



**HAL**  
open science

# Préparation préopératoire par traitement anti-hypertenseur dans la chirurgie de phéochromocytome : étude randomisée contrôlée pragmatique en ouvert (PREPA-PHEO)

Amélie Maurel

► **To cite this version:**

Amélie Maurel. Préparation préopératoire par traitement anti-hypertenseur dans la chirurgie de phéochromocytome : étude randomisée contrôlée pragmatique en ouvert (PREPA-PHEO). Médecine humaine et pathologie. 2023. hal-04516771

**HAL Id: hal-04516771**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04516771v1>**

Submitted on 22 Mar 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES  
UNIVERSITAIRES**

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)  
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**

**FACULTE DE MEDECINE DE NANCY**

**2023**

**THESE**

POUR OBTENIR LE GRADE DE

**DOCTEUR EN MEDECINE**

**SPECIALITE : ANESTHESIE-REANIMATION**

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT DANS LE CADRE DU

3EME CYCLE DES ETUDES DE MEDECINE SPECIALISEE

**PAR**

**AMELIE MAUREL**

LE 3 JUILLET 2023

**PREPARATION PREOPERATOIRE PAR TRAITEMENT ANTI-HYPERTENSEUR DANS  
LA CHIRURGIE DE PHEOCHROMOCYTOME : ETUDE RANDOMISEE CONTROLEE  
PRAGMATIQUE EN OUVERT (PREPA-PHEO)**

**MEMBRES DU JURY :**

**MADAME LE PROFESSEUR M-R. LOSSER**

**PRESIDENTE DU JURY**

**MONSIEUR LE PROFESSEUR L. BRUNAUD**

**JUGE**

**MONSIEUR LE PROFESSEUR T. FUCHS-BUDER**

**JUGE**

**MONSIEUR LE PROFESSEUR P. GUERCI**

**DIRECTEUR DE THESE**

Présidente de l'Université de Lorraine :  
Madame Hélène BOULANGER

Doyen de la Faculté de Médecine  
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne  
Pr Louise TYVAERT

Assesseurs :

- *Premier cycle* : Pr Thomas SCHWITZER et Dr Nicolas GAMBIER
- *Deuxième cycle* : Pr Antoine KIMMOUN
- *Troisième cycle hors MG* : Pr Marie-Reine LOSSER
- *Troisième cycle MG* : Pr Paolo DI PATRIZIO
- *Finances* : Prs Eliane ALBUISSON et Louise TYVAERT
- *Vie hospitalo-universitaire* : Pr Stéphane ZUILY
- *Relations avec la Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER
- *Relations Internationales* : Pr Jacques HUBERT
- *Valorisation* : Pr Pascal ESCHWEGE
- *Interface avec les métiers de la santé* : Pr Céline HUSELSTEIN
- *Docimologie* : Pr Jacques JONAS
- *ECOS* : Pr Patrice GALLET, Dr Eva FEIGERLOVA
- *Service sanitaire* : Pr Nelly AGRINIER
- *Lecture critique d'articles* : Drs Jonathan EPSTEIN et Aurélie BANNAY
- *Interface HVL & Réseau Nasce* : Prs Nicla SETTEMBRE, Fabienne ROUYER-LIGIER et Pablo MAUREIRA
- *Etudiant* : Mehdi BELKHITER

Chargé de mission

- *PASS Médecine* : Dr Nicolas GAMBIER

Présidente du Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT  
Président du Conseil Scientifique : Pr Abderrahim OUSSALAH

=====

## DOYENS HONORAIRES

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

## PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRACARD - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Gilles DAUTEL - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Dominique HESTIN - Bruno HOEN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Bruno LEHEUP - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - François PLENAT - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Serge BRACARD - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE -  
Bruno HOEN - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Bruno LEHEUP -  
Thierry MAY - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Faiez ZANNAD

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>e</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : *Anatomie*

Professeur Marc BRAUN - Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>e</sup> sous-section : *Histologie, embryologie et cytogénétique*

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>e</sup> sous-section : *Anatomie et cytologie pathologiques*

Professeur Guillaume GAUCHOTTE – Professeur Hervé SARTELET

### 43<sup>e</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : *Biophysique et médecine nucléaire*

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : *Radiologie et imagerie médicale*

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>re</sup> sous-section : *Biochimie et biologie moléculaire*

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

#### 2<sup>e</sup> sous-section : *Physiologie*

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur Mathias POUSSEL - Professeur Jacques JONAS

#### 3<sup>e</sup> sous-section : *Biologie cellulaire*

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

#### 4<sup>e</sup> sous-section : *Nutrition*

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>e</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : *Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*

Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : *Parasitologie et Mycologie*

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>e</sup> sous-section : *Maladies infectieuses ; maladies tropicales*

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>e</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>re</sup> sous-section : *Épidémiologie, économie de la santé et prévention*

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Cédric BAUMANN

#### 4<sup>e</sup> sous-section : *Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>e</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : *Hématologie ; transfusion*

Professeur Pierre FEUGIER – Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Julien BROSEUS

#### 2<sup>e</sup> sous-section : *Cancérologie ; radiothérapie*

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT

**3<sup>e</sup> sous-section : Immunologie**

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

**4<sup>e</sup> sous-section : Génétique**

Professeur Philippe JONVEAUX

**48<sup>e</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>re</sup> sous-section : Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Philippe GUERCI

**2<sup>e</sup> sous-section : Médecine intensive-réanimation**

Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY - Professeur Antoine KIMMOUN

**3<sup>e</sup> sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

**4<sup>e</sup> sous-section : Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie**

Professeur Nicolas GIRERD

**5<sup>e</sup> sous-section : Médecine d'urgence**

Professeur Tahar CHOUIHED

**49<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>re</sup> sous-section : Neurologie**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER  
Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>e</sup> sous-section : Neurochirurgie**

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>e</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie**

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN - Professeur Thomas SCHWITZER -  
Professeure Fabienne ROUYER-LIGIER

**4<sup>e</sup> sous-section : Pédopsychiatrie ; addictologie**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>e</sup> sous-section : Médecine physique et de réadaptation**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>re</sup> sous-section : Rhumatologie**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>e</sup> sous-section : Chirurgie orthopédique et traumatologique**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>e</sup> sous-section : Dermato-vénérologie**

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>e</sup> sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie**

Professeur François DAP - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>re</sup> sous-section : Pneumologie ; addictologie**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>e</sup> sous-section : Cardiologie**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Olivier HUTTIN  
Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>e</sup> sous-section : Chirurgie thoracique et cardiovasculaire**

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

**4<sup>e</sup> sous-section : Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY - Professeure Nicla SETTEMBRE

**52<sup>e</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>re</sup> sous-section : Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**2<sup>e</sup> sous-section : Chirurgie viscérale et digestive**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

**3° sous-section : Néphrologie**

Professeur Luc FRIMAT

**4° sous-section : Urologie**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>re</sup> sous-section : Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY  
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**3° sous-section : Médecine générale**

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>re</sup> sous-section : Pédiatrie**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET -  
Professeur Cyril SCHWEITZER

**2° sous-section : Chirurgie infantile**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3° sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4° sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : Oto-rhino-laryngologie**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU -  
Professeur Patrice GALLET

**2° sous-section : Ophtalmologie**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Jean-Baptiste CONART

**3° sous-section : Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

**66° Section : PHYSIOLOGIE**

Professeur Nguyen TRAN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

**53° Section, 3° sous-section : Médecine générale**

Professeure associée Sophie SIEGRIST - Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>re</sup> sous-section : Anatomie**

Docteur Bruno GRIGNON

**44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>re</sup> sous-section : Biochimie et biologie moléculaire**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN –  
Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

**2° sous-section : Physiologie**

Docteure Iulia-Cristina IOAN

**45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>re</sup> sous-section : Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>e</sup> sous-section : Parasitologie et mycologie**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>re</sup> sous-section : Epidémiologie, économie de la santé et prévention**

Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN – Docteur Abdou OMOROU

**2<sup>e</sup> sous-section Médecine et Santé au Travail**

Docteure Isabelle THAON

**4<sup>e</sup> sous-section : Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication**

Docteure Aurélie BANNAY (stagiaire)

**47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>re</sup> sous-section : Hématologie ; transfusion**

Docteure Maud D'AVENI

**2<sup>e</sup> sous-section : Cancérologie ; radiothérapie**

Docteure Lina BOLOTINE

**3<sup>e</sup> sous-section : Immunologie**

Docteure Alice AARNINK

**4<sup>e</sup> sous-section : Génétique**

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD

**48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>e</sup> sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteur Julien SCALA-BERTOLA -

Docteure Élise PAPE (stagiaire)

**49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**2<sup>e</sup> sous-section : Neurochirurgie**

Docteur Fabien RECH

**50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**4<sup>e</sup> sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>e</sup> sous-section : Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>re</sup> sous-section : Pédiatrie**

Docteure Cécile POCHON – Docteur Amandine DIVARET-CHAUVEAU

**3<sup>e</sup> sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale**

Docteur Charline BERTHOLD

**4<sup>e</sup> sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale**

Docteure Eva FEIGERLOVA

**5<sup>e</sup> sous-section : Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale**

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

=====



## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 63° Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE

### 64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

### 65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET – Madame Rümeyza BASCETIN - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ –  
Monsieur Christophe NEMOS – Monsieur Simon TOUPANCE

### 69° Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

### 90° Section : MAÏEUTIQUE

Madame Gaëlle AMBROISE (stagiaire)

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

### 53° Section, 3° sous-section : (*Médecine générale*)

Docteur Antoine CANTON - Docteur Jean-Charles VAUTHIER

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de  
Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

# REMERCIEMENTS

---

**A notre Maître et Présidente du Jury**

**Madame la Professeure LOSSER**

Professeure des Universités - Praticienne Hospitalière

Anesthésie-Réanimation et Médecine péri-opératoire

CHRU de Nancy

Vous me faites l'honneur de présider ce jury, je vous remercie de votre soutien. Votre rigueur et votre investissement dans notre formation sont un exemple.

Recevez mes sincères remerciements et le témoignage de mon profond respect.

**A notre Maître et Juge**

**Monsieur le Professeur BRUNAUD**

Professeur des Universités - Praticien hospitalier

Chirurgie de la thyroïde, des parathyroïdes, de la surrenale, et des tumeurs endocrines du tube digestif et du pancréas.

CHRU Nancy

Merci pour votre expertise et votre aide indispensable dans la réalisation de ce travail.

Merci également pour votre disponibilité et votre bienveillance.

**A notre Maître et Juge**

**Monsieur le Professeur FUCHS-BUDER**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Anesthésie-Réanimation et Médecine péri-opératoire

CHRU de Nancy

Merci d'avoir accepté d'évaluer ce travail, et de votre expertise que vous nous ferez partager.

**A notre Maître et Directeur de Thèse**

**Monsieur le Professeur GUERCI**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier  
Anesthésie-Réanimation et Médecine péri-opératoire  
CHRU de Nancy

Merci de la confiance que tu m'as accordée pour la réalisation de ce travail et de ton aide au cours de l'accomplissement de celui-ci.

Merci très sincèrement pour ta rigueur ainsi que ton implication dans notre formation.

# REMERCIEMENTS

---

A Maman, A Papa

Comment vous remercier ? Pour votre amour, votre confiance, et votre soutien dans ces études; pour tout ce que vous m'avez apporté depuis ces années. Vous êtes mon pilier, dans la vie comme dans les études. Je vous dois tout. Merci très sincèrement pour tout.

A Armand et Charles,

Mes petits frères adorés. Pour votre bonne humeur, votre humour, et tous les incroyables moments passés en votre présence. De la forêt de Vernon aux plages de Los Angeles, de Rennes à Toulouse et Nancy, pas un seul jour ne passe sans que je pense à vous. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté.

A Bô Papa et Grand Maman,

Vous m'avez été d'une grande aide notamment lors de ma première année de médecine mais également tout au long de mes études. Merci sincèrement pour votre immense gentillesse. J'en suis très reconnaissante.

A Papy, ta sagesse et tes connaissances m'ont apporté beaucoup, merci pour ce soutien dans mes études de médecine. Un merci immense à Mamie aussi, pour ton soutien et ton aide pendant la première année mais également durant toutes celles qui ont suivi. Je vous dois beaucoup.

A Jean-Marie et Nathalie, Marc et Cécile, Marine et Nicolas, Claire et Clément, pour tous ces beaux moments passés en famille.

A à mes meilleurs copains de la fac de Créteil : Axel, Hélène, Romain, Émilie, Clara, Morgane, Fiona. Sans vous, l'externat aurait été bien plus triste.

A Agathe, ma première et éternelle amie de Nancy, ma randonneuse préférée. J'ai beaucoup de chance d'avoir croisé ta route en réanimation, et j'espère de tout cœur que notre amitié et nos aventures dureront longtemps.

A mes co-internes de la réanimation de Mercy, grâce à vous j'ai passé le meilleur stage de mon internat. Merci également à tous les co-internes avec qui j'ai eu la chance de travailler pour votre humour et votre bonne humeur.

A toutes les personnes extraordinaires que j'ai rencontré depuis mon arrivée à Nancy. A tous ceux qui m'ont accompagnée faire des kilomètres de randonnée, du vélo, du trail, mes premiers semi marathons, du squash, des concerts, des festivals, et tout ce qui me rend heureuse. Merci de m'avoir fait découvrir cette si belle région.

A tout le personnel paramédical que j'ai pu côtoyer durant mon internat, vous m'avez beaucoup appris. Votre gentillesse et vos sourires rendent le travail plus agréable.

A mon petit Flaubert, bien évidemment. Tu rends ma vie tellement plus belle.

Merci à toi Paul

Déjà 9 ans à tes cotés et tant de bonheur. Tu m'as supporté dans les moments les plus difficiles, et tu m'as tant apporté. Tu m'as fait découvrir le monde à ta façon et surtout tu m'as fait sortir de ma zone de confort. Tu m'as offert les couchers de soleil à Malte, du scooter en Thaïlande, des treks à 5000m d'altitude au Pérou, des randonnées en Bolivie, et même des nuits sous 100 000 étoiles dans le désert de Jordanie. Sans toi, rien de de tout ça n'aurait été fait.

Quand tu me regardes avec ton sourire à fossettes, je sais que j'ai tout gagné.

Je te remercie sincèrement pour tous ces beaux moments et ceux à venir.



## SERMENT

---

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

# TABLE DES MATIÈRES

---

<b>ABREVIATIONS</b> .....	18
<b>INTRODUCTION</b> .....	19
1. GÉNÉRALITÉS.....	19
1.1. Le phéochromocytome.....	19
1.2. Mécanisme d'action des catécholamines.....	20
1.3. Action sur les récepteurs noradrénergiques.....	22
2. JUSTIFICATIONS SCIENTIFIQUES.....	23
2.1. Historique.....	23
2.2. Les recommandations actuelles.....	24
2.3. Controverse autour de la préparation médicale pré opératoire.....	26
2.4. En pratique : la préparation médicale pré opératoire en France.....	28
3. METHODOLOGIE DE RECHERCHE.....	32
3.1. Hypothèse.....	32
3.2. Type d'étude.....	32
3.3. Objectif principal.....	32
3.4. Objectifs secondaires.....	32
3.5. Population.....	33
3.6. Préparation médicale pré opératoire.....	33
3.7. Prise en charge anesthésique per opératoire.....	34
<b>ARTICLE</b> .....	36
1. ABSTRACT :.....	37
2. BACKGROUND.....	38
3. MATHERIAL AND METHODS.....	39
3.1. Trial design.....	39
3.2. Population.....	40
3.3. Randomization.....	41

3.4.	Interventions.....	41
3.5.	Study flowchart .....	44
3.6.	Study outcome.....	45
3.7.	Follow-up of participants .....	46
3.8.	Statistical analysis .....	49
4.	DISCUSSION .....	49
4.1.	Place of the protocol in the current literature.....	49
4.2.	Justification of primary outcome.....	50
4.3.	Justification of secondary endpoints .....	51
4.4.	Strengths of the study.....	53
4.5.	Limitations of the study.....	53
4.6.	Clinical implications.....	54
	Abreviations : .....	55
	References: .....	56
	<b>DISCUSSION.....</b>	<b>60</b>
1.	DIFFICULTÉS RENCONTRÉES.....	60
1.1.	Traitements habituels du patient.....	60
1.2.	Définition du critère de jugement principal .....	60
2.	AIDE DU QUESTIONNAIRE À L'ÉLABORATION DU PROTOCOLE.....	62
2.1.	Choix des molécules utilisées dans le protocole .....	62
2.2.	Durée de préparation .....	62
2.3.	Efficacité de la préparation médicale .....	63
3.	RETOMBÉES ATTENDUES .....	64
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>66</b>
	ANNEXE 1 : Revue de la littérature sur la préparation médicale préopératoire .....	71
	ANNEXE 2 : questionnaire d'évaluation des pratiques en France .....	79

## ABBREVIATIONS

---

*AFCE : L'Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne*

*AVC : Accident Vasculaire Cérébral*

*COMT : catéchol-O-méthyltransférase*

*DOPA : dihydroxyphénylalanine*

*HTA : Hypertension Artérielle*

*KDIGO : Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

*MACE : Major Adverse Cardiac Events*

*MAO : Monoamine Oxydase*

*MINS : Myocardial Injury after Non cardiac Surgery*

*PAM : Pression Artérielle Moyenne*

*PAS : Pression Artérielle Systolique*

*QOR : Quality of Recovery*

*RAAC : Récupération Améliorée Après Chirurgie*

*SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation*

# INTRODUCTION

---

## 1. GÉNÉRALITÉS

### 1.1. Le phéochromocytome

Le phéochromocytome est une tumeur neuroendocrine d'origine neuroectodermique. Le terme «*phéochromocytome*» vient de ses caractéristiques colorimétriques : *phaios* = brun ; *chroma* = couleur ; *cytos* = cellules. Il est réservé aux tumeurs de la zone médullaire de la glande surrénale. C'est une tumeur rare dont l'incidence se situe autour de 0,46 pour 100 000 personnes-année (1). La prévalence est estimée entre 0,1 et 0,6% au sein d'une population de patients hypertendus (2). Cette tumeur peut être bénigne ou maligne.

