur 46 phéochromocytomes et 27 paragangliomes suspectés, avec une sensibilité de la PET-DOTATATE retrouvée de 88% et de 100% respectivement.
84	Kan Y et al. Acta Radiologica (Stockholm, Sweden: 1987), 2018.	Méta-analyse	Meta-analyse ayant inclus 17 études (629 patients) et comparant la performance de la PET au <sup>18</sup> F-FDG et au <sup>68</sup> Ga-DOTA dans le diagnostic des PPGL métastatiques. Les résultats étaient en faveur d'une supériorité du <sup>68</sup> Ga-DOTA avec une sensibilité de 95% (IC95 92-97%) et une spécificité de 87% (IC95 63-96).
85	Därr R et al. Endocrine-Related Cancer, 2016.	Série de cas	Rapport de 7 cas cliniques de syndrome de Paragangliome, Somatostatinoïde et Polyglobulie liés à la mutation de HIF2a renforcé par une revue de la littérature. Cet article rapporte notamment la supériorité du <sup>68</sup> Ga-DOTATATE par rapport au <sup>18</sup> F-DOPA comme marqueur d'imagerie fonctionnelle dans le suivi des paragangliomes associés à cette mutation.
86	Janssen I et al. Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine, 2016.	Etude observationnelle prospective	Étude prospective menée chez 20 patients ayant pour objectif d'évaluer la PET/TDM au <sup>68</sup> Ga-DOTATATE dans la localisation des paragangliomes de la tête et du cou en comparaison avec d'autres marqueurs d'imagerie fonctionnelle ( <sup>18</sup> F-FDOPA notamment) et l'imagerie anatomique (IRM et TDM). Le <sup>68</sup> Ga-DOTATATE détectait un nombre significativement plus élevé de lésions que les autres imageries fonctionnelles et anatomique renforçant son intérêt pour le suivi des paragangliomes de la tête et du cou.

**Protocole National de Diagnostic et de Soins-Phéochromocytomes et Paragangliomes**

<b>87</b>	Taïeb D et al. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2019.	Recommandations	Recommandations 2019 de l'EANM (European Association of Nuclear Medicine) et de la SNMMI (Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging) concernant l'imagerie nucléaire du PPGL.
<b>88</b>	Jansen JC et al. Cancer, 2000.	Etude observationnelle rétrospective	Analyse rétrospective des caractéristiques (volume tumoral, vitesse de croissance et temps de doublement de la lésion) de 48 paragangliomes de la tête et du cou suivis en moyennes pendant 4,2 ans. Une croissance de plus de 20% des lésions était observée dans 60% des cas avec une vitesse de croissance médiane retrouvé à 1 mm/an et un temps de doublement médian à 4,2 années, ces paramètres étant d'autant plus importants que la lésion était initialement volumineuse.
<b>89</b>	Prejbisz A et al. J Hypertens, 2011.	Revue de la littérature	Revue de la littérature reprenant les causes, la présentation clinique et le traitement des manifestations cardiovasculaires associés aux phéochromocytomes.
<b>90</b>	Cornu E et al. Rev Med Interne, 2019.	Revue de la littérature	Mise au point sur l'épidémiologie, les signes cliniques, la prise en charge diagnostique et thérapeutique des PPGL.
<b>91</b>	Groeben H et al. BJS (British Journal of Surgery), 2020.	Etude observationnelle rétrospective	Cohorte rétrospective multicentrique internationale (21 centres) de 1860 patients opérés de PPGL sécrétants entre 2000 et 2017. Parmi tous les patients, 343 n'avaient pas reçu d'antagoniste des récepteurs $\alpha$ -adrénergiques et presque 80% des opérations correspondaient à des chirurgies mini-invasives avec un taux de complications cardio-vasculaire de 5% (5,9% dans le groupe ayant reçu un antagoniste des récepteurs $\alpha$ -adrénergiques et 0,9% dans le groupe n'ayant pas reçu de traitement)
<b>92</b>	Lafont M et al, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015.	Etude observationnelle rétrospective	Étude de cohorte rétrospective monocentrique ayant inclus 50 patients et comparant l'instabilité hémodynamique per-opératoire et l'évolution post-opératoire de sujets avec phéochromocytome ou incidentalomes surrenaliens bénins d'autre nature. L'instabilité hémodynamique était plus importante chez les patients avec un phéochromocytome par rapport aux patients opérés d'un incidentalome surrenalien. Chez les patients opérés d'un phéochromocytome, l'instabilité hémodynamique était comparable que le patient soit hypertendu ou normotendu. Cette étude illustre l'importance d'identifier la nature de la lésion avant d'opérer et d'appliquer les mêmes précautions pour les cas de phéochromocytomes, quel que soit le statut tensionnel.
<b>93</b>	Tian J et al. Biomed Res Int, 2019.	Etude observationnelle rétrospective	Analyse rétrospective d'une cohorte monocentrique de 102 patients traités par monothérapie $\alpha$ -bloquante par phénoxybenzamine en période préopératoire d'une exérèse de phéochromocytome. L'objectif était de déterminer la durée optimale de cette préparation. Les patients étaient divisés en 3 groupes en fonction de la durée de traitement $\alpha$ -bloquant (moins de 14 jours, entre 14 et 30 jours, plus de 30 jours). Aucune différence n'a été constatée entre les 3 groupes concernant l'hémodynamique peropératoire et la survenue de complications post-opératoires. Ainsi, une durée de 14 jours de traitement préopératoire par phénoxybenzamine serait suffisante.
<b>94</b>	Berends AMA et al. Clin Endocrinol Metab, 2020.	Revue de la littérature	Revue de la littérature concernant la préparation médicamenteuse précédant l'exérèse des PPGL.

**Protocole National de Diagnostic et de Soins-Phéochromocytomes et Paragangliomes**

95	Schimmack S et al. BJS (British Journal of Surgery), 2020.	Méta-analyse	Méta-analyse portant sur 4 études comparatives rétrospectives ayant inclus 603 patients au total et dont l'objectif était d'évaluer le bénéfice du traitement $\alpha$ -bloquant par rapport à l'absence de traitement avant surrénalectomie pour phéochromocytome. Ce travail conclut à un manque de preuve concernant les bénéfices de cette préparation en remettant néanmoins en question la qualité des études incluses dans l'analyse.
96	Buitenwerf E et al. J Clin Endocrinol Metab, 2019.	Etude expérimentale contrôlée randomisée	Étude randomisée contrôlée multicentrique menée sans aveugle sur 134 patients et comparant l'efficacité hémodynamique peropératoire de deux traitements $\alpha$ -bloquants (phénoxybenzamine et doxazosine) administrés 2 à 3 semaines avant l'exérèse de PPGL non métastatiques. Il n'existait pas de différence en termes de labilité tensionnelle peropératoire entre les deux groupes.
97	Buisset C et al. Surg Endosc, 2020.	Etude observationnelle rétrospective	Étude de cohorte monocentrique rétrospective ayant inclus 134 patients et dont l'objectif était d'identifier les facteurs prédictifs de mortalité globale et cardiovasculaire dans les suites de surrénalectomie unilatérale par voie laparoscopique pour phéochromocytome. Trente-trois pourcent des patients n'ont pas eu de préparation médicamenteuse préopératoire. Il n'y a eu aucun cas de mortalité post-opératoire. La morbidité globale était de 13,4% et la morbidité cardiovasculaire de 4,5%. Les principaux facteurs associés à la morbidité globale étaient la prise de diurétiques en préopératoire, l'antécédent d'AVC et la nécessité d'instaurer des amines vasopressives en post-opératoire. Le principal facteur associé à la morbidité cardiovasculaire était nécessité d'instaurer des amines vasopressives en post-opératoire. Les facteurs prédictifs de la nécessité d'utiliser les amines vasopressives en post-opératoire étaient la taille de la tumeur, la prise de $\beta$ -bloquants et/ou de diurétiques en préopératoire.
98	Nazari MA et al. J Am Coll Cardiol, 2020.	Etude observationnelle	Discussion concernant la physiopathologie de l'arythmie cardiaque liée aux phéochromocytomes sécrétant à partir de l'analyse du tracé électrocardiographique de 650 patients. La tachycardie sinusale sévère, la fibrillation auriculaire et la tachycardie ventriculaire se sont avérées êtres les arythmies les plus courantes ou potentiellement mortelles.
99	Santos JRU et al. Horm Metab Res, 2019.	Revue de la littérature	Revue de la littérature analysant les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue des cardiomyopathies induites par les catécholamines secrétées par les phéochromocytomes et paragangliomes. Les 3 principales sont la cardiomyopathie dilatée, la cardiomyopathie de Takotsubo et la cardiomyopathie hypertrophique. Description également de la présentation clinique et présentation d'un algorithme de prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients ayant une cardiomyopathie induite par les catécholamines.
100	Naruse M et al. Endocrine Journal, 2018.	Etude observationnelle prospective	Étude japonaise prospective multicentrique ayant inclus 16 patients atteints de PPGL et analysant l'efficacité, la sécurité et les paramètres de pharmacocinétique d'un inhibiteur de la synthèse des catécholamines, la metyrosine, en situation préopératoire ou en traitement de fond. Le critère de jugement principal était la proportion de patients atteignant une réduction d'au moins 50% des taux de métanéphrines et normétanéphrines urinaires. Trente-et-un pourcent des patients ont atteint le critère de jugement principal, avec une bonne tolérance.

