

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2011

Thèse N° 026/11

LES PHEOCHROMOCYTOMES ECTOPIQUES A PROPOS D'UN CAS DE PHEOCHROMOCYTOME VESICAL

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/03/2011

PAR

M. MOUQTASSID MOHAMMED HICHAM

Né le 16 Mai 1984 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Phéochromocytome extrasurrénalien - Vésical - Diagnostic - Traitement

JURY

M. FARIH MOULAY HASSAN.....	PRESIDENT
Professeur d'Urologie	
M. REDOUANE RABII.....	RAPPORTEUR
Professeur d'Urologie	
M. KHATOUF MOHAMMED.....	} JUGES
Professeur d'Anesthésie réanimation	
M. EL FASSI MOHAMMED JAMAL.....	
Professeur agrégé d'Urologie	

PLAN

	<u>Page</u>
INTRODUCTION	7
RAPPELS	9
I- RAPPEL EMBRYOLOGIQUE	10
A- CRETE NEURALE	10
B- LOCALISATIONS ECTOPIQUES.....	12
C- ORGANE DE ZUCKERKANDL	13
II- RAPPEL ANATOMOPATHOLOGIQUE.....	15
A- SIEGE	15
1- Localisations sous-diaphragmatiques.....	15
2- Localisations sus-diaphragmatiques.....	16
B- NATURE DES PHEOCHROMOCYTOMES	16
1- Phéochromocytome bénin	16
2- Phéochromocytome malin	17
III- RAPPELS PHYSIOLOGIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES.....	18
A- CATECHOLAMINES.....	18
1- Biosynthèse	18
2- Métabolisme des catécholamines	20
a- Stockage.....	20
b- Libération.....	20
c- Catabolisme.....	21
d- Elimination	23
3- Régulation des catécholamines.....	23
4- Action physiologique des catécholamines.....	24
B- CONSEQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES CATECHOLAMINES.....	26

OBSERVATION MEDICALE	28
DISCUSSION	39
I- EPIDEMIOLOGIE	40
A- FREQUENCE.....	40
B- AGE	40
C- SEXE	40
II- ETUDE CLINIQUE.....	41
A- DELAI DE DIAGNOSTIC.....	41
B- CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE	41
C- MANIFESTATIONS CLINIQUES	42
1- Formes typiques	42
a- Hypertension artérielle paroxystique	42
b- Hypertension artérielle permanente	43
2- Formes atypiques.....	43
a- Signes cardio-vasculaires.....	43
b- Manifestations métaboliques	45
c- Manifestations urinaires.....	46
D- EXAMEN PHYSIQUE	46
III- LES ASSOCIATIONS.....	46
A- NEOPLASIE ENDOCRINIENNE MULTIPLE DE TYPE 2	48
B- LA MALADIE DE VON HIPPEL LINDAU VHL	49
C- NEUROFIBROMATOSE DE I TYPE (NF1) OU MALADIE DE RECKLINGHAUSEN ...	51
D- PARAGANGLIOMES HEREDITAIRES ISOLEES	51
IV- EXPLORATIONS PARACLINIQUES	53
A- EXPLORATIONS BIOLOGIQUES	53
1- Conditions de prélèvement	53

2- Différentes méthodes	54
3- Dosages plasmatiques	54
a. Catécholamines plasmatiques	54
b. Méthoxyamines plasmatiques	55
4- Dosages urinaires	56
a. Dosage des catécholamines libres.....	56
b. Dosage des métabolites méthoxylés urinaires.....	56
c. Dosage de l'acide vanyl-mandélique (VMA)	57
5-Tests dynamiques	58
6-Dosage de la chromogranine A.....	59
B- EXPLORATIONS TOPOGRAPHIQUES	60
1- Echographie abdominale	60
2- Tomodensitométrie	61
3- Imagerie par résonance magnétique.....	62
4- Scintigraphie à la méta-iodo-benzyl-guanidine.....	63
5- Autres explorations.....	66
Scintigraphie au 111 IN pentetréotide (Octreoscan).....	66
Tomographie par émission de positons	66
Cystoscopie.....	67
Radiographie thoracique	67
Angiographie	67
Urographie intraveineuse (UIV)	68
6- Stratégie des explorations.....	68
C-DIAGNOSTIC GENETIQUE	69
D-ARBRE DECISIONNEL	72