Le phéochromocytome est susceptible de synthétiser, stocker et relarguer des catécholamines. Les manifestations cliniques et biologiques sont le reflet de cette sécrétion hormonale. Le maître symptôme est l'hypertension artérielle, présente 9 fois sur 10 (3). L'association céphalées, palpitations et sueurs constitue la classique et spécifique triade de Ménard. Cependant, les symptômes peuvent être variés, permanents, fluctuants voire absents. Cette symptomatologie très diverse explique le retard, en moyenne de 3 ans de certains diagnostics (4). Ce diagnostic repose sur les mesures biologiques couplées à l'imagerie.

Le traitement curatif est la résection chirurgicale qui permet de traiter les symptômes. Cette chirurgie est particulièrement à risque sur le plan hémodynamique car le relargage paroxystique des catécholamines dans la circulation peut être à l'origine de fluctuations sévères de pression artérielle. L'hypertension artérielle peut survenir de façon aléatoire durant la chirurgie mais les moments les plus fréquents sont lors de l'induction anesthésique ou des manipulations de la tumeur responsables de décharges de taux de catécholamines très élevés dans la circulation sanguine. L'hypotension artérielle survient fréquemment après l'ablation de la tumeur du fait d'une chute brutale du taux de catécholamine dans la circulation sanguine. Cela peut conduire de ce fait à des événements cardiovasculaires péri opératoires possiblement graves (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, etc...).

De nombreux aspects de la gestion péri opératoire du phéochromocytome font encore débat, parce qu'il est difficile de mobiliser les équipes pour mener des essais randomisés contrôlés prospectifs avec les différentes options thérapeutiques sur ces affections rares.

Nous avons décidé de nous intéresser dans ce travail à l'un des thèmes à controverse dans la littérature : la préparation médicale pré opératoire. Celle-ci est recommandée depuis plusieurs décennies en pré opératoire chez tous les patients devant bénéficier d'une chirurgie de phéochromocytome. Le postulat est que la préparation médicale permet une meilleure stabilité hémodynamique en péri opératoire et notamment pendant la chirurgie. Ce meilleur contrôle de la pression artérielle limiterait les risques neurologiques (AVC) et cardiaques (infarctus du myocarde) liés aux poussées hypertensives. Cependant, cette prise en charge est de plus en plus décriée par certains auteurs, compte tenu de l'avancée des techniques anesthésiques et chirurgicales notamment mini-invasives. De plus, elle pourrait être à l'origine d'une instabilité hémodynamique post opératoire (hypotension artérielle) responsable d'une morbidité et de temps de séjours en hospitalisation plus longs.

## **1.2.Mécanisme d'action des catécholamines**

Les catécholamines (adrénaline, noradrénaline et dopamine) sont des hormones synthétisées, stockées et sécrétées par le système nerveux autonome sympathique. Elles sont synthétisées à partir de la tyrosine, qui provient de l'alimentation ou du métabolisme hépatique de la phénylalanine. La tyrosine est captée par les terminaisons sympathiques et transformée par la tyrosine hydroxylase en dihydroxyphénylalanine (DOPA). La dopamine, chronologiquement première catécholamine dans la chaîne de synthèse, est issue de la DOPA par décarboxylation. Transférée du cytoplasme dans la granulation chromaffine, la dopamine est transformée en noradrénaline par la dopamine-béta-hydroxylase intra vésiculaire.

Dans les terminaisons nerveuses, la noradrénaline reste stockée à l'intérieur du granule de sécrétion jusqu'à sa libération synaptique ou systémique. Elle peut également être transférée du granule médullo-surrénalien vers le cytoplasme, où elle subit une méthylation en adrénaline sous l'influence de la phényléthanolamine-N-méthyltransférase. L'activité optimale de cette enzyme nécessite la présence d'une forte concentration de glucocorticoïdes

d'origine corticosurrénalienne. Recaptée par le granule chromaffine, elle y est stockée jusqu'à sa libération.

Les catécholamines sont libérées en réponse à la stimulation nicotinique (acétylcholine) du nerf splanchnique qui innerve la médullo-surrénale. Cette stimulation peut avoir différentes origines comme la baisse de la pression artérielle, l'hypoxie, l'hypercapnie, le froid, l'hypoglycémie, la douleur ou le stress.

La glande surrénale produit environ 80% d'adrénaline et 20% de noradrénaline. Les deux tiers de ces catécholamines sécrétées sont recaptées par les terminaisons nerveuses. Elles sont recyclées ou au contraire métabolisées en dérivés inactifs éliminés par le rein. Deux enzymes clés, la monoamine oxydase (MAO) et la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) jouent un rôle dans ce catabolisme. Celui-ci est rapide avec une demi-vie plasmatique de la noradrénaline n'excédant pas vingt secondes (3).

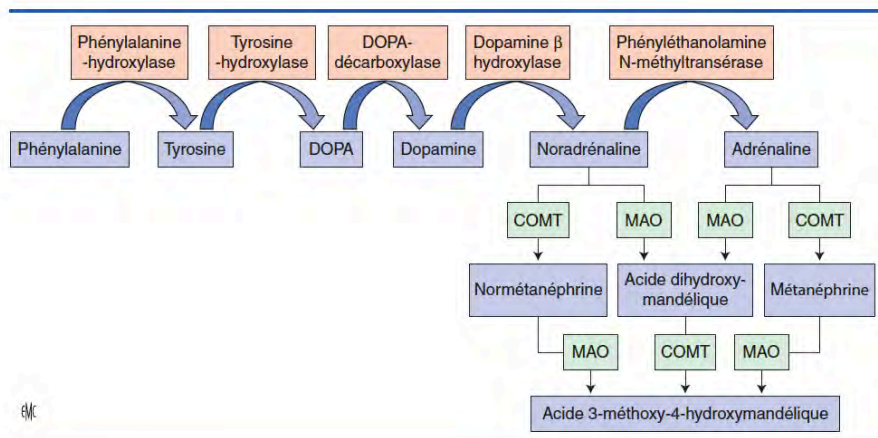


Figure 1 : Schéma de synthèse et de dégradation des catécholamines endogènes (5)

DOPA : dihydroxyphénylalanine

COMT : catéchol-O-méthyltransférase

MAO : monoamine oxydase

### 1.3. Action sur les récepteurs noradrénergiques

Une partie des catécholamines libérées est recaptée par la cellule, alors que le reste des hormones diffuse dans la circulation et se lie aux récepteurs. Les récepteurs adrénérgiques  $\alpha$  et  $\beta$  de l'adrénaline et de la noradrénaline et les récepteurs dopaminérgiques sont présents au niveau de nombreux organes et la réponse à la liaison récepteur-ligand diffère selon l'organe. Il existe principalement quatre types de récepteurs adrénérgiques :  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_2$ . Ils médient des réponses biologiques différentes corrélées avec des manifestations cliniques variables.

Les récepteurs  $\alpha_1$  sont exprimés en post synaptiques des nerfs sympathiques et au niveau des muscles lisses vasculaires. Leur activation a pour effet une vasoconstriction et une hypertension artérielle. Les récepteurs  $\alpha_2$  sont localisés au niveau des terminaisons nerveuses présynaptiques des nerfs sympathiques. Ils engendrent l'inhibition de la sécrétion de noradrénaline. Ils sont également exprimés sur des sites non synaptiques des muscles lisses vasculaires, engendrant une vasoconstriction lorsqu'ils sont activés. Les récepteurs  $\beta_1$  sont principalement localisés au niveau cardiaque. Ils ont une réponse inotrope et chronotrope positive, engendrant une hypertension artérielle et une tachycardie. Les récepteurs  $\beta_2$  sont présent dans les muscles lisses de la plupart des organes (trachée, bronches, vessie, utérus). Ils médient la relaxation de ces muscles lisses, jouant un rôle important dans la spasmolyse.

Les sous types  $\alpha$  et  $\beta_1$  ont une haute affinité pour l'adrénaline et la noradrénaline. Le sous type  $\beta_2$  a, quant à lui, une affinité beaucoup plus grande pour l'adrénaline que la noradrénaline. La dopamine, qui ne possède qu'une activité agoniste faible vis-à-vis des récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$ , exerce ses effets par activation de récepteurs spécifiques responsables physiologiquement d'une vasodilatation.

Les effets des catécholamines sur leurs récepteurs sont en réalité plus complexes car la proximité des sites de relargage par rapport aux récepteurs et la concentration au site effecteur sont également des déterminants des effets réels des catécholamines sur leurs récepteurs (6).



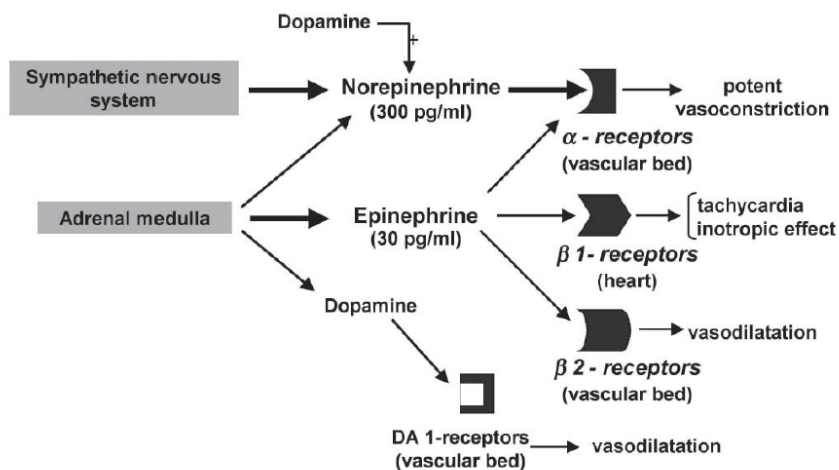


Figure 2 : les principaux effets des catécholamines sur le système cardiovasculaire (7)

## 2. JUSTIFICATIONS SCIENTIFIQUES

### 2.1. Historique

Les phéochromocytomes ont fait l'objet des premières exérèses en 1926 par Mayo et Roux. En 1951, une revue de la littérature relevait 25% à 40% de décès péri opératoires en relation avec des variations tensionnelles à type d'hyper et d'hypotension artérielle (8). Il faudra attendre 1956 pour que Kvale *et al.* publient la première série de 51 opérés sans décès grâce à l'utilisation de phentolamine et norépinéphrine (9). Dès lors, il fût classique de proposer avant l'intervention un blocage progressif des récepteurs alpha sur une à deux semaines pour diminuer l'état d'hyper-adrénergisme et restaurer la volémie.

Depuis, la mortalité péri-opératoire a fortement diminué pour se stabiliser à un taux actuel de moins de 1% (4). Les raisons pour lesquelles cette mortalité a diminué depuis le début de la chirurgie de phéochromocytome sont nombreuses.

Tout d'abord les techniques chirurgicales ont évolué, notamment en termes d'abord coelioscopique mini-invasif plus ou moins assisté par la robotisation. Sur le plan chirurgical, l'abord thoraco abdominal était initialement utilisé avant 1980, puis a été remplacé par la laparotomie médiane depuis les années 1980. Décrite pour la première fois en 1998, la

chirurgie mini invasive par laparoscopie a donné de très bon résultats sur la prise en charge du phéochromocytome notamment sur l'hémodynamique per opératoire (10). En effet, celle-ci a beaucoup d'avantages comme la diminution des douleurs post opératoires, une mobilisation plus précoce, moins de complications pulmonaires et thromboemboliques, ainsi que des durées de séjour plus courtes engendrant coût global plus faible (11).

De plus, le management anesthésique a également évolué, avec l'utilisation de nouvelles drogues à courts délai et durée d'action permettant de mieux contrôler les variations de pression artérielle peropératoires (ex : Clevidipine, Esmolol, Noradrénaline...). Ceci a contribué à augmenter la qualité et la sécurité anesthésique.

Enfin, les techniques radiologiques ont elles aussi beaucoup progressé, permettant une localisation plus précise de la tumeur en pré opératoire et des identifications plus précoces parfois de manière fortuite.

## **2.2. Les recommandations actuelles**

### 2.2.1. Les recommandations internationales

Durant la dernière décennie, les sociétés savantes ont établi différents consensus et recommandations concernant la préparation préopératoire de la chirurgie du phéochromocytome. Les recommandations actuelles ont été publiées en 2022 par la Société d'Endocrinologie et suggèrent que tous les patients avec un phéochromocytome doivent bénéficier d'une préparation médicamenteuse pré opératoire afin de prévenir les complications cardio-vasculaires (12). En l'absence d'essai contrôlé randomisé, les recommandations se basent principalement sur des études observationnelles rétrospectives datant de plusieurs décennies.

Les alpha-bloquants, qu'ils soient sélectifs ou non sélectifs, sont recommandés en premier choix pour une durée d'au moins 7 jours dans le but de normaliser la pression artérielle et la fréquence cardiaque (13). Traditionnellement, c'est la phénoxybenzamine, qui était utilisée pour la préparation médicale. Il s'agit d'un alpha bloquant non sélectif et non compétitif, avec des effets irréversibles et de longue durée d'action. Elle est connue pour être plus efficace en termes de prévention de l'hypertension per opératoire mais cela implique

souvent une hypotension post opératoire prolongée et une tachycardie réflexe (14). Compte tenu des difficultés importantes d'approvisionnement de cette molécule (coût, disponibilité), elle est de moins en moins utilisée et est remplacée par les alpha-bloquants sélectifs (15,16).

Certains centres décrivent l'utilisation des inhibiteurs calciques pour la préparation préopératoire (17). Cependant, ils ne sont pas recommandés en première intention. L'utilisation de ceux-ci doit être réservée à certains cas précis : lorsque le traitement alpha-bloquant est mal toléré, ou en complément lorsque le traitement alpha-bloquant n'est pas suffisant, en cas de grosse tumeur ou d'une maladie métastatique par exemple.

Pour la première fois dans les recommandations de 2022, est apparue la possibilité de ne pas préparer les patients dans les grands centres experts. En effet, il est décrit que, dans certains centres, des patients atteints de phéochromocytomes sont opérés sans traitement préopératoire, en s'appuyant sur l'expérience de l'équipe d'anesthésie et chirurgicale et sur l'utilisation de médicaments vasoactifs à courte durée d'action pour maintenir les paramètres hémodynamiques. Ces recommandations concluent ainsi : « bien que les premiers résultats disponibles ne montrent aucune différence en termes de morbi mortalité, ces pratiques ne sont pas recommandées en dehors des centres experts, opérant un grand nombre de malades ». (12)

### 2.2.2. Les recommandations françaises

Les recommandations françaises sont principalement basées sur les recommandations internationales. Cependant, la Phenoxybenzamine n'est plus commercialisée en France. Les médicaments utilisés en première intention sont les alpha-bloquants non sélectifs comme la Prazosine ou l'Urapidil.

Les inhibiteurs calciques sont également fréquemment utilisés en première intention, selon les centres (17). Ils diminuent l'incidence des complications liées aux fortes concentrations de catécholamines comme le spasme coronaire. La Nicardipine, principal inhibiteur calcique utilisé dans ce contexte est une molécule qui a des propriétés de vasodilatateur artériel puissant en inhibant l'influx de calcium dans le muscle lisse vasculaire médié par la noradrénaline, sans vasodilatation veineuse. Cela permet de diminuer la post charge et améliore la fonction ventriculaire gauche tout en préservant le retour veineux. Les

avantages de cette molécule sont son coût, son accessibilité et sa tolérance par rapport à certains alpha-bloquants.

Molécule	Prazosine	Urapidil	Urapidil
Voie d'administration	Per os	Per os	IV
Dose	Posologie initiale comprise entre 0,5 et 1 mg . Majoration des doses toutes les 12 heures si bonne tolérance .	Posologie initiale à 30 mg, si bonne tolérance redonner 30 mg, 2 heures après. Puis 60 mg matin et soir.	Jour 1: 5 mg/heure Puis augmentation de 5mg/heure si bonne tolérance
Posologie usuelle	5 à 10 mg par jour	120 mg par jour	15 mg/heure
Posologie maximale	20 mg	180 mg par jour	60 mg/heure
Début	7 à 15 jours avant la chirurgie	8 à 15 jours avant la chirurgie	2 jours avant la chirurgie
Surveillance	Patient assis ou couché. Surveiller PA assis et debout à 15, 30, 60 et 120 minutes	Patient assis ou couché. Surveiller PA assis et debout à 15, 30, 60 et 120 minutes	Surveillance PA toutes les 15 minutes pendant une heure puis toutes les heures

Exemples de protocoles de prise en charge thérapeutique pré opératoire dans la chirurgie de phéochromocytome, d'après la Haute Autorité de Santé (1).

### 2.3. Controverse autour de la préparation médicale pré opératoire

La question de l'abandon de la préparation pré opératoire est de plus en plus fréquemment posée dans les études récentes (18,19) et un nombre croissant d'études décrivent des patients pris en charge sans préparation médicale pré opératoire (20,21). Une revue de la littérature traitant de cette problématique a été effectué pour ce travail (ANNEXE 1).

Groeben *et al.* ont reporté leur expérience avec 276 patients : 110 sous alpha-bloquants et 166 sans préparation. Il y avait une augmentation significative des pressions artérielles systoliques (PAS) maximales dans le groupe sans préparation mais aucune différence pour des PAS > 250 mmHg. Les patients non préparés avaient même moins d'événements cardiovasculaires que les patients préparés (5,9% vs 0,9%) (22).

Les principales raisons avancées pour sursoir à la préparation médicamenteuse préopératoire sont tout d'abord leurs effets secondaires. Les plus connus sont l'hypotension orthostatique, la tachycardie réflexe (pour les alpha-bloquants non sélectifs), la congestion nasale, la sédation et possiblement une hypertension paradoxale à plus fortes doses.

De plus, les molécules à demi-vie longues (phénoxybenzamine, doxazosine) peuvent être à l'origine d'une hypotension postopératoire prolongée après la résection de la tumeur avec nécessité de remplissage vasculaire important, voire l'introduction d'amines vasopressives en post opératoire. Or, d'après une littérature récente, l'hypotension artérielle per opératoire est source d'une morbidité péri opératoire importante associée à des durées d'hospitalisation plus longues, beaucoup plus marquée que l'hypertension artérielle per opératoire (23,24).