101	Wachtel H et al. Ann Surg Oncol, 2015.	Etude observationnelle rétrospective	Eude de cohorte rétrospective analysant les paramètres hémodynamiques peropératoires de 174 patients opérés de PPGL en fonction de la préparation pharmacologique reçue (phénoxybenzamine seule ou avec metyrosine). Le taux de complication globale péri-opératoire était comparable dans les 2 groupes (23,4% dans le groupe avec metyrosine et 34,4% dans le groupe phénoxybenzamine seule, p =0,198). Cependant, la variabilité hémodynamique peropératoire était significativement plus importante dans le groupe phénoxybenzamine seule. De plus, les patients du groupe phénoxybenzamine seule avaient 15,8% plus de risque de complications cardiovasculaires, y compris après contrôle des facteurs confondants. Ces données suggèrent que l'ajout de metyrosine en préopératoire peut permettre d'améliorer les résultats opératoires.
102	Butz JJ et al. Int J Surg, 2017	Etude observationnelle rétrospective	Analyse rétrospective des paramètres hémodynamiques péri-opératoires d'une cohorte de 63 patients opérés pour PPGL abdominaux en fonction de la préparation pharmacologique reçue (metyrosine, phénoxybenzamine ou l'association des deux). La bithérapie était associée à des variations hémodynamiques peropératoires plus importantes par rapport au groupe phénoxybenzamine seule. Il n'existait pas de différence significative concernant les complications post-opératoires entre les groupes.
103	Pathak A et al, 2014.	Consensus d'experts	Consensus d'experts de la Société Française d'Hypertension Artérielle (SFHTA), de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG) et de l'European Federation of Autonomic Societies (EFAS) concernant la prise en charge de l'hypotension orthostatique.
104	Raj SR, Coffin ST. Prog Cardiovasc Dis, 2013.	Revue de la littérature	Revue de la littérature concernant les mesures préventives et thérapeutiques adaptées à la prise en charge des syncopes vasovagales et des hypotensions orthostatiques.
105	Zelinka T et al. Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab, 2012.	Etude observationnelle rétrospective	Analyse rétrospective monocentrique de l'incidence des complications cardiovasculaires survenues avant le diagnostic de phéochromocytome, menée dans une cohorte de 145 patients. Celles-ci concernaient 28 patients (19,3%) avec notamment des arythmies cardiaques dans 17 cas, une cardiomyopathie de Takotsubo dans 2 cas et 9 syndromes coronariens aigus (dont seulement 2 patients avec athérosclérose).
106	Bruynzeel H et al. J Clin Endocrinol Metab, 2010.	Etude observationnelle rétrospective	Étude descriptive rétrospective monocentrique ayant inclus 73 patients et analysant des facteurs de risque d'instabilité hémodynamique peropératoire au cours des exérèses chirurgicales de phéochromocytomes. L'instabilité hémodynamique peropératoire était significativement corrélée avec le taux plasmatique de noradrénaline, le volume tumoral et l'existence d'une hypotension orthostatique importante sous traitement par $\alpha$ -bloquant. A l'inverse, le type de chirurgie, le blocage préalable des récepteurs $\alpha$ -adrénergiques et l'existence s'un syndrome familial héréditaire n'étaient pas corrélés.
107	James MF. Br J Anaesth, 1989.	Etude observationnelle	Description de l'efficacité peropératoire du sulfate de magnésium utilisé comme principal agent $\alpha$ -bloquant dans une série de 17 cas d'exérèse chirurgicale de phéochromocytomes. Celui-ci permettait une bonne stabilité hémodynamique dans 15 cas ainsi qu'une diminution de la concentration plasmatique de catécholamines dans les 5 cas analysés pour ce paramètre. Cette molécule s'est avérée être inefficace dans un cas avec déficit en magnésium préexistant.

**Protocole National de Diagnostic et de Soins-Phéochromocytomes et Paragangliomes**

108	James MF et al. Anesth Analg, 2004 .	Série de cas	Rapport de 3 cas pour lesquels l'utilisation du sulfate de magnésium s'est révélée particulièrement efficace dans la gestion de la crise adrénurgique compliquant un phéochromocytome (2 cas d'encéphalopathie hypertensive et un cas de cardiomyopathie aigue). Les 3 patients ont pu être opérés avec succès avec le sulfate de magnésium comme seule molécule peropératoire à visée de stabilisation hémodynamique.
109	Erdoğan MA et al. Turk J Anaesthesiol Reanim, 2016.	Cas clinique	Rapport d'un cas de crise hypertensive sévère et persistante, malgré double blocage $\alpha$ et $\beta$ -adrénurgique, survenue chez un patient de 33 ans pendant une exérèse de phéochromocytome par voie laparoscopique. Les taux de métanéphrines en préopératoire ne sont pas mentionnés.
110	Lord MS et al. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2012.	Revue de la littérature	Revue de la littérature comparant le sulfate de magnésium, la vasopressine et la clévidipine dans la gestion péri-opératoire du phéochromocytome.
111	Nasrollahi-Shirazi S et al. J Pharmacol Exp Ther, 2016.	Etude scientifique	Étude comparant les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de deux molécules $\beta$ -bloquantes : le landiolol et l'esmolol. L'étude est en faveur d'une supériorité du landiolol (meilleure affinité pour les récepteurs $\beta_1$ et $\beta_2$ -adrénurgiques et absence d'activité de pharmacochaperoning)
112	Matsuura T et al. Masui, 1995.	Cas clinique	Rapport d'une procédure de surrénalectomie pour phéochromocytome chez une femme de 45 ans pendant laquelle la gestion des fluides et des catécholamines administrées a été renforcée par le monitoring du ventricule gauche réalisé en échocardiographie trans-oesophagienne.
113	Lentschener C et al. Br J Anaesth, 2018.	Etude observationnelle rétrospective	Étude rétrospective monocentrique dont l'objectif était d'identifier, au sein d'une cohorte de 152 patients subissant une surrénalectomie laparoscopique pour phéochromocytome, les critères permettant de raccourcir la surveillance post-opératoire en soins intensifs de 24h à 3h. Ainsi, 90 patients (59%) stables hémodynamiquement et n'ayant pas manifesté de score de douleur $\geq 3$ , de nausée-vomissement ni d'hypoglycémie n'ont pas reçu de soins spécifiques au cours de leur surveillance prolongée en soins intensifs et auraient pu être pris en charge en secteur de médecine.
114	Gagner M et al. The New England Journal of Medicine, 1992.	Série de cas	Description des premières surrénalectomie réalisée par voie laparoscopique pour syndrome de Cushing et phéochromocytome.
115	Dudley NE, Harrison BJ. The British Journal of Surgery, 1999.	Etude observationnelle	Comparaison des taux de complications postopératoires survenant après surrénalectomie par laparotomie postérieure (n = 23) vs par voie laparoscopique transpéritonéale (n = 36). Le taux de morbidité et la durée d'hospitalisation étaient significativement améliorés dans le second groupe.
116	Walz MK et al. Surgery, 2006.	Etude observationnelle	Discussion concernant la surrénalectomie par voie laparoscopique postérieure transpéritonéale à partir d'une cohorte de 520 patients opérés pour syndrome de Cushing, adénome de Conn ou phéochromocytome et mettant en avant la sécurité et la rapidité de cette procédure.
117	Lombardi CP et al. Surgery, 2011.	Série de cas	Rapport d'une série de 5 surrénalectomies bilatérales simultanées réalisées par voie laparoscopique rétropéritonéale. Cette technique, qui consiste en l'ablation simultanée des deux surrénales par deux équipes différentes sur un patient en décubitus ventral, permet une réduction de la durée de l'intervention de 50% et ainsi de réduire le stress opératoire.

