

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016

THESE N°: 161

PHEOCHROMOCYTOME CHEZ L'ENFANT
(A PROPOS DE 04 CAS)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Mariem CHEIKH SIDIYA
Née le 15 Juin 1990 à Nouakchott

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Tumeur surrenalienne – Phéochromocytome – HTA –
Dérivés méthoxylés – Dépistage génétique.

JURY

Mr. M. N. BENHMAMOUCHE
Professeur de Chirurgie Pédiatrique
Mr. M. KISRA
Professeur de Chirurgie Pédiatrique
Mr. R. OULAHYANE
Professeur de Chirurgie Pédiatrique
Mr. M. ABDELHAK
Professeur de Chirurgie Pédiatrique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَمَا نُرِيدُ بِالنَّبِيِّينَ إِلَّا الْإِصْلَاحَ
وَمَا نُرِيدُ بِالنَّبِيِّينَ إِلَّا الْإِصْلَاحَ
وَمَا نُرِيدُ بِالنَّبِيِّينَ إِلَّا الْإِصْلَاحَ



صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen	: Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes	Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général	: Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENS Aid Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie

Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIK ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique

Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloïhab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*

Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie

Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*

O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie

Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLOGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *

Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique

Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*

Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie

Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
adiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques

Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





Dédicaces



Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que...

Je dédie cette thèse à ...





À Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde





A mes très chers parents

*Je tiens à dire ma gratitude et à exprimer
mes remerciements à mon père et à ma mère
qui m'ont toujours apporté leur soutien nécessaire et
constant pendant mes longues années d'études
Aucun merci ne saurait exprimer mon amour
et ma forte reconnaissance.*

*J'espère réaliser en ce jour un de vos rêves et
d'être digne toute ma vie personnelle et professionnelle
de votre éducation et confiance.*

Vous faites certainement partie de ce travail .

Que dieu vous protège





*A Mes très chers frères Yacoub,
Ahmed, Souleymane et Youssef*

*Merci pour votre affection merci pour votre présence
physique et morale à chaque fois que j'en avais besoin.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur
de prospérité et de réussite.*





À Ma grand-mère

à qui je souhaite une longue vie et bonne santé.





À mes oncles et mes tantes

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.





A ma chère Hajar BZIZ

*Nous voilà arrivées à la fin d'un long parcours
Tu es plus qu'une amie. Tu étais toujours présente pour me
soutenir, m'écouter et me gater, tu m'as beaucoup aidée,
je t'en serais toujours reconnaissante*





*A Diaa, Ramla, Meimouna, Menal, Ramla Minnih, Besma,
Khadija Brahim, Ahmedou, Kerima, Amira, Fedwa, Fayza,
Selma, Dhehba, Aicha et Khadija Elemine*

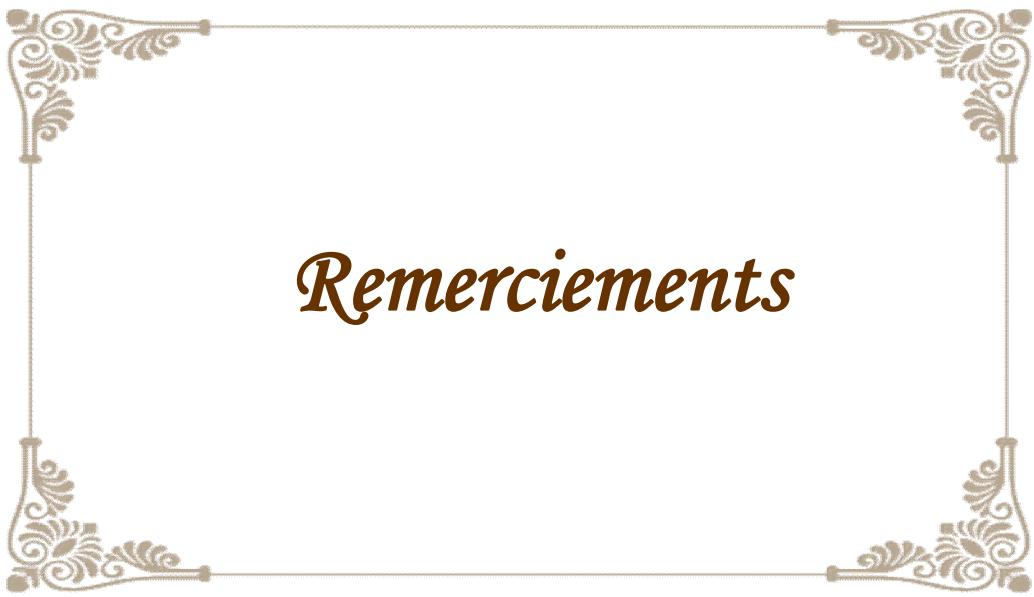
A tous mes proches et mes amis,

*A tous ceux qui ont contribué de près
ou de loin à la réalisation de ce travail.*

*Vous trouverez ici l'expression de mes sentiments
les plus sincères.*

Avec tout mon amour, je vous souhaite un avenir souriant





Remerciements



A Notre Maître et Président du Jury :
Monsieur le Professeur M.N. BENHMAMOUCHE,
Professeur chef de service de chirurgie pédiatrique
A à l'hôpital d'enfants de Rabat du CHU de Rabat-Salé

Vous nous faites un grand honneur
en acceptant de présider notre jury de thèse.

Nous vous remercions très vivement de la bienveillance
et de l'attention dont vous nous entourez.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression
de notre profond respect et nos vifs remerciements






*A Notre Maître et Rapporteur de Thèse :
Monsieur le Professeur M. KISRA
Professeur au service de chirurgie pédiatrique
A à l'hôpital d'enfants de Rabat du CHU de Rabat-Salé*

*Nous vous remercions pour la gentillesse
avec laquelle vous avez dirigé ce travail.*

*Vous nous avez accordé votre attention,
et guidé de vos conseils pour réaliser ce travail,
en nous consacrons avec beaucoup d'amabilité
une partie de votre précieux temps.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression
de ma haute considération et de ma profonde reconnaissance.*





*A Notre MAITRE et Juge de Thèse
Monsieur le Professeur R. OULAHYANE
Professeur au service de chirurgie pédiatrique
A à l'hôpital d'enfants de Rabat
du CHU de Rabat-Salé*

*Nous sommes très touchés par votre gentillesse lorsque vous
avez accepté de juger notre travail, et vous remercions par toute
l'aide que vous nous avez fourni pendant les étapes de
réalisation de cette thèse.*

*Nous sommes très honorés de votre présence
parmi notre jury de thèse.*

*Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre vive
gratitude et de nos respectueux sentiments.*





A Notre Maître et Juge de Thèse Monsieur

Le Professeur M. ABDELHAK

Professeur au service de chirurgie pédiatrique

A à l'hôpital d'enfants de Rabat du CHU de Rabat-Salé

*Nous sommes profondément reconnaissants
pour l'honneur que vous nous faites en acceptant
de juger ce travail.*

*Nous avons apprécié votre accueil bienveillant,
votre gentillesse ainsi que votre compréhension.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression
de notre grande attention et notre profond respect*





Liste des abréviations

ATP	: Adénosine triphosphate
AVM	: Acide vanyl mandélique
CGA	: Chromogranine A
CMT	: Cancer médullaire de la thyroïde
COMT	: Catéchol-O-méthyltransférase
Echo	: Echographie
HPT	: Hyperparathyroïdie primitive
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
MAO	: Monoamine oxydase
MIBG	: La meta-iodobenzyl-guanidine
MN	: Métanéphrines
NEM2	: Neoplasies endocriniennes multiples
NF1	: Neurofibromatose de type 1
PGL	: Paragangliome
Pheo	: pheochromocytome
PNMT	: la phenyléthanolamine-N-méthyltransférase
SNC	: Système nerveux central
TA	: Tension artérielle
TDM	: Tomodensitométrie
TEP	: Tomographie par émission de positons
VCI	: Veine cave inférieure
VHL	: VON Hippel Lindau
18FDG	: 18f-fluorodéoxyglucose



Sommaires

INTRODUCTION	1
RAPPEL ET GENERALITE	4
MATERIELS ET METHODES	20
RESULTATS	22
DISCUSSION	37
I.EPIDEMIOLOGIE	38
1. Incidence	38
2. Age :	38
3. Sexe :	38
II. MANIFESTATIONS CLINIQUES :	40
A. Manifestions typiques :	40
B. Forme asymptomatique :	43
III. LES COMPLICATIONS :	43
IV. FORMES CLINIQUES :	46
A. Formes topographiques :	46
B. Formes malignes :	46
C. Formes familiales :	47
V. LE DEPISTAGE GENETIQUE :	56
VI. ENQUETE ONCOGENIQUE :	60
VII. BIOLOGIE	62

A. Conditions de prélèvements :.....	63
B. Dosages des catécholamines et métanéphrines plasmatiques :.....	64
C. Dosages des catécholamines et métanéphrines urinaires:.....	65
D. Dosage urinaire de l'acide vanyl-mandelique (VMA) :	66
E. Sensibilité et spécificité	67
F. Dosage de la chromogranine A	70
G. Conclusion	72
VIII. IMAGERIES :.....	73
A. Imagerie anatomique :.....	73
1. La radiographie pulmonaire :	73
2. L'échographie abdominale :.....	73
3. La tomodensitométrie:	75
4. L'imagerie par résonance magnétique :.....	77
B. Imageries fonctionnelles assez spécifiques des cellules chromaffines :..	79
1. La scintigraphie au méta iodobenzyl guanidine marqué à l'iode 123 ou à l'iode 131	79
2. La tomographie par émission de positons couplée à la scintigraphie ..	84
C. Imageries fonctionnelles moins spécifiques :.....	85
IX.TRAITEMENT :.....	90
A. Préparation médicale à la chirurgie :	90
1. Préparation pharmacologique :.....	90
2. L'expansion volémique préopératoire :	92

B. L'anesthésie :	93
1. Le monitoring :.....	93
2. Modalité de l'anesthésie :.....	93
C. Principes de la chirurgie:	95
D. Choix de la voie d'abord :	96
1. Principes de l'exérèse par voie abdominale ouverte	97
2. Principes de l'exérèse par voie laparoscopique.....	98
E. Complications per-opératoire :.....	101
F. La conversion vers une chirurgie ouverte :.....	103
G. Complications postopératoires.....	104
H. Traitement des formes cliniques	105
1. Phéochromocytome héréditaire :	105
I. L'anatomopathologie :	107
J. Suivi post chirurgie et risque de récurrences.....	108
X. EVOLUTION ET PRONOSTIC	109
CONCLUSION	111
RESUMES	115
BIBLIOGRAPHIE	119



Introduction

Les phéochromocytomes sont des tumeurs neuroendocrine dérivée de la crête neurale se développent aux dépend des cellules chromaffines localisées dans la médullosurrénale, mais des tumeurs ectopiques appelées paragangliomes peuvent se développer dans les tissus chromaffines diffus.

Elles synthétisent de façon excessive des catécholamines, principalement de la norépinephrine et de l'épinéphrine.

C'est leur libération ainsi qu'une activation accrue du système nerveux sympathique qui est responsable d'une symptomatologie polymorphe.

Les phéochromocytomes sont des tumeurs très rares de l'enfant, le plus souvent bénignes .Ce sont des causes exceptionnelles de HTA chez l'enfant et représentent un certain nombre de particularité par rapport à l'adulte.

Leur diagnostic repose principalement sur le dosage sanguin et urinaire des catécholamines et leurs dérivés méthoxylés ainsi que divers examens d'imagerie (TDM, IRM et imageries fonctionnelles : scintigraphie à la MIBG).

Elles peuvent se présenter sous forme de cas sporadique ou s'intègre dans des formes familiales majoritairement autosomiques dominantes tels que les Néoplasies Endocriniennes Multiples de type II (NEM II), les maladies de Recklinghausen ou de Von Hippel Lindau, dont la fréquence élevée justifie une enquête génétique.

Le progrès de la génétique a permis l'identification et la caractérisation clinique et évolutive de nouvelles formes familiales et la généralisation progressive du dépistage.

La reconnaissance de ces tumeurs est donc essentielle du fait du risque de poussée hypertensive potentiellement mortelle, d'où la place du traitement chirurgical qui s'accompagne souvent d'une guérison complète.

Ce travail a pour objectif de faire une mise au point sur l'importance du diagnostic précoce et la place de la chirurgie à partir de quatre observations cliniques et revue de la littérature.



Rappel et Généralité

I. EMBRYOLOGIE

- Migration de sympathogonies issues des crêtes neurales vers l'ébauche corticale (5^{ème} semaine de développement).
- Les sympathogonies se différencient en :
 - Phéochromoblastes
 - Sympatoblastes (6^{ème} semaine de développement).
- Regroupement des sympatoblastes et des phéochromoblastes au sein de l'ébauche corticale pour former la médullosurrénale.
- Evolution des phéochromoblastes qui acquièrent des capacités glandulaires (synthèse de l'adrénaline et de la noradrénaline).
- Evolution des sympatoblastes qui acquièrent des capacités nerveuses (cellules ganglionnaires sympathiques).

II. ANATOMIE(1)

Glande paire située dans la loge surrénale adhérente à la loge rénale dont elle est séparée par la lame inter surrénorénale.

On note la présence d'un ligament surréno phrénique qui relie et qui rattache la loge surrénale au diaphragme.

La surrénale droite à la forme d'une grosse virgule pyramidale à grosse extrémité latérale et petite extrémité médiale.

La surrénale gauche est plus proche du hile rénal, possède une forme pyramidale de grosse virgule à sommet médial et à pointe latérale.

Au sein de la surrénale, la médullosurrénale représente chez l'homme environ 20% du poids total de la glande, le tissu médullosurrénale d'aspect rouge brun est composé de cellules polygonales, qui s'associent en cordant au tour de capillaires sanguins.

Le nom de cellules chromaffines provient de travaux anciens montrant un dépôt caractéristique marron suite à un traitement de ces cellules au sel de chrome et à l'acide chromique.

Les cellules de chromaffines stockent les hormones dans des structures granulaires, appelées granules de sécrétion de ce fait présentent des organisations subcellulaires particulière.

Rapports

1. Loge surrénale
2. Pariétaux : rapports essentiellement postérieur et s'effectue avec la 11eme cote et le diaphragme
 - À droite : projection en T11 T12
 - À gauche projection en T12 L1
3. Viscéraux
 - En bas avec la loge rénale et le rein
 - En avant :
 - à droite : face inférieure du foie
 - à gauche : rate et queue du pancréas

Vascularisation :

▪ *Artérielle :*

Très développée, nombreuses anastomoses

- Artères supérieures: de petits calibres et ont des trajets courts naissent de l'artère phrénique inférieure.
- Artères moyennes : branches directes de l'aorte abdominale
- L'artère moyenne gauche est quasiment constante, courte, avec un trajet horizontal devant le pilier gauche du diaphragme.

L'artère moyenne droite est inconstante, longue, avec un trajet rétrocave. Elle atteint la glande surrénale au-dessous ou au niveau de l'abouchement de la veine principale

- Artères inférieures : sont les plus importantes et les plus constantes ; elles naissent, des deux côtés, du bord crânial des artères rénales, 1 ou 2 cm avant le hile.

La vascularisation des surrénales présente un réseau anastomotique péri et intra capsulaire très important.

▪ *Veineuse*

Anastomoses +++

Veine intra médullaire importante dont le rôle est de récupérer l'adrénaline.

Trois veines capsulaires :

- Moyenne (la plus importante) elle se draine
 - => A gauche : dans la veine rénale gauche (=> VCI)
 - => A droite : dans la veine cave inférieure en L1
- Supérieure : se draine dans la veine phrénique inférieure puis la veine cave inférieure
- Inférieure : veine rénale (=> VCI).

Lymphatique :

Superposable à la vascularisation veineuse, se draine au niveau des nœuds lymphatiques rétro péritonéaux.

À gauche : drainage rénal gauche

À droite : drainage vers les chaînes peri aortico cave.

L'innervation :

Le premier, plexus surreno-phrénique, relie le pôle supérieur de la surrenale à la face abdominale du diaphragme, ou plus exactement au rameau abdominal du nerf phrénique. Ce dernier est plus facile à mettre en évidence à droite qu'à gauche lorsqu'il traverse le diaphragme par le foramen de la veine cave inférieure.

Le second, plexus surreno-coeliaque, relie toute la face dorsomédiale glandulaire aux ganglions coeliaques et à la terminaison des nerfs grands splanchniques. Ces filets nerveux semblent attacher les glandes surrénales à l'aorte cœliaque et croisent dorsalement la veine cave inférieure à droite.

Le troisième, plexus surreno-rénal, attache la base de la pyramide glandulaire au plexus rénal en entourant l'artère surrenolienne inférieure.

Les glandes surrénales et en particulier leur *medulla* sont donc au cœur d'un riche réseau nerveux orthosympathique. Les cellules sécrétoires de la médullosurrenolienne se comportent donc comme des équivalents fonctionnels différenciés des neurones postganglionnaires présents dans le reste du système sympathique.

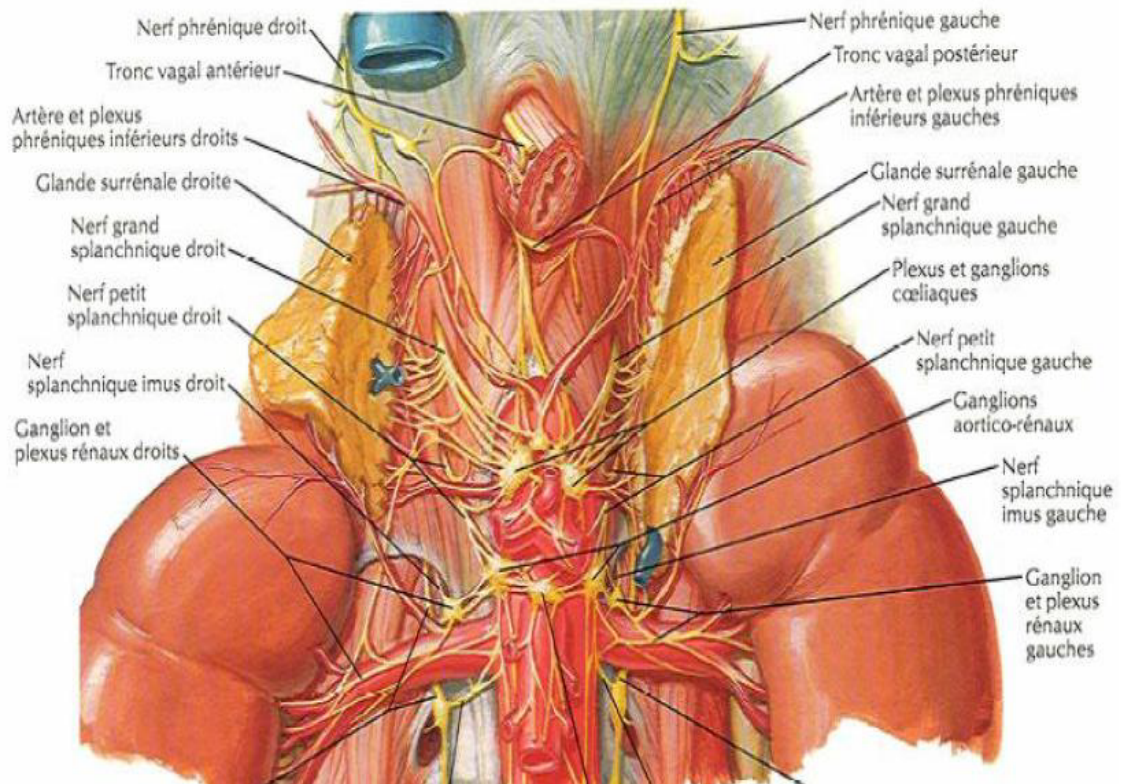


Figure 1 : innervation de la glande surrénale

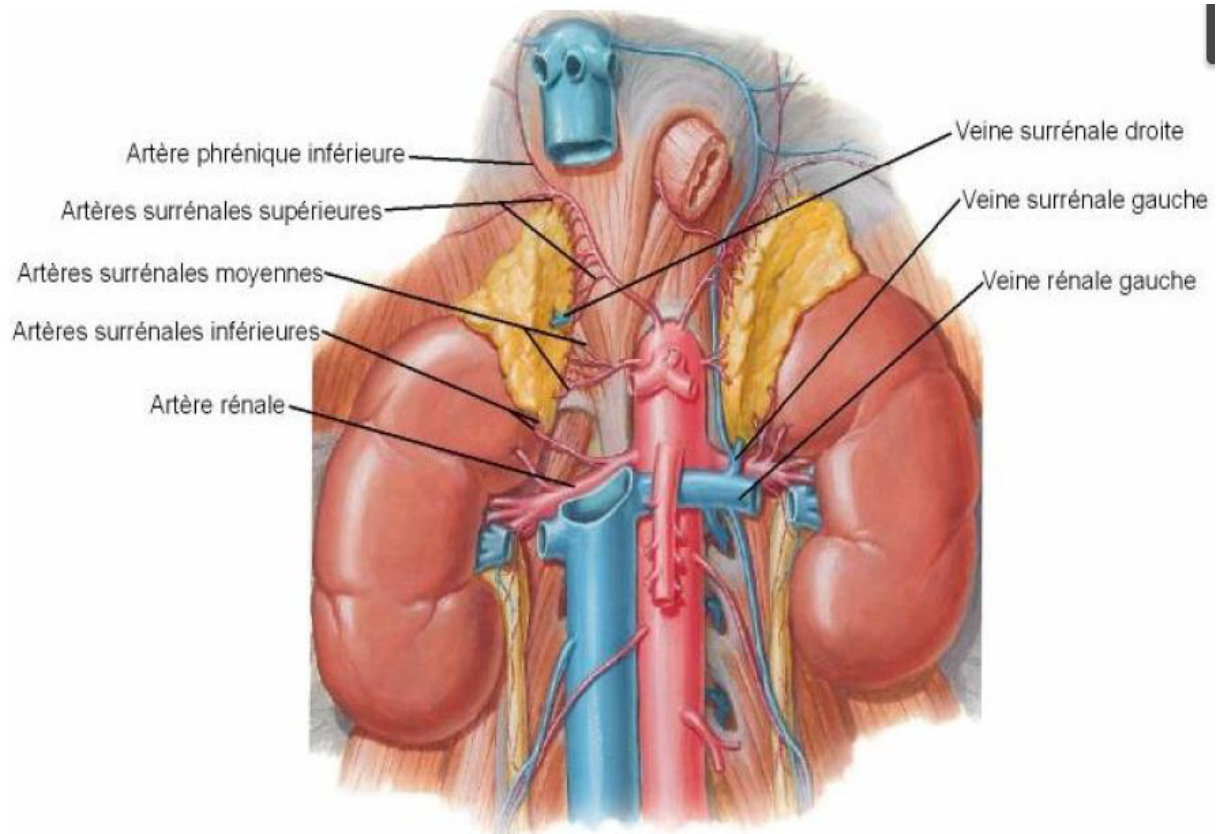


Figure 2 : vascularisation de la surrenale.

III. SYNTHÈSE DES CATECHOLAMINES :

La synthèse des catécholamines est réalisée à partir de la L-tyrosine issue de l'alimentation ou du métabolisme hépatique de la phénylalanine.

Quatre enzymes interviennent successivement :

- la tyrosine hydroxylase ;
- la dopamine décarboxylase ;
- la dopamine β -hydroxylase ;
- la phenyléthanolamine-N-méthyltransférase (PNMT) présente uniquement dans la surrénale.

Stockage, sécrétion et recaptage

Les catécholamines ainsi que des molécules d'adénosine triphosphate (ATP), des protéines solubles telles que la substance P, et du calcium sont stockées dans les granules des cellules chromaffines de la médullosurrénale et dans les vésicules sécrétoires des terminaisons sympathiques.

Il existe deux compartiments de stockage un libre intra cytoplasmique (20 %), l'autre de réserve (80 %).

La stimulation des récepteurs nicotiques ou l'activation des canaux sodiques dans les neurones sympathiques périphériques déclenche l'exocytose des catécholamines.

Les taux de sécrétion de l'adrénaline chez l'adulte sont proches de 1 mg/j dont les 4/5 proviennent de la médullosurrénale. La sécrétion de la noradrénaline représente 20 % de la sécrétion d'adrénaline, celle de dopamine est plus faible.

Une partie des catécholamines libérées est recaptée par la terminaison pré synaptique, l'autre diffuse dans la circulation puis subit un recaptage extraneuronal favorisant sa dégradation(2).