La pression artérielle chute généralement brutalement après clampage des veines surrenaliennes de drainage de la tumeur et est parfois difficile à traiter. Les facteurs contribuant à cette hypotension sont la décroissance brutale des catécholamines circulantes qui provoque une vasodilatation artérielle périphérique. Celle-ci peut être notoirement exacerbée par l'exposition pré opératoire aux anti-hypertenseurs. L'hypotension per opératoire prolongée est associée à des dysfonctions d'organes comme l'insuffisance rénale aiguë (25), des événements myocardiques (24), ainsi qu'à une augmentation de la mortalité globale à 30 jours (26).

Senne *et al.* ont montré que les patients qui présentaient plus de 5 épisodes d'hypotensions en per opératoires avaient été exposés à des plus fortes doses d'alpha-bloquant en pré opératoire que les autres. Les auteurs ont également rapporté que les patients avec plus de 5 épisodes d'hypotension sévère en per opératoire ont un temps de séjour plus long à l'hôpital et en soins continus, tandis que les épisodes hypertensifs sévères n'ont pour la plupart aucun impact sur le post opératoire (27).

De façon intéressante, les crises hypertensives peuvent tout à fait survenir en per opératoire malgré une préparation médicamenteuse bien conduite, ce qui de fait, rend son utilisation d'un faible intérêt (15,28). Des études récentes montrent que malgré une préparation optimale par alpha-bloquant, les fluctuations hémodynamiques restent fréquentes en per opératoire mais sont rarement associées à des événements cardiovasculaires majeurs (29).

Une première méta analyse a été réalisée en 2020 sur ce sujet et ne retrouvait aucune différence entre les patients préparés et non préparés en terme de pression artérielle systolique ou diastolique, fréquence cardiaque, complications cardiovasculaires et mortalité (30).

Une seconde méta analyse, réalisée en 2023, prenait en compte 15 études incluant au total 3542 patients (29). Aucun paramètre hémodynamique ne différait entre les patients avec et sans préparation par alpha-bloquant, que ce soit la pression artérielle systolique maximum et minimum, le nombre d'épisodes hyper et hypotensifs, et la fréquence cardiaque. En revanche, en post opératoire, le traitement par alpha-bloquant était associé à une hypotension prolongée et un usage de vasopresseurs (RR 4,21 95% CI 1,17 – 15,18, P=0,03). La durée de séjour, les transferts en soins intensifs, la morbidité cardiovasculaire totale et la mortalité était similaire dans les deux groupes. La conclusion de cette étude était que le traitement par alpha-bloquant pré opératoire ne garantissait pas une meilleure hémodynamique péri opératoire, et s'avérait être plus délétère en post opératoire.

Cependant, ces méta-analyses reposent sur des études rétrospectives non randomisées de faible puissance et ne constituent pas de preuve évidente pour soutenir l'abandon total de cette pratique de longue date.

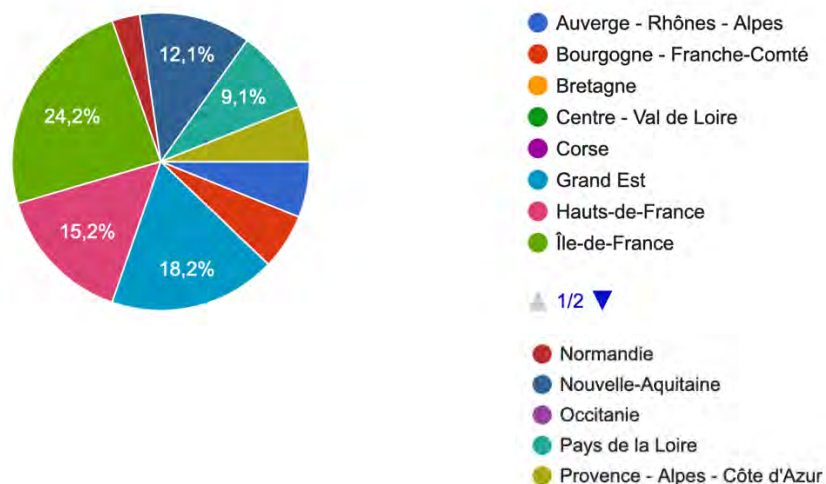
## **2.4. En pratique : la préparation médicale pré opératoire en France**

Pour ce travail, nous avons souhaité évaluer les pratiques en France concernant la préparation médicale pré opératoire dans la chirurgie de phéochromocytome. Nous avons élaboré un questionnaire en ligne que nous avons envoyé aux équipes de l'Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne (AFCE) et aux anesthésistes réanimateurs par le biais de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR).

Ce questionnaire a été rempli par 33 experts exerçant dans différents centres français, dont 70% étaient chirurgiens et 30% anesthésistes réanimateurs (ANNEXE 2).

### Quelle est votre région d'exercice ?

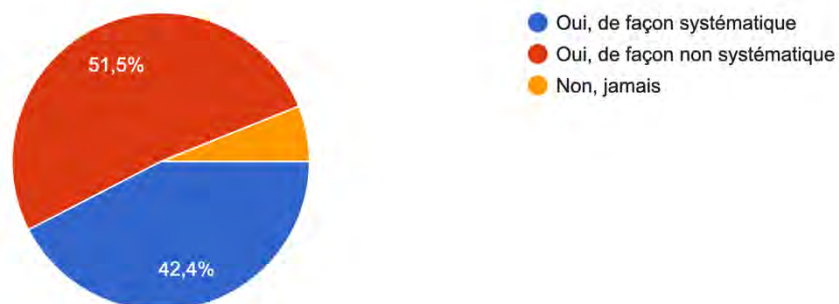
33 réponses



Parmi ces experts, 42% d'entre eux préparent systématiquement leurs patients avant une chirurgie de phéochromocytome, plus de 50% d'entre eux les préparent de façon non systématique et 6% ne préparent jamais leurs patients.

### Préparez-vous les patients atteints de phéochromocytome en pré opératoire avec un traitement anti-hypertenseur ?

33 réponses

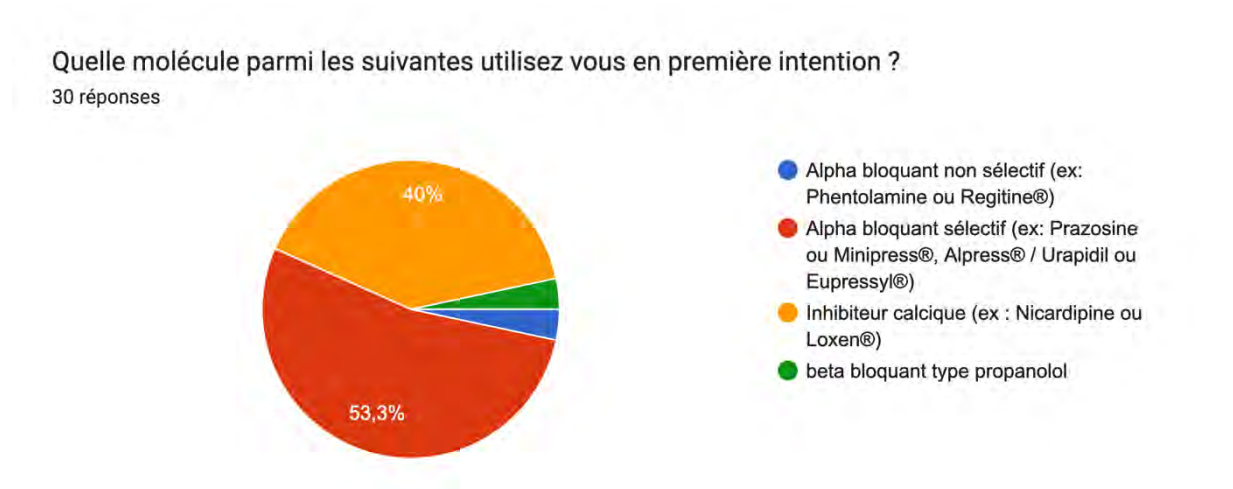


Chez les praticiens qui ne préparent pas de façon systématique les patients, les principaux critères permettant de décider l'introduction d'une préparation médicale pré opératoire sont les suivants : la présence d'un phéochromocytome symptomatique, la présence

d'une hypertension artérielle sévère déjà traitée par plusieurs anti-hypertenseurs, ou la présence d'une hypertension artérielle lors de la consultation. D'autres critères sont retrouvés comme l'absence de traitement anti-hypertenseur prescrit chez le patient, la taille de la tumeur, le taux important de dérivés méthoxylés ou encore la présence de complications en rapport avec le phéochromocytome.

Les durées de préparation sont variables en fonction des centres, allant de moins d'une semaine à plus de 21 jours. La prescription de la préparation médicale est réalisée par l'anesthésiste dans 23% des cas, le chirurgien dans 26% ou l'endocrinologue suivant le patient dans 28% des cas. Plus rarement, elle est prescrite par le cardiologue ou néphrologue du patient.

Les deux classes de molécules principalement utilisées en France sont les alpha-bloquants sélectifs comme la Prazosine ou l'Urapidil (53%) et les inhibiteurs calciques comme la Nicardipine (40%).



Les critères d'efficacité de ces molécules sont le retour de la pression artérielle systolique dans les normes et la diminution de la symptomatologie liée à la tumeur. Dans 16% des cas environ, l'efficacité n'est pas réévaluée après prescription de la molécule. En cas de non-efficacité attendue de la molécule sur la pression artérielle du patient, l'attitude la plus fréquente est l'ajout d'un deuxième traitement devant la majoration du premier traitement jusqu'à posologie maximale.



Le choix de la molécule prescrite en première intention varie en fonction de plusieurs critères : selon l'habitude du prescripteur et de l'équipe prenant en charge le patient, la disponibilité et la tolérance du traitement, ou encore le profil sécrétoire de la tumeur. Parmi les praticiens qui préconisent les inhibiteurs calciques en première intention, une des justifications données est une diminution de l'hypotension post opératoire par rapport aux alpha-bloquants.

Dans certains cas particuliers, lorsque le patient se présente avec des traitements antihypertenseurs antérieurement prescrits, l'attitude la plus fréquente est de poursuivre le traitement habituel du patient et d'ajouter la molécule choisie pour la préparation pré opératoire. Si le patient se présente avec un traitement par inhibiteur calcique ou alpha-bloquant antérieurement prescrit, 53% poursuivront ce traitement sans modification, et 20% en augmenteront la posologie afin d'optimiser ce traitement. Enfin 13% des praticiens interrogés ajouteront une molécule autre que celle prescrite antérieurement (par exemple ajout d'un alpha-bloquant si le patient est déjà traité par inhibiteur calcique au long cours). Dans ces cas précis, certains évaluent au cas par cas avec avis du cardiologue ou passage en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Le traitement prescrit pour la préparation médicale pré opératoire est poursuivi jusqu'à la chirurgie avec une dernière prise le matin de la chirurgie dans plus de 50% des centres, que ce soit un alpha-bloquant ou un inhibiteur calcique. Dans certains cas, la préparation médicale est arrêtée plus de 24h avant la chirurgie, ou, au contraire, poursuivie avec relai des anti-hypertenseurs par voie intraveineuse jusqu'à la ligature des veines surrenaliennes.

Malgré des recommandations récentes, les pratiques concernant la préparation médicale pré opératoire sont très hétérogènes et diffèrent au sein d'un même pays, selon les centres et les habitudes des différentes équipes prenant en charge le patient.

### **3. METHODOLOGIE DE RECHERCHE**

#### **3.1.Hypothèse**

Compte tenu de l'avancée des techniques anesthésiques et chirurgicales dans la prise en charge de ces tumeurs, notre hypothèse est que la préparation médicale systématique est potentiellement délétère du fait de l'hypotension per et surtout post opératoire qu'elle peut engendrer en augmentant la durée de séjour, le recours en hospitalisation en soins critiques, sans empêcher les événements d'instabilité hémodynamique.

#### **3.2.Type d'étude**

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique randomisée en ouvert où seront comparés deux groupes de patients : un groupe préparé médicalement par traitement anti-hypertenseur selon les recommandations actuelles et les habitudes en pré opératoire d'une chirurgie de phéochromocytome, et un groupe non préparé.

#### **3.3.Objectif principal**

Le critère de jugement principal sera l'incidence de l'hypotension post-opératoire. En absence de définition claire de l'hypotension per et post opératoire dans la littérature nous définirons l'hypotension post opératoire par :

- Une pression artérielle moyenne (PAM) < 65 mmHg pendant plus de 5 minutes ou toute pression artérielle basse conduisant à une hypoperfusion tissulaire ou une dysfonction d'organe.
- La nécessité d'un support vasopresseur pour obtenir une PAM > 65 mmHg

#### **3.4.Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires ont pour but d'évaluer les éventuelles conséquences post opératoires d'une préparation médicale pré opératoire par traitement anti-hypertenseur :

- Évènements cardiovasculaires post opératoires de type MACE (Major Adverse

Cardiac Events) : infarctus du myocarde péri opératoire, accident ischémique transitoire ou accident vasculaire cérébral constitué, poussée d'insuffisance cardiaque, décès

- Évènements cardiovasculaires postopératoires de type MINS (Myocardial Injury after Non cardiac Surgery) : ascension significative de la troponinémie ultrasensible ( $\Delta$ hs-cTn > à la limite supérieure haute, 14 ng/L pour hs-cTnT ou 70 ng/L pour hs-cTnI)
- Insuffisance rénale aiguë post opératoire définie selon la classification KDIGO (KDIGO 1 : hausse de la créatinine sérique  $\geq 0,3$  mg/dL (26,52 micromoles/L) ou 1,5–1,9 fois la valeur initiale, diminution de la quantité d'urine produite  $< 0,5$  mL/kg/h pendant 6-12 h. KDIGO 2 : hausse de la créatinine sérique 2-2,9 fois la ligne de base, diminution de la quantité d'urine produite  $< 0,5$  mL/kg/heure pendant  $\geq 12$  h. KDIGO 3 : hausse de la créatinine sérique  $\geq 4,0$  mg/dL (353,60 micromoles/L) ou  $\geq 3$  fois la valeur initiale, diminution de la quantité d'urine produite  $< 0,3$  mL/kg/h pendant  $\geq 24$  heures ou anurie pendant  $\geq 12$  h)
- Volume de remplissage vasculaire et apports liquidiens postopératoire
- Incidence des hypoglycémies
- Durée de séjour à l'hôpital
- Nécessité d'hospitalisation en soins critiques
- Qualité de vie des patients grâce au questionnaire QOR 15

### **3.5. Population**

La population concernée par cette étude sont les patients âgés de plus de 18 ans ayant un phéochromocytome récemment diagnostiqué hors contexte d'urgence, avec une indication chirurgicale laparoscopique robot-assistée ou non.

### **3.6. Préparation médicale pré opératoire**

A l'issue de la randomisation (après consultation chirurgicale), si le patient est inclus dans le groupe « préparation pré opératoire », il recevra dans les 15 jours précédant la chirurgie un traitement anti-hypertenseur parmi ceux recommandés pour la préparation pré opératoire, en plus de son traitement habituellement prescrit, le cas échéant. Celui-ci sera à la

discrétion du chirurgien en fonction des habitudes parmi les classes médicamenteuses suivantes :

- Un alpha-bloquant comme la Prazosine (Minipress, Alpress) à la dose de 1 à 2 mg en 2 prises par jour. L'urapidil pourra également être utilisé. Il sera débuté à la dose de 30 mg / jour et augmenté progressivement selon la tolérance jusqu'à 180 mg/jour.
- Un inhibiteur calcique comme la Nicardipine. Ce traitement sera débuté à la dose de 20 mg / jour et augmenté progressivement selon la tolérance jusqu'à 60 mg/jour.

Les objectifs tensionnels seront les suivants : TA < 140/90 mmHg allongé et PAS > 90 mmHg debout. Un  $\beta$ -bloquant pourra être initié pour bloquer la tachycardie lorsque la fréquence cardiaque est supérieure à 100 bpm. Il sera instauré minimum 2 à 3 jours après le traitement alpha-bloquant pour éviter un rebond hypertensif dû à une potentialisation des effets périphériques des catécholamines sécrétées (32). L'aténolol (Tenormine) à 100 mg/jour ou le Metoprolol (Seloken, Lopressor) à une dose de 100 à 200 mg/jour seront utilisés.

Si le patient est inclus dans le groupe « absence de préparation médicale », celui-ci poursuivra son traitement habituel, le cas échéant, et ne recevra pas de traitement anti hypertenseur supplémentaire.

### **3.7.Prise en charge anesthésique per opératoire**

Une pré médication anxiolytique pourra être utilisée pour éviter une décharge catécholaminergique liée au stress de l'induction. La chirurgie sera réalisée sous anesthésie générale. Le protocole anesthésique comprendra une induction par propofol, une analgésie par opioïdes et un maintien de l'anesthésie par propofol intraveineux. Le reste du protocole anesthésique sera laissé libre au médecin anesthésiste en charge du patient notamment la gestion de l'analgésie postopératoire et le choix du curare à l'exception de l'atracurium et de fortes posologies de morphine responsables d'histamino-libération directe (33). Le monitoring hémodynamique comprendra une mesure invasive de la pression artérielle par cathéter artériel, et un dispositif de monitoring du débit cardiaque.

Les poussées hypertensives définies par une PAS > 180 mmHg, seront traitées au choix par des molécules de demi-vie courte :

- Nicardipine (bolus IV 0.5 à 2mg ± IVSE)
- Urapidil (bolus IV 10 à 20mg ± IVSE)
- Clevidipine (IVSE )
- Esmolol (bolus IV 0.5 mg/kg)

Les anti-hypertenseurs IVSE seront arrêtés lors du clampage vasculaire de la tumeur. L'hypotension per opératoire, définie par une PAM < 65 mmHg sera traitée en première intention par remplissage vasculaire qui sera guidé par le monitoring du débit cardiaque et de la précharge dépendance. Si le remplissage vasculaire ne permet pas de corriger l'hypotension, la noradrénaline sera débutée en IVSE.

Tous les paramètres hémodynamiques ainsi que les traitements et leur dosage per opératoires seront recueillis.