**Protocole National de Diagnostic et de Soins-Phéochromocytomes et Paragangliomes**

<b>118</b>	Greco F et al. BJU international, 2011.	Etude observationnelle prospective	Comparaison des techniques de surrénalectomie laparoscopique pour tumeur bénigne ou maligne (voie transpéritonéale et rétropéritonéale) au sein d'une cohorte allemande prospective multicentrique de 363 patients en fonction de l'expérience du centre.
<b>119</b>	Assalia A, Gagner M. The British Journal of Surgery, 2004	Revue de la littérature	Revue de la littérature concernant la surrénalectomie par voie laparoscopique.
<b>120</b>	Gaujoux S et al. Br J Surg, 2011.	Etude observationnelle rétrospective	Étude rétrospective d'une cohorte de 462 patients ayant subi une surrénalectomie par voie laparoscopique et dont l'objectif était de déterminer les facteurs prédictifs de conversion en laparotomie et de complications post-opératoires. 15 patients ont eu une conversion en laparotomie, le taux de complications post-opératoires était de 11,8%, avec une nécessité de réintervention dans 6 cas (saignements per-opératoires). Il n'y a eu aucun décès. En analyse multivariée avec régression logistique, il existait une corrélation significative entre la conversion en laparotomie ou une intervention du côté gauche et la survenue de complications post-opératoires (médicales ou chirurgicales). Aucune des variables analysées n'était prédictive de la conversion en laparotomie.
<b>121</b>	Shamblin WR et al. The American Journal of Surgery, 1971.	Etude observationnelle	Étude comparant 90 cas de paragangliomes carotidiens opérés à 500 cas rapportés dans la littérature ayant permis de proposer une classification gradant la complexité de l'acte chirurgical en fonction des caractéristiques anatomiques de la tumeur.
<b>121</b>	Lamblin E et al. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2016.	Etude observationnelle rétrospective	Étude rétrospective ayant inclus 49 patients entre 1980 et 2011 et analysant les complications neurovasculaires postopératoires précoces et tardives des exérèses chirurgicales des paragangliomes carotidiens en fonction de la taille tumorale et de la classification de Shamblin. 56% des patients ont présenté un déficit des paires crâniennes en post-opératoire immédiat, dont 17% de déficit persistant à 18 mois. Les facteurs prédictifs identifiés de complications neurologiques post-opératoires sont les tumeurs Shamblin III et les tumeurs de > 3,2 cm.
<b>123</b>	Lloyd S et al. Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg, 2020.	Recommandations	Recommandations issues de la British Skull Base Society concernant la prise en charge des paragangliomes de la tête et du cou.
<b>124</b>	Delannes M et al. Cancer Radiothérapie: Journal De La Societe Française De Radiothérapie Oncologique, 2016.	Recommandations	Recommandations de pratique de la radiothérapie pour les tumeurs bénignes intracrâniennes.
<b>125</b>	Dupin C et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014.	Etude observationnelle rétrospective	Analyse rétrospective d'une cohorte de 66 patients traités par radiothérapie externe conventionnelle pour un paragangliome de la tête et du cou (81 tumeurs) au décours d'un suivi médian de 4,1 ans. Le contrôle tumoral local a été obtenu dans 100% des cas à 5 ans et 98,7% des cas à 10 ans. Au cours de la radiothérapie, 9 patients

**Protocole National de Diagnostic et de Soins-Phéochromocytomes et Paragangliomes**

			ont dû être hospitalisés pour perte de poids, nausées, mucite ou zona ophtalmique. Deux complications vasculaires tardives sont survenues ainsi que 2 méningiomes tardifs radio-induits.
126	Guss ZD et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011.	Méta-analyse	Revue systématique et méta-analyse des données publiées sur la gestion radio-chirurgicale des tumeurs du glomus jugulaire.
127	Cao KI et al. Cancer Radiother J Soc Française Radiother Oncol, 2018.	Etude observationnelle	Évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la protonthérapie réalisée sur une cohorte de 10 patients pour paragangliomes de la tête et du cou (traitement exclusif dans 6 cas). Sous réserve d'un suivi médian de 24,6 mois, le contrôle local de la tumeur a été obtenu dans 100% des cas et aucune toxicité de grade > 2 n'a été rapportée. Une réduction des symptômes a été obtenue dans un cas seulement.
128	Kang KH et al. Head Neck, 2020.	Etude observationnelle rétrospective	Analyse rétrospective des résultats de la protonthérapie réalisée dans une cohorte de 37 patients (40 tumeurs) suivis pour paragangliomes de la tête et du cou. Une amélioration des symptômes a été retrouvée dans 70% des cas et une réduction volumétrique ≥30% dans 65% des cas. Les toxicités relevées étaient de grade 2 et 3 exclusivement (54 %) et comprenaient un déficit auditif subjectif (19 %), une inflammation de l'oreille moyenne (14 %) et une sécheresse buccale (8 %).
129	Gilbo P et al. Cancer, 2014.	Etude observationnelle	Analyse monocentrique de 156 cas de paragangliomes bénins de la tête et du cou traités par radiothérapie sur une période de 45 ans, avec une durée médiane de suivi de 8,7 ans, permettant aux auteurs de conclure à l'efficacité et la sécurité de ce traitement, avec notamment une morbidité moindre par rapport à celle engendrée par la chirurgie. Le taux de contrôle de la tumeur à 10 ans était de 96% et le taux de survie sans métastase à 10 ans de 99%. Aucune complication grave n'a été rapportée. La surveillance est selon les auteurs une option possible pour les patients asymptomatiques avec une espérance de vie limitée.
130	van Hulsteijn LT et al. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol, 2013.	Revue de la littérature	Revue de la littérature et méta-analyse du taux de régression du volume tumoral après radiothérapie dans les paragangliomes tympano-jugulaires ayant inclus 15 études soit 283 tumeurs. Le taux de régression pour le traitement initial, combiné (immédiatement après exérèse chirurgicale ou embolisation) et de rattrapage (après échec du traitement initial) étaient respectivement de 21 %, 33 % et 52 % dans les études où les patients étaient traités par radio-chirurgie et de 4 %, 0 % et 64 % dans les études où les patients étaient traités par radiothérapie externe seule. Le contrôle local varie entre 79 et 100% dans les 3 groupes. La radiothérapie est un traitement efficace sur le contrôle tumoral des paragangliomes tympano-jugulaires, l'effet sur la régression du volume tumoral reste ambigu (mais peut être obtenue chez certains patients).
131	Satopathy S et al. Clinical Endocrinology, 2019.	Revue de la littérature	Revue de la littérature concernant l'utilisation des analogues de la somatostatine radio-marqués au <sup>177</sup> Lu ou de <sup>90</sup> Y dans le traitement des PPGL inopérables et/ou métastatiques ayant inclus 12 articles soit 201 patients. Les auteurs de cette revue concluent à l'efficacité anti-tumorale avec une réponse à l'objectif dans 25% des cas (rémission complète, rémission partielle ou réponse mineure) et un contrôle de la maladie (réponse à l'objectif ou maladie stable) dans 84% des cas, ainsi qu'à la sécurité de cette technique qui représente une alternative au traitement par <sup>131</sup> I-MIBG.

Protocole National de Diagnostic et de Soins-Phéochromocytomes et Paragangliomes

132	Thompson LDR. Am J Surg Pathol, 2002.	Etude observationnelle	Évaluation du score de PASS sur une cohorte de 100 patients traités pour PPGL et dont la moitié étaient malins. Ces derniers ont tous été identifiés par un score de PASS $\geq 4$ ( $p < 0,0001$ ). Aucun patient avec un score de PASS $\leq 3$ n'a développé de métastase sur une durée moyenne de suivi de 14,1 ans.
133	Kimura N et al. Endocr Relat Cancer, 2014.	Etude observationnelle	Évaluation du score de GAPP (Grading System for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma) dans une cohorte japonaise de 163 PPGL dont 40 métastatiques. Les scores GAPP des groupes non métastatiques et métastatiques étaient en moyenne respectivement de 2,08 et 5,33 ( $P < 0.001$ ).
134	van Nederveen FH et al. Lancet Oncol, 2009.	Etude scientifique	Analyse du marquage immunohistochimique de SDHB sur 220 échantillons de PPGL mettant en évidence un marquage négatif en cas de tumeur mutée <i>SDHB</i> , <i>C</i> ou <i>D</i> et positif en cas de mutation sur <i>VHL</i> , <i>RET</i> ou <i>NF1</i> .
135	Korpershoek E et al. J Clin Endocrinol Metab, 2011.	Etude scientifique	Analyse du marquage immunohistochimique de SDHA sur une série de 316 échantillons de PPGL d'allure sporadique. Une mutation de <i>SDHA</i> a par la suite été retrouvée pour chaque tumeur dont l'immunohistochimie était négative, permettant de mettre en avant l'intérêt de cette technique dans le diagnostic des tumeurs associée à une mutation constitutionnelle de <i>SDHA</i> .
136	Castelblanco E et al. Endocr Pathol, 2013.	Etude scientifique	Analyse des marquages immunohistochimiques de <i>SDHA</i> et <i>SDHB</i> sur 64 échantillons de PPGL pour lesquels étaient connues des mutations de <i>SDHB</i> , <i>SDHC</i> , <i>SDHD</i> , <i>RET</i> et de <i>VHL</i> . Cette étude permet de confirmer l'utilité de ces outils dans l'identification des tumeurs <i>SDHx</i> ( <i>B</i> , <i>C</i> et <i>D</i> ) par un marquage <i>SDHA</i> positif et <i>SDHB</i> négatif ou faible et diffus.
137	Menara M et al. J Clin Endocrinol Metab, 2015.	Etude scientifique	Analyse rétrospective du marquage immunohistochimique de <i>SDHD</i> réalisé sur 170 échantillons de PPGL mutés sur différents gènes de susceptibilité. Celui-ci était positif dans la quasi-totalité des tumeurs mutées <i>SDHx</i> alors qu'il était négatif dans les autres échantillons.
138	Favier J et al. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc, 2020.	Etude scientifique	Étude du marquage immunohistochimique de l'anhydrase carbonique 9 ( <i>CA9</i> ) réalisé sur 207 échantillons de PPGL mutés sur différents gènes de susceptibilité. Alors qu'il existait un marquage cytosolique hétérogène dans l'ensemble des tumeurs, l'analyse a mis en évidence un marquage membranaire positif dans 88% des tumeurs mutées sur le gène <i>VHL</i> et négatif dans 91% des autres échantillons.
139	Stenman A et al. Cancers, 2019.	Méta-analyse	Méta-analyse ayant inclus 20 études utilisant les scores de PASS ou GAPP afin d'en déterminer la sensibilité et spécificité globale dans la détection du risque de malignité. Les résultats indiquaient pour le score de PASS une sensibilité de 100%, une spécificité de 72%, une VPP de 62% et une VPN de 100%. Pour le score de GAPP la sensibilité retrouvée était de 100%, la spécificité de 68%, la VPP et la VPN respectivement de 29 et 100%. Une approche combinée d'analyse histologique et génétique est nécessaire pour élucider complètement le potentiel de malignité des PPGL.
140	Maher ER et al. Eur J Hum Genet EJHG, 2011.	Revue de la littérature	Revue de la littérature concernant les aspects cliniques, génétiques et physiopathologiques de maladie de Von Hippel Lindau ainsi que sa prise en charge.
141	Castinetti F et al. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019	Etude observationnelle rétrospective	Étude internationale multicentrique rétrospective ayant inclus 345 patients porteurs de la mutation Met918Th sur le gène <i>RET</i> ( <i>NEM2B</i> ) sans restriction d'âge et dont l'objectif était d'améliorer les connaissances du phénotype et de l'histoire naturelle associés à ce syndrome.

