

Diagnostic des phéochromocytomes et paragangliomes *

Diagnosis of Pheochromocytomas and Paragangliomas

F. Castinetti · A. Barlier · F. Sebag · D. Taieb

Reçu le 17 février 2019 ; accepté le 10 septembre 2019
© Lavoisier SAS 2019

Résumé Les phéochromocytomes et les paragangliomes sont des tumeurs rares responsables d'une surmorbidity et d'une surmortalité. Au cours de ces 20 dernières années, de nombreuses avancées ont permis de mieux les caractériser sur le plan phénotypique (via l'imagerie métabolique) et génotypique (avec la mise en évidence de nombreux gènes de prédisposition). La prise en charge d'un phéochromocytome ou d'un paragangliome nécessite désormais le recours à un centre expert dès la phase diagnostique. L'objectif de cette revue est de souligner les principales caractéristiques de ces tumeurs, et ce, afin de sensibiliser le clinicien aux différentes étapes permettant d'aboutir à une prise en charge optimale.

Mots clés Médullosurrénale · Phéochromocytome · Paragangliome · Dérivés méthoxylés · Génétique

Abstract Pheochromocytoma and paraganglioma are tumors leading to increased morbidity and mortality. Over the last 20 years, several major advances allowed a better characterization of these tumors, either from an imaging or from a genetic viewpoint. This is especially the case for the hereditary characteristics of these tumors, as roughly 20 new genes have been identified. This is why the initial steps of the management of a pheochromocytoma and/or a paraganglioma now require a dedicated tertiary referral center. The aim of this review is to depict the diagnostic steps of these tumors, so as to allow the clinician to determine the optimal therapeutic strategy.

Keywords Adrenal medulla · Pheochromocytoma · Paraganglioma · Metanephrins · Genetics

F. Castinetti (✉) · A. Barlier · F. Sebag · D. Taieb
Aix-Marseille Université,
Assistance publique-Hôpitaux de Marseille,
F-13005 Marseille, France
e-mail : frederic.castinetti@ap-hm.fr

Endo-ERN (European Reference Network
on Rare Endocrine Conditions) expert center
for the management of rare endocrine tumour syndromes (MTG4)
F-13005 Marseille, France

F. Castinetti
Service d'endocrinologie, hôpital de la Conception,
147, boulevard Baille, F-13005 Marseille, France

F. Castinetti · A. Barlier
Inserm U1251, MMG Marseille Medical Genetics,
F-13005 Marseille, France

A. Barlier
Service de biologie moléculaire, hôpital de la Conception,
147, boulevard Baille, F-13005 Marseille, France

F. Sebag
Service de chirurgie endocrinienne, hôpital de la Conception,
147, boulevard Baille, F-13005 Marseille, France

D. Taieb
Service de médecine nucléaire, hôpital de la Conception,
147, boulevard Baille, F-13005 Marseille, France

Les phéochromocytomes et paragangliomes sont des tumeurs rares neuroendocrines (MIM171300) richement vascularisées issues de la crête neurale : on différencie les tumeurs développées à partir du tissu chromaffine médullosurrénalien et rétro-péritonéal associé au système sympathique, de celles développées aux dépens des paraganglions parasymphatiques craniocervicaux. Le terme de phéochromocytome est réservé aux paragangliomes surrenaliens. Les paragangliomes sympathiques sont classiquement fonctionnels, c'est-à-dire qu'ils vont sécréter des catécholamines, par rapport aux paragangliomes parasymphatiques classiquement non fonctionnels (sécrétion dans moins de 5 % des cas) [1].

L'incidence des phéochromocytomes et paragangliomes est estimée à un à huit par million par an [1,2]. Les phéochromocytomes représentent également 4 % des incidentalomes et 0,1 % des causes d'hypertension artérielle. Une étude récente exhaustive à partir du registre d'anatomopathologie néerlandais a mis en évidence une incidence des phéochromocytomes et paragangliomes sympathiques opérés de 0,4 à 2 par million et par an : les données soulignaient également un doublement de l'incidence entre 1995–1999 et

* Cet article reflète l'état de l'art à la date de sa validation (2019)

2011–2015, avec un diagnostic de tumeurs plus petites, suggérant une amélioration de la sensibilisation des médecins à ces maladies rares et une amélioration des performances de dépistage [3].