Nous présentons ici le protocole de recherche qui sera proposé pour un projet hospitalier de recherche clinique national (PHRC-N).

## **Preoperative preparation with antihypertensive therapy in pheochromocytoma surgery: a pragmatic open-label randomized controlled trial (PREPA-PHEO)**

Amélie Maurel,<sup>1</sup> MD, Laurent Brunaud,<sup>2,4</sup> MD, PhD Philippe Guerci,<sup>1,3,4,5</sup> MD, PhD

<sup>1</sup> Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, University Hospital of Nancy, France

<sup>2</sup> Department of Gastrointestinal, Visceral, Metabolic, and Cancer Surgery (CVMC)  
Multidisciplinary unit of metabolic, endocrine and thyroid surgery  
Multidisciplinary unit of obesity surgery

<sup>3</sup> Head of CardioVascular and Thoracic Anesthesiology and Critical Care Medicine, University Hospital of Nancy, France

<sup>4</sup> Université de Lorraine, INSERM U1116, CHRU de Nancy, French-Clinical Research Infrastructure Network (F-CRIN) INI-CRCT, Nancy, France.

<sup>5</sup> INSERM U1116, University of Lorraine, France

**Corresponding author:** Prof. Philippe Guerci, MD, PhD, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Institut Lorrain du Coeur et des Vaisseaux, University Hospital of Nancy – Brabois, Rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy

Tel: +33 3 83 15 79 95

Email: [p.guerci@chru-nancy.fr](mailto:p.guerci@chru-nancy.fr)

## 1. ABSTRACT :

**Background :** For many years, preoperative medical preparation has been advocated in the two weeks leading up to pheochromocytoma surgery. However, the usefulness and efficacy of this approach have not been definitively established. The administration of alpha receptor blockade as part of this medical preparation may lead to hypotension, which can persist during the postoperative period, without necessarily resulting in improved hemodynamic stability during the surgery. Consequently, postoperative hypotension can contribute to increased morbidity and prolonged hospitalization times.

**Methods :** This is a prospective, multicenter, randomized, pragmatic, open-label study. Patients >18 years-old with recently diagnosed pheochromocytoma, with scheduled laparoscopic resection will be included. After patient consent, a 1:1 randomization stratified by tumor size and preexisting antihypertensive therapies will be used to either administer a preoperative medical preparation or patient's usual treatment until surgery. The primary endpoint will be the incidence of postoperative hypotension, defined as a mean arterial pressure below 65 mmHg or need for vasopressor infusion. The secondary endpoints will be: postoperative cardiovascular events such as MACE (Major Adverse Cardiac Events) and MINS (Myocardial Injury after Noncardiac Surgery), postoperative acute kidney injury, incidence of hypoglycemia, length of hospital stay, need for critical care hospitalization, and patient quality of recovery (QOR15 questionnaire).

**Discussion :** Preoperative medical preparation of pheochromocytoma carries the risks of postoperative hypotension with unproven benefits with modern surgical technics. Mitigating the occurrence of postoperative hypotension holds the potential to decrease the need for intensive care admissions, shorten hospital stays, reduce healthcare costs, and enhance patients' overall quality of life after pheochromocytoma surgery.

**Keywords :** pheochromocytoma, perioperative management, alpha receptor blockade, post operative hypotension

## **2. BACKGROUND**

Pheochromocytomas are uncommon neuroendocrine tumors originating from the chromaffin cells of the adrenal gland, characterized by the secretion of catecholamines. In France, the incidence of pheochromocytomas is reported to be 0.46 per 100,000 person-years (1). Surgical resection is the preferred treatment approach to restore normal blood pressure and alleviate symptoms associated with the condition. However, this surgical procedure poses considerable risks, particularly in terms of hemodynamic instability, myocardial and cerebrovascular injuries.

In the last few decades, there has been a significant reduction in perioperative mortality, with rates declining from approximately 40% in the 1950s to less than 1% in present times (2,3). This remarkable decline in mortality has primarily been attributed to the implementation of preoperative medical preparation involving alpha receptor blockade (4). Surgical techniques have evolved, especially in terms of minimally invasive laparoscopic approach assisted by robotization. Minimally invasive surgery by laparoscopy has yielded excellent results in the management of pheochromocytoma, particularly in terms of per operative hemodynamics (5). Similarly, anesthetic management has also evolved with the use of new drugs with short delay and duration of action allowing better control of intraoperative blood pressure variations (e.g.: clevidipine, esmolol, noradrenaline...). These new drugs and new monitoring technologies have contributed to increase the quality and safety of anesthesia. Hypertension can occur randomly during surgery but the most frequent moments are during anesthetic induction or tumor manipulation, responsible for very high catecholamine levels in the bloodstream. Hypotension frequently occurs after tumor removal due to a sudden drop in catecholamine levels in the bloodstream (6).

Conversely, the medical preparation has not evolved so far. Over the past decade, various consensus and recommendations have been written regarding preoperative preparation for pheochromocytoma surgery. The current recommendations were published in 2022 by the American Association of Endocrine Surgeons (AAES) and suggest that all patients with pheochromocytoma should receive preoperative medical preparation to prevent cardiovascular complications (7). Alpha-blockers are recommended as the first choice for 7 to 14 days to normalize blood pressure and heart rate. But, for the first time the recommendations opened the possibility of not preparing patients only in high volume case expert centers. Indeed, pheochromocytomas are operated without preoperative treatment,



relying on the experience of the anesthesia and surgical team and the use of short-acting vasoactive drugs to maintain hemodynamic parameters (7).

The main arguments of teams who are no longer preparing patients is that the molecules used may cause prolonged postoperative hypotension after tumor resection with the need for significant vascular filling, or even the introduction of vasopressor amines postoperatively (8). According to literature, intraoperative hypotension is a source of significant perioperative morbidity as well as longer hospitalization times, clearly more marked than intraoperative hypertension (9,10). Prolonged intraoperative hypotension is associated with organ dysfunction such as acute renal failure, myocardial events, as well as increased overall 30-day mortality in non-cardiac surgery (11,12).

The reported incidence of intraoperative hemodynamic instability (HDI), primarily hypertensive events, remained as high as 40-70% in pheochromocytoma patients despite adequate alpha blockade pretreatment (13–15). However, this HDI is rarely associated with major cardiovascular events (16). Vigorous monitoring and application of various fast-acting vasoactive agents allow anesthesiologists to take control of hemodynamic fluctuations promptly (13). It is rational to argue that, in most cases, intraoperative HDI episodes should no longer be considered extremely dangerous or even catastrophic events as they once were.

In this prospective randomized controlled trial, our objective was to assess the potential advantages of omitting preoperative medical preparation in pheochromocytoma surgery. Considering the advancements in anesthetic and surgical techniques for managing these tumors, our hypothesis is that mandatory medical preparation may be detrimental due to the occurrence of intra- and postoperative hypotensive episodes, prolonged hospitalization, and increased utilization of critical care resources. We hypothesized that the absence of medical preparation would not have any impact on postoperative cardiovascular events.

### **3. MATERIAL AND METHODS**

#### **3.1. Trial design**

The study protocol was developed following the guidelines outlined in the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statement (<http://www.consort-statement.org>). This will be a multicenter, prospective, randomized, open-label, controlled study. Eligible participants will include patients with recently diagnosed pheochromocytoma

who are scheduled for laparoscopic surgery, excluding those in emergency situations and meeting the specified inclusion criteria. After obtaining informed consent, enrolled patients will be randomly assigned in a 1:1 ratio and stratified based on tumor size and preoperative chronic antihypertensive medications to receive either preoperative medical preparation or no medical preparation.

## **3.2. Population**

### 3.2.1. Inclusion criteria

Patients are eligible for inclusion if they meet the following criteria:

- 18 years of age and older
- with a diagnosis of pheochromocytoma based on clinical, biochemical and radiographic criteria
- with a surgical indication
- planned laparoscopic or robot-assisted surgery
- they are affiliated to the social security system
- they have given their consent for the study

### 3.2.2. Exclusion criteria

Patients will be excluded from the study if they have one or more of the following criteria:

- Metastatic pheochromocytoma without surgical indication.
- If the tumor is found to be incidentaloma
- Patient included in another research protocol
- Patient operated in an emergency context
- Persons referred to in articles L. 1121-5, L.1121-6, L. 1121-7 and L11218 of the public health code:
- Pregnant, parturient, or breast-feeding women
- Persons deprived of liberty by a judicial or administrative decision,
- Minor persons (not emancipated)
- Adults subject to a legal protection measure (guardianship, curatorship, safeguard of justice).

- Person under psychiatric care in accordance with articles L3212-1 and L3213-1 of the Public Health Code

### 3.2.3. Participants recruitment

Patients who have recently been diagnosed with pheochromocytoma and have a surgical indication will be considered for inclusion in the study. Informed consent will be obtained from these patients during the surgical consultation after providing them with clear and comprehensive information about the study. Only patients who provide their consent will be included in the study.

## 3.3. Randomization

After obtaining written consent, patients will undergo randomization in a 1:1 ratio. Stratification will be based on tumor size and preoperative chronic antihypertensive medications to ensure balanced allocation across the study groups. The randomization process will occur during the surgical consultation, within a timeframe of 7 to 15 days prior to the scheduled surgery.

## 3.4. Interventions

### 3.4.1. Preoperative management

#### 3.4.1.1. Medical preparation group

In this group, patients will receive an additional anti-hypertensive treatment between 7 and 15 days prior to the scheduled surgery, in addition to their regular medication. The specific choice of treatment will be left to the discretion of the surgeon, considering common practices and habits. The following drug classes may be considered:

- **Alpha receptor blockers:** Prazosin, administered at a dose ranging from 1 to 5 mg, divided into 2 to 3 daily doses. Alternatively, Urapidil can be used, starting at a dose of 30 mg per day and gradually increased based on individual tolerance, up to a maximum dose of 180 mg per day.

- **Calcium channel blockers:** Nicardipine can be initiated at a dose of 20 mg per day and adjusted gradually according to individual tolerance, up to a maximum dose of 60 mg per day.

The specific choice and dosage of the anti-hypertensive treatment will be determined by the surgeon based on the patient's condition and preferences. The target blood pressure goals for patients in this study will be as follows: maintaining a blood pressure of less than 140/90 mmHg while in a supine position and ensuring a systolic blood pressure higher than 90 mmHg while standing. In cases where the heart rate exceeds 100 beats per minute, a beta blocker may be initiated to control tachycardia. However, it is important to note that the administration of beta blockers should begin at least 2 to 3 days after the initiation of alpha blocker treatment to prevent a hypertensive rebound resulting from the potentiation of peripheral effects caused by catecholamine secretion (17).

For beta blocker therapy, either Atenolol at a dose of 100 mg per day or Metoprolol at a dose ranging from 100 to 200 mg per day will be utilized. The choice between these medications will be based on clinical judgment and the specific needs of the patient. These medications will be taken on the morning of the surgery.

A preoperative quality-of-life assessment will be conducted using the QOR 15 questionnaire.

#### 3.4.1.2. Absence of preparation group

In this group, patients will not undergo specific preoperative medical preparation. However, for patients who are already on chronic antihypertensive medications, these medications will be continued until the day of surgery. Medications should not be taken on the morning of the surgical procedure.

A preoperative quality-of-life assessment will also be conducted using the QOR 15 questionnaire.

#### 3.4.2. Intra operative management

The intraoperative management will be standardized and similar in both groups, following local practices and protocols. To mitigate the catecholaminergic discharge associated with induction stress, an anxiolytic pre-medication may be administered. The

surgery will be conducted under general anesthesia. The anesthetic protocol will involve propofol induction, opioid analgesia, and maintenance of anesthesia with intravenous propofol. The specific details of the anesthetic protocol, such as postoperative analgesia and choice of neuromuscular blockade agent, will be determined by the anesthesiologist in charge, except for the use of atracurium and high doses of morphine, which may cause direct histamine release (17).

Hemodynamic monitoring will include invasive arterial pressure measurement using an arterial line, and continuous monitoring of cardiac output is suitable. Hypertensive episodes, defined as systolic blood pressure (SBP) greater than 180 mmHg, will be managed using short half-life medications, including:

- Nicardipine (intravenous bolus 0.5 to 2 mg ± continuous infusion)
- Urapidil (intravenous bolus 10 to 20 mg ± continuous infusion)
- Clevidipine (intravenous infusion)
- Esmolol (intravenous bolus 0.5 mg/kg)

The choice of medication will be based on the clinical judgment of the treating physician.

During the vascular clamping of the tumor, the administration of intravenous antihypertensive drugs will be discontinued. In the event of intraoperative hypotension, defined as a Mean Arterial Pressure (MAP) below 65 mmHg, the initial approach will be vascular filling guided by monitoring of cardiac output and preload status. If hypotension persists despite vascular filling, vasopressor, primarily norepinephrine, will be initiated.

All relevant hemodynamic parameters, including blood pressure, heart rate, and cardiac output, as well as the details of treatments administered and their dosages during the operation, will be carefully recorded and documented for analysis and evaluation.

All the hemodynamic parameters as well as the treatments and their dosage during the operation will be collected.

### 3.4.3. Intraoperative surgical management

Surgery will be performed by retroperitoneal laparoscopy, transperitoneal laparoscopy or robot-assisted surgery depending on the surgeon's preference.

The transperitoneal approach was the first to be used, as it is a direct application of laparoscopy for intra-abdominal viscera. It offers the advantage of a larger working area. Its disadvantage is the risk of visceral injury, particularly splenic injury.

The retroperitoneal approach requires the surgeon to create his or her own working space in the lumbar fossa, which is nevertheless limited. The advantage of this approach is that it carries no risk of visceral injury. It also provides a more direct vascular approach (18).

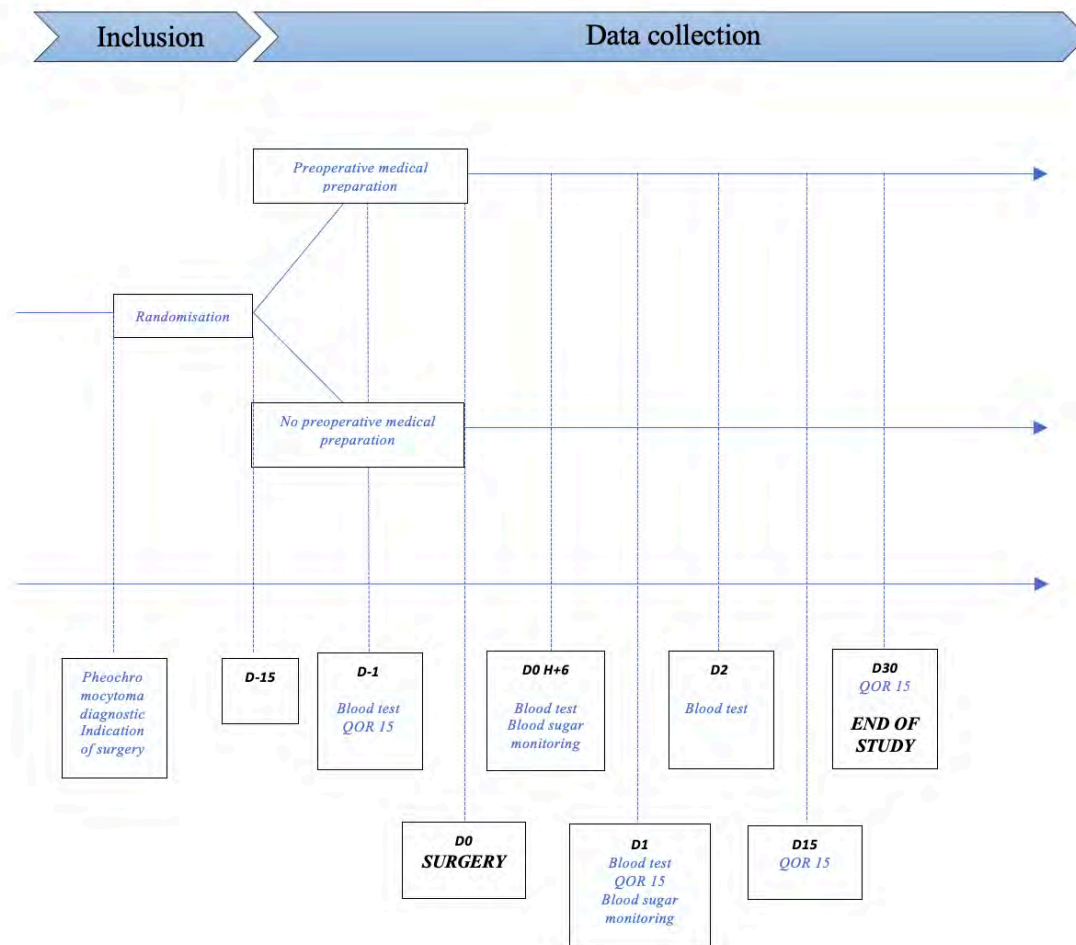
Adrenalectomies are increasingly performed using minimally invasive approaches. The widespread adoption of robot-assisted laparoscopy for other urologic surgeries has dramatically increased the popularity of this approach for adrenal surgery (19).

#### 3.4.4. Postoperative management

The postoperative management will be conducted in a standardized manner and will be consistent across both groups, adhering to local practices and protocols. In the post-anesthesia care unit (PACU), postoperative hypotension will be defined as a Mean Arterial Pressure (MAP) below 65 mmHg persisting for more than 10 minutes, despite volume expansion, and requirement of the administration of a vasopressor infusion. If a patient cannot be successfully weaned off the vasopressor infusion, they will be transferred to either a critical care unit or a high dependency unit for further monitoring and management.

### **3.5. Study flowchart**

The flowchart of the study is presented in Figure 1.



