



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 204

**ANESTHESIE DU PHEOCHROMOCYTOME COMPLIQUE
D'UN SYNDROME DE TAKOTSUBO
A PROPOS D'UN CAS CILIQUE AVEC REVUE DE LA LITTERATURE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Monsieur Mohamed Ilyass BAZZOUT
Né le 04 Mai 1990 à Taza

Pour l'obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Phéochromocytome, Syndrome de takotsubo, Anesthésie, Cardiomyopathie.

Membres du Jury :

Monsieur Abdelouahed BAITE
Professeur d'Anesthésie Réanimation
Monsieur Mustapha BENSGHIR
Professeur d'Anesthésie Réanimation
Monsieur Khalil ABOULALAA
Professeur d'Anesthésie Réanimation
Madame Ahlam MOSADIK
Professeur d'Anesthésie Réanimation
Monsieur Abdelhamid JAAFARI
Professeur d'Anesthésie Réanimation

Président
Rapporteur
Juge
Juge
Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى

وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي

بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ

سُورَةُ النَّمْلِ



UNIVERSITE MOHAMMED V
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 :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - <i>Doyen de la FMPR</i>
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <i>Doyen de FMPO</i>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <i>Méd. Chef Maternité des Orangers</i>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <i>Dir. du Centre National PV Rabat</i>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique.

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <i>Doyen de FMPT</i>
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques <i>Doyen de la FMPA</i>
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique

* Enseignants Militaires

Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Chirurgie Générale - Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Ar-razi Salé
Gynécologie Obstétrique

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis

* Enseignants Militaires

Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR 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. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
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. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
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. KABIRI EL Hassane*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Thoracique

* Enseignants Militaires

Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
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. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
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. SOUALHI Mouna

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Mar*
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie

* Enseignants Militaires

Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhousain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
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. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 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 Lamy
 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 *

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 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. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
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 JAUDI Rachid *
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane *
Pr. ERREGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire

* Enseignants Militaires

Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
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 *

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

* Enseignants Militaires

Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Généco-logie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

* Enseignants Militaires

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *	Gynécologie-obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

* 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. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

* Enseignants Militaires



A Mes très chers parents

LALLA AMINA ET SIDI ALLAL

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon éducation et mon bien-être.

Rien au monde ne pourrait compenser vos efforts et nulle plume ne pourrait exprimer mes remerciements.

Vos prières et votre présence à mes coté ont été pour moi d'un grand soutien tout au long de ma vie.

Veillez trouver dans ce travail, les fruits de vos peines, ainsi que le témoignage de mon grand amour, ma gratitude et mes remerciements.

J'implore DIEU Tout-Puissant de vous accorder miséricorde comme vous m'avez élevé tout petit, et de vous procurer longue vie, santé et bonheur.

A MON TRES CHER FILS
SIDI MOHAMED SARIYE

Louange à DIEU qui t'a donné à moi, et je l'implore de te rendre vertueux et imam des pieux, te guider dans le bon chemin, te protéger et te procurer longue vie, santé et bonheur.

Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne pourra exprimer l'immense amour que je te porte, tu es la joie de mes yeux, la lumière de ma vie, mon bonheur et ma source d'énergie.

Chaque jour, chaque instant qui passe sans que tu sois devant mes yeux à côté de moi, le monde paraît vide, Que DIEU nous rassemble dans son paradis le plus haut.

A MES CHERS FRERES ET CHERES SŒURS

Je ne pourrais d'aucune manière exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude pour tous les sacrifices consentis, vos attitudes qui témoignent d'un amour inconditionné, vos aides et votre générosité extrême ont été pour moi d'une grande valeur.

Je vous souhaite bonheur et prospérité, Qu'allah vous protège ainsi que toute personne que vous aimez

A MES GRANDS-PARENTS

mohamed saghir que la miséricorde soit sur lui

fatima jabbary, ssafia adlia, ali ichy que dieu vous préserve

A MON CHER MAITRE ET PROFESSEUR SAID EL KAMALI

Qu'allah vous préserve pour ce peuple exemple d'excellence et de fierté

A MES CHERS PROFESSEURS

*EL KARROUTI QUE LA MISERICORDE SOIT SUR LUI ET
BOUCHABCHOUB ABDELLATIF*

*je témoigne que vous avez accompli votre responsabilité et que vous étiez
généreux et sage dans le traitement de vos élèves. Merci pour votre confiance en
moi et pour vos efforts fourni.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma gratitude, mon respect et mes
remerciements.*

A MES CHERS AMIS ET COLLEGUES

*TAHA BAIZ, NAOUFAL BENLACHGHAR, REDA TOUAB, BILAL
TALAMOUSA, BENNACER MOHAMED, BAOUISS MOHAMED,
ABDASSAMAD LAGHRINI, SAID EL MOUJOUDI*

*Je vous remercie et je vous souhaite le meilleur dans votre vie professionnelle et
familiale.*



Remerciements

A notre cher maître et président du jury

Le professeur Abdelouahed BAITE

Professeur d'anesthésie-réanimation

Chef de pôle d'anesthésie réanimation

H.M.I.M.V-RABAT

Cher maître,

Je perçois avec grand estime votre présence en tant que président de thèse.

*Permettez- moi, cher maître, de vous exprimer tout le respect et l'estime que je
porte à votre personne.*

A notre cher maître et directeur de thèse
Le professeur MUSTAPHA BENSGHIR
Professeur d'anesthésie-réanimation
Chef de service d'anesthésiologie
H.M.I.M.V-RABAT

Cher maître, Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée,
J'espère que je ne vous ai pas déçu et que j'ai été à l'instar de vos attentes.
Permettez- moi, cher maître, de vous exprimer tout le respect et l'estime que je
porte à votre personne.

A notre cher maître et juge de thèse
Le professeur Khalil ABOULALAA
Professeur d'anesthésie-réanimation
Chef du service des blocs opératoires
H.M.I.M.V-RABAT

Cher maître, Je perçois avec grand estime votre présence en tant que membre du jury.

Permettez- moi, cher maître, de vous exprimer tout le respect et l'estime que je porte à votre personne.

A notre cher maître et juge de thèse

Le professeur Ahlam MOSADIK

Professeur d'anesthésie-réanimation

Hopital d'enfants-RABAT

Cher maître, Je perçois avec grand estime votre présence en tant que membre du jury. Permettez- moi, cher maître, de vous exprimer tout le respect et l'estime que je porte à votre personne.

A notre cher maître et juge de thèse
Le professeur Abdelhamid JAAFARI
Professeur d'anesthésie-réanimation
H.M.I.M.V-RABAT

Cher maître, Je perçois avec grand estime votre présence en tant que membre du jury. Permettez- moi, cher maître, de vous exprimer tout le respect et l'estime que je porte à votre personne.

ABREVIATIONS

ADAG	: Artère descendante antérieure gauche
AIT	: Accident ischémique transitoire
ARMPVG	: Anomalie régionale de mouvement de la paroi ventriculaire gauche
ATP	: Adénosine tri-phosphate
AVC	: Accident vasculaire cérébrale
B2AR	: Adrénorécepteur beta2
BPCO	: Bronchopneumopathie chronique obstructive
CFR	: Réserve du débit coronaire
ECG	: Electrocardiogramme
ECM	: Echocardiographie de contraste myocardique
ESC	: Société européenne de cardiologie
ETT	: Echocardiographie transthoracique
FEVG	: Fraction d'éjection ventriculaire gauche
HTA	: Hypertension artérielle
interTAK	: International de takotsubo
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IVUS	: Etude par échographie intravasculaire
NEM	: Néoplasie endocrinienne multiple
OAP	: Oedème aigue du poumon
OVEVG	: Obstruction des voies d'éjections ventriculaire gauche
PA	: Pression artérielle
PHEO	: Phéochromocytome
PNMT	: Phényléthanolamine N-méthyltransférase
SCA	: Syndrome coronarien aigue
STEMI	: Infarctus de myocarde avec élévation du segment ST
STT	: Syndrome de takotsubo
TDM	: Tomodensitométrie
TEMP	: Tomographie par émission monophotonique
TEP	: Tomographie par émission de positons
VG	: Ventricule gauche

LISTE DES FIGURES

Figure 1: ECG avant chirurgie	7
Figure 2: Données de l'échocoeur avant chirurgie.....	8
Figure 3: ECG après chirurgie	8
Figure 4: Données de l'échocoeur après chirurgie.....	9
Figure 5: Extrait de l'observation de Mlle Roll par Fränkel.....	12
Figure 6: Illustration schématique de la double origine des surrénales.....	15
Figure 7: Situation des glandes surrénales.....	16
Figure 8: Rapports de la surrénale droite.....	19
Figure 9: Rapports de la surrénale gauche.....	19
Figure 10: Vascularisation artérielle des glandes surrénales	20
Figure 11: Innervation des surrénales.....	22
Figure 12: Mécanisme des catécholamines	24
Figure 13: Image échographique montrant un phéochromocytome surrénalien droit	37
Figure 14: TDM abdominale avec injection de produit de contraste objectivant une masse tumorale de densité tissulaire au niveau de la surrénale gauche [Service d'endocrinologie CHU Ibn Sina Rabat].....	37
Figure 15: Image IRM d'un phéochromocytome surrénalien gauche en T2.....	38
Figure 16: Scintigraphie MIBG I123 révélant de multiples foyers de fixation en relation avec un phéochromocytome malin chez un homme de 60 ans, opéré 12 ans plus tôt d'un phéochromocytome surrénalien droit	40
Figure 17: Représentation schématique des différences régionales en réponse à des niveaux élevés de catécholamines, expliquant la cardiomyopathie de stress.	58
Figure 18: Illustration d'une perturbation-hyperactivation sympathique cardiaque au niveau de la synapse du neurone sympathique cardiaque.	60
Figure 19: Les résultats électrocardiographiques typiques de la phase aiguë de la cardiomyopathie de takotsubo montrant l'élévation du segment ST dans les dérives précordiales antérieures (V1-V4).....	66
Figure 20: Tracés ECG à 12 dérives représentatifs d'un patient atteint de STT à l'admission (Image de gauche) et pendant la convalescence (Image de droite) . L'ECG de	

convalescence montre le retour à la normale du segment ST avec des inversions typiques de l'onde T et allongement de l'intervalle QT dans les dérivations précordiales et les dérivations des membres.....	67
Figure 21: Tracé d'ECG représentant les changements de l'onde Q chez un patient atteint de STT.....	67
Figure 22: Tracés d'ECG d'une patiente de 84 ans atteinte de STT représentant l'onde J et le QRS fragmenté pendant la phase aiguë (à gauche) et la phase subaiguë (à droite) de la maladie. Les flèches rouges représentent l'onde J et les parenthèses violettes le QRS fragmenté.	68
Figure 23: Score diagnostique InterTAK.....	69
Figure 24: Ballonisation apicale typique durant la diastole (1) et la systole (2) sur ventriculographie gauche. Les pointillés dévoilent l'étendue de la dyskinésie pariétale (3)..	71
Figure 25: Angiographie ventriculaire gauche avec superposition de trames endosystoliques et diastoliques dans un cas typique de ballonisation apicale transitoire du ventricule gauche avec présence du signe du « téton apical ». Bien que l'apex du ventricule gauche soit très akinétique, la phase systolique montre la présence d'une contraction résiduelle très limitée dans la portion la plus apicale de l'apex ventriculaire gauche.	72
Figure 26: Aspect échographique en fin de diastole (A) et fin de systole (B) montrant la ballonisation apicale typique du syndrome de Takotsubo.....	73
Figure 27: Aspect de ballonisation apicale tel qu'illustré par l'imagerie par résonance magnétique cardiaque.	74
Figure 28: Aspect du STT à l'imagerie nucléaire.	76
Figure 29: Algorithme diagnostique du STT	79
Figure 30: Les quatre différents types de syndrome takotsubo pendant la diastole (colonne de gauche) et la systole (colonne du milieu). La colonne de droite représente la diastole en rouge et la systole en blanc. Les lignes pointillées bleues montrent la région de trouble de cinétique. De haut en bas : Forme Apicale, Forme Médioventriculaire, Forme Basale et Forme Focale.	81
Figure 31: Pronostic à long terme (5 ans) des patients atteints de STT par rapport aux patients avec et sans coronaropathie. En rouge : Patients atteints de TTS. En vert : Patients avec coronaropathie. En bleu : Patients sans coronaropathie	86

Figure 32: Pronostic à long terme (10 ans) des patients atteints de STT	86
Figure 33: Algorithme thérapeutique du STT	88
Figure 34: Pathogenèse du syndrome de takotsubo (STT) induit par le phéochromocytome.	92

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Effets physiologiques des catécholamines	25
Tableau 2 : Fréquence des signes et symptômes (%) observés chez les patients ayant un PHEO, d'après Lenders et al. Lancet 2005	28
Tableau 3 : Molécules pouvant induire des faux positifs dans le dosage des catécholamines (liste non exhaustive)	28



Sommaire

Introduction	1
Observation	4
Discussion	10
A. LE PHEOCHROMOCYTOME	11
I. Epidemiologie :	11
II. Historique.....	11
III. Rappel embryologique:.....	13
IV. Rappel anatomique:	16
V. Physiologie des medullosurrenales et des catecholamines	22
VI. Diagnostic:	27
VII. Complications	41
VIII. Traitement :	44
IX. Pronostic et suivi:	47
B. LE SYNDROME DE TAKO-TSUBO	48
I. Introduction-définition:.....	48
II. Epidemiologie:	49
III. Physiopathologie:	49
IV. Facteurs predisposants: [241].....	62
V. Facteurs declonchants:.....	63
VI. Diagnostic positif:	65
1. Présentation clinique	65
2. Electrocardiogramme :	66
3. Score diagnostique InterTAK:	69
4. Biologie:	70
5. Imagerie :	71
6. Critères Diagnostiques:	77
7. Algorithme Diagnostique:	78
VII. Formes du STT:.....	80
VIII. Evolution et pronostic:.....	82
1. Complications et pronostic aigu:.....	82
2. Pronostic à long terme :	85
3. Récidive:	87
IX. Traitement:	87

1. Choc cardiogénique:.....	89
2. Insuffisance cardiaque:.....	89
3. Complications thrombo-emboliques:	89
4. Complications rythmiques:	90
5. Traitements à long terme:	90
C. LE PHEOCHROMOCYTOME COMLIQUE DU SYNDROME DE TAKOTSUBO	91
I. Incidence:.....	91
II. Physiopathologie:	91
III. Caracteristiques cliniques, complications et resultats du stt induit par les pheos:..	93
IV. Diagnostic:	95
V. Discussion de la prise en charge anesthésique du cas :.....	96
Conclusion	97
Résumés	99
Bibliographie	103



Introduction

Louange à DIEU Seigneur de l'univers, Que la Prière et la Paix soient sur le Prophète le plus honorable, notre prophète MOHAMED et toute Sa famille et tous Ses compagnons.

Un phéochromocytome (PHEO) est une tumeur neuroendocrine de la médullosurrénale qui sécrète des catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine). Elle se développe au sein du tissu chromafine du système nerveux sympathique dont l'origine embryologique est la crête neurale [1].

Il tient son nom de ses caractéristiques colorimétriques (phaios=brun, chroma=couleur, cytos=cellule). Cette tumeur est rare, le plus souvent bénigne, unilatérale, mais dans 10% des cas une localisation bilatérale est observée [2] et 15 % des phéochromocytomes sont malins. [3]

Les phéochromocytomes sont fonctionnelles dans environ 85 % des cas, c'est-à-dire qu'ils produisent des catécholamines en excès (adrénaline, noradrénaline, dopamine) à l'origine d'un état d'hyper-adrénergie responsable des modifications hémodynamiques importantes avec des complications cardiovasculaires et métaboliques redoutables [4].

Cliniquement, le phéochromocytome associe habituellement une hypertension artérielle paroxystique ou permanente, ainsi qu'une triade symptomatique: « triade de Menard » qui est faite de: sueurs, palpitations et céphalées. Néanmoins, il y'a des cas où le phéochromocytome est asymptomatique, ainsi, le diagnostic peut tarder de plusieurs années [5], et, dans un nombre non négligeable de cas, il est porté en post mortem [6]. Parfois, il peut se présenter sous forme de manifestations atypiques et graves, celles-ci sont dominées par les manifestations cardiovasculaires (syndrome de takotsubo, trouble de rythme, insuffisance cardiaque aigue...), les troubles métaboliques (diabète sucré, hypoglycémie) et les troubles neurologiques tels un accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique.

Le syndrome de Tako Tsubo (STT) est caractérisé par un dysfonctionnement ventriculaire gauche transitoire affectant plus d'un territoire d'artère coronaire, souvent dans une distribution circonférentielle apicale, médioventriculaire ou basale [7].

il se manifeste comme un syndrome coronarien aigue avec des signes électrocardiographiques, une augmentation des enzymes cardiaques, mais avec une absence d'anomalies significatives à la coronarographie. bien que cette affection soit réversible, elle demeure grave par les complications qu'elle peut entraîner à la phase aigue.

Les mécanismes physiopathologiques précis du STT ne sont pas encore complètement élucidés. Plusieurs mécanismes ont été proposés. La physiopathologie du STT est complexe et peut être multifactorielle et reste controversée.

Le phéochromocytome compliqué du syndrome de takotsubo est une entité rare mais de plus en plus diagnostiquée.

Le traitement chirurgical du phéochromocytome et une prise en charge périopératoire optimale permettent la régression de la cardiopathie.

L'objectif de notre travail:

- à travers un cas clinique de phéochromocytome compliqué du STT du service d'anesthésiologie de l'HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMED V de RABAT, nous décrivons et discutons la prise en charge péri-opératoire de cette entité.
- à travers une revue de la littérature; nous mettons une mise au point sur le syndrome de takotsubo, ses mécanismes physiopathologique, ses moyens et critères diagnostiques, sa prise en charge thérapeutique; et sur le phéochromocytome, ses moyens diagnostiques et sa prise en charge thérapeutique.



Il s'agissait d'une patiente de 42 ans ayant comme antécédents une hypothyroïdie sous Lévothyrox depuis 3 mois, qui s'était présentée en consultation pré anesthésique pour une évaluation préopératoire pour une chirurgie d'une tumeur surrénalienne droite.

L'histoire de la maladie remontait à plusieurs mois suite à l'apparition des lombalgies droites dont l'intensité a augmenté avec le temps, la patiente a consulté à plusieurs reprises, mise sous traitement symptomatique mais sans amélioration. Devant la persistance de la symptomatologie un scanner abdomino-pelvien a été réalisé démontrant la présence d'une volumineuse masse à paroi multi-cloisonnée au dépend de la surrénale droite qui exerce un effet de masse sur le foie. L'interrogatoire révélait la notion de crises de palpitations qui duraient plusieurs minutes accompagnées de sueurs profuses et des céphalées.

Lors de l'évaluation pré-anesthésique, l'examen clinique trouvait une patiente de 76 kg et 166 cm de taille en assez bon état général. Elle éprouvait des douleurs thoraciques intermittentes sans irradiation qui évoluent par des accès paroxystiques.

Sur le plan cardiovasculaire, la patiente présentait une dyspnée stade III de la NYHA, une tension artérielle à 120/90 mmHg et une fréquence cardiaque à 120 batt/min. L'auscultation cardiaque objectivait un bruit galope gauche sans souffle surajouté. Les pouls étaient présents et symétriques. Par ailleurs sur le plan pleuro-pulmonaire, l'auscultation était sans particularités. Il n'y avait pas de critères d'intubation et/ou de ventilation au masque difficile.

Sur le plan biologique, le bilan notait une TSHus à 0,52 $\mu\text{u/mL}$ (normale), une T4 à 21 pmol/L (7,8<N<14,3) (légèrement augmentée), une natrémie 138 mmol/L, une kaliémie 4,00 mmol/L, une urée à 0,31g/L, une créatinine à 7,6 mg/L, une hémoglobine à 7,6 g/dL. Le dosage des dérivées méthoxylés urinaires montrait des taux très élevés de métanéphrines et normetanéphrines: 72,05 $\mu\text{mol/24h}$ et 49,13 $\mu\text{mol/24h}$ respectivement.

L'électrocardiogramme demandé, s'inscrit en rythme sinusale avec une fréquence cardiaque à 130 cycle par minute avec présence de troubles de repolarisation en apico-latéral (haut et bas) sans modification du segment ST (**Figure 1**). Devant cette symptomatologie un dosage de la troponine a été demandé revenue 8 fois la normale 155 ng/l (N<19 ng/l) puis la patiente a été adressé en cardiologie pour complément de prise en charge.

L'écho-cœur a montré la présence d'une akinésie de la pointe et des segments adjacents, des segments apicaux et moyens des parois antérieures, antérolatérales et antéro-septale et la totalité de la paroi inféroseptale compliqué d'un thrombus intraventriculaire gauche et une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) estimée à 29% (**Figure 2**). Un complément coronarographique a été réalisé revenue normal.

La patiente a été mise par la suite sous traitement médicale à base d'inhibiteur d'enzyme de conversion, bêtabloquant, diurétique de l'anse et une anticoagulation à bas d'héparine à bas poids moléculaire à visé curative.

La préparation de la malade consistait en une transfusion de la malade de 02 culots globulaires avec un arrêt de l'anticoagulation 12h avant le geste sans arrêt des autres traitements, une prémédication par l'hydroxyzine la veille et une prise du bêtabloquant le matin 2h avant de l'intervention.

Au bloc opératoire, la patiente a été installée sur la table opératoire en décubitus dorsal.

Après monitoring de la fréquence cardiaque, du segment ST, de la pression non invasive et de la saturation artérielle en oxygène, une voie veineuse périphérique (18G) était prise et une dose d'antibioprophylaxie à base de cefazoline 2g était administrée. Un remplissage par 250ml de sérum salé était démarré. Un cathéter péridural a été inséré à la hauteur de l'espace D12-L. Une ligne artérielle radiale était prise sous anesthésie locale et administration de midazolam 2mg et 50 µg de fentanyl. L'induction de l'anesthésie était faite par 300 µg de fentanyl, 200mg de propofol par titration et 50mg de rocuronium. L'intubation oro-trachéale était assurée par une sonde armée n° 7 fixée à la commissure labiale droite. L'entretien de l'anesthésie était assuré par un mélange oxygène (50%) et du sévoflurane (2%).

Le conditionnement de la patiente était complété par la prise d'une deuxième voie veineuse périphérique (16G), d'une voie veineuse centrale jugulaire interne droite triple lumière et d'un sondage vésicale.

Le geste chirurgical consistait en une surrénalectomie droite avec une néphrectomie droite vu que la tumeur était adhérente au pédicule rénal droit.

En période per opératoire, la patiente a présenté deux épisodes d'hypertension (220/160 mm Hg) nécessitant l'introduction de la nicardipine en pousse seringue électrique (3mg/h). Après la ligature de la veine surrénalienne, la patiente a présenté une hypotension artérielle

(80/45 mm Hg), d'où l'introduction des drogues vasoactives à base de noradrénaline et dobutamine. Par ailleurs aucune modification du segment ST n'a été notée en per opératoire.

Les pertes sanguines étaient estimées à 800 ml, suite à laquelle la patiente a reçu 4 culots globulaires en per opératoire. Une fois l'hémodynamique était stabilisée, la péridurale était démarrée à la concentration 0,125% (6ml/h). Par la suite la patiente a été transférée en réanimation pour complément de prise en charge.

En réanimation, la patiente était extubée 6 heures après sans incidents. La troponine post opératoire restait stationnaire. Elle était transférée au service d'urologie après 4 jours d'hospitalisation en réanimation.

L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire a mis en évidence un phéochromocytome. L'évaluation cardiovasculaire de la patiente 3 mois après a objectivé une amélioration des signes fonctionnels avec une disparition du thrombus, une disparition des troubles de la cinétique (**Figure 3**) et amélioration spectaculaire de la fonction cardiaque gauche avec une FEVG à 55% à 3 mois et à 68% à 6 mois (**Figure 4**).

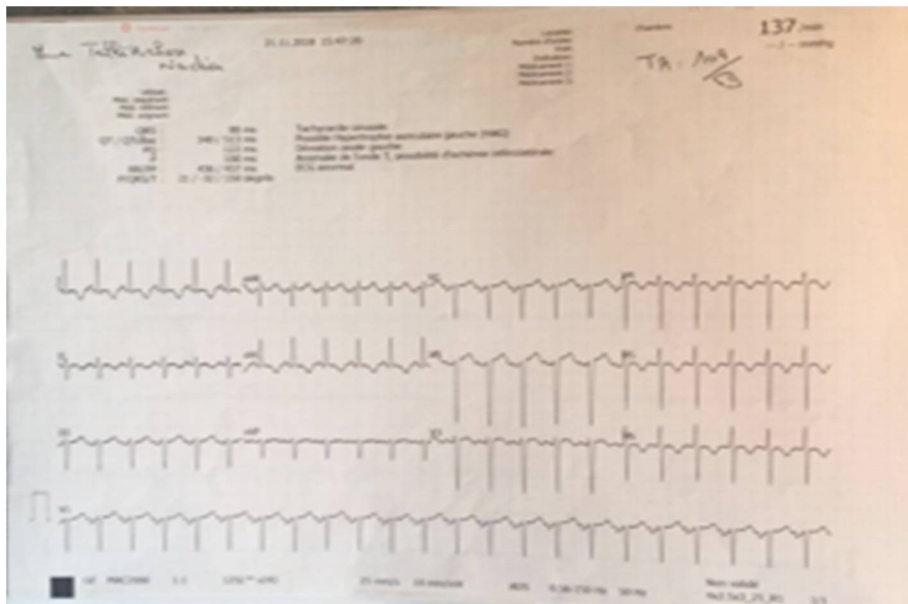


Figure 1: ECG avant chirurgie



Figure 2: Données de l'échocoeur avant chirurgie

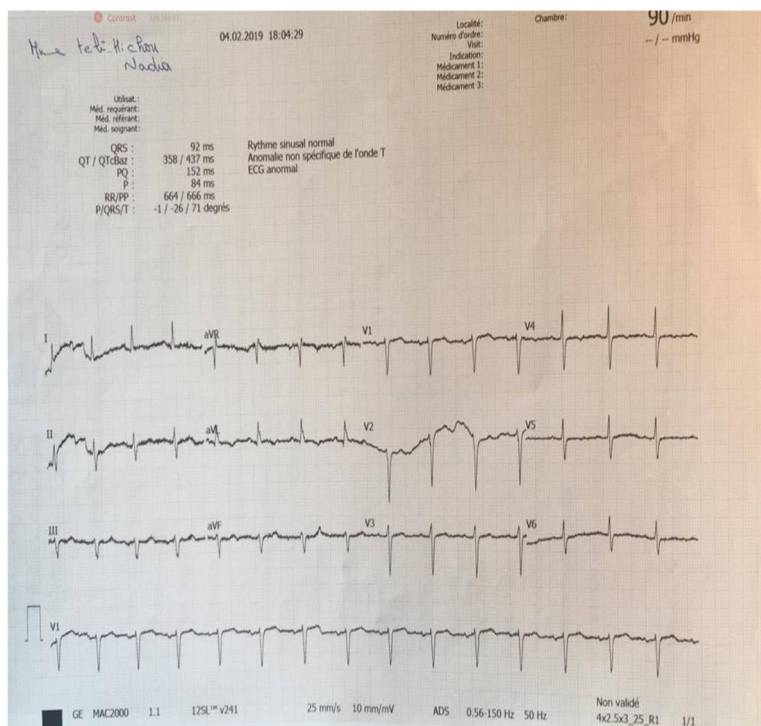


Figure 3: ECG après chirurgie



Figure 4: Données de l'échocoeur après chirurgie



Discussion

A. LE PHEOCHROMOCYTOME

I. Epidémiologie :

Il s'agit d'une maladie rare, la prévalence des phéochromocytomes (PHEO) au sein d'une population de patients hypertendus est évaluée entre 0,1 et 0,6 % [8]. La prévalence du phéochromocytome chez les patients ayant un « incidentalome » surrénal est estimée autour de 5 % [9]. L'incidence annuelle des PHEO, probablement sous-estimée, a été évaluée récemment autour de 0,6 pour 100 000 personnes [10]. Ces tumeurs peuvent survenir à tout âge, aussi bien chez la femme que chez l'homme. Les données récentes montrent que la prévalence des formes génétiques (NEM de types 2A et 2B, ou associés à la neurofibromatose de type 1 ou à la maladie de Von Hippel-Lindau) est de 40 % et celle des formes malignes ou récidivantes de 15 %. Parmi les tumeurs chromaffines, on considère habituellement qu'il y a 80 à 85 % de phéochromocytomes.

II. Historique

La description du premier cas de phéochromocytome a été attribuée de façon rétrospective à l'allemand Felix Fränkel en 1884. Elle concernait une jeune femme Mina Roll morte d'une tumeur bilatérale des surrénales décrite comme un angiosarcome pour l'une et comme un sarcome pour l'autre [11].

La jeune femme âgée de 18 ans, s'était plainte de malaises paroxystiques constitués de céphalées violentes associées à des vomissements, des palpitations, une fatigue extrême et des troubles de la vue. Fränkel considéra que les souffrances ressemblaient à une « irritation des vaisseaux et du parenchyme ». A sa demande, on procéda à une autopsie de la patiente; elle permit de découvrir deux tumeurs, l'une de la grosseur d'un poing, fichée dans la surrénale gauche, l'autre logée dans l'organe controlatéral, de la taille d'une noisette. [12]

Aucune anomalie anatomique de ce type n'était décrite avant, Cette nouveauté intrigua Fränkel mais le supposa mais sans preuve aucune. [12]

En 1912, Ludwig Pick a proposé le nom de Phéochromocytome, en découvrant la sombre (phéo en grec) couleur (chromo) de la surface de la tumeur en l'exposant aux sels de chrome [13].

En 1922, la première description explicite d'un état d'hyper-épinéphrinémie correspondant à une observation faite par Marcel Labbe chez une femme de 28 ans souffrant de constrictions épigastriques, sueurs, palpitations, vomissements et pics d'hypertension artérielle, pour expliquer ces signes, Labbe évoqua alors un paragangliome de la substance médullaire de la surrénale [14].

Sept ans plus tard en 1929, Mayo opéra une autre jeune femme ayant une symptomatologie proche et posa le diagnostic de blastome malin rétro péritonéal.

Enfin, Pincoffs devant une observation similaire confirma le lien entre une tumeur sécrétante de l'adrénaline et la symptomatologie clinique de cette affection rare. [15]

En 1950, le diagnostic fut facilité par le dosage des catécholamines urinaires, puis l'imagerie médicale. [16]

Ainsi, en 1951 une revue de littérature relevait 25% de décès péri-opératoire en relation avec des variations tensionnelles à type d'hypertension ou d'hypotension. [16]

Cinq ans plus tard pour que K.VALE *et al* publient la première série de 51 cas opérés sans décès grâce à l'utilisation de phénotolamine et de norépinephrine, dès lors il fut classique de proposer avant l'intervention un blocage progressif des récepteurs sur une à deux semaines pour diminuer l'état d'hyper-adrénergic et de restaurer la volémie [17].

En 1987, Ménard et Poulin ont décrit la triade classique du Phéochromocytome de Ménard [18].

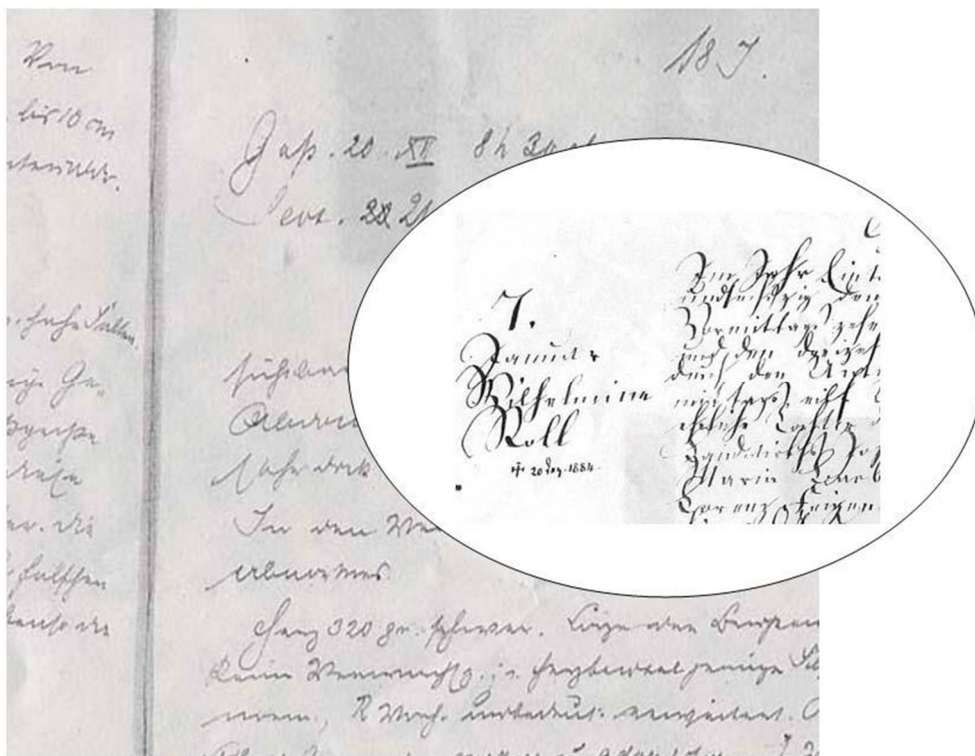


Figure 5: Extrait de l'observation de Mlle Roll par Fränkel

III. Rappel embryologique:

Les glandes surrénales résultent de l'association de deux tissus glandulaires endocrines d'origine embryologique différente. La zone corticale se développe à partir du mésoblaste et la médullosurrénale prend naissance à partir du neuro-ectoblaste. [19, 20]

1. Ebauche corticale initiale:

L'ébauche corticale initiale provient de l'épithélium mésoblastique juxtacoelomique, situé dans la région la plus interne du blastème mésonéphrotique, entre la racine du mésentère et l'ébauche gonadique (**Figure 2**).

Vers la 5^{ème} semaine du développement (embryon de 8mm), les cellules mésoblastiques commencent à proliférer sous la forme de travées cellulaires qui envahissent le mésenchyme sous-jacent selon Uotila [21].

Entre la 5^{ème} et la 6^{ème} semaine du développement, une deuxième vague de prolifération cellulaire, également issue de l'épithélium coelomique, constitue une nappe étendue tout autour de la zone précédente ou cortex foetal, cette zone périphérique étant dénommée «cortex permanent». Selon Crowder [22], qui propose aussi que les deux zones soient développées à partir de deux populations cellulaires distinctes de l'épithélium coelomique, il n'existe qu'une seule poussée de cet épithélium, et la prolifération cellulaire se différencie simultanément en deux zones : l'une interne constituant le cortex foetal et l'autre externe constituant le cortex permanent. Selon Jirasek [23], les deux zones sont développées à partir d'une seule population et la totalité du blastème surrénalien est initialement constitué de petites cellules épithéliales primitives ; les cellules centrales se différencient en cellules du cortex foetal tandis que les cellules périphériques conservent leur morphologie ou forment le cortex définitif.