V- TRAITEMENT	74
A- PREPARATION A L'INTERVENTION	74
1- Evaluation du retentissement cardio-vasculaire	74
2- Contrôle de la tension artérielle.....	75
3- Autres bilans.....	79
B- ANESTHESIE.....	79
1- Prémédication	79
2- Monitoring	80
3- Techniques anesthésiques.....	80
C- TRAITEMENT CHIRURGICALE.....	83
1- Chirurgie à ciel ouvert.....	83
a- Voies d'abord	84
b- Intervention chirurgicale.....	84
2- Chirurgie laparoscopique	88
3- Suites post-opératoires.....	88
VI- SURVEILLANCE ET EVOLUTION	89
A- SURVEILLANCE	89
B- EVOLUTION A LONG TERME	90
VII- MORTALITE ET PRONOSTIC.....	91
CONCLUSION	92
RESUMES	95
BIBLIOGRAPHIE	99

ABREVIATION

CMT	: Cancer médullaire de la thyroïde.
COMT	: catécholoxy-méthyl transférase
Créat	: Créatinine.
ECG	: Electrocardiogramme.
FC	: Fréquence cardiaque.
HTA	: Hypertension artérielle.
HVA	: l'acide homovanilique
IRM	: imagerie par résonance magnétique.
MAO	: Monoamine oxydase.
MIBG	: Méta-iodo-benzyl-guanidine.
MN	: Métanéphrines
NEM	: Néoplasie endocrinienne multiple.
NFS	: Numération Formule Sanguine
NMN	: Normétanéphrines
PASS	: Pheochromocytoma of Adrenal Gland Scaled Score
TA	: Tension artérielle.
TDM	: Tomodensitométrie.
TEP	: Tomographie par Emission de Positons
VHL	: Van-Hippel-Lindeau.
VMA	: Acide vanyl-mandélique.

INTRODUCTION

Le phéochromocytome extra-surrénalien ou paragangliome est une tumeur d'origine neuroectodermique se développant aux dépens des tissus chromaffines. Le siège surrénalien est habituel (90%), la localisation extra-surrénalienne est rare représentant 10% des phéochromocytomes. Celle-ci peut être localisée au niveau des ganglions sympathiques et parasympathiques vertébraux. L'atteinte de l'organe de ZuckerKandel est de loin la localisation ectopique la plus fréquente.

Son expression clinique classique est paroxystique (sueurs, céphalées, tachycardie) associée à une hypertension artérielle (HTA). Ces éléments peuvent manquer et l'affection peut prendre le masque d'une HTA permanente résistante au traitement.

Ces tumeurs sont découvertes le plus souvent à la suite de décès dans un contexte hypertensif.

Le principal problème de ces tumeurs est d'en affirmer la bénignité ou la malignité, les phéochromocytomes ectopiques ont une fois sur deux une évolution maligne.

Son traitement est chirurgical. L'évolution est marquée par le risque de récurrences tardives même lorsque la tumeur a semblé être bénigne.

Nous rapportons une observation de phéochromocytome vésical traité au Service d'Urologie du CHU Ibn Rochd de Casablanca avec revue de la littérature.

Le but de notre travail est :

- § D'étudier les aspects cliniques du phéochromocytome extra-surrénalien.
- § D'étudier l'apport de l'imagerie dans le diagnostic du phéochromocytome extra-surrénalien.
- § D'établir une stratégie de prise en charge thérapeutique de ces tumeurs.

RAPPELS

I- RAPPEL EMBRYOLOGIQUE :

Le Phéochromocytome est une tumeur développée aux dépens des tissus chromaffines qui trouve son origine à partir de la crête neurale.

A- CRETE NEURALE :

C'est une formation embryonnaire de nature neuro-ectodermique formée à la 4^{ème} SA du développement embryonnaire.

L'ectoblaste produit deux feuillets qui sont l'épiblaste et le neuroblaste. Ce dernier donne naissance au 3^{ème} jour à un nouveau feuillet situé entre l'épiblaste et le neuroblaste : c'est la crête neurale qui est composée de cellules migratrices qui vont coloniser la presque totalité de l'embryon dès la fermeture du tube neural à la 4^{ème} Semaine de la vie intra-utérine.

Les cellules des crêtes neurales constituent en fait un véritable 4^e feuillet embryonnaire avec une organisation segmentaire partielle participant à la formation du tissu nerveux périphérique (neurones et cellules gliales des systèmes nerveux sympathique, parasympathique et sensoriel).

En outre, ces cellules présentent des capacités migratoires remarquables ainsi qu'une diversité phénotypique puisqu'elles donneront naissance à de nombreux types cellulaires différenciés. Ils comprennent notamment les cellules pigmentées de l'épiderme (mélanocytes), les cellules à calcitonine de la thyroïde, les cellules médullaires des surrénales et certains composants des tissus squelettique et conjonctif de la tête