Les 20 dernières années ont surtout mis en évidence la prédisposition génétique d'environ un tiers des phéochromocytomes et paragangliomes, avec la mise en évidence régulière de nouveaux gènes de prédisposition, ce qui a conduit à proposer de façon systématique un dépistage génétique chez ces patients [4]. Au diagnostic clinique, biologique et d'imagerie se rajoute donc un diagnostic génétique, indispensable à la caractérisation tumorale : ces différentes parties seront abordées dans les paragraphes suivants à partir d'une recherche bibliographique sur PubMed focalisant essentiellement sur les études et articles de revue publiés au cours de ces cinq dernières années [5,6].

Diagnostic clinique

La présentation clinique classique, associant poussées hypertensives et triade de Menard (céphalées, sueurs, palpitations), est retrouvée dans moins d'un tiers des cas sauf dans le cadre de phéochromocytomes très hypersécrétants. La présentation clinique est donc assez variable, ce d'autant que, comme indiqué plus haut, les phéochromocytomes sont diagnostiqués à un stade plus précoce, parfois dans le cadre d'un bilan d'incidentalome. Le phéochromocytome est classiquement considéré en anglais comme « The Great Masquerader » du fait de la richesse du cortège de signes dont il peut être à l'origine [1,7]. Les signes cliniques représentent en effet l'activité de la tumeur sécrétoire adrénérgique de la tumeur. L'hypertension est fréquemment présente soit sous forme de poussées hypertensives sévères, soit sous forme chronique nécessitant un ou plusieurs antihypertenseurs : l'évocation de cause secondaire à cette hypertension, donc la recherche d'un phéochromocytome, sera d'autant plus justifiée en cas d'histoire familiale, de survenue avant 40 ans et/ou de résistance aux traitements antihypertenseurs. Des épisodes d'hypotension artérielle, alternant avec des poussées hypertensives, sont également possibles. L'HTA est le principal paramètre à prendre en compte et celui pouvant être à l'origine des complications les plus sévères (AVC, insuffisance cardiaque...). Comme indiqué précédemment, ces signes principalement retrouvés dans le cadre des phéochromocytomes peuvent également être observés dans le cadre des paragangliomes sympathiques, par opposition aux paragangliomes de la tête et du cou, classiquement non sécrétants, et qui pourront se manifester par une symptomatologie compressive locale (dysphagie, troubles auditifs, atteinte des nerfs crâniens mixtes notamment...) en fonction de leur taille. Enfin, il existe de rares tumeurs sécrétant de la dopamine de façon exclusive : les signes sont alors

moins typiques et peuvent inclure nausées, vomissements et hypotension artérielle [1].

Les autres signes pouvant être retrouvés sont les céphalées (classiquement associées aux poussées hypertensives) et les sueurs présentes dans environ deux tiers des cas. L'effet vasoconstricteur des catécholamines peut également être à l'origine d'épisodes de pâleur retrouvés dans un tiers des cas. Enfin, d'autres signes peuvent également être présents : tremblement, anxiété, constipation, hyperglycémie modérée... Il faut aussi savoir évoquer le diagnostic de PPGL au décours d'un accident cardiovasculaire (Tako-Tsubo) ou neurologique aigu (AVC), cet épisode pouvant être déclenché notamment par certains médicaments [1,8,9].

Diagnostic biologique

Il est fondé sur la mise en évidence d'une augmentation de dérivés méthoxylés plasmatiques et/ou urinaires [5,10,11]. La sensibilité et la spécificité diagnostiques de ces dosages sont très élevées. Le profil de sécrétion est variable et peut inclure une augmentation d'un ou de plusieurs de ces marqueurs. La mesure directe des catécholamines totales est souvent un mauvais marqueur du fait d'une sécrétion inconstante : à l'inverse, la métadrénaline et la normétadrénaline, dérivées respectivement de l'adrénaline et de la noradrénaline, sont diffusées de façon continue indépendamment de la libération de catécholamines. Un profil biologique complet d'un phéochromocytome inclut donc le dosage des dérivés méthoxylés, c'est-à-dire métadrénaline, normétadrénaline, dopamine (qui peut être sécrétée par certains phéochromocytomes et paragangliomes) et 3-méthoxytyramine (métabolite de la dopamine) [12]. Les dosages peuvent être faits en plasmatiques ou en urinaires sur 24 heures (dans ce dernier cas, avec une mesure combinée de la créatininurie pour s'assurer de l'exhaustivité du recueil, et sans tenir compte de la mesure de dopamine et de ses dérivés, qui n'est pas évaluable par les mesures urinaires). Certains traitements peuvent augmenter à tort le taux de dérivés méthoxylés ; ils doivent préférentiellement être arrêtés une quinzaine de jours (si l'état médical le permet) avant de renouveler le dosage. Il s'agit principalement des bêtabloquants, des antidépresseurs tricycliques, des inhibiteurs de la monoamine oxydase et des sympathomimétiques. Dans de rares cas, le diagnostic de phéochromocytome peut être fortuit anatomopathologique malgré des dosages initiaux négatifs : il s'agit le plus souvent de petites lésions très faiblement sécrétantes.