2. Ebauche médullosurrénale :

L'ébauche médullosurrénale est postérieure à la naissance de l'ébauche corticale initiale mais elle est liée à la neurulation qui débute à la 3^{ème} semaine du développement humain, et qui aboutit par des processus de prolifération et de différenciation à la formation de la crête neurale à la fin de la troisième semaine. Cette crête neurale va se fragmenter pour donner les ébauches ganglionnaires rachidiennes et sympathiques.

Certaines cellules souches des ganglions sympathiques forment le système paraganglionnaire qui comprend les paraganglions et l'ébauche de la médullosurrénale .Dans la surrénale foetale, la médullosurrénale n'est présente que sous la forme de quelques îlots de cellules chromaffines dispersés dans le cortex [24].

3. Ebauche surrénale:

Vers la fin de la 6ème semaine, les ébauches corticales et médullosurrénales s'intriquent pour former l'ébauche surrénale.

Après les 10e à 12e semaines du développement, la morphologie du cortex reste relativement constante et, à la moitié de la gestation, il existe une nette prédominance du cortex foetal [24].

Une troisième zone appelée transitionnelle a été décrite entre le cortex foetal et le cortex définitif ; après la moitié de la gestation, cette zone synthétiserait le cortisol et serait donc similaire à la zone fasciculée de la surrénale adulte L'origine de la glomérulée, de la fasciculée et de la réticulée n'est pas clairement établie [25].

À partir de la 30ème semaine du développement, le cortex définitif et la zone transitionnelle commenceraient alors à prendre respectivement les aspects de zones glomérulée et fasciculée [26].

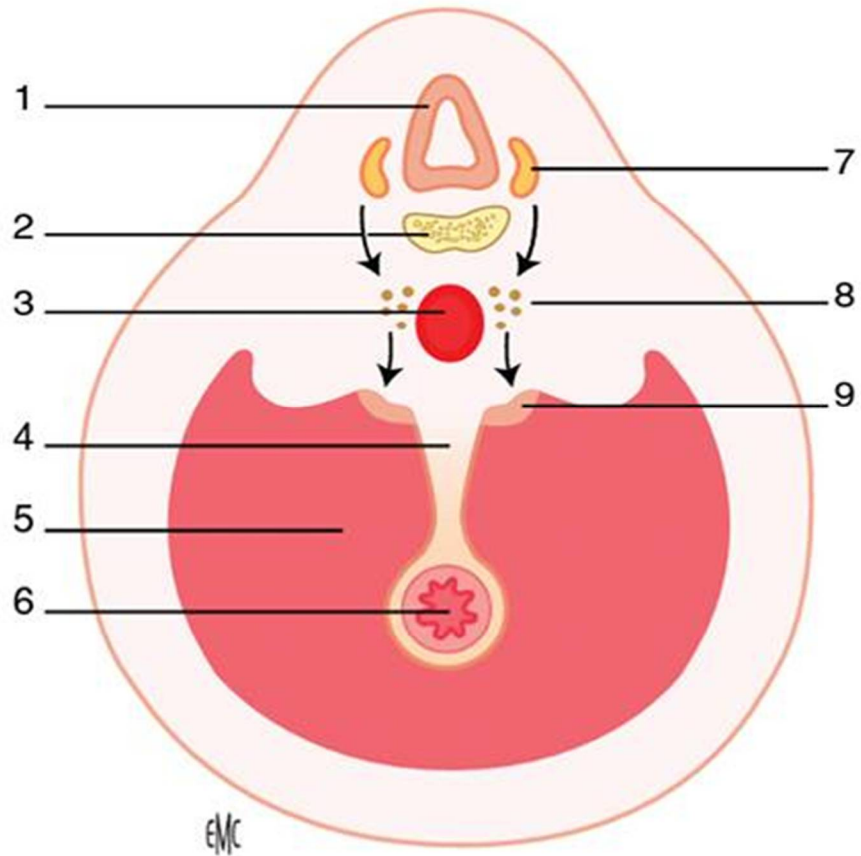


Figure 6: Illustration schématique de la double origine des surrénales.

1. tube nerveux ; 2 .corps vertébral ; 3. Aorte ; 4. Racine du mésentère ;
 5. cavité coelomique ; 6. Tube digestif ; 7. Crête neurale ; 8. Sympathoblastes ;
 9. ébauche corticosurrénale

IV. Rappel anatomique:

1. Situation et configuration: [27]

1.1. Situation

Les glandes surrénales sont des glandes endocrines rétropéritonéales, paires, non symétriques, elles sont situées à la partie supéro-médiale du rein correspondant de part et d'autre de T12,

- À droite, la surrénale est très profonde et médiale par rapport à l'extrémité supérieure du rein droit.
- À gauche, la surrénale est plus antérieure et descend plus bas que celle de droite, le long du bord médial du rein gauche.

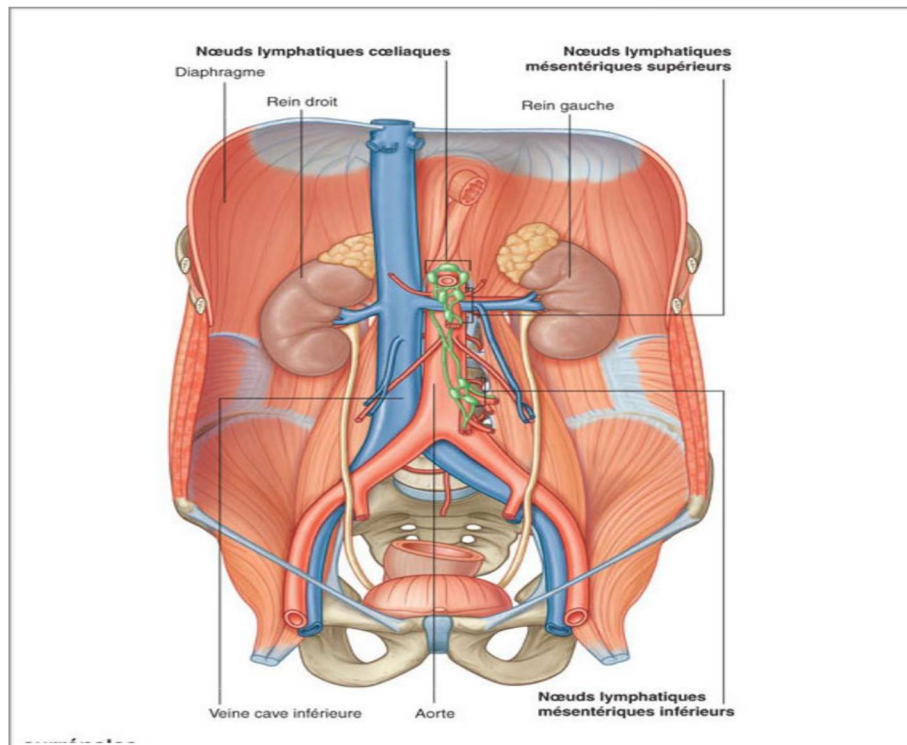


Figure 7: Situation des glandes surrénales

1.2. Configuration externe:

Les deux glandes surrénales, sans être symétriques, présentent des caractéristiques communes: une hauteur de 4-5 cm, une largeur de 2-4 cm et une épaisseur de moins de 1 cm pour un poids moyen de 5-6 g, Elles présentent :

- Une extrémité caudale, large
- Une extrémité craniale effilée
- Deux faces, dorso-médiale plane dans son ensemble avec un hile d'où sort la veine surrénalienne et ventro-latérale plane ou convexe
- Deux bords, latéral concave et médial convexe

La glande surrénale droite est aplatie sagittalement et de forme pyramidale.

La glande surrénale gauche a une forme de virgule renversé.

Les sommets des deux glandes ont une orientation crâniale et médiale.

La base de la glande droite s'applique sur le pôle supérieur du rein droit, alors que celle de la glande gauche s'applique plutôt sur le pédicule du rein gauche.

Leur couleur jaune chamois tranche au sein de l'abondant tissu adipeux qui les entoure.

1.3. Configuration interne:

Chaque surrénale est enveloppée d'une fine capsule fibreuse qui constitue la loge surrénalienne. À la coupe, le parenchyme se compose de deux parties, l'une périphérique, la corticosurrénale, et l'autre centrale, la médullosurrénale. La corticosurrénale est de couleur jaunâtre et de consistance ferme. La médullosurrénale est rouge sombre, molle et friable. [28]

2. Rapports : (Figure 4, 5) [29]

Ils sont différents à droite et à gauche

La glande surrénale gauche:

- La face antérieure : Elle présente le hile, dans sa partie inférieure, et deux surfaces, supérieure et inférieure.
 - La surface supérieure, recouverte du péritoine de la bourse omentale, répond au fundus gastrique et parfois à l'extrémité postérieure de la rate.

- La surface inférieure, non péritonisé, répond à la queue du pancréas et aux vaisseaux spléniques.
- En haut, on retrouve le sommet de la rate et le diaphragme.
- En bas, elle surplombe le pédicule rénal gauche au quasi contact de l'artère.
- En dedans, elle est séparée de la face externe de l'aorte abdominale par un pilier du diaphragme.
- En dehors, elle s'appuie par l'intermédiaire de tissus graisseux sur le bord interne (partie supérieure) du rein et sur son sommet.

la glande surrénale droite:

➤ **La face antérieure :**

Elle présente le hile en son centre et trois surfaces, médiale, latérale et inférieure.

- La surface médiale est au contact de la veine cave inférieure.
- La surface latérale adhère au ligament triangulaire droit du foie.
- La surface inférieure, la seule recouverte de péritoine, répond au foie et au duodénum.
- La face postérieure repose sur la partie charnue du pilier du diaphragme par l'intermédiaire d'une couche graisseuse rétro-rénale.
- **En bas**, elle surplombe le pédicule rénal très proche de l'artère.
- **En haut**, elle s'accole au diaphragme et à la veine diaphragmatique inférieure.
- **En dedans**, elle est en contact étroit avec la face externe et postérieure de la veine cave inférieure dont elle est reliée par la veine surrénale principale (très courte).
- **En dehors**, elle repose contre le sommet du rein droit (position plus haute qu'à gauche)

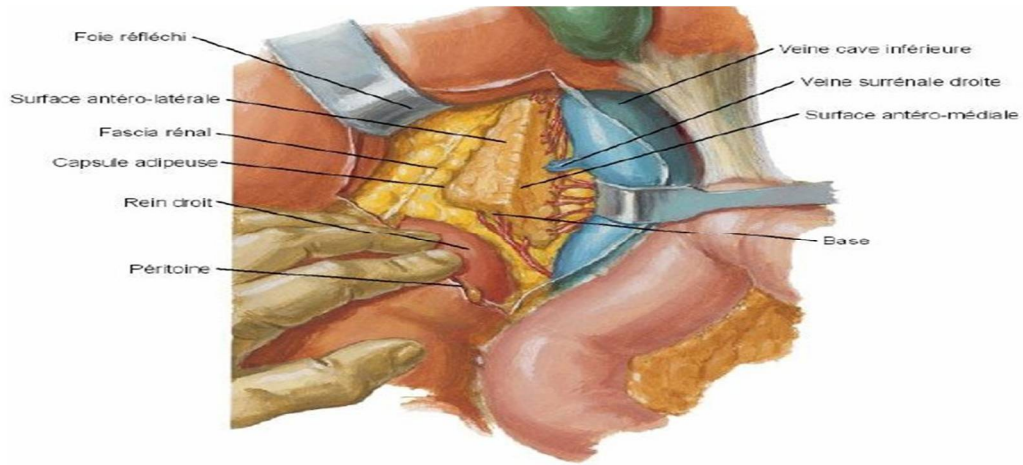


Figure 8: Rapports de la surrénale droite

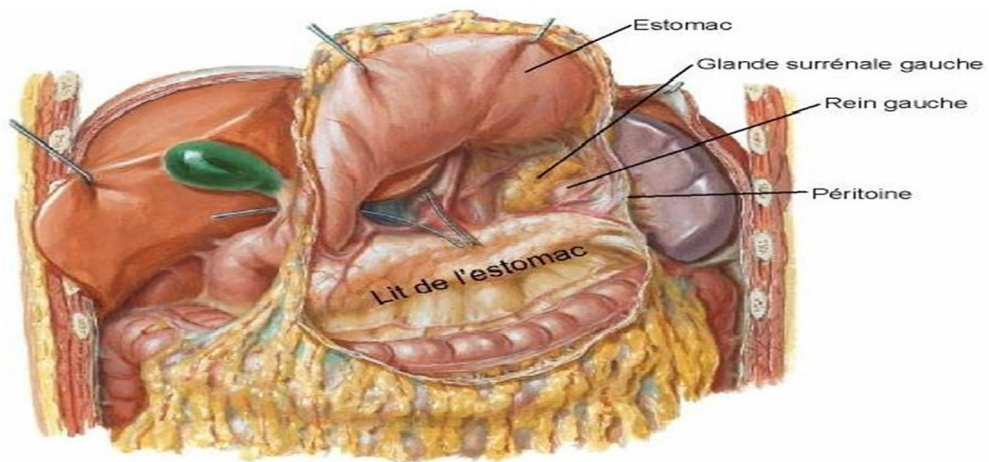


Figure 9: Rapports de la surrénale gauche

3. Vascularisation- innervation : [29]

Les glandes surrénales, comme toutes les glandes endocrines, bénéficient d'une grande richesse d'apport vasculaire.

3.1. Vascularisation artérielle:

Elle est assurée par trois pédicules :

- **Le pédicule supérieur** : (Artères surrénaliennes supérieures), constant, est généralement formé de un à trois rameaux nés de l'artère phrénique inférieure, et descend vers l'extrémité supérieure de la glande.
- **Le pédicule moyen** : (Artères surrénaliennes moyennes) inconstant, naît de la face latérale de l'aorte et rejoint le bord médial de la surrénale.
- **Le pédicule inférieur** : (Artères surrénaliennes inférieures) naît de l'artère rénale ou de ses branches et se dirige de façon verticale et ascendante vers l'extrémité inférieure de la glande.

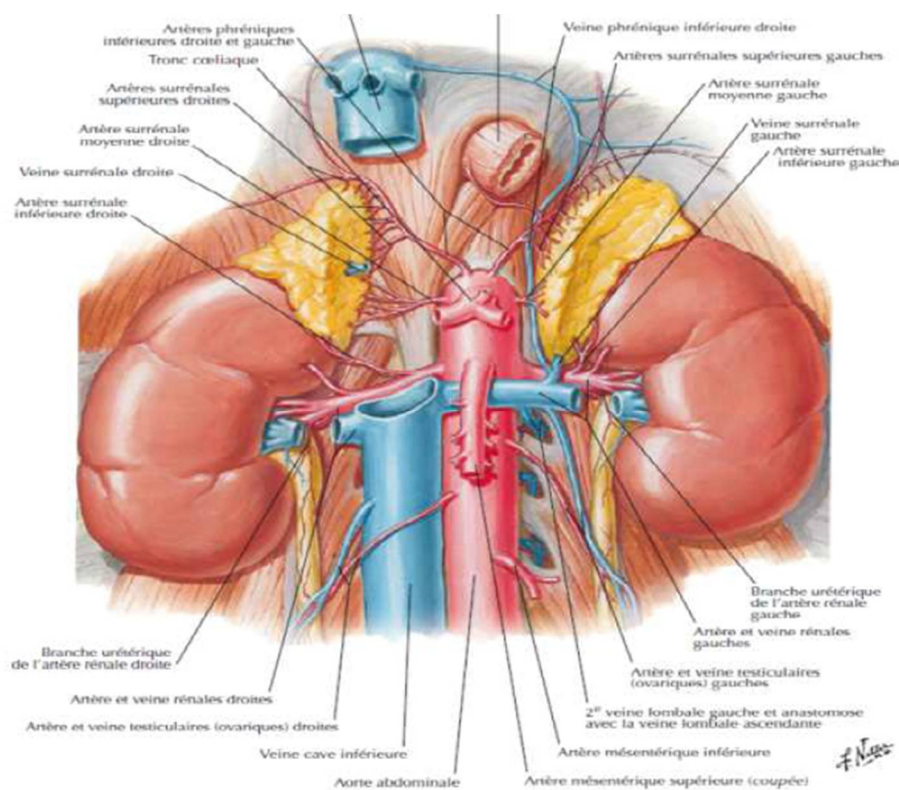


Figure 10: Vascularisation artérielle des glandes surrénales

3.2. Vascularisation veineuse : [30]

La circulation veineuse ne présente pas d'analogie avec le système artériel.

Le drainage veineux de chaque glande est assuré par la veine centrale (la veine surrénale principale). Issue du hile surrénalien, elle se dirige à droite dans la veine cave inférieure et à gauche dans la veine rénale.

Les veines accessoires ont un rôle mineur: le groupe supérieur rejoint les veines phréniques inférieures, le groupe inférieur gagne la veine cave inférieure à droite et la veine rénale à gauche.

3.3. Drainage lymphatique: [30]

Trois réseaux d'origine corticale, médullaire et capsulaire, se résolvent en deux groupes de collecteurs principaux. Le groupe antérieur, sous-pédiculaire, est satellite de la veine surrénale et se dirige vers les noeuds lymphatiques lombaires latéroaortiques. Le groupe postérieur, sus-pédiculaire, est satellite des trajets artériels et se dirige vers les noeuds lymphatiques lombaires préaortiques et latéroaortiques. Certains vaisseaux lymphatiques peuvent traverser le diaphragme.

3.4. Innervation: [30]

Chaque surrénale est dotée d'une double innervation très riche, sympathique et parasymphatique, fournie par trois pédicules :

- Le plexus surrénophrénique (suprarénal supérieur), suit le trajet de l'artère surrénale supérieure et relie le pôle supérieur de la surrénale à la face abdominale du diaphragme, ou plus exactement au rameau abdominal du nerf phrénique.
- Le plexus surrénocoeliaque (suprarénal moyen), le plus important, possède deux branches, postérieure et médiale, relie toute la face dorsomédiale glandulaire aux ganglions coeliaques et à la terminaison des nerfs grands splanchniques.
- Le troisième, plexus surrénorénal (suprarénal inférieur), attache la base de la pyramide glandulaire au plexus rénal en entourant l'artère surrénalienne inférieure.

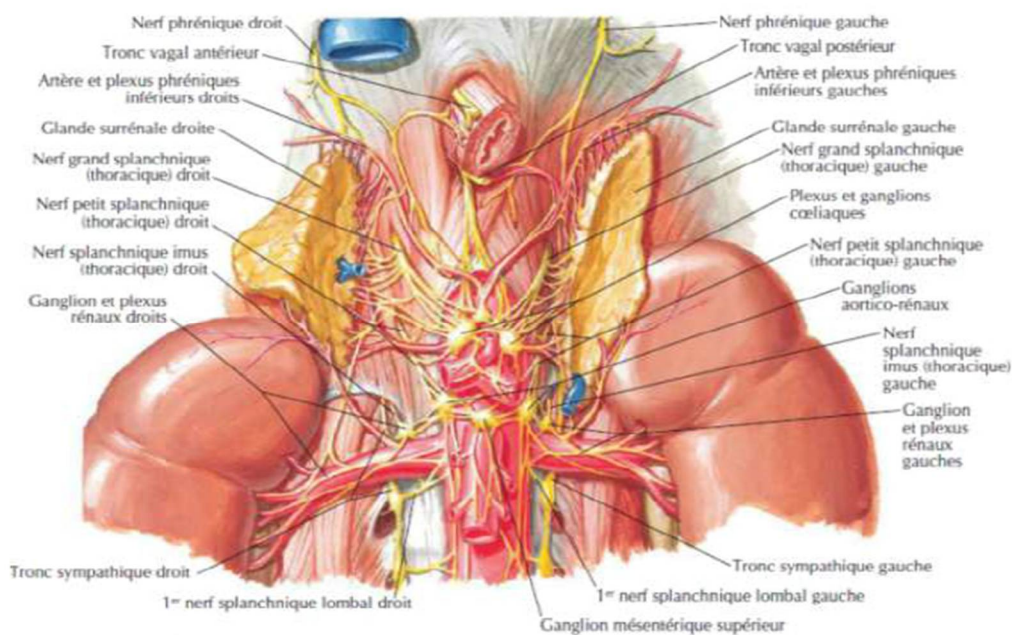


Figure 11: Innervation des surrénales

V. Physiologie des medullosurrenales et des catecholamines

1. Les hormones de la médullosurrénale

La médullosurrénale est une glande endocrine qui a la même origine embryologique que les ganglions du système nerveux sympathique, elle est constituée de cellules chromaffines qui ont la capacité de synthétiser, stocker et libérer les catécholamines, chez l'humain il en existe trois principales :

- La dopamine: neurotransmetteur situé dans la partie du cerveau qui coordonne l'activité motrice.
- La noradrénaline ou norépinephrine: hormone sécrété par la médullosurrénale, neurotransmetteur des terminaisons sympathiques périphériques.
- L'adrénaline ou épinephrine: neurotransmetteur du système nerveux central, sécrétée par la médullosurrénale exclusivement grâce à la présence des hautes concentrations tissulaires de cortisol nécessaires à l'activation du PNMT (phényléthanolamine N-méthyltransférase).

Les catécholamines (adrénaline, noradrénaline et dopamine) sont des hormones synthétisées par le système nerveux autonome sympathique.

La noradrénaline est un neurotransmetteur du système nerveux sympathique et l'adrénaline est synthétisée par la zone médullaire de la glande surrénale, qui appartient au système sympathique, la dopamine est un neurotransmetteur du système nerveux central qui est également libéré par les neurones sympathiques périphériques [31].

2. Biosynthèse des catécholamines :

La biosynthèse des catécholamines se fait en quatre étapes à partir d'un précurseur qui est la tyrosine qui peut être d'origine exogène (alimentaire) ou endogène (synthétisée par le foie à partir de la phénylalanine) et qui subit successivement l'action de quatre enzymes :

- Hydroxylation de la tyrosine en dopa par la tyrosine hydroxylase.
- Décarboxylation de la dopa en dopamine par la dopa décarboxylase.
- La bêta hydroxylation de la dopamine : la dopamine est stockée dans les vésicules chromaffines, dans lesquelles, elle est convertie en Noradrénaline par la dopamine -b- hydroxylase.
- La méthylation de la noradrénaline en adrénaline : cette méthylation se fait sous l'influence de la phényl-éthanolamine-N-méthyl transférase qui est une enzyme spécifique de la médullosurrénale

La glande surrénale produit environ 80% d'adrénaline et 20% de noradrénaline. [32]

3. Libération des catécholamines:

Dans la glande surrénale, Les catécholamines sont libérées en réponse à la stimulation nicotinique (acétylcholine) du nerf splanchnique qui innerve la médullosurrénale(43), en cas de baisse de la pression artérielle, d'hypoxie, d'hypercapnie, de froid, d'hypoglycémie, de douleur et de stress.

La sécrétion des catécholamines est complexe, se fait en plusieurs étapes :

- Stockage: Les catécholamines sont en partie stockés dans les granules de sécrétion ou vésicules sécrétoires des cellules chromaffines, dans lesquelles, elles forment un complexe avec ATP et des protéines solubles telles que la chromogranine A.
- Sécrétion: Par un processus d'exocytose qui débute par l'accolement des vésicules sécrétoires à la membrane cellulaire

Recapture: Une partie des catécholamines libérée est recaptée Par les cellules chromaffines et sont donc remises en réserve dans les vésicules sécrétoires, alors que le reste des hormones diffuse dans la circulation et se lie à leurs récepteurs.

4. Catabolisme et élimination :

Les catécholamines ont une durée de vie courte et sont méthoxylées dans le foie et le rein par une catéchol-o-méthyltransférase en métanéphrine et norméтанéphrine, excrétées dans les urines ou désaminées en acide vanillymandélique. (**Figure 13**) [33]

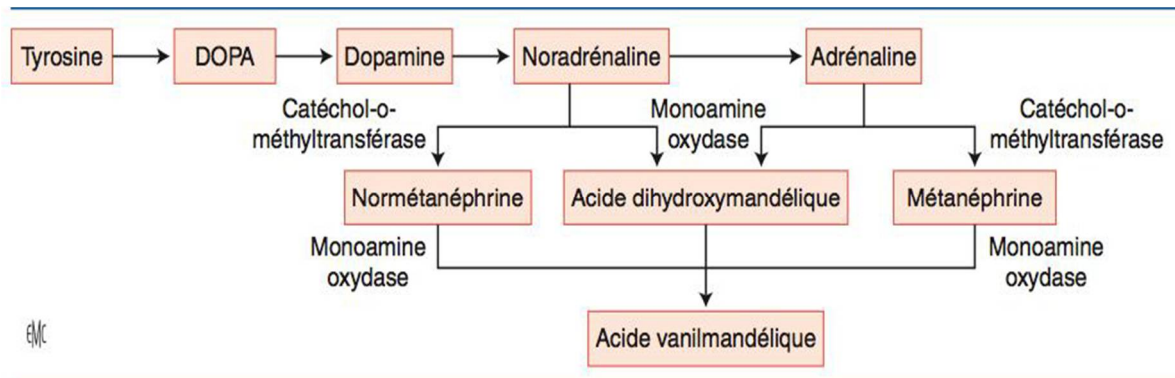


Figure 12: Mécanisme des catécholamines [32]

5. Action physiologique des catécholamines : (tableau 1)

Les catécholamines agissent sur les organes cibles par le biais de trois types de récepteurs: Les récepteurs adrénergiques α et β de l'adrénaline et de la noradrénaline et les récepteurs dopaminergiques qui sont présents au niveau de nombreux organes et la réponse à la liaison récepteur– ligand diffère selon l'organe.

- Les récepteurs α entraînent :
 - Une vasoconstriction.
 - Une hyperexcitabilité cardiaque avec augmentation des résistances périphériques et la pression diastolique.
 - Contraction des muscles lisses.
 - Inhibition de la sécrétion d'insuline et diminution de la sensibilité à l'insuline.

➤ Les récepteurs β :

- Les récepteurs β_1 ont une sensibilité identique à l'adrénaline que la noradrénaline, entraînent une augmentation de la contractilité cardiaque et la lipolyse.
- Les récepteurs β_2 , sont plus sensibles à l'adrénaline, entraînent une bronchodilatation et une vasodilatation, sur le plan métabolique, ils augmentent la néoglucogénèse et la lipolyse.

➤ Les récepteurs dopaminergiques :

Ils sont distincts des récepteurs α et β adrénergiques, il en existe deux sortes, le type 1 médie la vasodilatation artérielle, rénale, mésentérique, coronaire et cérébrale. Les récepteurs de type 2 inhibent la transmission au niveau des ganglions sympathiques et la sécrétion de la noradrénaline.

Tableau 1 : Effets physiologiques des catécholamines [34]

Cible	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$	Résultante
coeur			Chronotrope + Iontrope -		tachycardie
vaisseaux	vasoconstriction	vasoconstriction		vasodilatation	HTA
foie	glycogénolyse néoglucogénèse			glycogénolyse néoglucogénèse	hypérglycémie
Muscle squelettique				glycogénolyse	hypérglycémie
adipocytes		Inhibe lipolyse	lipolyse		↗ acides gras libres
pancréas		Inhibe la libération d'insuline	↗ libération glucagon	↗ libération insuline ↗ libération glucagon	
Muscle bronchique	contraction			relaxation	bronchodilatation
iris	contraction			relaxation	mydriase
utérus	contraction			relaxation	
Sphincter vésical	contraction				

6. Conséquences physiopathologiques des catécholamines :

6.1. Variations tensionnelles:

Des variations tensionnelles se présentent sous l'aspect de poussées d'hypertension majeure avec une augmentation des résistances périphériques. Ces variations sont sous la dépendance de l'hypersécrétion hormonale, essentiellement l'adrénaline et la noradrénaline.

Des épisodes d'hypotension artérielle peuvent se voir, et sont en rapport avec l'hypovolémie chronique associée, dans de rares cas ils sont dus à la diminution des résistances périphériques.

Le phéochromocytome qui sécrète exclusivement la dopamine n'est pas responsable de pics hypertensifs, ceci peut s'expliquer par :

- Une faible sécrétion des catécholamines.
- Une immaturité du tissu constituant la tumeur.
- Un déficit de l'activité enzymatique permettant la transformation de la dopamine en adrénaline et noradrénaline.

6.2. Manifestations cardiaques: [35]

La sécrétion des catécholamines peut induire une cardiopathie de traduction variable selon la stimulation des récepteurs alpha ou bêta adrénergiques :

- Les troubles du rythme cardiaque : Le diagnostic de phéochromocytome doit être envisagé parmi les diagnostics étiologiques des troubles du rythme.
- L'insuffisance cardiaque, favorisée par:
 - L'HTA due à l'hypersécrétion des catécholamines.
 - Le déséquilibre entre l'apport et la consommation d'oxygène par le myocarde responsable de la cardiomyopathie ischémique.
- Les troubles de la repolarisation: Ils sont secondaires à une augmentation de la perméabilité de la membrane cellulaire au calcium pendant l'excitation.
- Le choc adrénergique : Il est dû à une chute brutale du taux des catécholamines, responsable d'une hypovolémie par vasodilatation.
- L'insuffisance coronarienne.

6.3. Manifestations métaboliques:

Les principaux effets métaboliques sont l'hyperglycémie et l'hypercalcémie.

➤ **Hyperglycémie :**

Elle est due à des phénomènes hépatiques et pancréatiques en rapport avec:

- Une augmentation de la glycolyse hépatique et une augmentation de la néoglucogenèse.
- Une inhibition de la sécrétion d'insuline suivie d'une augmentation de la sécrétion du glucagon.
- Une diminution de l'utilisation périphérique du glucose au niveau musculaire.

➤ **Hypercalcémie :**

Elle est secondaire à un transfert transmembranaire sous l'influence directe des catécholamines, mais aussi à la sécrétion par la tumeur d'une substance parathyroïde; hormone-like ou d'une stimulation parathyroïdienne par les catécholamines.

VI. Diagnostic:

1. Clinique

La symptomatologie des phéochromocytomes est liée à l'hypersécrétion de catécholamines. Elle est variable, fluctuante, aspécifique et même parfois totalement inexistante [36]. Ainsi, le retard diagnostique est fréquent et le délai moyen entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic est estimé à plus de 3 ans [37].

Le Tableau 2 résume les signes et symptômes les plus fréquents. La libération de catécholamines peut être spontanée ou provoquée (induite par un traumatisme, un stress chirurgical ou anesthésique [38], etc.). Certains médicaments peuvent également induire une libération de catécholamines et sont donc contre-indiqués (Tableau 3).

Tableau 2 : Fréquence des signes et symptômes (%) observés chez les patients ayant un PHEO, d'après Lenders et al. Lancet 2005 [36]

Signes et symptômes	Fréquence
Hypertension artérielle	80-90 %
Permanente	50-60 %
Paroxystique	30%
Hypotension orthostatique	10-50 %
Céphalées	60-90 %
Sueurs	55-75 %
Palpitations	50-70 %
Pâleur	40-45 %
Hyperglycémie	40%
Asthénie	25-40 %
Amaigrissement	20-40 %
Nausées	20-40 %

Tableau 3 : Molécules pouvant induire des faux positifs dans le dosage des catécholamines (liste non exhaustive)

Classe médicamenteus	mécanisme
<ul style="list-style-type: none"> - Béta-bloquants - Inhibiteurs des monoamines oxydases - Antidépresseurs tricycliques - Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ± de la noradrénaline - Antagonistes des récepteurs de la dopamine (action périphérique) - Antagonistes des récepteurs de la dopamine (action centrale) - - Sympathomimétiques - Curares, Opiacés - levodopa 	<ul style="list-style-type: none"> - Blocage des récepteurs vasculaires béta laissant les récepteurs alpha libres, favorisant la vasoconstriction artérielle - Inhibition de la recapture et/ou de la dégradation des catécholamines - Stimulation directe de la libération des catécholamines - -Stimulation de la libération des catécholamines via la libération d'histamine

1.1. Hypertension artérielle (HTA)

L'HTA est le signe clinique le plus fréquent, elle peut être permanente (50–60 % des cas) ou paroxystique (35 % des cas), associée à une tachycardie le plus souvent sinusale. Elle est secondaire à l'augmentation des résistances vasculaires, par action des catécholamines sur les récepteurs alpha-adrénergiques vasculaires. Une poussée hypertensive lors d'une intervention chirurgicale ou après la prise de certains médicaments doit faire évoquer le diagnostic.

Une hypotension, permanente ou orthostatique, peut également être constatée, en lien avec une dysrégulation vasculaire sympathique et une déplétion sodée qui peut être associée. La présence d'une hypotension sans autre signe clinique doit orienter vers une sécrétion prédominante de dopamine, mais cette forme de PHEO reste très rare.

Enfin, la pression artérielle peut être normale, avec des poussées hypertensives paroxystiques, mais aussi de manière constante notamment chez les patients ayant des PHEO non fonctionnels.

1.2. Malaise et triade de ménard

Une décharge brutale de catécholamines peut être à l'origine de malaises. Ils sont caractérisés par la présence de symptômes paroxystiques pouvant ou non se manifester de manière concomitante : céphalées (60–90 % des cas), sueurs (55–75 %), palpitations (50–70 %). L'identification de cette triade est très utile car sa spécificité est de 94 % et sa sensibilité de 91 % pour le diagnostic de phéochromocytome [39].

1.3. Complications cardiologiques aiguës

Dix à 15 % des PHEO fonctionnels sont diagnostiqués dans les suites d'une complication cardiologique aiguë, la plus fréquente étant la cardiomyopathie adrénérergique de Takotsubo. Il s'agit d'une cardiopathie dilatée hypokinétique dont la présentation clinique ressemble à celle d'un syndrome coronarien aigu. La recherche d'un PHEO est donc recommandée chez tout patient se présentant avec une cardiopathie de Takotsubo.

Les autres complications cardiologiques aiguës des PHEO, moins fréquentes, sont la cardiomyopathie hypertrophique obstructive, la cardiopathie ischémique, les troubles du rythme ventriculaires ou supraventriculaires, la dissection aortique, l'arrêt cardiaque, l'accident vasculaire cérébral et la mort subite.

1.4. Autres symptômes

L'altération de l'état général avec amaigrissement, en présence d'autres signes évocateurs, est un signe clinique qui doit alerter le clinicien ; il s'observe dans seulement 20% des cas.