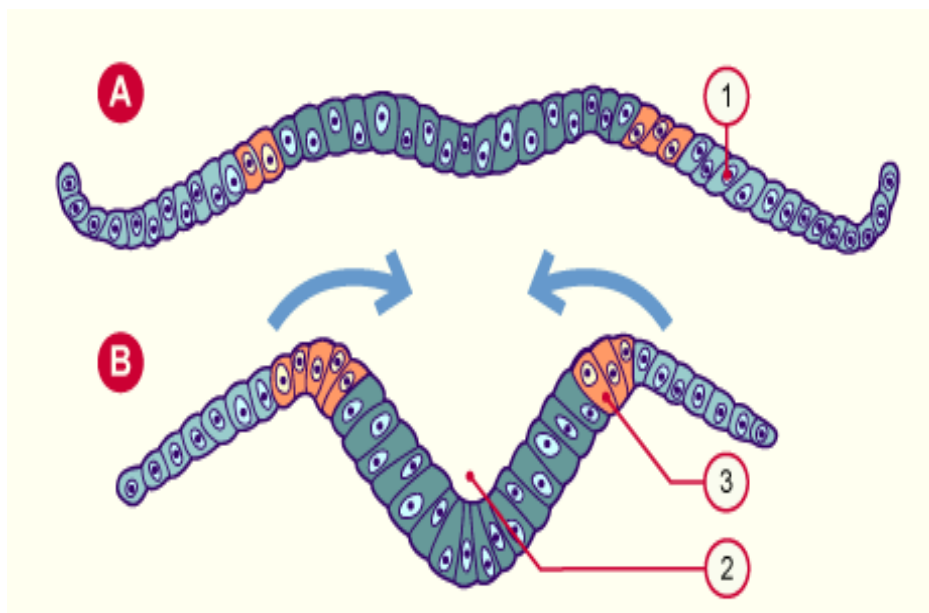


Figure1:Crête neurale en formation (stade plaque neurale) (191)

- A : Plaque neurale
- B : Gouttière neurale
- 1 : Epiblaste
- 2 : Gouttière neurale
- 3 : Crête neurale

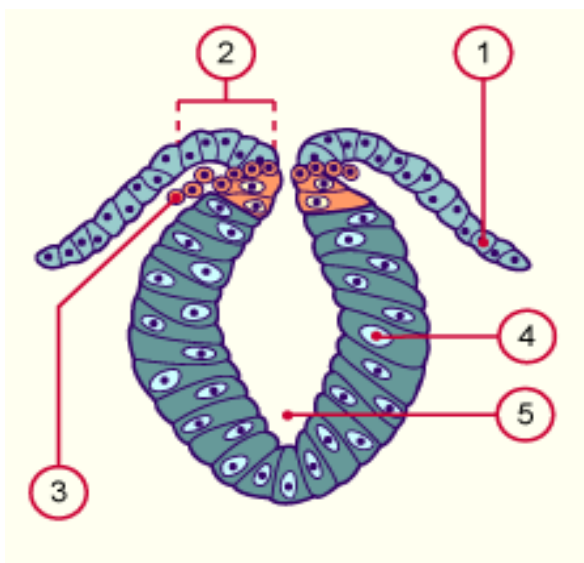


Figure 2 : Crête neurale en migration
(Stade gouttière neurale) (191)

- 1 : Epiblaste
- 2 : Bourrelets neuraux
- 3 : Cellules des crêtes neurales en migration

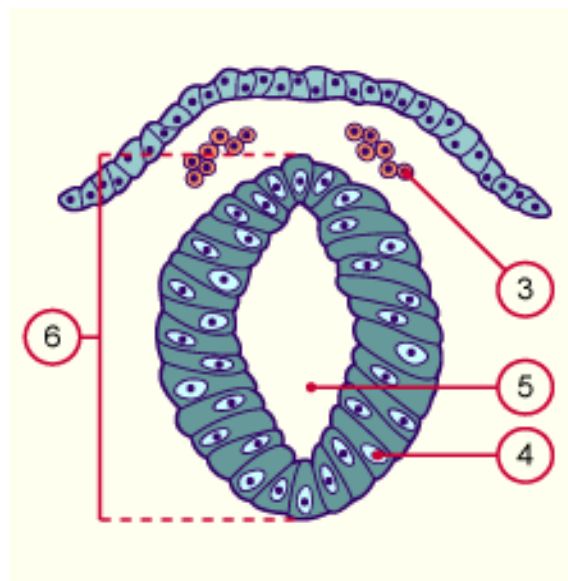


Figure 3 : Crête neurale après séparation
(Stade tube neural) (191)

- 4 : Neuroépithélium
- 5 : Canal épendymaire
- 6 : Tube neural

B- LOCALISATIONS ECTOPIQUES :

Les cellules chromaffines sont disposées dans nombreuses régions de l'embryon. Vers la 7^{ème} semaine du développement embryonnaire, le groupe du plexus cœliaque entre en rapport avec l'ébauche corticosurrénale et forme la médullosurrénale.