Protocole National de Diagnostic et de Soins-Phéochromocytomes et Paragangliomes

142	Amar L et al. Nat Rev Endocrinol, 2021.	Consensus d'experts	Consensus international concernant le dépistage clinique, biologique et radiologique des patients asymptomatiques porteurs de mutations <i>SDHx</i> (29 experts issus de 12 pays différents).
143	Lenders JWM et al. Endocrinol Metab Clin North Am, 2019.	Revue de la littérature	Revue de la littérature concernant le diagnostic et de la prise en charge des PPGL durant la grossesse.
144	Bancos I et al. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021.	Etude observationnelle rétrospective et Méta-analyse	Analyse rétrospective d'une cohorte multicentrique ayant inclus 249 grossesses menées chez 232 patientes avec PPGL ainsi que 63 cas de grossesse similaire issus d'une revue de la littérature.
145	Langton K et al. BJOG Int J Obstet Gynaecol, 2020.	Revue de la littérature	Revue de la littérature portant sur 200 cas de PPGL diagnostiqués à l'occasion de la grossesse, soit 157 articles inclus. L'analyse met en évidence une mortalité maternelle et fœtale néonatale respectivement de 9 et 14,2%, celle-ci étant significativement plus importante en l'absence de diagnostic anténatal. Les antécédents de PPGL, les mutations génétiques connues, les lésions surrenales et l'HTA à l'admission étaient des facteurs associés à un diagnostic anténatal. A l'inverse, la survenue aiguë de symptômes, la prééclampsie, l'hypersudation et la tachycardie maternelle étaient associés au diagnostic en post-partum.
146	Barontini M et al. Ann N Y Acad Sci, 2006.	Etude observationnelle	Description des caractéristiques de 58 cas de PPGL pédiatrique âgés de 4 à 20 ans, tous hypertendus. Par rapport aux cas adultes du même centre, les tumeurs étaient plus volontiers bilatérales, extra-surréaliennes, héréditaires et métastatiques. Parmi les atteintes héréditaires il existait une prédominance de mutation de <i>VHL</i> (28%) en population pédiatrique alors que la <i>NEM2A</i> était la plus fréquence en population adulte (15%).
147	Pamporaki C et al. J Clin Endocrinol Metab, 2017.	Etude observationnelle rétrospective	Etude rétrospective multicentrique ayant inclus 748 patients porteurs de PPGL dont 95 cas pédiatriques. Les PPGL pédiatriques étaient plus volontiers héréditaires, multifocaux, métastatiques, extra-surréaliens et récurrents. Les mutations appartenant au cluster 1 ( <i>SDHx</i> , <i>VHL</i> ) étaient plus fréquentes chez les enfants atteints.
148	Neumann HPH et al. N Engl J Med, 2002.	Etude observationnelle	Analyse génétique menée chez 271 patients porteurs de phéochromocytome d'allure sporadique (non syndromique et sans antécédent familial). Il existait une mutation de <i>VHL</i> , <i>RET</i> , <i>SDHD</i> ou <i>SDHB</i> dans 24% des cas (45% <i>VHL</i> , 20% <i>RET</i> , 17% <i>SDHD</i> , 18% <i>SDHB</i> ). L'âge jeune au diagnostic, les tumeurs multifocales ainsi que les atteintes extra-surréaliennes étaient significativement associés à ces mutations. Cependant, 35% des patients ont eu un diagnostic après l'âge de 30 ans et 8% après l'âge de 40 ans. Une analyse génétique systématique est recommandée.
149	de Tersant M et al. J Endocr Soc, 2020.	Etude observationnelle rétrospective	Analyse multicentrique rétrospective de tous les cas pédiatriques de PPGL diagnostiqués en France entre 2000 et 2016 soit 118 sujets dont 81 avec données disponibles. Parmi ceux ayant eu un test génétique, une mutation germinale dans un gène de susceptibilité a été retrouvée dans 77% des cas. Des métastases ont été retrouvées au diagnostic chez 11 patients.
150	Garnier S et al. Bull Cancer (Paris), oct 2014.	Revue de la littérature	Revue de la littérature concernant la clinique, la génétique, le diagnostic et le traitement des PPGL pédiatriques.

**Protocole National de Diagnostic et de Soins-Phéochromocytomes et Paragangliomes**

<b>151</b>	Ludwig AD et al. Am J Surg, 2007.	Etude observationnelle rétrospective	Analyse rétrospective monocentrique de 15 cas pédiatriques traités pour PPGL entre 1968 et 2007. La prise en charge des PPGL a été sensiblement améliorée par l'imagerie au <sup>123</sup> I-MIBG, les tests génétiques et la chirurgie laparoscopique avec épargne corticale.
<b>152</b>	Batsis M et al. Horm Metab Res, 2016.	Etude observationnelle	Analyse du lien pouvant exister entre trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH) et PPGL en population pédiatrique sur une série de 43 patients. Il existait dans 21% des cas un diagnostic de TDAH préalable à l'identification de la tumeur (vs 7.2% en population pédiatrique générale) dont 4 patients traités par des molécules stimulantes majorant le risque de crise adrénérique et 3 patients dont le trouble s'est résolu après ablation chirurgicale du PPGL.
<b>153</b>	Weise M et al. J Clin Endocrinol Metab, 2002.	Etude observationnelle	Comparaison des valeurs des métanéphrines urinaires et plasmatiques prélevées chez 86 enfants sains âgés de 5 à 17 ans par rapport à celles de 158 adultes en bonne santé. Proposition de valeurs seuils en population pédiatrique, évaluées dans un groupe de 45 enfants à risque de phéochromocytome héréditaire (présent dans 12% des cas). Ainsi le dosage des métanéphrines plasmatiques avait une sensibilité de 100% et une spécificité de 94%.
<b>154</b>	Yip L et al. J Am Coll Surg, 2004.	Etude observationnelle rétrospective	Analyse rétrospective de 56 cas traités pour phéochromocytome héréditaire. Une surrénalectomie bilatérale avec épargne corticale a pu être réalisée chez 26 sujets, évitant chez 65% d'entre eux la supplémentation en hydrocortisone en post-opératoire. Une récurrence de phéochromocytome sur le résidu cortical est survenue dans 10% des cas, justifiant la surveillance au long cours après une chirurgie d'épargne.
<b>155</b>	Castilho LN et al. J Urol, 2002.	Série de cas	Rapport concernant 13 surrénalectomies réalisées par voie laparoscopique chez des enfants âgés de 15 ans ou moins avec nécessité de conversion dans 2 cas.

## Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Professeur Laurence AMAR, responsable du centre de référence des maladies rares des surrénales (site constitutif), unité d'hypertension artérielle, CHU Hôpital européen Georges Pompidou (HEGP), Paris.