IV. DEGRADATIONS DES CATECHOLAMINES

La dégradation a lieu au niveau du foie, du rein et de la médullosurrénale et fait principalement intervenir deux enzymes : la monoamine oxydase (MAO) et la catéchol-O-méthyltransférase (COMT).

Au terme de ces transformations le produit formé est l'acide vanylmandélique (AVM).

Chez l'homme, 93% des métanéphrines et 25 à 40% des normétanéphrines circulantes proviennent de la médullosurrénale (3). Les catécholamines et les métanéphrines sont essentiellement éliminées dans les urines sous forme sulfo et glucuroconjuguées (2).

La connaissance précise des différentes étapes de synthèse et de catabolisme des catécholamines, des sites où celles-ci s'effectuent, est essentielle à la compréhension des aspects cliniques. Elle aide au choix des paramètres biologiques ainsi qu'à leur interprétation (2).

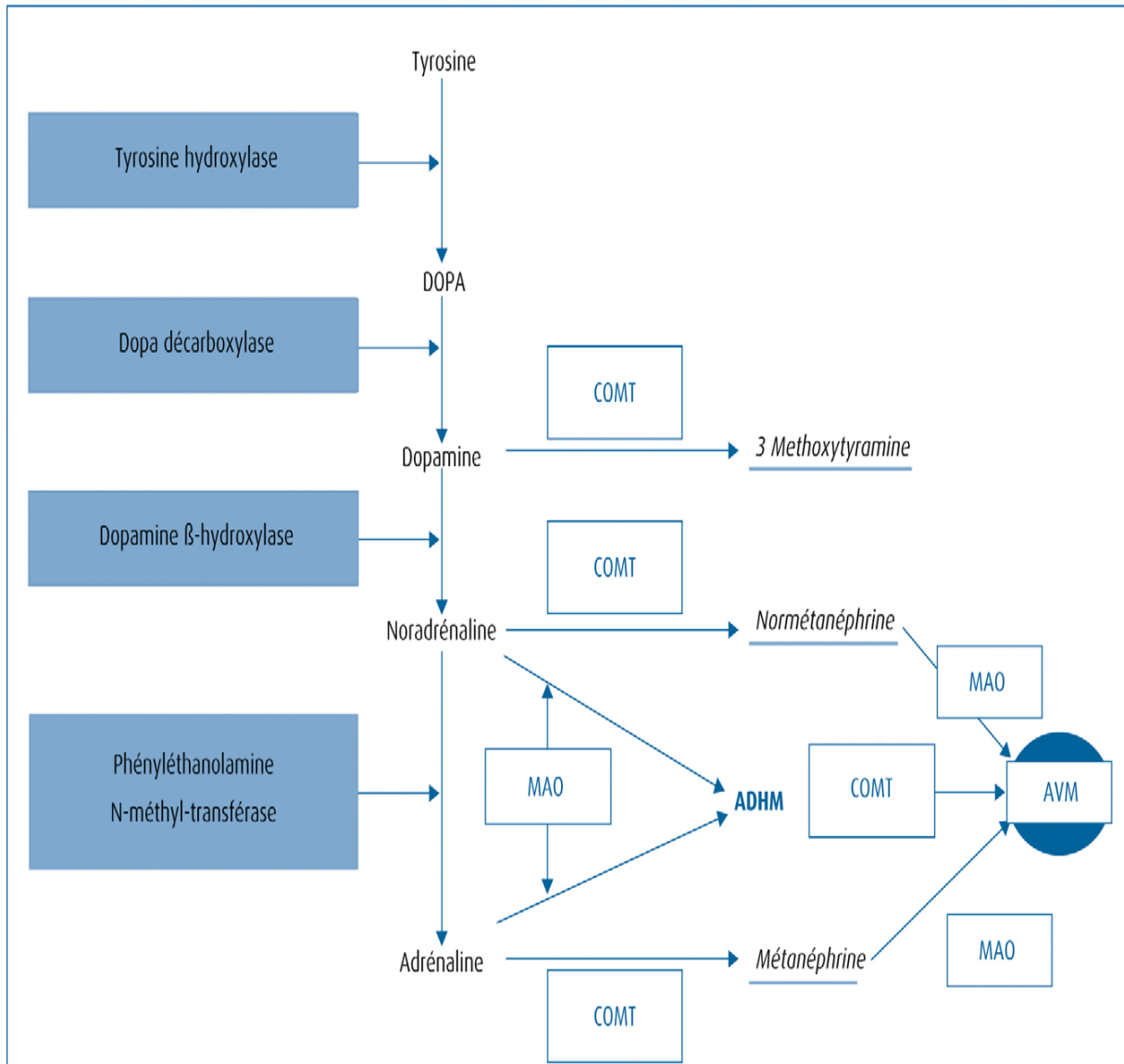


Schéma 1 : Synthèse et dégradation des catécholamines

V. NEUROPEPTIDES ET GRANINES : (4)

Outres les catécholamines, les cellules chromaffines produisent un grand nombre de substances biologiquement actives principalement les neuropeptides et les granines.

Les neuropeptides produits par clivage de précurseurs protéiques et stockés par exocytose avec les catécholamines.

La médullosurrénale synthétise et secrète un grand nombre de neuropeptides dont les peptides opioïdes, le neuropeptide Y, le PACAP, La galanine, le VIP, la substance P, la neurtensine et la somatostatine, qui agissent en synergie avec les catécholamines pour réguler diverses fonctions comme la prise alimentaire, la douleur, l'activité du système cardiovasculaire ou l'homéostasie glucidique.

Les granines constituent une famille de glycoprotéines acides, présente au sein des vésicules de sécrétion à cœur dense des cellules endocrines, neuroendocrines et nerveuses(5).

Les granines peuvent être clivées pour produire des peptides biologiquement actifs. En effet, leur séquence renferme un grand nombre de doublets basiques (Lys/Arg, Arg/Arg ou Lys/Lys), sites de maturation pouvant donner naissance à des peptides potentiellement actifs. Le premier peptide dérivé des granines qui a été identifié est la pancréastatine. Ce peptide issu de la maturation de la chromogranine A, inhibe la sécrétion d'insuline provoque une hyperglycémie (6).

D'autres peptides dérivés de la chromogranine A tels que la vasostatine I et II, la parastatine et la catestatine, et la catestatine, ou de la sécrétogranine II tels que la sécrétoneurine ou l'EM66, qui exercent diverses fonctions de régulation, ont été décrits (7-9).

Les granines interviennent également dans la formation des granules de sécrétion puisque l'invalidation du gène de la chromogranine A entraîne une diminution du nombre de ces granules dans les cellules chromaffines (10).

L'abondance des granines dans les cellules endocrines et neuroendocrines, et leur sécrétion dans la circulation ont permis de proposer leur utilisation en tant que marqueurs des tumeurs endocrines et neuroendocrines.

Plusieurs trousse de dosage de la chromogranine A ont été développées et commercialisées à cette fin.

VI. EFFETS PHYSIOLOGIQUES

Tableau 1 : effets physiologiques des catécholamines sur les différents organes :

	α 1	α 2	β 1	β 2	résultante
Cœur			Inotrope +et chronotrope +		tachycardie
Vaisseaux	vasoconstriction			vasodilatation	HTA
Bronches	Bronchoconstriction			bronchodilatation	
Tube digestif	Diminution du péristaltisme e sécrétions				
Utérus	contraction			relâchement	
Œil	contraction			relaxation	mydriase
adipocyte		Inhibe la lipolyse	lipolyse		Augm acides gras

Effets sur le système immunitaire :

Les catécholamines et les neuropeptides jouent un rôle important dans la régulation du système immunitaire.

En effet, des souris dont le gène codant la dopamine- β -hydroxylase est invalidé, sont plus susceptible aux infections.

De plus, le VIP et le PACAP présentent des propriétés de tumor necrosis factor α , d'interleukine 6 et d'interleukine 1.

En retour, les cytokines pro-inflammatoire peuvent augmenter l'expression et la sécrétion des granines et de neuropeptides medullosurrénalien.

Les catécholamines augmentent la sécrétion de rénine, vasopressine et parathormone.

Elles sont également capables d'inhiber la libération d'insuline et d'augmenter celle du glucagon.

L'adrénaline et le glucagon constituent les deux facteurs de contre-régulation en cas d'hypoglycémie.

Les neuropeptides de part leurs fonctions variées, modulent la sécrétion de nombreuses hormones.



Matériels et méthodes

Notre travail a consisté en une étude de quatre dossiers de patients porteurs de phéochromocytomes, colligés au service de Chirurgie Pédiatrique A, HER de Rabat sur une période allant de 2002 à 2015.

Fiche d'exploitation :

- N° dossier.
- Age.
- Sexe.
- Circonstances de diagnostic.
- Clinique.
- Biologie.
- Morphologie.
- Thérapeutique.
- Accidents per-opératoires.
- Anatomopathologie
- Evolution



Résultats

OBSERVATION 1 :

Dossier numéro : 12983

L'enfant N. L. âgé de onze ans sans antécédents particuliers notables. La symptomatologie remonte à 4 ans avant son hospitalisation par l'installation de céphalées paroxystiques en casque associées à des palpitations, une asthénie, une baisse de l'acuité visuelle et des arthralgies siégeant au niveau des grosses articulations plus intenses au niveau du genou droit.

A l'admission l'examen a objectivé une HTA à 240 / 165 mm Hg, une tachycardie à 120 battements par minute, un bruit de Galop, des taches hyperchromiques au niveau de la région maxillaire droite sans autres localisations, une boiterie droite et un retard staturo-pondéral.

Le fond d'œil a montré un œdème papillaire bilatéral avec une baisse de l'acuité visuelle à 5/10 de façon bilatérale.

Le bilan biologique a montré une fonction rénale normale, une glycémie normale à 0,94g/L, une protidémie à 88g/L, Ca²⁺ à 106 mg/L, une protéinurie à 11 mg/kg par jour. Le dosage sanguin des catécholamines et des métanéphrines a montré : adrénaline < 0,5 nmol/L (N < 1,00) noradrénaline : 171,3 nmol/L (N < 400), dopamine < 0,5 nmol/L (N < 1,00), normétanéphrine : 18145ng/L (N < 170) et métanéphrine : 103 ng/L (N < 73) . Le dosage urinaire des catécholamines et métanéphrines a montré :

Adrénaline : 0,95µmol/24h (N < 0,1), noradrénaline : 8,16µmol/24h (N < 0,5), dopamine : 0,48µmol/24h (N < 0,65), normétanéphrine : 86,53 µmol/24h (N : 0,4-2,5) (34N) et métanéphrine : 0,54µmol/24h (N : 0,2-1,5)

La radiographie pulmonaire a montré une cardiomégalie avec index cardiothoracique à 0,55.

La radiographie des genoux a montré une petite image lacunaire au niveau de la tête tibiale droite.

L'écho-cœur a trouvé une péricardite minime, une cardiomyopathie hypertrophique et une fonction ventriculaire gauche conservé.

L'échographie abdominale a montré la présence d'un processus surrénalien droit grossièrement arrondi bien limité hétérogène à double composante hypo et hyper échogène renfermant des calcifications et mesurant 93×63×60 mm.

L'IRM a montré la présence d'un processus surrénalien droit en hypo signal T1 et hyper signal T2 prenant fortement le contraste après injection de gadolinium avec une zone de nécrose centrale mesurant 69×47×50 mm.

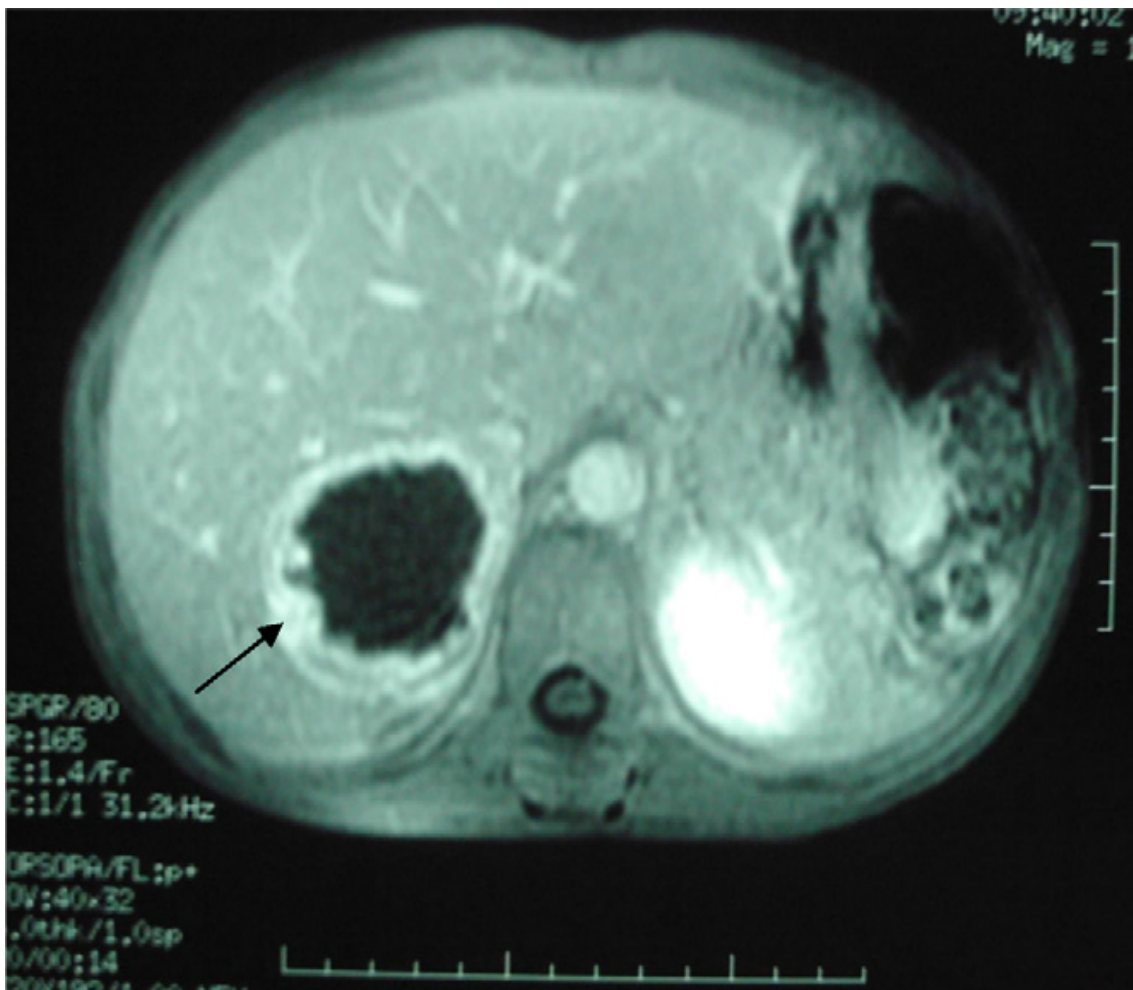


Fig 3 : Phéochromocytome surrénalien droit avec une zone de nécrose centrale sur l'IRM

Le malade a été mis sous traitement antihypertenseur nicardipine, atenolol et un alfa bloquant avec équilibration de la TA à 120/80 mm Hg.

Au cours de la manipulation de la tumeur le patient a fait un pic hypertensif 160/100 efficacement contrôlé par un inhibiteur calcique. L'exérèse chirurgicale a été possible par voie laparotomique.

L'examen anapathologique a confirmé le diagnostic d'un phéochromocytome de score 3 de PASS 2006.

La TA s'est normalisé sans traitement une semaine après l'intervention. Après un recul de neuf mois, la tension est restée normale avec régression des arthralgies du genou droit et l'échographie n'a pas montré de récurrence.

OBSERVATION 2 :

Le garçon M.R. âgé de douze ans, sans antécédents pathologiques notables, adressé au service de chirurgie A hôpital d'enfant pour hypertension permanente qui a présenté un mois avant son hospitalisation des céphalées frontales intenses avec des vomissements alimentaires, palpitations, sueurs et asthénie accompagnés d'arthralgies fixes aux poignets et aux genoux sans signes inflammatoires ni limitation des mouvements.

À l'examen clinique, la TA était à 240/160 mm Hg avec un examen neurologique normal, le fond d'œil a révélé des signes de rétinopathie hypertensive sévère.

Les mesures répétées de la TA ont montré qu'il s'agissait d'un état permanent sans paroxysmes.

Les examens biologiques ont révélé une légère augmentation de la glycémie à 1,64 g/L avec une protéinurie modérée à 15 mg/kg/24/h. La fonction rénale ainsi que la calcémie étaient normales. Le dosage urinaire des catécholamines a trouvé : normétanéphrine : 103,34 $\mu\text{mol}/24\text{h}$ (N : 0,40—2,50) (41N), métanéphrine : 0,76 $\mu\text{mol}/24\text{h}$ (N : 0,20—1,50) (N).

L'échographie abdominale a objectivé un processus lésionnel d'échographie tissulaire hétérogène de la loge surrénalienne droite, mesurant 66/43 mm.

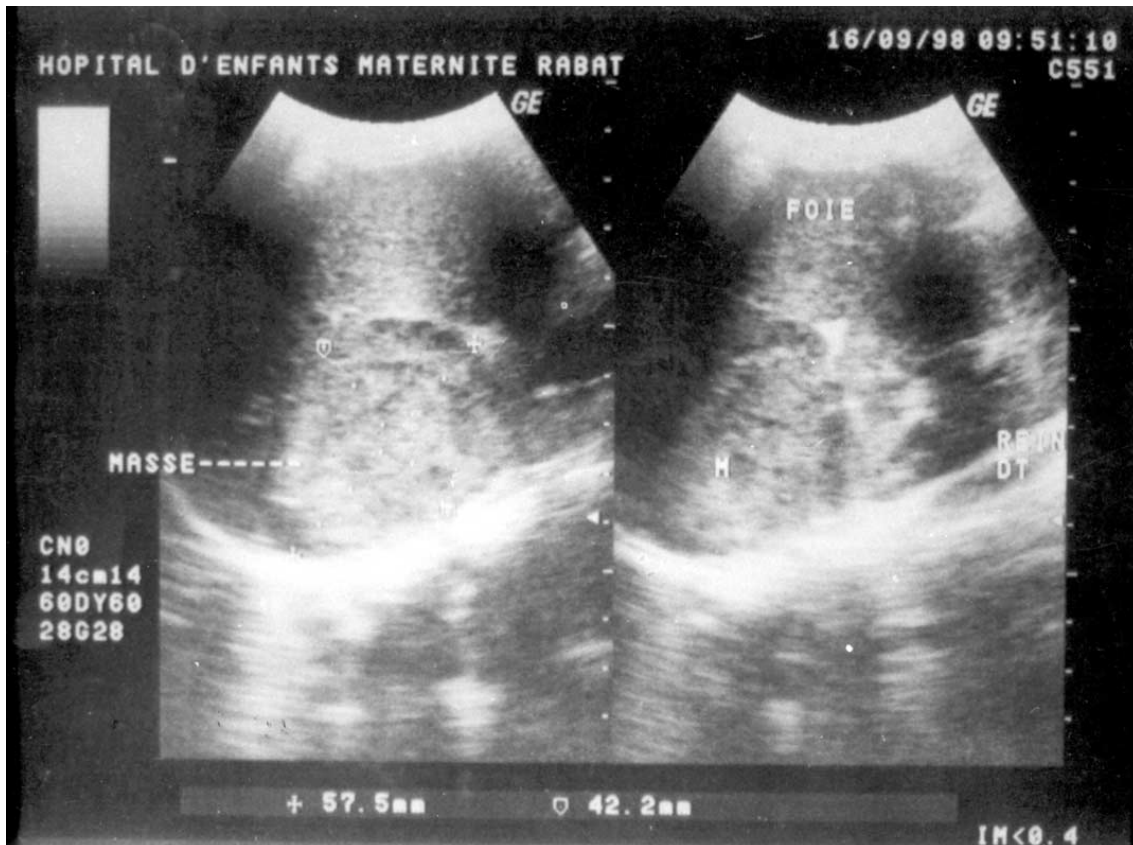


Figure 4 : Échographie abdominale objectivant un processus lésionnel d'échostructure tissulaire hétérogène de la loge surrénalienne droite mesurant 66/43 mm.

La TDM abdominale a montré un processus tumoral sus-rénal droit arrondi arrivant au contact de la veine cave inférieure, et refoulant le rein en bas et en arrière et ne contenant ni calcifications ni remaniement hémorragique.



Figure 5 : TDM abdominale objectivant le processus tumoral sus-rénal droit arrondi, d'un diamètre de 4,6 mm avec une paroi épaisse régulière et un centre hypodense de nécrose, il arrive au contact de la veine cave inférieure

Le patient a été mis sous régime sans sel, associé au propranolol et à la nicardipine, et au quatrième jour de son hospitalisation, la TA était à 144/95 mmHg.

Après un équilibre tensionnel qui a duré 23 jours par l'association du propranolol et la nicardipine, le patient fut opéré sous anesthésie générale utilisant du thiopenthal, du pancuronium et le fantanyl.

La tumeur qui mesurait 7/5 cm a été abordée par voie transpéritonéale et extirpée en totalité sans aucun incident. L'exploration de la cavité abdominale a révélé la présence d'un diverticule de Meckel de 5 cm de long à large base d'implantation qui a été également réséqué.

L'examen anatomopathologique a conclu à un phéochromocytome surrénalien sans indice de malignité.

Les suites postopératoires étaient simples, marquées par le retour à la normale de la TA de même que les contrôles durant les deux ans de surveillance qui n'ont révélé aucun signe de récurrence.

OBSERVATION 3 :

Il s'agit du garçon T.A. âgé de douze ans, hospitalisé pour enquête étiologique et cure d'hypertension artérielle. Ne présentant pas d'antécédent pathologique particulier.

Chez cet enfant issu d'une famille dont les parents et la fratrie sont bien portants, la symptomatologie a commencé huit mois avant son hospitalisation par l'installation de céphalées occipitales, aggravées secondairement par une dyspnée d'effort, d'épistaxis, de crises sudorales et de troubles visuels à type de douleurs pulsatiles et une baisse de l'acuité visuelle.

A son admission, la tension artérielle était de 170/130 mm Hg, l'examen cardiovasculaire était normal en dehors d'une HTA sans notion d'hypotension orthostatique. L'ECG a objectivé des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche et le fond d'œil a montré des signes de rétinopathie hypertensive sévère.

Le reste de l'examen somatique était normal.

Sur le plan biologique, la glycémie était à 1,61 g/L et le dosage des dérivés méthoxylés des catécholamines dans les urines : acide vanylmandelique 615 mg/gcréa (N < 19,28), acide homovanilique : 139 mg/gcréa (N < 27,4).

La radiographie pulmonaire, ainsi que l'urographie intraveineuse étaient normales : pas de syndrome tumoral rénal, ni d'effet de masse

L'échographie abdominale a mis en évidence une masse sus et rénale droite tissulaire mesurant 5 cm de diamètre.



Figure 5 : Échographie abdominale objectivant un processus tissulaire sus-rénal droit mesurant 47 ×35 m

La tomodynamométrie a montré une masse sus et pré-rénale droite mesurant 5 cm de grand axe sans signes d'envahissement locorégional.