Les autres formations dégénèrent, et il ne reste que les reliquats vestigiaux tout au long de l'axe médian aorto-neural, ce qui constitue les paraganglions chromaffines. Les formations qui ne régressent pas, restent près des ganglions sympathiques expliquant ainsi les localisations extra-surréaliennes des phéochromocytomes.

Les localisations ectopiques sont : (32)

§ Abdominales (para-aortique 43%, organe de Zuckerkandl 29%, vessie 12%, sacrée ou rectal 2%).

§ Extra-abdominales (médiastinales 12%, cou 2%).

C- ORGANE DE ZUCKERKANDL : (34, 59)

L'organe de Zuckerkandl est un paraganglion, pair et symétrique, il est situé de part et d'autre de l'aorte abdominale basse, à l'origine de la mésentérique inférieure et peut s'étendre jusqu'à la bifurcation aortique.

Il représente durant la vie fœtale et les 2 premières années de la vie, une glande endocrine importante. Il assure la sécrétion de noradrénaline qui est la principale catécholamine fœtale, assurant ainsi la régulation de la pression artérielle. Son développement maximal est atteint à l'âge de 12 à 18 mois. Après l'âge de deux ans, la sécrétion des catécholamines s'effectue essentiellement par la médullosurrénale. Ainsi, le rapport plasmatique noradrénaline/adrénaline s'inverse et l'organe de Zuckerkandl s'atrophie et se fibrose.

Il est présent chez tous les adultes à l'état de reliquat fibreux noyé dans la graisse et les plexus pré-aortiques.

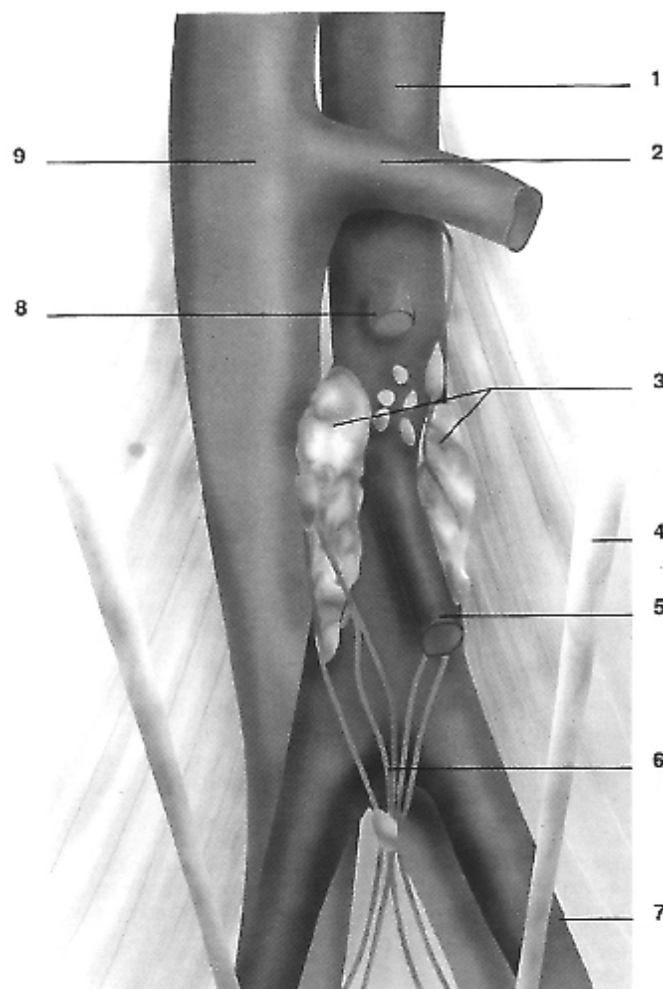


Figure 4. Organe de Zuckermandl.

1. Aorte ; 2. Veine rénale gauche ; 3. Organe de Zuckermandl ; 4. Uretère ;
5. Artère mésentérique ; 6. Réseau lymphatique ; 7. Artère iliaque primitive ;
8. Artère mésentérique supérieure ; 9. Veine cave inférieure.

II- RAPPEL ANATOMO-PATHOLOGIQUE :

A- SIEGE :

Le phéochromocytome extra-surrénalien qui représente 10% à 15% de l'ensemble des phéochromocytomes peut être sus ou sous-diaphragmatique.

1- Localisations sous-diaphragmatiques :

Elles peuvent être abdominales, pelviennes, gynécologiques, au niveau de la paroi aortique ou de l'organe de Zuckerkandl.

§ *Les localisations abdominales :* sont les plus fréquentes, essentiellement en juxta-rénale et au dépend de l'organe de Zuckerkandl.

Des localisations digestives essentiellement au niveau de la deuxième portion du duodénum ont été décrites (32, 59, 62).