**Figure 1 :** Schedule of enrollment, intervention, and assessments

### 3.6. Study outcome

#### 3.6.1. Primary outcome

The primary endpoint will be the incidence of postoperative hypotension. In the absence of a clear definition of intra- and postoperative hypotension in the literature we will define postoperative hypotension as:

- MAP < 65 mmHg for at least 10 min or any low blood pressure leading to hypoperfusion or organ dysfunction.
- The need for vasopressor support for MAP > 65 mmHg

### 3.6.2. Secondary outcome

The secondary objectives are to assess the possible postoperative consequences of a preoperative medical preparation with antihypertensive treatment:

- Postoperative cardiovascular events of the MACE category (major adverse cardiac events): perioperative myocardial infarction, transient ischemic attack or stroke, heart failure attack, death

- Postoperative cardiovascular events of the MINS category (myocardial injury after non-cardiac surgery) : significant rise in ultrasensitive troponinemia ( $\Delta$ hs-cTn > upper limit, 14 ng/L for hs-cTnT or 70 ng/L for hs-cTnI)

- Postoperative acute renal failure defined according to the KDIGO classification (KDIGO 1: elevation of serum creatinine  $\geq$  0.3 mg/dL (26.52 micromoles/L) or 1.5-1.9 times baseline, decrease in quantity of urine produced < 0.5 mL/kg/h for 6-12 h. KDIGO 2: elevation of serum creatinine 2-2.9 times baseline, decrease in quantity of urine produced < 0.5 mL/kg/h for  $\geq$  12 h. KDIGO 3: elevation of serum creatinine  $\geq$  4.0 mg/dL (353.60 micromoles/L) or  $\geq$  3 times baseline, decrease in quantity of urine produced < 0.3 mL/kg/hr for  $\geq$  24 h or anuria for  $\geq$  12 h).

- vascular filling and postoperative fluid intake
- Incidence of hypoglycemia
- Length of hospital stay
- Need for hospitalization in intensive care unit
- Patient quality of life using the QOR 15 questionnaire







### 3.7. Follow-up of participants

All patients will be transferred to the PACU as soon as the surgery is over. Vasopressor or anti-hypertensive treatments will be continued if necessary. After 1 to 3 hours of monitoring in the post-operative recovery room, patients will be either transferred to the ward or to critical care or high dependency unit according to their need of vasopressors,

A blood test will be performed between H+6 and H+12 of surgery and will include: a Complete Blood Count, blood chemistry, urea, creatinine, troponins and electrocardiogram. Blood glucose will be monitored every 4 hours.



This same biological assessment will be performed on day 1 and day 2 postoperatively. A quality-of-life questionnaire will be performed at day 1 and day 15 post-surgery (QOR15). Patients will be followed up 30 days postoperatively. All cardiovascular complications including cardiac biomarkers (troponin and NT-proBNP) will be recorded, as well as the duration of hospitalization in the ward or in the intensive care unit. A final quality of life questionnaire will be performed at the end of the study (day+30).

Time/duration	Inclusion		Post randomisation period					
	D-15	D-1	D0 (Surgery)	D0 H+6	D1	D2	D15	D30 (end of study)
<b>Patient inclusion</b>								
Information and getting the written consent	R							
Validation of inclusion and non-inclusion criteria	R							
Clinical examination	S		S	S	S	S		
<b>Study intervention (according to randomization)</b>								
Randomisation	R							
Preoperative medical preparation	 S							
No preoperative medical preparation	 R							
Blood test and blood sugar monitoring		S		S	S	S		
QOR 15 questionnaire	R				R		R	R
Phone call if discharged from hospital							R	R
<b>Data collection</b>								
Collection of hemodynamic data	 R							
Collection of medication administered doses	 R							
Collection of the number of days in hospital (ICU and ward)		 R						
Collection of adverse events	 R							

*R: action carried out specifically for research purposes*

*S: actions carried out in the context of care*

**FIGURE 2 : Flowchart of the study**

## **3.8. Statistical analysis**

### **3.8.1. Number of participants and power analysis**

From the literature, the incidence of postoperative hypotension following pheochromocytoma surgery is estimated to be 35%. We hypothesized that the incidence of postoperative hypotension would be reduced by 80% with a medical preparation without increasing the number of MACE, MINS or AKI events.

### **3.8.2. Analysis**

The analyses will be performed in modified intention-to-treat. Patients' characteristics will be compared with Student test or non-parametric tests as appropriate. The primary outcome, proportion of postoperative hypotension, will be analyzed using a Chi-squared test.

## **4. DISCUSSION**

### **4.1. Place of the protocol in the current literature**

Preoperative preparation with alpha blockers has been suggested as a potential factor contributing to lower perioperative mortality in pheochromocytoma resection. However, it is important to acknowledge that the level of evidence supporting this practice is very low according to the GRADE level. The existing evidence is primarily derived from retrospective observational studies that refer to cases published several decades ago, as well as expert opinions. It is noteworthy that, to date, there is a lack of randomized placebo-controlled trials specifically investigating the role of preoperative medical preparation in pheochromocytoma surgery.

Two meta-analyses have been conducted to evaluate the use of alpha blockers for preoperative preparation in pheochromocytoma surgery. These meta-analyses found no significant beneficial effects on intraoperative hemodynamics. Interestingly, preoperative preparation with alpha blockers was associated with a higher incidence of hypotension and the need for vasopressor support, specifically noradrenaline. However, despite these hemodynamic effects, perioperative cardiovascular morbidity remained comparable to cases

where alpha blocker treatment was not administered (16,20). It is important to note that these meta-analyses were primarily based on low-power observational studies, and there is currently a lack of randomized controlled trials investigating the specific impact of preoperative medical preparation in pheochromocytoma surgery.

## **4.2. Justification of primary outcome**

The primary endpoint of this study is indeed the proportion of hypotensive patients (defined as  $MAP < 65 \text{ mmHg}$ ) in the postoperative period. While many studies have investigated intraoperative hemodynamic instability (HDI), there is limited research on the postoperative period, which holds significant clinical relevance for patients. Intraoperative HDI can often be effectively managed by the anesthesiologist, and its impact on long-term outcomes may be less pronounced. Therefore, focusing on the effects of preoperative medical preparation on postoperative outcomes provides valuable insights into the overall management and care of patients undergoing pheochromocytoma surgery. By assessing postoperative hemodynamic stability, this study aims to contribute to our understanding of the benefits or potential drawbacks of preoperative medical preparation in improving patient outcomes beyond the intraoperative phase.

The use of vasopressors in the immediate postoperative period has been identified as a significant predictive factor for overall morbidity, including cardiovascular complications (21). While the intraoperative use of vasopressors in pheochromocytoma resection is influenced by various factors such as preoperative and intraoperative fluid administration, depth of anesthesia, and preoperative preparation, the occurrence of postoperative hypotension requiring vasopressors is more specific to the pathophysiology of pheochromocytoma surgery. This can be attributed to tachyphylaxia of endogenous amines due to chronic saturation of adrenergic receptors.

It is worth noting that the pharmacological activity of drugs like Prazosin, Nicardipine, and Urapidil can extend beyond their half-lives of 3 hours, 4 hours, and 5 hours, respectively. This prolonged activity (>15h) can contribute to the exacerbation of postoperative hypotension, aligning with the hypothesis that the continuation of these medications can potentially impact hemodynamic stability in the postoperative period.

Considering these factors, investigating the effects of preoperative medical preparation on postoperative hemodynamic stability is crucial to better understand the potential benefits or risks associated with the use of vasopressors and their impact on patient outcomes following pheochromocytoma surgery.

It is understandable that the choice of primary outcome was influenced by the low incidence of cardiovascular morbidity in pheochromocytoma surgery, which would require a large number of patients to detect significant differences (22). Given the current mortality rate of 1% in these surgeries, conducting a study with a sufficient sample size to assess the effect of alpha blockers on mortality would indeed require a substantial number of patients, ranging from 2,000 to 8,000, as indicated by Groeben's study (23).

Considering the practical constraints and feasibility of conducting a study with such a large sample size, it is reasonable to select alternative primary outcomes that are more feasible to evaluate within a reasonable timeframe. In this context, focusing on the proportion of hypotensive patients (MAP<65mmHg) in the postoperative period as the primary outcome allows for a more practical assessment of the effects of preoperative medical preparation on hemodynamic stability, which can provide valuable insights into optimizing patient care and outcomes in pheochromocytoma surgery.

### **4.3. Justification of secondary endpoints**

Secondary endpoints are more clinically relevant, but Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) in pheochromocytoma surgery remain of a rare occurrence due to improved management of intraoperative hemodynamic instability. Other postoperative events that may have a higher incidence such as MINS or acute kidney injury. By including these secondary endpoints, you can capture a broader range of postoperative complications that may have a more significant impact on patient outcomes. MINS, for example, is a clinically relevant event that can lead to adverse cardiac outcomes and increased morbidity and mortality. Similarly, acute kidney injury is a common complication in surgical patients and can have long-term implications for renal function. Although there may be a lack of literature on the incidence of these specific events in pheochromocytoma surgery, investigating them as secondary endpoints in our study will contribute to the body of knowledge and provide valuable insights into their occurrence and potential associations with preoperative medical preparation. Additionally, considering the impact of postoperative hypotension on the need for

critical care or high dependency unit hospitalization and its effect on hospital length of stay is crucial. This information can help assess the burden of postoperative complications and the resource utilization associated with different management approaches, providing a more comprehensive understanding of the potential benefits or risks of preoperative medical preparation.

MINS (Myocardial Injury after Noncardiac Surgery) is a common occurrence (8%) among adults undergoing noncardiac surgery (24). It includes prognostically significant myocardial injuries caused by ischemia, even if they don't meet the criteria for myocardial infarction. Patients with MINS have a higher risk of adverse outcomes, with a 10% mortality rate within 30 days. By evaluating MINS alongside other postoperative complications, you can gain valuable insights into the impact of preoperative medical preparation on these clinically relevant events in pheochromocytoma surgery.

Acute kidney injury (AKI) is a significant postoperative complication that carries a substantial risk of long-term morbidity and mortality. It serves as a sentinel event, indicating an increased likelihood of adverse outcomes such as death, the presence of other postoperative complications, prolonged hospitalization, and the development of chronic kidney disease (CKD). The impact of AKI extends beyond individual health, imposing a considerable burden on healthcare systems and society as a whole (25).

Postoperative hypoglycemia is a potential complication in patients undergoing pheochromocytoma resection, often manifesting as excessive drowsiness. Early detection of hypoglycemia poses a challenge due to the lingering effects of anesthesia. One proposed mechanism for post-excisional hypoglycemia is the excessive rebound secretion of insulin following pheochromocytoma resection. Timely detection of hypoglycemia is crucial as it can lead to severe neurological complications. The reported incidence of hypoglycemia after pheochromocytoma resection in the literature ranges from 4.2% to 43% (26,27).

Assessing the quality of life before and after surgery using the QOR 15 questionnaire is an essential patient-centered outcome that should be evaluated in this study (28). By measuring various aspects of the patient's well-being, the QOR 15 questionnaire provides valuable insights into the impact of pheochromocytoma surgery on the individual's quality of life. This assessment allows for a comprehensive understanding of the patient's experience and helps to evaluate the overall success and benefits of the surgical intervention. To our knowledge, this will be first study to assess quality of recovery after pheochromocytoma surgery.

#### **4.4. Strengths of the study**

One of the main strengths of this study is its randomized, prospective, and multicenter design, which sets it apart from most existing studies on pheochromocytoma that are often retrospective or observational and conducted on small patient samples due to the rarity of this condition.

Furthermore, the variability in practices observed in pheochromocytoma surgery across different centers highlights the need for a standardized approach. To address this, we conducted a comprehensive survey among expert members of the French Association for Endocrine Surgery. By gathering responses from 33 centers, we were able to assess the current practices and develop a study protocol that closely aligns with the real-world clinical practice. This ensures that our findings will be applicable and relevant to a broader range of patients and medical settings.

By incorporating a large number of centers and adhering to a standardized protocol, our study provides a unique opportunity to generate robust and generalizable findings regarding the impact of preoperative medical preparation in pheochromocytoma surgery.

#### **4.5. Limitations of the study**

One of the main limitations of this study is its open-label design, which means that the surgeon and anesthesiologist will be aware of the group to which each patient has been randomized. However, to minimize potential bias, we have chosen an objective primary outcome such as arterial hypotension defined as  $MAP < 65$  mmHg which is relatively robust. Indeed, the management of arterial hypotension follows standard guidelines and anesthesiologists and intensivists will therefore treat it similarly in both groups.

To address another limitation, we acknowledge that there may be heterogeneity in preoperative treatments due to variations in patient recruitment and prescriptions prior to referral to expert centers. Arterial hypertension is paroxysmal in 35-50% of cases, but present in 90% of patients with pheochromocytoma (34). Thus, these patients often require other antihypertensive therapies, such as diuretics, angiotensin receptor blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers, prior to meeting the criteria for preoperative medical preparation. The presence of these medications may potentially impact the efficacy of the specific preoperative medical preparation being studied.

## **4.6. Clinical implications**

The absence of preoperative medical preparation in pheochromocytoma surgery has the potential to yield significant benefits, including a potential reduction in healthcare costs associated with prolonged hospital stays and unnecessary critical care hospitalizations. Currently, it is recommended to monitor patients in critical care units for at least 24-48 hours to promptly identify and manage complications such as hypoglycemia and hypotension. By reducing the incidence of postoperative hypotension through preoperative preparation, patients may be more readily transferred to conventional hospital units, allowing for better utilization of resources.

Furthermore, it is hypothesized that reducing postoperative hypotension and its associated complications can contribute to an improved postoperative quality of life for patients. Recent studies have demonstrated that stable patients can be safely managed in regular ward settings without experiencing complications, especially in the context of enhanced recovery after surgery protocols that are increasingly being implemented across various surgical procedures (29,30). This becomes particularly relevant in times when critical care beds are in high demand. It has been shown that avoiding routine ICU monitoring for low-risk patients could potentially lead to a 34% reduction in costs (31).



## **Abbreviations :**

*AAES : American Association of Endocrine Surgeons*

*AKI : Acute Kidney Injury*

*CKD : Chronic Kidney Disease*

*HDI : Hemodynamic Instability*

*ICU : Intensive Care Unit*

*KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcome*

*MACE : Major Adverse Cardiac Events*

*MAP : Mean Arterial Pressure*

*MINS : Myocardial Injury after Noncardiac Surgery*

*PACU : Post anesthesia care unit*

*QOR : Quality Of Recovery*

*SBP: Systolic Blood Pressure*

## **References:**

1. Cerqueira A, Seco T, Costa A, Tavares M, Cotter J. Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Review of Diagnosis, Management and Treatment of Rare Causes of Hypertension. *Cureus*. 2020 5;12(5):e7969.
2. Lenders JWM, Eisenhofer G. Update on Modern Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocrinol Metab*. 2017;32(2):152.
3. Graham JB. Pheochromocytoma and hypertension; an analysis of 207 cases. *Int Abstr Surg*. 1951;92(2):105-21.
4. Godoroja–Diarto D. Actualities in the Anaesthetic Management of Pheochromocytoma / Paraganglioma. *Acta Endo (Buc)*. 2021;17(4):557-64.
5. Fu SQ, Wang SY, Chen Q, Liu YT, Li ZL, Sun T. Laparoscopic versus open surgery for pheochromocytoma: a meta-analysis. *BMC Surg*. 2020;20(1):167.
6. Tauzin-Fin P, Sesay M, Gosse P, Ballanger P. Effects of perioperative alpha1 block on haemodynamic control during laparoscopic surgery for phaeochromocytoma. *Br J Anaesth*. 2004;92(4):512-7.
7. Yip L, Duh QY, Wachtel H, Jimenez C, Sturgeon C, Lee C, et al. American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Adrenalectomy: Executive Summary. *JAMA Surg*. 1 2022;157(10):870.
8. Shao Y, Chen R, Shen Z jun, Teng Y, Huang P, Rui W bin, et al. Preoperative alpha blockade for normotensive pheochromocytoma: is it necessary? *Journal of Hypertension*. 2011;29(12):2429-32.
9. Monk TG, Bronsert MR, Henderson WG, Mangione MP, Sum-Ping ST, Bentt DR, Nguyen JD, Richman JS, Meguid RA, Hammermeister KE. Association between Intraoperative Hypotension and Hypertension and 30-day Postoperative Mortality in Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2015;123(2):307-19.

10. Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI, Kurz A. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology*. 2017;126(1):47-65.
11. Hallqvist L, Granath F, Huldt E, Bell M. Intraoperative hypotension is associated with acute kidney injury in noncardiac surgery: An observational study. *European Journal of Anaesthesiology*. 2018;35(4):273-9.
12. Mascha EJ, Yang D, Weiss S, Sessler DI. Intraoperative Mean Arterial Pressure Variability and 30-day Mortality in Patients Having Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2015;123(1):79-91.
13. Ma L, Shen L, Zhang X, Huang Y. Predictors of hemodynamic instability in patients with pheochromocytoma and paraganglioma. *J Surg Oncol*. 2020;122(4):803-8.
14. Van Den Heede K, Paspala A, Chander N, Chidambaram S, Wernig F, Todd JF, DiMarco AN, Palazzo FF. To block, or not to block ... is it still the question? Effectiveness of alpha- and beta-blockade in phaeochromocytoma surgery: an institutional analysis. *Ann R Coll Surg Engl*. 2022;104(2):138-143.
15. Tariel F, Dourmap C, Prudhomme T, Hascoet J, Soulie M, Moreau B, Thoulouzan M, Vezzosi D, Guenego A, Manunta A, Huyghe E, Peyronnet B. Adrenalectomy for Pheochromocytoma: Complications and Predictive Factors of Intraoperative Hemodynamic Instability. *Am Surg*. 2022 27:31348221135774.
16. Wang J, Liu Q, Jiang S, Zhang J, He J, Li Y, Wang D. Preoperative  $\alpha$ -blockade versus no blockade for pheochromocytoma-paraganglioma patients undergoing surgery: a systematic review and updated meta-analysis. *Int J Surg*. 2023 1;109(5):1470-1480.
17. Naranjo J, Dodd S, Martin YN. Perioperative Management of Pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(4):1427-1439.
18. Fernández-Cruz, L., Taurá, P., Sáenz, A. *et al.* Laparoscopic Approach to Pheochromocytoma: Hemodynamic Changes and Catecholamine Secretion. *World J. Surg*. **20**, 762–768 (1996).