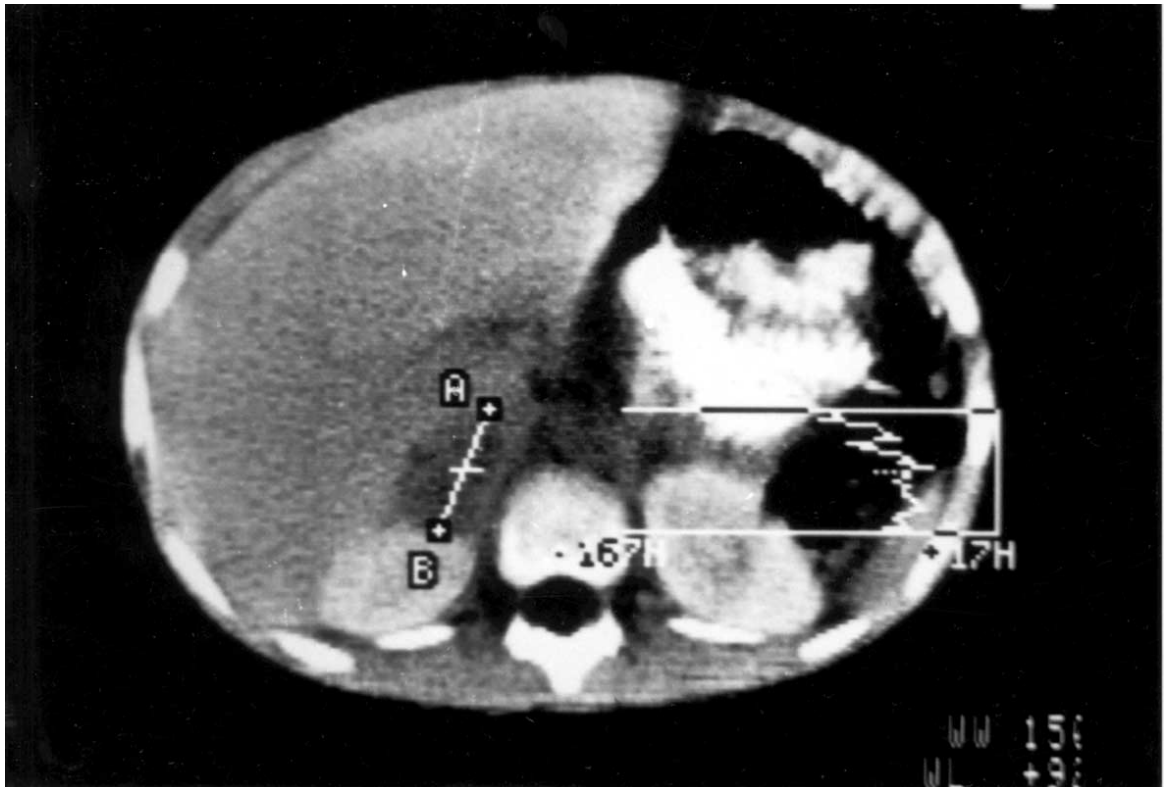


Figure 6 : La tomodynamométrie montre la masse sus-
et pré-rénale droite, mesurant 5 cm de grand axe.

L'aortographie abdominale a mis en évidence une masse vasculaire donnant une parenchymatographie intense au temps tardif avec une artère rénale droite de calibre normal et sans zone de sténose.

Au total : ces investigations sont en faveur d'un phéochromocytome surrénalien droit révélé par une HTA permanente à 17/13 cm Hg.

L'intervention chirurgicale a été réalisée après remplissage vasculaire contrôle de la TA par le captopril pendant 13 jours.

Au cours de la manipulation de la tumeur qui mesurait 6 cm environ de diamètre, le patient a présenté deux pics hypertensifs à 260/150 mm Hg efficacement contrôlés par un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

L'exérèse chirurgicale complète était possible et l'exploration de la cavité abdominale n'a pas retrouvé d'autres localisations.

L'examen anatomopathologique a conclu à un phéochromocytome surrénalien sans indice de malignité.

Les suites opératoires sont simples avec normalisation de la TA à 105/65 ; le malade a été revu à un mois, à un an et à sept ans après l'intervention, il présente des chiffres tensionnels inférieurs à 14/9, avec bon état général et l'échographie abdominale reste sans anomalies.

OBSERVATION 4 :

DOSSIER NUMERO : 1616/06

Il s'agit de l'enfant M. M. de sexe masculin âgé de neuf ans sans antécédents pathologiques notables. Le patient a présenté 15 jours avant son hospitalisation des céphalées frontales isolées compliquées de crises convulsives avec trouble de la conscience.

À son admission, la TA était de 180/130. L'examen cardiovasculaire était normal en dehors des chiffres tensionnels de même que l'examen neurologique et le fond d'œil.

Le patient a été mis sous nicardipine et captopril.

Les examens biologiques ont révélé une glycémie à 2,09 g/L. La fonction rénale et la calcémie étaient normales. Le dosage des catécholamines urinaires a montré l'acide vanil mandelique : 478 mg/g créa (N < 19,28) (24N), l'acide homovanilique : 92 mg/g créa (N < 27,4) (3N).

L'échographie rénale a objectivé un processus lésionnel surrénalien gauche de 45×35×39 mm évoquant une tumeur surrénalienne.

La TDM abdominale a montré un processus tumoral sus-rénal gauche sans calcifications ni signes d'envahissement locorégional.

La tumeur a été abordée par voie coelioscopique avec une exérèse chirurgicale complète l'exploration de la cavité abdominale n'a pas montré d'autres localisations.

L'examen anatomopathologique a confirmé le diagnostic du phéochromocytome surrénalien sans indice de malignité.

Les suites opératoires ont été simples marqués par la normalisation de la TA, les contrôles durant quatre ans de suivi n'ont pas révélé de signes de récurrence.



Discussion

I. EPIDEMIOLOGIE

1. Incidence : (1)

Le phéochromocytome, représente 0,1 à 1% des causes d'hypertension artérielle. Il atteint le plus souvent l'adulte et il doit être recherché avec soin, car il peut être létal, et parfois malin dans 10 à 20% des cas.

2. Age :

Chez l'enfant, cette tumeur survient de façon exceptionnelle (moins de 20% de l'ensemble des phéochromocytomes) (11).

Elle s'observe entre six et quatorze ans, mais avec un début précoce chez le nourrisson est possible même avant un an (12).

La survenue de phéochromocytomes chez l'enfant leur confère certaines particularités qui les différencient de ceux de l'adulte.

C'est ainsi qu'on trouve une prédominance masculine et une notion familiale dans 10% des cas (13) ; de même des formes bilatérales sont retrouvées dans 25% des cas, et les formes multiples extra surréaliennes dans 30% des cas (13).

Ceci a pu être vérifié par notre étude.

3. Sexe :

Chez l'enfant, le phéochromocytome atteint surtout le garçon (2/3 des cas) alors que chez l'adulte le sexe ratio est de 1 (13).

4. Génétique :

Bien que la majorité des phéochromocytomes survienne de façon sporadique environ 25 % entrent dans le cadre de maladies héréditaires.

Six gènes de susceptibilité différents sont actuellement connus, responsables de quatre types de maladies familiales:

- La néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (gène RET),
- -la maladie de Von Hippel Lindau (VHL),
- -la Neurofibromatose de type 1 (NF1),
- les phéochromocytomes et paragangliomes familiaux par mutation du complexe 2 de la chaîne respiratoire mitochondriale (trois sous unités de la succinate déshydrogénase peuvent être impliquées : SDHA, SDHB, SDHC).

Des mutations germinales de l'un de ces gènes sont retrouvées dans 12 à 24 % des phéochromocytomes de présentation apparemment sporadique.

II. MANIFESTATIONS CLINIQUES :

Les manifestations cliniques résultent des effets des catécholamines sur les organes récepteurs ce qui rend sa symptomatologie très polymorphe et le plus souvent atypique causant le retard de diagnostic.

A. Manifestions typiques :

1. L'hypertension artérielle :

C'est le signe révélateur du phéochromocytome dans plus de 90% des cas.

Elle est :

- Soit paroxystique,
- Soit le plus souvent permanente systolo-diastolique, qui peut être pure ou entrecoupée de paroxysmes (14).

Chez l'enfant, elle évolue volontiers sur un mode plus sévère que chez l'adulte, elle peut alors se compliquer de rétinopathies, de cardiomyopathies, ou d'hémorragies cérébrales (14).

L'hypertension artérielle peut toutefois être absente, notamment au cours des récives, ce qui pourrait conduire à des formes sécrétant de la dopamine (12).

L'hypotension orthostatique est fréquente, elle résulte probablement de l'hypo volémie induite par les taux élevés de catécholamines (14).

2. Manifestations paroxystiques :

Les plus fréquentes sont :

- *Les céphalées* : intenses et pulsatiles, de localisation variable, en général bilatérales ; elles entraînent parfois une diminution de l'acuité visuelle.
- *Les sueurs* : abondantes et inappropriées.
- *Les palpitations* : avec ou sans tachycardie.

Il peut s'agir également de troubles vasomoteurs de la face ou des extrémités, de crises douloureuses abdominales ou thoraciques, de trouble transitoire de la vue ou d'épisodes d'agitation anxieuse.

La survenue de ses symptômes est en général explosive et ils ont tendance à devenir de plus en plus fréquents avec l'évolution de la maladie.

La durée des paroxysmes varie de quelques minutes à quelques heures, le plus souvent moins de 40 minutes (14).

Le déclenchement de la crise est le plus souvent spontané, mais celle-ci peut être déclenchée par une émotion, par la palpation de l'abdomen, ou par certaines prises médicamenteuses (bêtabloquants, anesthésiques, produit de contraste ...), voir même par des mictions dans les phéochromocytomes para vésicaux. (12,14)

Ainsi, en dehors des signes habituels retrouvés chez l'adulte dominés par la triade clinique de Ménard : céphalées pulsatiles, palpitations et sueurs associés à une HTA paroxystique, chez l'enfant d'autres signes sont également retrouvés :

- un arrêt de croissance
- un amaigrissement
- une asthénie
- un état fébrile ou subfébrile
- un syndrome polyuropolydipsique
- une thermophobie
- des troubles métaboliques : diabète, thyrotoxicose
- des troubles neurologiques avec une anxiété
- des céphalées parfois pseudo migraineuses
- des convulsions voire hémiplégie compliquant l'HTA (12)
- des lésions osseuses qui atteignent surtout les métaphyses par des micro-infarctus provoquées par un vasospasme et favorisées par l'hyperviscosité sanguine (20). Dans les formes malignes, des métastases osseuses peuvent également apparaître soit d'emblée soit tardivement (21).

Chez nos malades la clinique était dominée par des céphalées et une HTA constante ou paroxystique avec des signes de retentissement visuel et cardiaque de l'HTA et également des signes osseux qui ont été retrouvés dans les observations 1 et 2.

B.. Forme asymptomatique : (15,16,17,18)

Certains phéochromocytomes ne sont diagnostiqués qu'à l'occasion du bilan d'une tumeur surrénalienne découverte fortuitement (« incidentalomes surrénaliens »). Ils représentent ainsi 5% des incidentalomes surrénaliens. Cette situation devient relativement fréquente avec la pratique de l'imagerie et la réalisation du dépistage familial.

Le dosage des catécholamines et métanéphrines doit faire partie du bilan hormonal demandé systématiquement devant ces incidentalomes, au même titre que le dosage des stéroïdes surrénaux même en absence des signes évocateurs.

III. LES COMPLICATIONS :

A. Les manifestations cardiaques du phéochromocytome :

Sont la conséquence soit des répercussions de l'HTA, soit de l'imprégnation catécholaminergique prolongée.

Elles sont souvent méconnues et peuvent avoir des conséquences dramatiques.

Elles peuvent être révélatrices ou compliquent l'évolution d'un phéochromocytome symptomatique méconnu.

Le phéochromocytome peut en particulier être révélé ou compliqué par des manifestations cardiovasculaires indépendantes de l'HTA à type de troubles du rythme, de cardiomyopathie, de syndrome coronarien aigu et de choc cardiogénique.

Ces manifestations cardiaques dont certaines mettent en jeu le pronostic vital doivent être rattachées rapidement à la cause afin de mettre en place un traitement adapté.

Parmi les manifestations cardiaques les plus remarquables :

- la cardiomyopathie aiguë réversible liée à une ballonnisation avec dyskinésie de l'apex ventriculaire gauche, comparable à la cardiomyopathie de *tako-tsubo*.
- Ces manifestations cardiaques aiguës semblent être la conséquence d'un effet « toxique » induit par l'élévation des taux de catécholamines.
- Le choc cardiogénique est la complication la plus redoutable du phéochromocytome sur le plan cardiaque, il s'agit d'un collapsus brutal accompagné de sueurs profuses, d'un clocher thermique avec une diurèse conservée (22) .

Ce choc est dû à l'intrication de plusieurs mécanismes, il se voit en cas de nécrose de la tumeur surrénalienne qui entraînera un sevrage en catécholamine des récepteurs habituellement inondés par la sécrétion tumorale et se voit aussi suite à une incompetence myocardique au cours d'une myocardite sévère et ou d'un infarctus du myocarde.

B. Les manifestations cérébrale :

Le phéochromocytome peut aussi être révélé par un accident vasculaire cérébral ischémique dans un contexte de défaillance cardiaque aigue (23).

- Chez l'enfant, l'incidence des accidents vasculaires.
 - Cérébraux ischémiques a été évaluée à 1,2 cas pour.
 - 100 000 par an (19). L'origine en est, soit un bas débit cérébral avec vasospasme artériel, soit un mécanisme hypertensif causé par l'hypersécrétion adrénérgique, soit la migration d'embolies.
 - L'hémiplégie aigue est le mode de révélation habituel des accidents vasculaires cérébraux ischémiques chez l'enfant.

IV. FORMES CLINIQUES :

A. Formes topographiques : (17,18,24)

15% à 20% des phéochromocytomes sont extra surrénaliens, 25% d'entre eux sont familiaux et 33% sont malins.

Les phéochromocytomes *extra-surrénaux* (appelés aussi paragangliomes) ont été trouvés dans des régions allant de la base du crâne jusqu'au plancher pelvien, mais la majorité d'entre eux se situe au niveau des ganglions sympathiques paravertébraux lombaires ou médiastinaux supérieurs ou de l'organe de Zückerkandl.

La localisation est surrénalienne dans 70% des cas, plus fréquemment à droite qu'à gauche (25).

B. Formes malignes :

Le phéochromocytome malin est rare chez l'enfant, sa fréquence est estimée à 2,4%.

La prévalence des phéochromocytomes métastatiques est estimée à 10%, elle varie de 5 à 26 % d'après certains auteurs (26-29).

La grande taille de la tumeur, son site ectopique, une excrétion excessive de la dopamine (précurseur de la noradrénaline et de l'adrénaline) et une tumeur envahissant la capsule ou les organes de voisinage reconnue en per-opératoire sont des arguments en faveur de la malignité.

La malignité est donc affirmée en pré opératoire sur la présence d'adénopathies à la scannographie ou l'IRM ou sur la présence d'une fixation à distance à la scintigraphie.

Les métastases à distance sont le plus souvent pulmonaires, hépatiques et osseuses. Les métastases cérébrales sont exceptionnelles (30).

La surveillance clinique, biologique et même morphologique de tous les patients opérés d'un phéochromocytome doit être poursuivie longtemps (31-34) puisque les métastases sont microscopiques au moment du diagnostic et la malignité ne se déclare qu'après un délai de la chirurgie générale .

C. Formes familiales :

Il existe des ATCD familiaux de phéochromocytome dans environ 10% des cas. Ces formes familiales doivent être suspectées si le phéochromocytome est découvert chez un enfant ou s'il est multiple ou bilatéral.

De plus il faut systématiquement rechercher un phéochromocytome en cas de neurofibromatose, maladie de Von Hippel Lindau ou de néoplasie endocrinienne multiple.

1. La néoplasie endocrinienne multiple de type 2: NEM 2

❖ Epidémiologie :

Elle s'agit d'un syndrome héréditaire associant de multiples tumeurs endocrines dont la prévalence est estimée à 1/30 000 (35).

❖ **Phénotype :**

Il existe deux présentations phénotypiques qui ont pour constante la présence d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) et la possibilité de développer un phéochromocytome.

- la *NEM2A* ou syndrome de Sipple associant :

CMT (qui apparaît généralement dans l'enfance), phéochromocytome (présent dans 40-50 % des cas), hyperparathyroïdie primitive (HPT) (10 à 20 % des cas) et des lésions cutanées notalgia.

- *la NEM2B* ou syndrome de Gorlin associant :

CMT (début très précoce dès la première année de vie), Phéochromocytome (dans 50 % des cas), ganglioneuromatose digestive et sous-muqueuse, syndrome dysmorphique marfanoïde et anomalies du squelette.

Ils sont strictement surrenaux, généralement bénins, bilatéraux dans 50 à 80 % des cas, d'emblée ou au décours de l'évolution de la maladie (36).

Ils sécrètent préférentiellement de l'**adrénaline** (37).

❖ **Génétique :**

Ce syndrome est secondaire à une mutation activatrice du proto-oncogène *RET* (10q11.2), transmise sur un mode autosomique dominant.

Ce gène code le récepteur RET, constitué d'une portion extracellulaire comprenant un domaine riche en cystéines, un domaine transmembranaire et un fragment intracellulaire composé de deux domaines tyrosine-kinases.

Cette protéine est une sous-unité d'un complexe multimoléculaire dont les ligands sont des facteurs de croissance de la famille du GDNF (*glial-derived nerve growth factor*).

Les mutations « gain de fonction » de *RET* associées aux NEM2 entraînent une auto activation constitutive du récepteur qui induit la transduction de signaux de croissance et de différenciation de certains tissus, dont ceux dérivant de la crête neurale.

Les corrélations génotype-phénotype entre mutations de *RET* et NEM2 sont désormais bien connues.

Dans la NEM2A, elles siègent majoritairement dans l'exon 11 (cystéine 634) et, dans 15 à 20 % des cas, dans l'exon 10 (cystéines 609-611-618-620-630).

D'autres mutations localisées dans les exons 10, 11, 13 et 15 ont été rapportées dans un nombre de cas restreint.

Dans environ 97 % des cas de NEM2B, une mutation de *RET* est retrouvée dans la région codant le domaine intracellulaire tyrosine kinase (méthionine 918, exon 16) et, dans moins de 5 % des cas, dans l'exon 15 (alanine 883).

L'association phéochromocytome avec mutations sur les codons 634 et 918 a été clairement établie (38,39).

Une mutation du gène *RET* doit être recherchée chez tout patient porteur d'un CMT mais aussi chez un patient présentant un phéochromocytome et/ou une HPT atypique (jeune âge au diagnostic, forme bilatérale).

Un contexte familial de CMT (et/ou phéochromocytome, et/ou HPT) rend le diagnostic de NEM2 très probable.

L'identification dans l'enfance des apparentés à risque permet un diagnostic et une prise en charge précoce. Une thyroïdectomie prophylactique peut être proposée en fonction du génotype qui détermine la précocité et l'agressivité du CMT (40).

2. La neurofibromatose de type 1: (41)

❖ Epidémiologie :

La prévalence de la maladie est estimée à 1/ 5000.

❖ La clinique :

La neurofibromatose de type 1 (NF1 ou maladie de Recklinghausen) se manifeste principalement par des neurofibromes multiples, des lésions cutanées (taches café au lait, lentigines), des anomalies squelettiques et une prédisposition aux leucémies et aux tumeurs gliales.

Critère diagnostique :

Conférence de consensus sur les neurofibromatoses (NIH – Bethesda, 1988) .

Le diagnostic de NF1 est retenu si au moins 2 des critères suivants sont présents :

- un apparenté au premier degré atteint (parent, fratrie ou enfant) ;
- au moins 6 taches café au lait > 0,5 cm avant la puberté, > 1,5 cm après la puberté ;

- lentigines axillaires ou inguinales ;
- au moins deux neurofibromes, quelque soit le type, ou au moins un neurofibrome plexiforme ;
- gliome du nerf optique ;
- au moins deux nodules de Lisch (hamartome irien) ;
- une lésion osseuse caractéristique (pseudarthrose, dysplasie du sphénoïde, amincissement du cortex des os longs).

❖ **Génétique: (42)**

Le gène NF 1 est très grand et contient un nombre total de 60 exons. Il est situé sur le chromosome 17q11.2 et code pour la neurofibromine qui agit probablement comme un suppresseur de tumeur.

Le NF 1 est un syndrome autosomique dominant qui atteint presque 100% de pénétrance à l'âge adulte.

Le taux de mutation du NF 1 est extrêmement élevé et affecte de préférence le chromosome paternel. Par conséquent, près de 50% des cas de NF 1 sont causés par de nouvelles mutations et il n'y a pas de retour fréquent de mutations.

Plus de 90% des phéochromocytomes en NF 1 affectent les glandes surrénales. Près de 90% sont unilatérales.

3. La maladie de Von Hippel Lindau (VHL) : (41)

Elle est due à une mutation perte de fonction du gène suppresseur de tumeur VHL

❖ Epidémiologie :

La prévalence de la maladie est estimée à 1/50 000.

❖ Phénotype :

On distingue deux sous-types de la maladie :

- le sous-type 1, dans lequel le phéochromocytome est rare mais l'adénocarcinome rénal est fréquent ;
- le sous-type 2, dans lequel le risque de développer un phéochromocytome ou un paragangliome est élevé.

❖ Clinique :

Elle se manifeste par des hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) et rétiens, des atteintes rénales (lésions kystiques et adénocarcinomes à cellules claires) et pancréatiques (kystes et tumeurs endocrines le plus souvent non fonctionnelles), des tumeurs du sac endolymphatique, et des phéochromocytomes ou paragangliomes.

❖ Génétique :

Il a ainsi été mis en évidence des corrélations génotypes-phénotypes. Les délétions complètes et les mutations troncantes du gène VHL sont essentiellement observées dans le type 1, tandis que les mutations faux sens de l'exon 3 sont associées au sous-type 2C, qui ne s'exprime que par des phéochromocytomes et/ou paragangliomes.

VHL de type 1	VHL de type 2
Pas de phéochromocytome	Phéochromocytome
Toutes les autres atteintes sont possibles	Type 2A : pas de lésion rénale ni pancréatique Type 2B : possibilité de lésion rénale et pancréatique Type 2C : phéochromocytome isolé ?

4. Les gènes SDH B, C et D pour les phéochromocytomes héréditaires et paragangliomes

Le mode de transmission est autosomique dominant pour SDH B et SDH C et autosomique dominant soumis à empreinte génomique maternelle pour le gène SDH D.

Des mutations non-sens, faux-sens et des délétions des gènes SDH D et SDH B ont été décrites dans des familles de paragangliomes et de phéochromocytomes, mais aussi dans des cas de phéochromocytomes de présentation apparemment sporadique. Les mutations rapportées sur le gène SDH C sont beaucoup plus rares (43).

L'expressivité de la maladie est variable. La pénétrance est incomplète et dépend du gène muté et de la localisation.

A 40 ans, 73% des sujets porteurs d'une mutation SDH D auront développé une tumeur et seulement 45% des sujets SDHB. De plus, 68% des sujets SDH D auront développé un paragangliome de la tête ou du cou et seulement 15% des sujets SDH B.

A 60 ans, 69% des sujets SDH B auront développé un paragangliome thoraco-abdomino-pelvien alors que ce ne sera le cas que chez 35% des sujets SDH D (44) (Etude du consortium SDH basée sur l'observation de 62 familles).

Les mutations du gène SDH D sont donc préférentiellement retrouvées dans de familles de paragangliomes de la tête et du cou, qui sont alors plus volontiers multifocaux.

C'est aussi le cas des rares observations de mutation du gène SDH C. Les mutations du gène SDH B sont plus fréquemment associées à des formes de paragangliomes fonctionnels, ou de phéochromocytomes ayant une présentation apparemment sporadique.

Par ailleurs, la mise en évidence d'une mutation sur le gène SDH B est un facteur de risque de malignité (dans plus de 50% des cas) et de mauvais pronostic (Etude prospective du réseau COMETE confirmée par une étude réalisée par les réseaux COMETE, PGL.NET, GTE).

Tableau 2 : Récapitulatif regroupant les syndromes, les gènes mutants et la cliniques

syndromes	Gènes	cliniques
Néoplasie endocrinienne multiple de type 2 NEM2	Mutation de proto-oncogène RET Chromosome 10q11 Autosomique dominant	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer médullaire thyroïdien 100% • Phéochromocytome 50% • NEM2A : hyperthyroïdie primitive • NEM2B : ganglioneuromatose digestive et sous muqueuse, Syndrome dysmorphique marfanoïde, Anomalie squelettique
Neurofibromatose de type 1	Mutation gène NF1 17q11.2 Autosomique dominant	Présence au moins de 2 critères : <ul style="list-style-type: none"> • Apparenté au 1^{er} degré • ≥ 6 taches café au lait • ≥2 neurofibromes cutanés ou muqueux • Lentigines axillaires ou inguinales • ≥2 hématomes bénins de l'iris • Dysplasie os sphénoïde/pseudarthrose • Gliome des voies optiques
Syndrome de Von Hippel-Lindeau	Mutation gène VHL suppresseur de tumeur	<ul style="list-style-type: none"> • Types 1 : sans phéochromocytome : Hémangiomes SNC, rétine Tumeur neuroendocrine pancréas Kystes et carcinomes rénaux à cellules claires Tumeur du sac endolymphatique • Type 2 : avec phéochromocytome <ul style="list-style-type: none"> ➤ Type 2A : Hémangiomes de la rétine et du système nerveux central - Phéochromocytomes/paragangliomes - Tumeurs du sac endolymphatique ➤ Type2B : Hémangiomes SNC, rétine Tumeur neuroendocrine pancréas Kystes et carcinomes rénaux à cellules claires Tumeur du sac endolymphatique Pheochromocytomes/paragangliomes ➤ Type 2C : Phéochromocytomes isolés
Syndrome des paragangliomes/phéochromocytomes héréditaires	Mutation SDH B C et D	<ul style="list-style-type: none"> • - Paragangliomes de la tête, du cou, thoraciques, abdominaux et phéochromocytomes

V. LE DEPISTAGE GENETIQUE :

Le dépistage d'une maladie héréditaire en cas de phéochromocytome apparemment sporadique doit être réalisé puisque le taux de mutation germinale peut être présent entre 12 et 24% des cas.