Enfin, le phénotype biologique oriente sur le génotype, comme indiqué ci-après : certains gènes de prédisposition vont plutôt être à l'origine d'une sécrétion isolée de métadrénaline, de normétadrénaline (VHL), alors que d'autres vont avoir un profil de cosécrétion métadrénaline et normétadrénaline [13].

Diagnostic par imagerie

Pour les formes surrenaliennes, l'étape d'imagerie ne doit être réalisée qu'après confirmation du diagnostic positif de phéochromocytome ou paragangliome, excepté recherche de lésions chez des cas familiaux porteurs de syndrome de prédisposition génétique. Cette imagerie est fondée sur des examens de radiologie conventionnelle (scanner, IRM) et d'imagerie isotopique. Point clé, il n'y a jamais d'indication à réaliser une biopsie d'une lésion évocatrice de phéochromocytome ou paragangliome : c'est le bilan d'imagerie en particulier fonctionnel qui confirme le diagnostic. La réalisation d'une biopsie dans ce contexte est formellement contre-indiquée, car elle peut être à l'origine d'une décharge catécholaminergique majeure, avec risque vital [1].

Imagerie conventionnelle

La suspicion de phéochromocytome peut se faire soit dans le cadre de signes cliniques (tels que décrits précédemment), soit dans le cadre de la découverte d'un nodule surrealien ou d'une lésion hypervascularisée le long des aires de distribution du tissu paraganglionnaire. Pour les phéochromocytomes, le scanner surrealien est en général l'examen de première intention. Il s'agit de nodules hétérogènes, parfois kystiques, fibreux ou nécroticohémorragiques. La densité spontanée des portions solides est en général supérieure à 10 UH (avec un *wash-out* < 50 %), ce qui les classe comme nodules atypiques (sauf pour les phéochromocytomes à contingent graisseux). Si une IRM est demandée à ce stade, elle pourra mettre en évidence une lésion hyperintense en T2. La sensibilité de l'imagerie conventionnelle est de 93 à 100 % pour des lésions centimétriques, la spécificité évaluée à 50–90 %. En cas de bilan évocateur d'hypersécrétion sans image surrealienne, un complément de bilan d'imagerie pourra être effectué à la recherche d'une localisation de paragangliome sympathique, notamment. Pour les paragangliomes, en particulier dans le cadre des porteurs sains, une combinaison d'examens d'imagerie conventionnelle peut être proposée avec angio-IRM craniocervicale, IRM abdominopelvienne et scanner thoracique. Il est également possible, comme indiqué ci-après, de privilégier dans un premier temps un examen d'imagerie isotopique, qui permettra d'orienter les examens d'imagerie conventionnelle ultérieurs [1,5].

Imagerie isotopique

La place de l'imagerie fonctionnelle systématique dans le cadre d'un bilan de phéochromocytome typique de taille modérée (< 5–6 cm) est discutée en l'absence d'argument en faveur d'un phéochromocytome métastatique ou d'une prédisposition génétique. Ces arguments sont cependant par-

fois difficiles à déterminer en préopératoire. À l'inverse, des localisations multiples au diagnostic, un sujet jeune, une histoire familiale, des arguments locorégionaux pour un caractère agressif imposent la réalisation d'un examen d'imagerie métabolique pour rechercher d'autres lésions [14,15].