Ont participé à l'élaboration de ce PNDS :

### Groupe multidisciplinaire de rédaction

- Professeur Anne BARLIER, laboratoire de biologie moléculaire, CHU de Marseille
- Docteur Stéphanie BARON, service de physiologie-explorations fonctionnelles, CHU HEGP, Paris
- Docteur Marie BASTIN, interne d'endocrinologie, Paris
- Professeur Frédéric CASTINETTI, service d'endocrinologie, CHU de Marseille
- Professeur Olivier CHABRE, service d'endocrinologie, CHU de Grenoble
- Docteur Laurence CHARDON, service de biochimie, CHU de Lyon
- Professeur Bernard CHOLLEY, service d'anesthésie-réanimation, CHU HEGP, Paris
- Docteur Erika CORNU, unité d'hypertension artérielle, CHU HEGP, Paris
- Docteur Delphine DRUI, service d'endocrinologie, CHU de Nantes
- Docteur Judith FAVIER, unité INSERM U970, CHU HEGP, Paris
- Docteur Arnaud FRIGGERI, service d'anesthésie, CHU de Lyon
- Professeur Sébastien GAUJOUX, service de chirurgie viscérale et digestive, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
- Professeur Olivia GILLION-BOYER, service de néphrologie pédiatrique, CHU Necker-enfants malades, Paris
- Professeur Anne-Paule GIMENEZ-ROQUEPLO, service de génétique, CHU HEGP, Paris
- Docteur Christine GRATALOUP, service de radiologie conventionnelle, CHU HEGP, Paris
- Docteur Magali HAISSAGUERRE, service d'endocrinologie, CHU de Bordeaux
- Professeur Philippe HERMAN, service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, CHU Lariboisière, Paris
- Professeur Charlotte LUSSEY, service de médecine nucléaire, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
- Docteur Tchao MEATCHI, service d'anatomopathologie, CHU HEGP, Paris
- Docteur David TAIEB, service de médecine nucléaire, CHU de Marseille
- Docteur François THILLAYS, service de radiothérapie, Institut de cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain

### Groupe multidisciplinaire de relecture

- Professeur Jérôme BERTHERAT, service d'endocrinologie, CHU Cochin, Coordonnateur du centre de référence en maladies rares des surrénales, Paris
- Professeur Françoise BORSON-CHAZOT, service d'endocrinologie, CHU de Lyon
- Docteur Alexandre BUFFET, service de génétique, CHU HEGP, Paris
- Professeur Jean-Claude CAREL service d'endocrinologie pédiatrique, CHU Robert-Debré, Paris
- Madame Claudine COLIN, représentante de l'association surrénales
- Professeur Sophie CHRISTIN-MAITRE, service d'endocrinologie, CHU Saint-Antoine, Paris
- Professeur Anthony DOHAN, service de radiologie, CHU Cochin, Paris
- Madame Jeanine FINET, vice-présidente de l'association VHL France
- Docteur Carole GUERIN, service de chirurgie générale et endocrinienne, CHU de Marseille
- Docteur Laurence GUIGNAT, service d'endocrinologie, CHU Cochin, Paris
- Professeur Véronique KERLAN, service d'endocrinologie, CHU de Brest
- Docteur Sandrine LABOUREAU, service d'endocrinologie, CHU d'Angers
- Professeur Camille LE RAY, service de gynécologie-obstétrique, CHU Cochin-Port Royal, Paris
- Docteur Emmanuelle LECORNET-SOKOL, endocrinologue libérale, Paris
- Professeur Hervé LEFEBVRE, service d'endocrinologie, CHU de Rouen
- Docteur Rossella LIBE, service d'endocrinologie, CHU Cochin, Paris
- Docteur Gilles MANCEAU, service de chirurgie viscérale et digestive, CHU HEGP, Paris
- Docteur Jihane NABZAR, médecin généraliste, Medicina Rockefeller, Lyon
- Docteur Jérôme NEVOUX, service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, CHU Kremlin-Bicêtre, Paris
- Professeur Michel POLAK, service d'endocrinologie pédiatrique, CHU Necker-enfants malades, Paris
- Professeur Marie-Laure RAFFIN-SANSON, service d'endocrinologie, CHU Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt
- Professeur Yves REZNIK, service d'endocrinologie, CHU de Caen
- Professeur Christophe TRESALLET, service de chirurgie digestive et endocrinienne, CHU Avicenne, Bobigny
- Docteur Mélodie VANOPBROCKE, médecin généraliste, Montrouge
- Professeur Marie-Christine VANTYGHEM, service d'endocrinologie, diabétologie, métabolisme et nutrition, CHRU de Lille
- Docteur Delphine VEZZOSI, service d'endocrinologie, CHU de Toulouse

## Références bibliographiques

1. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens.* mars 2004;27(3):193-202.
2. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo A-P, Zinzindohoue F, Chatellier G, Plouin P-F. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2005;90(4):2110-6.
3. Geroula A, Deutschbein T, Langton K, Masjkur J, Pamporaki C, Peitzsch M, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: clinical feature-based disease probability in relation to catecholamine biochemistry and reason for disease suspicion. *Eur J Endocrinol.* oct 2019;181(4):409-20.
4. Thosani S, Ayala-Ramirez M, Román-González A, Zhou S, Thosani N, Bisanz A, et al. Constipation: an overlooked, unmanaged symptom of patients with pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* sept 2015;173(3):377-87.
5. La Batide-Alanore A, Chatellier G, Plouin P-F. Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients. *J Hypertens.* sept 2003;21(9):1703-7.
6. Gabi JN, Milhem MM, Tovar YE, Karem ES, Gabi AY, Khthir RA. Severe Cushing Syndrome Due to an ACTH-Producing Pheochromocytoma: A Case Presentation and Review of the Literature. *J Endocr Soc.* 1 juill 2018;2(7):621-30.
7. Darouassi Y, Alaoui M, Mliha Touati M, Al Maghraoui O, En-Nouali A, Bouaity B, et al. Carotid Body Tumors: A Case Series and Review of the Literature. *Ann Vasc Surg.* août 2017;43:265-71.
8. Robertson V, Poli F, Hobson B, Saratzis A, Ross Naylor A. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Presentation and Surgical Management of Patients With Carotid Body Tumours. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* avr 2019;57(4):477-86.
9. Iacobone M, Belluzzi A, Torresan F. Surgical approaches and results of treatment for hereditary paragangliomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(5):101298.
10. Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *Eur Heart J.* 7 juin 2018;39(22):2047-62.
11. Cornu E, Motiejunaite J, Belmihoub I, Vidal-Petiot E, Mirabel M, Amar L. Acute Stress Cardiomyopathy: Heart of pheochromocytoma. *Ann Endocrinol.* juin 2021;82(3-4):201-5.
12. Nazari MA, Rosenblum JS, Haigney MC, Rosing DR, Pacak K. Pathophysiology and Acute Management of Tachyarrhythmias in Pheochromocytoma: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 28 juill 2020;76(4):451-64.

13. Li Y, Zhang B. Seizures in patients with a pheochromocytoma/paraganglioma (PPGL): A review of clinical cases and postulated pathological mechanisms. *Rev Neurol (Paris)*. oct 2019;175(9):495-505.
14. Brouwers FM, Lenders JWM, Eisenhofer G, Pacak K. Pheochromocytoma as an endocrine emergency. *Rev Endocr Metab Disord*. mai 2003;4(2):121-8.
15. Ahn SH, Kim JH, Baek SH, Kim H, Cho YY, Suh S, et al. Characteristics of Adrenal Incidentalomas in a Large, Prospective Computed Tomography-Based Multicenter Study: The COAR Study in Korea. *Yonsei Med J*. 2018;59(4):501.
16. Canu L, Van Hemert JAW, Kerstens MN, Hartman RP, Khanna A, Kraljevic I, et al. CT Characteristics of Pheochromocytoma: Relevance for the Evaluation of Adrenal Incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 févr 2019;104(2):312-8.
17. Huguet I, Grossman A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Flushing: current concepts. *Eur J Endocrinol*. nov 2017;177(5):R219-29.
18. Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. juin 2014;99(6):1915-42.
19. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. oct 2018;36(10):1953-2041.
20. Amar L, Lussey-Lepoutre C, Lenders JWM, Djadi-Prat J, Plouin P-F, Steichen O. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Recurrence or new tumors after complete resection of pheochromocytomas and paragangliomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 1 oct 2016;175(4):R135-45.
21. Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo A-P. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol*. févr 2015;11(2):101-11.
22. Dahia PLM. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity. *Nat Rev Cancer*. févr 2014;14(2):108-19.
23. Buffet A, Ben Aim L, Leboulleux S, Drui D, Vezzosi D, Libé R, et al. Positive Impact of Genetic Test on the Management and Outcome of Patients With Paraganglioma and/or Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 2019;104(4):1109-18.
24. Cascón A, Remacha L, Calsina B, Robledo M. Pheochromocytomas and Paragangliomas: Bypassing Cellular Respiration. *Cancers*. 16 mai 2019;11(5).
25. Crona J, Lamarca A, Ghosal S, Welin S, Skogseid B, Pacak K. Genotype-phenotype correlations in pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review and individual patient meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(5):539-50.