D'autres symptômes peuvent également être rapportés, avec une fréquence difficile à établir et un manque de spécificité important : anxiété, labilité émotionnelle, pâleur, nausées, hyperglycémie ou diabète récent, constipation. De très rares cas de choc avec défaillance multi-viscérale et hyperthermie ont également été décrits. [40]

1.5. Dans quelles situations faut-il rechercher un PHEO ?

Selon les recommandations internationales [41] et des données plus récentes [42], il faut rechercher un PHEO chez les patients ayant :

- une HTA associée à des troubles adrénrgiques vasomoteurs paroxystiques ;
- une labilité tensionnelle constatée sur une mesure ambulatoire de pression artérielle ;
- une HTA résistante, définit comme une pression artérielle (PA) systolique ≥ 140 mmHg et/ou PA diastolique ≥ 90 mmHg en mesures cliniques, malgré une trithérapie à dose efficace comportant un diurétique, un bloqueur du système rénine-angiotensine et un inhibiteur calcique [43];
- une HTA associée à un diabète,chez un patient de moins de 50 ans ayant un indice de masse corporelle < 25 kg/m²; [44]
- une HTA juvénile ;
- un antécédent de cardiopathie de Takotsubo ;
- un antécédent de poussée hypertensive ou d'instabilité hémodynamique lors d'une anesthésie générale ou après la prise de médicaments pouvant induire une libération de catécholamines [45]
- un incidentalome surrénal, c'est-à-dire un nodule surrénal découvert à l'occasion d'un examen d'imagerie réalisé pour un autre motif, associé ou non à une HTA ;
- une maladie génétique prédisposant aux PHEO.

2. Formes cliniques:

2.1. formes familiales:

Les études ont montré qu'environ 40 % des PHEO surviennent dans un contexte de maladie familiale à transmission autosomique dominante. De plus, environ 30 % des tumeurs sporadiques peuvent être le siège de mutations somatiques dans les mêmes gènes de prédisposition [46].

À ce jour, plus de 15 gènes de prédisposition ont été identifiés [47], les principaux étant: NF1, VHL, SDHD, SDHB, SDHC, SDHA, SDHAF2, SLC25A11, GOT2, MDH2, FH, TMEM127, MAX (gènes suppresseurs de tumeurs) et le proto-oncogène RET.

Les mutations sur certains gènes sont associées à une présentation syndromique :

- le gène RET, responsable de la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2) : le type 2A, le plus fréquent, se caractérise par l'association d'un carcinome médullaire de la thyroïde (90 % des cas), de phéochromocytomes (50 % des cas) et d'une hyperparathyroïdie primaire (20-30 % des cas). Les phéochromocytomes sont souvent précoces, bilatéraux dans 30 % des cas, et rarement malins. Classiquement il n'y a pas de paragangliome. Le type 2B associe carcinome médullaire de la thyroïde, phéochromocytome, ganglioneuromes des muqueuses et une morphologie marphanoïde [48];

- le gène VHL, responsable de la maladie de von Hippel Lindau : elle se caractérise par l'association d'hémangioblastomes du système nerveux central et de la rétine, des kystes et carcinomes à cellules claires du rein, des tumeurs neuroendocrines du pancréas, des tumeurs du sac endolymphatique. Les phéochromocytomes sont présents dans 25 % des cas, souvent précoces et bilatéraux et rarement malins [49]. Ces patients peuvent développer des paragangliomes plus rarement, la localisation cervicale est exceptionnelle.

- le gène NF1, responsable de la neurofibromatose de type 1 ou maladie de von Recklinghausen : le diagnostic est clinique, posé devant l'association de 2 critères sur 7 (un apparenté atteint au premier degré, six taches café au lait, des lentigines axillaires ou inguinales, deux neurofibromes cutanés ou un neurofibrome plexiforme, un gliome du nerf optique, deux nodules de Lisch, une atteinte osseuse caractéristique). Les phéochromocytomes sont présents dans moins de 5 % des cas, avec un âge au diagnostic plus tardif, une atteinte bilatérale dans 10 % des

cas et une forme maligne dans 10 % des cas. Toutefois, la prévalence du phéochromocytome augmente à 50 % chez les patients ayant une HTA.

Certaines spécificités sont à connaître en fonction du gène muté:

- la présence d'une mutation sur les gènes SDHB prédispose au développement de formes maligne [50, 51, 52]. Ces patients nécessitent donc une surveillance plus étroite et à vie ;
- la présence d'une mutation sur le gène SDHD prédispose aux formes multiples cervicales et thoraco abdominopelviennes. Ces patients doivent donc avoir également une surveillance plus étroite ;
- la présence d'une mutation sur les gènes SDHx (en particulier A et C) est associée au risque de développer une tumeur stromale gastro-intestinale. Certaines mutations sur le gène SDHB sont associées à des cas de cancers du rein de l'adulte jeune.

2.2. Chez la femme enceinte :

L'association d'un phéochromocytome et d'une grossesse est rare, son incidence est estimée à 0,002% des grossesses (1/50 000), [53] ce qui explique la difficulté de son diagnostic, d'autant que le phéochromocytome peut se manifester comme une hypertension artérielle gravidique banale, un diabète gestationnel ou une preeclampsie. Pourtant, tout retard diagnostique peut conduire à une issue dramatique pour le fœtus ou la mère.

Cette association tient une place importante dans la fréquence propre de la maladie puisque une femme sur quatre (1/4) ayant un phéochromocytome le révèle pendant une grossesse, le plus souvent au cours du dernier trimestre. [54]

Les manifestations Clinique du PHEO chez la femme enceinte sont identique au tableau Clinique classique, elles peuvent être déclenchées par la grossesse, les mouvements foetaux vigoureux, le travail, l'anesthésie, et l'accouchement par voie basse.

Si la grossesse accentue les signes du phéochromocytome, elle retarde ou égare le diagnostic ; le clinicien ayant tendance à rattacher l'HTA et son cortège fonctionnel à la prééclampsie (dans 43% des cas) ou l'HTA gravidique surtout au troisième trimestre [55]. Le diagnostic différentiel est parfois difficile, les principaux arguments sont une uricémie normale et une protéinurie négative et l'existence de pics hypertensifs résistants aux traitements antihypertenseurs en cas de PHEO.

D'autres manifestations peuvent être observées : [56]

- Arythmie, hypotension posturale.
- Anxiété (15%).
- Douleur abdominale.
- Troubles visuels. (18-20%)
- Convulsions.
- Thyrotoxicose.
- Collapsus soudain.
- Accès d'hyperpyrexie en post partum.
- Mort subite.
- Un syndrome de détresse respiratoire a été rapporté dans un seul cas.
- Tableau de syndrome coronarien.

Outre les conséquences de cet état hyperadrénergique sur l'état maternel, des conséquences sur l'état foetal sont à envisager :

- Oligoamnios.
- Retard de croissance intra- utérin.
- Hypoxie foetale et souffrance foetale.
- Rupture prématurée des membranes.
- Décollement placentaire prématuré.
- Avortement.
- Mort foetale in utéro.

Ces conséquences sont dues à la vasoconstriction aboutissant à une insuffisance utéro-placentaire.

2.3. PHEO malins :

Environ 15 % des phéochromocytomes sont malins [3]. Il n'y a pas de méthode fiable de diagnostic des phéochromocytomes malins et Selon les nouvelles recommandations de l'OMS, un phéochromocytome est dit malin lorsqu'il est métastatique [57]. Ainsi, on considère que le diagnostic de PHEO malin repose sur la présence de métastases à distance (osseuses, ganglionnaires, hépatiques, pulmonaires).

L'analyse anatomopathologique d'un PHEO ne permet pas de différencier une forme maligne d'une forme bénigne. Différents paramètres ont été évalués et notamment le Pheochromocytome Adrenal Gland Scale Score (PASS). Cependant une étude regroupant des anatomopathologistes experts a montré que ce score manque de reproductibilité inter et intra-observateur. [58]

La chromogranine A peut être employée pour le diagnostic des phéochromocytomes malin, son taux est plus élevé chez les patients atteints de tumeur maligne par rapport à ceux porteurs d'une tumeur bénignes.

Certaines études suggérant que des taux élevés de dopamine peuvent être un indice de malignité (la dopamine étant un précurseur de l'adrénaline et de la noradrénaline, elle pourrait être synonyme d'une tumeur moins différenciée) [59]. les mutations SDHB sont généralement associées à un risque important de malignité, il n'existe pas de signes clairs de malignité autres que la présence des métastases ou d'invasion locorégionale.

Néanmoins, le risque de malignité est augmenté dans les cas de tumeurs volumineuses, de taux élevés de dopamine, de chromogranine A, de présence de mutation SDHB ou de localisation extra-surrénalienne. [60]

3. Paraclinique :

3.1. Biologie :

Le diagnostic positif de phéochromocytome est biologique, il repose sur la mise en évidence d'une augmentation de la sécrétion de catécholamines. Les dosages recommandés à visée diagnostique sont ceux des produits de dégradation des catécholamines, plus stables et moins influencés par les facteurs de stress environnementaux. Les dosages de métanéphrines libres plasmatiques ou de métanéphrines fractionnées urinaires sont à privilégier car ils ont une sensibilité et une spécificité supérieures à 90 % [61]. Ces dosages sont réalisés par chromatographie liquide haute pression couplée soit à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS) soit à une détection électrochimique.

3.1.1. Métanéphrines fractionnées urinaires

C'est le dosage de la métanéphrine et la normétanéphrine urinaire. Classiquement, c'est un dosage des métanéphrines totales (libres et sulfoconjuguées) qui est réalisé.

Le dosage se fait sur un recueil urinaire de 24 heures, avec un dosage concomitant de la créatininurie afin de s'assurer que le recueil est complet.

Il est également possible de doser uniquement les formes libres urinaires. Les normes sont alors en général dix fois plus faibles [62].

3.1.2. Métanéphrines libres plasmatiques

C'est le dosage de la métanéphrine et normétanéphrines libre plasmatique. Il est réalisé de préférence le matin à jeun, après 30 minutes en position allongée. En effet, la même mesure réalisée en position assise augmente de 2,8 fois le risque de faux positifs [63]. Sa sensibilité est estimée à 94 % et sa spécificité à 93 % [59]. Compte-tenu de la sensibilité diagnostique et de la valeur prédictive négative, un dosage normal chez un patient ayant une symptomatologie évocatrice et/ou une HTA isolée permet d'éliminer le diagnostic de PHEO.

3.1.3. Autres dosages

Il n'y a pas d'indication à doser les catécholamines plasmatiques et/ou urinaires car leur demi-vie est très brève et il existe une transformation des catécholamines en métanéphrines en intratumoral. La sensibilité et la spécificité de ces dosages sont donc faibles.

Le dosage de la chromogranine A, un marqueur de tumeur neuro-endocrine, est moins sensible et spécifique que le dosage des métanéphrines pour le diagnostic de PHEO. Il est utile dans le suivi, comme marqueur de récurrence ou de progression, chez des patients opérés qui avaient en préopératoire une chromogranine A élevée et des métanéphrines normales. Elle peut être faussement élevée en cas de traitement par inhibiteur de la pompe à proton ou en cas d'insuffisance rénale chronique modérée à sévère. [64, 65]

En cas de suspicion de néoplasie endocrinienne multiple de type 2, un dosage de calcitonine et un bilan phosphocalcique sont préconisés.

Un dosage de la glycémie à jeun et de l'HbA1c est également réalisé dans le bilan initial.

3.1.4. Tests dynamiques

Les tests de suppression à la clonidine et de provocation au glucagon n'ont plus leur place dans la stratégie diagnostique des PHEO. [61]

3.1.5. Faux positifs

Certains médicaments peuvent induire des faux positifs dans le dosage des métanéphrines plasmatiques et/ou urinaires [66 67], le tableau 2 résume les principale molécule concernées.

3.2. Imagerie :

Une fois le diagnostic biologique établi, un bilan d'imagerie est nécessaire afin de localiser la tumeur primitive et de réaliser un bilan d'extension à la recherche de lésions secondaires associées. Ce bilan associe de l'imagerie conventionnelle et de l'imagerie nucléaire.

3.2.1. Imagerie conventionnelle :

Le scanner ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont les examens de première intention afin de localiser la tumeur. [68]

a. Echographie abdominale :

C'est un examen anodin, simple et peu onéreux, qui peut objectiver une masse surrénalienne d'échostructure tissulaire, le plus souvent hétérogène contenant des zones liquidiennes, ainsi que des calcifications ou des zones nécrotiques ou hémorragiques dans certains cas [69]. Le phéochromocytome est parfois facilement diagnostiqué par échographie quand il est volumineux.

C'est un examen de dépistage car sa sensibilité est médiocre (74 à 84%) et ne détecte que les tumeurs de plus de 3cm de diamètre. [70]

Ses avantages sont sa grande disponibilité et son innocuité (utilité chez la femme enceinte). L'utilisation de la sonde à haute fréquence permet de visualiser les tumeurs de 1cm de diamètre [71].

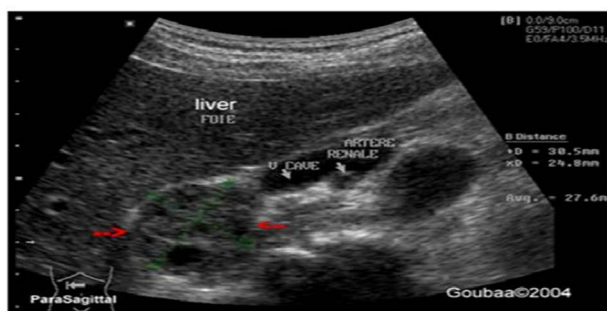


Figure 13: Image échographique montrant un phéochromocytome surrénalien droit [72]

b. Tomodensitométrie TDM :

La tomodensitométrie (TDM) est l'examen de première intention, sa sensibilité est très bonne pour les phéochromocytomes, il doit comporter une acquisition sans injection sur les surrénales puis une acquisition des apex pulmonaires jusqu'à la symphyse pubienne après injection de produit de contraste iodé, complétée par une acquisition abdominopelvienne au temps portal. La présentation typique est celle d'une lésion tissulaire de grande taille (la taille moyenne au diagnostic est de 5 cm), de densité spontanée supérieure à 10 UH. Le rehaussement est le plus souvent intense au temps artériel, les PHEO étant hypervasculaires. Le rehaussement peut être parfois hétérogène avec de possibles zones nécrotiques et/ou kystiques. Toutefois, aucune caractéristique radiologique n'est spécifique de Pheo.

La TDM présente quelques inconvénients: elle est peu performante pour apprécier l'extension locale, l'existence d'éventuelles adénopathies, elle détecte mal les tumeurs de taille inférieure à 1 cm de diamètre et les métastases.



Figure 14: TDM abdominale avec injection de produit de contraste objectivant une masse tumorale de densité tissulaire au niveau de la surrénale gauche [Service d'endocrinologie CHU Ibn Sina Rabat]

c. IRM (imagerie par résonance magnétique):

En cas d'allergie aux produits de contraste iodés, de grossesse ou d'insuffisance rénale chronique, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est utilisée ; classiquement, la lésion est en hypersignal T2, parfois hétérogène, rehaussée de façon variable en T1 après injection intraveineuse de Gadolinium, mais cet aspect n'est ni sensible, ni spécifique. L'IRM n'apporte pas d'aide au diagnostic lorsqu'une TDM a déjà été réalisée.

Pour les paragangliomes de la tête et du cou, l'IRM a une meilleure sensibilité que la TDM et doit donc être privilégiée.



Figure 15: Image IRM d'un phéochromocytome surrénalien gauche en T2 [73]

3.2.2. Imagerie nucléaire :

L'imagerie nucléaire est indispensable afin de rechercher une atteinte multifocale et/ou des lésions secondaires qui peuvent être présentes dès le diagnostic. Elle peut également permettre d'affirmer le diagnostic lorsque les métanéphrines sont normales ou subnormales, ou que l'imagerie conventionnelle n'a pas permis de localiser de tumeur.

Plusieurs examens sont disponibles: scintigraphie au ^{123}I -méta-iodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG), tomographie par émission de positons au 18 fluorodésoxyglucose (TEP-18 FDG) ou à la 18fluoro- dopa (TEP-18 F-DOPA). La scintigraphie à l' ^{111}I -pentétréotide (octreoscan®) peut être réalisée lorsqu'il n'est pas possible d'avoir recours à l'un des examens précédents.

Les dernières recommandations internationales proposent de guider le choix au cas par cas, en fonction du phénotype et du génotype des patients [74]:

- pour les phéochromocytomes: la TEP-18FDG ou la TEP-18F-DOPA sont privilégiées;
- la 123I-MIBG reste utile à visée diagnostique lorsqu'il existe une lésion surrénale évocatrice et que le dosage des métanéphrines ne permet pas de conclure avec certitude (taux modérément élevé, traitement interférent, etc.). Elle peut également être utile dans les formes métastatiques afin d'évaluer la possibilité d'une radiothérapie métabolique à l'131I-MIBG ;
- en cas d'atteinte métastatique, les différentes techniques sont réalisées et la technique la plus informative pour un patient donné sera privilégiée pour le suivi.

a. Tomographie par émission de positons

c'est une technique d'imagerie utilisant des traceurs émetteurs de positons, dont l'accumulation est visualisée par caméra TEP, présente l'avantage de pouvoir détecter des lésions de l'ordre de 5 à 10 mm. Elle est utilisée avec 18 fluorodésoxyglucose (TEP-18 FDG) ou à la 18fluoro- dopa (TEP-18 F-DOPA). Sa sensibilité est proche de 100 %.

Selon les dernière recommandations c'est examen d'imagerie nucléaire de première intention pour les phéochromocytomes.

b. Scintigraphie au 123 I-méta-iodobenzylguanidine (123 I-MIBG)

La MIBG est un dérivé de la guanethidine dont la structure est proche de celle de la noradrénaline recaptée par les récepteurs des terminaisons adrénergiques type 1. Elle s'accumule sélectivement dans les granules de sécrétion des phéochromocytomes.

Le marquage à l'iode 123 doit être privilégié, il est moins irradiant mais plus couteux et permet d'obtenir des images de meilleure qualité que le marquage à l'iode 131 [75].

La MIBG est administrée par voie intraveineuse lentement sous contrôle tensionnel, précédée d'une saturation thyroïdienne par la solution du lugol qui doit être maintenue au moins trois jours après l'injection. L'acquisition des images aurait lieu habituellement 24-48 heures pour l'iode 123.

Il permet également de visualiser d'autres tumeurs endocrines associées tel un cancer médullaire de la thyroïde ou une tumeur carcinoïde dans le cadre de néoplasies endocriniennes multiples.

La scintigraphie permet éventuellement de proposer une sanction thérapeutique par MIBG à forte dose dans les phéochromocytomes malins fixant intensément. Ses inconvénients sont la pauvre résolution spatiale, son prix élevé, ses radiations ionisantes et sa dépendance par rapport aux interférences médicamenteuses, responsables de faux positifs ou négatifs.

D'après les données de la littérature, sa sensibilité est comprise entre 80 et 88% le haut de la fourchette concernant des séries avec phéochromocytomes récidivants, multiples ou métastatiques. Sa spécificité se trouve entre 84 et 100% [76].

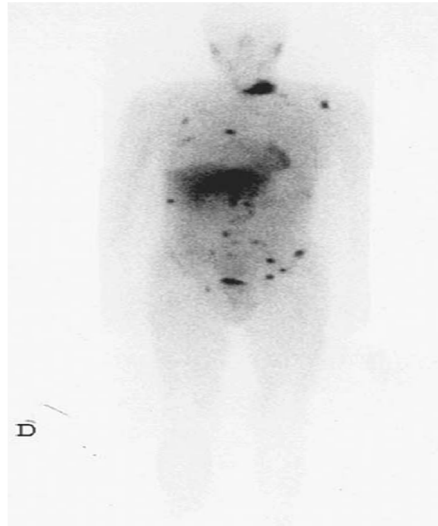


Figure 16: Scintigraphie MIBG I123 révélant de multiples foyers de fixation en relation avec un phéochromocytome malin chez un homme de 60 ans, opéré 12 ans plus tôt d'un phéochromocytome surrénalien droit [77]

c. 111 I-pentétréotide (octreoscan®)

Le pentétréotide est un analogue de la somatostatine dérivé de l'octréotide présente une excellente affinité pour les récepteurs du sous type 2 présents sur le tissu chromaffine.

Examen de dernière intention en cas d'impossibilité de recours aux autres examens.

3.3. Pas de biopsie :

En cas de lésion évocatrice de phéochromocytome, la biopsie est formellement contre-indiquée compte-tenu du risque de décharge adrénérgique et de complication hémorragique. En particulier, il est impératif d'éliminer un phéochromocytome avant toute biopsie ou chirurgie d'une masse surrénale.

3.4. Enquête génétique :

Une enquête familiale est un test génétique doivent être proposés systématiquement à tout patient ayant un diagnostic de PHEO.

L'orientation du test génétique a longtemps été guidée par le phénotype clinique et biologique du patient. Avec l'émergence du séquençage de nouvelle génération (NGS), le génotypage de plusieurs gènes au cours d'une même procédure est devenu possible. Toutefois, le phénotype clinique et biologique reste très utile au généticien pour interpréter les résultats, notamment les nombreux variants de signification indéterminée qui peuvent être mis en évidence [78].

L'enquête génétique est indispensable car elle permet d'adapter la surveillance des patients en fonction du gène muté. Il est en particulier très important de suivre de manière plus rapprochée les patients ayant eu un PHEO avec une mutation sur le gène SDHB car le risque de métastases est plus élevé. De plus, l'enquête génétique permet de proposer un dépistage aux apparentés au premier degré : la mise en évidence d'une mutation chez un apparenté permet d'instaurer une surveillance clinico-bio-radiologique présymptomatique et une prise en charge précoce en cas d'apparition de lésions.

VII. Complications

1. Les complications cardiaques: [79]

La libération massive de catécholamines est la cause de complications cardiovasculaires majeures comme l'hypertension sévère, cardiomyopathie de tako-tsubo, infarctus du myocarde, troubles du rythme, de cardiomyopathie dilatée, cardiomyopathie hypertrophique, myocardite, de syndrome coronarien aigu, de choc cardiogénique, oedème aigue du poumon et accident vasculaire cérébraux.

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. Ces manifestations cardiaques aiguës semblent être la conséquence d'un effet « toxique » induit par l'élévation des taux de catécholamines.

2. Les complications métaboliques:

2.1. Troubles de la glycorégulation: [80]

On peut observer une hypoglycémie, une hyperglycémie transitoire voire un diabète. L'effet hyperglycémiant des catécholamines s'explique principalement par une action sur les récepteurs alpha1. A l'opposé, l'activation des récepteurs beta2 a un effet hypoglycémiant par stimulation de l'insulinosécrétion peu connue, rare et grave. Elle peut compliquer l'évolution d'un phéochromocytome et s'intégrera l'occasion de la nécrose tumorale, dans le contexte de défaillance d'organes.

Dans la majorité des cas de phéochromocytome, les effets alpha sont prédominants d'où la fréquence des hyperglycémies (26%).

2.2. Hypokaliémie: [80]

S'explique le plus souvent par un hyperaldostéronisme secondaire à l'effet stimulant décrit beta adrénergique sur la production de rénine. Elle doit être recherchée systématiquement car pouvant être responsable de troubles de rythme cardiaque graves majorant les risques cardiovasculaires propres du phéochromocytome. Elle est souvent transitoire, ne justifiant pas d'apport potassique dans la plupart des cas, par ailleurs, elle est facilement corrigée par l'exérèse de la tumeur.

2.3. Hypercalcémie:

Doit faire craindre une lésion parathyroïdienne hypersécrétante associée dans le cadre d'une NEM de type 2. Elle peut aussi s'expliquer par l'action stimulante directe sur les parathyroïdes des catécholamines.

2.4. Anémie-polyglobulie:

On peut rapprocher de ces anomalies métaboliques la polyglobulie rapportée à une augmentation de l'érythropoïétine. La constatation d'une anémie à l'inverse fait suspecter la malignité.

3. Les complications vasculaires, la nécrose tumorale:

3.1. La nécrose tumorale:

La nécrose tumorale est une complication rare mais grave du phéochromocytome, déclenchant un véritable orage catécholaminérgique. Cette nécrose tumorale, généralement hémorragique, réalise volontiers un tableau d'urgence abdominale. En effet, la gravite n'est pas liée à l'hémorragie en elle-même, mais au largage massif de catécholamines responsable d'une vasoconstriction importante et d'une ischémie tissulaire pouvant atteindre le coeur et tous les autres organes: les membres, le territoire mésentérique, la circulation cérébrale, les artères rénale. Le pronostic est généralement redoutable avec une mortalité excédant 50%.

3.2. Ischémie des membres :

Elle peut prendre plusieurs aspects, de gravite variable allant d'un syndrome de Raynaud à une gangrène des extrémités. Les lésions artérielles semblent être de nature fonctionnelle et spastique, avec à la longue apparition de lésions organiques.

3.3. Atteinte rénale :

L'association sténose de l'artère rénale-phéochromocytome serait la plus fréquente. La sténose peut être liée à une compression de l'artère par la tumeur surrénalienne, comme il peut s'agir d'une association fortuite avec une hyperplasie fibromusculaire.

Néanmoins, la disparition spontanée de la sténose après exérèse du phéochromocytome ainsi que le contrôle histologique normal de l'artère rénale sont très en faveur de la nature spastique de la lésion.

3.4. Territoire mésentérique :

L'atteinte de la circulation mésentérique peut être à l'origine de tableaux cliniques variables: douleurs abdominales isolées, iléus paralytique, infarctus mésentérique, ischémie ou perforation colique. De même, des lésions d'infarctus localisées au niveau pancréatique et splénique ont été également rapportées. Le pronostic est généralement bon tant que le diagnostic est fait précocement et que la chirurgie de la perforation colique et du phéochromocytome est réalisée à temps [81].

3.5. Les complications neurologiques :

Les complications neurologiques du phéochromocytome sont classiques quoique rarement rapportées. Il peut s'agir d'hémorragie intracérébrale ou méningée, d'accident vasculaire cérébral, d'encéphalopathie hypertensive. La physiopathologie des accidents cérébraux est expliquée par l'état d'hyperadrénergisme induit par le phéochromocytome et à l'origine d'une HTA maligne permanente et/ou paroxystique, favorisant la formation, puis la rupture de micro anévrysmes des artéioles intracérébrales de petit calibre.

VIII. Traitement :

La chirurgie est le seul traitement curatif du phéochromocytome, susceptible d'arrêter le processus lésionnel du à l'imprégnation par les catécholamines [82].

L'intervention est associée à un risque important d'instabilité hémodynamique, mais la mortalité péri opératoire est aujourd'hui quasiment nulle. Le risque opératoire est lié d'une part aux poussées hypertensives et aux troubles du rythme cardiaque secondaires aux stimulations nociceptives (intubation, incision chirurgicale, exploration abdominale) et aux manipulations tumorales, et d'autre part à la survenue possible d'un collapsus cardiovasculaire après l'exérèse de la tumeur.

Nous rappelons que le phéochromocytome non diagnostiqué peut ainsi devenir le cauchemar de l'anesthésiste lors de sa découverte fortuite en périopératoire rapportent une mortalité très élevée dans ce contexte, voisine des 80% [82].

1. Bilan préopératoire :

Le bilan préopératoire est celui d'une hypertension artérielle incluant la recherche d'un diabète, et l'évaluation du retentissement rénal, oculaire et cardiaque [83].

Le bilan comporte un dosage de l'urée, de la créatine, de la glycémie, un Electrocardiogramme, un groupage sanguin et une Numération de la formule sanguine (NFS).

2. Traitement médicamenteux :

Une préparation médicamenteuse préopératoire est primordial dans la prise en charge de phéochromocytome, elle doit permettre de bloquer les effets et la libération des catécholamines, de contrôler de façon durable la pression artérielle, de maintenir normale la volémie et de prévenir les troubles du rythme [84].

Selon Roizen et al, les critères d'efficacité d'une préparation médicamenteuse sont : [85]

- Une pression artérielle systémique inférieure à 165/90 mmHg dans les 48 heures précédant l'intervention.
- Une hypotension orthostatique ne dépassant pas 80/45 mmHg,
- L'absence d'anomalie du segment ST et/ou de l'onde T pendant au moins deux semaines.

La préparation médicamenteuses doit être débutée 7 à 15 jours avant l'intervention et repose sur une expansion volémique (par du sérum physiologique et un régime normosodé) et un bon contrôle de la pression artérielle [86].

Les traitements antihypertenseurs recommandés en première intention sont les alpha-bloquants à dose progressivement croissante. Le traitement de référence est la phénoxybenzamine (α_1 - α_2 bloquants non compétitif); les α_1 bloquants compétitifs (La prazosine et térazosine ou La doxazosine) peuvent être utilisés et le choix dépend du dosage, des effets secondaire, de la disponibilité et du prix. Si ce traitement est insuffisant ou mal toléré, les inhibiteurs calciques ou des bloqueurs du système rénine- angiotensine peuvent être utilisés. En cas de tachycardie secondaire aux alpha-bloquants, des bêta-bloquants cardio-sélectifs peuvent être associés. L'utilisation seule des bêta-bloquants est contre- indiquée compte-tenu du risque de décompensation aiguë et de poussée hypertensive. Le labétalol, qui est un antagoniste mixte des récepteurs alpha et bêta adrénergiques, a une activité plus bêta-bloquante qu'alpha-bloquante et n'est donc pas utilisé. Les diurétiques sont également contre-indiqués compte- tenu de la déplétion sodée fréquemment observée.

Il est important d'éviter tout médicament susceptible d'augmenter les taux circulants de catécholamines. Une éducation du patient doit être réalisée et la liste des médicaments contre-indiqués peut lui être remise (**Tableau 2**).

Malgré cette préparation, la chirurgie du phéo expose à une instabilité hémodynamique chez la majorité des patients. La fréquence des accès d'hypertension artérielle varie de 39 à 100% selon les séries, avec une moyenne de 66,5%. Les données de la littérature montrent que les variations tensionnelles sont quasi obligatoires quelle que soit la technique chirurgicale et que l'expertise anesthésique est primordiale [87].

3. Traitement chirurgical:

La surrenalectomie totale unilatérale est le traitement de choix du PHEO sporadique unilatérale, le plus souvent par coelioscopie, et l'exérèse doit être réalisée en monobloc. La laparotomie est réservée aux lésions de grande taille (> 6 cm) ou invasives, afin d'assurer une résection complète et de prévenir le risque de rupture tumorale avec dissémination [86].

Cette chirurgie doit être réalisée par des équipes anesthésiques et chirurgicales entraînées en raison du risque de décharge adrénargique et du risque hémorragique. Le principe de l'intervention est de limiter au maximum la mobilisation de la lésion tant que la veine principale de drainage n'a pas été sectionnée, et d'adapter le traitement antihypertenseur aux différents temps de l'intervention. La règle d'or pour la chirurgie des PHEO a toujours été «disséquer doucement le patient de sa tumeur, et non pas la tumeur du patient.

Il est utile que le chirurgien dispose d'un visuel permanent sur le monitoring de la pression artérielle sanglante. La parfaite synchronisation entre le chirurgien et l'anesthésiste est une nécessité et l'échange d'informations sur la posologie des antihypertenseurs et l'avancement de l'intervention sont garants de la sécurité de la procédure. En particulier, l'équipe anesthésique doit être informée du moment de la section du drainage veineux de la tumeur afin d'accompagner la baisse tensionnelle prévisible, et de passer des amines pressives au moment opportun.

Le risque principal est une décharge adrénargique pouvant entraîner une poussée hypertensive et/ou une arythmie cardiaque, en particulier lors de l'induction de l'anesthésie, de l'intubation ou de la manipulation de la tumeur. Il existe également un risque d'hypotension lors du clampage vasculaire si le patient est hypovolémique. Enfin, le risque hémorragique est à considérer car ce sont des tumeurs hypervasculaires.

En cas d'atteinte bilatérale ou de prédisposition génétique à des lésions multiples ou récidivantes, une surrenalectomie partielle ou une tumorectomie peuvent être proposées au cas par cas afin d'éviter ou retarder l'insuffisance surrénale définitive [88]. Cependant, la préservation d'une sécrétion surrénale suffisante n'est pas certaine et le patient doit en être informé.

Pour les PHEO malins, il n'existe pas de consensus sur la prise en charge thérapeutique. La chirurgie d'exérèse la plus complète (tumeur primitive et métastase) reste toujours la base du traitement tant qu'elle est possible [89].

Des études sont en cours pour évaluer l'efficacité de différentes alternatives thérapeutiques (réduction tumorale chirurgicale ou par embolisation, radiothérapie, radiothérapie métabolique, MIBG thérapie, thérapies ciblées, chimiothérapie. . .). Compte-tenu de la rareté de cette maladie, une prise en charge par un centre de référence avec discussion de chaque cas en réunion de concertation pluridisciplinaire est indispensable.

Chez la femme enceinte, Avant 24 semaine d'aménorrhée, le traitement préconisé par de nombreux auteurs est La surrénalectomie laparoscopique.

Après 24 semaines d'aménorrhée, la surrénalectomie aura lieu lors de la césarienne, après Contrôle par traitement médical et ce dès viabilité foetale selon la tolérance maternelle. Cependant, si le pronostic maternel est engagé, une intervention précoce est nécessaire quel que soit le terme.

IX. Pronostic et suivi:

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

Le pronostic reste imprévisible, d'où l'intérêt d'une surveillance prolongée. Le suivi devrait durer toute la vie car des récurrences de PHEO malins peuvent arriver très tardivement après le diagnostic initial et qu'un syndrome génétique peut rester non diagnostiqué malgré un dépistage génétique adéquat [90].

Chez les patients opérés, un dosage des métanéphrines plasmatiques et/ou urinaires est recommandé 2 à 6 semaines en post-opératoire. Selon les recommandations internationales [91], en cas de normalisation, le suivi doit ensuite être annuel et comprend une consultation médicale et un dosage des métanéphrines plasmatiques ou urinaires. Toutefois, il est usuel de réaliser en plus un contrôle d'imagerie conventionnelle à 6 mois en post-opératoire. Par ailleurs, si une hypersécrétion de catécholamines persiste sur le bilan post-opératoire, un bilan d'imagerie conventionnelle et de médecine nucléaire devra être réalisé à 3 mois afin d'identifier les lésions persistantes.

Un suivi sur le long terme, au moins 10 ans, est indispensable compte-tenu du risque de récurrence locale ou à distance (métastases) et du risque de développer de nouveaux PHEO. Le taux de récurrence est estimé à 10 % dans les 5 premières années en post-opératoire et se maintient entre 5 et 10 ans de suivi (peu de données sont disponibles au-delà). De plus, 40 % des récurrences sont des formes malignes, en particulier pour les patients mutés sur SDHB. Les facteurs de risques de récurrence ou de nouvel évènement sont l'âge jeune au diagnostic, la présence d'une forme génétique, la taille initiale de la lésion et la présence d'un paragangliome. En présence de ces facteurs de risque, une surveillance à vie est donc préconisée [92].