La scintigraphie 123-I MIBG a longtemps été l'examen de référence pour évaluer les phéochromocytomes et paragangliomes. Sa sensibilité est estimée à 83–100 %, sa spécificité à 95–100 % dans les phéochromocytomes. Sa sensibilité est inférieure à 50 % dans les formes parasymphatiques. La sensibilité est aussi réduite en cas de tumeurs multiples au diagnostic ou de forme liée à une mutation *SDHB*. L'Octreoscan® fondé sur la liaison aux récepteurs de la somatostatine a une très bonne sensibilité pour les paragangliomes tête et cou, supérieure à celle de la scintigraphie 123-I MIBG (sensibilité de 89 à 100 %). Son intérêt a cependant été remis en cause dans les formes héréditaires (SDHD notamment), compte tenu de sa limite de sensibilité. Cet examen est supplanté par la TEP utilisant des analogues de la somatostatine marqués au 68-gallium. Sa sensibilité approche 100 % dans les formes craniocervicales et métastatiques, quel que soit le génotype. Une limite est la fixation intense physiologique de la surrenale. Enfin, deux autres examens PET peuvent être utilisés. Le TEP à la 18F-FDOPA a une sensibilité et une spécificité de 79–100 % et 95 %, respectivement pour la détection des phéochromocytomes et paragangliomes. Son avantage principal est l'absence de captation physiologique par les surrenales saines [16–18]. La sensibilité est cependant inférieure à celle du TEP aux DOTA-peptides marqués au 68Ga dans les formes craniocervicales héréditaires et les formes héréditaires [19,20]. C'est l'examen de référence pour les phéosporadiques et héréditaires (*NF1*, *RET*, *MAX*). La TEP au 18F-FDG est d'importance dans l'évaluation initiale des phéo-/paragangliomes SDH. Toutefois, il a été supplanté par la TEP aux DOTA-peptides marqués au 68Ga dans cette indication [21].

En résumé, certains phéochromocytomes sporadiques non métastatiques et les phéohéréditaires peuvent bénéficier en première intention d'une TEP à la 18F-DOPA. Les paragangliomes parasymphatiques et les formes héréditaires peuvent bénéficier en première intention d'une TEP aux DOTA-peptides marqués au 68Ga (DOTA-TOC a l'AMM en France, somakit, AAA/Novartis). Cet algorithme est proposé dans le prochain consensus EANM/SNMMI 2019 (en cours de finalisation).

Incidentalome surrealien et phéochromocytome

Les dernières recommandations européennes de la Société européenne d'endocrinologie recommandent un dépistage systématique des phéochromocytomes en présence d'un incidentalome surrealien, c'est-à-dire une lésion découverte fortuitement et mise en évidence dans le cadre d'un examen

d'imagerie réalisé pour un motif indépendant du nodule surrénalien [22]. Ces recommandations ont été récemment remises en cause par une étude rétrospective multicentrique internationale soulignant la faible probabilité de mise en évidence d'un phéochromocytome en présence de nodule surrénalien ayant une densité spontanée strictement inférieure à 10 UH (parfois après relecture par un radiologue expert) [23]. Dans le doute, au vu du caractère rétrospectif de cette étude et des conséquences chirurgicales si le diagnostic n'est pas posé avant la chirurgie, il paraît préférable de dépister systématiquement un phéochromocytome dans le bilan d'incidentalome surrénalien [24].

Diagnostic génétique

L'objectif de ce paragraphe n'est pas de rentrer dans les détails du diagnostic génétique des phéochromocytomes et paragangliomes. Des revues très exhaustives ont été récemment rédigées sur le sujet, et les cliniciens intéressés par ces aspects pourront directement s'y référer [4,25–32]. Nous nous limiterons donc à un survol global de la prédisposition génétique de phéochromocytomes et paragangliomes, permettant de mieux appréhender la génétique de ce type de tumeurs. Dix-sept gènes de prédisposition sont actuellement reconnus. Des variants pathogènes sont retrouvés dans 30 % des paragangliomes et 5 % des phéochromocytomes isolés. En cas de lésions multiples, la présence de mutations germinales ou somatiques est retrouvée dans près de 70 % des cas. Les recommandations soulignent l'importance d'effectuer un dépistage génétique systématique à tout patient porteur d'un phéochromocytome et/ou d'un paragangliome. Le risque de prédisposition génétique est d'autant plus élevé qu'il existe des antécédents familiaux de phéochromocytome ou paragangliome, un âge au diagnostic inférieur à 40 ans, une multifocalité au diagnostic ou un antécédent personnel de phéochromocytome ou paragangliome.

On différencie les phéochromocytomes/paragangliomes génétiquement déterminés par leur principale voie de genèse (Cluster 1, voie pseudohypoxique, avec les gènes *VHL*, *SDHx*, *FH*, *MDH2*, *HIF2A* ; Cluster 2, cycle de Krebs et voie hypoxique, avec les gènes *RET*, *NFI*, *MAX*, *TMEM127*), par leur profil sécrétoire (normétadrénaline, adrénaline) et par leur localisation (tête et cou, abdominal et surrénalien) [33]. Nous ne décrivons ici brièvement que les gènes de susceptibilité les plus fréquents. L'intérêt de cette description est double : améliorer la stratégie de dépistage et de surveillance du patient et des apparentés en précisant les atteintes potentielles pouvant survenir de façon retardée après le diagnostic initial et permettre l'interprétation de variants de signification indéterminée à l'ère du séquençage à haut débit.