26. Dahia PLM, Toledo RA. Recognizing hypoxia in pheochromocytomas and paragangliomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(4):191-2.
27. Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, Prejbisz A, Robledo M, Taieb D, et al. 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.* août 2020;38(8):1443-56.
28. NGS in PPGL (NGSnPPGL) Study Group, Toledo RA, Burnichon N, Cascon A, Benn DE, Bayley J-P, et al. Consensus Statement on next-generation-sequencing-based diagnostic testing of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Nat Rev Endocrinol.* avr 2017;13(4):233-47.
29. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo A-P, Grossman AB, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* févr 2007;3(2):92-102.
30. Eisenhofer G, Peitzsch M. Laboratory evaluation of pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Chem.* déc 2014;60(12):1486-99.
31. Boyle JG, Davidson DF, Perry CG, Connell JMC. Comparison of diagnostic accuracy of urinary free metanephrines, vanillyl mandelic Acid, and catecholamines and plasma catecholamines for diagnosis of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2007;92(12):4602-8.
32. Lenders JWM, Willemsen JJ, Eisenhofer G, Ross HA, Pacak K, Timmers HJLM, et al. Is supine rest necessary before blood sampling for plasma metanephrines? *Clin Chem.* févr 2007;53(2):352-4.
33. Casey R, Griffin TP, Wall D, Denny MC, Bell M, O'Shea PM. Screening for pheochromocytoma and paraganglioma: impact of using supine reference intervals for plasma metanephrines with samples collected from fasted/seated patients. *Ann Clin Biochem.* janv 2017;54(1):170-3.
34. Peitzsch M, Kaden D, Pamporaki C, Langton K, Constantinescu G, Conrad C, et al. Overnight/first-morning urine free metanephrines and methoxytyramine for diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: is this an option? *Eur J Endocrinol.* mai 2020;182(5):499-509.
35. Willemsen JJ, Ross HA, Lenders JWM, Sweep FCGJ. Stability of urinary fractionated metanephrines and catecholamines during collection, shipment, and storage of samples. *Clin Chem.* févr 2007;53(2):268-72.
36. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JWM, Keiser HR, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2003;88(6):2656-66.
37. Bholah R, Bunchman TE. Review of Pediatric Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Front Pediatr.* 2017;5:155.

38. Eisenhofer G, Peitzsch M, Kaden D, Langton K, Mangelis A, Pamporaki C, et al. Reference intervals for LC-MS/MS measurements of plasma free, urinary free and urinary acid-hydrolyzed deconjugated normetanephrine, metanephrine and methoxytyramine. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* mars 2019;490:46-54.
39. Lagerstedt SA, O’Kane DJ, Singh RJ. Measurement of plasma free metanephrine and normetanephrine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry for diagnosis of pheochromocytoma. *Clin Chem.* mars 2004;50(3):603-11.
40. Peitzsch M, Mangelis A, Eisenhofer G, Huebner A. Age-specific pediatric reference intervals for plasma free normetanephrine, metanephrine, 3-methoxytyramine and 3-O-methyl-dopa: Particular importance for early infancy. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* juill 2019;494:100-5.
41. Eisenhofer G, Lattke P, Herberg M, Siegert G, Qin N, Därr R, et al. Reference intervals for plasma free metanephrines with an age adjustment for normetanephrine for optimized laboratory testing of pheochromocytoma. *Ann Clin Biochem.* janv 2013;50(Pt 1):62-9.
42. Havekes B, Romijn JA, Eisenhofer G, Adams K, Pacak K. Update on pediatric pheochromocytoma. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* mai 2009;24(5):943-50.
43. Davidson DF, Hammond PJ, Murphy D, Carachi R. Age-related medical decision limits for urinary free (unconjugated) metadrenalines, catecholamines and metabolites in random urine specimens from children. *Ann Clin Biochem.* juill 2011;48(Pt 4):358-66.
44. Prete A, Paragliola RM, Salvatori R, Corsello SM. MANAGEMENT OF CATECHOLAMINE-SECRETING TUMORS IN PREGNANCY: A REVIEW. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* mars 2016;22(3):357-70.
45. Pamporaki C, Prejbisz A, Małeckı R, Pistrosch F, Peitzsch M, Bishoff S, et al. Optimized Reference Intervals for Plasma Free Metanephrines in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2018;72(6):907-9.
46. Amar L, Eisenhofer G. Diagnosing pheochromocytoma/paraganglioma in a patient presenting with critical illness: biochemistry versus imaging. *Clin Endocrinol (Oxf).* sept 2015;83(3):298-302.
47. Osinga TE, Kema IP, Kerstens MN, de Jong WHA, van Faassen M, Dullaart RPF, et al. No influence of antihypertensive agents on plasma free metanephrines. *Clin Biochem.* déc 2016;49(18):1368-71.
48. Rao D, Peitzsch M, Prejbisz A, Hanus K, Fassnacht M, Beuschlein F, et al. Plasma methoxytyramine: clinical utility with metanephrines for diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* août 2017;177(2):103-13.
49. Eisenhofer G, Lenders JWM, Siegert G, Bornstein SR, Friberg P, Milosevic D, et al. Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* juill 2012;48(11):1739-49.

50. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JWM, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* mai 2016;174(5):G1-10.
51. de Jong WHA, Eisenhofer G, Post WJ, Muskiet FAJ, de Vries EGE, Kema IP. Dietary influences on plasma and urinary metanephrines: implications for diagnosis of catecholamine-producing tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2009;94(8):2841-9.
52. Zuber S, Wesley R, Prodanov T, Eisenhofer G, Pacak K, Kantorovich V. Clinical utility of chromogranin A in SDHx-related paragangliomas. *Eur J Clin Invest.* avr 2014;44(4):365-71.
53. Neary NM, King KS, Pacak K. Drugs and pheochromocytoma--don't be fooled by every elevated metanephrine. *N Engl J Med.* 9 juin 2011;364(23):2268-70.
54. Bouhanick B, Fauvel J, Pont F. Biochemical misdiagnosis of pheochromocytoma in patients treated with sulfasalazine. *JAMA.* 3 nov 2010;304(17):1898-901.
55. Emms H, Farah G, Shine B, Boot C, Toole B, McFadden M, et al. Falsely elevated plasma metanephrine in patients taking midodrine. *Ann Clin Biochem.* juill 2018;55(4):509-15.
56. Dunand M, Donzelli M, Rickli A, Hysek CM, Liechti ME, Grouzmann E. Analytical interference of 4-hydroxy-3-methoxymethamphetamine with the measurement of plasma free normetanephrine by ultra-high pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Biochem.* août 2014;47(12):1121-3.
57. van den Ouweland JM, Mol M, Tax L, Beijers T, van Daal H.  $\alpha$ -Methyldopa Interference in Urinary Normetanephrine Measurement by LC-MS/MS? *J Appl Lab Med AACC Publ.* nov 2016;1(3):321-4.
58. Lenders JWM, Eisenhofer G. Update on Modern Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocrinol Metab Seoul Korea.* juin 2017;32(2):152-61.
59. Plouin P-F, Gimenez-Roqueplo A-P. Pheochromocytomas and secreting paragangliomas. *Orphanet J Rare Dis.* 8 déc 2006;1:49.
60. Itani M, Mhlanga J. Imaging of Pheochromocytoma and Paraganglioma. In: Mariani-Costantini R, éditeur. *Paraganglioma: A Multidisciplinary Approach* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2019 [cité 10 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543223/>
61. Neumann HPH, Young WF, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med.* 08 2019;381(6):552-65.
62. Blake MA, Kalra MK, Maher MM, Sahani DV, Sweeney AT, Mueller PR, et al. Pheochromocytoma: an imaging chameleon. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* oct 2004;24 Suppl 1:S87-99.
63. Baez JC, Jagannathan JP, Krajewski K, O'Regan K, Zukotynski K, Kulke M, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: imaging characteristics. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc.* 7 mai 2012;12:153-62.

64. Thelen J, Bhatt AA. Multimodality imaging of paragangliomas of the head and neck. *Insights Imaging*. 4 mars 2019;10(1):29.
65. Guichard J-P, Fakhry N, Franc J, Herman P, Righini C-A, Taieb D. Morphological and functional imaging of neck paragangliomas. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. sept 2017;134(4):243-8.
66. Gravel G, Niccoli P, Rohmer V, Moulin G, Borson-Chazot F, Rousset P, et al. The value of a rapid contrast-enhanced angio-MRI protocol in the detection of head and neck paragangliomas in SDHx mutations carriers: a retrospective study on behalf of the PGL.EVA investigators. *Eur Radiol*. juin 2016;26(6):1696-704.
67. Taïeb D, Kaliski A, Boedeker CC, Martucci V, Fojo T, Adler JR, et al. Current approaches and recent developments in the management of head and neck paragangliomas. *Endocr Rev*. oct 2014;35(5):795-819.
68. Van Houdt WJ, Schrijver AM, Cohen-Hallaleh RB, Memos N, Fotiadis N, Smith MJ, et al. Needle tract seeding following core biopsies in retroperitoneal sarcoma. *Eur J Surg Oncol*. sept 2017;43(9):1740-5.
69. Gimenez-Roqueplo A-P, Caumont-Prim A, Houzard C, Hignette C, Hernigou A, Halimi P, et al. Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHx mutation carriers: a multicenter prospective study from the PGL.EVA Investigators. *J Clin Endocrinol Metab*. janv 2013;98(1):E162-173.
70. Scali EP, Chandler TM, Heffernan EJ, Coyle J, Harris AC, Chang SD. Primary retroperitoneal masses: what is the differential diagnosis? *Abdom Imaging*. août 2015;40(6):1887-903.
71. Amar L, Baudin E, Burnichon N, Peyrard S, Silvera S, Bertherat J, et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2007;92(10):3822-8.
72. Hescot S, Curras-Freixes M, Deutschbein T, van Berkel A, Vezzosi D, Amar L, et al. Prognosis of Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma (MAPP-Prono Study): A European Network for the Study of Adrenal Tumors Retrospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 2019;104(6):2367-74.
73. 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.
74. Taïeb D, Sebag F, Barlier A, Tessonnier L, Palazzo FF, Morange I, et al. 18F-FDG avidity of pheochromocytomas and paragangliomas: a new molecular imaging signature? *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. mai 2009;50(5):711-7.
75. Timmers HJLM, Kozupa A, Chen CC, Carrasquillo JA, Ling A, Eisenhofer G, et al. Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juin 2007;25(16):2262-9.