B. LE SYNDROME DE TAKO-TSUBO

I. Introduction-définition:

Le syndrome de tako-tsubo (STT) est une cardiomyopathie aiguë caractérisée par un dysfonctionnement ventriculaire gauche transitoire affectant plus d'un territoire d'artère coronaire, souvent dans une distribution circonférentielle apicale, médioventriculaire ou basale [7].

Il se manifeste comme un syndrome coronarien aiguë avec des signes électrocardiographiques, une augmentation des enzymes cardiaques, mais avec une absence d'anomalies significatives à la coronarographie.

Il est connue sous différentes nomenclatures : cardiomyopathie de tako-tsubo, Syndrome du cœur brisé, syndrome de ballonnisation apicale du ventricule gauche, cardiomyopathie de stress, cardiomyopathie adrénergique.

Le TTS tire son nom des pièges à poulpe utilisés jadis au Japon et dont la forme rappelle l'aspect ventriculographique du ventricule gauche en systole. Il a été décrit la première fois par Dr Hikaru Sato en 1990.

Bien que cette affection soit réversible, elle demeure grave par les complications qu'elle peut entraîner à la phase aiguë.

II. Epidemiologie:

Le STT représente 1 à 3 % des patients avec suspicion de syndrome coronaire aigu. Cette proportion augmente jusqu'à 5 à 6 % dans une population uniquement féminine.

Environ 90 % des STT concerne des femmes avec un âge moyen de 67 à 70 ans. Une femme de plus de 55 ans a 5 fois plus de risque de développer un STT qu'une femme plus jeune, et 10 fois plus qu'un homme [92].

Des cas de STT ont également été décrits chez des enfants [93], le plus jeune cas rapporté étant un nouveau-né prématuré né à 28 semaines d'aménorrhée [94].

III. Physiopathologie:

Les mécanismes physiopathologiques précis du STT ne sont pas encore complètement élucidés. Plusieurs mécanismes ont été proposés. La physiopathologie du STT est complexe et peut être multifactorielle et reste controversée.

Pour faciliter la compréhension de sa physiopathologie, on peut diviser ce syndrome en trois phases:

- première phase: stimulation sympathique
- deuxième phase: conséquences cardiovasculaire
- troisième phase: activation des voies de survie du myocarde

1. Première phase: stimulation sympathique:

Plusieurs études ont montré le rôle central du système nerveux sympathique qui, à l'occasion d'un facteur déclenchant émotionnel, physique ou combiné, déverse un excès de catécholamines circulants et cardiaque à l'origine des troubles de cinétique myocardique [95].

Cette hypothèse a été soutenue par plusieurs études:

- Akashi et ses collègues ont été les premiers à signaler des niveaux élevés de catécholamine sérique chez les patients atteints du STT. [96]
- Wittstein et collègues ont ensuite montré que dans la phase aiguë, les patients atteints de STT ont des concentrations élevées de catécholamines plasmatiques et des neuropeptides circulants liés au stress qui sont beaucoup plus élevés que chez les patients atteints de l'infarctus du myocarde. [97]

- Une étude récente dans un modèle murin a démontré que l'administration de fortes concentrations d'épinephrine peut produire la caractéristique et réversible ballonnisation apicale du ventricule gauche couplé à l'hypercontractilité basale observée chez les patients atteints de STT. [98]
- Kume et collègues ont démontré une augmentation du renversement de norépinephrine dans le sinus coronaire chez une petite série de patients atteints de STT, suggérant l'élévation de la libération myocardique locale des catécholamines. [99]
- Christensen et collègues ont démontré une hyperactivité sympathique myocardique dans la phase subaiguë du STT en parallèle avec les niveaux plasmatiques d'épinéphrine dont les concentrations sont élevées par rapport à leurs concentrations dans le suivi.
- Des études micro-neurographiques ont confirmé une augmentation de l'activité du nerf sympathique musculaire et une diminution du contrôle spontané du tonus sympathique par baroréflexe chez certains patients atteints de STT. [100]

2. deuxième phase: conséquences cardiovasculaires:

Le mécanisme par lequel les catécholamines entraînent ces anomalies de contraction n'est pas clairement connu actuellement.

Les principaux mécanismes proposés sont:

- 1- l'ischémie myocardique
- 2- la toxicité directe des cathécholamines transmissible par le sang
- 3- l'hypérioractivation et la perturbation des terminaisons nerveuses sympathiques cardiaques locales et la noradrénaline bouillonnante et débordante

2.1. L'ischémie myocardique:

Depuis la première description du STT, une ischémie myocardique transitoire suivie d'un étourdissement post-ischémique était proposé comme cause responsable de la dysfonction VG réversible typique.

Cette ischémie myocardique transitoire est la conséquence de l'un des mécanismes suivants qui peuvent coexister simultanément:

2.1.1. Spasme de l'artère coronaire à vaisseaux multiples

Depuis la première description du STT, le vasospasme coronaire (par stimulation des récepteurs alpha1 adrénérgique) a été suggéré comme facteur causal plausible. Le spasme coronaire peut être défini comme une vasoconstriction coronaire très intense, focale, et réversible, qui se produit généralement au niveau des gros troncs et peut provoquer une dysfonction VG segmentaire transitoire. [101]

Dans leur rapport d'origine, Dote et al. [101] ont émis l'hypothèse que le STT était causé par un vasospasme coronaire multivasculaire parce que 4 des 5 patients de leur série avaient un vasospasme coronaire spontané ou induit à l'angiographie coronaire. Sato et al. [102] ont signalé des spasmes artériels coronariens chez 8 des 35 patients (23%) et une vasoconstriction coronaire diffuse chez 19 (54%). De même, Tsuchihashi et al. [103] ont signalé des spasmes coronariens épicaudiques chez 10 des 48 patients atteints de STT (21%).

Diverses études suggèrent que les niveaux d'endothéline sont plus élevés chez les patients atteints du syndrome de Takotsubo comparé avec les patients avec syndrome coronarien aigu. [104]

L'endothéline est un vasoconstricteur extrêmement puissant et pourrait être un mécanisme potentiel pour déclencher un vasospasme multivasculaire.

De plus, après tout stress et augmentation des catécholamines, une altération généralisée de la fonction endothéliale secondaire au stress oxydatif est attendue. Les artères coronaires et périphériques pourraient donc être enclin à un vasospasme lors de la provocation.

Aussi, des anomalies anatomiques des artères coronaires, comme le pontage myocardique et l'hypoplasie des artères coronaires, ont été observés chez les patients avec syndrome de takotsubo [105], mais il n'y a pas de preuves qui supportent leur rôle causal.

Le rôle causal de ce mécanisme a été remis en question par de nombreux auteurs pour les éléments suivants: dans des séries ultérieures de celle de dote et al. la prévalence du vasospasme coronaire était variable. Un vasospasme coronaire spontané a été rapporté chez 5 à 10%, ce qui implique que la majorité des patients n'avaient pas de vasospasme coronaire spontané [106]. Un vasospasme coronarien provoqué par provocation a été rapporté chez un nombre limité de patients en phase aiguë du STT. Dans une revue de neuf études, les tests de provocation pourraient induire un vasospasme coronaire chez seulement 34 des 123 patients (28%) [106]. En plus de l'absence de vasospasme spontané ou provoqué par la provocation

dans la plupart des cas, les anomalies régionales du mouvement de la paroi ventriculaire gauche (ARMPVG) avec un modèle d'épargne apicale plaident contre l'hypothèse du spasme coronaire à plusieurs vaisseaux pour provoquer le STT. De plus, la dobutamine, qui est un vasodilatateur ayant des effets vasospastiques minimaux, aurait induit le STT [107]. De même, il a été rapporté que l'épinéphrine, qui a également un effet vasodilatateur coronaire dominant, induit le STT. [107, 108]

2.1.2. Dysfonction microvasculaire:

Plusieurs chercheurs ont préconisé la dysfonction microvasculaire comme mécanisme physiopathologique possible du STT. [109, 110]

Les catécholamines et l'endothéline exercent leurs effets vasoconstricteurs principalement au sein de la microcirculation coronaire, où les récepteurs α_2 et les récepteurs de type A à l'endothéline prédominent; provoquant une diminution du débit sanguin de la microcirculation et de la réserve de flux coronaire [111], et l'ischémie myocardique.

Des réponses microvasculaires coronaires anormales ont été documentées dans le TTS avec des outils de diagnostic invasifs et non invasifs. [110]

Des méthodes non invasives telles que l'échocardiographie transthoracique Doppler (ETT) et l'échocardiographie de contraste myocardique (ECM) peuvent fournir une analyse à la fois des ARMPVG et du flux coronaire [110]. Des études utilisant ces techniques non invasives ont montré un flux sanguin myocardique plus faible dans les segments ventriculaires gauches dysfonctionnels par rapport aux segments ventriculaires gauches montrant un mouvement normal de la paroi en phase aiguë chez les patients atteints de STT [110, 112]. La réserve du débit coronaire par ETT (CFR-ETT) a également été utilisée pour étudier le flux coronaire dans la phase aiguë de la maladie avec des résultats similaires [110].

Il est intéressant de noter qu'en utilisant l'échocardiographie de contraste myocardique, Galiuto et al. [113] ont démontré un dysfonctionnement microvasculaire coronaire réversible chez les patients atteints de TTS. Un défaut de perfusion clair a été observé dans les segments VG montrant une contractilité réduite. Contrairement à ce qui est couramment observé chez les patients atteints de STEMI, le défaut de perfusion chez les patients atteints de STT s'est amélioré de manière transitoire après la perfusion d'adénosine intracoronaire et s'est rétabli de façon permanente à 1 mois de suivi. La relation étroite entre l'amélioration de la perfusion

myocardique et la dysfonction VG observée dans cette étude suggère un rôle pathogénétique pour la dysfonction microvasculaire coronaire dans cette condition.

Plusieurs études de perfusion en tomographie par émission de photons uniques ont montré une diminution de l'absorption du traceur pendant la phase aiguë de STT et un retour à la normale au suivi, suggérant un rôle pour la dysfonction microvasculaire coronaire comme déclencheur de l'ischémie myocardique dans cette condition. [114]

Dans une étude internationale multicentrique, Fazio et al. [115] évaluant "TIMI frame-count" (TIMI:Thrombolysis In Myocardial Infarction); un indice validé de débit sanguin coronaire; ont signalé la survenue d'un flux coronaire lent chez 23 des 24 patients atteints de STT au stade aigu. Cependant, les auteurs ont observé certaines constatations qui plaident contre le rôle de la dysfonction microvasculaire, car seulement 9 patients présentaient un ralentissement du flux coronaire dans les 3 artères coronaires sous-épicaudales. En outre, la zone VG akinétique était considérée comme plus grande que celle fournie par les microvaisseaux dysfonctionnels. Dans une autre étude, Sharkey et al. [116] n'ont pas trouvé de différences significatives dans les mesures du nombre de trames TIMI chez 59 patients STT par rapport aux témoins.

Dans une étude portant sur 22 patients STT 1 an après l'événement STT aigu, Collste et al. [117] n'ont pas pu montrer de diminution du ETT-CFR dans l'artère descendante antérieure gauche par rapport à des témoins sains lors d'une administration de dobutamine à forte dose, ce qui indique que le dysfonctionnement microvasculaire observé au stade aigu peut être un phénomène secondaire.

2.1.3. Rôle de la dysfonction endothéliale et la carence en estrogène:

la dysfonction endothéliale est un état pathologique de la l'endothélium caractérisé par un déséquilibre entre les facteurs de vasoconstriction et de vasodilatation donnant propension au spasme épicaudal et/ou microvasculaire de l'artère coronaire, qui sont 2 mécanismes physiopathologiques probable du STT. [118]

En effet, des données récentes montrent que la dysfonction endothéliale est fréquent chez les patients atteints du STT. [118]

La dysfonction endothéliale peut également expliquer pourquoi le STT est plus fréquent chez les femmes ménopausées; il a été démontré qu'ils présentent à la fois des anomalies vasomotrices coronariennes liées à l'âge et à une carence en œstrogènes [119]. Dans des circonstances physiologiques, l'œstrogène affecte avantageusement la microcirculation coronarienne via des mécanismes dépendants et indépendants de l'endothélium, améliorant le flux sanguin coronaire, réduit la réponse inotrope et chronotrope aux catécholamines, modifie la réactivité vasculaire et il est cardioprotecteur. [120]

Plusieurs études démontrent que les réponses inotropes positives médiées par les récepteurs β -adrénergiques myocardiques sont plus importantes dans les cœurs masculins que dans les cœurs féminins de même âge, et que ces différences sont médiées par une signalisation réduite des récepteurs β_1 -adrénergiques chez les femmes. De même, la réduction de la signalisation des récepteurs β_1 -adrénergiques myocardiques chez les femmes ovulantes semble être protectrice contre les agressions myocardiques, y compris la production de catécholamines induite par le stress et les lésions d'ischémie – reperfusion. [121, 122]

L'ovariectomie supprime cet effet protecteur dans les modèles précliniques et elle est associée à une augmentation de la signalisation et de l'inotropie des récepteurs β_1 . Dans un modèle animal de syndrome de Takotsubo induit par le stress par contention consciente, la supplémentation en œstrogènes à l'ovariectomie a réduit le dysfonctionnement apical observé pendant le stress. [123]

L'augmentation des concentrations d'œstrogène est également associée à une vasoréactivité vasculaire médiée par les β_2 -adrénorécepteurs, et leur perte après la ménopause pourrait entraîner une vasoconstriction plus importante avec une vasodilatation médiée par les β_2 -adrénorécepteurs réduite dans le contexte de fortes concentrations des cathécolamines induites par le stress.

2.1.4. Déséquilibre entre les besoins et les apports en oxygène et troubles métaboliques:

L'augmentation de la stimulation des récepteurs adrénérgiques augmente la fréquence cardiaque et la contractilité cardiaque, cette charge de travail cardiaque accrue contribue à une situation aiguë de déséquilibre entre l'apport d'oxygène et la demande en oxygène, créant ainsi des zones d'hypoxie myocellulaire. [124]

L'hypoxie myocytaire peut être encore aggravée par des changements métaboliques [125] tels que le dépôt excessif de gouttelettes lipidiques dans les cardiomyocytes. Ces changements pourraient entraîner un découplage de la phosphorylation oxydative dans les mitochondries, ce qui inhibe le couplage entre le transport d'électrons et les réactions de phosphorylation, ce qui à son tour va interférer avec la synthèse de l'ATP donc diminution de production de l'ATP. [126]

L'augmentation des cathécolamines plasmatiques favorise une translocation coordonnée des cations de l'espace vasculaire vers le compartiment tissulaire par modification de perméabilité de la membrane cytoplasmique une chute concordante de leurs concentration sérique se présentant comme une hypokaliémie, une hypocalcémie et ue hypomagnésémie, avec pour conséquence des élévations de l'hormone parathyroïdienne et une hypozincémie avec hyposélénémie, qui sont des défenses antioxydantes. Une homéostasie cationique altérée peut affecter plusieurs processus cellulaires et contribuer à la toxicité myocardique [127]. La noradrénaline et l'épinéphrine sont également des sources potentielles de radicaux libres. Ces radicaux libres dérivés de l'oxygène peuvent interférer avec les transporteurs de calcium et de sodium, ce qui peut entraîner un dysfonctionnement supplémentaire des myocytes [128].

2.1.5. Rupture de plaque:

Il a été suggéré qu'une ischémie transitoire induite par une rupture de plaque avec occlusion thrombotique transitoire d'une artère coronaire descendante antérieure gauche suivie d'une lyse rapide peut provoquer un étourdissement myocardique chez les patients présentant une maladie coronarienne non obstruée apparente à l'angiographie.

En effet, Dans une étude portant sur cinq patients atteints de STT, Ibanez et al. [129] ont signalé des plaques athérosclérotiques perturbées dans une longue ADAG enveloppante lors de l'étude par échographie intravasculaire (IVUS). D'autres investigateurs [130, 131] n'ont pas pu confirmer la perturbation des plaques athérosclérotiques chez les patients STT avec IVUS réalisée au stade aigu.

En outre, cette explication est très improbable car les patients atteints de STT présentent des anomalies de mouvement de la paroi s'étendant au-delà des territoires vasculaires coronaires uniques et incluent parfois le ventricule droit.

De plus, chez 73% des patients atteints de STT, le cours de ADAG ne remplit pas les critères d'une longue ADAG enveloppante. [132]

Une autre caractéristique de la STT, qui ne peut pas être expliquée par l'hypothèse d'ischémie proposée, est l'histopathologie des myocytes cardiaques. La nécrose des bandes de contraction est une caractéristique histopathologique caractéristique de la STT qui est distincte de la nécrose de coagulation, le signe histopathologique fondamental de l'infarctus du myocarde [133]. Il convient de mentionner le fait que la STT et la maladie coronarienne obstructive chronique peuvent coexister [102]. De plus, le SCA causé par une occlusion coronarienne thrombotique aiguë ou une dissection spontanée de l'artère coronaire avec une douleur thoracique sévère associée est un facteur de stress majeur et, comme tout autre facteur de stress physique, peut déclencher une STT. [134, 135, 136]

Les résultats, qui contredisent l'hypothèse d'ischémie coronaire, sont: 1) la douleur thoracique en cours, les modifications de l'ECG de type infarctus du myocarde (STEMI) et l'absence de spasmes coronariens ou de lésions coronariennes expliquant l'ensemble des ARMPVG observée ; 2) l'ARMPVG étendue et une élévation modeste des biomarqueurs d'infarctus du myocarde; 3) l'ARMPVG s'étendant au-delà de la région d'alimentation de l'artère coronaire; 4) la localisation médioventriculaire ou basale du STT, qui ne correspond pas à une distribution de l'artère coronaire épicaudique; 5) le schéma temporel du STT est distinct de ceux d'un syndrome coronarien aigu; et 6) les changements histopathologiques de la vacuolisation et de la nécrose des bandes de contraction, résultats qui ne sont pas compatibles avec l'infarctus du myocarde. De plus, l'induction du STT par la dobutamine, qui a un effet vasodilatateur, va à l'encontre de l'hypothèse du spasme microvasculaire.

2.2. Toxicité directe des catécholamines transmissible par le sang

2.2.1. Lésions cardiomyocytaires:

La toxicité myocardique de la catécholamine transmise par le sang a été suggérée comme l'un des mécanismes physiopathologiques de la STT.

les catécholamines peuvent diminuer la viabilité des myocytes par une surcharge en calcium médiée par l'AMPc, entraînant, histologiquement, une nécrose de la bande de contraction, qui est l'une des caractéristiques pathologiques du STT, [137] avec une production accrue de matrice extracellulaire, conduisant à une augmentation rapide de la fibrose et une légère infiltration de neutrophiles.

Les catécholamines sont également une source potentielle de radicaux libres dérivés de l'oxygène. Ces radicaux libres peuvent interférer avec les transporteurs de calcium et de sodium, ce qui peut entraîner un dysfonctionnement des myocytes par une augmentation de l'afflux transsarcomérial de calcium et une surcharge cellulaire en calcium. [138]

Nef et al. [139] ont étudié des biopsies myocardiques en série chez 8 patients atteints de STT pendant la phase de dysfonctionnement grave du VG et ont trouvé des signes histologiques de toxicité des catécholamines, c'est-à-dire des cellules inflammatoires mononucléaires focales, des zones de réponse fibreuse et des bandes de contraction caractéristiques. Ils ont poursuivi: «Cependant, le myocarde affecté représente un potentiel élevé de reconstitution structurelle qui est en corrélation avec la récupération fonctionnelle rapide. [139]

La nécrose des bandes de contraction est une forme unique de lésion myocytaire caractérisée par des sarcomères hypercontractés, des bandes transversales éosinophiles denses et une réponse inflammatoire mononucléaire interstitielle. Elle est distincte de l'inflammation polymorphonucléaire observée dans l'infarctus. [140]

La suggestion de ce mécanisme est basé sur l'histoire du stress émotionnel précédant le début de la maladie chez de nombreux patients atteints de STT [140]; le rapport de niveaux extrêmement élevés de catécholamines plasmatiques chez les patients STT dans une étude [141]; l'apparition de STT chez les patients atteints de phéochromocytome [142]; et l'induction de la STT par l'administration thérapeutique et accidentelle d'épinéphrine, de noradrénaline et d'autres inotropes de catécholamines. [143, 144]

Cependant, cette hypothèse est contestée par d'autres résultats chez les patients atteints de STT. Cliniquement, un nombre considérable de patients atteints de STT n'ont pas d'antécédents de facteur de stress déclenchant émotionnel ou physique [145, 146]. Des taux plasmatiques de catécholamines extrêmement élevés n'ont pas été reproduits dans d'autres études [147, 148, 149]. En outre, le schéma circonférentiel des ARMPVG avec épargnant des parties basales ou apicales du ventricule gauche indique que les catécholamines véhiculées par le sang (si elles augmentent comme dans le phéochromocytome) ne causent pas principalement de STT mais agissent plutôt comme un facteur déclenchant du système sympathique cardiaque pour provoquer STT. [150]

2.2.2. Hypothèse des beta2 adrénorécepteurs:

Lyon et al. [151] en 2008 ont émis l'hypothèse que des niveaux élevés d'épinéphrine circulante déclenchent un changement dans le trafic du signal intracellulaire de Gs (stimulant) à la protéine Gi (inhibitrice) par l'intermédiaire de l'adrénorécepteur beta2 (B2AR). Ils ont suggéré que ce changement de signalisation était négativement inotrope et que l'effet était plus important au niveau du myocarde apical, parceque la densité des β -adrénorécepteurs est la plus élevée au niveau du myocarde apical du cœur des mammifères, ce qui explique le ballonnement apical observé dans le STT. Ils ont ajoutés que cet effet est réversible après que les niveaux d'épinéphrine sont revenus à la normale, ce qui explique pourquoi la fonction ventriculaire gauche et le mouvement de la paroi apicale sont revenus à la normale dans les jours ou les semaines suivant l'état de stress aigue.

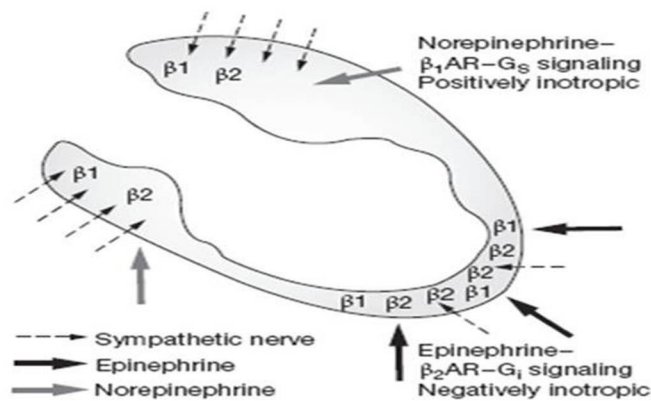


Figure 17: Représentation schématique des différences régionales en réponse à des niveaux élevés de catécholamines, expliquant la cardiomyopathie de stress. [151]

De plus, dans un modèle de rat de STT, Paur et al. [152] ont rapporté qu'une injection d'une dose bolus à haute concentration d'épinéphrine déclenchait un ballonnement apical ventriculaire gauche. Ils ont suggéré qu'un agonisme biaisé de l'épinéphrine pour les Gs à de faibles concentrations et pour les Gi à des concentrations élevées avec un gradient apico-basal en B2AR expliquant l'ARMPVG observé dans le STT.

Des résultats cliniques chez des patient STT remettent en question ce mécanisme

physiopathologique; Paur et al. basé leur suggestion sur le fait présumé que chez les patients atteints de STT, il y aura une poussée extrême d'épinéphrine en réponse au stress déclencheur ou à la condition médicale coexistante. Cependant, des concentrations plasmatiques extrêmement élevées de catécholamines n'ont été observées que dans une seule étude [141], tandis que d'autres études ont montré des taux plasmatiques normaux ou quasi normaux de catécholamines. [147, 148, 149]

Paur et al. n'ont signalé dans leur étude que des bollonnements apicales après une injection à haute concentration de bolus d'épinéphrine. En revanche, Redfors et al. [153] ont induit principalement le type basal de STT lors de l'injection d'épinéphrine chez le rat. De plus, d'autres investigateurs [154, 155] ont rapporté des schémas d'épargne apicale de STT chez près de 50% des patients lorsqu'ils étaient déclenchés par de l'épinéphrine administrée par voie thérapeutique ou accidentelle ou STT déclenchée par un phéochromocytome.

2.3. Hypéraction et perturbation des terminaisons nerveuses sympathiques cardiaques locales et la noradrénaline bouillonnante et débordante:

Des investigateurs [156, 157] ont mis l'hypothèse que l'hyperactivation et la perturbation des terminaisons nerveuses sympathique cardiaque avec bouillement et débordement de la noradrénaline locale et sa toxicité myocardique, est le mécanisme physiopathologique responsable des ARMPVG du STT.

Des preuves substantielles ont été fournies selon lesquelles chez les patients prédisposés, un facteur de stress émotionnel ou physique peut entraîner une hyperactivation du système nerveux sympathique avec une hyperactivation sympathique cardiaque locale où la noradrénaline se désagrège et mousse aux terminaisons nerveuses sympathiques cardiaques se terminant par la noradrénaline débordement. Le débordement de norépinéphrine peut diminuer la viabilité des myocytes par une surcharge cyclique médiée par l'adénosine monophosphate entraînant histologiquement une nécrose de la bande de contraction qui est l'une des caractéristiques histopathologiques du STT [133]. Les catécholamines sont également une source potentielle de radicaux libres dérivés de l'oxygène. Ces radicaux libres peuvent interférer avec les transporteurs de calcium et de sodium, ce qui peut entraîner un dysfonctionnement des myocytes par une augmentation de l'afflux transsarcolemmal de calcium et une surcharge cellulaire en calcium. [158]

Il en résulte un étourdissement du myocarde dans une circonférence unique typiquement régionale suivant très probablement la distribution des nerfs sympathiques cardiaques.

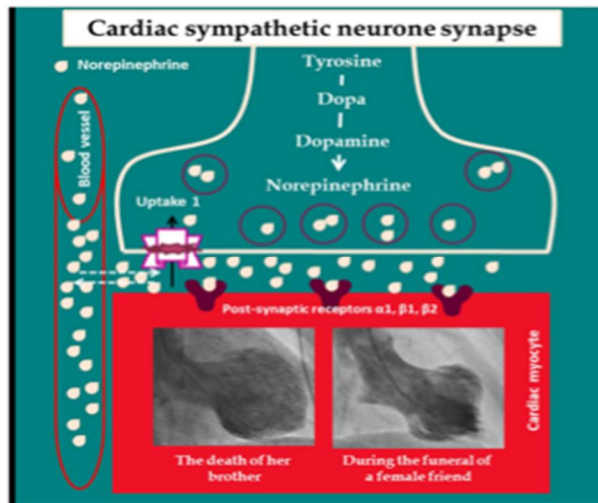


Figure 18: Illustration d'une perturbation-hyperactivation sympathique cardiaque au niveau de la synapse du neurone sympathique cardiaque.

Dans des conditions physiologiques normales, lorsqu'un nerf sympathique cardiaque est stimulé, la norépinéphrine stockée en granules dans les terminaisons nerveuses présynaptiques est libérée dans la fente synaptique. La norépinéphrine stimule les récepteurs adrénergiques alpha et bêta postsynaptiques sur les myocytes cardiaques, activant les voies effectrices en aval. Dans le syndrome de takotsubo, une hyperactivation-perturbation sympathique cardiaque locale entraîne un excès et un débordement de noradrénaline, provoquant un étourdissement myocardique régional, comme le montre la ventriculographie gauche de deux cas montrant un STT midapicale et midventriculaire. Un excès de norépinéphrine peut également inhiber la région d'absorption Uptake-1, entraînant une diminution du recaptage de la noradrénaline et une augmentation de l'élimination de la noradrénaline dans la circulation. [157]

Cette hypothèse est appuyée par les éléments suivants:

- L'apparition du syndrome après des événements déclencheurs émotionnels plaide pour une stimulation sympathique excessive du myocarde, probablement médiée par le cerveau.

- Des maladies intracrâniennes aiguës telles que les hémorragies intracrâniennes et sous-arachnoïdiennes, les accidents vasculaires cérébraux thrombotiques, l'épilepsie et autres ont été signalées comme provoquant le STT [159-163]. Cela suggère fortement l'implication du système nerveux sympathique dans la physiopathologie du STT.

- La Sympathectomie médicale a montré des effets cardioprotecteurs chez les patients atteints d'hémorragie sous-arachnoïdienne [164]. de même, une sympatécotomie médicale ou chirurgicale a permis d'éviter des modifications de l'ECG ressemblant à celles observées dans le schéma mid-apical du STT et des ARMPVG de type STT induites dans des études animales par la stimulation du cerveau et des ganglions stellaires et l'hémorragie intracrânienne expérimentale. [164]

- D'autres études [166] ont montré que la sympathectomie mais pas la surrénalectomie prévient le dysfonctionnement myocardique dans les études animales sur l'hémorragie sous-arachnoïdienne, soutenant davantage le rôle de la catécholamine locale dans la pathogenèse de la maladie.

- l'étourdissement du myocarde avec un schéma circonférentiel particulier, qui peut suivre la distribution locale du nerf sympathique cardiaque. A noter que la distribution anatomique précise des différentes branches du système nerveux sympathique cardiaque n'est pas connue, ce qui est nécessaire pour spécifier la ou les branches des nerfs sympathiques cardiaques impliqués dans le STT. Ces données peuvent faciliter la catégorisation des différents modèles du STT (apical, midapical, midventricular, midbasal, basal, focal et global) en fonction de la branche sympathique impliquée d'une manière analogue à celle d'une occlusion de l'artère coronaire provoquant un infarctus du myocarde antérieur, inférieur, latéral et véritable postérieur.

- les résultats histopathologiques de la nécrose de la bande de contraction et les preuves de myocardite à catécholamine avec œdème myocardique dans les régions d'étourdissement myocardique
- les signes d'une dénervation sympathique cardiaque locale dans les régions hypocinétiques / akinétiques. [167, 168, 169]
- Il a été rapporté que l'induction de la mort cérébrale et d'hémorragies sous-arachnoïdiennes dans des modèles animaux et divers types de maladies et

traumatismes intracrâniens chez l'homme induisent une ARMPVG de type STT [170]. Une augmentation de la norépinéphrine interstitielle myocardique, mais pas plasmatique, a été démontrée par Mertes et al. après induction de la mort cérébrale chez le porc. [171]

3. Troisième phase : activation des voies de survie de myocarde

Les graves anomalies cinétiques de la paroi observées dans le STT sont transitoires, ce qui suggère que les mécanismes de protection sont susceptibles d'intervenir pour préserver l'intégrité myocardique.

Deux mécanismes différents peuvent déclencher la protection myocardique :

- Le premier est représenté par des mécanismes de protection liés aux adrénorécepteurs. En effet, les niveaux supra-physiologiques d'épinéphrine déclenchent le passage du couplage Gs au couplage Gi du β 2-adrénorécepteur, provoquant ainsi une réponse inotrope négative qui limite le degré de lésion myocardique aiguë en réponse à la poussée de catécholamines. [172]

- Le deuxième mécanisme est représenté par la voie de survie de la phosphoinositide 3-kinase/protéine-kinase B (AKT), qui s'est avérée être activée de façon transitoire pendant la phase aiguë du STT. [173] L'AKT a une importance critique pour la croissance cardiaque postnatale et l'angiogenèse coronaire. De plus, ses cibles en aval, en particulier la cible mécaniste de la rapamycine (mTOR) et la glycogène-synthase-kinase 3 (GSK3), sont des régulateurs bien établis du métabolisme, de la prolifération et de la survie cellulaire. La survie des cellules est assurée par divers mécanismes: (i) inhibition directe de l'apoptose, (ii) inhibition des facteurs de transcription pro-apoptotiques, (iii) amélioration des facteurs de transcription anti-apoptotiques, et (iv) amélioration du métabolisme cellulaire par inhibition du GSK3.

IV. Facteurs predisposants: [241]

- Facteurs hormonaux: carence en oestrogène: La prépondérance frappante des femmes post ménopausées suggère une influence hormonale. La baisse du taux d'oestrogène après la ménopause augmenterait, potentiellement, la sensibilité au STT. En effet, les femmes de plus de 55 ans courent un risque presque cinq fois plus grand de développer un STT par rapport aux femmes de moins de 55 ans. [175]

▪ **Facteurs génétiques:** L'existence d'un support génétique au STT est également suspectée devant l'existence de cas groupés au sein d'une même famille. Il ne s'agit probablement pas de la mutation de séquence d'un gène unique mais bien de l'interaction entre des facteurs environnementaux et un polymorphisme génétique touchant en particulier les gènes codant les récepteurs adrénergiques.

▪ **Facteurs psychiatriques et neurologiques:** Une prévalence élevée de troubles psychiatriques (anxiété, dépression, trouble de panique, trouble de l'humeur, personnalité de type D [176, 177]) et neurologiques (accident vasculaire cérébrale, hémorragie sous arachnoïdienne, crise épilepsie [178, 179]) a été signalée chez les patients atteints de TTS. Dans une comparaison de patients atteints de STT et SCA, appariés pour l'âge et le sexe, les taux de troubles psychiatriques ou neurologiques étaient beaucoup plus élevés chez les patients atteints de STT [95]. Parmi eux, 27 % avaient des antécédents aigus ou chroniques de troubles neurologiques et 42 % avaient un diagnostic psychiatrique, dont la moitié souffrait de dépression [95].

V. Facteurs déclenchants:

De nombreux facteurs déclenchants émotionnels et physiques ont été identifiés comme participant à la survenue d'un STT.

Les facteurs déclenchants physiques sont plus fréquents que les facteurs de stress émotionnels [95]. Il est intéressant de noter que, les patients de sexe masculin sont plus souvent atteints suite un événement physique stressant, alors que chez les femmes, un déclencheur émotionnel peut être observé plus fréquemment [95]. Il est à noter que, les facteurs déclencheurs précipitants peuvent représenter une combinaison de problèmes émotionnels et physiques [95] (par exemple une crise de panique durant une intervention médicale), ainsi que des déclencheurs environnementaux comme une exposition prolongée au bruit des avions [180]. D'autre part, environ un tiers des patients se présente sans preuve d'un événement stressant antérieur identifiable [181].