§ *Les localisations pelviennes :* les phéochromocytomes pelviens siègent surtout au niveau de la vessie et sont souvent localisés sur le dôme, le trigone (41% des cas), ou les orifices urétéraux (34% des cas) (32).

§ *Les localisations gynécologiques :* Alamowitch (3) avait rapporté un cas de phéochromocytome non sécrétant du ligament large développé aux dépens d'une surrénale ectopique chez une jeune patiente de 25 ans à l'occasion d'une péritonite appendiculaire.

2- Localisations sus-diaphragmatiques :

Elles peuvent être cervicales, thoraciques ou au niveau du médiastin postérieur.

§ *Les localisations cervicales* représentent 1 à 2% des localisations ectopiques, le siège au niveau du paraganglion du corpuscule carotidien est le plus fréquent (32).

§ *Le siège thoracique* est une localisation rare, elle représente 1 à 2% de tous les phéochromocytomes. Il s'agit surtout de formes médiastinales en particulier cardiaques (59, 73). Petit (73) avait rapporté un cas de phéochromocytome extra-surrénalien thoracique, révélé par une tachycardie ventriculaire chez une jeune fille de 13ans (67).

Les autres localisations sont plus rares et peuvent siéger au niveau du glomus jugulaire et du tronc du nerf vague.

Les localisations multiples représentent 15% des cas environ, toutes les combinaisons sont possibles. Ces formes sont plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte (70).

B- NATURE DES PHEOCHROMOCYTOMES :

1- Phéochromocytome bénin : (59, 64, 70, 80, 81)

L'aspect macroscopique : habituellement, il s'agit d'une énorme tumeur, arrondie, encapsulée, bien limitée, de consistance ferme et élastique, très vascularisée.

A la coupe, la tumeur est de couleur jaune-chamois.

L'aspect microscopique : est celui d'une tumeur endocrine centrée sur les vaisseaux avec un très grand polymorphisme cellulaire et de multiples mitoses.

La coloration par les sels de chrome révèle la présence de multiples granules de sécrétion que le microscope électronique (ME) permet de classer en deux catégories :

- § Les grands granules sphériques entourés d'une membrane et uniformément denses qui se voient surtout dans les tumeurs à adrénaline.
- § D'autres granules de taille comparable mais de densité plus irrégulière et d'allure souvent lacunaire qui s'observent plus volontiers dans les tumeurs à noradrénaline.

2- Phéochromocytome malin : (32, 49)

Le phéochromocytome est malin dans 10% des cas. La malignité paraît plus élevée pour les phéochromocytomes extra-surréniens qui ont une chance sur deux d'être malins. La nature bénigne ou maligne du phéochromocytome ne peut être résolue sur l'histologie. Le polymorphisme cyto-nucléaire, l'envahissement vasculaire et de la capsule n'ont aucune valeur absolue, ce n'est que la découverte de métastases dans les zones normalement non chromaffines (os, poumon, foie, ganglion) qui constitue l'unique élément de certitude de la malignité.

Certains auteurs suggèrent que la sécrétion de dopa et de dopamine est associée aux phéochromocytomes malins (50).

III- RAPPEL PHYSIOLOGIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIQUE :

A- CATECHOLAMINES :

Les catécholamines sont produites par le système sympathochromaffine qui est formé essentiellement par la médullosurrénale et les axones terminaux du système nerveux sympathique.

La médullosurrénale sécrète deux hormones principales : l'adrénaline et la noradrénaline qui, avec la dopamine constituent le groupe des catécholamines.

1- Biosynthèse : (schéma 1)

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) :

- § 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 - β - 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.