76. Zelinka T, Timmers HJLM, Kozupa A, Chen CC, Carrasquillo JA, Reynolds JC, et al. Role of positron emission tomography and bone scintigraphy in the evaluation of bone involvement in metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: specific implications for succinate dehydrogenase enzyme subunit B gene mutations. *Endocr Relat Cancer*. mars 2008;15(1):311-23.
77. Timmers HJLM, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Havekes B, et al. Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluoro-deoxyglucose, and 18F-fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. déc 2009;94(12):4757-67.
78. Archier A, Varoquaux A, Garrigue P, Montava M, Guerin C, Gabriel S, et al. Prospective comparison of (68)Ga-DOTATATE and (18)F-FDOPA PET/CT in patients with various pheochromocytomas and paragangliomas with emphasis on sporadic cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juill 2016;43(7):1248-57.
79. Janssen I, Blanchet EM, Adams K, Chen CC, Millo CM, Herscovitch P, et al. Superiority of [68Ga]-DOTATATE PET/CT to Other Functional Imaging Modalities in the Localization of SDHB-Associated Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 sept 2015;21(17):3888-95.
80. Janssen I, Chen CC, Millo CM, Ling A, Taieb D, Lin FI, et al. PET/CT comparing (68)Ga-DOTATATE and other radiopharmaceuticals and in comparison with CT/MRI for the localization of sporadic metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. sept 2016;43(10):1784-91.
81. Han S, Suh CH, Woo S, Kim YJ, Lee JJ. Performance of 68Ga-DOTA-Conjugated Somatostatin Receptor-Targeting Peptide PET in Detection of Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2019;60(3):369-76.
82. Kroiss A, Putzer D, Frech A, Decristoforo C, Uprimny C, Gasser RW, et al. A retrospective comparison between 68Ga-DOTA-TOC PET/CT and 18F-DOPA PET/CT in patients with extra-adrenal paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. déc 2013;40(12):1800-8.
83. Gild ML, Naik N, Hoang J, Hsiao E, McGrath RT, Sywak M, et al. Role of DOTATATE-PET/CT in preoperative assessment of pheochromocytoma and paragangliomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. août 2018;89(2):139-47.
84. Kan Y, Zhang S, Wang W, Liu J, Yang J, Wang Z. 68Ga-somatostatin receptor analogs and 18F-FDG PET/CT in the localization of metastatic pheochromocytomas and paragangliomas with germline mutations: a meta-analysis. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. déc 2018;59(12):1466-74.
85. Därr R, Nambuba J, Del Rivero J, Janssen I, Merino M, Todorovic M, et al. Novel insights into the polycythemia-paraganglioma-somatostatinoma syndrome. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(12):899-908.

86. Janssen I, Chen CC, Taieb D, Patronas NJ, Millo CM, Adams KT, et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT in the Localization of Head and Neck Paragangliomas Compared with Other Functional Imaging Modalities and CT/MRI. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. févr 2016;57(2):186-91.
87. Taïeb D, Hicks RJ, Hindié E, Guillet BA, Avram A, Ghedini P, et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. sept 2019;46(10):2112-37.
88. 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*. 15 juin 2000;88(12):2811-6.
89. Prejbisz A, Lenders JWM, Eisenhofer G, Januszewicz A. Cardiovascular manifestations of phaeochromocytoma. *J Hypertens*. nov 2011;29(11):2049-60.
90. Cornu E, Belmihoub I, Burnichon N, Grataloup C, Zinzindohoué F, Baron S, et al. [Phaeochromocytoma and paraganglioma]. *Rev Med Interne*. nov 2019;40(11):733-41.
91. Groeben H, Walz MK, Nottebaum BJ, Alesina PF, Greenwald A, Schumann R, et al. International multicentre review of perioperative management and outcome for catecholamine-producing tumours. *BJS Br J Surg*. 2020;107(2):e170-8.
92. Lafont M, Fagour C, Haissaguerre M, Darancette G, Wagner T, Corcuff JB, et al. Perioperative Hemodynamic Instability in Normotensive Patients With Incidentally Discovered Pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2015;100(2):417-21.
93. Tian J, Bao Z, Yuan Y, Fang D, Zhan Y, Wang T, et al. The Duration of Preoperative Administration of Single  $\alpha$ -Receptor Blocker Phenoxybenzamine before Adrenalectomy for Pheochromocytoma: 18 Years of Clinical Experience from Nationwide High-Volume Center. *BioMed Res Int*. 2019;2019:2613137.
94. Berends AMA, Kerstens MN, Lenders JWM, Timmers HJLM. Approach to the Patient: Perioperative Management of the Patient with Pheochromocytoma or Sympathetic Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 sept 2020;105(9).
95. Schimmack S, Kaiser J, Probst P, Kalkum E, Diener MK, Strobel O. Meta-analysis of  $\alpha$ -blockade versus no blockade before adrenalectomy for phaeochromocytoma. *BJS Br J Surg*. 2020;107(2):e102-8.
96. Buitenwerf E, Osinga TE, Timmers HJLM, Lenders JWM, Feelders RA, Eekhoff EMW, et al. Efficacy of  $\alpha$ -blockers on hemodynamic control during pheochromocytoma resection - a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 12 nov 2019;
97. Buisset C, Guerin C, Cungi P-J, Gardette M, Paladino N-C, Taïeb D, et al. Pheochromocytoma surgery without systematic preoperative pharmacological preparation: insights from a referral tertiary center experience. *Surg Endosc*. 18 févr 2020;
98. Nazari MA, Rosenblum JS, Haigney MC, Rosing DR, Pacak K. Pathophysiology and Acute Management of Tachyarrhythmias in Pheochromocytoma: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 28 juill 2020;76(4):451-64.

99. Santos JRJ, Brofferio A, Viana B, Pacak K. Catecholamine-Induced Cardiomyopathy in Pheochromocytoma: How to Manage a Rare Complication in a Rare Disease? *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* juill 2019;51(7):458-69.
100. Naruse M, Satoh F, Tanabe A, Okamoto T, Ichihara A, Tsuiki M, et al. Efficacy and safety of metyrosine in pheochromocytoma/paraganglioma: a multi-center trial in Japan. *Endocr J.* 2018;65(3):359-71.
101. Wachtel H, Kennedy EH, Zaheer S, Bartlett EK, Fishbein L, Roses RE, et al. Preoperative Metyrosine Improves Cardiovascular Outcomes for Patients Undergoing Surgery for Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Ann Surg Oncol.* déc 2015;22 Suppl 3:S646-654.
102. Butz JJ, Weingarten TN, Cavalcante AN, Bancos I, Young WF, McKenzie TJ, et al. Perioperative hemodynamics and outcomes of patients on metyrosine undergoing resection of pheochromocytoma or paraganglioma. *Int J Surg Lond Engl.* oct 2017;46:1-6.
103. Pathak A, Alghozi J-L, Fortrat J-O, Senard J-M, Hanon O. Prise en charge de l'hypotension orthostatique. Consensus d'experts de la Société Française d'Hypertension Artérielle\* (SFHTA), Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG), European Federation of Autonomic Societies (EFAS). 2014.
104. Raj SR, Coffin ST. Medical therapy and physical maneuvers in the treatment of the vasovagal syncope and orthostatic hypotension. *Prog Cardiovasc Dis.* févr 2013;55(4):425-33.
105. Zelinka T, Petrák O, Turková H, Holaj R, Strauch B, Kršek M, et al. High incidence of cardiovascular complications in pheochromocytoma. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* mai 2012;44(5):379-84.
106. Bruynzeel H, Feelders RA, Groenland THN, van den Meiracker AH, van Eijck CHJ, Lange JF, et al. Risk Factors for Hemodynamic Instability during Surgery for Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2010;95(2):678-85.
107. James MF. Use of magnesium sulphate in the anaesthetic management of phaeochromocytoma: a review of 17 anaesthetics. *Br J Anaesth.* juin 1989;62(6):616-23.
108. James MF, Cronjé L. Pheochromocytoma crisis: the use of magnesium sulfate. *Anesth Analg.* sept 2004;99(3):680-6, table of contents.
109. Erdoğan MA, Uçar M, Özkan AS, Özgül Ü, Durmuş M. Perioperative Management of Severe Hypertension during Laparoscopic Surgery for Pheochromocytoma. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* févr 2016;44(1):47-9.
110. Lord MS, Augoustides JGT. Perioperative management of pheochromocytoma: focus on magnesium, clevidipine, and vasopressin. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* juin 2012;26(3):526-31.
111. Nasrollahi-Shirazi S, Sucic S, Yang Q, Freissmuth M, Nanoff C. Comparison of the  $\beta$ -Adrenergic Receptor Antagonists Landiolol and Esmolol: Receptor Selectivity, Partial Agonism, and Pharmacochaperoning Actions. *J Pharmacol Exp Ther.* oct 2016;359(1):73-81.