1. Facteurs déclenchant émotionnels:

Les facteurs déclencheurs psychologiques comprennent une gamme d'émotions traumatisantes, y compris :

- le deuil (p. ex. le décès d'un membre de la famille, d'un ami ou d'un animal domestique),
- la dépression, trouble post-traumatique, tentative de suicide
- -les conflits interpersonnels (p. ex. un divorce ou une séparation familiale)
- la peur et la panique (p. ex. vol qualifié, agression ou discours public, peur d'une opération ou hospitalisation)
- la colère (p. ex. dispute avec un membre de la famille ou le propriétaire),
- l'anxiété (p. ex. pathologie, garde d'enfants, perte de domicile fixe),
- les problèmes financiers ou liés à l'emploi (p. ex. dettes de jeu d'argent, faillite financière ou perte d'emploi)
- l'embarras et la honte (p. ex. procédures judiciaires, infidélité, incarcération d'un membre de la famille, échec lors d'une compétition).
- Les catastrophes naturelles comme les tremblements de terre, les inondations,
- Cependant, les déclencheurs émotionnels ne sont pas toujours négatifs, car des événements émotionnels positifs peuvent aussi provoquer un TTS (p. ex. une fête d'anniversaire surprise, gagner un jackpot et un entretien d'embauche positif) . Cette entité a été décrite comme le " syndrome du coeur heureux ".

2. B. Facteurs déclenchant physiques:

Les facteurs de stress physique peuvent être liés à:

- l'activité physique (par exemple, le jardinage intensif ou les sports)
- crise d'asthme, exacerbation BPCO
- une pancréatite, une cholécystite, hémorragie digestive, exacerbation de maladie de crohn, étranglement herniaire
- un pneumothorax, embolie pulmonaire, bronchite, spasme laryngé
- une blessure traumatique, une fracture, la chirurgie [182]
- une septicémie, une péritonite, un choc séptique
- une thyrotoxicose,
- un phéochromocytome, un paragangliome, une lithiase urinaire
- un contexte de malignité, y compris avec chimiothérapie et radiothérapie,

- une grossesse, une césarienne, une hémorragie gynécologique,
- un foudroiement, une quasi-noyade, une hypothermie,
- une anesthésie
- administration de médicaments exogènes à base de catécholamines et des médicaments sympathomimétiques, y compris les tests d'effort à la dobutamine, les tests électrophysiologiques (avec isoprotérénol ou épinéphrine) et les bêtaagonistes pour l'asthme ou une maladie pulmonaire obstructive chronique
- De même, une obstruction coronarienne aigue pourrait également servir de déclencheur pour un STT
- des troubles du système nerveux (p. ex. accident vasculaire cérébral, traumatisme crânien (210), hémorragie intracérébrale ou convulsions.
- la prise de cocaïne, au sevrage d'alcool ou retrait des opiacés
- l'intoxication au monoxyde de carbone.

VI. Diagnostic positif:

1. Présentation clinique

La présentation clinique du syndrome de Takotsubo est habituellement proche de celle du SCA, dont il constitue le principal diagnostic différentiel [183]. D'après l'étude réalisée par Templin et al. [95] , le symptôme prédominant à l'admission est la douleur thoracique (75%) suivi par la dyspnée (46.9%) et la syncope (7.7%) .

D'autres signes non spécifiques peuvent accompagner les signes précédents, à savoir des palpitations, des nausées, des vomissements. Plus rarement, le syndrome peut être révélé par l'une des complications [184] comme un arrêt cardiaque inaugural, une régurgitation mitrale ou dans approximativement 10% des cas un état de choc cardiogénique avec hypotension, froideur des extrémités, oligurie ou détresse respiratoire [185, 186].

L'examen physique n'est pas spécifique et souvent normal en dehors de la symptomatologie douloureuse. En cas de dyspnée associée, l'auscultation pulmonaire évoque fréquemment une insuffisance cardiaque congestive avec diminution du murmure vésiculaire au niveau des deux bases pulmonaires et des râles crépitants déclives. L'orthopnée est

classique dans ce contexte d'œdème aigu pulmonaire (OAP). L'auscultation cardiaque retrouve le plus souvent une tachycardie régulière modérée mais des cas de bradycardies ou de tachyarythmies ont été décrits dans la littérature. La dysfonction ventriculaire gauche aiguë systolique peut être à l'origine d'une hypotension avec des sueurs, voire d'un véritable choc cardiogénique.

Enfin, les patients peuvent apparaître anxieux dans un contexte de stress émotionnel ou physique persistant [185, 186].

Parfois, le TTS est diagnostiqué devant la découverte fortuite de modifications ECG ou une élévation des biomarqueurs cardiaques.

2. Electrocardiogramme :

L'ECG initial est anormal dans la plupart des cas. Le plus souvent, il montre un sus-décalage du segment ST (44 % des cas selon le registre InterTAK [186] et/ou des ondes T négatives (41 % des cas [187]). Comme dans un SCA, le territoire des anomalies ECG correspond aux segments myocardiques touchés. La plupart du temps, elles sont donc retrouvées dans le territoire antéro-septo-apical, mimant ainsi un infarctus antérieur.



Figure 19: Les résultats électrocardiographiques typiques de la phase aigue de la cardiomyopathie de takotsubo montrant l'élévation du segment ST dans les dérivations précordiales antérieures (V1-V4)

A l'issue d'un SCA, l'ECG d'un patient atteint de STT évolue dans le temps avec le plus souvent la résolution du sus-décalage du segment ST et l'apparition progressive d'ondes T négatives et d'un allongement de l'espace QT durant les premiers jours, puis la résolution de ces anomalies au cours des semaines suivantes.

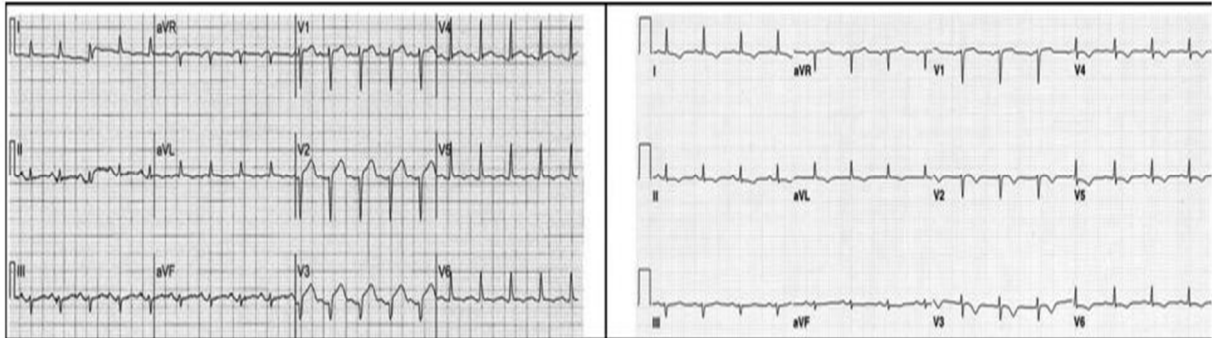


Figure 20: Tracés ECG à 12 dérivations représentatifs d'un patient atteint de STT à l'admission (Image de gauche) et pendant la convalescence (Image de droite) [188]. L'ECG de convalescence montre le retour à la normale du segment ST avec des inversions typiques de l'onde T et allongement de l'intervalle QT dans les dérivations précordiales et les dérivations des membres.

D'autres anomalies ECG plus rarement rencontrées ont été décrites. Il peut s'agir d'ondes Q antérieures(ou radotage de l'onde R) qui régresseront progressivement au cours du temps, de QRS fragmentés ou encore d'un microvoltage en rapport avec l'œdème myocardique. L'apparition d'un bloc de branche gauche a été retrouvée chez 5 % des TTS du registre InterTAK.

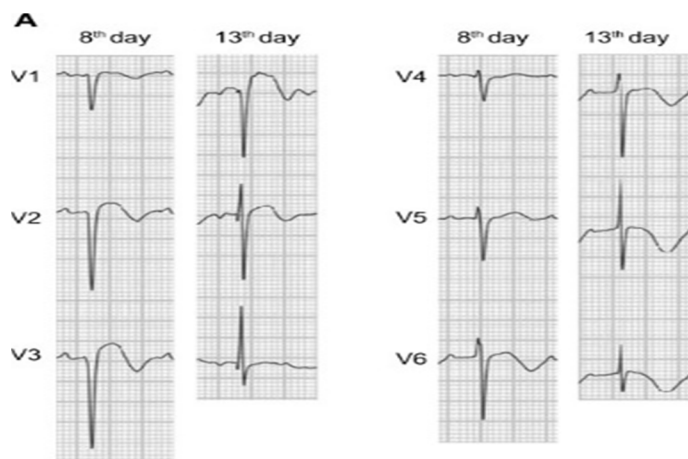


Figure 21: Tracé d'ECG représentant les changements de l'onde Q chez un patient atteint de STT. [189]

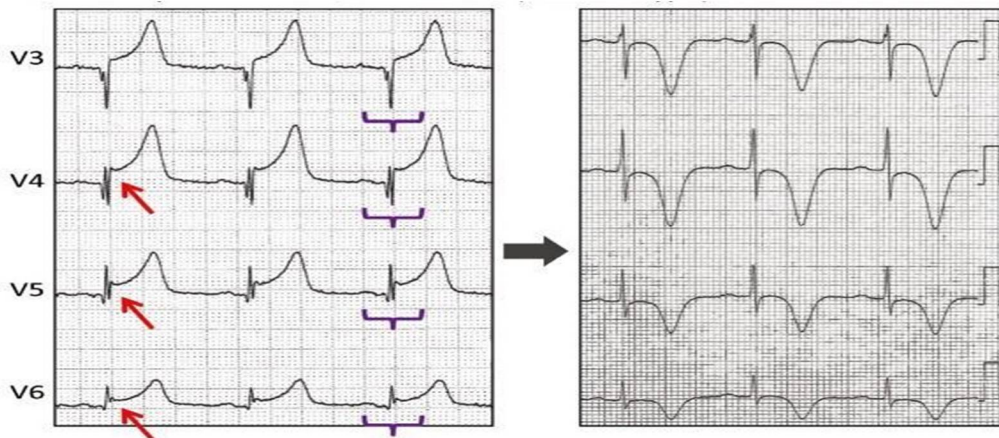


Figure 22: Tracés d’ECG d’une patiente de 84 ans atteinte de STT représentant l’onde J et le QRS fragmenté pendant la phase aiguë (à gauche) et la phase subaiguë (à droite) de la maladie [190]. Les flèches rouges représentent l’onde J et les parenthèses violettes le QRS fragmenté.

Plusieurs critères ont été proposés afin de distinguer les signes ECG entre un SCA et STT.

La plupart des études portent sur le sus-décalage du segment ST dans les dérivations précordiales, en particulier la dérivation V1, car le sus-décalage du segment ST de cette dérivation est moins prononcée dans STT que dans l’infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI) antérieur [191].

Le sus-décalage du segment ST dans le STT est centré sur les dérivations précordiales V2-V5 et sur les dérivations des membres DII et aVR, alors que dans le STEMI antérieur le sus-décalage du segment ST est centré sur les dérivations précordiales V1-V4 et sur les dérivations des membres DI et aVL.

Le sus-décalage ST limité aux dérivations inférieures (II, III, aVF) est peu courant dans le STT.

Dans le STT, l’inversion de l’onde T est souvent plus importante et plus largement répartie que dans le SCA. De plus, l’inversion de l’onde T est associée à la présence d’œdème du myocarde et peut persister pendant plusieurs mois, même après la récupération de la fonction contractile du VG, laissant ainsi une empreinte électrophysiologique de l’événement [192].

La présence d'un sous-décalage du segment ST est rare dans le STT et reste davantage en faveur d'un SCA.

La présence d'ondes Q antérieures sans élévation du segment ST ou inversion de l'onde T, se produit avec une certaine fréquence dans le STT. Les ondes Q pathologiques sont moins fréquentes dans le STT que dans le STEMI antérieur (15 % vs 69 %) [193].

Malgré ces différences, il existe un chevauchement et l'angiographie coronaire en urgence est nécessaire pour différencier le STT du STEMI avec certitude [194, 195].

3. Score diagnostique InterTAK:

Le score diagnostique InterTAK (**figure 23**) a été développé afin d'aider les cliniciens à distinguer SCA et STT et pour prédire la probabilité de présence d'un STT [196]. Il comprend 7 paramètres cliniques et électrocardiographiques qui peuvent donc être recueillis facilement dès l'admission aux Urgences. Il s'agit d'un score continu avec un total maximal de 100 points. Un score de 30 points représente une probabilité de STT inférieur à 1 % et un score de 70 points correspond à une probabilité de TTS d'environ 90 %.

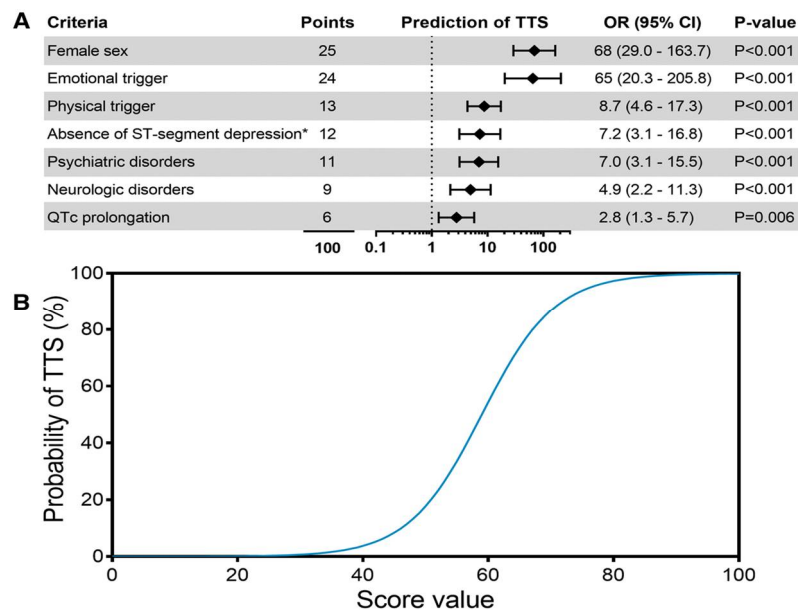


Figure 23: Score diagnostique InterTAK.

Critères pour le diagnostic du syndrome de Takotsubo par analyse de régression logistique multiple. Avec Odds Ratio (rapports de cotes) des paramètres « sexe féminin, déclencheur émotionnel, déclencheur physique, absence de sous-décalage du segment ST*, troubles psychiatriques, troubles neurologiques et prolongation de l'intervalle QT », qui ont été choisis pour établir le score diagnostique InterTAK. * excepté en dérivation aVR (A). La courbe sigmoïde montre la prévalence estimée du syndrome de takotsubo dans la pratique clinique (B). CI: confidence interval-Intervalle de confiance-; OR: odds ratio-rapports de cotes- ; QTc: QT-time corrected for heart rate- temps corrigé pour la fréquence cardiaque-; TTS: syndrome de takotsubo.

4. Biologie:

4.1. Marqueurs de nécrose myocardique :

Pratiquement tous les cas de STT présentent des signes de nécrose du myocarde. Lors de l'admission, les valeurs de la troponine sont habituellement aussi élevées que celles du SCA, mais les valeurs maximales sont beaucoup plus faibles que celles du SCA classique [95].

Des taux élevés de troponine à l'admission sont un prédicteur d'un mauvais pronostic à l'hôpital (95). En général, l'augmentation du taux de créatine kinase est modérée [95]. Il n'a pas été retrouvé de concordance entre l'élévation des enzymes cardiaques et l'importance de l'atteinte ventriculaire gauche [197].

4.2. Peptide natriurétique de type B (BNP) et son précurseur NT- proBNP :

Le syndrome de Takotsubo est fréquemment associé à une augmentation substantielle des concentrations plasmatiques du peptide natriurétique de type B (BNP) et de son précurseur hormonal NT-proBNP, atteignant les taux maximaux environ 24-48 h après le début des symptômes [198]; en raison d'une dysfonction ventriculaire gauche régionale. Un retour progressif du BNP/NT- proBNP à des niveaux normaux se produit dans les quelques mois qui suivent le début des symptômes [199].

Il existe donc une dissociation entre la troponine faiblement augmentée et le BNP fortement élevé.

4.3. Catécholamines :

Bien que les taux **plasmatiques** de catécholamines soient particulièrement élevés chez les patients atteints de Takotsubo, et encore plus par rapport aux patients présentant un SCA, leur dosage ne s'effectue pas en pratique courante [200].

4.4. Autres potentiels biomarqueurs :

De nouveaux biomarqueurs font l'objet de recherches afin d'apporter une aide à la distinction entre STT et SCA mais ne sont pas actuellement utilisés en routine (IL-6, microRNA circulants, cytokines).

5. Imagerie :

5.1. Coronarographie et ventriculographie :

La coronarographie doit être réalisée en urgence devant un sus-décalage du segment ST.

L'absence de lésion coronaire associée à des troubles de cinétique typiques à la ventriculographie posent le diagnostic de STT. Néanmoins, la présence d'une atteinte coronarienne significative n'exclut plus le diagnostic de STT. Dans ce cas, il faut comparer les artères lésées et les territoires myocardiques dont la cinétique est diminuée, à la recherche d'un mis-match entre la perfusion et la contraction. Le signe du « téton apical » peut être particulièrement intéressant dans cette situation. En effet, dans le STT apical typique, la partie toute distale de l'apex garde souvent une contraction conservée contrastant avec le reste de l'apex hypokinétique voire akinétique.

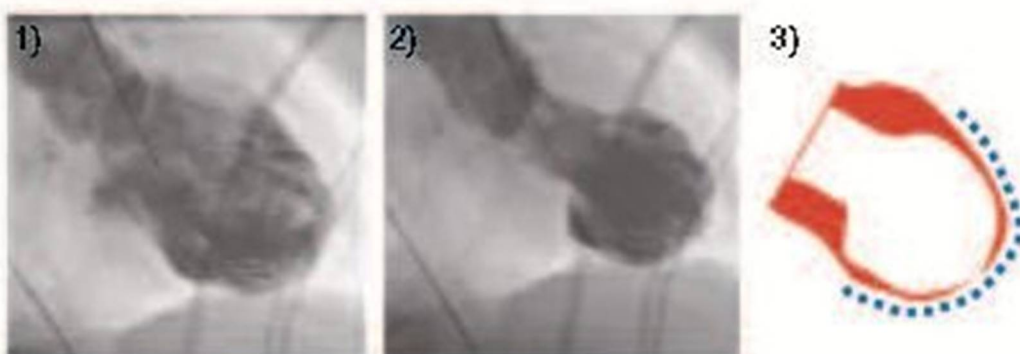


Figure 24: [187]: Ballonisation apicale typique durant la diastole (1) et la systole (2) sur ventriculographie gauche. Les pointillés dévoilent l'étendue de la dyskinesie pariétale (3).

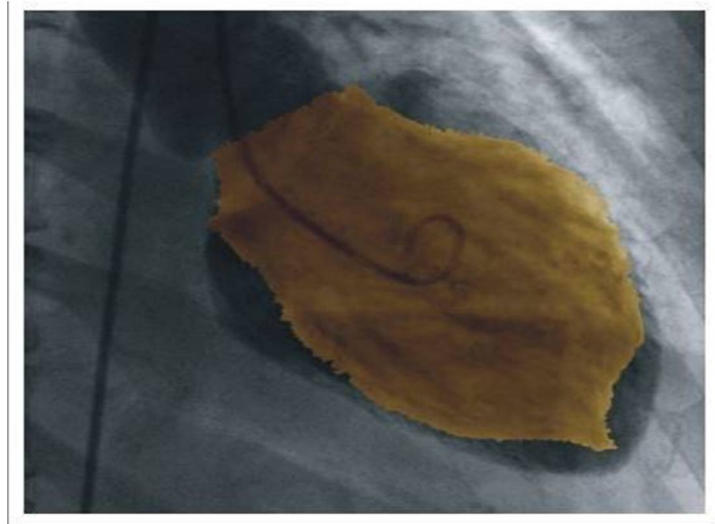


Figure 25: Angiographie ventriculaire gauche avec superposition de trames endosystoliques et diastoliques dans un cas typique de ballonisation apicale transitoire du ventricule gauche avec présence du signe du « téton apical » [201]. Bien que l'apex du ventricule gauche soit très akinétique, la phase systolique montre la présence d'une contraction résiduelle très limitée dans la portion la plus apicale de l'apex ventriculaire gauche.

5.2. Echocardiographie:

L'Échocardiographie transthoracique avec Doppler couleur devrait être la première technique d'imagerie non invasive en cas de suspicion de diagnostic du syndrome de Takotsubo [202], c'est un examen clé, non invasif et facilement reproductible au lit du malade.

Le STT est caractérisé par un schéma circonférentiel particulier de l'anomaie régionale du mouvement de la paroi ventriculaire gauche (ARMPVG) entraînant un ballonnement visible du VG pendant la systole.

L'échocardiographie objective une dysfonction systolique ventriculaire gauche avec fraction d'éjection (FEVG) abaissée en moyenne à $40,7 \pm 11,2$ % [95].

L'image typique retrouvée est représentée par la ballonnisation apicale du ventricule gauche, dû à l'akinésie, l'hypokinésie ou la dyskinésie des segments apicaux et médians du ventricule gauche accompagnée d'une hyperkinésie des segments basaux [95].

L'échocardiographie transthoracique permet d'évaluer la morphologie et la fonction du ventricule gauche, identifier les variantes anatomiques, détecter des complications potentielles (par exemple l'obstruction des voies d'éjection du ventricule gauche, la régurgitation mitrale, l'atteinte du ventricule droit, la formation de thrombus et la rupture cardiaque) et surveiller la récupération.

Les caractéristiques clés de l'échographie durant la phase aigue consistent en une grande surface de myocarde dysfonctionnel s'étendant au-delà du territoire d'une artère coronaire unique et habituellement caractérisée par une symétrie des anomalies régionales impliquant les segments ventriculaires moyen des parois antérieure, inférieure et latérale (une atteinte circonférentielle).

En cas d'atteinte ventriculaire droite, une dilatation est le plus souvent observée avec hypokinésie ou akinésie de la paroi libre et de l'apex [204].

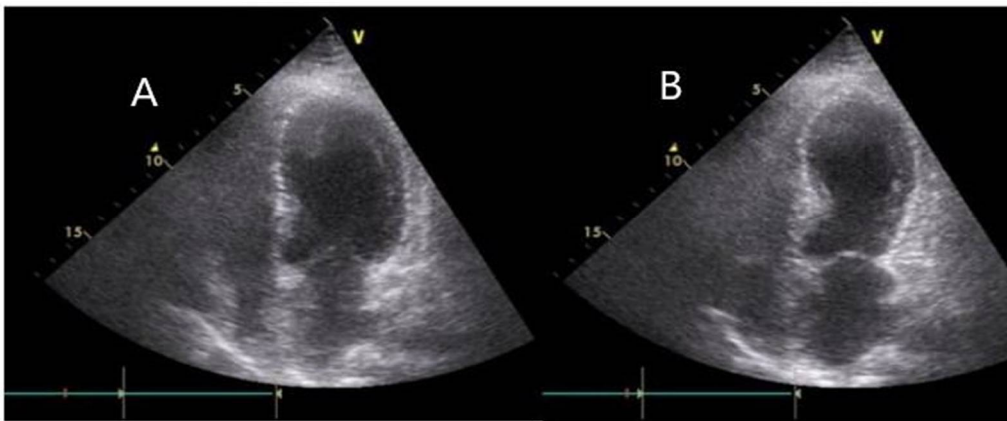


Figure 26: Aspect échographique en fin de diastole (A) et fin de systole (B) montrant la ballonisation apicale typique du syndrome de Takotsubo. [205]

5.3. IRM Cardiaque:

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet d'infirmar une atteinte ischémique ou une myocardite et de confirmer le diagnostic de STT.

Elle permet :

- l'identification des anomalies régionales typiques de la motilité pariétale,
- une quantification précise des fonctions ventriculaire gauche et ventriculaire droite,

- l'évaluation d'autres anomalies/complications (épanchement péricardique et/ou pleural, thrombus du VG ou du VD)
- et la caractérisation du tissu myocardique (œdème, inflammation, nécrose/fibrose) (**Figure 27**) [206, 207].

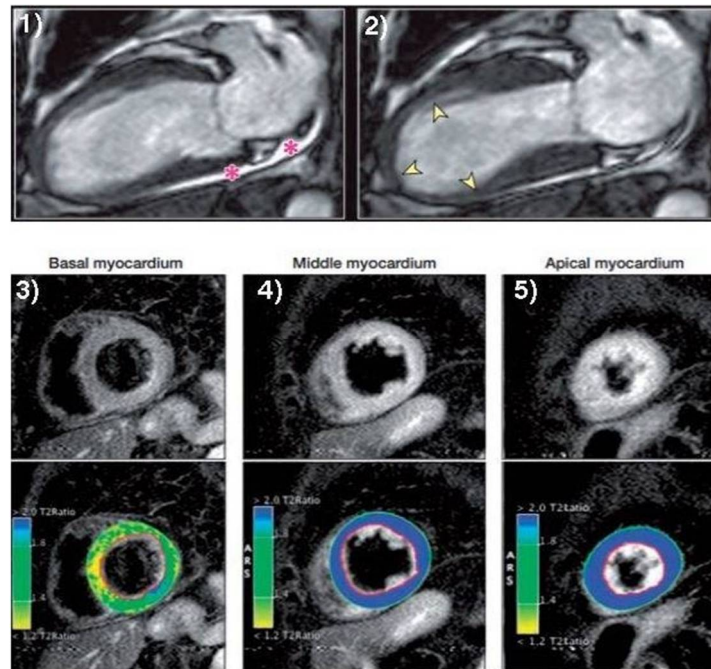


Figure 27: Aspect de ballonnisation apicale tel qu'illustré par l'imagerie par résonance magnétique cardiaque. [187]

Les astérisques indiquent l'épanchement péricardique (1) et les flèches blanches (2) indiquent la région de l'akinésie. Les images pondérées en T2 sur le plan montrent l'intensité normale du signal du myocarde basal (3) et l'œdème global du myocarde médian et apical (4 et 5).

Les critères d'imagerie par résonance magnétique pour le diagnostic du STT au moment de la présentation aiguë comprennent: [208]

- 1) Le dysfonctionnement VG de distribution non coronarienne,
- 2) L'œdème myocardique dans la région des anomalies contractiles de la paroi,
- 3) L'augmentation de l'absorption myocardique précoce du gadolinium (suggérant une inflammation)

- 4) L'absence du rehaussement retardé du gadolinium, ou discret réhaussement tardif moins étendu que l'anomalie cinétique et moins dense que dans un STEMI.
- 5) Le critère de confirmation pour tous les critères de diagnostic est une résolution complète ou quasi complète.

Classiquement, l'IRM montre une ballonnisation du ventricule gauche, une akinésie apicale et médioventriculaire, une hyper-kinésie compensatrice de la base avec de manière non permanente une altération de la FEVG.

L'IRM est supérieure à l'échocardiographie pour détecter l'atteinte conjointe du VD, incluant le STT avec atteinte isolée du VD [209] de mauvais pronostic [210]. Aussi, elle est plus performante dans la détection des thrombus apicaux du ventricule gauche.

Chez la plupart des patients atteints de STT, un œdème du myocarde est présent dans les régions présentant une fonction systolique anormale, possiblement due à une inflammation, à un stress accru de la paroi et/ou à une ischémie transitoire [208] et indiquant l'étendue et la gravité des lésions tissulaires [211].

Il est important de noter que l'absence de rehaussement tardif au gadolinium dans les régions dysfonctionnelles du VG permet de faire la distinction entre le STT et d'autres affections, y compris le SCA (rehaussement tardif au gadolinium sous-endocardique ou transmural, correspondant à un territoire vasculaire) et de nombreux cas de myocardite aiguë (présence fréquente mais non universelle de rehaussement tardif au gadolinium épicaudique).

Bien que le rehaussement tardif au gadolinium soit habituellement absent et prédise une normalisation complète de la fonction ventriculaire gauche, une fibrose subtile peut exister et indiquer des résultats moins favorables [212, 213, 214].

5.4. Angiographie coronaire par tomодensitométrie :

L'angiographie coronaire par tomодensitométrie peut être envisagée chez les patients ayant des fenêtres acoustiques limitées (pour l'ETT) et une contre-indication à l'IRM. L'application principale consiste à évaluer les artères coronaires épicaudiques pour exclure une sténose significative [215]. L'angiographie coronaire par tomодensitométrie a été proposée comme une alternative d'imagerie non invasive à l'angiographie pour exclure les lésions coronariennes coupables chez des patients stables sélectionnés (non ST+) et une image clinique et échocardiographique convaincante du STT. [216, 217, 218, 219]

5.5. Imagerie Nucléaire :

La tomographie par émission monophotonique (TEMP) et la tomographie par émission de positon (TEP) ont été utilisées dans le STT pour évaluer la perfusion, le métabolisme et l'innervation.

Elles ont été effectuées principalement à des fins de recherche sur la physiopathologie du STT et de discuter l'utilité clinique de l'imagerie nucléaire pour un diagnostic non invasif le plus spécifique du STT. [220]

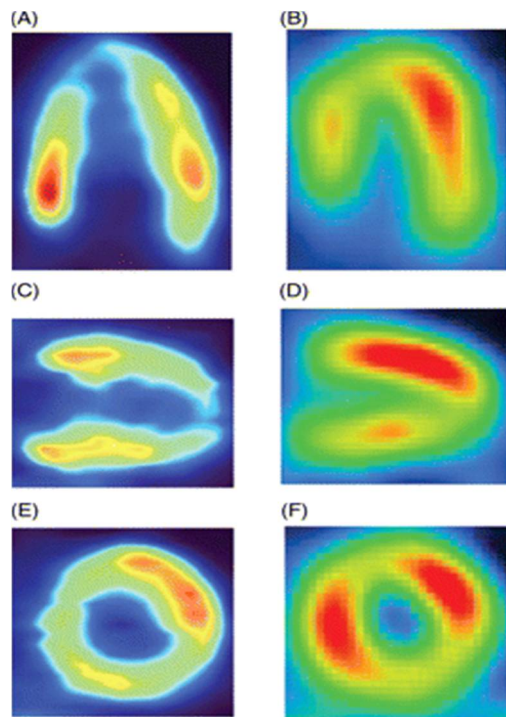


Figure 28: [221] : Aspect du STT à l'imagerie nucléaire.

L'imagerie métabolique par TEP et 18F-fluorodéoxyglucose FDG (A, C, E) démontre une diminution de l'absorption dans les segments apicaux et médians du ventricule. L'imagerie par perfusion utilisant la TEMP (B, D, F) montre un défaut de perfusion plus petit dans les segments apicaux et médians du ventricule.

6. Critères Diagnostiques:

La difficulté dans le diagnostic du STT repose sur sa très grande proximité avec son principal diagnostic différentiel, le syndrome coronaire aigu (SCA). Dans l'objectif d'en simplifier la détection, plusieurs critères diagnostiques ont été proposés. Abe et al. [222] ont introduit les premiers critères diagnostiques du STT en 2003, puis autres groupes de recherche ont proposées plusieurs critères dans le monde -sans qu'il y ait un consensus mondial- dont les plus utilisés sont les critères **de la Mayo Clinic** publiés en 2004 puis révisés en 2008.

Récemment et sur la base des connaissances actuelles, un consensus international d'experts de l'ESC (european society of cardiology) a élaboré de nouveaux critères diagnostiques internationaux pour le diagnostic du STT: Critères Diagnostiques InterTAK: [187]

1. Dysfonction ventriculaire gauche transitoire (hypokinésie, akinésie ou dyskinésie) avec ballonnisation apicale ou troubles de cinétique médians, basaux ou focaux. Une atteinte ventriculaire droite peut être associée. Ces troubles de cinétique pariétale transitoires dépassent en général un territoire de systématisation vasculaire ; toutefois, de rares cas peuvent exister avec atteinte d'un territoire artériel (STT focal)(a).
2. Un facteur déclenchant émotionnel, physique ou combiné peut précéder la survenue du STT.
3. Des troubles neurologiques (hémorragies sous-arachnoïdiennes, AVC, AIT, etc.) ou un phéochromocytome peuvent être des facteurs déclenchants de STT.
4. Des modifications de l'ECG sont présentes (sus- ou sous-décalage du segment ST, inversion des ondes T, prolongation de l'intervalle QTc). Toutefois, il existe des cas sans modification ECG.
5. Les biomarqueurs cardiaques (troponine et CK) sont modérément augmentés. Une élévation significative du BNP est fréquente.
6. Une atteinte coronarienne significative n'est pas en contradiction avec un STT.
7. Il n'existe pas d'argument en faveur d'une myocardite.
8. Les femmes après la ménopause sont principalement touchées.

a: L'imagerie par résonance magnétique cardiaque est recommandée pour exclure la myocardite infectieuse et la confirmation du diagnostic du syndrome de takotsubo.

Les principaux changements par rapport aux critères précédents sont les suivants :

- Le phéochromocytome n'est désormais plus exclu du diagnostic de STT ;
- La présence d'une atteinte coronaire objectivée à la coronarographie n'est plus en contradiction avec le diagnostic de STT;
- La possibilité de rares cas de trouble de cinétique dans un territoire artériel (STT focal).

7. Algorithme Diagnostique:

En intégrant toutes ces données, les experts de l'ESC ont proposé un algorithme de prise en charge diagnostique du STT (**figure 29**).

Devant une douleur thoracique et/ou une dyspnée, tout patient avec un sus-décalage du segment ST doit bénéficier en urgence d'une coronarographie. En l'absence de sus-décalage, la suspicion de STT doit mener au calcul du score InterTAK. Si celui-ci retrouve une probabilité faible ou intermédiaire de TTS (≤ 70 points), une coronarographie doit être réalisée. En présence d'une probabilité forte (> 70 points), l'échocardiographie peut être réalisée en première intention. En présence des anomalies de cinétique typiques du STT chez un patient stable, un coroscanner pourra être programmé afin d'éliminer une maladie coronaire. En l'absence d'atteinte coronarienne, la recherche de signes de myocardite doit être systématique (virose, augmentation de la CRP, épanchement péricardique). Au moindre doute, une IRM cardiaque devra être demandée.