19. Packiam VT, Barashi NS, Shalhav AL. Robot-Assisted Laparoscopic Adrenalectomy. *J Endourol.* 2018;32(S1):S82-S87.
20. Schimmack S, Kaiser J, Probst P, Kalkum E, Diener MK, Strobel O. Meta-analysis of  $\alpha$ -blockade versus no blockade before adrenalectomy for pheochromocytoma. *Br J Surg.* 2020;107(2):e102-e108.
21. Buisset C, Guerin C, Cungi PJ, Gardette M, Paladino NC, Taïeb D, et al. Pheochromocytoma surgery without systematic preoperative pharmacological preparation: insights from a referral tertiary center experience. *Surg Endosc.* 2021;35(2):728-35.
22. Bai S, Yao Z, Zhu X, Li Z, Jiang Y, Wang R, Wen N. Risk factors for postoperative cardiovascular morbidity after pheochromocytoma surgery: a large single center retrospective analysis. *Endocr J.* 2019 28;66(2):165-173.
23. Groeben H, Nottebaum BJ, Alesina PF, Traut A, Neumann HP, Walz MK. Perioperative  $\alpha$ -receptor blockade in pheochromocytoma surgery: an observational case series. *Br J Anaesth.* 2017;118(2):182-189.
24. Myocardial Injury after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2014;120(3):564-78.
25. Prowle JR, Forni LG, Bell M, Chew MS, Edwards M, Grams ME, et al. Postoperative acute kidney injury in adult non-cardiac surgery: joint consensus report of the Acute Disease Quality Initiative and PeriOperative Quality Initiative. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(9):605-18.
26. 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.* 2020 1;105(9):dgaa441.
27. Araki S, Kijima T, Waseda Y, Komai Y, Nakanishi Y, Uehara S, et al. Incidence and predictive factors of hypoglycemia after pheochromocytoma resection. *Int J Urol.* 2019;26(2):273-7.

28. Kleif J, Waage J, Christensen KB, Gögenur I. Systematic review of the QoR-15 score, a patient- reported outcome measure measuring quality of recovery after surgery and anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2018;120(1):28-36.
29. Lentschener C, Gaujoux S, Mion G, Dousset B, Baillard C. Most patients undergoing pheochromocytoma removal could be safely discharged from the post-anaesthesia care unit to the ward after three hours monitoring. *Br J Anaesth.* 2018;120(4):879-880.
30. Papachristos AJ, Cherry TJ, Nyandoro MG, Lisewski D, Stevenson SJ, Mercer P, et al. Bi-national Review of Pheochromocytoma Care: Is ICU Admission Always Necessary? *World J Surg.* 2021;45(3):790-6.
31. Bénay CE, Tahiri M, Lee L, Theodosopoulos E, Madani A, Feldman LS, et al. Selective strategy for intensive monitoring after pheochromocytoma resection. *Surgery.* 2016;159(1):275-83.

# DISCUSSION

---

## 1. DIFFICULTÉS RENCONTRÉES

### **1.1. Traitements habituels du patient**

Bien qu'elle soit paroxystique dans 35 à 50% des cas, l'hypertension artérielle est présente chez 90% des patients atteints de phéochromocytome (34). Dès lors, les patients diagnostiqués avec cette tumeur bénéficient fréquemment d'un traitement anti-hypertenseur déjà prescrit par leur médecin traitant ou leur cardiologue. Ce traitement peut être de différentes classes, comme des diurétiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ou des  $\beta$ -bloquants.

Il n'est pas éthiquement envisageable de supprimer les traitements anti-hypertenseurs du patient afin d'étudier l'effet de la seule préparation pré opératoire sur l'hémodynamique post opératoire. C'est pourquoi nous avons interrogé les experts sur leurs pratiques habituelles dans ce cas précis, afin d'élaborer un protocole au plus proche de ces pratiques. Dans ce cas particulier l'attitude la plus fréquente est de poursuivre le traitement habituel du patient et d'ajouter la molécule choisie pour la préparation pré opératoire.

La proportion des patients déjà traités par anti-hypertenseurs n'est pas connue mais tend probablement à diminuer. En effet, avec le développement de l'imagerie diagnostique, de plus en plus de phéochromocytomes sont diagnostiqués précocement avant le stade de tumeur symptomatique. Les phéochromocytomes avec tension artérielle normale représentent jusqu'à 40 % des tumeurs surrenaliennes détectées fortuitement par imagerie (19).

### **1.2. Définition du critère de jugement principal**

Afin d'élaborer le critère de jugement principal le plus pertinent nous avons recherché quelle variable clinique reflète le mieux l'efficacité de la préparation pré opératoire par les agents anti-hypertenseurs. Le meilleur critère serait la mortalité cardiovasculaire. Cependant du fait du faible taux de complication péri opératoire actuel, un nombre de patients très important serait nécessaire pour montrer une différence significative.

Le critère de jugement principal de cette étude est la proportion de patients hypotendus (définis par une PAM < 65 mmHg) dans la période postopératoire. Alors que de nombreuses études ont porté sur l'instabilité hémodynamique peropératoire, il existe peu de recherches sur la période postopératoire, qui revêt cependant une importance clinique significative pour les patients. L'instabilité hémodynamique peropératoire peut souvent être gérée efficacement par l'anesthésiste et son impact sur les résultats à long terme peut être moins prononcé. En évaluant la stabilité hémodynamique postopératoire, cette étude vise à contribuer à notre compréhension des avantages ou des inconvénients potentiels de la préparation médicale préopératoire.

Dans la littérature, une étude récente a évalué les facteurs de risque de la nécessité d'un support vasopresseur postopératoire chez les patients atteints de phéochromocytome opérés d'une surrénalectomie rétro-péritonéale (31). Une pression artérielle systolique maximale supérieure à 195 mmHg, une activité adrénérgique supérieure à 5,1 fois la limite des valeurs normales et une coronaropathie pourraient prédire la nécessité d'un support vasopresseur après l'ablation de la tumeur. Il y avait également un risque accru de recours à un vasopresseur en postopératoire, chez les patients ayant reçu des alpha-bloquants dans l'analyse univariée. Cependant cette variable n'a pas été incluse dans le modèle multivarié. 72,2% des patients avaient reçu une préparation médicale pré opératoire dans le groupe qui n'a pas eu recours à un support vasopresseur en post opératoire contre 89,7% dans le groupe qui a nécessité un support vasopresseur en post opératoire. Dans cette étude, l'incidence de la nécessité d'un support vasopresseur en post opératoire était de 19,4%. Il s'agit cependant d'une étude mono centrique rétrospective de faible niveau de preuve (31).

Que ce soit sur le per ou le post opératoire, il n'existe pas de définition consensuelle de l'hypotension artérielle dans la littérature. Certains auteurs définissent l'hypotension artérielle comme le temps passé sous une PAM pré définie alors d'autres la définissent comme une chute de tension artérielle de plus de 30% par rapport à la pression artérielle de base du patient (24). De ce fait leur incidence est extrêmement variable selon les études et peut varier de moins de 20% à plus de 65% selon la définition que l'on utilise (21,34). Nous avons choisi les chiffres tensionnels les plus fréquemment retrouvés dans la littérature, à savoir une hypotension définie par une PAM < 65 mmHg.

## **2. AIDE DU QUESTIONNAIRE À L'ÉLABORATION DU PROTOCOLE**

### **2.1. Choix des molécules utilisées dans le protocole**

Le protocole de préparation médicale pré opératoire de cette étude a été établi tout d'abord en suivant les recommandations actuelles, françaises et internationales. Cependant, bien que des recommandations existent, les pratiques sont très différentes d'un centre à l'autre.

Traditionnellement c'est la Phénoxybenzamine, un alpha bloquant non sélectif, qui a été utilisée pour la préparation médicamenteuse. Cette molécule n'est actuellement plus disponible sur le marché français et disparaît peu à peu des différents pays compte tenu de ses inconvénients (coût, disponibilité, effets indésirables). D'après les recommandations internationales, les alpha-bloquant doivent être utilisés en première intention et les inhibiteurs calciques sont prescrits en seconde intention en cas d'intolérance aux alpha-bloquants ou en cas de nécessité d'une bi thérapie. Les recommandations françaises quant à elles préconisent les alpha-bloquants ou les inhibiteurs calciques en première intention selon le choix et l'habitude de l'équipe (18,34). En pratique, les résultats du questionnaire sont concordants avec ces recommandations : les alpha-bloquants sont prescrits en première intention dans 53% des cas et les inhibiteurs calciques en seconde intention dans 40% des cas.

### **2.2. Durée de préparation**

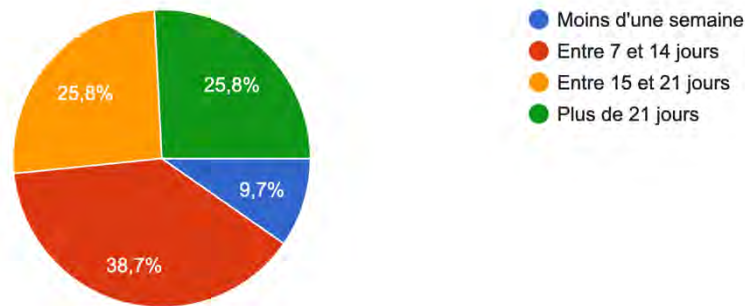
La durée de préparation médicale pré opératoire recommandée est de 7 à 14 jours (36). Cependant, dans la littérature, les différents centres rapportent un traitement pré opératoire de 2 à 6 semaines en moyenne (37). Il a été montré qu'une préparation de moins de 7 jours est probablement inutile et qu'une préparation de plus de 30 jours est probablement délétère (38).

Les temps de préparation sont également variables d'un centre à l'autre en France, allant de moins d'une semaine à plus de 21 jours. Afin d'évaluer au mieux les effets de cette préparation, nous avons choisi de l'administrer 14 jours avant la chirurgie.



Combien de temps avant la chirurgie introduisez-vous le traitement lors de la préparation médicale pré opératoire ?

31 réponses



### 2.3.Efficacité de la préparation médicale

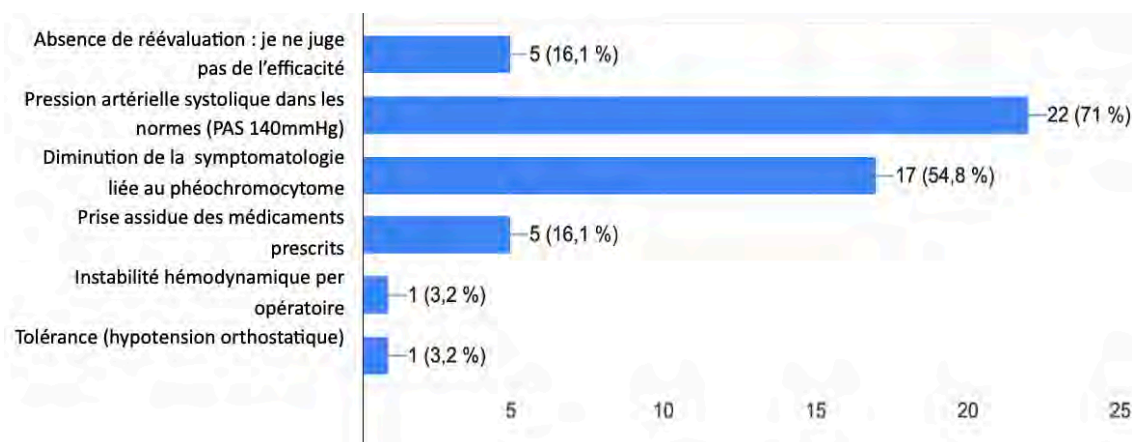
Roizen *et al.* avait proposé en 1982 plusieurs indicateurs d'une préparation pré opératoire efficace avant la chirurgie de phéochromocytome (11):

- Pas de PA > 160/90 mmHg dans les 24h avant la chirurgie
- Pas d'hypotension orthostatique avec PA < 80/45 mmHg
- Pas de modification du segment ST ni de l'onde T dans la semaine qui précède la chirurgie
- Moins de 5 extra systoles ventriculaires par minute

Actuellement, ces critères ne sont plus utilisés en France. D'après notre questionnaire, les praticiens jugent l'efficacité de ces molécules principalement sur le retour de la pression artérielle systolique dans les normes et la diminution de la symptomatologie liée à la tumeur. Cependant, dans 16% des cas, l'efficacité n'est pas réévaluée après prescription de la molécule.

## Comment jugez-vous de l'efficacité de la préparation médicale ?

31 réponses



Les recommandations de la société d'endocrinologie actuelles suggèrent comme objectifs une pression artérielle pré opératoire < 130/80 mmHg assis, une PAS > 90 mmHg debout et une FC contrôlée (60-70 bpm assis).

Dans le protocole de cette étude, les objectifs de pression artérielle seront les suivants : pression artérielle < 140/90 mmHg en position allongée et pression artérielle systolique > 90 mmHg en position debout. Un  $\beta$ -bloquant pourra être mis en place lorsque la fréquence cardiaque est supérieure à 100 bpm.

### **3. RETOMBÉES ATTENDUES**

L'hypotension a un impact significatif sur la morbidité et la mortalité péri opératoires, avec une augmentation des événements cardiovasculaires, de l'insuffisance rénale et de la mortalité à 30 jours en chirurgie non cardiaque (24-26).

L'absence de préparation médicale préopératoire lors de la chirurgie du phéochromocytome pourrait apporter des avantages significatifs, notamment en termes de réduction des coûts associés aux séjours prolongés à l'hôpital et aux hospitalisations en soins intensifs. Les recommandations actuelles préconisent une surveillance en soins intensifs pendant au moins 24-48 heures afin de diagnostiquer le plus rapidement possible les deux principales complications : l'hypoglycémie et l'hypotension. En réduisant l'incidence de l'hypotension postopératoire, les patients seront plus facilement transférés vers le secteur

conventionnel. De plus, la réduction de l'hypotension postopératoire et des complications qui lui sont associées peut contribuer à améliorer la qualité de vie postopératoire des patients.

Des études récentes ont montré que les patients les plus stables peuvent retourner dans un secteur conventionnel en post opératoire sans augmentation des complications (39,40). Ceci est particulièrement intéressant à une époque où les lits de soins intensifs sont rares et où les programmes de récupération améliorée après chirurgie (RAAC) se généralisent pour de nombreuses interventions chirurgicales. Bien qu'elle soit actuellement recommandée, l'absence de surveillance systématique en soins intensifs pour les patients à faible risque aurait permis de réduire les coûts de 34 %. (41). Confronter le bénéfice de la préparation médicale pré opératoire à ses conséquences post opératoires, permettra de mieux définir son indication dans la chirurgie du phéochromocytome.

Un autre bénéfice attendu de l'étude est l'amélioration des connaissances sur une pathologie rare, dont les options thérapeutiques sont débattues en raison du manque d'essais prospectifs contrôlés et randomisés.

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Haute Autorité de Santé - Phéochromocytome et Paragangliomes [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3292734/fr/pheochromocytomes-et-paragangliomes](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3292734/fr/pheochromocytomes-et-paragangliomes)
2. 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.* 2004;27(3):193-202.
3. Grise P et Kuhn JM. Phéochromocytome. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Néphrologie-Urologie*, 18-185-A-10, 2002, 11 p.
4. Lenders JWM, Eisenhofer G. Update on Modern Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocrinol Metab.* 2017;32(2):152.
5. Chhor V, Cholley B. Catécholamines et autres sympathomimétiques directs. *EMC - Cardiologie* 2018; 13(2):1-9 (Article11-902-A-10)
6. Tank AW, Lee Wong D. Peripheral and central effects of circulating catecholamines. *Compr Physiol.* 2015;5(1):1-15.
7. Maiter D. Pheochromocytoma: a paradigm for catecholamine-mediated hypertension. *Acta Clinica Belgica.* 2004;59(4):209-19.
8. Graham JB. Pheochromocytoma and hypertension; an analysis of 207 cases. *Int Abstr Surg.* 1951;92(2):105-21.
9. Kvale WF, Roth GM, Manger WM, Priestley JT. Pheochromocytoma. *Circulation.* 1956;14(4):622-30.
10. Fu SQ, Wang SY, Chen Q, Liu YT, Li ZL, Sun T. Laparoscopic versus open surgery for pheochromocytoma: a meta-analysis. *BMC Surg.* 2020;20(1):167.
11. Ramakrishna H. Pheochromocytoma resection: Current concepts in anesthetic management. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2015;31(3):317.

12. Yip L, Duh QY, Wachtel H, Jimenez C, Sturgeon C, Lee C, et al. American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Adrenalectomy: Executive Summary. *JAMA Surg.* 2022;157(10):870.
13. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915-42.
14. Kim JH, Lee HC, Kim S jin, Yoon SB, Kong SH, Yu HW, et al. Perioperative hemodynamic instability in pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma patients. *Sci Rep.* 2021;11(1):18574.
15. Conzo G, Musella M, Corcione F, Depalma M, Stanzione F, Della-Pietra C, Palazzo A, Napolitano S, Pasquali D, Milone M, Agostino-Sinisi A, Ferraro F, Santini L. Role of preoperative adrenergic blockade with doxazosin on hemodynamic control during the surgical treatment of pheochromocytoma: a retrospective study of 48 cases. *Am Surg.* 2013;79(11):1196-202.
16. James M. The impact of changes in drug availability for hemodynamic management in pheochromocytoma: prêt-à-porter or tailor-made? *J Can Anesth.* 2015;62(12):1244-7.
17. Brunaud L, Boutami M, Nguyen-Thi PL, Finnerty B, Germain A, Weryha G, et al. Both preoperative alpha and calcium channel blockade impact intraoperative hemodynamic stability similarly in the management of pheochromocytoma. *Surgery.* 2014;156(6):1410-8.
18. Lentschener C, Gaujoux S, Tesniere A, Dousset B. Point of controversy: perioperative care of patients undergoing pheochromocytoma removal—time for a reappraisal? *European Journal of Endocrinology.* 2011;165(3):365-73.
19. Isaacs M, Lee P. Preoperative alpha-blockade in phaeochromocytoma and paraganglioma: is it always necessary? *Clin Endocrinol.* 2017;86(3):309-14.
20. Groeben H, Nottebaum BJ, Alesina PF, Traut A, Neumann HP, Walz MK. Perioperative  $\alpha$ -receptor blockade in phaeochromocytoma surgery: an observational case series. *British Journal of Anaesthesia.* 2017;118(2):182-9.