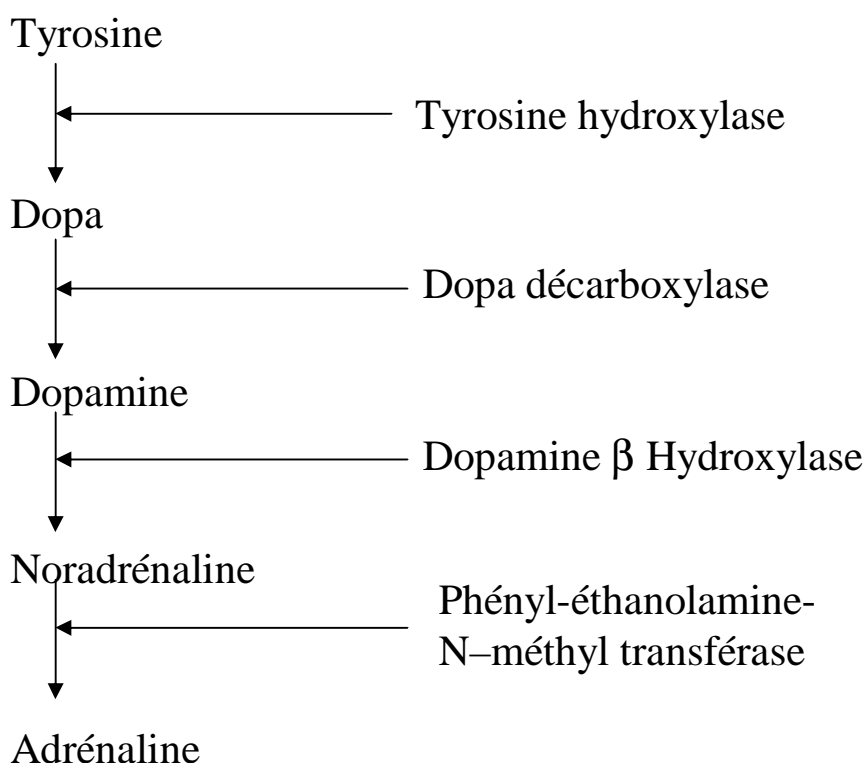


Schéma 1 : Biosynthèse des catécholamines.

N.B :

- La médullosurrénale normale sécrète exclusivement de l'adrénaline, alors que la majorité des phéochromocytomes sécrètent préférentiellement de la noradrénaline.
- Les rares phéochromocytomes qui sécrètent exclusivement ou préférentiellement de la dopamine sont de diagnostic difficile par absence d'HTA permanente ou paroxystique.

2- Métabolisme des catécholamines :

a- Stockage :

La majorité des catécholamines synthétisées sont stockées dans les granules chromaffines grâce à un mécanisme actif de capture. Ces granules protègent les catécholamines de la dégradation enzymatique. Par ailleurs, il existe des catécholamines libres intra-axonales et extragranulaires qui ne sont pas protégées du catabolisme.

b- Libération :

è Mécanisme général :

La sécrétion des catécholamines se fait par exocytose des granules de stockage par un mécanisme réclamant la présence de calcium dont l'entrée dans la cellule est favorisée par l'acétylcholine.

è Au niveau de la médullosurrénale :

Les stimuli mettant en jeu la libération des catécholamines par la médullosurrénale sont nombreux :

- § La chute de la tension artérielle
- § L'effort musculaire
- § Le froid
- § La douleur
- § L'hypoglycémie
- § L'émotion et le stress
- § L'histamine et l'insuline.

è *Dans les terminaisons nerveuses adrénergiques :*

La noradrénaline est libérée dans l'espace synaptique pour se fixer sur le récepteur post-synaptique.

c- Catabolisme :

La dégradation des catécholamines est faite essentiellement grâce à deux systèmes enzymatiques :

§ COMT : catécholoxy-méthyl transférase

§ MAO : Monoamine oxydase.

è *La méthylation :*

Elle se fait sous l'effet de la COMT qui agit sur l'adrénaline ou la noradrénaline et les transforme respectivement en métanéphrine et normétanéphrine. Ce bloc méta-normétanéphrine représente 20 à 40% des catécholamines.

è *La désamination oxydative de la chaîne latérale :*

Elle se produit sous l'effet de la MAO et donne l'acide dihydroxy-mandélique à partir de l'adrénaline et de la Noradrénaline et l'acide vanyl-mandélique (VMA) à partir de la métanéphrine et de la Normétanéphrine

Le VMA représente la majeure partie de la dégradation, il constitue 60 à 80% des catécholamines.