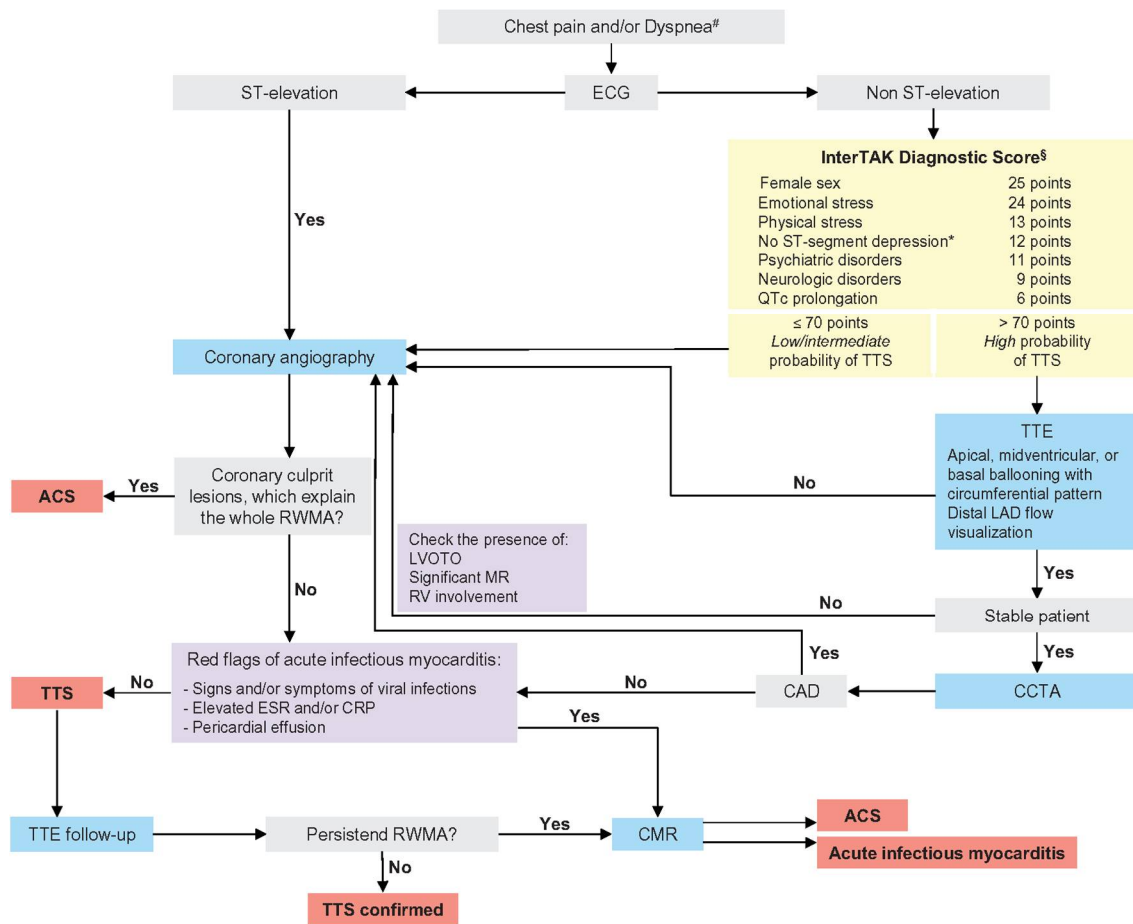


Figure 29: Algorithme diagnostique du STT [187]

SCA: syndrome coronarien aigu; **CAD:** coronaropathie; **CCTA:** Angiographie coronaire par tomodensitométrie; **CMR:** imagerie par résonance magnétique; **CRP:** protéine C réactive; **ECG:** électrocardiogramme; **ESR:** vitesse de sédimentation érythrocytaire; **InterTAK:** registre international de takotsubo; **LAD:** artère coronaire descendante antérieure gauche; **LVOTO:** Obstruction de l'écoulement ventriculaire gauche; **MR:** régurgitation mitrale; **QTc:** intervalle QT corrigé; **RV:** ventricule droit; **RWMA:** anomalie régionale du mouvement des parois; **TTE:** échocardiographie transthoracique; **TTS:** Syndrome de Takotsubo.

VII. Formes du STT:

Quatre formes principales du STT sont décrites en fonction de la distribution myocardique des troubles de cinétique (**Figure 30**):

1. la forme apicale: est la plus fréquente et correspond au syndrome de ballonnisation apicale, il existe un ballonnement apical systolique du VG, reflétant des segments médians et apicaux déprimés, et il y a souvent une hyperkinésie des parois basales. Ce type était présent dans 81,7 pour cent des patients dans l'étude internationale du registre Takotsubo [95].

2. la forme médioventriculaire: le deuxième type le plus courant, l'hypokinésie ventriculaire est limitée au ventricule moyen avec un excès relatif du sommet. Ce type était présent dans 14,6 pour cent des patients dans l'étude internationale du registre Takotsubo.

3. la forme basale : Hypokinésie de la base épargnant le ventricule moyen et l'apex (Takotsubo inversé ou reversé). Ce type était présent dans 2,2 % des patients dans l'étude internationale du Registre de Takotsubo.

4. la forme focale: une variante focale rare est caractérisée par le dysfonctionnement d'un segment isolé (le plus souvent le segment antérolatéral) du VG. Ce type était présent dans 1,5% des patients dans l'étude internationale du registre Takotsubo.

Outre les quatre principaux types de STT, d'autres variantes morphologiques ont été décrites:

5. la forme bi-ventriculaire: Forme apicale avec atteinte ventriculaire droite, [223]

6. la forme ventriculaire droite: atteinte isolé du venticule droit [224],

L'atteinte ventriculaire droite est présente chez environ un tiers des patients atteints de STT (forme bi-ventriculaire et ventriculaire droite) et peut être un prédicteur d'un mauvais pronostic [225].

7. la forme globale: hypokinésie globale, Cette forme est difficile à mettre en relation en première intention avec un STT du fait de la multitude de diagnostics différentiels possibles [226].

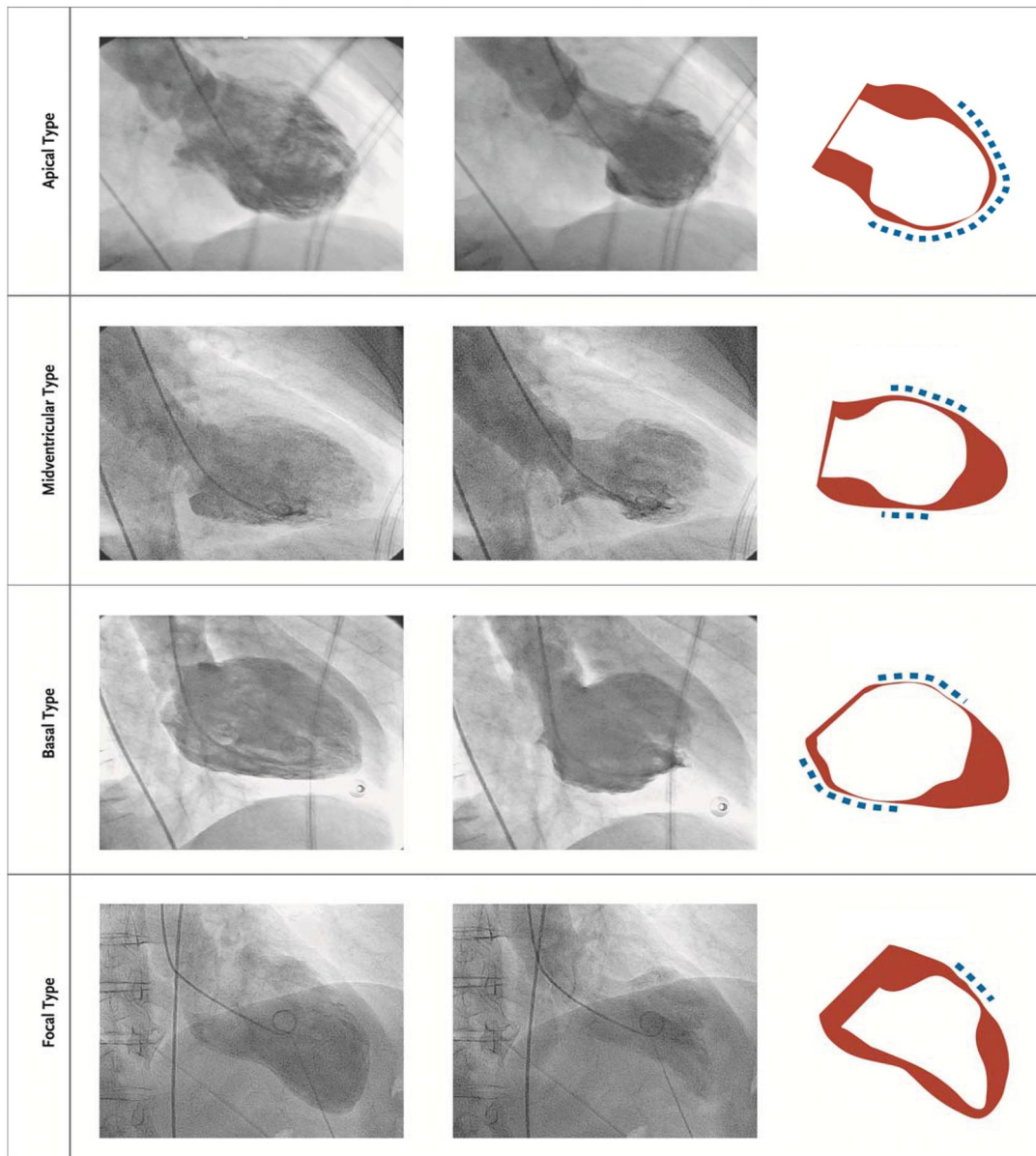


Figure 30: [95]: Les quatre différents types de syndrome takotsubo pendant la diastole (colonne de gauche) et la systole (colonne du milieu). La colonne de droite représente la diastole en rouge et la systole en blanc. Les lignes pointillées bleues montrent la région de trouble de cinétique. De haut en bas : Forme Apicale, Forme Médioventriculaire, Forme Basale et Forme Focale.

VIII. Evolution et pronostic:

1. Complications et pronostic aigu:

Le syndrome de Takotsubo a été généralement considéré comme une maladie relativement bénigne avec une récupération rapide de la fonction ventriculaire [227, 228], Cependant, des preuves croissantes suggèrent qu'il s'agit d'un trouble cardiaque aigu plus grave avec la survenue possible de complications chez environ un cinquième des patients-une proportion similaire à celle des patients appariés selon l'âge et le sexe avec un syndrome coronarien aigu [95] et que le pronostic vital peut être engagé à la phase aiguë.

Un facteur déclenchant physique, une pathologie neurologique ou psychiatrique aiguë, un taux de troponine supérieur à 10 fois la normale ou encore une fraction d'éjection ventriculaire gauche FEVG <45 % à l'admission [95] sont des facteurs de mauvais pronostic. Les hommes sont également plus à risque d'évolution défavorable.

les complications du STT sont selon leur prévalence:

Fréquente : Insuffisance cardiaque aiguë, obstruction des voies d'éjections ventriculaire gauche, Régurgitation mitrale, Choc cardiogénique.

Modérée : Fibrillation atriale, Thrombus du VG, Arrêt cardiaque, Bloc auriculo-ventriculaire.

Rare: Tachyarythmie, Bradyarythmie, Torsades de pointes, Mort, Fibrillation/tachycardie ventriculaire, communication intraventriculaire aiguë.

1.1. Insuffisance cardiaque aiguë:

L'insuffisance cardiaque systolique est la complication la plus fréquente de la phase aiguë du syndrome de Takotsubo, se produisant chez 12 à 45% de cas. La ventilation mécanique, le support inotrope et le pompage à ballon intra-aortique ont été nécessaire dans un certain nombre de cas (28, 38 et 17%, respectivement) . Chez certains patients, l'œdème pulmonaire dû au dysfonctionnement aigu du ventricule gauche a été exacerbé par la régurgitation mitrale, l'obstruction des voies d'éjection du ventricule gauche, ou les deux.

1.2. Obstruction des voies d'éjection ventriculaire gauche (OVEVG):

Pendant la phase aiguë, un gradient de pression dynamique intraventriculaire dû au mouvement antérieur systolique de la valve mitrale, peut se développer comme une conséquence de la sidération myocardique des segments apicaux et l'hypercontraction du myocarde basal du ventricule gauche. Une obstruction significative des voies d'éjection du ventricule gauche avec des gradients de 20- 140mmHg a été observée dans 10-25% des patients, souvent accompagnée d'une régurgitation mitrale. Une OVEVG avec un gradient > 25mmHg est considéré hémodynamiquement significatif, et un gradient ≥ 40 mmHg est un facteur de risque élevé. Les ondes Q anormales, l'hypotension et le choc cardiogénique sont plus fréquent chez ces patients. L'utilisation des médicaments inotropes ou les nitrates peut exacerber OVEVG, alors que les bêta-bloquants avec le propranolol diminue le gradient. Normalement l'OVEVG se résout spontanément en quelques jours.

1.3. Régurgitation mitrale :

La régurgitation mitrale aiguë est une autre complication potentiellement grave, se produisant chez 14-25% des patients. La FEVG est plus faible et la pression au niveau de l'artère pulmonaire est plus élevée chez les patients avec régurgitation significative, qui se présentent le plus souvent avec une insuffisance cardiaque aiguë ou un choc cardiogénique. Deux mécanismes indépendants peuvent provoquer une régurgitation mitrale aiguë : mouvement antérieur systolique de la valve mitrale en association avec OVEVG dynamique et la connexion apicale de l'appareil subvalvulaire de la valve mitrale. Dans la plupart des cas, la régurgitation mitrale diminue lorsque la fonction du ventricule gauche revient à la normale, même si la récupération peut être plus lente que chez des patients sans régurgitation mitrale aiguë.

1.4. Choc cardiogénique:

Le choc cardiogénique, principalement dû au dysfonctionnement aigu du ventricule gauche, survient chez 4 à 20% des patients atteints du syndrome de Takotsubo et peut être exacerbé par l'atteinte du ventricule droit, l'OVEVG, ou l'insuffisance cardiaque aiguë.

L'échocardiographie peut identifier le mécanisme et aider à guider le traitement. La mortalité due au choc cardiogénique survenant au cours du syndrome de Takotsubo est élevée (17-30%). □

1.5. Arythmies :

Les troubles du rythme ont un impact important dans l'évolution à court terme. Les troubles du rythme graves (torsade de pointe, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire) surviennent dans 3 à 8 % des cas et sont une des causes principales de décès dans le STT. Ils surviennent plus fréquemment à la phase toute aigüe du STT c'est-à-dire dans les premiers jours et coïncident avec une négativation des ondes T dans le territoire antéro-latéral et avec l'allongement de l'espace QT.

L'espace QT est un déterminant important dans la genèse des troubles du rythme ventriculaire, en particulier quand il excède 500 msec. Des études en IRM ont montré que l'allongement de l'espace QT était en relation avec l'œdème myocardique, lui-même pouvant favoriser les troubles du rythme.

Dans des cas rares, les arythmies ventriculaires ont été documentées des semaines après la première manifestation du syndrome de Takotsubo et après la récupération de la fonction ventriculaire gauche. Une bradycardie due au bloc atrioventriculaire et une asystolie ont également été décrits.

1.6. Formation de thrombus :

Des thrombus ont été observés dans le sommet ventriculaire akinétique chez 2 à 8% des patients atteints du syndrome de Takotsubo, entraînant occasionnellement des accidents vasculaires cérébraux ou des embolies artérielles. Une meilleure visualisation des thrombi se fait par imagerie de résonance magnétique cardiaque dans des séquences d'acquisition post-contraste précoces,

La plupart des thrombis se développent 2-5 jours après l'apparition des symptômes, lorsque la fonction du ventricule gauche est encore déprimée. Cependant, la formation de nouveaux thrombus et l'embolie subséquente ont été également rapportées 14 jours après l'apparition des symptômes et après récupération de la fonction systolique du ventricule gauche. Les thrombus du ventricule gauche peuvent résoudre en 2 semaines sous traitement par anticoagulants, mais un traitement plus long (3 mois) doit être considéré, et un contrôle par imagerie doit être établi pour confirmer la récupération de la fonction apicale contractile.

La prophylaxie par anticoagulants chez les patients avec syndrome de Takotsubo à risque élevé a un rôle encore indéterminé mais peut être considérée.

1.7. Épanchement péricardique:

La péricardite aiguë avec douleur thoracique récurrente, réapparition de l'élévation du segment ST et un épanchement péricardique a été observée chez certains patients pendant la phase de récupération du syndrome de Takotsubo. Une Imagerie par résonance magnétique cardiaque réalisée au début de l'admission a détecté des épanchements péricardiques minimes dans ~ 43% des patients. La tamponade péricardique nécessitant une ponction péricardique est rare (0,05%).

1.8. Rupture de la paroi ventriculaire :

Des complications mécaniques graves, telle que la rupture de la paroi libre ventriculaire ou la perforation septale interventriculaire, sont rares (<1%); elles se produisent 2-8 jours après l'apparition des symptômes, souvent avec un sus décalage ST persistant.

Un cas de rupture du ventricule droit a été décrit. La perforation du septum interventriculaire et le défaut septal ventriculaire acquis peut compliquer le syndrome de Takotsubo et peut être efficacement traité par chirurgie.

1.9. Mortalité pendant l'épisode aigu:

Dans les grandes études et registres des patients atteints du syndrome de Takotsubo, le taux de mortalité intra-hospitalière est de 2 à 5%; la mort est principalement causée par choc cardiogénique réfractaire ou fibrillation ventriculaire.

2. Pronostic à long terme :

Les données sur le pronostic à long terme des patients atteints du syndrome de Takotsubo sont limitées, et Il existe des rapports contradictoires des données concernant la survie à long terme.

En 2007, Elesber et al. [229] ont signalés que la mortalité à long terme n'était pas différente de celle d'une population générale du même sexe et âge; alors que Sharkey et al. [230] ont constaté que la mortalité, toutes causes confondues au cours du suivi, dépassait celle d'une population générale appariée, la plupart des décès survenant au cours de la première année.

Plus récemment, des études ont rapportés que la mortalité à long terme des patients atteints de STT [231] est semblable à celle des patients atteints de coronaropathie (**figure 31**) [232]. ces résultats ont été confirmés par les données du registre international de takotsubo.

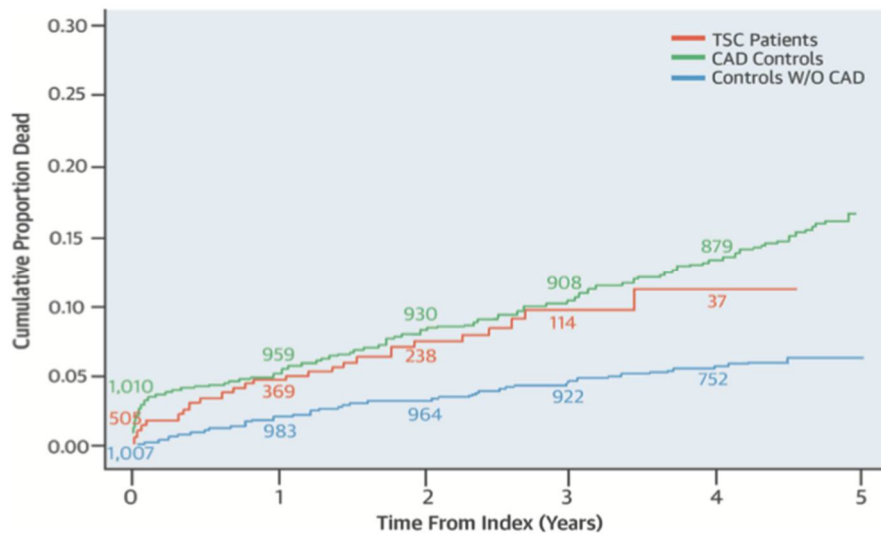


Figure 31: Pronostic à long terme (5 ans) des patients atteints de STT par rapport aux patients avec et sans coronaropathie. [232] En rouge : Patients atteints de TTS. En vert : Patients avec coronaropathie. En bleu : Patients sans coronaropathie

De plus, les taux de mortalité sont estimés à 5,6 % et le taux de MACCE (événement cardiaque et cérébrovasculaire indésirable majeur) à 9,9 % par année-patient (**Figure 32**) [95], ce qui suggère que le STT n'est pas une maladie bénigne.

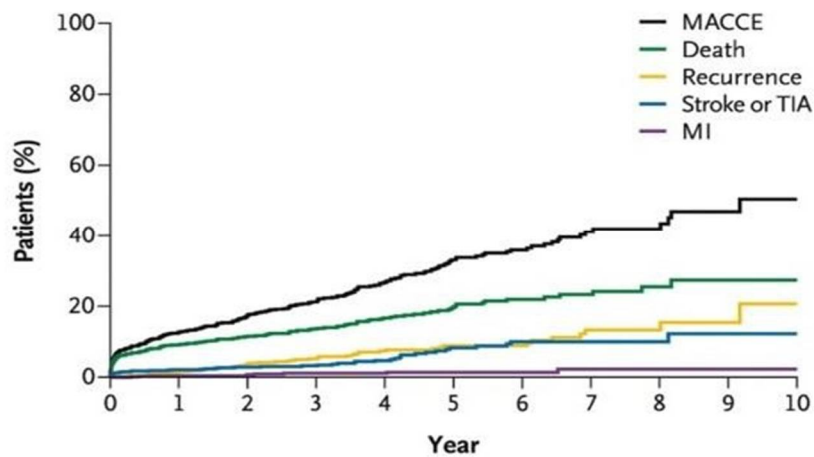


Figure 32: Pronostic à long terme (10 ans) des patients atteints de STT [95]

MACCE, événement cardiaque et cérébrovasculaire indésirable majeur; MI, infarctus du myocarde; TIA, attaque ischémique transitoire;

Une étude récente a révélé que les patients présentant la forme typique de STT ont un pronostic comparable à celui des patients présentant une forme atypique, même après ajustement pour tenir compte des facteurs de confusion, ce qui suggère que les deux groupes de patients devraient être suivis de façon égale à long terme [233].

3. Récidive:

Les patients qui survivent à l'épisode initial ont une probabilité de subir un deuxième épisode d'environ 5 %, survenant le plus souvent de 3 semaines à 3,8 ans après le premier événement [234]. Le STT récurrent touche les hommes et les femmes et peut survenir à tout âge, y compris pendant l'enfance [235, 236, 237]. L'événement déclencheur et la forme clinique peuvent varier pendant les événements récurrents [235].

IX. Traitement:

Du fait de son principal diagnostic différentiel, le syndrome coronaire aigu, un patient victime d'un STT doit être hospitalisé dans une structure comprenant une salle de cathétérisme.

Il pourra pour la même raison recevoir avant la coronarographie les traitements recommandés pour un SCA.

La suite du traitement dépend de la gravité de l'atteinte (**Figure 33**).

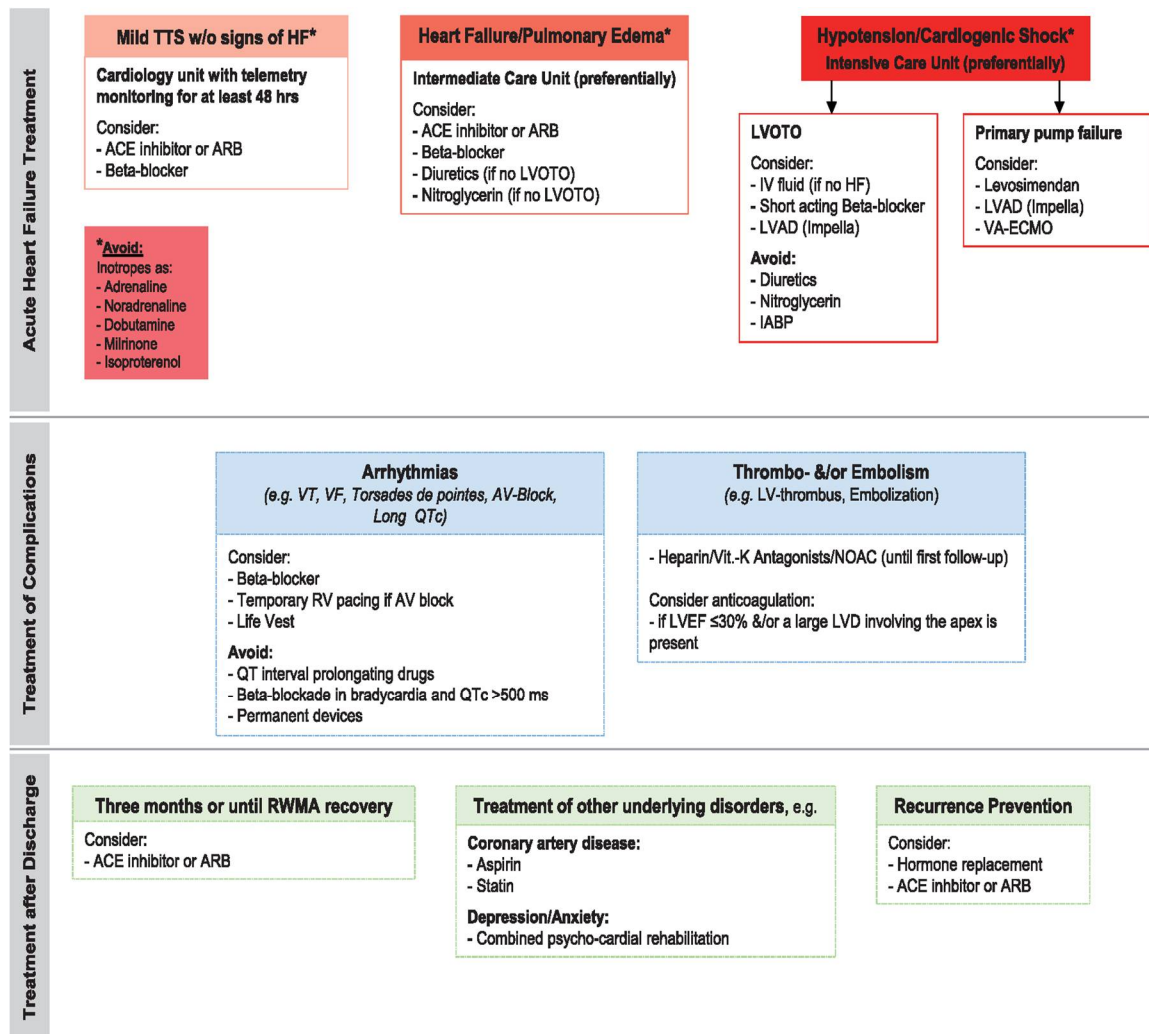


Figure 33: Algorithme thérapeutique du STT [187]

ACE: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion; ARB: Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II; AV-block: Bloc auriculo-ventriculaire; HF: Insuffisance Cardiaque; IABP: Ballon de contre-pulsion intra-aortique; IV : intraveineux; LV: Ventricule gauche; LVAD: Dispositif d'assistance circulatoire ; LVD : Dysfonction du ventricule gauche; LVEF : FEVG; LVOTO: Obstruction des voies d'éjection ventriculaire gauche; NOAC: Nouveaux anticoagulants par voie orale; QTc: Intervalle QT corrigé; RV : Ventricule droit; TTS: Syndrome de Takotsubo; VA-ECMO: Oxygénation par membrane extra-corporelle veino-artérielle; VF: fibrillation ventriculaire; VT: Tachycardie ventriculaire. RWMA : anomalie régionale du mouvement des parois; TTS:syndromr de takotsubo;

1. Choc cardiogénique:

Le patient doit être hospitalisé en Réanimation ou en Soins Intensifs. Il faut rapidement rechercher la présence d'une OVEVG par la recherche d'un gradient de pression intraventriculaire gauche en coronarographie ou en échocardiographie.

En présence d'une OVEVG, l'administration de catécholamines peut être à l'origine d'une aggravation de l'obstruction. Dans ce cas, le Levosimendan peut être une alternative intéressante car il semble avoir une efficacité et une tolérance satisfaisantes dans cette population de patients. Les bêtabloquants peuvent améliorer l'obstruction intraventriculaire gauche mais restent contre-indiqués à la phase aiguë d'un état de choc. Afin de ne pas aggraver l'obstruction, il faudra ne pas avoir recours aux diurétiques, aux vasodilatateurs (dérivés nitrés) ou à une contre-pulsion intra-aortique.

De manière générale dans le STT, l'utilisation des catécholamines doit être évitée car elle semble aggraver les troubles de la cinétique myocardique.

Dans les atteintes très sévères, l'utilisation de dispositifs d'assistance ventriculaire temporaires tels qu'une ECMO (oxygénateur à membrane extracorporelle) veino-artérielle ou une Impella (dispositif d'assistance ventriculaire gauche percutanée) peut permettre d'attendre une récupération de la fonction cardiaque.

2. Insuffisance cardiaque:

Dans les formes moins graves d'insuffisance cardiaque, l'utilisation de bêtabloquants semblent apporter un bénéfice pour accélérer la récupération de la FEVG dans des modèles animaux, même si les données cliniques supportant leur utilisation manquent à l'heure actuelle. Par ailleurs, il faut les utiliser avec grande précaution en cas d'intervalle QT allongé.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine2 (ARA2) semblent également aider à la récupération de la FEVG.

3. Complications thrombo-emboliques:

En présence d'une hypokinésie ou akinésie sévère, une anticoagulation curative doit être discutée.

4. Complications rythmiques:

L'utilisation de traitements allongeant l'intervalle QT doit se faire avec prudence.

Du fait du caractère réversible du STT, l'implantation d'un défibrillateur automatique en prévention secondaire d'un trouble du rythme ventriculaire grave n'a pas d'utilité prouvée et doit donc se décider au cas par cas. En cas d'atteinte sévère avec un intervalle QT très allongé, le port d'une LifeVest peut être discuté le temps de la récupération.

5. Traitements à long terme:

L'utilisation d'IEC ou d'ARA2 au long cours est associée à une amélioration de la survie à 1 an dans une étude⁵. Ils semblent également diminuer la récurrence.

A l'inverse, nous ne disposons pas de données sur la survie avec les bêtabloquants.

Si une maladie coronaire est associée, il est recommandé de prescrire de l'Aspirine et une statine.

Enfin, le traitement des facteurs déclenchants et prédisposants est primordial. En cas de pathologie psychiatrique, une réhabilitation combinée cardio-psychiatrique sera utile.

C. LE PHEOCHROMOCYTOME COMLIQUE DU SYNDROME DE TAKOTSUBO

I. Incidence:

L'incidence et la prévalence exacte du phéochromocytome compliqué du syndrome de takotsubo sont encors mal connues, c'est une entité rare mais de plus en plus diagnostiqué.

Selon Shams Y-Hassan, 80 cas de STT induit par le PHEO sont rapportés dans la littératures, depuis 1990, l'année où le terme japonais takotsubo a été introduit, jusqu'en novembre 2015 [238]. C'est la revue contenant le plus grand nombre de cas rapportés dans la littérature. La revue de Rong Zhang et al. a rassemblé 68 cas depuis 1991 jusqu'au novembre 2016 [239].

L'âge moyen déclaré de la population de patients dans le STT induits par le PHEO était d'environ 46 ans, soit près de 20 ans de moins que la population de STT déclenchée par tous les déclencheurs [238, 95]. La prévalence de STT induit par PHEO chez les hommes a été augmentée à 30% contre seulement 10% dans les autres populations de STT [95]; cependant, les femmes prédominaient toujours dans les STT induits par le PHEO et représentaient 70%.

Shams Y-Hassan et Henrik Falhammar (2019) ont effectués une analyse critique de certaines cas de myocardites, infarctus de mycardes, cardiomyopathies réversibles, dysfonction ventriculaire gauche, associés au PHEO et ont révélé que ces cas ont des caractéristiques compatible avec le STT, [240] ce qui suggère que l'incidence exacte du PHEO comliqué du STT restera encors difficile à établir.

II. Physiopathologie:

Les signes et symptômes graves du PHEO avec une augmentation massive des taux des catécholamines peuvent agir comme un puissant facteur de stress physique déclenchant le STT [241]. Le mécanisme pathologique le plus probable du STT induit par le PHEO est illustré sur la **Figure 34**. En général, la pathogenèse du STT est encore difficile à atteindre et est discutée en détail dans le chapitre phsiopathologie du STT desus.

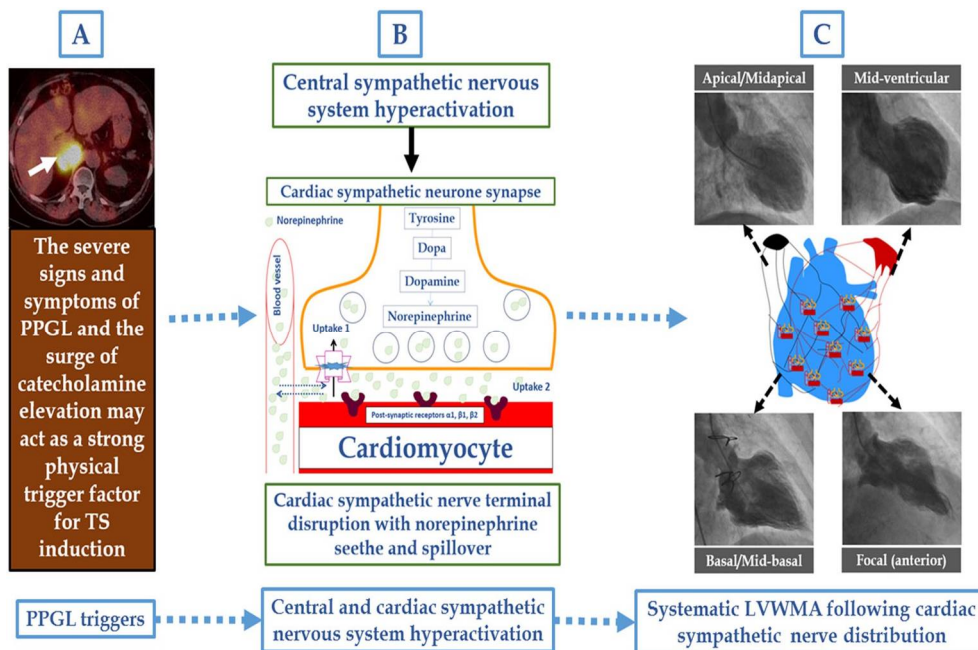


Figure 34: Pathogénèse du syndrome de takotsubo (STT) induit par le phéochromocytome [174]

PPGL:phéochromocytome et paragangliome; LVWMA: anomalie régionale du mouvement de la paroi ventriculaire gauche

Le PHEO est un puissant facteur de déclenchement physique (A) et peut déclencher le système nerveux autonome (sympathique) et entraîner une perturbation terminale du nerf cardiaque sympathique et un débordement de la norépinéphrine (B). Il en résulte un étourdissement du myocarde, qui suit très probablement la distribution du nerf sympathique cardiaque provoquant une anomalie régionale du mouvement de la paroi ventriculaire gauche (ARMPVG) et peut être localisée dans les régions apicale ou mid-apicale, médioventriculaire, basale ou rarement focale comme illustré dans (C)

III. Caractéristiques cliniques, complications et résultats du STT induit par les pheos:

Les symptômes de présentation les plus courants étaient des douleurs thoraciques (42,25%) et abdominales (11,25%), une dyspnée (8,75%) et des céphalées (8,75%). Des signes et symptômes évocateurs de PHEO, tels que pâleur, transpiration abondante, palpitations, tension artérielle labile et céphalées étaient présents chez près de 75% des patients [238].