Une étude génétique systématique est donc recommandée devant tout phéochromocytome, même d'allure sporadique et tout particulièrement en cas de forme précoce ou multiple.

Elle doit toujours être réalisée et ceci pour deux raisons :

adapter la prise en charge thérapeutique et les modalités de surveillance du patient lui-même; de proposer une étude familiale afin d'identifier les apparentés porteurs de la même mutation qui pourront ainsi bénéficier des protocoles de dépistage et d'une prise en charge thérapeutique précoce.

chez les patients avec des mutations germinales, les formes multiples et récidivantes des phéochromocytomes sont hautement probables, de sorte qu'un strict suivi clinique est recommandé tout au long de la vie (15).

La recherche d'une maladie héréditaire a une portée diagnostique pour le patient et sa famille, importe à la sécurité opératoire.

On reconnaît ainsi assez facilement les phéochromocytomes associés à la NF1. On se contente en règle générale d'un diagnostic clinique.

Le diagnostic de VHL peut également s'imposer d'emblée du fait de la coexistence d'autres atteintes cliniques telles qu'un hémangioblastome du SNC ou un carcinome rénal à cellules claires.

Dans la NEM2, le carcinome médullaire de la thyroïde, même s'il est cliniquement asymptomatique, précède le plus souvent le phéochromocytome et le diagnostic peut parfois être posé sur l'élévation significative de la calcitonine.

Dans ces deux situations, l'analyse ciblée du gène VHL ou RET viendra confirmer le diagnostic clinique, permettra d'adapter la prise en charge thérapeutique et la surveillance du patient, et de proposer une étude familiale.

En présence de phéochromocytome(s) ou paragangliome(s) en apparence isolés, certains critères permettent d'orienter le test.

Nouveaux gènes de prédisposition aux phéochromocytomes et paragangliomes ont ensuite été décrits :

- Des mutations du gène SDHAF2, impliqué dans la flavination de la protéine SDHA et nécessaire à l'assemblage du complexe II mitochondrial.
- Ce gène correspond au locus PGL2 préalablement identifié. Les paragangliomes associés aux mutations de SDHAF2 s'expriment chez des sujets jeunes et sont souvent multiples. La transmission est autosomique dominante, soumise à une empreinte génomique maternelle, et la pénétrance est faible (45).
- des mutations du gène SDHA, quatrième sous-unité du complexe succinate déshydrogénase (46) ;
- des mutations du gène TMEM127 (2q11), identifiées chez des patients atteints de phéochromocytomes isolés ou bilatéraux, survenant à un âge plus élevé, similaire à l'âge moyen de survenue des phéochromocytomes sporadiques. Les formes malignes sont rares (47) ;

- -des mutations de MAX (Myc-Associated factor X, 14q23), associées préférentiellement à des phéochromocytomes bilatéraux survenant chez des sujets jeunes. Comme pour SDHD et SDHAF2, une transmission préférentielle par la branche paternelle est évoquée (48).
- -De façon plus exceptionnelle, ont été décrites des mutations de KIF1b chez des patients atteints de phéochromocytomes associés à des neuroblastomes ou ganglioneuromes (49) et de PHD2 chez des patients atteints de phéochromocytomes et de polyglobulie (50).

Ces deux gènes ne sont pas analysés en pratique routinière.

Tableau n°3 : Les principaux gènes de prédisposition aux phéochromocytomes et paragangliomes

Gènes	caractéristiques cliniques
NF1 17q11.2	Phéochromocytomes uniques ou bilatéraux, parfois malins
RET 10q11.2	Phéochromocytomes uniques ou bilatéraux, exceptionnellement malins
VHL 3p25.3	Phéochromocytomes uniques ou bilatéraux, paragangliomes abdominaux ou cervicaux
SDHD 11q23	Paragangliomes cervicaux multiples, paragangliomes thoraco-abdomino-pelviens et phéochromocytomes, rarement malins. Transmission paternelle préférentielle
SDHC 1q23.3	Paragangliomes cervicaux, plus rarement thoraco-abdomino-pelviens
SDHB 1p35-36	Paragangliomes abdominaux fréquemment malins, autres localisations possibles mais plus rares
SDHAF2 11q12.2	Paragangliomes cervicaux multiples. Transmission paternelle préférentielle
SDHA 5p15	Paragangliomes cervicaux et thoraco-abdomino-pelviens
TMEM127 2q11.2	Phéochromocytomes uniques ou bilatéraux
MAX 14q23	Phéochromocytomes uniques ou bilatéraux

VI. ENQUETE ONCOGENIQUE :

Deux groupes de gènes en fonction des mécanismes impliqués dans la tumorigenèse.

Les études portant sur le transcriptome ont permis de classer les gènes de prédisposition en deux groupes selon les mécanismes impliqués dans la tumorigenèse.

-Le cluster 1 regroupe les tumeurs impliquant les gènes SDHx et le gène VHL. L'accumulation de succinate ou l'inactivation de VHL conduit à l'inhibition de la dégradation des HIFs dans le protéasome et à une activation anormale de la voie de réponse à l'hypoxie et de l'angiogenèse.

-Le cluster 2 regroupe les tumeurs associées aux mutations des gènes NF1, RET, TMEM127 et MAX. L'activation de RET ou la perte de fonction de NF1 est responsable d'une activation des voies RAS/RAF et AKT/mTOR (51).

Ces différents profils d'expression génique peuvent être corrélés au profil sécrétoire des tumeurs.

Ainsi, les tumeurs associées aux mutations SDHx et VHL produisent préférentiellement de la noradrénaline, tandis que les tumeurs associées aux mutations RET et NF1 produisent de l'adrénaline (52,53).

L'étude immunohistochimique des gènes SDHB, SDHA et MAX sur le tissu tumoral permet de guider le diagnostic génétique (54 ,55).

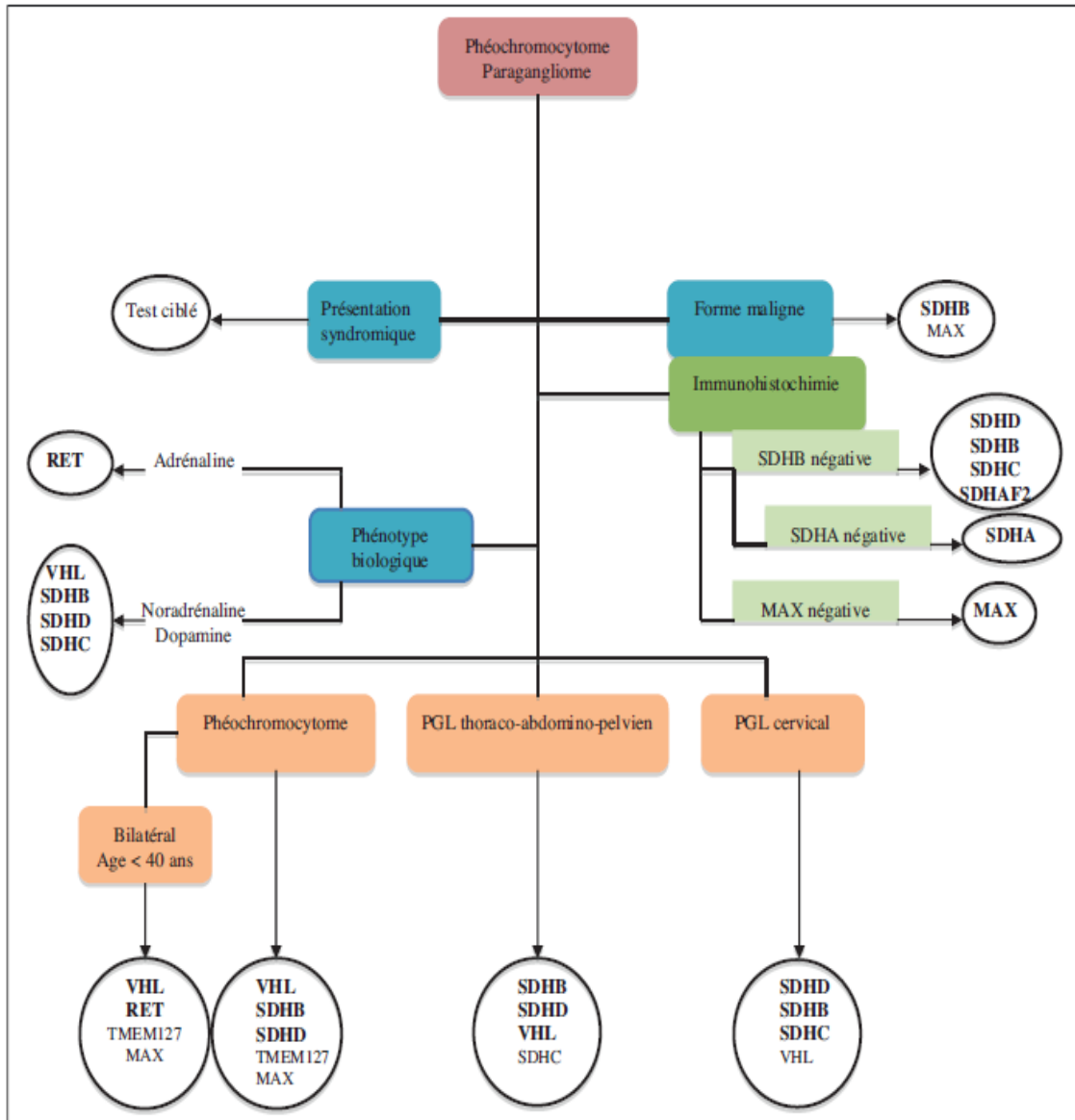


Figure 7 : Dépistage génétique de phéochromocytome et paragangliome.

VII. BIOLOGIE

Le diagnostic biologique de phéochromocytome repose sur la mise en évidence d'un excès de sécrétion des catécholamines, ou mieux de leurs dérivés les métanéphrines .

La nécessité de pouvoir exclure une maladie pouvant être létale, l'existence de diverses voies métaboliques ont permis différentes approches.

Les premiers dosages ont été ceux de l'acide vanylmandélique urinaire. Ils sont actuellement abandonnés par manque de sensibilité et spécificité.

Ensuite, les dosages de catécholamines et métanéphrines totales (libres et sulfoconjuguées) urinaires par techniques spectrophotométriques ont été réalisés.

L'apparition de techniques de chromatographie liquide haute performance (HPLC) couplées à une détection électrochimique a permis de fractionner les évaluations urinaires et plasmatiques et même d'appréhender la forme libre des métanéphrines plasmatiques (31 ,56-60).

Des tests immunologiques avec marqueur enzymatique ou radioactif, la spectrométrie de masse en tandem peuvent être utilisés (61).

Il y a donc eu une grande diversité des paramètres dosés et des méthodes employées.

La chromogranine A est un marqueur général des tumeurs neuro-endocrines qui présente une bonne réactivité en cas de phéochromocytome comme de paragangliome (62).

Aucun paramètre ne donne à lui seul 100 % de précision (15,63,64).

Recommandations :

Ce n'est que récemment qu'ont été publiées des recommandations pour la pratique clinique, concernant la prise en charge des phéochromocytomes. Elles ont été éditées à la suite du premier symposium international qui s'est tenu à Bethesda en octobre 2005 (64).

Il est recommandé de réaliser les dosages de métanéphrines en première intention.

En effet, les mesures de métanéphrines plasmatiques et urinaires ont montré plus de précision que celles des catécholamines et ceci quelle que soit la voie métabolique (64,65).

Il n'est pas précisé dans le consensus s'il est préférable de réaliser les dosages de métanéphrines libres plasmatiques ou ceux de métanéphrines fractionnées urinaires ou les deux (65).

A. Conditions de prélèvements :

Les prélèvements sériques sont effectués à jeun après un repos de 30 min en position allongée.

Les dosages urinaires sont réalisés sur une diurèse des 24 h recueillie sur HCL 6 M (15 mL par pot de 2 litres) et conservée à +4 8C.

Il est préférable d'exprimer les résultats en « nmol/mmol créat » qu'en « nmol/24 h ».

La correction par la créatinurie permet d'éviter certaines valeurs faussement négatives par recueil incomplet des urines (56,65).

B. Dosages des catécholamines et métanéphrines plasmatiques :

1. Dosages des catécholamines plasmatiques :

Ce dosage n'est plus utilisé comme méthode de dépistage de première intention en raison de la demi-vie brève des catécholamines, de leur libération intermittente dans certains phéochromocytomes, et d'une élévation de leur taux en cas de stress, ou de leur taux normal en dehors des poussées hypertensives.

La sensibilité moyenne estimée à environ 85%. De plus le résultat de ces dosages est dépendant du caractère intermittent et de l'intensité de la sécrétion tumorale (responsable de faux négatifs).

En revanche, il a une valeur pronostique : une faible proportion d'adrénaline témoigne d'une faible maturité sécrétoire, et est associées à un haut risque de récurrence (66-68).

2. Dosages des métanéphrines plasmatiques :

Les métanéphrines libres plasmatiques évaluent la sécrétion directement produite par la tumeur en continu par opposition à la sécrétion épisodique des catécholamines qui nécessitent au préalable trois recueils urinaires successifs. Leur mesure serait peu affectée par l'excitation sympatho-adrénergique.

Les MN libres sont rapidement épurées de la circulation par un mécanisme de captage extraneuronal. Elles sont donc peu perturbées par l'insuffisance rénale.

Les dosages de MN libres plasmatiques offrent les meilleures sensibilités diagnostiques (de l'ordre de 98-99 %). Ce sont les paramètres les plus pertinents dans les contextes héréditaires.

Il a par ailleurs été observé et décrit, dans ces situations, une expression moindre de la voie adrénaline versus la voie noradrénaline (65,69).

C. Dosages des catécholamines et métanéphrines urinaires:

1. Dosages des catécholamines urinaires :

Les catécholamines urinaires sont de pauvres indicateurs de la présence d'un phéochromocytome (71). La sensibilité moyenne estimée à environ 86% (70). De plus les catécholamines sont très largement métabolisées dans la tumeur générant ainsi des faux négatifs.

2. Dosages des métanéphrines urinaires :

Les métanéphrines fractionnées urinaires sont mesurées après une étape d'hydrolyse acide qui permet une déconjugaison. Les formes mesurées sont les MN libres et conjuguées.

Les métabolites des catécholamines peuvent être désaminés et convertis en métabolites sulfoconjugués par une enzyme, la phénol-sulfotransférase, localisée essentiellement dans les tissus gastro-intestinaux. Ces composés sulfoconjugués peuvent donc avoir des mécanismes de formation et d'élimination différents. Ceci peut expliquer les différences observées entre les différents tests biologiques. Les MN conjuguées sont lentement éliminées par le rein.

D. Dosage urinaire de l'acide vanyl-mandelique (VMA) :

Le dosage de l'acide vanyl-mandelique, produit terminal majeur du métabolisme des catécholamines, n'est pas un bon marqueur du diagnostic du phéochromocytome (81); sa sensibilité inférieure à 90% ne justifie plus son indication systématique (80,82).

Dans notre étude, les métabolites dosés dans les urines chez nos malades étaient différents, les anciens malades (Obs. 3 et 4) ont eu un dosage de l'acide vanyl mandelique et l'acide homovanilique, et les plus récents (Obs. 1 et 2) ont eu le dosage de la métanéphrine et la normétanéphrine, mais ils étaient élevés dans tous les cas.

Tableau n°4 : Les avantages et inconvénients de chacun de ces paramètres.

Dosage métanéphrines libres plasmatiques	Dosage métanéphrines fractionnées totales plasmatiques	Dosage métanéphrines fractionnées totales urinaires
Reflète de la sécrétion tumorale en continu		Mesure après déconjugaison
Équipement spécialisé		Réalisation plus aisée
Commode en ambulatoire	Commode en ambulatoire	Collecte des urines des 24 h sur acide
Peu sensible à l'insuffisance rénale	Sensible à l'insuffisance rénale	Sensible à l'insuffisance rénale

E. Sensibilité et spécificité

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Métanéphrines plasmatiques	99	89
Catécholamines plasmatiques	84	81
Catécholamines urinaires	86	88
Métanéphrines urinaires fractionnées	97	69
Métanéphrines urinaires totales	77	93
Acide vanylmandélique urinaire	64	95

Il est recommandé de privilégier la sensibilité du test avant la spécificité (64).

Une concentration normale de MN plasmatiques ou urinaires exclut un phéochromocytome.

L'interprétation des concentrations modérément augmentées de MN peut poser un problème et induire des demandes injustifiées d'examens d'imagerie.

La valeur prédictive positive du dosage à ces concentrations est faible, étant donnée la rareté de la maladie (28,6% pour les MN fractionnées plasmatiques dans l'étude de Algeciras-Schimnich et al.) (72).

Dans la littérature on trouve essentiellement trois causes d'interférences dans les dosages : l'alimentation, les substances pharmacologiques et le stress.

Eisenhofer et al. Admettent 15 % de faux positifs dans les dosages de MN libres plasmatiques dont la moitié s'explique par des interférences médicamenteuses (73).

Les médicaments les plus souvent incriminés sont les antidépresseurs tricycliques, la phénoxybenzamine et même le paracétamol.

Cinq classes de médicaments peuvent être impliquées dans ce qui a été appelé « les pseudophéochromocytomes médicamenteux » (74).

La liste est présentée dans l'encadré 1. Sawka et al. ont décrit 18 % de faux positifs et pensent qu'une adaptation des normes de normétanéphrine avec l'âge pourrait atténuer certaines valeurs faussement positives (75).

L'augmentation de la précision des dosages de métanéphrines rend désormais exceptionnel le recours aux tests dynamiques (tests de stimulation par le glucagon ou test de suppression par la clonidine) (76).

➤ **Encadré 1**

Principales substances pharmacologiques incriminées dans les interférences rencontrées dans les dosages de catecholamines et de leurs dérivés (COMT : Catéchol-O-méthyl transférase).

Sympathomimétiques indirects	<ul style="list-style-type: none"> - Cocaïne - Amphétamines anorexigènes - b-agonistes - Terbutaline - Salmétérol (SereventW) - Salbutamol - Éphédrine (Éphédrine RenaudinW, Éphédrine AguettantW) - Pseudoéphédrine.
Sympathomimétiques indirects	<ul style="list-style-type: none"> - Cocaïne - Amphétamines anorexigènes - b-agonistes - Terbutaline - Salmétérol (SereventW) - Salbutamol - Éphédrine (Éphédrine RenaudinW, Éphédrine AguettantW) - Pseudoéphédrine. - Ecstasy - Vasoconstricteurs - Phényléthanolamine - Phényléphrine (Neosynephrine AP-HPW) - Éphédrine (Éphédrine RenaudinW, Éphédrine AguettantW) - Pseudoéphédrine
Inhibiteurs du catabolisme des catécholamines	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibiteurs de la mono-amine oxydase : IMAO - Inhibiteurs de la COMT - Entacapone (ComtanW)
Inhibiteurs de la recapture des catécholamines	<ul style="list-style-type: none"> - Antidépresseurs tricycliques - Amphétamines anorexigènes
Catécholamines exogènes	
Paracétamol	
Antipsychotique	Quétiapine (SeroquelW)

F. Dosage de la chromogranine A

La chromogranine A (CgA) est un marqueur général des tumeurs neuro-endocrines. Elle est présente dans les granules de sécrétion dont elle est libérée en même temps que les catécholamines.

Ce marqueur sérique offre des performances tout à fait intéressantes dans le diagnostic des phéochromocytomes et/ou paragangliomes (sensibilité élevée). Son taux est proportionnel à la masse tumorale (65,77,78). Ce paramètre a parfois été le seul positif devant des paragangliomes peu sécrétants.

Bien que son utilisation ne soit pas mentionnée dans les recommandations publiées, en pratique clinique, le dosage de CgA se généralise en association avec celui des MN. Il offre un intérêt en raison de son excellente valeur prédictive négative (98 % dans l'expérience lilloise) (65) lorsqu'est constatée une élévation modérée des MN.

Ce dosage n'est pas sensible aux interférences médicamenteuses constatées pour les MN. En revanche, il est faussé par l'insuffisance rénale (75) (comme les MN urinaires) et par l'hypergastrinémie (gastrite atrophique, prise d'inhibiteurs de la pompe à protons) (78,79).

Le dosage de CgA présente un intérêt particulier dans le diagnostic et le suivi de phéochromocytomes et paragangliomes malins. Il n'y a pas actuellement de standard international de CgA ce qui rend difficile la comparaison des résultats obtenus par des méthodes de dosages différentes.

En référence à l'étude récente de Algericas-Schimnich et al. (72), la place du dosage de CgA dans le bilan biologique initial des phéochromocytomes pourrait être celle d'un paramètre de deuxième ligne réalisé en cas d'élévations de MN plasmatiques (réalisées en première intention) soit pour confirmer le diagnostic soit pour l'infirmier en présence d'interférences médicamenteuses.

Perspectives :

Il n'y a pas actuellement de marqueur spécifique des phéochromocytomes malins. L'EM66 est un peptide dérivé de la sécrétogranine II (encore appelée chromogranine C).

La concentration intratumorale de l'EM66 est plus basse dans les phéochromocytomes et paragangliomes malins que dans les tumeurs bénignes (83).

La validation clinique du dosage sérique doit être réalisée avant une commercialisation potentielle (84).

G. Conclusion

Les phéochromocytomes sont des tumeurs rares et hétérogènes. Un tiers d'entre elles se présentent dans un contexte héréditaire.

Elles doivent être diagnostiquées tôt à cause de leur caractère potentiellement léthal.

L'augmentation de la sensibilité et la spécificité des dosages a modifié la stratégie de diagnostic biologique.

En référence aux premières recommandations publiées, les seuls dosages de métanéphrines plasmatiques et/ou urinaires doivent être réalisés en première intention.

- Un taux normal exclut le phéochromocytome.
- En cas de valeurs limites, et particulièrement lorsqu'ils existent des interférences médicamenteuses, le dosage de la chromogranine A apporte une contribution à la reconnaissance ou à l'exclusion d'une tumeur chromaffine sécrétante.

VIII. IMAGERIES :

L'imagerie est importante avant tout traitement chirurgical pour confirmer le diagnostic, déterminer l'étendue des lésions parenchymateuses, leur degré de nécrose, préciser le mécanisme de l'ischémie artérielle et donner une orientation sur la localisation de la tumeur.

L'échographie abdominale est l'examen de débrouillage pour localiser un phéochromocytome isolé.

La tomodensitométrie et l'IRM sont actuellement les examens de choix.

La scintigraphie à la meta-iodobenzyl-guanidine (MIBG) Iode 123/131 permet une cartographie du corps entier pour la détection des tumeurs multiples ou des localisations ectopiques (85).

A. Imagerie anatomique :

1. La radiographie pulmonaire :

Elle n'a pas de valeur diagnostique, mais elle est systématique à la recherche d'une localisation thoracique (phéochromocytome extra surrénalien), et de métastases pulmonaires de phéochromocytome malin (12).

2. L'échographie abdominale : (12,85)

Elle représente le premier examen. Elle visualise surtout les tumeurs surrénaliennes ; pour les sites ectopiques, seul le site vésical peut être exploré de façon satisfaisante.

L'utilisation de sonde à haute fréquence permet de visualiser des tumeurs de l'ordre de 1cm de diamètre. Ses performances sont toutefois limitées chez l'enfant par l'interposition de gaz digestifs.