Formes syndromiques

RET

Les mutations autosomiques dominantes de *RET* sont à l'origine d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (prévalence 1/40 000), au sein de laquelle les cancers médullaires thyroïdiens sont présent dans environ 100 % des cas. Les phéochromocytomes, bilatéraux le plus souvent mais non nécessairement synchrones, sont retrouvés dans environ 50 % des patients à un âge moyen de 30–40 ans. Il s'agit de phéochromocytomes bénins dans plus de 95 % des cas. Il n'y a en règle pas d'association à des paragangliomes extrasurrénaliens. Le mode d'entrée est le plus souvent thyroïdien. Cependant, il est recommandé de réaliser un dosage de calcitonine systématique devant tout phéochromocytome afin d'éliminer une néoplasie endocrinienne multiple de type 2 [34–36].

VHL

Les mutations autosomiques dominantes de *VHL* sont à l'origine du syndrome de von Hippel-Lindau (prévalence 1/36 000). Les phéochromocytomes et les paragangliomes sont présents dans 10 à 20 % des cas, en général bilatéraux mais non nécessairement synchrones, survenant en moyenne vers l'âge de 30 ans. Le point d'entrée dans la maladie peut être une manifestation syndromique autre, telle qu'un hémangioblastome du SNC et rétinien ; un cancer rénal à cellules claires et des kystes rénaux ou des tumeurs pancréatiques et des kystes pancréatiques. Le risque de phéochromocytome malin est faible, inférieur à 5 % [37].

NFI

Les mutations autosomiques dominantes du gène *NFI* sont à l'origine de la neurofibromatose de type 1 (Von Recklinghausen). Les phéochromocytomes sont présents dans moins de 1 % des cas et peuvent être bilatéraux, survenant en moyenne à l'âge de 40 ans. Les paragangliomes sont rares. Le tableau clinique est principalement fondé sur l'existence de neurofibromes, taches cutanées café au lait et nodules de Lisch (iris), avec un risque de gliome optique. Environ 10 % des phéochromocytomes sont malins [38].

Formes non syndromiques (dites formes phéochromocytome/paragangliome)

Mutations SDH : les gènes de prédisposition SDHD et SDHB

Les mutations autosomiques dominantes du gène *SDHD* sont à l'origine de lésions le plus souvent multiples, avec

au premier plan des paragangliomes de la tête et du cou (85 %), abdominaux (20–25 %) et des phéochromocytomes (10–25 %), à faible potentiel de malignité. La pénétrance est élevée (supérieure à 75 % après l'âge de 40 ans), avec un âge moyen au diagnostic de la première lésion aux environs de 35 ans : elle est classiquement liée à un mécanisme d'empreinte maternelle (le père transmet la mutation et le risque de développer la maladie, alors que la mère transmet la mutation sans risque de développer la maladie), même si quelques cas de violation d'empreinte (transmission de la maladie par la mère) ont été rapportés [39,40]. Enfin, les mutations de *SDHD* peuvent être associées à des carcinomes rénaux (10 % des cas) [41] et à de rares cas d'adénomes hypophysaires [42].

Les mutations autosomiques dominantes du gène *SDHB* sont également à l'origine de lésions multiples, avec au premier plan des paragangliomes abdominaux (50 %), cervicaux (20–25 %) et des phéochromocytomes (20–25 %). Une malignité est rapportée dans 30 % des cas. La pénétrance est faible (de l'ordre de 30 à 40 % après l'âge de 40 ans), avec un âge moyen au diagnostic de la première lésion aux environs de 30 ans. Comme pour *SDHD*, les mutations de *SDHB* peuvent être associées à des carcinomes rénaux (15 % des cas) et à de rares cas d'adénomes hypophysaires [43–45].

Mutations MAX

Les mutations de *MAX* sont de transmission autosomique dominante. Un faible nombre de cas a été rapporté dans la littérature, avec survenue de phéochromocytomes uni- ou bilatéraux, dont l'âge moyen de survenue était de 35 ans, de paragangliomes abdominaux et très rarement cervicaux. Le risque de malignité est évalué à 10–20 % des cas [36].