Les signes d'ECG les plus courants pendant la présentation étaient l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI) (37,5%), la dépression ST (25%), l'inversion des ondes T (14%), les changements non spécifiques (9%), les tachycardies sinusales (11%), ondes T amples (1%) et les arythmies (2%).

Les biomarqueurs cardiaques étaient légèrement élevés dans (95,45%). [238]

Une caractéristique du STT induit par les PHEO était l'augmentation de la prévalence de la forme globale (20%) et de la forme basale (30%) par rapport à 0% et 2,2% respectivement dans la population tout-STT [238, 95]. La forme d'épargne apicale du STT s'est produite chez 35% (30% basal et 5% médioventriculaire) des patients atteints du STT induit par PHEO [238, 242]. La forme «classique» apical (apical et mid-apical) était significativement plus faible (44% contre 83%) dans le STT induit par le PHEO que dans la population tout-STT.

A noter, les modifications de l'ECG de type STEMI et les inversions des ondes T ont été trouvées presque exclusivement dans les profils apicaux ou médioventriculaires du STT et la dépression du segment ST ou les ondes T amples se produisent dans les modèles basaux du STT [238].

les catécholamines plasmatiques ou urinaires étaient augmenté dans 98,6% des cas du STT induit par le PHEO. [238]

Le STT induit par le PHEO se caractérise par des taux de complications élevés. Les deux tiers des cas de STT induits par le PHEO ont développé certains types de complications et près d'un tiers des patients présentaient de multiples complications dans une étude de revue de 80 patients [238].

la combinaison de complications la plus courante était l'insuffisance cardiaque, l'œdème pulmonaire, le choc cardiogénique, l'insuffisance circulatoire et respiratoire. Insuffisance cardiaque survenue dans (51%), œdème pulmonaire dans (45%), choc cardiogénique dans (34,6%), insuffisance respiratoire dans (10,25%), complications thrombo-emboliques dans (7,7%), arythmies dans (6,4%), acidose métabolique dans (6,4%), arrêt cardiaque dans (5%), dissociation électromécanique dans (3,8%), défaillance multiviscérale dans (2,5%) et obstruction des voies d'éjections ventriculaire gauche dans (1,3%), deux patients sur 80 (2,5%) sont décédés [238].

Les taux de complication dans les STT induits par les PHEOs sont significativement plus élevés que ceux de la population tout-STT rapportés par Templin et al. [95], Sharkey et al. [243], et Gianni et al. [244]. Le critère d'évaluation combiné des complications hospitalières graves, rapporté par Templin et al. [95] était de 21,8%, ce qui était nettement inférieur aux taux de complications (68%) dans les STT induits par le PHEO.

Les patients atteints de STT induit par PHEO peuvent se détériorer rapidement et la forme peut passer d'une forme focale à globale [245]. Un tel changement a été bien démontré dans le cas rapporté par Flam et al. [245] où le patient avait une forme basal au cours du premier jour d'admission et qui a très rapidement évolué vers une insuffisance biventriculaire sévère le lendemain. Des cas de STT induit par PHEO avec une telle évolution surprenante compliquée par une insuffisance respiratoire, une acidose métabolique et un choc cardiogénique ont été rapportés [246, 247].

Les facteurs de risque les plus importants pour le développement de complications dans le STT induit par PHEO étaient; premièrement, la forme du STT; la forme globale avait des complications hémodynamiques significativement plus élevées que la forme apicale. En revanche, les complications thrombo-emboliques surviennent principalement dans la forme apicale [238]. Deuxièmement, les patients atteints de STT induite par PHEO de moins de 50 ans ont présenté des taux de complications significativement plus élevés que les patients de plus de 50 ans. Deux patients sur 80 (2,5%) sont décédés; il n'y avait pas de différence dans la mortalité hospitalière entre STT induit par PHEO et tout-STT.

Une récurrence est survenue chez environ un cinquième des patients atteints de STT induit par PHEO; la maladie est réapparue deux fois dans deux cas et cinq fois dans un cas [238, 248]. Dans un cas, le patient a développé de multiples complications avec défaillance multi-viscérale et fièvre résistante et est décédé en quelques heures au cours de la récurrence, survenue six mois après la première attaque [249]. Le taux de récurrence était significativement plus élevé que celui de tous les STT rapporté par Templin et al. [95] de 3% et celle rapportée par Sharkey et al. [243] de 5%. Le taux de récurrence élevé de STT dans la population de STT induit par le PHEO est très probablement attribué au retard dans le diagnostic du PHEO où des épisodes d'excès de catécholamine ont agi comme un facteur déclenchant [248].

IV. Diagnostic:

Les symptômes cardiovasculaires comme les douleurs thoraciques ou la dyspnée et parfois les douleurs abdominales associées aux signes et symptômes d'excès de catécholamines, tels que la pâleur, la transpiration abondante, les palpitations, la tension artérielle labile et les céphalées devraient augmenter les suspicions du STT induit par le PHEO [238].

De nouveaux changements d'ECG et une élévation des biomarqueurs de «l'infarctus du myocarde» devraient conduire à une enquête avec une étude d'image cardiaque sous forme d'échocardiographie, qui peut objectiver l'ARMPVG typique du STT [241]. L'échocardiographie peut être répétée pour suivre l'évolution de l'ARMPVG, pour détecter les complications (comme OVEVG, thrombus ventriculaire gauche et développement d'une insuffisance cardiaque biventriculaire), et pour confirmer la récupération de l'ARMPVG [250]. L'IRM est une excellente étude d'image cardiaque qui, en plus des résultats susmentionnés observés en échocardiographie (284), peut également faire la différence entre l'infarctus du myocarde, la myocardite aiguë et le STT [241, 251, 187]. Puisque le PHEO est un facteur déclenchement physique important, quoique rare, pour le STT, le contrôle des niveaux de catécholamines, de préférence des métanéphrines libres plasmatiques ou des métanéphrines fractionnées urinaires sont essentiels [252, 253, 238, 254].

V. Discussion de la prise en charge anesthésique du cas :

L'anesthésie du phéochromocytome constitue toujours un véritable challenge pour tout anesthésiste-réanimateur. La présence en plus d'une cardiopathie complique encore la prise en charge anesthésique.

La préparation pharmacologique reste une étape essentielle dont le but est une stabilisation tensionnelle.

La technique anesthésique reste souvent standard, elle associe une analgésie péridurale et une anesthésie générale. Le choix du monitoring est dicté l'importance des variations hémodynamiques, volémique et le risque hémorragique. Ainsi le recours à la pression artérielle invasive, à la pression veineuse centrale, à la fréquence cardiaque, au segment ST, au monitoring de la profondeur d'anesthésie (BIS), à la diurèse, et l'hémoglobine en plus de la saturation, capnométrie et fréquence cardiaque devient impérative.

Le recours au BIS permet de différencier les variations hémodynamiques liées aux décharges cathécholaminérgiques de celles liées à une profondeur d'anesthésie. Ainsi il permet de réduire les doses de morphiniques, et des antihypertenseurs et ainsi le délai du réveil. [255]

Le choix des drogues anesthésiques fait appel aux drogues maniabiles et de cinétiques rapides du fait des variations hémodynamiques rapides (Hypertension puis hypotension), le propofol, le desflurane et le sevoflurane restent les meilleurs agents utilisés.

Le remplissage vasculaire et la transfusion sanguine doivent être fait à la demande surtout en présence d'une cardiopathie.

L'analgésie péridurale reste la technique de référence permettant de contrôler les réactions neuroendocriniennes.

La surveillance post opératoire en réanimation permet de suivre les paramètres hémodynamiques et le sevrage éventuel des drogues vasoactives avec la surveillance de la glycémie. [256, 257, 258]



La cardiomyopathie réversible ou le « syndrome de tako-tsubo » constitue un mode de révélation rare du phéochromocytome.

Des preuves récentes ont été fournies selon lesquelles, les signes et symptômes graves du PHEO avec une augmentation massive des taux des catécholamines peuvent agir comme un puissant facteur de stress physique déclenchant le STT. Elles entraînent hyperactivation du système nerveux sympathique avec une hyperactivation sympathique cardiaque locale où la noradrénaline se désagrège et mousses aux terminaisons nerveuses sympathiques cardiaques se terminant par la noradrénaline débordement. Il en résulte un étourdissement du myocarde dans une circonférence unique typiquement régionale suivant très probablement la distribution des nerfs sympathiques cardiaques. Des recherches dans la cartographie de la distribution anatomique du système nerveux cardiaque sympathique et sa relation avec la distribution unique de l'étourdissement myocardique dans le STT sont justifiées.

La prise en charge anesthésique du PHEO compliqué d'un syndrome de takotsubo représente un véritable challenge pour l'équipe d'anesthésie-réanimation. La préparation pharmacologique reste une étape essentielle dont le but est une stabilisation tensionnelle. Le choix du monitoring est dicté l'importance des variations hémodynamiques, volémique et le risque hémorragique. Le choix des drogues anesthésiques fait appel aux drogues maniables et de cinétiques rapides du fait des variations hémodynamiques rapides. L'analgésie péridurale reste la technique de référence permettant de contrôler les réactions neuroendocriniennes.

Le pronostic est souvent bon après la résection de la tumeur surrénalienne et la cure du phéochromocytome.



Résumé

Titre: anesthésie du phéochromocytome compliqué d'un syndrome de tako-tsubo: à propos d'un cas clinique avec revue de la littérature

Auteur: Mohamed ilyass BAZZOUT

Mots clés: phéochromocytome, syndrome de tako-tsubo, anesthésie, cardiomyopathie

Introduction:

Le phéochromocytome est une tumeur neuroendocrine dont l'expression clinique est très variable. L'hypertension artérielle reste souvent présente. D'autres manifestations cardiovasculaires peuvent être présentes. La cardiomyopathie aigue réversible du phéochromocytome connu aussi sous le nom de « syndrome tako-tsubo », constitue l'une des formes cliniques rares de révélation de ces tumeurs.

Objectif:

A travers un cas clinique et une revue de la littérature, nous discutons la prise en charge péri opératoire de cette entité.

Observation médicale:

Il s'agit d'une patiente âgée de 42 ans qui s'est présentée en consultation pré-anesthésique pour une évaluation préopératoire pour une chirurgie d'une tumeur surrénalienne droite. Lors de cette évaluation une cardiopathie sévère, un thrombus du ventricule gauche ont été dépistées et mises sous traitement. La patiente a bénéficié d'une surrénalectomie droite sous anesthésie générale, monitoring invasive et drogues vasoactives. Le peropératoire s'était déroulé sans incidents. L'étude anatomopathologique était revenue en faveur d'un phéochromocytome. L'évaluation cardiovasculaire de la patiente, 3 mois après, a objectivé une amélioration des signes fonctionnels, une disparition du thrombus du ventricule gauche et une amélioration spectaculaire de la fonction cardiaque gauche. L'évolution ultérieure était très favorable.

Conclusion:

La cardiomyopathie réversible du phéochromocytome ou le « syndrome de tako-tsubo » constitue un mode de révélation rare du phéochromocytome. Le traitement chirurgical du phéochromocytome et une prise en charge périopératoire optimale permettent la régression de la cardiopathie.

Abstract

Title: anesthesia of pheochromocytoma complicated by tako-tsubo syndrome: about a clinical case with literature review

Author: Mohamed ilyass BAZZOUT

Keywords: pheochromocytoma, tako-tsubo syndrome, anesthesia, cardiomyopathy

Introduction:

Pheochromocytoma is a neuroendocrine tumor with very variable clinical expression. Hypertension arterial often remains present. Other cardiovascular manifestations may be present. Reversible acute cardiomyopathy of pheochromocytoma also known as "tako-tsubo syndrome", is one of the rare clinical forms of revelation of these tumors.

Objective:

Through a clinical case and a review of the literature, we discuss the perioperative management of this entity.

Medical observation:

She is a 42-year-old patient who presented for a pre-anesthetic consultation for a preoperative evaluation for surgery for a right adrenal tumor. During this evaluation, a severe heart disease and a thrombus of the left ventricle were detected and put on treatment. The patient underwent a right adrenalectomy under general anesthesia, invasive monitoring and vasoactive drugs. The intraoperative had proceeded without incidents. The anatomopathological study had returned in favor of a pheochromocytoma. Cardiovascular evaluation of the patient, 3 months later, objectified an improvement of the functional signs, a disappearance of the thrombus of the left ventricle and a spectacular improvement of the left cardiac function. The ulterior evolution was very favorable.

Conclusion:

Reversible pheochromocytoma cardiomyopathy or "tako-tsubo syndrome" is a rare mode of revelation of pheochromocytoma. Surgical treatment of pheochromocytoma and optimal perioperative management allow regression of heart disease.

ملخص

العنوان: عملية التخدير في ورم القواتم الذي تضاعف بمتلازمة "تاكوتسوبو": حول حالة واحدة مع استعراض المراجع

المؤلف: محمد الياس بزوط

الكلمات الأساسية: ورم القواتم، متلازمة تاكوتسوبو، تخدير، اعتلال عضلة القلب

مقدمة:

إن ورم القواتم هو ورم نادر للغدد الصماء العصبية، يتميز بأعراض سريرية متغيرة. يظل ارتفاع ضغط الدم حاضرا من بين الأعراض في الغالب، وقد توجد أعراض قلبية وعائية أخرى. إن أحد الأشكال السريرية النادرة للكشف عن هذه الأورام هو اعتلال عضلة القلب الحاد القابل للإنعكاس لورم القواتم والذي يعرف أيضا باسم متلازمة تاكوتسوبو.

الهدف:

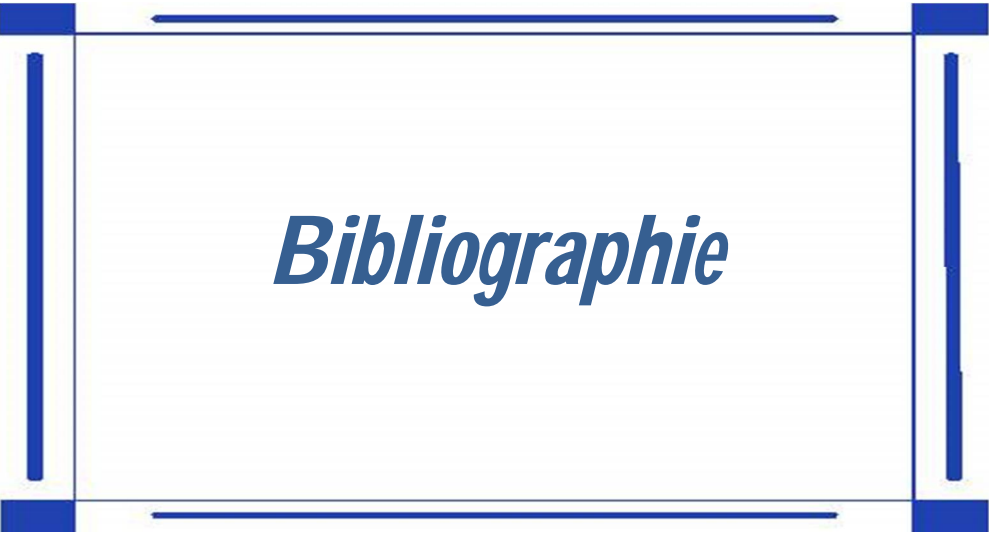
من خلال حالة سريرية واستعراض المراجع، نناقش الإدارة المحيطة بالجراحة لهذا الكيان.

الملاحظة الطبية:

يتعلق الأمر بمريضة عمرها 42 سنة تقدمت لاستشارة ما قبل التخدير لإجراء تقييم ما قبل الجراحة لجراحة الورم الكظري الأيمن. خلال هذا التقييم، تم الكشف عن مرض شديد في القلب وخثرة في البطن الأيسر حيث تم وضعهم تحت العلاج. خضعت المريضة لاستئصال الغدة الكظرية اليمنى تحت التخدير العام والمراقبة الغازية والأدوية الوعائية النشطة. تمت العملية دون وقوع حادث. عادت دراسة علم الأمراض لصالح ورم القواتم. أظهر تقييم القلب والأوعية الدموية للمريضة، بعد 3 اشهر، تحسنا في العلامات الوظيفية، واختفاء خثرة البطن الأيسر وتحسنا كبيرا في وظيفة القلب الأيسر. كان التطور اللاحق جيد للغاية.

خلاصة:

يشكل اعتلال عضلة القلب القابل للإنعكاس لورم القواتم أو "متلازمة تاكوتسوبو" نمطا نادرا للكشف عن ورم القواتم. يسمح العلاج الجراحي لورم القواتم والإدارة المثلى المحيطة بالجراحة بتراجع مرض القلب.



Bibliographie

- [1]. Grise P et kuhn JM. Encycl Med Chir (edition scientifiques et medicales elsevier SAS, Paris) nephrologie urologie, 18-185-A-10, 2002, 11 p.
- [2]. Shen W, Sturgeon C, Duh QY. From incidentaloma to adrenocortical carcinoma: the surgical management of adrenal. *J Surg Oncol* 2005, 89 :186-92.
- [3]. Cornu E, et al. Phéochromocytome et paragangliome. *Rev Med Interne* (2019).
- [4]. Khaled.K, Miloudi.Y, Brahim Idali.B ,Ahatri.A,Le phéochromocytome de découverte préopératoire analyse de 3 cas. *Progrès en Urologie* 2001. 1:673-676
- [5]. Engelman K. pheochromocytoma. *Clin endocrinol metab* 1977 ;6 :769- 797 □
- [6]. Sutton MG, Sheps SG, lieJT. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma, *Mayo Clin Proc* 1981 ;56 : 354-360 □
- [7]. Akashi, Y. J., Nef, H. M., & Lyon, A. R. (2015). Epidemiology and pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Nature Reviews Cardiology*, 12(7), 387–397.
- [8]. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004; 27:193–202.
- [9]. Ahn SH, Kim JH, Baek SH, Kim H, Cho YY, SuhS, et al. Characteristics of Adrenal Incidentalomas in a Large Prospective Computed Tomography-Based Multi-center Study: The COAR Study in Korea. *Yonsei Med J* 2018; 59:501–10.
- [10]. Berends AMA, Buitenwerf E, de Krijger RR, Veeger NJGM, van der Horst- Schrivvers ANA, Links TP, et al. Incidence of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma in the Netherlands: A nationwide study and systematic review. *Eur J Intern Med* 2018; 51:68–73.
- [11]. Fränkel.F.E, doppelsteitigem. V, völlig latent. V. Nebennierentumor und gleichzeitiger Nephritis mit Veränderungen Circulations apparat und Retinis. *Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1886. 103: 244-63.
- [12]. N, Postel-Vinay. Société française d'hypertension artérielle. Impressions artérielles, 100 ans Paris. 1896-1996.
- [13]. L.Pick. Das Ganglioma embryonale Sympathicum (Sympathoma embryonale). *Berl Klin Wschr* 1912. 49:16-22.

- [14]. Labbe.M, Tinel.J, Doumer.A. Crises solaires et hypertension paroxystique en rapport avec une tumeur surrénale. Bull Soc Med Hop 1922. 46:982-90.
- [15]. Plouin .PF, Postel-Vinay .N. Le phéochromocytome: une parenthèse clinique dans l'histoire de l'hypertension artérielle. Rev Pratt 1996. 46:675-8.
- [16]. Kvale.WF, Roth.GM, Manger.WM, Priestley.JT. Pheochromocytoma. Circulation 1956. 14:622-30.
- [17]. ZABEL.N. Démarche diagnostique dans les paragangliomes et les Phéochromocytomes. Thèse en médecine, faculté de médecine de Nancy 2010.
- [18]. Miranda J. Marescaux J.M Lantz S. Evrard E. Découverte fortuite d'une tumeur surrénalienne: stratégie diagnostique et thérapeutique. la presse médicale. 1991, VOL.20, N° 42, P 2152-2155.
- [19]. Aline Nicolleau: thèse sur: relations entre la glande surrenale et le ganglion semi-lunaire gauche. Université de Nantes 2004-2005 P.5-13
- [20]. Maillet M, Chiarasini D. « Embryologie spéciale humaine II », Bréal 1985, p165-169.
- [21]. Uotila UU. The early embryological development of the fetal and permanent adrenal cortex in man. Anat Rec 1940; 76:183-203.)
- [22]. Crowder RE. The development of the adrenal gland in man, with special reference to origin and ultima location of cell types and evidence in favor of "migration" theory. Contrib Embryol 1957; 251:193-210.)
- [23]. Jirasek J. Human fetal endocrines. In: Developments in obstetrics and gynaecology. London: Martinus Nijhoff; 1980. p. 69-82)
- [24]. Mesiano S, Jaffe RB. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. Endocr Rev 1997; 18:378-403.)
- [25]. Welsch U. Glandes surrénales. In: Précis d'histologie. Cachan: Éditions Médicales Nationales; 2003. p. 390-6.)
- [26]. Folligan K, Bouvier R, Targe F, Morel Y, Trouillas J. Le développement de la surrénale humaine. Ann Endocrinol (Paris) 2005; 66:325-32.)
- [27]. Philippe Chaffanjon. Chirurgie des glandes surrénales, coordonné par M.Mathonnet, J.L.Peix et F.Sebag, collection "Monographies de l'Association française de chirurgie", édition Arnette, 2011. © Wolters Kluwer France 2011.

- [28]. Tissier F, Hoang C. Anatomie, embryologie et histologie de la surrénale. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-014-A-10, 2007.
- [29]. Tissier F, Hoang C. Anatomie, embryologie et histologie de la surrénale. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-014-A-10, 2007.
- [30]. Keith L. Moore-Arthur F. Dalley. Anatomie médicale: Aspects fondamentaux et applications techniques, 4ème édition, 2001, p 285-289
- [31]. Pussard E, Fève B. Biosynthèse, sécrétion et métabolisme des catécholamines. In : Chanson P, Young J, editors. Traité d'endocrinologie, Paris : Flammarion ; 2007. p. 20-4.
- [32]. Kaplan NM. The adrenal glands. In: Griffin JE, Ojeda SR, editors, Textbook of endocrine physiology. New York; Oxford University Press, Inc; 2000. p. 328-56
- [33]. phéochromocytome et paragangliome : S. Laboureau, V. Rohmer, EMC, endocrinologie et nutrition 10- 015- b- 50 2014.
- [34]. Dlubay RG, Lawrence JE, Williams GH. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. Williams textbook of endocrinology. Philadelphia: WB Saunders; 2003. p. 552-85.
- [35]. Gilsanz FJ, Luengo C, Conejero P, et al. Cardiomyopathy and pheochromocytoma. *Anaesthesia* 1983;38(9):888–91.
- [36]. Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet Lond Engl* 2005;366:665–75.
- [37]. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo A-P, Zinzindohoue F, Chatellier G, Plouin P-F. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2110–6.
- [38]. Mustapha Bensghir, Abderhmane Elwali, Salim Jaafar Lalaoui, Noureddine Drissi kamili, Hassan Alaoui, Jawad Laoutid, Hicham Azendour, Hicham Balkhi, Charqui Haimeur and Mohamed Atmani. Management of undiagnosed pheochromocytoma with acute appendicitis. *World Journal of Emergency Surgery* 2009, 4:35

- [39]. Plouin PF, Chatellier G, Delahousse M, Rougeot MA, Duclos JM, Pagny JY, et al. [Detection, diagnosis and localization of pheochromocytoma. 77 cases in a population of 21,420 hypertensive patients]. *Presse Med* 1983 1987;16:2211–5.
- [40]. Brouwers FM, Lenders JWM, Eisenhofer G, Pacak K. Pheochromocytoma as an endocrine emergency. *Rev Endocr Metab Disord* 2003;4:121–8.
- [41]. Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1915–42.
- [42]. Lenders JWM, Eisenhofer G. Update on Modern Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocrinol Metab* 2017;32:152.
- [43]. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)]. *G Ital Cardiol* 2006 2018;19:3–73.
- [44]. LaBatide-Alanore A, Chatellier G, Plouin P-F. Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003;21:1703–7.
- [45]. Eisenhofer G, Rivers G, Rosas AL, Quezado Z, Manger WM, Pacak K. Adverse drug reactions in patients with pheochromocytoma: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 2007;30:1031–62.
- [46]. Buffet A, Burnichon N, Amar L, Gimenez-Roqueplo A-P. Pheochromocytoma: when to search a germline defect? *Presse Med* 2018;47:e109–18.
- [47]. Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo A-P. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:101–11.
- [48]. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN Type 1 and Type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5658–71.
- [49]. Maher ER, Neumann HP, Richard S. von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 2011;19:617–23.

- [50]. Gimenez-Roqueplo A-P, Favier J, Rustin P, Rieubland C, Crespin M, Nau V, et al. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Res* 2003;63:5615–21.
- [51]. Amar L, Baudin E, Burnichon N, Peyrard S, Silvera S, Bertherat J, et al. Succinate Dehydrogenase B Gene Mutations Predict Survival in Patients with Malignant Pheochromocytomas or Paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3822–8.
- [52]. Castro-Vega LJ, Buffet A, De Cubas AA, Cascón A, Menara M, Khalifa E, et al. Germline mutations in FH confer predisposition to malignant pheochromocytomas and paragangliomas. *Hum Mol Genet* 2014;23:2440–6.
- [53]. MOUAQIT · H.O. EL MALKI · M. CHENNA · Y. EL KHYATI · A. BOUBOUH · B. SERGI · R. MOHSINE · L. IFRINE · A. BELKOUCHI. Phéochromocytome et grossesse. À propos d'un cas *Journal africain du cancer*, 2009, vol. 1, p229-231
- [54]. BELTRAN S., BORSON-CHAZOT F. Phéochromocytome. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-015-B-50, 2007.
- [55]. ELLISON G.T, MANSBERGER J.A, MANSBERGER A.R: Malignant recurrent pheochromocytoma during pregnancy. case report and review of the literature. *Surgery* April 1988 ;103(4):484- 488.
- [56]. L. HOMER ET M. COLLET Phéochromocytome et grossesse à propos d'un cas *Gynecol Obstet Fertil* 2006;34:323–5
- [57]. Lam AK. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. *Endocr Pathol* 2017;28:213–27.
- [58]. Wu D, Tischler AS, Lloyd RV, DeLellis RA, de Krijger R, van Nederveen F, et al. Observer variation in the application of the Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score. *Am J Surg Pathol* 2009;33:599–608.
- [59]. Rao.F, Keiser.HR, O'Connor.DT. Malignant Pheochromocytoma Chromaffin granule transmitters and response to treatment. *Hypertension* 2000;36:1045-52
- [60]. Strong.VE, Kennedy.T, Ahmadie.H Prognostic indicators of malignancy in adrenal Pheochromocytoma: clinical, histopathologic, and cell cycle/apoptosis gene expression analysis, *Surgery* 2008;143:759-68.

- [61]. Därr R, Kuhn M, Bode C, Bornstein SR, Pacak K, Lenders JWM, et al. Accuracy of recommended sampling and assay methods for the determination of plasma free and urinary fractionated metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review. *Endocrine* 2017;56:495–503.
- [62]. Peitzsch M, Pelzel D, Glöckner S, Prejbisz A, Fassnacht M, Beuschlein F, et al. Simultaneous liquid chromatography tandem mass spectrometric determination of urinary free metanephrines and catecholamines, with comparisons of free and deconjugated metabolites. *Clin Chim Acta* 2013;418:50–8.
- [63]. Lenders JWM, Willemsen JJ, Eisenhofer G, Ross HA, Pacak K, Timmers HJLM, et al. Is supine rest necessary before blood sampling for plasma metanephrines? *Clin Chem* 2007;53:352–4.
- [64]. Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1915–42.
- [65]. Lopez-Sublet M, Attignon A, Nazal E-M, Krivitzky A, Mourad J-J. Une cause à connaître d'élévation de chromogranine A : les inhibiteurs de la pompe à protons. *Rev Med Interne* 2005;26:599–600.
- [66]. Eisenhofer G, Rivers G, Rosas AL, Quezado Z, Manger WM, Pacak K. Adverse drug reactions in patients with pheochromocytoma: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 2007;30:1031–62.
- [67]. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JWM, Keiser HR, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2656–66.
- [68]. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Rev Endocrinol* 2007;3:92–102.
- [69]. Jebbari, I. Nassar, M. Edderai, S. Bouklata, L. Hammani, F. Imani. Principes d'analyse d'une masse de la surrenale : apport de la TDM et de l'IRM. Service de radiologie, CHU Ibn Sina, Rabat, Maroc. Elsevier Masson SAS, Mise au point abdomen, *Feuillets de Radiologie* 2008, 48, n° 5, 309-315 2008.

- [70]. Proye C, Racadot-Leroy N, Vix M, Vermesse B, Carnaille B. □Comparative secretory profiles of benign and malignant pheochromocytomas. *Ann □Chir* 1994;48:430—4.)
- [71]. Hoeffel Jc., Jalloy Ma., Hoeffel C., Mainard L. Les phéochromocytomes chez l'enfant. *Ann. Med. Interne*, 2001; 152(6): 363-370
- [72]. Sophia BENNANI KHIR Phéochromocytome surrénalien (à propos de 8 cas) thèse N° 198 Université Hassan Ii Faculté De Médecine Et De Pharmacie De Casablanca 2010
- [73]. Chapuis Y. Surrénalectomie vidéo endoscopique. *Ann. Chir.*, 2000; 125 n° 6: 507-510.
- [74]. Bergeret S, Charbit J, Ansquer C, Bera G, Chanson P, Lussey-Lepoutre C. Novel PET tracers: added value for endocrine disorders. *Endocrine* 2019;64:14–30.
- [75]. Havekes B., King K., Lai E.W., Romijn J.A., Corssmit E.P.M., Pacak K. New imaging approaches to pheochromocytomas and paragangliomas. *Clinical Endocrinology* 2010; 72: 137–145.
- [76]. Brunaud L., Ayav A., Bresler L., Klein M., Boissel P. Les problèmes diagnostiques du phéochromocytome. *Ann. Chir* 2005; 130: 267–272.
- [77]. Beltran S., Borson Phéochromocytome.EMC, *Endocrinologie-Nutrition* 2007; 10-015-B-50.
- [78]. The NGS in PPGL (NGSnPPGL) Study Group, Toledo RA, Burnichon N, Cascon A, Benn DE, Bayley J-P, et al. Consensus Statement on next-generation-sequencing-based diagnostic testing of hereditary phaeochromocytomas and paragangliomas. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:233–47.
- [79]. Zhang, R., Gupta, D., & Albert, S. G. (2017). Pheochromocytoma as a reversible cause of cardiomyopathy: Analysis and review of the literature. *International Journal of Cardiology*, 249, 319–323.
- [80]. Miguil M, Philip I. Hypokaliémie et perturbation de la glycémie au cours du phéochromocytome. *SemHop Paris*, 1996 ; 76(01-02):14-16.)
- [81]. Szmulowicz U.M, Savoie L.M. Ischemic Colitis: An Uncommon Manifestation of Pheochromocytoma. *The American Surgeon*; 2007; 73 (4): 400-403.)
- [82]. Clauser E., Bertagna X. Physiologie et exploration fonctionnelle des glandes surrénales. *Rev. Prat.*, 1998, 48 : 712-7.

- [83]. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999;100:1043—9.
- [84]. Lentschener C, Gaujoux S, Tesniere A, Dousset B. Point of contro-ersy: perioperative care of patients undergoing pheochromocytoma removal-time for a reappraisal. *Eur J Endocrinol* 2011;165:365–73.
- [85]. Roizen MF, Schreider BD, Hassan SZ.anesthesia for patients with pheochromocytoma. *Anesthesiol Clin North Am* ;1987,5 : 269-275.
- [86]. Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1915–42.
- [87]. Rambaud B, Nohra J, Khedis M, Wagner F, Mazerolles M. Chirurgie de phéochromocytome par laparoscopie rétropéritonéale: analyse de la morbidité et de l’instabilité hémodynamique. *Progress en Urologie*, 2007; 17:1319-1323.
- [88]. CastinettiF,QiX-P,WalzMK,MaiaAL,SansóG,PeczowskaM,et al.Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in phaeochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: an international retros- pective population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:648–55.
- [89]. M.Soufi, M. Bouziane. Bouziane Chad, A Belkouchi. Le phéochromocytome malin : l’expérience multicentrique marocaine. *Journal de Chirurgie Viscérale*Vol 152, N° 2HS juin 2015 pp. 45.
- [90]. Nomura K, Kimura H, Shimizu S, et al. Survival of patients with metastatic malignant pheochromocytoma and efficacy of combined cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2850-6.
- [91]. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JWM, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 2016;174:G1–10.
- [92]. Deshmukh A, Kumar G, Pant S, Rihal C, Murugiah K, Mehta JL. Prevalence of Takotsubo cardiomyopathy in the United States. *Am Heart J* 2012;164: 66–71.

- [93]. Otilio JK, Harris JK, Tuuri R. A 6-year-old girl with undiagnosed hemophagocytic lymphohistiocytosis and takotsubo cardiomyopathy: a case report and review of the literature. *Pediatr Emerg Care*. 2014;30(8):561-5.
- [94]. Rozema T, Klein LR. Takotsubo cardiomyopathy: a case report and literature review. *Cardiol Young*. 2016;26(2):406-9.
- [95]. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M et al (2015) Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med* 373:929–938.
- [96]. Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, Miyake F, Musha H, Sasaka K. 123I-MIBG myocardial scintigraphy in patients with “Takotsubo” cardiomyopathy. *J Nucl Med*. 2004;45:1121–1127.
- [97]. Wittstein IS, Thieman DR, Lima JAC, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, Wu KC, Rade JJ, Bivalacqua TJ, Champion HC. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005;352:539-48.
- [98]. Paur H, Wright PT, Sikkell MB, Tranter MH, Mansfield C, O’Gara P, Stuckey DJ, Nikolaev VO, Diakonov I, Pannell L, Gong H, Sun H, Peters NS, Petrou M, Zheng Z, Gorelik J, Lyon AR, Harding SE. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression. *Circulation*. 2012;126:697–706.
- [99]. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Yoshitani H, Watanabe N, Neishi Y, Wada N, Yoshida K. Assessment of coronary microcirculation in patients with Takotsubo-like left ventricular dysfunction. *Circ J*. 2005;69:934–939.
- [100]. Moussouttas M, Mearns E, Walters A, DeCaro M. Plasma catecholamine profile of subarachnoid hemorrhage patients with neurogenic cardiomyopathy. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2015;5:57–67.
- [101]. Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M (1991) Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. *J Cardiol* 21:203–214.
- [102]. Sato H, Tateishi H, Uchida T, Dote K, Ishihara M, Sasaki K (1990) Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama K, Haze K, Hori M (eds) *Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure*. Kagakuhyoronsha Publishing Co, Tokyo, pp 56–64. □

- [103]. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, Oh-mura N, Kimura K, Owa M, Yoshiyama M, Miyazaki S, Haze K, Ogawa H, Honda T, Hase M, Kai R, Morii I; Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction: Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38:11–18.
- [104]. Jaguszewski, M. et al. A signature of circulating microRNAs differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *Eur. Heart J*. 35, 999–1006 (2014).
- [105]. (105. Cocco, G. & Chu, D. Stress-induced cardiomyopathy: a review. *Eur. J. Intern. Med*. 18, 369–379 (2007).
- [106]. Akashi YJ, Nef HM, Lyon AR (2015) Epidemiology and patho- physiology of takotsubo syndrome. *Nat Rev Cardiol* 12:387–397 □
- [107]. Abraham J, Mudd JO, Kapur NK, Klein K, Champion HC, Wittstein IS (2009) Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists. *J Am Coll Cardiol* 53:1320–1325 □
- [108]. YH S (2016) Clinical features and outcome of epinephrine-induced takotsubo syndrome: analysis of 33 published cases. *Cardiovasc Revasc Med Incl Mol Interv* 17:450–455.
- [109]. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J*. 2014; 35:1101–1111.
- [110]. Vitale C, Rosano GM, Kaski JC. Role of coronary microvascular dysfunction in Takotsubo cardiomyopathy. *Circ J*. 2016; 80:299–305.
- [111]. Ghadri JR, Dougoud S, Maier W, Kaufmann PA, Gaemperli O, Prasad A, et al. A PET/CT-follow-up imaging study to differentiate takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30(1):207-9.
- [112]. Abdelmoneim SS, Mankad SV, Bernier M, Dhoble A, Hagen ME, Ness SA et al (2009) Microvascular function in takotsubo cardiomyopathy with contrast echocardiography: prospective evaluation and review of literature. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 22:1249–1255.