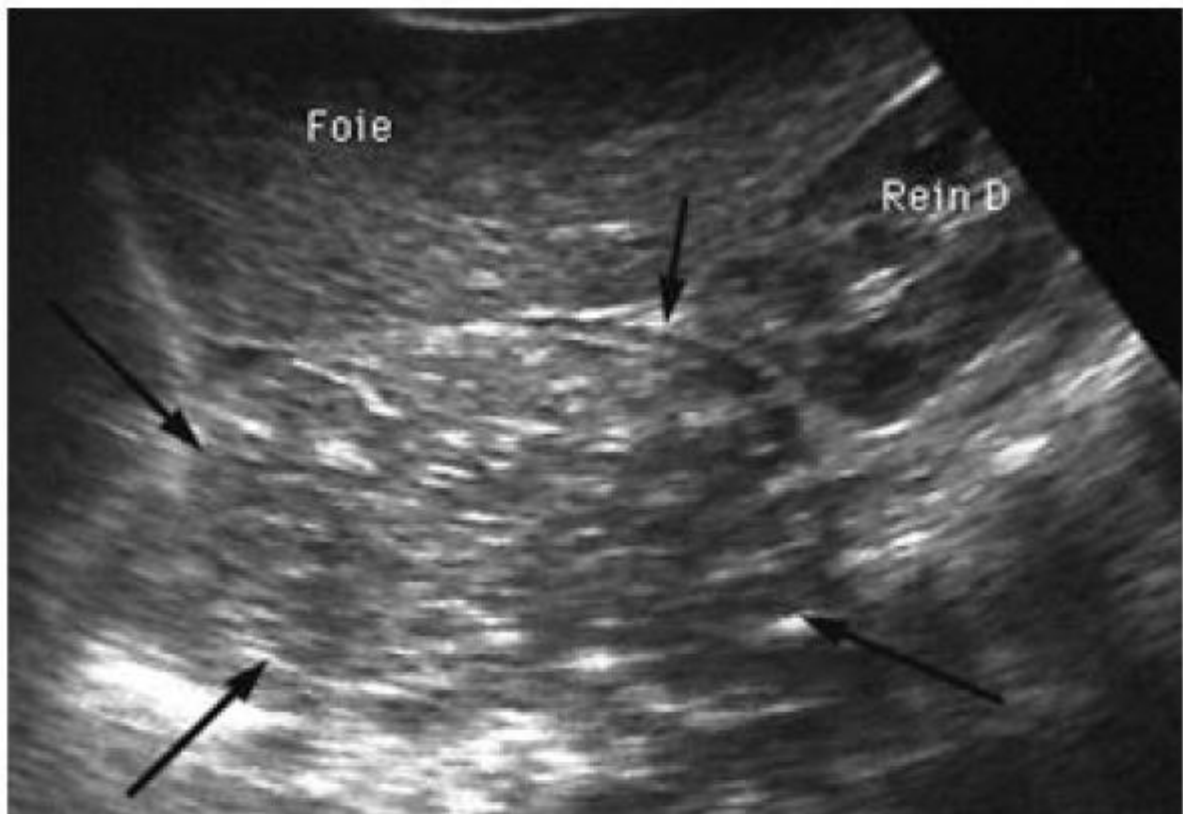


Figure 8 : image échographique montrant un phéochromocytome surrénalien droit

3. La tomodynamométrie:

La tomodynamométrie abdominale est actuellement le moyen de base pour évaluer les glandes surrénales.

Avec et sans injection de produit de contraste, elle est le plus souvent utilisée pour la localisation initiale d'un phéochromocytome surréalien.

Ses limites de détections sont de 0.5 à 1.0 cm pour les tumeurs limitées à la surrénale (pour une sensibilité de 85 à 98%) ou 1.0 à 2.0 cm pour les tumeurs extra surréaliennes (sensibilité de 77-90%) (86).

En cas de chirurgie préalable (recherche de récurrence), la sensibilité est réduite.

Elle permet une analyse non agressive et précise.

L'aspect caractéristique est une masse homogène ronde, de densité proche du foie, avec une prise de contraste intense après l'injection.

Mais elle présente quelques inconvénients: elle est peu performante pour apprécier l'extension locale, émettant un doute sur l'existence d'éventuelle adénopathie.

Les critères tomodynamométriques permettant de prédire la malignité des lésions et donc inciter à proposer une surveillance rapprochée et prolongée des patients sont: (87,88)

- ✚ La taille de la tumeur dont le grand diamètre est supérieure à 50 mm
- ✚ les Contours irréguliers traduisant une invasion locorégionale.
- ✚ l'hétérogénéité.
- ✚ un envahissement veineux ou par contiguïté.
- ✚ et surtout la présence de métastase ; seule formelle.

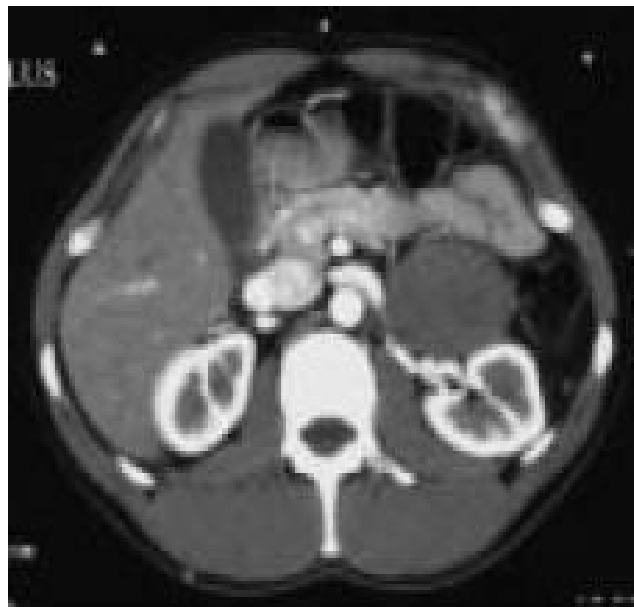
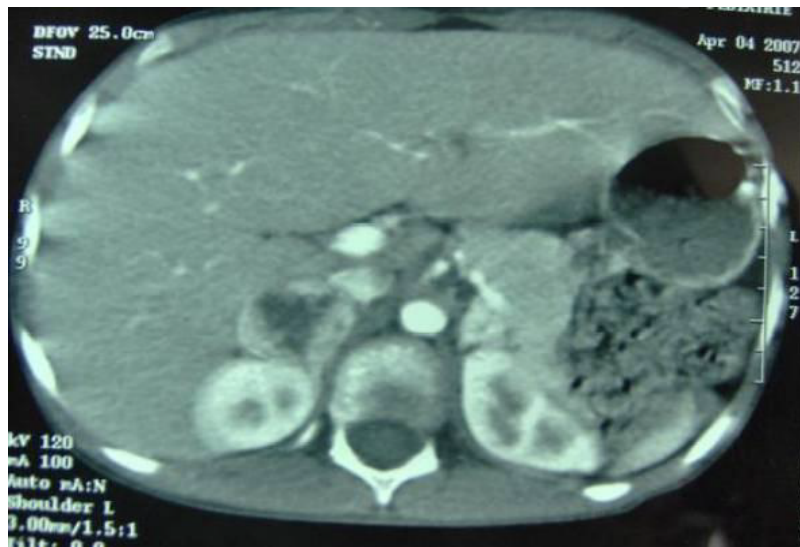


Figure 9 : TDM abdominales de phéochromocytomes :

A- Masse surrénalienne droite faisant 32/24 mm, et gauche faisant 20 mm chez une fille de 10 ans.

B- TDM montrant les rapports de la tumeur avec le pancréas, le rein et la veine rénale gauche chez un adolescent

4. L'imagerie par résonance magnétique :

L'IRM avec injection de gadolinium, qui associe une sensibilité (93 à 100%) pour les tumeurs surrenaliennes, 90% pour les tumeurs extra-surrenaliennes) et une spécificité (70-80%) proches de celles du scanner, est préférable pour la localisation de tumeurs extra-surrenaliennes, chez la femme enceinte et chez l'enfant, ou en cas d'allergie au produit de contraste. Cette technique a l'avantage de ne pas nécessiter de blocage adrénergique préalable.

Le phéochromocytome présente un signal hypo-ou iso-intense par rapport au foie en T1, alors que ce signal apparaît hyper intense de façon prolongée en T2 (89), ce qui permet de déceler même les petites tumeurs (90).

Ce hyper-signal en T2 est caractéristique correspondant à la nature hyper vasculaire et à la fréquence des remaniements nécrotico hémorragiques intra tumoraux mais il peut faire défaut, il permet de différencier le phéochromocytome de l'adénome (hypo intense), et d'un corticosurrenalome (signal hyper intense) qui diminue très nettement sur l'écho le plus tardif.

Cependant un tel hyper signal peut être retrouvé dans les tumeurs d'origine nerveuse; schwannome et ganglioneurome (91).

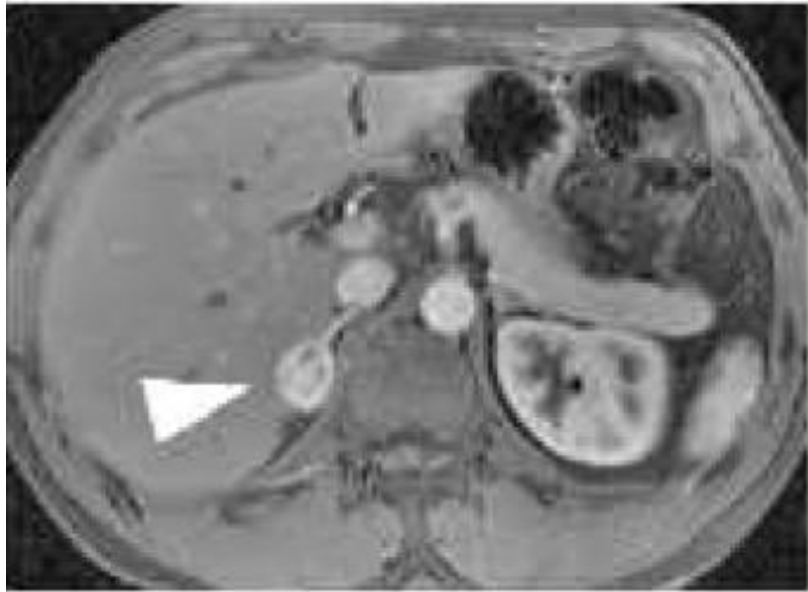


Figure 10 : T1 Gadolinium : Prise de contraste intense au temps artériel

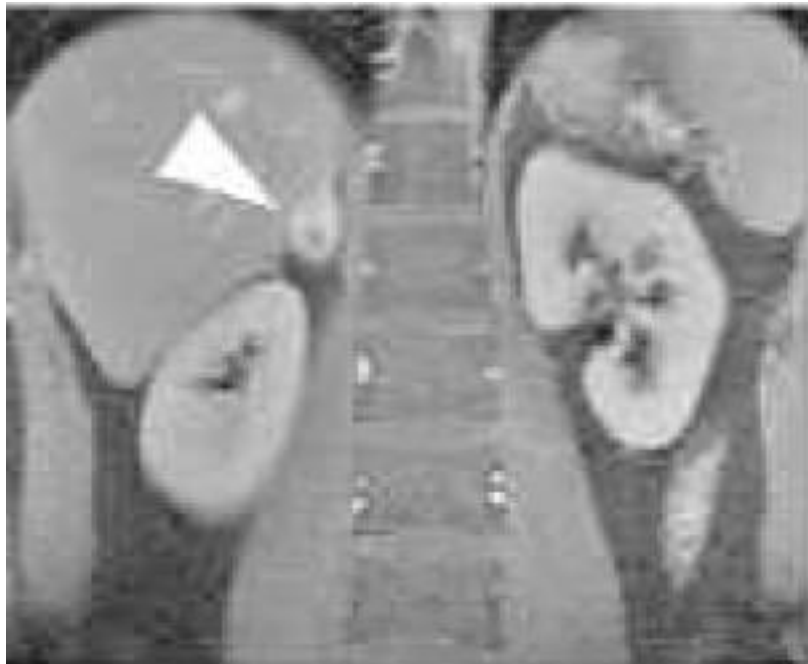


Figure 11 : T1 Gadolinium : Coupe frontale tardive.
IRM d'un phéochromocytome droit

B. Imageries fonctionnelles assez spécifiques des cellules chromaffines :

1. La scintigraphie au méta iodobenzyl guanidine marqué à l'iode 123 ou à l'iode 131 (92)

✚ *Le MIBG est une molécule proche de la norépinephrine (arakyguanidine).*

Elle possède donc une grande affinité pour le système transporteur de la norépinephrine, mais un faible pouvoir de fixation aux récepteurs adrénergiques et intervient peu dans le métabolisme des cellules impliquées dans l'élaboration et la sécrétion des catécholamines.

Possédant une bien meilleure spécificité (95-100% avec l'iode 123) (15), elle peut permettre de s'assurer plus clairement de la nature de lésions détectées par les deux examens précédents.

✚ *Administration de la MIBG*

La MIBG est administré par voie intraveineuse lente (cinq minutes) avec un patient sous control tensionnel , une injection intraveineuse trop rapide pourrait entraîner une poussée tensionnelle, palpitations, bouffées de chaleur, crampes abdominales, transitoires, disparaissant dans l'heure qui suit .

✚ *Saturation de la thyroïde :*

Compte tenu d'une désiodation partielle du médicament radio pharmaceutique, il est nécessaire de bloquer la captation thyroïdienne d'iode en administrant de l'iode stable.

Différentes préparations sont envisageables :

- lugol 5 % (de préférence dans du lait pour en atténuer l'amertume) à débiter deux jours avant et poursuivi trois à sept jours après l'injection du radio pharmaceutique selon l'isotope (iode 123 ou iode 131) ;
- gélules d'iodure de potassium à 130 mg (100 mg d'iodure) : à débiter la veille de l'injection et poursuivi pendant cinq jours en tout.

En cas de refus par le patient pour allergie supposée à l'iode, la prise d'iodure peut éventuellement être remplacée par du perchlorate de potassium en gélules à 500 mg : à débiter au moins une heure avant l'injection et pendant cinq jours en tout. Étant donné le risque d'agranulocytose, la numération formule sanguine (NFS) doit être surveillée en cas de fièvre ou de syndrome septique.

Préparation colique :

Elle est souhaitable, mais non systématique. Elle permet d'éviter la reprise tardive afin d'éliminer un artéfact digestif.

Hydratation

Elle est importante afin d'éliminer plus vite le radio pharmaceutique et éviter des artéfacts d'origine urinaire, cause à bien connaître de faux positifs.

Acquisition :

La gamma-caméra doit être équipée d'un collimateur basse énergie pour l'iode 123 et d'un collimateur haute énergie pour l'iode 131.

Les acquisitions ont lieu habituellement à 24, voire 48 heures pour l'iode 123 et à 48, voire 72 heures pour l'iode 131.

Interprétation des images

L'interprétation est qualitative et doit être faite en fonction de l'indication et des connaissances des antécédents (surrénalectomie unilatérale, possibilité d'association de tumeurs, de lésions multiples, NEM, cancer médullaire de la thyroïde, Von Hippel Lindau, etc.), de la clinique, des médicaments pris et des résultats hormonaux et morphologiques.

Aspects scintigraphiques normaux

Habituellement, on ne voit pas de fixation surrénalienne avec la MIBG marquée à l'iode 131, alors qu'elle peut être visible avec la MIBG marquée à l'iode 123. On visualise également les glandes salivaires, le myocarde, les muscles para vertébraux et des cuisses, en particulier avec l'aspect en négatif du squelette, parfois les poumons, le foie, voire la rate et, bien sûr, la vessie.

Aspects pathologiques

L'hyperfixation (intensité supérieure à celle du foie) dans la région surrénalienne où il existe une lésion est très en faveur d'un phéochromocytome. Il s'agit le plus souvent d'un foyer mieux vu en face postérieure.

Un foyer visible aussi bien en face antérieure que postérieure, voire plus visible en face antérieure, doit faire plutôt rechercher un paragangliome abdominal.

Ces lésions pouvant être multiples de façon synchrone ou non, l'acquisition doit explorer le corps de la base du crâne à la vessie à la recherche d'autres foyers.

Classiquement, 10 % des phéochromocytomes sont métastatiques et l'exploration des zones médullaires doit être attentive pour la recherche de lésions osseuses, en particulier.

Dans le cas des cancers médullaires de la thyroïde, une fixation peu intense des deux surrénales est parfois difficile à interpréter, il faut bien évidemment rechercher un phéochromocytome bilatéral.

La scintigraphie permet éventuellement de proposer une thérapeutique par MIBG à forte dose dans les phéochromocytomes malins fixant intensément.

Limites :

De nombreux médicaments peuvent interférer ou pourraient théoriquement interférer avec la captation et/ou le stockage de la MIBG. Dans la mesure du possible, et en accord avec le clinicien, un arrêt de ces médicaments est souhaitable avant injection de la MIBG. La connaissance de la prise médicamenteuse est indispensable au médecin nucléaire pour une interprétation de l'examen.

À connaître en particulier :

Les antihypertenseur : Labetalol, Réserpine, Inhibiteur calcique, Inhibiteur de l'enzyme de conversion, Les antidépresseurs tricycliques : (Amitryptiline, imipramine) et agents sympathomimétiques

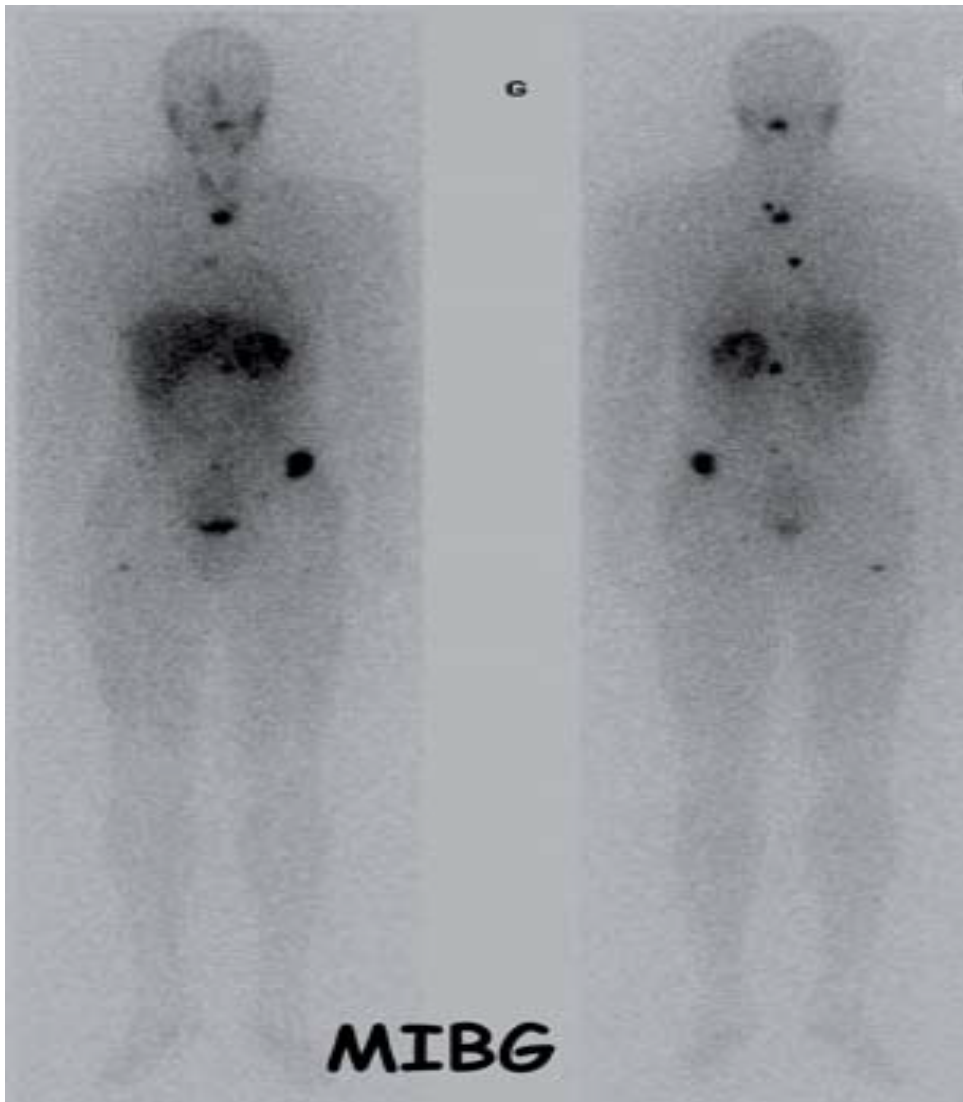


Figure 11 : Scintigraphie par MIBG : la fixation du traceur MIBG au sein de la tumeur permet de la visualiser et parfois de la traiter

2. La tomographie par émission de positons couplée à la scintigraphie (93)

L'imagerie par TEP permet la mise en évidence in vivo de processus physiologiques et physiopathologiques. Les images sont acquises quelques minutes ou quelques heures après l'injection de molécules radioactives émettrices de positrons à très courtes demi-vies.

✚ Avantages :

- exposition radioactive faible grande qualité des images

✚ Limites :

Cout élevé de production des radionucléides spécificité de l'équipement.


La technique du TEP, dans la localisation de tumeurs à cellules chromaffines, peut être utilisée avec différents radio ligands, suivant les étapes de synthèse ou des voies de réabsorption des catécholamines ciblées.

✚ *Le TEP à la 18F-fluorodopamine (USA) et à la F-DOPA (France):*

Il possède une meilleure sensibilité diagnostique que la scintigraphie au ¹³¹I-MIBG, en particulier pour les phéochromocytomes métastatiques (15) , avec une précision de localisation bien plus importante (15).

✚ *Les TEP à la 11C-épinéphrine et 11C-hydroxyéphédrine:*

Ils semblent également posséder d'excellentes sensibilités et spécificités (15).

 ***Autres modalités d'imagerie fonctionnelles spécifiques à venir:***

Bien que le TEP utilisant le rubidium (Rb82) se soit révélé plus spécifique que la scintigraphie au MIBG dans l'imagerie des phéochromocytomes, l'expérience de cette technique est encore limitée.

Le fluorobenzylguanidine [FI8], de même que d'autres marqueurs de cet analogue du MIBG, dont la synthèse a jusqu'à récemment été un obstacle, pourrait bientôt être utilisé en association avec la technique du TEP.

C. Imageries fonctionnelles moins spécifiques :

1. La scintigraphie à l'octréotide marqué :

L'octréotide est un octapeptide composé de huit acides aminés, analogue de la somatostatine. Sa demi-vie est plus favorable que celle de la somatostatine (de l'ordre de la minute pour la somatostatine, 40 fois plus pour les analogues synthétiques). La somatostatine est un polypeptide composé de 28 acides aminés. Elle exerce ses effets puissamment inhibiteurs dans de nombreux tissus.

Dans les tumeurs neuroendocrines, on trouve des récepteurs de la somatostatine, dont les types 1,2 et 5 ont un niveau élevé d'expression, le type 4 une expression plus variable, et le type 3 une expression faible.

Des récepteurs à la somatostatine de type 1 et 2A, plus récemment de type 3 ont été identifiés dans les phéochromocytomes.

L'octréotide possède une forte affinité pour les récepteurs de type 2 (contre une affinité moyenne pour les récepteurs de type 3 et 5, et faible pour les types 1 et 4).

On peut donc utiliser l' octréotide, marqué avec différents ligands, en général sous forme de diéthylène-triamine-pentacétate (DTPA) marqué à l'Indium111, pour réaliser des scintigraphies des récepteurs de la somatostatine.

Neuroblastomes, ganglioneuromes (à des taux très élevés), expriment des récepteurs à la somatostatine, mais également les méningiomes (mais pas les schwannomes).

En pratique, cet examen est utile pour détecter les localisations cervico-thoraciques non-fonctionnelles des paragangliomes (94).

2. Le TEP au 18FDG

Les tumeurs malignes, en particulier peu différenciées ou à croissance rapide, ont souvent pour particularité une augmentation de l'absorption du glucose et de son métabolisme, d'où l'intérêt de techniques utilisant le fluorodéoxyglucose marqué au fluor 18.

Parmi les tumeurs endocrines, cela a été vérifié chez des individus porteurs d'un cancer de la thyroïde. A l'intérieur de tumeurs bien différenciées, l'absorption de l'iode 131, spécifique de la thyroïde, est importante, tandis que celle du FDG [F18] est basse.

On constate une répartition inverse dans le cas de cancers faiblement différenciés. On désigne ce phénomène sous le nom de « flip-flop », Un phénomène analogue a été constaté chez des individus porteurs de

phéochromocytomes, évalué à l'aide de radionucléides spécifiques (MIBG [¹¹³I] et [¹¹²I] ou FDA [¹²⁵I]) et le radionucléide non spécifique qu'est le FDG [¹⁸F] (86). Toutefois, comme toutes les cellules ayant une activité métabolique importante sont capables de fixer le FDG, c'est une modalité d'examen relativement non-spécifique.