Mutations TMEM127

Les mutations de *TMEM127* sont de transmission autosomique dominante. Un faible nombre de cas a été rapporté dans la littérature, avec survenue de phéochromocytomes uni- ou bilatéraux, dont l'âge moyen de survenue était de 40 ans, et de rares cas de paragangliomes. Le risque de malignité est faible [36].

Phéochromocytomes et paragangliomes malins

Les phéochromocytomes et paragangliomes sont malins dans 10 à 25 % des cas, en fonction de la tumeur initiale, de sa localisation et de sa prédisposition génétique éventuelle. Sauf présence de métastases confirmées comme étant de nature chromaffine sur le bilan d'imagerie initial, il n'y a en général pas d'argument au diagnostic pour orienter vers

une tumeur plus ou moins agressive. Les scores anatomo-pathologiques souffrent d'une grande variabilité ; seul le Ki-67 semble avoir un intérêt prédictif sur le suivi. Le thesaurus du réseau INCa-Comete différencie ainsi les Pheo/PGL de malignité avérée, pour lesquels du tissu chromaffine est identifié dans les tissus mous locorégionaux, les vaisseaux, les organes et ganglions lymphatiques adjacents ou à distance et l'os ; les Phéo/PGL de malignité incertaine suspecte ou à risque de malignité sont définis par une taille supérieure à 5 cm, un statut SDHB positif, une histologie douteuse (avec embols vasculaires, index de prolifération élevé) ou la persistance de marqueurs biologiques opérés en postopératoire. Comme indiqué précédemment, une suspicion de malignité ou d'agressivité conduit à réaliser un bilan exhaustif d'imagerie au sein duquel les techniques les plus récentes d'imagerie métabolique ont une place prédominante [46–48].

Conclusions et perspectives

La prise en charge diagnostique des phéochromocytomes et paragangliomes s'est modifiée de façon radicale au cours des dix dernières années, avec l'apparition de traceurs performants en médecine nucléaire et la découverte de nombreux gènes de prédisposition. La caractérisation précise de ce type de lésions est désormais cruciale et ne peut se faire que dans des centres experts, au sein de réseaux ultraspecialisés tels que TENGEN en France (<http://www.sfendocrino.org/article/675/tengen>). L'avenir de la caractérisation de ces lésions passera probablement par une meilleure définition de leurs profils métaboliques, ce qui permettra d'améliorer la prise en charge diagnostique et d'aider le généticien dans la compréhension de variants de signification indéterminée.