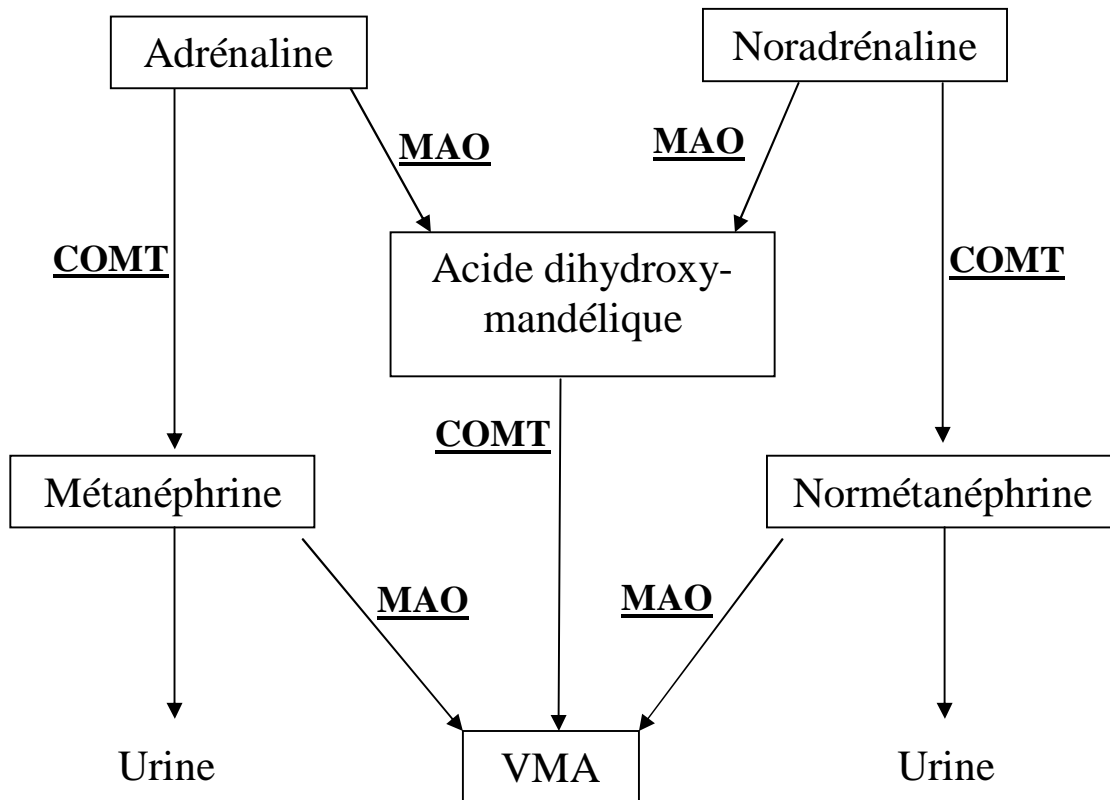


Schéma 2 : Catabolisme des catécholamines

N.B : La dopamine qui aboutit à l'acide homovanilique (HVA) ne constitue que 2-3%.

d- Elimination :

La majeure partie des catécholamines est excrétée sous forme de métabolites.

Une faible quantité est éliminée sans modification.

On retrouve dans les urines de 24h :

§ VMA.

§ HVA.

§ Très peu d'adrénaline, noradrénaline, dopamine.

§ Bloc méta-normétanéphrine.

§ Il existe d'autres métabolites sous formes de traces tels que : MHPG (3 méthoxy-4 hydroxyphényl-glycol).

3- Régulation des catécholamines :

a- Inhibition par rétrocontrôle :

Elle s'exerce au niveau de la tyrosine hydroxylase, qui est inhibée par l'adrénaline, la noradrénaline et aussi par la dopamine. Une libération accrue des catécholamines, augmente à long terme la synthèse de la tyrosine hydroxylase.

b- Récepteurs pré-synaptiques :

Ils inhibent la libération des catécholamines quand le taux de celles-ci dépasse un certain seuil dans la synapse.

Ø Le rôle de l'influx nerveux est essentiel et s'exerce par l'intermédiaire :

§ De la tyrosine hydroxylase et de la dopamine bêta-hydroxylase.

§ Accessoirement, la phényl- éthanolamine-N-méthyl-transférase.

Ø Le rôle de l'hormone ACTH :

- § Stimulation directe de la tyrosine hydroxylase et de la dopamine hydroxylase.
- § Agit par l'intermédiaire du cortisol en stimulant la dopamine hydroxylase et surtout la phényl-éthanolamine-N-méthyl-transférase.

c- Inactivation physiologique des catécholamines :

Pour les catécholamines circulantes, il s'agit du captage au niveau des terminaisons nerveuses des tissus cibles, et pour celles de la synapse, il s'agit du recaptage dans la terminaison synaptique.

Cette inactivation physiologique est un mécanisme qui permet d'épargner les catécholamines libérées en excès.

4- Action physiologique des catécholamines :

a- Notion des récepteurs adrénergiques :

Ce sont des récepteurs spécifiques situés sur la membrane plasmique des tissus cibles. L'action des catécholamines s'effectue au niveau de ces récepteurs. Ils sont de deux types α (α_1 , α_2) et β (β_1 , β_2).

- § *Les récepteurs a* : ils sont situés au niveau des vaisseaux.
- § *Les récepteurs b1* : ont principalement des effets cardiaques, intestinaux, et stimulent la lipolyse.
- § *Les récepteurs b2* : agissent surtout au niveau bronchique, vasculaire, et participent à la glycogénolyse musculaire.

b- Action des catécholamines :

b-1- Adrénaline :

è *Effets β -adrénergiques* :

Ø Physiologiques :

- § Vaisseaux : vasodilatation périphérique
- § Cœur : chronotrope, inotrope, dromotrope, bathmotrope (+)
- § Muscle lisse : relâchement
- § Bronche : dilatation
- § SNC : effet stimulateur.

Ø Métaboliques :

- § à Glycogénolyse à Hyperglycémie
- § à Lipolyse.