3 . Autres modalités d'imagerie fonctionnelles non spécifiques à venir

Plusieurs techniques semblent prometteuses. Citons un nouvel analogue de l'octréotide, TOC pour Tyr3-octréotide couplé notamment avec l'acide éthylène - 67- diamine diacétique marqué au Tc99m (edEDDA/HYNIC TOC[^{99m}Tc]), utilisé avec la technique du TEP pour l'imagerie des récepteurs de la somatostatine, mais d'autres coligands du TOC sont en cours d'évaluation.

D'autres recherches étudiant l'imagerie des récepteurs de la somatostatine en technique TEP sont en cours.

L'utilisation de radioligands capables de cibler les récepteurs de l'adénylate cyclase 1 pituitaire, synthétisée par les phéochromocytomes, les paragangliomes et les neuroblastomes.

Stratégie des explorations :

Le diagnostic biologique de phéochromocytome doit être complété par une imagerie anatomique (scanner ou IRM) couplée à une imagerie fonctionnelle [scintigraphie à l'¹²³I-méta-iodobenzylguanidine (¹²³I-MIBG) et/ou à l'¹¹¹In-pentétréotide] afin de localiser la (ou les) tumeur(s).

Ces examens peuvent également être particulièrement utiles si l'imagerie anatomique ne décèle pas les lésions suspectées par les analyses biochimiques.

Les examens utilisant des ligands non spécifiques comme l'octréotide ou le FDG seront réalisés en 3^o intention si les examens précédant sont négatifs (86) (rappelons par exemple que le phénomène est fréquent pour des tumeurs très peu différenciées ou à croissance rapide, qui ont perdu la capacité à fixer des produits plus spécifiques).

L'utilisation de l'imagerie fonctionnelle, éventuellement épaulée par l'imagerie moléculaire, pourrait permettre de distinguer tumeurs bénignes et malignes, faciliter la prédiction de la réponse individuelle à une thérapie et peut contribuer à l'élaboration de séquences précises de prises en charge du patient (86).

Il faut enfin souligner que le choix des explorations réalisées est conditionné par la disponibilité ou non des différentes techniques, notamment pour le TEP.

Après le geste chirurgical, la persistance d'un taux élevé de métanéphrines suggère la présence de tumeur(s) résiduelle(s) ou de métastase(s) et nécessite une imagerie complémentaire [scintigraphie 123I-MIBG ou tomographie à émission de positons (TEP) utilisant le 18F-fluorodéoxyglucose].

Les nouvelles molécules utilisables en TEP telles que la dopamine et la dihydroxyphénylalanine marquées au fluor 18 (18F-DA et 18F-DOPA), ainsi que les dérivés de l'octréotate marqués au gallium 68 (68Ga-DOTATOC et 68Ga-DOTANOC), actuellement en développement, pourraient modifier dans les années à venir la conduite du diagnostic des phéochromocytomes, à condition que ces techniques soient validées sur de grandes séries de patients, disponibles facilement et de coût moindre.

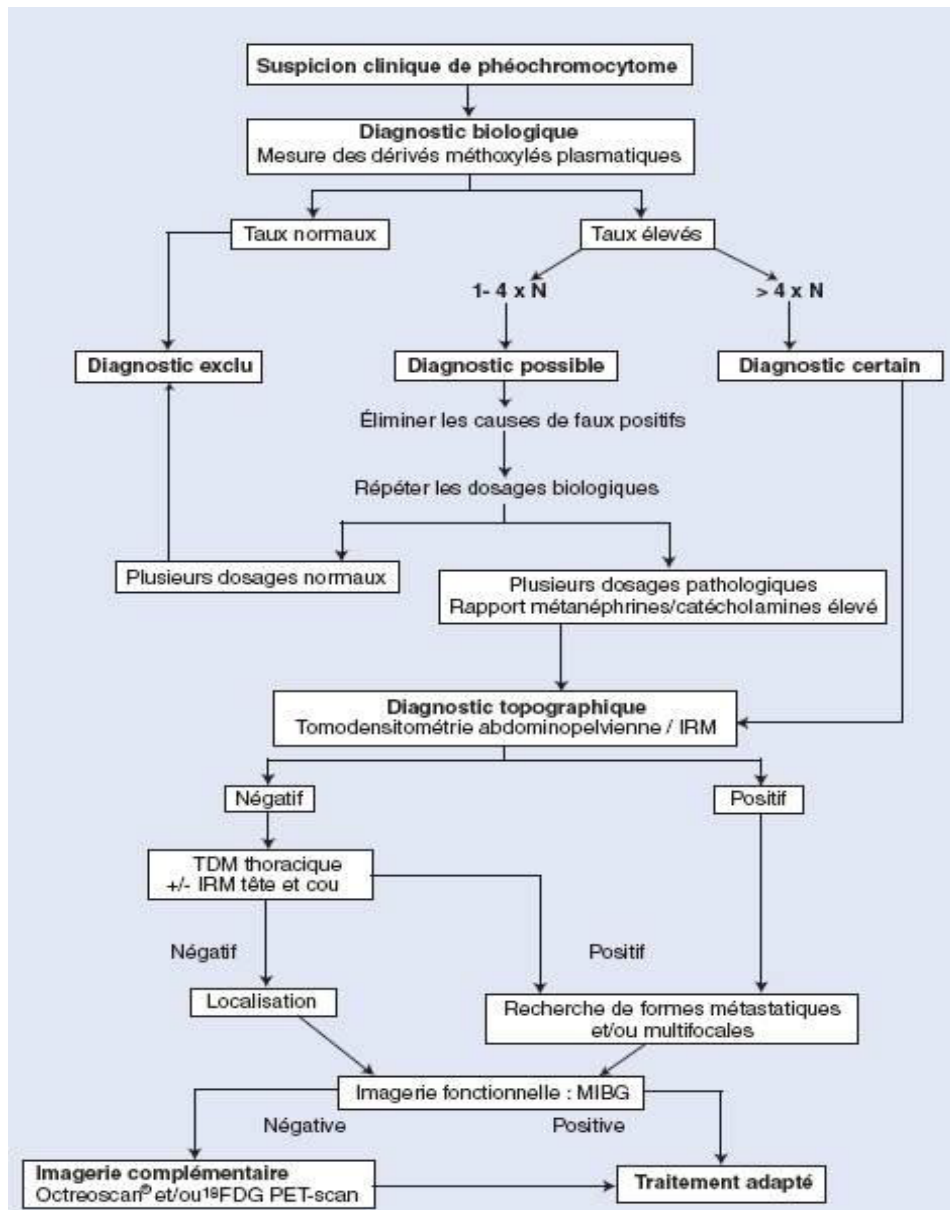


Figure 12 : Arbre décisionnel. Diagnostic biologique et topographique des phéochromocytomes. IRM : imagerie par résonance magnétique ; TDM : tomodensitométrie ; MIBG : scintigraphie à la méta-iodobenzylguanidine, 18FDG : déoxyglucose marqué au fluor 18

IX. TRAITEMENT :

Le seul traitement curatif des PHEO est l'exérèse chirurgicale, le plus précoce possible par une équipe chirurgicale et anesthésique entraînée.

L'acte chirurgical est rendu difficile par le caractère hyper vasculaire des tumeurs, par leurs rapports intimes avec le réseau vasculo-nerveux locorégional et par le risque de décharges catécholaminergiques. La prémédication des patients a diminué le taux de mortalité péri-opératoire à moins de 3 % (95).

A. Préparation médicale à la chirurgie :

1. Préparation pharmacologique :

Pour réduire la morbi-mortalité, il est essentiel de normaliser les chiffres de pression artérielle en préopératoire.

Généralement, les bloqueurs alpha-adrénergiques constituent le traitement médicamenteux de premier choix.

Il existe un alpha 1 et alpha 2 bloquant non compétitif phénoxybenzamine (Dibenzyran).

D'autres alpha bloquants compétitifs sont sur le marché (Doxazosine, Cardura , Prazosine et Minipress) et peuvent être utilisés comme alternative (96).

Dans le cas où la tension artérielle ne serait pas contrôlée avec ce traitement alpha bloquant, l'ajout d'un anticalcique de type Nifédipine ou Amlodipine est indiqué (97).

En cas de persistance de la tachycardie, un traitement bêtabloquant peut être introduit. Mais il faut qu'un traitement alphabloquant soit en cours et efficace.

Dans le cas contraire, en l'absence d'un traitement alpha bloquant, le patient est à risque de faire une crise hypertensive.

Dans le même ordre d'idée, le Labétalol (α - β -bloquant) est contre-indiqué en traitement initial en raison du risque de crise hypertensive (97).

Une diète riche en sodium, avec des apports hydriques suffisants, après quelques jours d'un traitement d'alpha bloquant, est recommandée et permet de corriger la contraction volémique sanguine et de diminuer le risque d'hypotension orthostatique en per opératoire (96).

Ces mesures permettent de diminuer la mortalité opératoire jusqu'à 3% (15).

Ce traitement est initié au plus tard 7 à 14 jours avant l'intervention chirurgicale ou avant lors de présence d'une HTA.

Le but est de contrôler la tension artérielle avec des cibles inférieures à 130/80 mm Hg, une tension systolique supérieure à 90 mm Hg debout et une fréquence cardiaque de 60-70/min au repos.

Cependant chez d'autres auteurs un traitement hypotenseur préopératoire n'est réellement justifié que chez les patients ayant une hypertension artérielle associée à des complications menaçantes telles qu'une insuffisance cardiaque congestive, un accident vasculaire cérébral, une pathologie des artères coronaires, une dysrythmie, ou une pression artérielle supérieure à 180/115 mmHg. Dans la plupart des cas, aucune donnée ne soutient le concept d'annulation d'une intervention chirurgicale chez un patient dont l'hypertension artérielle préopératoire n'est pas contrôlée.

2. L'expansion volémique préopératoire :

Des solutés de nature et de quantité variables ont été administrés en préopératoire aux patients devant subir une surrenalectomie pour phéochromocytome (98).

Dès 1954, des auteurs ont attribué à la surcompensation empirique des pertes sanguines périopératoires l'amélioration du pronostic des opérés (29). À cette époque, des pertes sanguines de 0,5 à 26 L étaient rapportées et les patients recevaient en pré- et per opératoire des agents hypotenseurs de longue durée d'action (29,98). Il n'est pas impossible que ces apports importants aient compensé les conséquences de la sous-estimation des pertes sanguines potentialisées par un traitement abloquant de longue durée d'action (29,98).

Des séries récentes rapportant plus de 100 patients montrent à cet égard des pratiques très variables. Ulchaker et al. ont perfusé en moyenne 16 400 mL de cristalloïdes et 5300 mL de colloïdes en peropératoire (100). Gosse et al. ont perfusé en routine quotidiennement 2000 mL de chlorure de sodium du dixième au deuxième jour préopératoire (101). Dans deux autres études, les patients n'ont pas été perfusés avant l'intervention et ont reçu en peropératoire des quantités de solutés habituelles (102,103). Quelle qu'ait été la politique de perfusion, aucune de ces études ne rapporte une mortalité au cours des interventions amenant à reconsidérer la politique de remplissage vasculaire chez les patients devant être opérés d'une surrenalectomie pour phéochromocytome (98,102,103).

B. L'anesthésie :

1. Le monitoring :

La surveillance continue de la pression artérielle sanglante est la règle (29,98-106) .Un cathéter veineux central est posé par de nombreuses équipes (29,98-106).

D'autres équipes pensent qu'il est possible d'administrer transitoirement des catécholamines sur une voie veineuse périphérique (102). Le cathétérisme des cavités cardiaques droites par une sonde de Swann Ganz n'est plus recommandé, mais un monitoring par Doppler œsophagien ou un monitoring continu de la variation du volume d'éjection systolique peut s'avérer intéressant pour surveiller la volémie (98,102).

2. Modalité de l'anesthésie :

Malgré le bloc sympathique qu'elles entraînent, les anesthésies péri-médullaires ne protègent pas des effets hémodynamiques dus à la libération des catécholamines durant la manipulation tumorale (99).

L'anesthésie générale semble être largement recommandée sous réserve d'éviter les produits histaminolibérateurs, anticholinergique et sympathomimétiques, elle repose sur des produits puissants et rapidement réversibles.

La kétamine qui accroît la libération des catécholamines doit être évitée (29,98-106). Tous les autres agents anesthésiques récents peuvent être utilisés par voie intraveineuse ou en inhalation (29,98-106). Il en est de même des En général, il n'existe pas de protocole anesthésique de référence, mais certains médicaments doivent probablement être évités (108,109).

L'induction de l'anesthésie générale est le plus souvent obtenue par le thiopental ou le propofol bien que l'étomidate a été préconisé en raison de la discrétion de ses effets cardiovasculaires (107).

Pour l'entretien de l'anesthésie, l'isoflurane est employé en raison de ses faibles effets inotropes négatifs et de son action vasodilatatrice, d'autres utilisent le sévoflurane, nouvel agent halogéné, qui a des propriétés cardiovasculaires superposables à celles de l'isoflurane et qui se caractérise par une faible solubilité dans le sang et une cinétique d'élimination plus rapide, ce qui lui permet un meilleur contrôle des fluctuations tensionnelles per opératoires par simple ajustement de sa fraction expirée. Il semble donc répondre aux objectifs de l'anesthésie pour exérèse de phéochromocytome.

Mais la prudence s'impose en cas d'association à des agents vasodilatateurs tels la nicardipine, car une majoration des effets du sévoflurane peut s'observer.

Tableau 5: Produits anesthésiques à éviter dans le traitement du phéochromocytome : (108, 109)

Produits	mécanismes
Histaminolibérateurs (morphines ,atracuricum)	Favorise l'exocytose des granules chromaffines
Anticholinergique (atropine)	Augmente le tonus sympathique
Sympathomimétique (Pancuronium,suxaméthonium)	Augmente le tonus sympathique
Neuroleptique (dropéridol)	Inhibe le racaptage synaptique
Anesthésiques halogénés (Halothane≥isoflurane)	Potentialise l'effet arythmogène des catécholamines

C. Principes de la chirurgie:

Les variations tensionnelles représentent le risque majeur de la phase per opératoire. Leur prévention et leur gestion dépendront de la qualité de la préparation médicale préopératoire, du choix et des modalités d'utilisation des drogues pendant la phase opératoire et d'un contrôle organisé des pédicules vasculaires.

Ce contrôle doit être précoce pour la veine capsulaire principale, bien qu'il soit nécessairement incomplet, car la vascularisation de la tumeur est multiple, avec parfois des néo vaisseaux très courts, fragiles, issus du pédicule rénal ou de l'aorte au sein d'un tissu dense. C'est une chirurgie difficile qui demande du temps et de l'attention.

La règle d'or de la chirurgie du phéochromocytome est de “ Disséquer doucement le patient de la tumeur, et non la tumeur du patient” (110)

La manipulation de la tumeur doit être douce. Le dialogue entre chirurgien et anesthésiste, en particulier sur les variations tensionnelles, doit être permanent.

L'exérèse doit respecter les principes carcinologiques d'intégrité tumorale, d'absence d'essaimage, d'ablation au sein d'un sac en cas de laparoscopie afin d'exclure ce risque (111). Elle doit emporter la tumeur et, en règle générale, la surrénale, mais aussi la graisse surrénalienne adjacente.

D. Choix de la voie d'abord :

La voie d'abord est actuellement, pour la majorité des cas, la laparoscopie. C'est la voie de référence pour les tumeurs jusqu'à 6 cm de diamètre, car elle évite les faiblesses et les douleurs pariétales, limite la douleur postopératoire et permet une reprise plus précoce de l'activité.

Toutefois, une tumeur volumineuse reste encore préférentiellement opérée par chirurgie ouverte.

En effet, une ouverture pariétale large devient nécessaire pour son extraction.

De plus, les contrôles vasculaires peuvent être gênés par l'importance de la masse tumorale, qu'il est plus difficile de récliner par laparoscopie qu'en chirurgie ouverte.

La limite de taille indiquée n'est pas absolue, car des tumeurs de plus de 8 cm de diamètre ont été opérées avec succès par laparoscopie, mais une

conversion en voie ouverte s'impose lorsque le contrôle vasculaire n'est pas assuré avec sécurité par voie laparoscopique, ou pour apporter une exérèse complète dans certaines tumeurs très adhérentes et volumineuses.

L'indication de la surrénalectomie partielle (112,113) est rare. Elle a été proposée dans les formes héréditaires et bilatérales de la maladie de VHL et des NEM2 afin de préserver du tissu corticosurrénalien et d'éviter la nécessité d'instaurer un traitement substitutif à vie.

1. Principes de l'exérèse par voie abdominale ouverte

La voie sous-costale (115, 116) a l'avantage sur la lombotomie de permettre un agrandissement abdominal plus facile et d'être moins douloureuse. Une extension au pôle supérieur du rein peut imposer la néphrectomie dans le même temps opératoire. La présence d'adénopathies nécessite d'en faire l'exérèse à visée histologique.

Dans l'ordre, seront contrôlés la veine capsulaire principale, le pédicule surrénalien supérieur, puis les autres pédicules qui se branchent sur les vaisseaux du rein, de l'aorte et de la veine cave.

À gauche, l'incision du péritoine pariétal permet de mobiliser et de récliner en bloc l'angle colique gauche ainsi que la rate et la queue du pancréas.

Cette procédure expose la face antérieure de la surrénale et du rein.

À droite, l'angle colique droit est libéré, puis le bloc duodéno pancréatique est récliné en dedans. Cela expose la face antérieure de la veine cave et de la surrénale.

La veine capsulaire principale droite se draine dans la veine cave, habituellement à son bord droit, parfois à sa face postérieure ou à proximité de l'ostium de la veine rénale, ou plus rarement dans la veine sus-hépatique droite.

2. Principes de l'exérèse par voie laparoscopique

La laparoscopie demande un entraînement spécifique, car les repères anatomiques sont donnés en deux dimensions par la caméra. De plus, la gestuelle est limitée par la rigidité des instruments introduits au sein de trocarts fixes transpariétaux.

C'est une cœlioscopie (ou laparoscopie transpéritonéale) lorsque l'intervention a lieu au sein de la cavité abdominale ; c'est une lomboscopie (ou laparoscopie rétro péritonéale) lorsqu'elle a lieu dans l'espace rétro péritonéal lombaire.

En cœlioscopie (117, 118)

La vision de l'espace est plus large mais nécessite de récliner les anses intestinales de décoller le côlon pour accéder à la face antérieure de la surrenale et des gros vaisseaux et de faire attention au danger que constitue la rate à gauche.

Le malade est en décubitus dorsal légèrement incliné latéralement.

Une chirurgie bilatérale est possible en modifiant l'inclinaison du malade et en rajoutant des trocarts controlatéraux.

✚ **En lomboscopie (119)**

L'abord est plus direct, car postérieur (*figure 13*). L'opérateur doit apprendre à se faire son espace de travail, guidé par le plan du psoas et du diaphragme. La face postérieure du pédicule rénal est d'emblée repérée. Ensuite, la dissection chemine à droite (*figure 14*) le long de la veine cave pour aller contrôler la veine capsulaire principale qui est au bord interne et supérieur de la glande. À gauche (*figure 15*), la veine capsulaire principale est horizontale, orientée vers le haut, à partir du milieu du bord supérieur de la veine rénale.

En cas de phéochromocytome bilatéral, la position du malade en décubitus latéral impose un changement d'installation. La position latérale peut parfois gêner le retour cave lors d'une surrénalectomie gauche, mais cela est repéré d'emblée et conduit à modifier la position avant le début de l'intervention.

En cas de difficulté per opératoire, une conversion par lombotomie sur la 11e côte est rapidement réalisable (120).

Au total, ces deux voies laparoscopiques sont très proches en termes de morbidité, et le choix dépend aussi largement de l'habitude et de l'expérience du chirurgien.



Fig.13 laparoscopie rétroperitoneale (lomboscopie). Installation opératoire en décubitus latéral. L'incision initiale (↔) sous la douzième côte permet de faire le décollement rétroperitonéal au doigt, puis d'introduire un trocart vissé de 12. Au ras de la crête iliaque est inséré un trocart (*) de 10 pour la caméra. Un ou 2 trocarts (**) de 5 sont insérés sur la ligne axillaire médiane et antérieure.

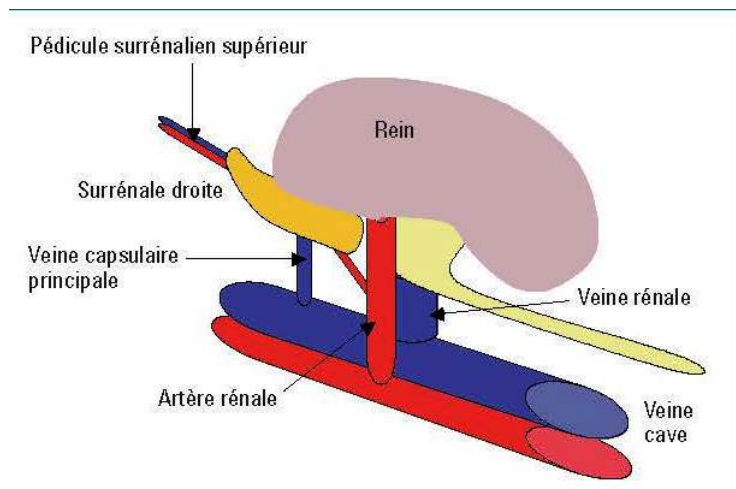


Figure 14 : La dissection à droite chemine le long de la veine cave pour aller contrôler la veine capsulaire principale qui est au bord interne et supérieur de la glande

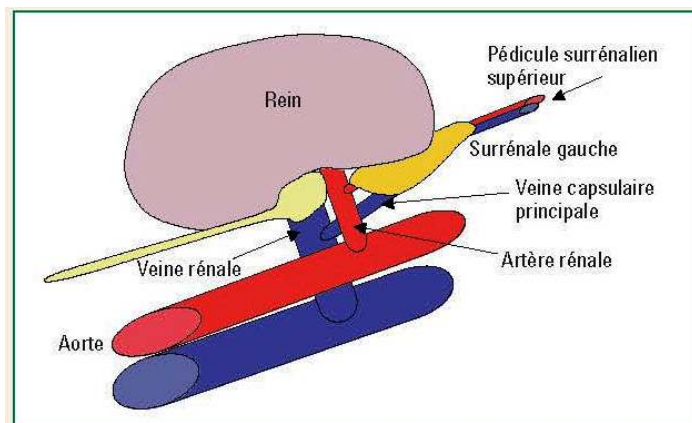


Figure 15 : à gauche la veine capsulaire est horizontale orienté vers le haut à partir du milieu du bord supérieur de la veine rénale

E. Complications per-opératoire :

Les poussées hypertensives per opératoires sont associées à la libération plasmatique de noradrénaline et d'adrénaline et surviennent lorsqu'on déplace les patients sur la table d'opération ; durant l'induction de l'anesthésie générale et l'intubation trachéale en relation avec les modifications de la pression intra-abdominale causées par la toux, une sédation légère, une myorelaxation insuffisante ; lorsque la pression intra-abdominale s'élève lors de la mise en route de la ventilation mécanique ; lors de la création du pneumopéritoine et surtout lors de la manipulation chirurgicale de la tumeur (121).

Certains auteurs considèrent que le phéochromocytome expose à une réaction accrue aux stimuli nociceptifs (99,121). Une grande variété d'hypotenseurs a été utilisée pour contrôler les accès hypertensifs per opératoires (96,98,99).