21. Buisset C, Guerin C, Cungi PJ, Gardette M, Paladino NC, Taïeb D, et al. Pheochromocytoma surgery without systematic preoperative pharmacological preparation: insights from a referral tertiary center experience. *Surg Endosc.* 2021;35(2):728-35.
22. 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. *British Journal of Surgery.* 2020;107(2):e170-8.
23. Monk TG, Bronsert MR, Henderson WG, Mangione MP, Sum-Ping ST, Bentt DR, Nguyen JD, Richman JS, Meguid RA, Hammermeister KE. Association between Intraoperative Hypotension and Hypertension and 30-day Postoperative Mortality in Noncardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2015;123(2):307-19
24. Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI, Kurz A. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology.* 2017;126(1):47-65.
25. Hallqvist L, Granath F, Huldt E, Bell M. Intraoperative hypotension is associated with acute kidney injury in noncardiac surgery: An observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2018;35(4):273-279.
26. Mascha EJ, Yang D, Weiss S, Sessler DI. Intraoperative Mean Arterial Pressure Variability and 30-day Mortality in Patients Having Noncardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2015;123(1):79-91.
27. Senne M, Wichmann D, Pindur P, Grasshoff C, Mueller S. Hemodynamic Instability during Surgery for Pheochromocytoma: A Retrospective Cohort Analysis. *JCM.* 2022;11(24):7471.
28. Lentschener C, Gaujoux S, Thillois JM, Duboc D, Bertherat J, Ozier Y, Dousset B. Increased arterial pressure is not predictive of haemodynamic instability in patients undergoing adrenalectomy for phaeochromocytoma. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(4):522-7.

29. Wang J, Liu Q, Jiang S, Zhang J, He J, Li Y, Wang D. Preoperative  $\alpha$ -blockade versus no blockade for pheochromocytoma-paraganglioma patients undergoing surgery: a systematic review and updated meta-analysis. *Int J Surg.* 2023 1;109(5):1470-1480.
30. Schimmack S, Kaiser J, Probst P, Kalkum E, Diener MK, Strobel O. Meta-analysis of  $\alpha$ -blockade versus no blockade before adrenalectomy for pheochromocytoma. *Br J Surg.* 2020;107(2)
31. Efremov S, Alexeev M, Kuleshov O, Safronov A, Ryndin V, Rebrova D, Fedorov E. Prognostic Model for Vasopressor Requirement After Retroperitoneal Adrenalectomy for Pheochromocytoma: A Retrospective Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2023;37(7):1230-1235..
32. Eisenhofer G, Rivers G, Rosas AL, Quezado Z, Manger WM, Pacak K. Adverse drug reactions in patients with pheochromocytoma: incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 2007;30(11):1031-62.
33. Naranjo J, Dodd S, Martin YN. Perioperative Management of Pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31(4):1427-1439.
34. Bijker JB, Van Klei WA, Kappen TH, Van Wolfswinkel L, Moons KGM, Kalkman CJ. Incidence of Intraoperative Hypotension as a Function of the Chosen Definition. *Anesthesiology.* 2007;107(2):213-20.
35. Billard DV. Prise en charge périopératoire d'une tumeur endocrine abdominale. 2018;15.
36. 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 Research International.* 2019;2019:1-6.
37. Challis BG, Casey RT, Simpson HL, Gurnell M. Is there an optimal preoperative management strategy for pheochromocytoma/paraganglioma? *Clin Endocrinol.* 2017;86(2):163-7.

38. Kong H, Li N, Tian J, Bao Z, Liu L, Wu K, et al. The use of doxazosin before adrenalectomy for pheochromocytoma: is the duration related to intraoperative hemodynamics and postoperative complications? *Int Urol Nephrol*. 2020;52(11):2079-85.
39. 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*. 2018;120(4):879-880.
40. Papachristos AJ, Cherry TJ, Nyandoro MG, Lisewski D, Stevenson SJ, Mercer P, et al. Bi-national Review of Phaeochromocytoma Care: Is ICU Admission Always Necessary? *World J Surg*. 2021;45(3):790-6.
41. Bénay CE, Tahiri M, Lee L, Theodosopoulos E, Madani A, Feldman LS, et al. Selective strategy for intensive monitoring after pheochromocytoma resection. *Surgery*. 2016;159(1):275-83.
42. SStenström G, Haljamäe H, Tisell LE. Influence of pre-operative treatment with phenoxybenzamine on the incidence of adverse cardiovascular reactions during anaesthesia and surgery for phaeochromocytoma. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1985;29(8):797-803.
43. Shao Y, Chen R, Shen ZJ, Teng Y, Huang P, Rui WB, Xie X, Zhou WL. Preoperative alpha blockade for normotensive pheochromocytoma: is it necessary? *J Hypertens*. 2011;29(12):2429-32.
44. Livingstone M, Duttchen K, Thompson J, Sunderani Z, Hawboldt G, Sarah Rose M, Pasiaka J. Hemodynamic Stability During Pheochromocytoma Resection: Lessons Learned Over the Last Two Decades. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(13):4175-80.
45. Bai S, Yao Z, Zhu X, Li Z, Jiang Y, Wang R, Wu B. Risk factors for postoperative severe morbidity after pheochromocytoma surgery: A single center retrospective analysis of 262 patients. *Int J Surg*. 2018;60:188-193.
46. Kong H, Li N, Li XY, Wang DX. The role of pre-operative  $\alpha$ -blockade in patients with normotensive phaeochromocytoma or paraganglioma: A retrospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35(11):898-899.



## ANNEXE 1 : REVUE DE LA LITTERATURE SUR LA PREPARATION MEDICALE PREOPERATOIRE

---

Article	Auteur	Journal	Année de publication	Type d'étude	Nombre de patients	Question posée	Résultats
Influence of Pre-operative Treatment with Phenoxybenzamine on the Incidence of Adverse Cardiovascular Reactions during Anesthesia and Surgery for Pheochromocytoma (42)	G.Stenström	Acta Anaesthesiologica Scandinavica	1985	Observationnelle rétrospective	62	Quelle est l'influence du traitement pré opératoire par Phenoxybenzamine sur l'incidence des complications cardio vasculaires durant l'anesthésie et la chirurgie de phéochromocytome ?	51 patients traités par a bloquants en pré opératoire, 11 patients sans traitement. Le traitement pré opératoire par Phénoxybenzamine permet une diminution des variations de pression artérielle durant l'anesthésie

<p>Increased arterial pressure is not predictive of hemodynamic instability in patients undergoing adrenalectomy for pheochromocytoma (28)</p>	<p>C. Lentschener</p>	<p>Acta Anaesthesiologica Scandinavica</p>	<p>2009</p>	<p>Étude observationnelle prospective</p>	<p>96</p>	<p>Une pression artérielle haute en préopératoire de phéochromocytome est-elle prédictive d'une instabilité hémodynamique per opératoire ?</p>	<p>96 patients, 61 patients ayant une tension artérielle pré opératoire normale (dont 31 ayant reçu des anti hypertenseurs pré opératoire), et 35 ayant une tension artérielle pré opératoire élevée tolérée (dont 28 ayant reçu un traitement anti hypertenseur). Aucune différence significative entre les drogues reçues en per opératoire (Nicardipine, Esmolol, noradrénaline), aucune différence significative sur la tension artérielle ni la fréquence cardiaque per opératoire.</p>
<p>Preoperative alpha blockade for normotensive pheochromocytoma: is it necessary ? (43)</p>	<p>Yuan Shao</p>	<p>Journal of Hypertension</p>	<p>2011</p>	<p>Étude prospective non randomisée</p>	<p>59</p>	<p>Est-il nécessaire de faire une préparation médicamenteuse en préopératoire d'un phéochromocytome chez les patients normo tendus ?</p>	<p>59 patients inclus, 38 ont reçus une préparation par Doxazosine, 21 n'ont reçu aucune préparation médicamenteuse. Aucune différence entre les deux groupes sur la tension artérielle ni la fréquence cardiaque per opératoire. En revanche, il y avait significativement plus de remplissage vasculaire et de drogues vasoactives en per opératoire dans le groupe ayant reçu de la Doxazosine.</p>

<p>Role of Preoperative Adrenergic Blockade with Doxazosin on Hemodynamic Control during the Surgical Treatment of Pheochromocytoma: A Retrospective Study of 48 Cases (14)</p>	<p>Giovanni Conzo</p>	<p>The american Surgeon</p>	<p>2013</p>	<p>Observationnelle rétrospective multicentrique</p>	<p>48</p>	<p>Quel est le rôle de la Doxazosine pré opératoire sur les paramètres hémodynamiques pendant un traitement chirurgical de phéochromocytome ?</p>	<p>Les crises hypertensives per opératoire sont survenues chez 14,5% des patients, hypotension post opératoire est survenue chez 8,3% des patients, aucune mortalité. Le traitement par Doxazosine ne permet pas de prévenir les crises hypertensives per opératoires. Cependant le traitement était de courte durée et n'était associé à aucune complication cardiovasculaire majeure</p>
<p>Both preoperative alpha and calcium channel blockade impact intraoperative hemodynamic stability similarly in the management of pheochromocytoma (16)</p>	<p>L. Brunaud</p>	<p>Surgery</p>	<p>2014</p>	<p>Observationnelle rétrospective</p>	<p>155</p>	<p>Déterminer les différences entre un traitement pré opératoire par inhibiteur calcique, par alpha bloquants et absence de préparation</p>	<p>110 patients traité en pré opératoire par inhibiteurs calciques, 41 par alpha bloquants et 4 n'ont pas reçu de préparation médicamenteuse. 54 patients au total ont été instables sur le plan hémodynamique pendant la chirurgie, indépendamment du type de préparation.</p>
<p>Hemodynamic stability during pheochromocytoma resection : lessons learned over the last two decades (44)</p>	<p>Margaret Livingstone</p>	<p>Annals of surgical oncology</p>	<p>2015</p>	<p>Observationnelle rétrospective</p>	<p>100</p>	<p>Identifier les potentiels facteurs d'instabilité hémodynamique pendant la chirurgie de phéochromocytome</p>	<p>Les doses de Phenoxybenzamine et le taux de laparoscopie ont significativement augmentés durant les 20 dernières années. Les doses de phenoxybenzamine élevées étaient associées à une meilleure stabilité hémodynamique per opératoire.</p>

Perioperative alpha-receptor blockade in pheochromocytoma surgery : an observational case series (20)	H. Groeben	British Journal of Anaesthesia	2017	Observationnelle rétrospective	276	Étudier l'hémodynamique per opératoire et l'incidence des complications chez des patients traité ou non par alpha bloquants en préopératoire de la chirurgie de phéochromocytome	110 patients traités en pré opératoire par alpha bloquants, 166 sans préparation. Légère différence de pression systolique maximale per opératoire (+17 mmHg dans le groupe sans préparation), aucune différence concernant les pics hypertensifs > 250 mmHg. Aucune complication majeure dans les deux groupes
Risk factors for postoperative severe morbidity after pheochromocytoma surgery: A single center retrospective analysis of 262 patients (45)	Song Bai	International Journal of surgery	2018	Observationnelle rétrospective	262	Quels sont les facteurs de risque de morbidité post opératoire sévère après une chirurgie de phéochromocytome ?	141 patients traités par alpha-bloquants en pré opératoire, 121 sans traitement. Aucune différence significative sur la morbidité post opératoire. 5 facteurs de risques de morbidité sont retrouvés dans cette étude : sexe féminin, BMI bas, cardiopathie ischémique, durée de chirurgie longue, instabilité hémodynamique per opératoire.
The role of pre-operative a-blockade in patients with normotensive phaeochromocytoma or paraganglioma (46)	Hao Kong	European journal Anaesthesiology	2018	Cohorte rétrospective	70	Étudier le rôle de l'administration d'un traitement par alpha bloquant chez les patients atteints de phéochromocytome mais normo tendus à la prise en charge	45 patients ont reçu une préparation médicamenteuse par alpha-bloquants, 25 n'ont reçu aucune préparation. Durant la chirurgie, le temps passé en dehors des bornes de tension artérielle (80-200 mmHg) était significativement plus court chez les patients ayant reçu une préparation par alpha bloquant (p= 0,039), sans différence significative de pression artérielle en post opératoire immédiat.

Meta-analysis of alpha blockade versus no blockade before adrenalectomy for pheochromocytoma (30)	S. Schimmack	Wiley Online library	2019	Meta analyse	4 études (603 patients)	Quel est le bénéfice d'un traitement pré opératoire par alpha bloquant versus pas de traitement ?	La mortalité, les complications cardiovasculaires, la TA systolique et diastolique maximale per opératoire et la fréquence cardiaque maximale ne diffèrent pas entre les patients, qu'ils aient reçus des alpha bloquants ou non. Niveau de preuve très faible (4 études rétrospectives)
Pheochromocytoma surgery without systematic preoperative pharmacological preparation: insights from a referral tertiary center experience (21)	Cyrille Buisset	Surigcal Endoscopy	2019	Observationnelle rétrospective unilatérale	134	Identifier les facteurs prédicteurs de la morbi mortalité générale et cardiovasculaire dans la chirurgie laparoscopique unilatérale du phéochromocytome	53% des patients n'ont pas reçu de préparation médicamenteuse pré opératoire. Aucune mortalité post opératoire. La morbidité globale était de 13,4% et morbidité cardiovasculaire 4,5%. Les facteurs associés à la morbidité globale étaient : diurétiques pré opératoires, antécédent d'AVC, amines vasopressives en post opératoire. Le facteur associé à la morbidité cardiovasculaire était l'utilisation d'aminos vasopressives en post opératoire. Les facteurs prédicteurs de l'utilisation d'aminos vasopressives en post opératoire étaient : la taille de la tumeur, le traitement pré opératoire par bêta bloquants et/ou diurétiques

<p>International Multicentre Review of Perioperative Management and Outcome for Catecholamine-Producing Tumours (22)</p>	<p>Harald Groeben</p>	<p>British journal of surgery</p>	<p>2020</p>	<p>Observationnelle rétrospective multicentrique</p>	<p>1860</p>	<p>Étudier les différentes prises en charge péri opératoires du phéochromocytome et leurs conséquences sur la morbi mortalité</p>	<p>Sur 1860 patients, 1517 patients ont reçu une préparation médicamenteuse, et 343 n'ont reçu aucune préparation. 79% des interventions étaient réalisées par chirurgie mini invasive. Les complications cardiovasculaires survenaient dans 5% des cas (5,9% chez les patients ayant reçu une préparation médicamenteuse et 0,9% chez les patients sans préparation), la mortalité totale était de 0,5% (0,5% chez les patients ayant reçu une préparation et 0,3% chez les patients sans préparation</p>
<p>Perioperative hemodynamic instability in pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma patients (13)</p>	<p>Jung Hee Kim</p>	<p>Scientific reports - Nature</p>	<p>2021</p>	<p>Observationnelle rétrospective</p>	<p>114</p>	<p>Quels sont les facteurs prédictifs de l'instabilité hémodynamique per opératoire?</p>	<p>105 patients traités par a bloquants en préopératoire. En analyse multivariée, la durée de traitement par a bloquant est un facteur prédictif d'instabilité hémodynamique per opératoire (OR 1,015, IC95% 1,001-1,029). Les autres facteurs retrouvés sont : le taux élevé de catécholamines urinaires, et la fréquence cardiaque préopératoire élevée.</p>

<p>Hemodynamic instability during surgery for pheochromocytoma: a retrospective cohort analysis (27)</p>	<p>Moritz Senne</p>	<p>Journal of Clinical</p>	<p>2022</p>	<p>Observationnelle rétrospective monocentrique</p>	<p>67</p>	<p>Quels sont les impacts d'une instabilité hémodynamique sévère péri opératoire dans la chirurgie de phéochromocytome ?</p>	<p>67 patients opérés d'une surrenalectomie. Les patients qui ont fait 5 épisodes d'hypotension sévères en per opératoire avaient reçu de plus grosses dose d'alpha bloquants en pré opératoire. La survenue de plus de 5 épisodes d'hypotension sévère était corrélée avec une durée d'hospitalisation plus longue, notamment aux soins intensifs.</p>
<p>Preoperative <math>\alpha</math>-blockade versus No Blockade for Pheochromocytoma-Paranglioma Patients Undergoing Surgery: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis (29)</p>	<p>Jue Wang</p>	<p>International Journal of surgery</p>	<p>2023</p>	<p>Méta analyse</p>	<p>15 études (3542 patients)</p>	<p>Évaluer l'efficacité potentielle d'une préparation médicale pré opératoire par alpha bloquants versus pas de préparation chez les patients opérés d'un phéochromocytome ou paragangliome</p>	<p>Aucun paramètre hémodynamique ne diffère entre les patients avec et sans traitement alpha bloquant : PAS maximum et minimum, épisodes hyper et hypotensifs, fréquence cardiaque. En post opératoire, le traitement par alpha bloquant est associé à une hypotension prolongée et un usage de vasopresseurs (RR 4,21 95% CI 1,17 – 15,18, P=0,03). La durée de séjour, les transferts en soins intensifs, la morbidité cardiovasculaire totale et la mortalité sont similaires dans les deux groupes. La conclusion de cette étude est que le traitement par alpha bloquant pré opératoire ne garantit pas une meilleure hémodynamique péri opératoire, et s'avère être plus délétère en post opératoire.</p>

<p>Prognostic Model for Vasopressor Requirement After Retroperitoneal Adrenalectomy for Pheochromocytoma : A Retrospective Study (31)</p>	<p>Sergey Efremov</p>	<p>Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia</p>	<p>2023</p>	<p>Observationnelle rétrospective monocentrique</p>	<p>201</p>	<p>Évaluer les facteurs de risque de la nécessité d'un traitement vasopresseur postopératoire chez les patients atteints de phéochromocytome subissant une surrénalectomie rétropéritonéale.</p>	<p>Une PAS maximale &gt;195 mmHg, une activité adrénérgique &gt;5,1 fois la limite supérieure des valeurs normales et une coronaropathie pourraient prédire la nécessité d'un support vasopresseur après l'ablation de la tumeur. Cette étude a également mis en évidence un risque accru de recours à un vasopresseur en postopératoire, chez les patients ayant reçu des alpha-bloquants dans l'analyse univariée. Cependant cette variable n'a pas été incluse dans le modèle multivarié.</p>
---	-----------------------	--	-------------	---	------------	--	--

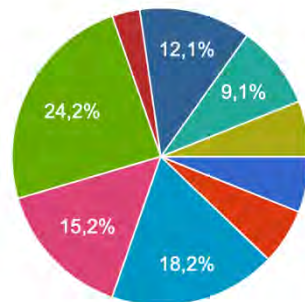


## ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE D'ÉVALUATION DES PRATIQUES EN FRANCE

---

Quelle est votre région d'exercice ?