112. Matsuura T, Kashimoto S, Okuyama K, Oguchi T, Kumazawa T. [Anesthesia with transesophageal echocardiography for removal of pheochromocytoma]. *Masui*. oct 1995;44(10):1388-90.
113. Lentschener C, Gaujoux S, Mion G, Dousset B, Baillard C. Most patients undergoing phaeochromocytoma removal could be safely discharged from the post-anaesthesia care unit to the ward after three hours monitoring. *Br J Anaesth*. avr 2018;120(4):879-80.
114. Gagner M, Lacroix A, Bolté E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 1 oct 1992;327(14):1033.
115. Dudley NE, Harrison BJ. Comparison of open posterior versus transperitoneal laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg*. mai 1999;86(5):656-60.
116. Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Deligiannis A, Szuczik E, Petersenn S, et al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy--results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery*. déc 2006;140(6):943-8; discussion 948-950.
117. Lombardi CP, Raffaelli M, de Crea C, Bellantone R, Fusco A, Bianchi A, et al. ACTH-dependent Cushing syndrome: The potential benefits of simultaneous bilateral posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy. *Surgery*. févr 2011;149(2):299-300.
118. Greco F, Hoda MR, Rassweiler J, Fahlenkamp D, Neisius DA, Kutta A, et al. Laparoscopic adrenalectomy in urological centres - the experience of the German Laparoscopic Working Group. *BJU Int*. nov 2011;108(10):1646-51.
119. Assalia A, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg*. oct 2004;91(10):1259-74.
120. Gaujoux S, Bonnet S, Leconte M, Zohar S, Bertherat J, Bertagna X, et al. Risk factors for conversion and complications after unilateral laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg*. oct 2011;98(10):1392-9.
121. Shamblin WR, ReMine WH, Sheps SG, Harrison EG. Carotid body tumor (chemodectoma). *Am J Surg*. déc 1971;122(6):732-9.
122. Lamblin E, Atallah I, Reyt E, Schmerber S, Magne J-L, Righini CA. Neurovascular complications following carotid body paraganglioma resection. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. nov 2016;133(5):319-24.
123. Lloyd S, Obholzer R, Tysome J, BSBS Consensus Group. British Skull Base Society Clinical Consensus Document on Management of Head and Neck Paragangliomas. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. sept 2020;163(3):400-9.
124. Delannes M, Latorzeff I, Chand ME, Huchet A, Dupin C, Colin P. [Radiotherapy of benign intracranial tumors]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. sept 2016;20 Suppl:S88-95.
125. Dupin C, Lang P, Dessard-Diana B, Simon J-M, Cuenca X, Mazon J-J, et al. Treatment of head and neck paragangliomas with external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 juin 2014;89(2):353-9.

126. Guss ZD, Batra S, Limb CJ, Li G, Sughrue ME, Redmond K, et al. Radiosurgery of glomus jugulare tumors: a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2011;81(4):e497-502.
127. Cao KI, Feuvret L, Herman P, Bolle S, Jouffroy T, Goudjil F, et al. Protontherapy of head and neck paragangliomas: A monocentric study. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* févr 2018;22(1):31-7.
128. Kang KH, Lebow ES, Niemierko A, Bussi re MR, Dewyer NA, Daly J, et al. Proton therapy for head and neck paragangliomas: A single institutional experience. *Head Neck.* avr 2020;42(4):670-7.
129. Gilbo P, Morris CG, Amdur RJ, Werning JW, Dziegielewski PT, Kirwan J, et al. Radiotherapy for benign head and neck paragangliomas: a 45-year experience. *Cancer.* 1 d c 2014;120(23):3738-43.
130. van Hulsteijn LT, Corssmit EPM, Coremans IEM, Smit JWA, Jansen JC, Dekkers OM. Regression and local control rates after radiotherapy for jugulotympanic paragangliomas: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* févr 2013;106(2):161-8.
131. Satapathy S, Mittal BR, Bhansali A. « Peptide receptor radionuclide therapy in the management of advanced pheochromocytoma and paraganglioma: A systematic review and meta-analysis ». *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;91(6):718-27.
132. Thompson LDR. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg Pathol.* mai 2002;26(5):551-66.
133. Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, Itagaki E, Katabami T, Kakoi N, et al. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer.* juin 2014;21(3):405-14.
134. van Nederveen FH, Gaal J, Favier J, Korpershoek E, Oldenburg RA, de Bruyn EMCA, et al. An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and pheochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. *Lancet Oncol.* ao t 2009;10(8):764-71.
135. Korpershoek E, Favier J, Gaal J, Burnichon N, van Gessel B, Oudijk L, et al. SDHA immunohistochemistry detects germline SDHA gene mutations in apparently sporadic paragangliomas and pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2011;96(9):E1472-1476.
136. Castelblanco E, Santacana M, Valls J, de Cubas A, Casc n A, Robledo M, et al. Usefulness of negative and weak-diffuse pattern of SDHB immunostaining in assessment of SDH mutations in paragangliomas and pheochromocytomas. *Endocr Pathol.* d c 2013;24(4):199-205.
137. Menara M, Oudijk L, Badoual C, Bertherat J, Lepoutre-Lussey C, Amar L, et al. SDHD immunohistochemistry: a new tool to validate SDHx mutations in pheochromocytoma/paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2015;100(2):E287-291.

138. Favier J, Meatchi T, Robidel E, Badoual C, Sibony M, Nguyen AT, et al. Carbonic anhydrase 9 immunohistochemistry as a tool to predict or validate germline and somatic VHL mutations in pheochromocytoma and paraganglioma-a retrospective and prospective study. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* janv 2020;33(1):57-64.
139. Stenman A, Zedenius J, Juhlin CC. The Value of Histological Algorithms to Predict the Malignancy Potential of Pheochromocytomas and Abdominal Paragangliomas-A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature. *Cancers.* 15 févr 2019;11(2).
140. Maher ER, Neumann HP, Richard S. von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet EJHG.* juin 2011;19(6):617-23.
141. Castinetti F, Waguespack SG, Machens A, Uchino S, Hasse-Lazar K, Sanso G, et al. Natural history, treatment, and long-term follow up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international, multicentre, retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(3):213-20.
142. Amar L, Pacak K, Steichen O, Akker SA, Aylwin SJB, Baudin E, et al. International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic SDHx mutation carriers. *Nat Rev Endocrinol.* juill 2021;17(7):435-44.
143. Lenders JWM, Langton K, Langenhuijsen JF, Eisenhofer G. Pheochromocytoma and Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* sept 2019;48(3):605-17.
144. Bancos I, Atkinson E, Eng C, Young WF, Neumann HPH, International Pheochromocytoma and Pregnancy Study Group. Maternal and fetal outcomes in phaeochromocytoma and pregnancy: a multicentre retrospective cohort study and systematic review of literature. *Lancet Diabetes Endocrinol.* janv 2021;9(1):13-21.
145. Langton K, Tufton N, Akker S, Deinum J, Eisenhofer G, Timmers HJLM, et al. Pregnancy and pheochromocytoma / paraganglioma: clinical clues affecting diagnosis and outcome: a systematic review. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 20 déc 2020;
146. Barontini M, Levin G, Sanso G. Characteristics of pheochromocytoma in a 4- to 20-year-old population. *Ann N Y Acad Sci.* août 2006;1073:30-7.
147. Pamporaki C, Hamplova B, Peitzsch M, Prejbisz A, Beuschlein F, Timmers HJLM, et al. Characteristics of Pediatric vs Adult Pheochromocytomas and Paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 avr 2017;102(4):1122-32.
148. Neumann HPH, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 9 mai 2002;346(19):1459-66.
149. de Tersant M, Généré L, Freyçon C, Villebasse S, Abbas R, Barlier A, et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma in Children and Adolescents: Experience of the French Society of Pediatric Oncology (SFCE). *J Endocr Soc.* 1 mai 2020;4(5):bvaa039.
150. Garnier S, Réguerre Y, Orbach D, Brugières L, Kalfa N. Pediatric pheochromocytoma and paraganglioma: an update. *Bull Cancer (Paris).* oct 2014;101(10):966-75.

151. Ludwig AD, Feig DI, Brandt ML, Hicks MJ, Fitch ME, Cass DL. Recent advances in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma in children. *Am J Surg.* déc 2007;194(6):792-6; discussion 796-797.
152. Batsis M, Dagalakis U, Stratakis C, Prodanov T, Papadakis G, Adams K, et al. Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Pediatric Patients with Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Horm Metab Res.* 12 mai 2016;48(08):509-13.
153. Weise M, Merke DP, Pacak K, Walther MM, Eisenhofer G. Utility of plasma free metanephrines for detecting childhood pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2002;87(5):1955-60.
154. Yip L, Lee JE, Shapiro SE, Waguespack SG, Sherman SI, Hoff AO, et al. Surgical management of hereditary pheochromocytoma. *J Am Coll Surg.* avr 2004;198(4):525-34; discussion 534-535.
155. Castilho LN, Castillo OA, Dénes FT, Mitre AI, Arap S. Laparoscopic adrenal surgery in children. *J Urol.* juill 2002;168(1):221-4.