En pratique clinique, ces poussées d'hypertension artérielle sont d'abord limitées par un approfondissement de l'anesthésie et de la myorelaxation :

- parmi les hypotenseurs, la phentolamine intraveineuse a une courte durée d'action mais elle est rarement utilisée, actuellement ;

- le nitroprussiate de sodium abaisse la pré et la postcharge du ventricule gauche. Son effet est immédiat et sa demi-vie est de deux minutes. Des « vols » aux dépends du débit sanguin coronaire ont été documentés au cours de son administration. Les métabolites toxiques sont un problème lorsque le nitroprussiate de sodium est administré à hautes doses et durant plus de 48 à 72 heures chez des patients dont les fonctions hépatiques ou rénales sont altérées ;

- la nitroglycérine est un veinodilatateur d'effet rapide et de durée d'action courte. Elle dilate les collatérales des artères coronaires et supprime les spasmes coronariens. À hautes doses apparaît une dilatation artériolaire. Elle a été utilisée avec succès pour contrôler l'hypertension per opératoire durant la surrénalectomie pour phéochromocytome

- les inhibiteurs des canaux calciques de seconde génération (nicardipine) sont de puissants vasodilatateurs artériels. La réduction de la précharge du ventricule gauche, l'amélioration de la fonction du ventricule gauche, la préservation du retour veineux, l'action vasodilatatrice cérébrale, rénale, coronarienne sont rapportés comme des effets très favorables. L'effet hypotenseur est dose-dépendant, apparaît en une à trois minutes, et dure trois à sept minutes. L'accumulation peut prolonger sa durée d'action ;

- L'uradipil est un α bloquant jugé d'usage facile en per opératoire;
- Le sulfate de magnésium ne permet pas un contrôle constant de l'hypertension artérielle per opératoire dans cette indication.
- Divers troubles du rythme cardiaque ont été associés à la libération per opératoire de catécholamines (96,98,99) :
- la Lidocaïne a été utilisée avec succès dans de nombreuses études anciennes (99)

- l'esmolol est un α bloqueur de courts délais d'action (60 secondes) et dont la durée d'action est de dix à 20 minutes. Il est utilisé préférentiellement aujourd'hui pour contrôler les tachycardies et tachyarythmies per opératoires (96,98). Son métabolisme est indépendant de la fonction rénale et hépatique (96).

L'hypotension, qui suit la surrénalectomie, est le plus souvent initialement traitée par un remplissage vasculaire empirique (96,98,99). Une hypotension persistante en présence d'une volémie considérée empiriquement ou après investigation hémodynamique, comme normale implique le recours à la noradrénaline pour la plupart des auteurs (96,98,99). Aucune étude n'a formellement éliminé une part d'incompétence myocardique à ce stade, surtout chez les patients opérés d'un phéochromocytome sécrétant de façon prépondérante de l'adrénaline (98).

F. La conversion vers une chirurgie ouverte :

Le taux de conversion per opératoire vers une chirurgie ouverte se situe entre 0 et 17 %

Une étude prospective randomisée entre la voie trans ou rétro péritonéale (122) révèle qu'aux mains d'une équipe entraînée, la morbidité péri opératoire est similaire, y compris pour les doses d'antalgiques utilisées.

Toutefois, la convalescence est plus rapide dans le groupe rétro péritonéal que dans le groupe transpéritonéal, respectivement 2 à 3 semaines versus 4,7 semaines.

Certains critères cliniques, spécifiques du malade, peuvent inciter au choix de la voie d'abord.

Ainsi, chez les patients obèses, l'épaisseur de graisse intra-abdominale va approfondir le champ opératoire. La voie rétro péritonéale est donc préférable, car plus directe et plus simple.

À l'inverse, chez les sujets ayant eu un abord rétro péritonéal préalable (par exemple, pour une chirurgie rénale) ou lorsque la tumeur est volumineuse, il est préférable d'opter pour la voie transpéritonéale.

Une comparaison effectuée entre abord laparoscopique et voie ouverte dans la chirurgie du phéochromocytome a montré une augmentation de la pression artérielle moyenne, veineuse centrale et capillaire pulmonaire, mais sans changement de l'index cardiaque ni du travail ventriculaire droit (123).

Il a été démontré que la pression engendrée par l'insufflation n'entraînait pas de libération de catécholamines ni de modification des épisodes d'hypotension per opératoire (120, 124). En postopératoire, on peut constater un emphysème sous-cutané qui se résorbe spontanément.

G. Complications postopératoires

Une surveillance en soins spécialisés postopératoires est recommandée. En cas d'instabilité hémodynamique ou de terrain spécifique, elle est impérative.

Une hypoglycémie peut survenir pendant les premières 24 heures postopératoires, traduction de la levée de l'effet inhibiteur des catécholamines sur la sécrétion d'insuline.

Du soluté glucosé à 10 % est administré de façon systématique avec contrôle régulier de la glycémie durant cette période (107).

La pression artérielle se normalise dans les 24 heures qui suivent l'intervention chez une majorité des patients. Toutefois, elle peut rester élevée durant les 2 à 4 premiers jours postopératoires, en raison d'une recapture per opératoire des catécholamines par les terminaisons nerveuses.

Ce phénomène justifie la poursuite temporaire du traitement par inhibiteurs calciques.

Les examens biologiques et les dosages hormonaux sont refaits une semaine après l'intervention. Le taux de mortalité opératoire pour l'exérèse chirurgicale des phéochromocytomes est inférieur à 2 %.

H. Traitement des formes cliniques

1. Phéochromocytome héréditaire :

Les phéochromocytomes héréditaires sont fréquents (25% des cas), souvent bilatéraux (60%) et récidivants. En cas de phéochromocytome héréditaire unilatéral, une surrénalectomie unilatérale expose à des récurrences ultérieures et une surrénalectomie bilatérale préventive dès la découverte du phéochromocytome paraît une précaution excessive, et elle impose au patient une corticothérapie substitutive à vie et le patient risque une crise adisonnienne et une ostéoporose à cause de sa corticothérapie à long-terme.

Devant le progrès des moyens biologiques de surveillance et de la chirurgie laparoscopique, qui permettent de dépister et de traiter dans de bonnes conditions de sécurité une deuxième localisation, une surrénalectomie unilatérale est alors envisagée (33,125).

2. Phéochromocytome bilatéral :

Le traitement des phéochromocytomes bilatéraux en un temps est possible par laparoscopie. L'abord laparoscopique est plus délicat si une surréaléctomie partielle avec conservation de la corticosurrénale est envisagée. La conservation du cortex surrénalien permettra d'éviter ou d'alléger l'opothérapie substitutive à vie par l'hydrocortisone et d'éviter aussi le risque de crises adisonienne (15,114).

3. Phéochromocytome malin

La chirurgie du phéochromocytome malin, même au stade métastatique augmente la survie. La chimio radiothérapie et la MIBG font partie de l'arsenal thérapeutique. La prise en charge de ces patients nécessite une concertation multidisciplinaire (chirurgien, oncologue, endocrinologue, histopathologies, généticien) (126).

Si la tumeur est localement invasive, un traitement chirurgical agressif est alors indiqué. Les métastases à distance détectées par l'imagerie (scintigraphie à la MIBG), si elles sont accessibles et si elles envahissent les tissus mous, sont aussi traitées chirurgicalement. Malheureusement ses métastases sont souvent multiples et localisées dans les os et ne sont donc pas accessibles à la chirurgie.

La radiothérapie sera donc indiquée pour ces métastases osseuses mais elle ne sera que palliative. La chimiothérapie combinée par cyclophosphamide, vincristine et dacabazine, peut être aussi recommandée mais son taux de réponse tumorale n'est que de 57% et son taux de réponse sécrétoire est de 79% durant une moyenne de 21 mois après 4 cycles.

L'embolisation du phéochromocytome a été essayée avec quelques succès.

L'administration postopératoire de MIBG marquée à l'iode 131 a permis d'obtenir des réponses hormonales et/ou tumorales, malheureusement transitoires dans certains phéochromocytomes malins (33,127).

I. L'anatomopathologie :

Le phéochromocytome est une tumeur habituellement bien circonscrite, enveloppée d'une capsule fibreuse assez mince, parcourue de volumineux vaisseaux.

A la coupe, la couleur naturellement rose chamois vire rapidement au brun sous l'effet de l'oxydation. Des zones denses nécrotiques coexistent avec des zones hémorragiques ou kystiques. Le poids peut varier de 1g à 4kg ; il est en moyenne de 100 g. La taille en générale est supérieure à 4cm.

Les formes sporadiques de la maladie se présentent comme des tumeurs uniques au sein d'une médullosurrénale saine.

Les formes familiales associent souvent de multiples foyers associés à une hyperplasie médullaire. Une étude anatomopathologique de 112 cas de phéochromocytomes sporadiques a conclu que les phéochromocytome génétiquement déterminés ont présenté un caractère mieux différencié avec une architecture en nids (zellballen), des cellules de taille moyenne, polyédriques munies de globules hyalines.

Les tumeurs sporadiques avaient plus souvent une architecture diffuse avec des petites cellules.

Cependant, même combinés, ces signes microscopiques ne suffisent pas à affirmer l'origine génétique de la maladie.

J. Suivi post chirurgie et risque de récurrences

Le phéochromocytome apparaît beaucoup plus dangereux par sa sécrétion de substances pressives que par son potentiel évolutif propre. Néanmoins, les études de suivi ont permis de préciser que 3 à 13 % de ces tumeurs apparaissent d'emblée malignes et que les récurrences locales (107) après intervention surviennent dans 23 % des cas.

Par ailleurs, il n'existe aucun argument anatomopathologique permettant d'affirmer le caractère bénin ou malin d'un phéochromocytome. C'est donc l'évolution qui permettra d'apporter une réponse complémentaire.

On estime à 5 ans la durée moyenne nécessaire pour permettre de conclure à l'une ou l'autre hypothèse.

En post opératoire, 75 à 80 % des patients sont normo tendus. Pour les autres, la responsabilité d'une hypertension essentielle est classiquement invoquée.

La répétition des examens biologiques est conseillée une semaine après l'intervention, puis 3 et 6 mois plus tard, puis chaque année pendant au moins 5 ans (128).

La scintigraphie utilisant la méta iodobenzyl guanidine (MIBG) est une nouvelle fois réalisée, car elle est susceptible de dépister un foyer antérieurement éteint.

Le contrôle de la pression artérielle doit être plus étroit, tous les mois la première année, puis semestriel à vie.

Le taux de survie à 5 ans des phéochromocytomes bénins est de 96%, et de 15 à 60 % en cas de phéochromocytome malin (107, 124).

X. EVOLUTION ET PRONOSTIC

Après le traitement chirurgical le pronostic est excellent, la mortalité péri-opératoire a diminué grâce à la prise en charge préopératoire et les progrès sur l'anesthésie.

La récurrence peut survenir de nombreuses années après le traitement initial. Elle est plus fréquente en cas de localisation extra-surrénalienne et/ou de formes familiales que dans les localisations surrénaliennes et/ou les formes sporadiques, en particulier dans la NEM2, la maladie de VHL et de la NF1, car ces maladies familiales sont associées à une atteinte du génome de toutes les cellules de l'organisme.

La surveillance est clinique et biologique (mesure des métanéphrines, ainsi, la CGA a une place dans la surveillance au long cours des phéochromocytomes, en association avec la mesure des métanéphrines plasmatiques et/ou urinaires), l'imagerie intervenant si la biologie est positive.

Dans la NEM2 et VHL, une tumorectomie sans exérèse complète de la deuxième surrénale peut éviter un traitement substitutif par l'hydrocortisone, mais expose à des récurrences ultérieures.

En cas de récurrences malignes localisées, la chirurgie permet de très longues rémissions.

Une surveillance est indiquée donc chez tous les patients porteurs d'un phéochromocytome, particulièrement dans le cas d'une maladie familiale ou d'un phéochromocytome ectopique.

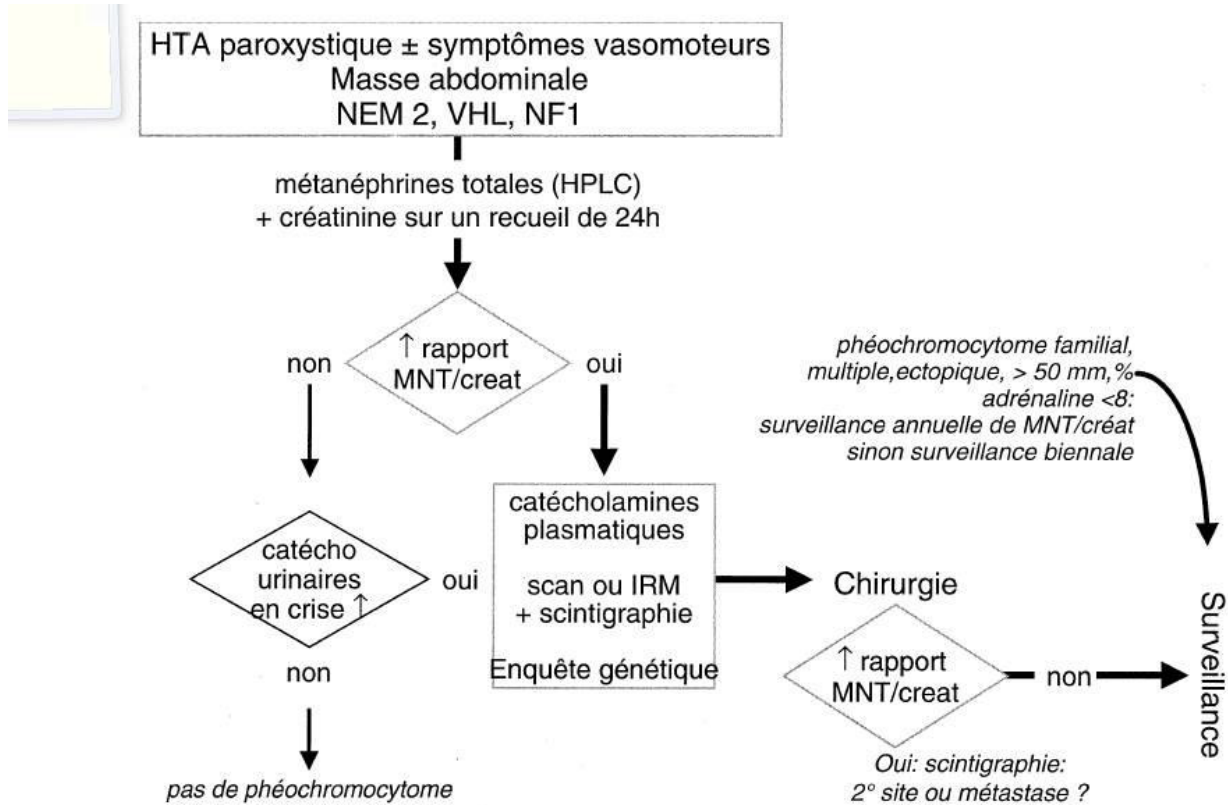


Figure 16 ; Représentation schématique de l'exploration préopératoire et de la surveillance ultérieure de patients atteints d'un phéochromocytome. HTA : hypertension artérielle ; MNT/creat : rapport des métanéphrines à la créatinine dans les urines ; NEM2 : néoplasie endocrinienne multiple de type 2 ; VHL : maladie de von Hippel-Lindau ; NF1 : neurofibromatose de type 1



Conclusion

Le phéochromocytome est une pathologie rare chez l'enfant.

Des avancées récentes ont permis une meilleure prise en charge diagnostique et thérapeutique.

L'augmentation de la spécificité et de la sensibilité des dosages biologiques a modifié la stratégie biologique.

En plus du scanner et ou l'IRM les examens complémentaires doivent être complétés par l'imagerie fonctionnelle (la scintigraphie à la MIBG) qui permet une cartographie du corps entier en cas de localisation multiple, de formes métastatiques ou lorsque l'imagerie anatomique ne montre pas d'anomalie détectée par la biologie.

Les signes phénotypiques et les preuves génomiques de l'un des trois syndromes autosomiques dominants associés au phéochromocytome doivent être recherchés dans tous les cas. Ces cas familiaux sont souvent précoces, bilatéraux et récidivants. Les phéochromocytomes peuvent être malins d'emblée ou lors d'une récurrence. Les métastases sont ganglionnaires, osseuses ou viscérales

De réelles avancées ont été réalisées dans la chirurgie grâce notamment au progrès rapporté tant dans le traitement médical préopératoire que dans le choix de l'anesthésie et le monitoring. Ce qui a diminué significativement la mortalité péri opératoire.

Par ailleurs, il n'existe aucun argument anatomopathologique permettant d'affirmer le caractère bénin ou malin d'un phéochromocytome. C'est donc l'évolution qui permettra d'apporter une réponse complémentaire.

L'évolution est favorable après la chirurgie. En revanche les récurrences (bénignes ou malignes) sont fréquentes surtout en cas de formes familiales du fait de l'atteinte du génome de toutes les cellules de l'organisme et/ ou extra-surréaliennes, survenant à distance de la chirurgie initiale. La surveillance au long cours est clinique, biologique complétée par l'imagerie si la biologie est positive.

La génétique a connu des progrès portant sur l'identification de nouvelles formes familiales, la généralisation du dépistage et sur des hypothèses concernant le mécanisme de la tumorigénèse.

La chirurgie reste à l'heure actuelle le seul traitement curatif et les possibilités thérapeutiques demeurent limitées dans les formes malignes ou inopérables.

Tableau 6 : Progrès et perspectives d'avenir pour le diagnostic et la prise en charge du phéochromocytome

	Passé	Présent	Futur
Diagnostic biochimique	<ul style="list-style-type: none"> ❖ VMA urinaire ❖ Catécholamines urinaires ❖ Métanéphrines totales urinaires ❖ Catécholamines plasmatiques 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Métanéphrines fractionnées plasmatiques et urinaires ❖ Catécholamines urinaires et plasmatiques 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Etude des marqueurs plasmatiques selon la technologie basée sur l'ARN et la protéomique
Location de la tumeur	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Les rayons X 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ TDM, TRM, Scintigraphie à la MIBG, Scintigraphie osseuse 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Imagerie moléculaire et fonctionnelle au PET Scan
Diagnostic de malignité	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Réaction chromaffine 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Marqueurs histopathologique ❖ Présence de métastases 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Nouvelle technique basées sur les puces à ADN et les marqueurs moléculaires
Prédisposition génétique	<ul style="list-style-type: none"> ❖ L'histoire de la famille 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Etude géniques et mutationnelles 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Séquençage à haut débit et génotypage sur micro réseau
Gestion et examens en postopératoire	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Tests biochimiques tous les 2 à 6 semaines en postopératoire 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Dépistage annuel de tous les patients ❖ Tests biochimiques tous les 2 à 6 semaines en postopératoire 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Dépistage annuel des patients sélectionnés en fonction des marqueurs moléculaires pronostiques ❖ Traitement prophylactique chez les patients sélectionnés ❖ Tests biochimiques tous les 2 à 6 semaines en postopératoire
Traitement	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Beta bloquants adrénergique ❖ Alpha méthyl paratyrosine 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Réduction tumorale chirurgicale ❖ Traitement laparoscopique robotisé ❖ Chimiothérapie, Radiothérapie à la MIBG, radiofréquence, Cryoablation, Chimio embolisation 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Sensibilisation des tumeurs à la radiothérapie à l'aide de molécules appelées Dbait ❖ Surrénalectomie laparoscopique robotisée ❖ Chimiothérapie à la Sunitinib ❖ Ciblage moléculaire ❖ Vaccins, thérapie génique



Résumés

RESUME :

Titre : le phéochromocytome chez l'enfant (à propos de quatre cas)

Auteur : Cheikh Sidiya Mariem

Mots clés : Tumeur surrenalienne- pheochromocytome-HTA- dérivés méthoxylés-dépistage génétique

Le phéochromocytome est une tumeur rare chez l'enfant le plus souvent surrenalien pouvant être bilatérale ou extrasurrenalienne. Il atteint surtout le garçon, souvent entre six et quatorze ans ceci a pu être vérifié dans nos quatre cas.

La clinique est polymorphe dominée le plus souvent par une HTA permanente compliquée le plus souvent par des atteintes cardiaques et ophtalmique.

Le diagnostic est confirmé par le dosage sanguin et urinaire des catécholamines et des métanéphrines. La TDM et ou l'IRM sont actuellement les examens de choix et ils ont permis de confirmer le diagnostic chez nos quatre malades.

Ce qui a été possible chez nos quatre patients.

Par ailleurs on a recours à la scintigraphie à la MIBG en cas de localisations multiples, ectopique ou de formes malignes.

Un traitement hypotenseur préopératoire n'est réellement justifié que chez les patients ayant une hypertension artérielle associée à des complications menaçantes ou une pression artérielle supérieure à 180/115 mm Hg.

Le traitement curatif est une exérèse chirurgicale complète par méthode conventionnelle ou laparoscopique.

Cette exérèse a permis la normalisation de la tension artérielle chez nos quatre malades.

La surveillance est au long cours car l'évolution chez l'enfant est marquée par un taux élevé de récurrences.

SUMMARY

Title : Pheochromocytoma in children (report of four cases)

Author : Cheikh Sidiya Mariem

Keyword : Adrenal tumor – Pheochromocytoma – HBP – metanephrines-genetic screening

Pheochromocytoma is a rare tumor which is most of time adrenal and can be bilateral or extra renal. It affects mostly the male child who is between six and fourteen years as showed in our study.

The clinical case is polymorphic which is dominated by permanent high blood pressure, cardiac problems and ophthalmic damage.

The diagnosis by the blood and urinary test of catecholamines and metanephrines showed that. Now the choice exam is between CT scan and magnetic resonance imaging which confirmed a diagnosis of our patients. In case of multiple locations, ectopic or malignant forms MIBG scan is used.

Preoperative treatment against high blood pressure is actually justified in patients with high blood pressure associated with threatening complications or blood pressure more than 180/115 mm Hg. The cure is a complete excision surgical by a conventional or a laparoscopic method.

This excision allowed the normalization of blood pressure in our patients.

Surveillance is observed for the long term due to the fact of a high rate of recurrence during children evolution.

ملخص

العنوان: ورم القواتم لدى الطفل (بخصوص أربع حالات

من طرف : : مريم الشيخ سيديا

الكلمات الأساسية : : ورم الغدة الكظرية ورم القواتم ارتفاع ضغط الدم الميتانفرين-
التشخيص الجيني المبكر

ورم القواتم هو ورم نادر عند الأطفال عادة ما يكون في الغدة الكظرية قد
يكون ثنائي أو خارج الغدة الكظرية. وهو يؤثر بشكل رئيسي على الأولاد، وغالبا
ما بين ستة وأربعة عشر سنة .

وهو متعدد الأشكال ويسيطر على الحالة السريرية للمرضى في معظم الحالات
ارتفاع ضغط الدم الدائم وتعقيدات في الغالب على مستوى القلب والعيون. يتم تأكيد
التشخيص عن طريق قياس في الدم والبول مستوى الكاتيكولامين والمتانفرين.
التصوير المقطعي والتصوير بالرنين المغناطيسي هما حاليا الإختيار الأول وقد أكدا
التشخيص في دراستنا للمرضى الأربعة

علاوة على ذلك نستخدم المسح MIBG في حالة ورم القواتم المتعدد، خارج الغدة
الكظرية أو الخبيث

العلاج هو الإستئصال الجراحي الكامل بالطريقة التقليدية أو بالمنظار.
الإستعدادات الطبية قبل الجراحة تكون في حالة ضغط الدم الزائد على 115/180
mm hg أو ارتفاع ضغط الدم مصحوبا بتعقيدات . العملية الجراحية حققت لمرضانا
توازن ضغط الدم.