Il n'est pas possible de finir ce chapitre sans insister sur la nécessité des dépistages génétiques familiaux, pour permettre une prise en charge optimale et précoce [49,50]. Le dépistage génétique familial est ainsi préconisé dans les formes héréditaires de paragangliomes et de phéochromocytomes à l'âge adulte. Un dépistage présymptomatique d'éventuelles tumeurs pourra être organisé en cas de positivité du test. Dans l'enfance, il est conseillé à partir de l'âge de six ans, notamment pour le PPGL *SDHx*-dépendant, car des examens d'imagerie par IRM et des explorations biologiques ainsi qu'une surveillance adaptée pourront être immédiatement institués en cas de positivité du test. Il peut même être plus précoce dans certaines formes syndromiques, telles que la NEM2. Ces tests présymptomatiques doivent être organisés dans le cadre d'une consultation multidisciplinaire d'oncogénétique déclarée auprès de l'Agence de la biomédecine, en centre expert.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- Pacak K, Tella SH (2000) Pheochromocytoma and paraganglioma. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al (eds) *Endotext* [Internet]. MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA) [cité 11 févr. 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481899/>
- Ebbehoj A, Jacobsen SF, Trolle C, et al (2018) Pheochromocytoma in Denmark during 1977–2016: validating diagnosis codes and creating a national cohort using patterns of health registrations. *Clin Epidemiol* 10:683–95
- Berends AMA, Buitenwerf E, de Krijger RR, et al (2018) Incidence of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma in the Netherlands: a nationwide study and systematic review. *Eur J Intern Med* 51:68–73
- Buffet A, Burnichon N, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP (2018) Pheochromocytoma: when to search a germline defect? *Presse Med* 47(7-8 Pt 2):e109-e118. doi: 10.1016/j.lpm.2018.07.003. Epub 2018 Aug 9
- Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K (2005) Pheochromocytoma. *Lancet* 366:665–75
- Lenders JWM, Eisenhofer G (2017) Update on modern management of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrinol Metab (Seoul)* 32:152–61
- Lawrence D, Salimian K, Leucker T, Martin S (2018) Uncommon presentation, rare complication and previously undescribed oncologic association of pheochromocytoma; the great masquerader. *BMJ Case Rep*. pii: bcr-2017-223993. doi: 10.1136/bcr-2017-223993
- Hernández-Montoliu L, Simó-Servat A, Villabona C (2018) Tako-Tsubo cardiomyopathy induced by pheochromocytoma. *Endocrinol Diabetes Nutr* 65(9):549-551. doi: 10.1016/j.endinu.2018.06.001. Epub 2018 Aug 3
- Falhammar H, Kjellman M, Calissendorff J (2018) Initial clinical presentation and spectrum of pheochromocytoma: a study of 94 cases from a single center. *Endocr Connect* 7:186–92
- Dähr R, Kuhn M, Bode C, et al (2017) Accuracy of recommended sampling and assay methods for the determination of plasma-free and urinary fractionated metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review. *Endocrine* 56:495–503
- Gupta G, Pacak K; AACE Adrenal Scientific Committee (2017) Precision medicine: an update on genotype/biochemical phenotype relationships in pheochromocytoma/paraganglioma patients. *Endocr Pract* 23:690–704
- Rao D, Peitzsch M, Prejbisz A, et al (2017) Plasma methoxytyramine: clinical utility with metanephrines for diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 177:103–13
- Yan Q, Bancos I, Gruber LM, et al (2018) When biochemical phenotype predicts genotype: pheochromocytoma and paraganglioma. *Am J Med* 131:506–9
- Castinetti F, Kroiss A, Kumar R, et al (2015) 15 years of paraganglioma: imaging and imaging-based treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 22:T135–T45
- Jimenez C, Waguespack SG (2015) Functional imaging for pheochromocytoma-paraganglioma: a step closer to understanding its place in clinical practice. *Endocrine* 50:6–8
- Feral CC, Tissot FS, Tosello L, et al (2017) 18F-fluorodihydroxyphenylalanine PET/CT in pheochromocytoma and paraganglioma: relation to genotype and amino acid transport system L. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 44:812–21
- Amodru V, Guerin C, Delcourt S, et al (2018) Quantitative 18F-DOPA PET/CT in pheochromocytoma: the relationship between tumor secretion and its biochemical phenotype. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 45:278–82
- Gild ML, Naik N, Hoang J, et al (2018) Role of dotatate-PET/CT in preoperative assessment of pheochromocytoma and paragangliomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 89(2):139-147. doi: 10.1111/cen.13737
- Han S, Suh CH, Woo S, et al (2018) Performance of 68Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptide PET in detection of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review and meta-analysis. *J Nucl Med* 60(3):369-376. doi: 10.2967/jnumed.118.211706
- Janssen I, Chen CC, Millo CM, et al (2016) 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* 43:1784–91
- Tiwari A, Shah N, Sarathi V, et al (2017) Genetic status determines 18 F-FDG uptake in pheochromocytoma/paraganglioma. *J Med Imaging Radiat Oncol* 61:745–52
- Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al (2016) Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 175:G1–G34
- Buitenwerf E, Korteweg T, Visser A, et al (2018) Unenhanced CT imaging is highly sensitive to exclude pheochromocytoma: a multicenter study. *Eur J Endocrinol* 178:431–7
- Hong AR, Kim JH, Park KS, et al (2017) Optimal follow-up strategies for adrenal incidentalomas: reappraisal of the 2016 ESE-ENSAT guidelines in real clinical practice. *Eur J Endocrinol* 177:475–83
- Buffet A, Ben Aim L, Leboulleux S, et al (2019) Positive impact of genetic test on the management and outcome of patients with paraganglioma and/or pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* (In press)
- Currás-Freixes M, Inglada-Pérez L, Mancikova V, et al (2015) Recommendations for somatic and germline genetic testing of single pheochromocytoma and paraganglioma based on findings from a series of 329 patients. *J Med Genet* 52:647–56
- Else T (2015) 15 years of paraganglioma: pheochromocytoma, paraganglioma and genetic syndromes: a historical perspective. *Endocr Relat Cancer* 22:T147–T59
- Else T, Greenberg S, Fishbein L (1993) Hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndromes. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al (eds) *GeneReviews*® [Internet]. University of Washington, Seattle, Seattle (WA) [cité 11 févr. 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1548/>
- Fishbein L, Leshchiner I, Walter V, et al (2017) Comprehensive molecular characterization of pheochromocytoma and paraganglioma. *Cancer Cell* 31:181–93
- Fishbein L, Nathanson KL (2017) Pheochromocytoma and paraganglioma susceptibility genes: estimating the associated risk of disease. *JAMA Oncol* 3:1212–3
- Neumann HP, Young WF, Krauss T, et al (2018) 65 years of the double helix: genetics informs precision practice in the diagnosis and management of pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer* 25:T201–T19
- Toledo R, Jimenez C (2018) Recent advances in the management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma: focus on tyrosine kinase and hypoxia-inducible factor inhibitors. *F1000Res* 7. pii: F1000 Faculty Rev-1148. doi: 10.12688/f1000research.13995.1. eCollection 2018