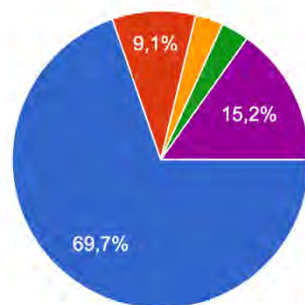
33 réponses



▲ 1/2 ▼

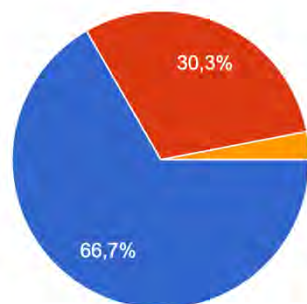
Dans quel type de structure exercez-vous ?

33 réponses



### Quelle est votre spécialité ?

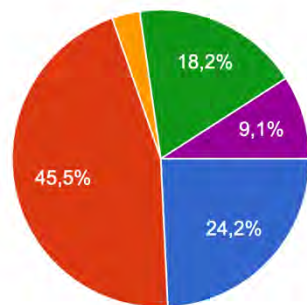
33 réponses



- Chirurgien
- Anesthésiste réanimateur
- chirurgien + endocrinologue

### Quel est votre statut ?

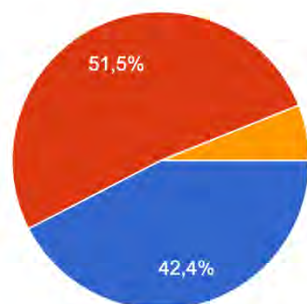
33 réponses



- PUPH
- PH
- ACC
- Praticien libéral
- Praticien salarié

### Préparez-vous les patients atteints de phéochromocytome en pré opératoire avec un traitement anti-hypertenseur ?

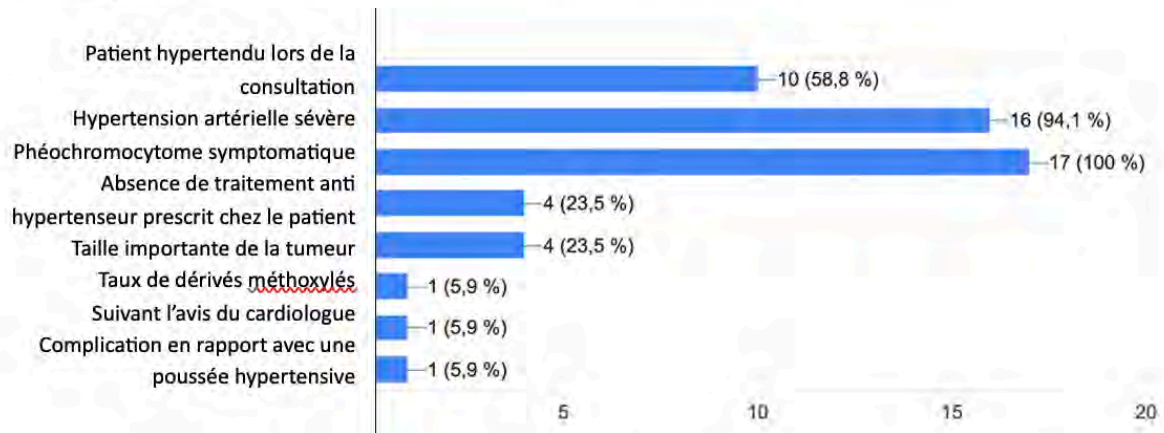
33 réponses



- Oui, de façon systématique
- Oui, de façon non systématique
- Non, jamais

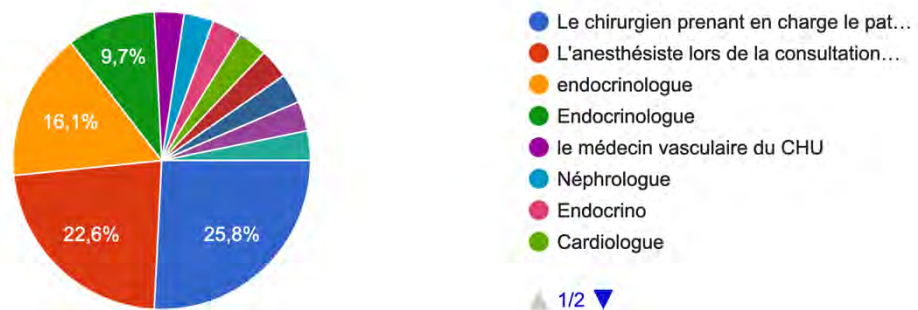
Sur quel(s) critère(s) vous basez-vous pour décider ou non d'une préparation médicale pré opératoire ?

17 réponses



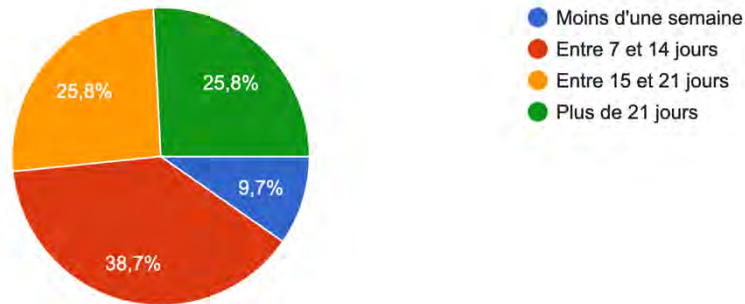
Dans votre centre, qui prescrit habituellement la préparation médicale pré opératoire chez les patients ?

31 réponses



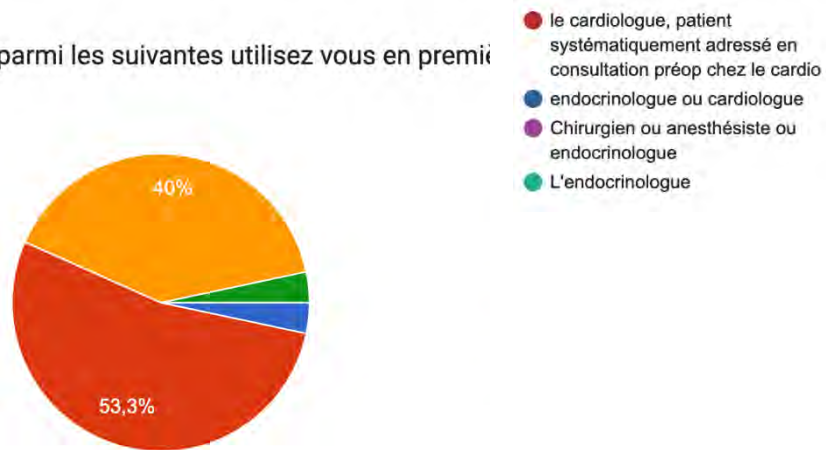
### Combien de temps avant la chirurgie introduisez-vous le traitement lors de la préparation médicale pré opératoire ?

31 réponses



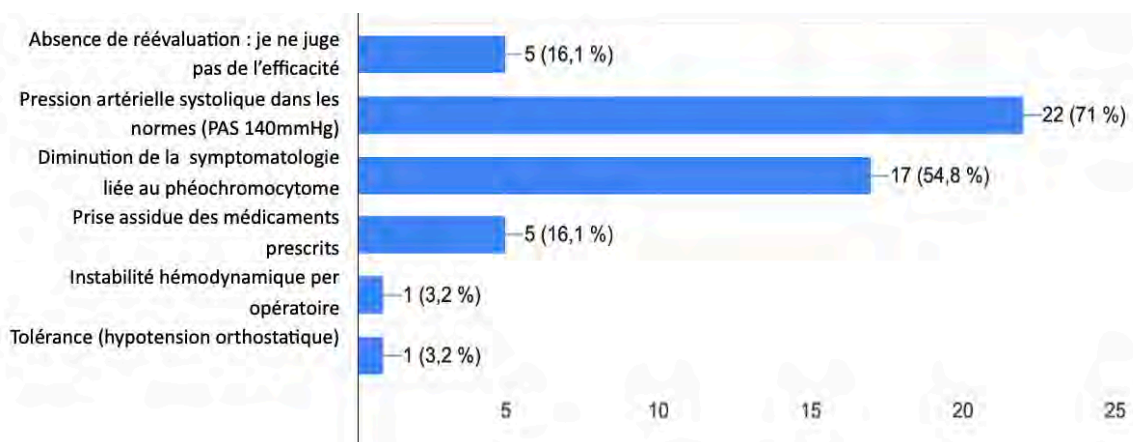
### Quelle molécule parmi les suivantes utilisez vous en premier ?

30 réponses



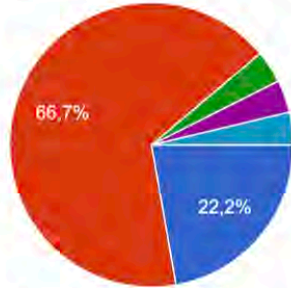
### Comment jugez-vous de l'efficacité de la préparation médicale ?

31 réponses



Si la préparation est non efficace selon vos critères, quelle est votre attitude ?

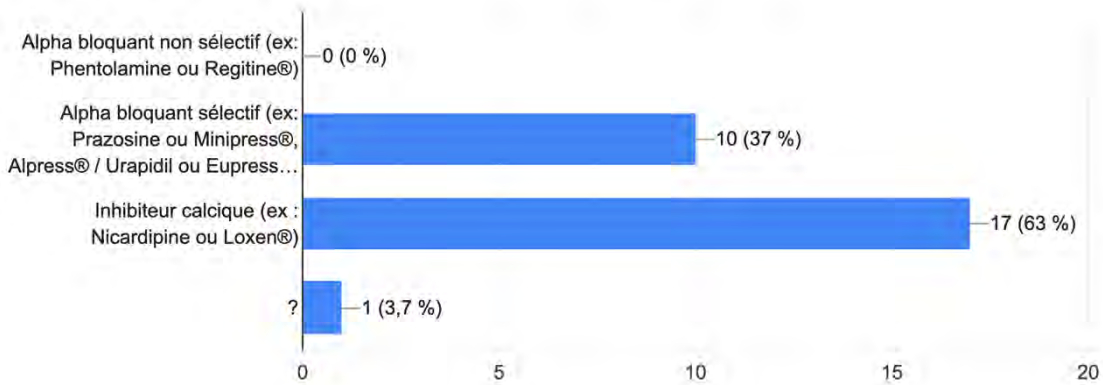
27 réponses



- Majoration jusqu'à posologie maximale du traitement de première intention
- Ajout d'un deuxième traitement en poursuivant celui prescrit en première intention
- Arrêt du traitement donné en première intention et changement pour un autre traitement
- Si le patient est très symptomatique passage aux alpha bloquants
- Point refait avec le cardiologue

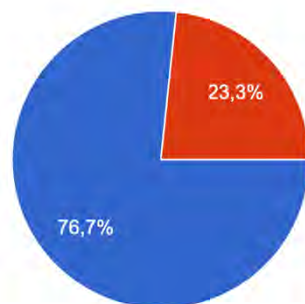
Quelle(s) molécule(s) parmi les suivantes utilisez vous en deuxième intention ?

27 réponses



Utilisez-vous toujours la même molécule en première intention ?

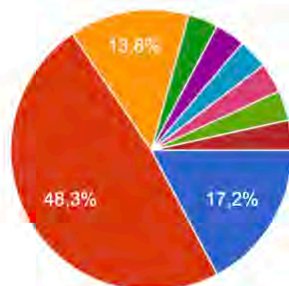
30 réponses



- Oui
- Non

Dans le cas où le patient se présente avec des traitements anti hypertenseurs antérieurement prescrits (Par exemple : IEC, ARA 2, diurétique... prescrit par le médecin traitant ou cardiologue), quelle est votre attitude vis à vis de ces traitements et de la préparation médicale pré opératoire ?

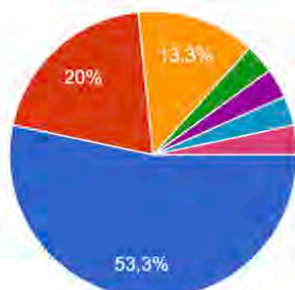
29 réponses



- Arrêt du traitement habituel du patient et introduction de la molécule choisie pour la préparation
- Ajout de la préparation en plus du traitement habituel du patient
- Aucune modification du traitement
- Réflexion au cas par cas
- Discussion en RCP
- Cas par cas
- Arrêt des anti hypertenseurs contre indiqués
- Avis du cardiologue
- Ajout du calcibloqueur et discussion avec le cardiologue pour adaptation des autres traitements

Dans le cas où le patient a déjà un traitement anti hypertenseur antérieurement prescrit, qui comprend la ou les molécule(s) habituellement utilisée(s) dans la préparation médicale pré opératoire (par exemple : patient qui présente déjà dans son traitement un alpha bloquant et/ou un inhibiteur calcique), quelle est votre attitude ?

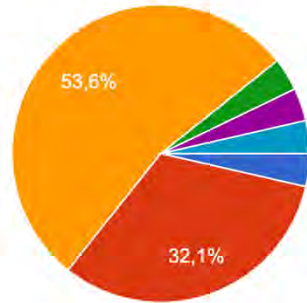
30 réponses



- Poursuite du traitement habituel sans modification
- Maximalisation de la posologie du traitement habituel
- Ajout d'une molécule autre que celle présente dans le traitement du patient
- Pas de modification du patient asymptomatique
- Évaluation par le cardiologue
- Au cas par cas
- Rien si stable sinon 3

Jusqu'à quand poursuivez-vous le traitement introduit pour la préparation médicale pré opératoire en cas de préparation par alpha bloquant ?

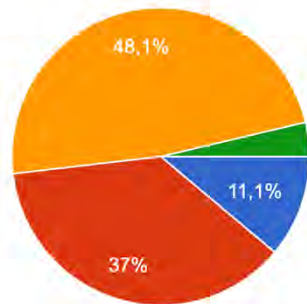
28 réponses



- Dernière prise du traitement plus de 24h avant la chirurgie
- Dernière prise du traitement la veille de la chirurgie
- Dernière prise du traitement le matin de la chirurgie
- Poursuite ivse jusqu'à ligature des veines surrenaliennes
- pas de prescription alpha bloquant
- habituellement pas d'alpha bloqueurs

Jusqu'à quand poursuivez-vous le traitement introduit pour la préparation médicale pré opératoire en cas de préparation par inhibiteur calcique ?

27 réponses



- Dernière prise du traitement plus de 24h avant la chirurgie
- Dernière prise du traitement la veille de la chirurgie
- Dernière prise du traitement le matin de la chirurgie
- poursuite durant la chirurgie après relais per os / IV





---

## RESUME DE LA THESE

**Introduction.** Depuis plusieurs décennies, une préparation médicale préopératoire par alpha-bloquant est recommandée durant les deux semaines précédant la chirurgie du phéochromocytome. Cependant, elle est controversée du fait de l'hypotension per et post opératoire qu'elle pourrait induire. L'hypotension a un impact significatif sur la morbidité et la mortalité péri opératoires, avec une augmentation des événements cardiovasculaires, de l'insuffisance rénale et de la mortalité à 30 jours en chirurgie non cardiaque. Le protocole PREPA-PHEO a pour but d'évaluer l'éventuel bénéfice de cette préparation médicamenteuse au vu de ses conséquences post opératoires.

**Méthode :** Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, randomisée, pragmatique en ouvert dans la cadre de l'écriture d'un projet hospitalier clinique national (PHRC-N), avec le support méthodologique du CIC-P de Nancy. Les patients âgés de plus de 18ans avec une phéochromocytome récemment diagnostiqué avec une indication d'exérèse par voie laparoscopique seront inclus. Une randomisation 1:1, stratifiée selon la taille de la tumeur et la présence de traitement antihypertenseurs chroniques, sera utilisée pour administration de la préparation médicamenteuse préopératoire ou non. Le critère de jugement principal est l'incidence de l'hypotension postopératoire (PAM < 65 mmHg ou recours à un vasopresseur). Les critères de jugement secondaires sont : les événements cardiovasculaires postopératoires tels que les MACE (Major Adverse Cardiac Events) et les MINS (Myocardial Injury after Noncardiac Surgery), le volume de remplissage vasculaire et les apports liquidiens postopératoire, l'insuffisance rénale aiguë postopératoire, l'incidence de l'hypoglycémie, la durée de séjour à l'hôpital, la nécessité d'une hospitalisation en soins critiques et la qualité de vie du patient (QOR15 questionnaire). Le nombre de patients à inclure et le plan méthodologique restent à finaliser avant le passage devant les instances réglementaires.

**Discussion:** Confronter le bénéfice de la préparation médicale antihypertensive pré opératoire aux conséquences post opératoires permettra de mieux définir son indication dans la chirurgie actuelle du phéochromocytome. Réduire l'incidence des hypotensions postopératoires pourrait réduire les complications et la durée et le coût d'hospitalisation, tout en améliorant la qualité de vie du patient.

---

**TITRE EN ANGLAIS:** Preoperative preparation with antihypertensive therapy in pheochromocytoma surgery: a pragmatic open-label randomized controlled trial: PREPA-PHEO.

---

**THESE : Anesthésie – Réanimation - Année 2023**

---

**MOTS CLES : phéochromocytome, alpha-bloquants, hémodynamique péri opératoire**

---

**INTITULÉ ET ADRESSE :**  
**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

Faculté de Médecine de Nancy  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---