- [113]. Galiuto L, De Caterina AR, Porfidia A, Paraggio L, Barchetta S, Locorotondo G, Rebuzzi AG, Crea F. Reversible coronary microvascular dysfunction: a common pathogenetic mechanism in apical ballooning or Tako-Tsubo syndrome. *Eur Heart J*. 2010; 31:1319–1327.
- [114]. Ito K, Sugihara H, Kinoshita N, Azuma A, Matsubara H. Assessment of Takotsubo cardiomyopathy (transient left ventricular apical ballooning) using ^{99m}Tc-tetrofosmin, ¹²³I-BMIPP, ¹²³I-MIBG and ^{99m}Tc-PYP myocardial SPECT. *Ann Nucl Med*. 2005; 19:435–445.
- [115]. Fazio G, Sarullo FM, Novo G, Evola S, Lunetta M, Barbaro G et al (2010) Tako-tsubo cardiomyopathy and microcirculation. *J Clin Monit Comput* 24:101–105
- [116]. Sharkey SW, Lesser JR, Menon M, Parpart M, Maron MS, Maron BJ (2008) Spectrum and significance of electrocardiographic patterns, troponin levels, and thrombolysis in myocardial infarction frame count in patients with stress (tako-tsubo) cardiomyopathy and comparison to those in patients with ST-elevation anterior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol* 101:1723–1728
- [117]. Collste O, Tornvall P, Alam M, Frick M (2015) Coronary flow reserve during dobutamine stress in takotsubo stress cardiomyopathy. *BMJ Open* 5:e007671
- [118]. Naegele M, Flammer AJ, Enseleit F, Roas S, Frank M, Hirt A, Kaiser P, Cantatore S, Templin C, Fröhlich G, Romanens M, Lüscher TF, Ruschitzka F, Noll G, Sudano I. Endothelial function and sympathetic nervous system activity in patients with Takotsubo syndrome. *Int J Cardiol*. 2016; 224:226–230.
- [119]. Camici PG, Crea F. Microvascular angina: a women’s affair? *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003252.
- [120]. Ling, S., Komesaroff, P. & Sudhir, K. Cellular mechanisms underlying the cardiovascular actions of oestrogens. *Clin. Sci. (Lond.)* 111, 107–118 (2006).
- [121]. Ueyama, T. et al. Estrogen attenuates the emotional stress-induced cardiac responses in the animal model of Tako-tsubo (Ampulla) cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 42 (Suppl. 1), S117–119 (2003).

- [122]. Kam, K. W., Qi, J. S., Chen, M. & Wong, T. M. Estrogen reduces cardiac injury and expression of beta1-adrenoceptor upon ischemic insult in the rat heart. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 309, 8–15 (2004).
- [123]. Ueyama, T. et al. Chronic estrogen supplementation following ovariectomy improves the emotional stress-induced cardiovascular responses by indirect action on the nervous system and by direct action on the heart. *Circ. J.* 71, 565–573 (2007).
- [124]. Zhang X, Szeto C, Gao E, Tang M, Jin J, Fu Q, Makarewich C, Ai X, Li Y, Tang A, Wang J, Gao H, Wang F, Ge XJ, Kunapuli SP, Zhou L, Zeng C, Xiang KY, Chen X. Cardiotoxic and cardioprotective features of chronic β -adrenergic signaling. *Circ Res.* 2013; 112:498–509.
- [125]. Okonko DO, Shah AM. Heart failure: mitochondrial dysfunction and oxidative stress in CHF. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12:6–8.
- [126]. Behonick GS, Novak MJ, Nealley EW, Baskin SI. Toxicology update: the cardiotoxicity of the oxidative stress metabolites of catecholamines (aminochromes). *J Appl Toxicol.* 2001; 21(suppl 1):S15–S22.
- [127]. Borkowski BJ, Cheema Y, Shahbaz AU, Bhattacharya SK, Weber KT. Cation dyshomeostasis and cardiomyocyte necrosis: the Fleckenstein hypothesis revisited. *Eur Heart J.* 2011; 32:1846–1853.
- [128]. Y-Hassan S. Acute cardiac sympathetic disruption in the pathogenesis of the Takotsubo syndrome: a systematic review of the literature to date. *Cardiovasc Revasc Med.* 2014; 159:35–42.
- [129]. Ibanez B, Navarro F, Cordoba M, MA P, Farre J (2005) Tako- tsubo transient left ventricular apical ballooning: is intravascu- lar ultrasound the key to resolve the enigma? *Heart* 91:102–104
- [130]. Haghi D, Roehm S, Hamm K, Harder N, Suselbeck T, Borg- grefe M et al (2010) Takotsubo cardiomyopathy is not due to plaque rupture: an intravascular ultrasound study. *Clin Cardiol* 33:307–310
- [131]. Delgado GA, Truesdell AG, Kirchner RM, Zuzek RW, Pomer- antsev EV, Gordon PC et al (2011) An angiographic and intravascular ultrasound study of the left anterior descending coronary artery in takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 108:888–891

- [132]. Hoyt J, Lerman A, Lennon RJ, Rihal CS, Prasad A (2010) Left anterior descending artery length and coronary atherosclerosis in apical ballooning syndrome (takotsubo/stress induced cardio- myopathy). *Int J Cardiol* 145:112–115
- [133]. Nef HM, Mollmann H, Kostin S, Troidl C, Voss S, Weber M et al (2007) Tako-tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *Eur Heart J* 28:2456–2464
- [134]. YH S, Jernberg T (2011) Bromocriptine-induced coronary spasm caused acute coronary syndrome, which triggered its own clinical twin—takotsubo syndrome. *Cardiology* 119:1–6
- [135]. YH S, Henareh L (2013) Spontaneous coronary artery dissection triggered post-ischemic myocardial stunning and takotsubo syn- drome: two different names for the same condition. *Cardiovasc Revasc Med Incl Mol Interv* 14:109–112 □
- [136]. S YH, Themudo R, Maret E (2017) Spontaneous coronary artery dissection and takotsubo syndrome: the chicken or the egg causality dilemma. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angi- ogr Interv* 89(7):1215–1218 □
- [137]. Basso C, Thiene G. The pathophysiology of myocardial reperfusion: a pathologist's perspective *Heart*. 2006; 92:1559–1562
- [138]. R. Bolli, E. Marban, Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning, □ *Physiol. Rev.* 79 (1999) 609–634. □
- [139]. Nef HM, Möllmann H, Kostin S, Troidl C, Voss S, Weber M, Dill T, Rolf A, Brandt R, Hamm CW, Elsässer A. Tako-Tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery *Eur Heart J*. 2007; 28:2456–2464.
- [140]. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, Maron MS, Hauser RG, Lesser JN et al (2010) Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 55:333–341 □
- [141]. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G et al (2005) Neurohumoral features of myo- cardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 352:539–548 □

- [142]. YH S (2016) Clinical features and outcome of pheochromocytoma-induced takotsubo syndrome: analysis of 80 published cases. *Am J Cardiol* 117:1836–1844 □
- [143]. YH S (2016) Clinical features and outcome of epinephrine-induced takotsubo syndrome: analysis of 33 published cases. *Cardiovasc Revasc Med Incl Mol Interv* 17:450–455
- [144]. YH S (2017) Serotonin norepinephrine re-uptake inhibitor (SNRI)-, selective norepinephrine reuptake inhibitor (S-NRI)-, and exogenously administered norepinephrine-induced takotsubo syndrome: analysis of published cases. *Int J Cardiol* 231:228–233 □
- [145]. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, Maron MS, Hauser RG, Lesser JN et al (2010) Natural history and expansive clinical profile of stress (takotsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 55:333–341 □
- [146]. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E (2006) Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 27:1523–1529 □
- [147]. Madhavan M, Borlaug BA, Lerman A, Rihal CS, Prasad A (2009) Stress hormone and circulating biomarker profile of apical ballooning syndrome (takotsubo cardiomyopathy): insights into the clinical significance of B-type natriuretic peptide and troponin levels. *Heart* 95:1436–1441 □
- [148]. YH S, Henareh L (2015) Plasma catecholamine levels in patients with takotsubo syndrome: implications for the pathogenesis of the disease. *Int J Cardiol* 181:35–38 □
- [149]. Coupez E, Eschalier R, Pereira B, Pierrard R, Souteyrand G, Clerfond G et al (2014) A single pathophysiological pathway in takotsubo cardiomyopathy: catecholaminergic stress. *Archives Cardiovasc Dis* 107:245–252 □
- [150]. Abraham J, Mudd JO, Kapur NK, Klein K, Champion HC, Wittstein IS (2009) Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists. *J Am Coll Cardiol* 53:1320–1325 □
- [151]. Lyon AR, Rees PS, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE (2008) Stress (takotsubo) cardiomyopathy—a novel pathophysiological □hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 5:22–29 □

- [152]. Paur H, Wright PT, Sikkell MB, Tranter MH, Mansfield C, O’Gara P et al (2012) High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a beta2-adrenergic receptor/Gi- dependent manner: a new model of takotsubo cardiomyopathy. *Circulation* 126:697–706 □
- [153]. Redfors B, Ali A, Shao Y, Lundgren J, Gan LM, Omerovic E (2014) Different catecholamines induce different patterns of takotsubo-like cardiac dysfunction in an apparently afterload dependent manner. *Int J Cardiol* 174(2):330–336 □
- [154]. YH S (2016) Clinical features and outcome of pheochromocytoma-induced takotsubo syndrome: analysis of 80 published cases. *Am J Cardiol* 117:1836–1844 □
- [155]. Nazir S, Lohani S, Tachamo N, Ghimire S, Poudel DR, Donato A (2017) Takotsubo cardiomyopathy associated with epinephrine use: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 229:67–70
- [156]. YH S, De Palma R (2016) Contemporary review on the pathogenesis of takotsubo syndrome: the heart shedding tears: norepinephrine churn and foam at the cardiac sympathetic nerve terminals. *Int J Cardiol* 228:528–536
- [157]. Y-Hassan, S., & Tornvall, P. (2017). Epidemiology, pathogenesis, and management of takotsubo syndrome. *Clinical Autonomic Research*, 28(1), 53–65. □
- [158]. R. Bolli, E. Marban, Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning, □ *Physiol. Rev.* 79 (1999) 609–634. □
- [159]. Finsterer J, Wahbi K (2014) CNS disease triggering takotsubo stress cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 177:322–329
- [160]. YH S (2011) Takotsubo syndrome triggered by an epileptic sei- zure may be the cause of abnormal cardiac repolarization seen in patients with epilepsy. *Epilepsia* 52:654–655
- [161]. YH S, Lindroos M (2011) Cerebellar haemorrhage triggered takotsubo-like left ventricular dysfunction syndrome. *Int J Car- diol* 151:e85–e87
- [162]. Lopez Chiriboga AS, Yoon JW, Freeman WD, Odunukan OW, Cheshire WP Jr (2016) Takotsubo cardiomyopathy in the setting of acute hydrocephalus secondary to neurocysticercosis. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc* 26:235–241

- [163]. Quick S, Speiser U, Richter N, Youssef A, Waessnig N, Strasser RH et al (2015) Transient global amnesia and broken heart syndrome: two faces of one pathology. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc* 25:189–191
- [164]. Neil-Dwyer G, Walter P, Cruickshank JM, Doshi B, O’Gorman P (1978) Effect of propranolol and phentolamine on myocardial necrosis after subarachnoid haemorrhage. *Br Med J* 2:990–992
- [165]. YH S (2014) Acute cardiac sympathetic disruption in the pathogenesis of the takotsubo syndrome: a systematic review of the literature to date. *Cardiovasc Revasc Med Incl Mol Interv* 15:35–42
- [166]. D. Novitzky, W.N. Wicomb, D.K. Cooper, A.G. Rose, B. Reichart, Prevention of myocardial injury during brain death by total cardiac sympathectomy in the Chacma baboon, *Ann. Thorac. Surg.* 41 (1986) 520–524. □
- [167]. Marfella R, Barbieri M, Sardu C, Rizzo MR, Siniscalchi M, Paolisso P, et al. Effects of alpha-lipoic acid therapy on sympathetic heart innervation in patients with previous experience of transient takotsubo cardiomyopathy. *J Cardiol.* 2015
- [168]. Prasad A, Madhavan M, Chareonthaitawee P (2009) Cardiac sympathetic activity in stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol* 6:430–434 □
- [169]. Madias JE (2015) Do we need MIBG in the evaluation of patients with suspected takotsubo syndrome? Diagnostic, prognostic, and pathophysiologic connotations. *Int J Cardiol* 203:783–784 □
- [170]. YH S, Yamasaki K (2013) History of takotsubo syndrome: is the syndrome really described as a disease entity first in 1990? Some inaccuracies. *Int J Cardiol* 166:736–737 □
- [171]. Mertes PM, Carteaux JP, Jaboin Y, Pinelli G, el Abassi K, Dopff C et al (1994) Estimation of myocardial interstitial norepinephrine release after brain death using cardiac microdialysis. *Transplantation* 57:371–377 □
- [172]. Heubach JF, Ravens U, Kaumann AJ. Epinephrine activates both Gs and Gi pathways, but norepinephrine activates only the Gs pathway through human beta2-adrenoceptors overexpressed in mouse heart. *Molecular pharmacology.* 2004;65(5):1313-22.

- [173]. Nef HM, Mollmann H, Hilpert P, Troidl C, Voss S, Rolf A, et al. □ Activated cell survival cascade protects cardiomyocytes from cell death in Tako-Tsubo cardiomyopathy. *European journal of heart failure*. 2009;11(8):758-64.
- [174]. Y-Hassan, S., & Falhammar, H. (2019). Pheochromocytoma- and paraganglioma-triggered Takotsubo syndrome. *Endocrine*.
- [175]. Deshmukh A, Kumar G, Pant S, Rihal C, Murugiah K, Mehta JL. Prevalence of Takotsubo cardiomyopathy in the United States. *Am Heart J*. 2012; 164(1): 66-71 e1.
- [176]. Summers MR, Lennon RJ, Prasad A. Pre-morbid psychiatric and cardiovascular diseases in apical ballooning syndrome (tako-tsubo/stress-induced cardiomyopathy): potential pre-disposing factors? *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(7):700-1. □
- [177]. Compare A, Bigi R, Orrego PS, Proietti R, Grossi E, Steptoe A. Type D personality is associated with the development of stress cardiomyopathy following emotional triggers. *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine*. 2013;45(3):299-307. □ □
- [178]. Inamasu J, Ganaha T, Nakae S, Ohmi T, Wakako A, Tanaka R, et al. Therapeutic outcomes for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage complicated by Takotsubo cardiomyopathy. *Acta neurochirurgica*. 2016;158(5):885-93.
- [179]. Stollberger C, Wegner C, Finsterer J. Seizure-associated Takotsubo cardiomyopathy. *Epilepsia*. 2011;52(11):e160-7. □
- [180]. Munzel T, Knorr M, Schmidt F, von Bardeleben S, Gori T, Schulz E. Airborne disease: a case of a Takotsubo cardiomyopathie as a consequence of nighttime aircraft noise exposure. *Eur Heart J*. 2016;37(37):2844.
- [181]. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J*. 2006;27(13):1523-9.
- [182]. Hamza Najout, Najib Bouhabba, Aissa Ismail, Sidi Driss Eljoughari Abdelghafour Elkoundi, Abdelhamid Jaafari, Mustapha Bensghir. Perioperative Takotsubo Cardiomyopathy in Young Adult: A Case Report and Review of the Literature. *Saudi J Med*, May 2019; 4(5): 389-394.

- [183]. Leone M. Syndrome de Tako-Tsubo. In: Springer, editor. Maladies rares en réanimation 2010. p. 23-8.
- [184]. Claude Lentschener, Le syndrome de tako-tsubo (Syndrome de ballonnisation apicale transitoire du ventricule gauche) : nouvelle cardiopathie péri-opératoire ? 2008.
- [185]. N.Peschanski, Urgences cardiologiques difficiles: le Syndrome de Tako- tsubo. Conférences: session commune groupe urgence et soins cardiaques intensifs de la SFMU/ SFC. 2011.
- [186]. Guy S Reeder, MD, Abhiram Prasad, MD, William J McKenna, MD, Susan B Yeon, MD, JD, FACC. Clinical manifestations and diagnosis of stress (takotsubo) cardiomyopathy. juillet 2017.
- [187]. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. Eur Heart J. 2018;39(22):2047-62. □
- [188]. Sharkey SW. Electrocardiogram mimics of acute ST-segment elevation myocardial infarction: insights from cardiac magnetic resonance imaging in patients with tako-tsubo (stress) cardiomyopathy. Journal of electrocardiology. 2008;41(6):621-5.
- [189]. Namgung J. Electrocardiographic Findings in Takotsubo Cardiomyopathy: ECG Evolution and Its Difference from the ECG of Acute Coronary Syndrome. Clinical Medicine Insights Cardiology. 2014;8:29-34.
- [190]. Shimizu M, Nishizaki M, Yamawake N, Fujii H, Sakurada H, Isobe M, et al. J wave and fragmented QRS formation during the hyperacute phase in Takotsubo cardiomyopathy. Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society. 2014;78(4):943-9.
- [191]. Kosuge M, Ebina T, Hibi K, Morita S, Okuda J, Iwahashi N, et al. Simple and accurate electrocardiographic criteria to differentiate takotsubo cardiomyopathy from anterior acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2010;55(22):2514-6.
- [192]. Kosuge M, Ebina T, Hibi K, Iwahashi N, Tsukahara K, Endo M, et al. Differences in negative T waves between takotsubo cardiomyopathy and reperfused anterior acute myocardial infarction. Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society. 2012;76(2):462-8.

- [193]. Ogura R, Hiasa Y, Takahashi T, Yamaguchi K, Fujiwara K, Ohara Y, et al. Specific findings of the standard 12-lead ECG in patients with 'Takotsubo' cardiomyopathy: comparison with the findings of acute anterior myocardial infarction. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2003;67(8):687-90.
- [194]. Sharkey SW. Electrocardiogram mimics of acute ST-segment elevation myocardial infarction: insights from cardiac magnetic resonance imaging in patients with takotsubo (stress) cardiomyopathy. *Journal of electrocardiology*. 2008;41(6):621-5.
- [195]. Bybee KA, Motiei A, Syed IS, Kara T, Prasad A, Lennon RJ, et al. Electrocardiography cannot reliably differentiate transient left ventricular apical ballooning syndrome from anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of electrocardiology*. 2007;40(1):38.e1-6.
- [196]. Ghadri J. and al. A novel clinical score (InterTAK Diagnostic Score) to differentiate takotsubo syndrome from acute coronary syndrome: results from the International Takotsubo Registry. *Eur J Heart Fail*, 19: 1036-1042.
- [197]. Mansencal N. Cardiomyopathie de stress de Takotsubo. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique*. 2018;2018(268):25-9. □
- [198]. Nguyen TH, Neil CJ, Sverdlov AL, Mahadavan G, Chirkov YY, Kucia AM, et al. N-terminal pro-brain natriuretic protein levels in takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2011;108(9):1316-21.
- [199]. Akashi YJ, Musha H, Nakazawa K, Miyake F. Plasma brain natriuretic peptide in takotsubo cardiomyopathy. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2004;97(9):599-607.
- [200]. Gupta S, Gupta MM. Takotsubo syndrome. *Indian heart journal*. 2018;70(1):165-74.

- [201]. Desmet W, Bennett J, Ferdinande B, De Cock D, Adriaenssens T, Coosemans M, et al. The apical nipple sign: a useful tool for discriminating between anterior infarction and transient left ventricular ballooning syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014;3(3):264-7.
- [202]. Alexander R. Lyon^{1,2,*}, Eduardo Bossone³, Birke Schneider⁴, Udo Sechtem⁵. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a position statement from the task force on Takotsubo syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology 9 November 2015.
- [203]. Ryohei Ono, L. Menezes Falcão. Takotsubo cardiomyopathy systematic review: Pathophysiologic process, clinical presentation and diagnostic approach to takotsubo cardiomyopathy, 1 February 2016.
- [204]. Burgdorf C, Hunold P, Radke PW, Schunkert H, Kurowski V. Isolated right ventricular stress-induced ("Tako-Tsubo") cardiomyopathy. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society*. 2011;100(7):617-9.
- [205]. Ono R, Falcao LM. Takotsubo cardiomyopathy systematic review: Pathophysiologic process, clinical presentation and diagnostic approach to Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2016;209:196-205.
- [206]. Athanasiadis A, Schneider B, Sechtem U. Role of cardiovascular magnetic resonance in takotsubo cardiomyopathy. *Heart Fail Clin*. 2013;9(2):167-76, viii.
- [207]. Templin C, Ghadri JR, Napp LC. Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2689-91.
- [208]. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A, et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *Jama*. 2011;306(3):277-86.
- [209]. Stahli BE, Ruschitzka F, Enseleit F. Isolated right ventricular ballooning syndrome: a new variant of transient cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2011;32(14):1821. □
- [210]. Kagiya N, Okura H, Tamada T, Imai K, Yamada R, Kume T, et al. Impact of right ventricular involvement on the prognosis of takotsubo cardiomyopathy. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2016;17(2):210-6. □

- [211]. Eitel I, Friedrich MG. T2-weighted cardiovascular magnetic resonance in acute cardiac disease. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2011;13:13. □
- [212]. Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, Kitagawa K, Schmidt A, Dalal D, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(25):2414-21.
- [213]. Rolf A, Nef HM, Mollmann H, Troidl C, Voss S, Conradi G, et al. □ Immunohistological basis of the late gadolinium enhancement phenomenon in takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2009;30(13):1635-42. □
- [214]. Heidary S, Patel H, Chung J, Yokota H, Gupta SN, Bennett MV, et al. Quantitative tissue characterization of infarct core and border zone in patients with ischemic cardiomyopathy by magnetic resonance is associated with future cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(24):2762-8. □
- [215]. Bossone E., Lyon A., Citro R., et al. (2014) Takotsubo cardiomyopathy: an integrated multi-imaging approach. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 15:366–367.
- [216]. Lyon A.R., Bossone E., Schneider B., et al.(2016) Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a position statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 18:8–27.
- [217]. Nakamori S., Matsuoka K., Onishi K., et al. (2012) Prevalence and signal characteristics of late gadolinium enhancement on contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with takotsubo cardiomyopathy. *CircJ* 76:914–921.
- [218]. Naruse Y., Sato A., Kasahara K., et al. (2011) The clinical impact of late gadolinium enhancement in Takotsubo cardiomyopathy: serial analysis of cardiovascular magnetic resonance images. *J Cardiovasc Magn Reson* 13:67.
- [219]. Citro R., Lyon A.R., Meimoun P., et al.(2015) Standard and advanced echocardiography in takotsubo (stress) cardiomyopathy: Clinical and prognostic implications. *J Am Soc Echocardiogr* 28:57–74.

- [220]. Cimarelli S, Sauer F, Morel O, Ohlmann P, Constantinesco A, Imperiale A. Transient left ventricular dysfunction syndrome: patho-physiological bases through nuclear medicine imaging. *Int J Cardiol* 2010;144:212–218.
- [221]. Tetsuro Yoshida^{1*}, Takeshi Hibino¹, Nobuo Kako², Shunsuke Murai¹, Mitsutoshi Oguri¹, Kimihiko Kato¹, Kazuhiro Yajima¹, Nobuyuki Ohte³, Kiyoshi Yokoi¹, and Genjiro Kimura³. A pathophysiological study of tako-tsubo cardiomyopathy with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography *European Heart Journal* (2007) 28, 2598–2604
- [222]. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, Araki M, Dohyama K, Tanio H. □ Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(5):737-42.
- [223]. Aizawa K, Suzuki T. Takotsubo cardiomyopathy: Japanese perspective. *Heart Fail Clin*. 2013;9(2):243-7, x. □
- [224]. Kagiya N, Okura H, Kume T, Hayashida A, Yoshida K. Isolated right ventricular takotsubo cardiomyopathy. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):285.
- [225]. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A, et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *Jama*. 2011;306(3):277-86.
- [226]. Elikowski W, Malek M, Lanocha M, Wroblewski D, Angerer D, Kurosz J, et al. [Reversible dilated cardiomyopathy as an atypical form of takotsubo cardiomyopathy]. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2013;34(202):219-23.
- [227]. Claude Lentschener, Le syndrome de tako-tsubo (Syndrome de ballonnisation apicale transitoire du ventricule gauche) : nouvelle cardiopathie péri-opératoire ? 2008.
- [228]. Alexander R. Lyon^{1,2,*}, Eduardo Bossone³, Birke Schneider⁴, Udo Sechtem⁵. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a position statement from the task force on Takotsubo syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology 9 November 2015.

- [229]. Elesber AA, Prasad A, Lennon RJ, Wright RS, Lerman A, Rihal CS. Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(5):448-52.
- [230]. Sharkey SW, Pink VR, Lesser JR, Garberich RF, Maron MS, Maron BJ. Clinical Profile of Patients With High-Risk Tako-Tsubo Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2015;116(5):765-72.
- [231]. Stiermaier T, Moeller C, Oehler K, Desch S, Graf T, Eitel C, et al. Long-term excess mortality in takotsubo cardiomyopathy: predictors, causes and clinical consequences. *European journal of heart failure.* 2016;18(6):650-6.
- [232]. Tornvall P, Collste O, Ehrenborg E, Jarnbert-Petterson H. A Case- Control Study of Risk Markers and Mortality in Takotsubo Stress Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(16):1931-6.
- [233]. Ghadri JR, Cammann VL, Napp LC, Jurisic S, Diekmann J, Bataiosu DR, et al. Differences in the Clinical Profile and Outcomes of Typical and Atypical Takotsubo Syndrome: Data From the International Takotsubo Registry. *JAMA cardiology.* 2016;1(3):335-40.
- [234]. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, Maron MS, Hauser RG, Lesser JN, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(4):333-41.
- [235]. Ghadri JR, Jaguszewski M, Corti R, Luscher TF, Templin C. Different wall motion patterns of three consecutive episodes of takotsubo cardiomyopathy in the same patient. *Int J Cardiol.* 2012;160(2):e25-7.
- [236]. Cattaneo M, Moccetti M, Pasotti E, Faletta F, Porretta AP, Kobza R, et al. Three Recurrent Episodes of Apical-Ballooning Takotsubo Cardiomyopathy in a Man. *Circulation.* 2015;132(24):e377-9.
- [237]. Srivastava NT, Parent JJ, Hurwitz RA. Recurrent takotsubo cardiomyopathy in a child. *Cardiol Young.* 2016;26(2):410-2.
- [238]. S. Y-Hassan, Clinical features and outcome of pheochromocytoma-induced takotsubo syndrome: analysis of 80 published cases. *Am. J. Cardiol.* 117(11), 1836–1844 (2016).

- [239]. Rong Zhang , Deepashree Gupta b, Stewart G. Albert Pheochromocytoma as a reversible cause of cardiomyopathy: Analysis and review of the literature *International Journal of Cardiology* 249 (2017) 319–323
- [240]. Shams Y-Hassan, Henrik Falhammar □ Pheochromocytoma- and paraganglioma-triggered Takotsubo syndrome *Endocrine* (2019) 65:483–493
- [241]. J.R. Ghadri, I.S. Wittstein, A. Prasad, S. Sharkey, K. Dote, Y.J. Akashi, V.L. Cammann, F. Crea, L. Galiuto, W. Desmet, T. Yoshida, R. Manfredini, I. Eitel, M. Kosuge, H.M. Nef, A. Deshmukh, A. Lerman, E. Bossone, R. Citro, T. Ueyama, D. Corrado, S. Kurisu, F. Ruschitzka, D. Winchester, A.R. Lyon, E. Omerovic, J.J. Bax, P. Meimoun, G. Tarantini, C. Rihal, Y.H. S, F. Migliore, J.D. Horowitz, H. Shimokawa, T.F. Luscher, C. Templin, International Expert Consensus Document on Takotsubo syndrome (Part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur. Heart J.* 39(22), 2032–2046 (2018). □
- [242]. V. Agarwal, G. Kant, N. Hans, F.H. Messerli, Takotsubo-like cardiomyopathy in pheochromocytoma. *Int J. Cardiol.* 153(3), 241–248 (2011).
- [243]. S.W. Sharkey, D.C. Windenburg, J.R. Lesser, M.S. Maron, R.G. Hauser, J.N. Lesser, T.S. Haas, J.S. Hodges, B.J. Maron, Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55(4), 333–341 (2010).
- [244]. M. Gianni, F. Dentali, A.M. Grandi, G. Sumner, R. Hiralal, E. Lonn, Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur. Heart J.* 27(13), 1523–1529 (2006).
- [245]. B. Flam, M. Broome, B. Frenckner, R. Branstrom, M. Bell, Pheochromocytoma-Induced inverted takotsubo-like cardiomyopathy leading to cardiogenic shock successfully treated with extracorporeal membrane oxygenation. *J. Intensive Care Med.* 30 (6), 365–372 (2015).
- [246]. G. Di Palma, G.P. Daniele, F. Antonini-Canterin, R. Piazza, G.L. Nicolosi, Cardiogenic shock with basal transient left ventricular ballooning (Takotsubo-like cardiomyopathy) as first presentation of pheochromocytoma. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)* 11(7), 507–510 (2010).

- [247]. S. Kaese, C. Schulke, D. Fischer, P. Lebiez, Pheochromocytoma- induced takotsubo-like cardiomyopathy and global heart failure with need for extracorporeal life support. *Intensive Care Med.* 39(8), 1473–1474 (2013).
- [248]. S. Y-Hassan, Recurrent takotsubo syndrome triggered by undiagnosed pheochromocytoma. *Int J. Cardiol.* 187, 369–371 (2015).
- [249]. E. Lassnig, T. Weber, J. Auer, R. Nomeyer, B. Eber, Pheochromocytoma crisis presenting with shock and tako-tsubo-like cardiomyopathy. *Int J. Cardiol.* 134(3), e138–e140 (2009).
- [250]. S. Y-Hassan, P. Tornvall, Epidemiology, pathogenesis, and management of takotsubo syndrome. *Clin. Auton. Res* 28(1), 53–65 (2018). □
- [251]. I. Eitel, F. von Knobelsdorff-Brenkenhoff, P. Bernhardt, I. Carboni, K. Muellerleile, A. Aldrovandi, M. Francone, S. Desch, M. Gutberlet, O. Strohm, G. Schuler, J. Schulz-Menger, H. Thiele, M. G. Friedrich, Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA* 306(3), 277–286 (2011). □
- [252]. H. Falhammar, M. Kjellman, J. Calissendorff, Initial clinical presentation and spectrum of pheochromocytoma: a study of 94 cases from a single center. *Endocr. Connect* 7(1), 186–192 (2018). □
- [253]. H. Falhammar, M. Kjellman, J. Calissendorff, Treatment and outcomes in pheochromocytomas and paragangliomas: a study of 110 cases from a single center. *Endocrine* 62(3), 566–575 (2018).
- [254]. J.W. Lenders, Q.Y. Duh, G. Eisenhofer, A.P. Gimenez-Roqueplo, S.K. Grebe, M.H. Murad, M. Naruse, K. Pacak, W.F. Young Jr., S. Endocrine, Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99(6), 1915–1942 (2014).
- [255]. M.Bensghir, M.Atmani, K.Ckoura, M.Méziane, H.Alaoui, K.Mounir, H.Azendour, N.Drissi Kamili. Chirurgie du phéochromocytome: Quel intérêt de l’index bispectral (BISTM). *Journal Maghrébin d’anesthésie Réanimation et de Médecine d’Urgences* 2011 n° 77.

- [256]. Billard V, Cheikh M, Delaporte-Cerceau S, Raffin-Sanson M.-L. Anesthésie pour traitement des tumeurs endocrine. *Ann Fr Anesth Réanim* 2009; 28: 549-563.
- [257]. Prys-Roberts C: Phaeochromocytoma—recent progress in it management. *Br J Anaesth* 2000; 85:44-57.
- [258]. Naranjo J, Dodd S, Martin YN.J Perioperative Management of Pheochromocytoma. *Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017 Aug;31(4):1427-1439.

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 بواجب من ضميري وشر في أأعالصحة مرضي هدي في الأول.
- وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأبأن أأحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأبأن أأعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأبأن أأقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأبأن أأحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأبأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بمقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 204

سنة : 2020

إدارة التخدير لورم القوائم الذي تضاعف بمتلازمة تاكوتسوبو

بصدد حالة واحدة مع استعراض المراجع

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرفه

السيد : محمد الياس بزوط

المزاد في 04 ماي 1990 بتازة

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : ورم القوائم، متلازمة تاكوتسوبو، التخدير، اعتلال عضلة القلب.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد بايت عبد الواحد
مشرف	أستاذ في طب التخدير و الإنعاش السيد بن الصغير مصطفى
عضو	أستاذ في طب التخدير و الإنعاش السيد خليل ابو العلاء
عضو	أستاذ في طب التخدير و الإنعاش السيدة احلام مصدق
عضو	أستاذة في طب التخدير و الإنعاش السيد عبد الحميد جعفري
	أستاذ في طب التخدير و الإنعاش