33. Crona J, Taïeb D, Pacak K (2017) New perspectives on pheochromocytoma and paraganglioma: toward a molecular classification. *Endocr Rev* 38:489–515
34. Mucha L, Leidig-Bruckner G, Frank-Raue K, et al (2017) Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: RET codon-specific penetrance and changes in management during the last four decades. *Clin Endocrinol (Oxf)* 87:320–6
35. Castinetti F, Maia AL, Peczkowska M, et al (2017) The penetrance of MEN2 pheochromocytoma is not only determined by RET mutations. *Endocr Relat Cancer* 24:L63–L7
36. Guerin C, Romanet P, Taieb D, et al (2018) Looking beyond the thyroid: advances in the understanding of pheochromocytoma and hyperparathyroidism phenotypes in MEN2 and of non-MEN2 familial forms. *Endocr Relat Cancer* 25:T15–T28
37. Gläsker S, Neumann HPH, Koch CA, Vortmeyer A (2000) Von Hippel-Lindau disease. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al (eds) *Endotext* [Internet]. MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA) [cité 11 févr. 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279124/>
38. Petr EJ, Else T (2018) Pheochromocytoma and paraganglioma in neurofibromatosis type 1: frequent surgeries and cardiovascular crises indicate the need for screening. *Clin Diabetes Endocrinol* 4:15
39. Burnichon N, Mazzella JM, Druï D, et al (2017) Risk assessment of maternally inherited SDHD paraganglioma and pheochromocytoma. *J Med Genet* 54:125–33
40. Hoekstra AS, Devilee P, Bayley JP (2015) Models of parent-of-origin tumorigenesis in hereditary paraganglioma. *Semin Cell Dev Biol* 43:117–24
41. Casey RT, Warren AY, Martin JE, et al (2017) Clinical and molecular features of Renal and pheochromocytoma/paraganglioma tumor association syndrome (RAPTAS): case series and literature review. *J Clin Endocrinol Metab* 102:4013–22
42. O’Toole SM, Dénes J, Robledo M, et al (2015) 15 years of paraganglioma: the association of pituitary adenomas and pheochromocytomas or paragangliomas. *Endocr Relat Cancer* 22:T105–T22
43. Jochmanova I, Wolf KI, King KS, et al (2017) SDHB-related pheochromocytoma and paraganglioma penetrance and genotype–phenotype correlations. *J Cancer Res Clin Oncol* 143:1421–35
44. Niemeijer ND, Rijken JA, Eijkelenkamp K, et al (2017) The phenotype of SDHB germline mutation carriers: a nationwide study. *Eur J Endocrinol* 177:115–25
45. Rijken JA, Niemeijer ND, Jonker MA, et al (2018) The penetrance of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHB germline mutation carriers. *Clin Genet* 93:60–6
46. Hamidi O, Young WF, Iñiguez-Ariza NM, et al (2017) Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: 272 patients over 55 years. *J Clin Endocrinol Metab* 102:3296–305
47. Hescot S, Curras-Freixes M, Deutschbein T, et al (2019) Prognosis of malignant pheochromocytoma and paraganglioma (MAPP-Prono study): an ENS@T retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab* (In press)
48. Roman-Gonzalez A, Jimenez C (2017) Malignant pheochromocytoma-paraganglioma: pathogenesis, TNM staging, and current clinical trials. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 24:174–83
49. Vermalle M, Tabarin A, Castinetti F (2018) Hereditary pheochromocytoma and paraganglioma: screening and follow-up strategies in asymptomatic mutation carriers. *Ann Endocrinol (Paris)* 79: S10–S21
50. Wong MY, Andrews KA, Challis BG, et al (2018) Clinical practice guidance: surveillance for pheochromocytoma and paraganglioma in paediatric succinate dehydrogenase gene mutation carriers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 90(4):499–505. doi: 10.1111/cen.13926