المراقبة تكون على المدى الطويل حيث أن معدل التكرار يشكل نسبة عالية
لدى الأطفال



Bibliographie

- [1] Badet C, Mornex R. Phéochromocytomes. *Encycl Méd Chir* (Éditions Techniques, Paris). Endocrinologie, Nutrition. 10- 015-B-50. 1992
- [2] Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev* 2004;56:331-49.
- [3] Neumann HP, Berger DP, Sigmund G, Blum U, Schmidt D, Parmer RJ et al. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med* 1993;329:1531-8.
- [4] Tanguy Y., Anouar Y. *Physiologie de la médullosurrénale*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-014-C-10, 2007
- [5] Aunis D. Les chromogranines, protéines de la sécrétion réglée au rôle énigmatique. *Med Sci (Paris)* 2001;17:415-7
- [6] Tatemoto K, Efendic S, Mutt V, Makk G, Feistner GJ, Barchas JD Pancreastatin, a novel pancreatic peptide that inhibits insulin secretion *Nature* 1986;324:476-8
- [7] Anouar Y, Turquier V, Montéro M, Yon L, Vaudry H. Peptides dérivés de chromogranines : de la phylogénèse aux tumeurs neuroendocrines *MedSci(Paris)* 2001;17:428-37.
- [8] Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. The Chromogranin secretogranin family. *N Engl J Med* 2003;348:1134-49

- [9] Montero-Hadjaje M, Pelletier G, Yon L, Li S, Guillemot J, Magou IR, et al. Biochemical characterization and immunocytochemical localization of Em66, a novel peptide derived from secretogranin II, in the rat pituitary and adrenal glands. *J Histochem Cytochem* 2003;**51** : **1083-95**
- [10] Mahapatra NR, O'Connor DT, Vaingankar SM, Hikim AP, Mahata M S, et al. Hypertension from targeted ablation of chromogranin A can be rescued by the human ortholog. *J Clin Invest* 2005;**117**:1711-3.
- [11] Réveillon Y, Daher P, Jan D, Buisson, Bonnerot V, Martelli H, Nihoul-Fékété C. Pheochromocytoma in children: 15 cases. *J Pediatr Surgery* 1992 ; 27 : 910-1
- [12] Dubois R, Chappuis JP. Le phéochromocytome : particularités pédiatriques. *Arch Pédiatr* 1997 ; 4 : 1217-25
- [13] Levine C, Skimming J, Levine E. Familial pheochromocytomas with unusual associations. *J Pediatr Surgery* 1992 ; 27 : 447-51
- [14] **G.A. Ouary, J.F Chatal, B.Charbonnel** : Phéochromocytomes. La revue du praticien (Paris), 1998.48
- [15] **Lenders JW, Eisenhofer G, Manelli M, Pacak K.** Pheochromocytoma. *Lancet* 2005;366:665-75
- [16] **Pacak K, Linenhan M, Eisenhofer G, Walther MC, Goldestein DS.** Recent advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001;**134**:315-29

- [17] Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study group on adrenal tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;**85**:637-44
- [18] Bertherat J, Mosnier-Pudar H, Bertagna X. Adrenal incidentalomas. *Curr Opin Oncol* 2001;**14**:58-63
- [19] Castelnau P, Favreau A, Krier C, et al. Stratégie diagnostique dans les accidents vasculaires cérébraux ischémiques de l'enfant. *Arch Pediatr* 2005;**12**:1676–83
- [20] Delgoffe C, Bretagne MC, Hoeffel JC. Phéochromocytomes bénins et lésions osseuses métaphysaires. *Arch Fr Pediatr* 1982;**39**:259—61.
- [21] Valadea S, Chazerain P, Khanine V, Lazard T, Baudin E, Zizaa JM. Métastases osseuses tardives d'un phéochromocytome. *Rev Med Interne* 2010;**31**:772—5
- [22] Kanjaa N, Khatouf M, Elhijri A, Harrandou M, Azzouzi A, Benerradi H, et al. Phéochromocytomes. Formes graves et inhabituelles. *Ann Fr Anesth Reanim* 1999;**17**:458–64
- [23] Science direct : Phéochromocytome révélé par un accident vasculaire cérébral chez un enfant Pheochromocytoma revealed by stroke in a child A.F. Rakototiana1,* , A.C. Ramorasata2, H.N. Rakoto-Ratsimba3, F.A. Hunald1,T. Rajaobelison1, H.Y.H. Rantomalala3 Recu le :16 octobre 2007 Accepté le : 22 juillet 2008 Disponible en ligne 19 septembre 2008

- [24] **Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, Zinzindhoue F, Chatellier G, Plouin PF.** Year of diagnosis, features at presentation and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paragangliome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;**90**:2110-6
- [25] **Raynor RN, Del Guergio LRM.** The eleventh rib-transcostal incision : an extrapleural, transperitoneal approach to the upper abdomen. *Surgery* 99: 95-101
- [26] Edstrom Elder E, Hjelm Skog AL, Hoog A, Hamberger B. The management of benign and malignant pheochromocytoma and abdominal paraganglioma. *European Journal of Surgical Oncology* 2003 ; 29 : 278-283
- [27] Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P *et al.* Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Research* 2003 ; 63 : 5615-5621 29
- [29] Goldstein RE, O'Neill JA Jr, Holcomb GW *et al.* Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Annals of Surgery* 1999 ; 229 : 755-766
- [30] William MM. Editorial: In Search of Pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2003 ; 88 : 4080-82
- [31] Lenders JW, Pacak K, Walther MM *et al.* Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *Journal of the American Medical Association* 2002 ; 287 : 1427-1434

- [32] Morikawa T, Suzuki M, Unno M, Endo K, Katayose Y, Matsuno S. Malignant pheochromocytoma with hepatic metastasis diagnosed 10 years after a resection of the primary incidentaloma adrenal lesion: report of a case. *Surgery Today* 2001 ; 31 : 80-84
- [33] Plouin PF, Gimenez-Roqueplo AP, La Batide Alanore A, Salenave S, Duclos JM. Progrès récents dans le diagnostic, l'évaluation pronostique et le traitement des phéochromocytomes. *Rev Méd Interne* 2000 ; 21 : 1075-85
- [34] Tanaka S, Ito T, Tomoda J, Higashi T, Yamada G, Tsuji T. Malignant pheochromocytoma with hepatic metastasis diagnosed 20 years after resection of the primary adrenal lesion. *Internal Medicine* 1993 ; 32 : 789-794
- [35] Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, Eldson MJ, Eng C, Gardner E et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993;363:458-60.
- [36] MARINI F, FALCHETTI A, DEL MONTE F et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Orphanet J Rare Dis*, 2006, 1 : 45
- [37] EISENHOFER G, WALTHER MM, HUYNH TT et al. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 : 1999-2008

- [38] MACHENS A, BRAUCKHOFF M, HOLZHAUSEN HJ et al. Codon-specific development of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90 : 3999-4003
- [39] RAUE F, FRANK-RAUE K. Genotype-phenotype relationship in multiple endocrine neoplasia type 2. Implications for clinical management. *Hormones (Athens)*, 2009, 8 : 23-28
- [40] BRANDI ML, GAGEL RF, ANGELI A et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 : 5658-5671.
- [41] Consultation génétique des phéochromocytomes et paragangliomes Catherine Cardot-Bauters¹, Malika Ainaoui¹, Lucie Coppin², Pascal Pigny² 1.. *Presse Med.* 2014; 43: 460–467 _ 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. EMconsulte
- [42] *Ann. Endocrinol.*, 2005 ; 66, 3 : 178-185 © Masson, Paris, 2005

ONCOGÉNÉTIQUE ENDOCRINIENNE Genetic Testing for Pheochromocytoma-associated Syndromes

Chr. Pawlu(1), B. Bausch(1), N. Reisch (2), H.P.H. Neumann(1)(1) Department of Nephrology and Hypertension, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg, Germany,(2) Department of Endocrinology, Medizinische Klinik Innenstadt, Ludwig-Maximilians- Universität, München, Germany. Page 180

- [43] Bayley JP, Devillee P, Taschner PE. The mutation SDH database: an online resource for succinate dehydrogenase sequence variants involved in pheochromocytoma, paraganglioma and mitochondrial complex II deficiency. *BMC Med Genet.* 2005; 6:39. http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/
- [44] Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JR and al: Clinical Presentation and Penetrance of Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 91(3):827-836
- [45] Bayley JP, Kunst HP, Cascon A, Sampietro ML, Gaal J, Korpershoek E et al. SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and pheochromocytoma. *Lancet Oncol* 2010;11:366-72
- [46] Burnichon N, Brière JJ, Libé R, Vescovo L, Rivière J, Tissler F et al. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet* 2010;19:3011-20
- [47] Quin Y, Yao L, King EE, Buddavarapu K, Lenci RE, Chocron ES et al. Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet* 2010;42:229-33
- [48] Comino-Mendez I, Gracia-Aznarez FJ, Schiavi F, Landa I, Leandro-Garcia LJ, Leton R et al. Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause of hereditary pheochromocytoma. *Nat Genet* 2011;43:663-7.

- [49] Yeh IT, Lenci RE, Qin Y, Buddavarapu K, Ligon AH, Leteurtre E et al. A germline mutation of the KIF1b gene of on 1p36 in a family with neural and nonneural tumors. *Hum Genet* 2008;124:279-85
- [50] Ladroue C, Carcenac R, Leporrier M, Gad S, Le Hello C, Galateau-Salle F et al. PHD2 mutation and congenital erythrocytosis with paraganglioma. *N Engl J Med* 2008;359:2685-92
- [51] Burnichon N, Vescovo L, Amar L, Libé R, de Reynies A, Venisse A et al. Integrative genomic analysis reveals somatic mutations in pheochromocytoma and paraganglioma. *Hum Mol Genet* 2011;20:3974-85
- [52] Eisenhofer G, Timmers HJ, Lenders JW, Bornstein SR, Tiebel O, Mannelli M et al. Age at diagnosis of pheochromocytoma differs according to catecholamine phenotype and tumor location. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:375-84
- [53] Eisenhofer G, Lenders JW, Timmers H, Mannelli M, Grebe SK, Hofbauer LC et al. Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma. *Clin Chem* 2011;57: 411-20
- [54] van Nederveen FH, Gaal J, Favier J, Korpershoek E, Oldenburg RA, de Bruyn E et al. An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and pheochromocytoma with germline SDHB, SDHC or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:764-71.

- [55] Korpershoek E, Favier E, Gaal J, Burnichon J, Van Gessel B, Oudijk L. SDHA immunochimistry detects germline SDHA gene mutations in apparently sporadic paragangliomas and pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1472-6
- [56] Plouin PF, Chatellier G, Grouzmann E, Azizi M, Denolle T, Comoy E et al. Plasma neuropeptide Y and catecholamine concentrations and urinary metanephrine excretion in patients with adrenal or ectopic phaeochromocytoma. *Journal of Hypertension* 1991;9:S272-3.
- [57] Bravo EL. Plasma or urinary metanephrines for the diagnosis of pheochromocytoma? That is the question. *Ann Intern Med* 1996;125:331-2.
- [58] Lenders JW, Keiser HR, Goldstein DS, Willemsen JJ, Friberg P, Jacobs MC et al. Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 1995; 123:101-9.
- [59] Weise M, Merke DP, Pacak K, Walther MM, Eisenhofer G. Utility of plasma free metanephrines for detecting childhood pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1955-60.
- [60] Kudva YC, Sawka AM, Young WFJr. Clinical review 164: the laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4533-9.

- [61] Lagerstedt SA, O’Kane DJ, Singh RJ. Measurement of plasma free metanephrine and normetanephrine by liquid chromatography tandem mass spectrometry for diagnosis. *Of p h e o c h r o m o c y t o m a . C l i n C h e m* 2004;50:603-11
- [62] O’Connor DT, Deftos LJ. Secretion of chromogranin A by peptide-producing endocrine neoplasms. *N Engl J Med* 1986;314: 1145-51
- [63] Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocrine Review* 2003;24:539-53.
- [64] Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB et al. International symposium on pheochromocytoma. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium,. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3:92-102
- [65] d’Herbomez M, Forzy G, Bauters C, Tierny C, Pigny P, Carnaille B et al. An analysis of the biochemical diagnosis of 66 pheochromocytomas. *Eur J Endocrinol* 2007;56: 569-75
- [66] Mouqtassid Mohammed Hicham Les phéochromocytomes ectopiques A propos d’un cas de phéochromocytome vésical Thèse N° 026/11 Année 2011 Université Sidi Mohammed Ben Abdallah Faculté De Médecine Et De Pharmacie Fès
- [67] Gagner M, Breton G, Pharand D, Pomp A Is laparoscopic adrenalectomy indicated for Pheochromocytoma *Surg*, 1996; 120(6) : 1076-1080

- [68] Kwango Hyun Kim, et al Clinical Experiences of Pheochromocytoma in Korea Yonsei Med J 52(1):45-50,2011
- [69] Eisenhofer G, Goldstein DS, Sullivan P, Csako G, Brouwers FM, Lai EW et al. Biochemical and clinical manifestations of dopamineproducing paragangliomas: utility of plasma methoxytyramine. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:2068-75
- [70] Arnault-Ouary G., Chatal J.f., Charbonyl B. Phéochromocytomes. Rev. Prat. 1998; 48:744-748.
- [71] Chamontin B., Amar J., Senard J.M., Montastruc J.L., Salvador M. Association hypertension artérielle-hypotension orthostatique, une nouvelle entité? La Revue de Médecine Interne, 1992, 13 (7) : S384-S387
- [72] Algeciras-Schimmich A, Preissner CM, Young WFJr, Singh RJ, Grebe SK. Plasma chromogranin A or urine fractionated metanephrines follow-up testing improves the diagnostic accuracy of plasma fractionated metanephrines for pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:91-5
- [73] Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JW, Keiser HR et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma:how to distinguish true- from falsepositive test results. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2656-66

- [74] Sawka AM, Thabane L, Gafni A, Levine M, Young WF Jr. Measurement of fractionated plasma metanephrines for exclusion of pheochromocytoma: Can specificity be improved by adjustment for age? *BioMed Central Endocrine Disorders* 2005;5:1
- [75] Canale MP, Bravo EL. Diagnostic specificity of serum chromogranin-A for pheochromocytoma in patients with renal dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1139-44.
- [76] Amar L, Gimenez-Roqueplo A-P., Hernigou A., Plouin P-F. *Phéochromocytomes. Traité d'Endocrinologie. Éditions Flammarion* 2007:
p. 380-6.
- [77] Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CH, Lindemans J, De Herder WW et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alphasubunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2622-8
- [78] d'Herbomez M, Gouze V, Huglo D, Nocaudie M, Pattou F, Proye C et al. Chromogranin A assay and (131)I-MIBG scintigraphy for diagnosis and follow-up of pheochromocytoma. *J Nucl Med* 2001;42:993-7.
- [79] Grossrubatscher E, Dalino P, Vignati F, Gambacorta M, Pugliese R, Boniardi M et al. The role of chromogranin A in the management of patients with phaeochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:287-93

- [80] Beltran S., Borson Phéochromocytome. EMC, Endocrinologie-Nutrition 2007; 10-015-B-50.
- [81] Corcuff J.B., Mansaigeon M., Gatta B., Simonnet G. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *Immuno-analyse et Biologie spécialisée* 2002; 17 : 293-296
- [82] Chamontin B., Salvador M. Hypertention artérielle secondaire d'origine surrénalienne. EMC, Cardiologie-angéiologie 11-301-F-10 1999.10P
- [83] Yon L, Guillemot J, Montero-Hadjadje M, Grumolato L, Leprince J, Lefebvre H et al. Identification of the secretogranin II-derived peptide EM66 in pheochromocytomas as a potential marker for discriminating benign versus malignant tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2579-85
- [84] Guillemot J, Anouar Y, Montero-Hadjadje M, Grouzmann E, Grumolato L, Roshmaninho-Salgado J et al. Circulating EM66 is a highly sensitive marker for the diagnosis and follow-up of pheochromocytoma. *Int J Cancer* 2006; 15;118:2003-12
- [85] JP. Abecassis, D. Pariete, A. Bonnin. Imagerie des surrénales. EMC (Paris, France) endocrinologie nutrition, 10-014-D10, 1992,9p
- [86] Illias L, Shulkin B, Pacak K: New functional imaging modalities for chromaffine tumors , neuroblastomas and ganglioneuromas. *Trends in Endocrinology and Metabolisme* 2005 vol 16, n°2, 66-72

- [87] Bernardini S., Bittard H., Chabanne E., Debiere F., Allouc H., Bittard M.
A propos d'une observation de phéochromocytome vésical méconnu.
Journal d'urologie 1997, 103, n°1-2, pp 46-48
- [88] Jemni M., Jlidi R., El Kamel R., Mosbah A., Jerbi A., Bouzakoura Ch.
Le phéochromocytome extra-surrénalien. A propos de deux cas. Ann
Urol, 1990, 24, n°5, 391-395
- [89] Gartner P., Hiatt J. Atlas d'histologie en couleur Département
d'anatomie Université de maryland 92 p 158-160 Boeck University,
2ème édition 2010.
- [90] Tami-Hind ALWIDADI Le myélolipome surrénalien (à propos d'un
cas)
Thèse N°18/01 année 2001. Université Hassan II Faculté de médecine
et de pharmacie de Casablanca
- [91] ELMOKHTARI: thèse 12/11 FMDP DE FES à propos de 44 de
phéochromocytomes
- [92] Médecine Nucléaire 34 (2010) 132–142 EM Consulte Guidelines for
redaction of protocols for MIBG scintigraphy in the evaluation of
endocrine tumors such as pheochromocytoma and paraganglioma in
adult (except neuroblastoma and cardiac examinations)

- [93] Université henri poincare, nancy 1 2010 faculte de medecine de nancy
these N° 6 pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MEDECINE
Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de
Médecine Générale Par Nicolas ZABEL le 26 janvier 2010 Démarche
diagnostique dans les paragangliomes et les phéochromocytomes.
Revue de la littérature à propos d'une observation
- [94] Le Syndrome Paragangliome/Phéochromocytome Héritaire. Livret
d'informations Version 2006. Rédigé par le Dr Anne-Paule Gimenez-
Roqueplo pour le réseau multidisciplinaire de recherche clinique dédié
à la prise en charge du paragangliome héréditaire en collaboration avec
le Conseil Scientifique du Groupe des Tumeurs Endocrines (GTE).
Réseau d'oncogénétique (DHOS 2004) relatif aux Tumeurs Endocrines
- [95] PLOUIN PF, DUCLOS JM, SOPPELSA F et al. Factors associated
with perioperative morbidity and mortality in patients with
pheochromocytoma : analysis of 165 operations at a single center. *J
Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 : 1480-1486.
- [96] ** Pacak K.. *Preoperative management of the pheochromocytoma patient. J Clin
Endocrinol Metab* 2007 (92) [Medline]
- [97] Lenders JWM, et al. *Pheochromocytoma and paraganglioma : An endocrine society
clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab* 2014 (99) [Medline]
- [98] Thompson JE, Arrowood JG. Pheochromocytoma: surgical and
anesthetic management. *Anesthesiology* 1954;15:658—65.

- [99] Lentschener C, Gaujoux S, Tesniere A, Dousset B. Point of controversy: perioperative care of patients undergoing pheochromocytoma removal-time for a reappraisal? *Eur J Endocrinol* 2011;165:365—73.
- [100] Ulchaker JC, Goldfarb DA, Bravo EL, Novick AC. Successful outcomes in pheochromocytoma surgery in the modern era. *J Urol* 1999;161:764—7.
- [101] Gosse P, Tauzin-Fin P, Sesay M-B, Sautereau A, Ballanger P. Preparation for surgery of phaeochromocytoma by blockade of α -adrenergic receptors with urapidil: what dose? *J Hum Hypertens* 2009;23:1—5.
- [102] Lentschener C, Gaujoux S, Thillois JM, Duboc D, Bertherat J, Ozier Y, et al. Increased arterial pressure is not predictive of haemodynamic instability in patients undergoing adrenalectomy for phaeochromocytoma. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:522—7.
- [103] Lebuffe G, Dosseh ED, Tek G, Tytgat H, Moreno S, Tavernier B, et al. The effect of calcium channel blockers on outcome following the surgical treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Anaesthesia* 2005;60:439—44.
- [104] Bruynzeel H, Feelders RA, Groenland TH, van den Meiracker AH, van Eijck CH, Lange JF, et al. Risk factors for hemodynamic instability during surgery for pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:678—85.

- [105] Desmots JM, Marty J. Anaesthetic management of patients with phaeochromocytoma. *Br J Anaesth* 1984;56:781—9.
- [106] Boutros AR, Bravo EL, Zanettin G, Straffon RA. Perioperative management of 63 patients with pheochromocytoma. *Cleve Clin J Med* 1990;57:613—7.
- [107] Grise P. Et Kuhn J.M. Phéochromocytome. *Encycl. Méd. Chir, Néphrologie-Urologie* 2002 ; 18-185-A-10.
- [108] Sherpereel Ph. Anesthésie-réanimation dans la chirurgie des surrénales (36590 A70). In : *Encycl. Med Chir, Anesthésie-Réanimation*. Editions Techniques, Paris, France, 1990.
- [109] Jovenich J. Anesthesia in adrenal surgery. *Urol clin North Am*, 16: 583-587, 1989
- [110] Zerhouni H, Kaddouri N, Abdelhak N, Barahioui M, et al. Le phéochromocytome de l'enfant, à propos de deux cas. *Ann Urol*. 2002;36(2):87—94. [PubMed]
- [111] Kercher K, Noitsky YW, Park A et al. Laparoscopic curative resection of pheochromocytomas. *Ann Surg* 2005;241:919-28.
- [112] Walther MM, Herring J, Choyke PL, Lineham WM. Laparoscopic partial adrenalectomy in patients with hereditary forms of pheochromocytoma. *J Urol* 2000;164:14-7.

- [113] Nambirajan T, Leeb K, Neumann H et al. Laparoscopic adrenal surgery for recurrent tumours in patients with hereditary phaeochromocytomas. *Eur Urol* 2005;47:622-6.
- [114] Mirallié E, Cariou B, Kraeber-Bodere F. Phéochromocytomes bilatéraux. Génétique et traitement. *Annales de chirurgie* 2005;130:273-6.
- [115] Chapuis Y, Peix JL. Voies d'abord en chirurgie surrénalienne. In : *Chirurgie des glandes surrénales, rapport présenté au 96e Congrès français de chirurgie*. Paris: Arnette, 1994:137-48.
- [116] Donohue JP, Bihrlé R. Adrenal surgery. In: *Surgical management of urologic disease. An anatomical approach*. St Louis: Mosby-Yearbook, 1996:325-41.
- [117] Kercher K, Noitsky YW, Park A et al. Laparoscopic curative resection of pheochromocytomas. *Ann Surg* 2005;241:919-28
- [118] Thomson B, Moulton CA, Daviest M, Banting S. Laparoscopic adrenalectomy for phaeochromocytoma: with caution. *J Surg* 2004;74:420-33.
- [119] Salomon L, Soulie M, Saint F et al. Surenalectomie par laparoscopie rétropéritonéale : une technique sûre et reproductible. *Prog Urol* 2001; 11:438-43.
- [120] Sprung J, O'Hara JF, Gill IS et al. Anesthetic aspects of laparoscopic and open adrenalectomy for pheochromocytoma. *Urology* 2000; 55:339-43.

- [121] Joris JL, Hamoir EE, Hartstein GM, Meurisse MR, Hubert BM, Charlier CJ, et al. Hemodynamic changes and catecholamine release during laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Anesth Analg* 1999;88:16—21.
- [122] Rubinstein M, Gill IS, Aron M et al. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy. *J Urol* 2005;174:442-5.
- [123] Inabet WB, Pitre J, Bernard D, Chapuis Y. Comparison of the hemodynamic parameters of open and laparoscopic adrenalectomy for phaeochromocytoma. *World J Surg* 2000;24:574-8
- [124] Mardini MK. Echocardiographic findings in pheochromocytoma. *Chest* 1982;81:394-5.
- [125] A. Persu Phéochromocytomes et autres formes rares d'hypertension artérielle secondaire et génétique 2007 ; 126, 2 : S23-31
- [126] El Malki H O, Benkabbou A, Lahmidani S, Mohcine R, Ifrine L, Belkouchi A. La prise en charge chirurgicale du phéochromocytome bilatéral. *La Tunisie Médicale*-2009 ; 87(01) :17-21.
- [127] Bauters C., Leclerc L., Wemeau J.-L., Proye C., Pigny P., Porchet N. Néoplasies endocriniennes multiples. Quand et comment les rechercher ? Apports Récents de la génétique. *Revue de Méd. interne* 24, 2003 : 721–729.
- [128] Bonzani RA, Thompson NW. Pheochromocytoma. In: Cerny JC (ed). *Medical and surgical management of adrenal diseases*. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins, 1999:141-63

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأبأن أأحترم أساتذتي وأأعترف لهم بأجميل الذي يستحقونه .
- وأبأن أأمارس مهنتي بأبوانزع من ضميري وبأشرف في أأعالصحة مرأضي هأد في الأأول .
- وأبأن لأأفشي الأأسرار المعهأدة إلي .
- وأبأن أأحافظ بأكل ما لأدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأبأن أأعتبر سائر الأأطباء إأخوة لي .
- وأبأن أأقوم بأواجبي نحو مرأضي بأدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو أأجتماعي .
- وأبأن أأحافظ بأكل أأحزم على أأحترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأبأن لأأستعمل معلوما تي الطبية بأطريق يضر بأحقوق الإنسان مهما لأقبت من تهديد .
- بأكل هذا أتعهد عن كأامل أأختيار ومقسما بأشري في .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 161

سنة : 2016

ورم القواتم لدى الطفل (بخصوص أربع حالات)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة: مريم الشيخ سيديا

المزودة في: 15 يونيو 1990 بانواكشوط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: ورم الغدة الكظرية - ورم القواتم - ارتفاع ضغط الدم -
الميتانفرين - التشخيص الجيني المبكر.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: محمد نجيب بنحماموش

أستاذ في جراحة الأطفال

مشرف

السيد: منير كسرى

أستاذ في جراحة الأطفال

أعضاء

السيد: رشيد أولحيان

أستاذ في جراحة الأطفال

السيد: مبارك عبد الحق

أستاذ في جراحة الأطفال