è *Effets α -adrénergiques*

- § Vaisseaux : vasoconstriction périphérique, vasodilatation coronaire.
- § Muscle lisse : à tonus des fibres lisses (utérus)
- § Glandes exocrines : à sécrétion

b-2- Noradrénaline :

è *Effets α prédominant*

- § Vasoconstriction généralisée (sauf coronaires)
 - à hypertension artérielle.
- § Peu d'effets sur les bronches
- § Peu d'effets métaboliques : æ lipolyse

B- CONSEQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES CATECHOLAMINES :

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.

2- Manifestations cardiaques :

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 extra-surrénalien doit être envisagé parmi les diagnostics étiologiques des troubles du rythme.
- § L'insuffisance cardiaque, elle est 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 adrénérgique : Il est dû à une chute brutale du taux des catécholamines, responsable d'une hypovolémie par vasodilatation.

§ L'insuffisance coronarienne.

3- Manifestations métaboliques :

a- Hyperglycémie :

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

§ Une augmentation de la glycogénolyse 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.

b- Hypercalcémie :

Elle est secondaire à un transfert trans-membranaire 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.

OBSERVATION MEDICALE

Nous rapportons une observation de phéochromocytome extra-surrénalien colligé au Service d'Urologie du CHU Ibn Rochd de Casablanca.

I- IDENTITE :

Madame F. Essayeh, âgée de 39 ans, originaire et résidente à Casablanca, multipare, sans profession.

II- ANTECEDENTS :

A- PERSONNELS :

1- Médicaux :

- Notion d'HTA depuis plus d'un an résistante au traitement (inhibiteur calcique : amlodipine 10mg/j).

2- Chirurgicaux :

Pas de notion d'intervention chirurgicale

3- Gynécologiques et obstétricaux :

- Ménarche à l'âge de 13 ans.
- Cycle menstruel régulier.
- Notion de contraception orale depuis 15ans.
- Six gestes, Six pares.

B- FAMILIAUX :

Pas de cas similaire dans la famille.

III - HISTOIRE DE LA MALADIE :

Le début de la symptomatologie remontait à plus d'un an avant son admission par l'apparition de crises paroxystiques hypertensives, déclenchées par l'émotion, faites de céphalées d'intensité modérée, de topographie non précisée, palpitations et sueurs généralisées avec rougeur du visage, sans hématurie ni autre signe urinaire ni notion de symptômes permictionnels. Le tout ayant évolué dans un contexte d'apyrexie et de prise de poids non chiffrée.

IV - EXAMEN GENERAL :

L'examen clinique à l'admission avait retrouvé une patiente en bon état général, poids = 60 kg, taille = 1,52 m, indice de masse corporelle (IMC) = 25 kg/m², conjonctives normocolorées, eupnéique, apyrétique à 37°2.

V - EXAMEN CARDIO-VASCULAIRE :

- L'examen cardio-vasculaire avait noté une HTA paroxystique à 220 mmHg pour la systolique et 140 mmHg pour la diastolique, le pouls était à 100 batt/min.
- B1, B2 bien perçus
- Pas de souffle
- Pas de signes d'insuffisance cardiaque.

VI - EXAMEN ABDOMINAL :

Il n'y avait pas de masse palpable, ni de contact lombaire, la flèche hépatique était à 11cm, la rate n'était pas palpable.

Le reste de l'examen clinique était normal.

Conclusion clinique :

Madame F. essayeh, âgée de 39ans, connue hypertendue depuis plus d'un an, et qui avait présenté une symptomatologie clinique faite de céphalées, palpitations et sueurs. Hormis l'hypertension artérielle paroxystique (220/140mmHg), l'examen clinique n'avait pas révélé d'anomalies.

VII - BILAN BIOLOGIQUE :

Ø *Bilan hydro-électrolytique (BHE) :*

- L'ionogramme était normal : la natrémie à 140 meq/l, la kaliémie à 5 meq/l, le chlore à 110 meq/l.
- La fonction rénale était conservée : le taux d'urée sanguine était à 0,29 g/l, la créatinémie était à 6,3 mg/l.
- La glycémie était élevée à 2,4g/l.

Ø *L'hémogramme* était normal : l'hémoglobine à 12,9 g/100ml, les Plaquettes à 507.000/mm³, les globules blancs à 5.200/mm³.

Ø *La VS* était accélérée à 30 mm à la première heure.

Ø *Le dosage des métabolites urinaires :*

- Métanephrines : 0,40 mg/24h (0,04 à 0,20)
- Normétanephrines : 8,41mg/24h (0,07 à 0,38)

VIII - BILAN RADIOLOGIQUE :

A- ECHOGRAPHIE , TDM ABDOMINALE : (Figs. 5a, 5b)

Elles avaient mis en évidence, au dépens de la paroi latérale gauche de la vessie, une formation tissulaire bourgeonnante à contours irréguliers se rehaussant de façon importante après injection de PDC, mesurant 53x50x60mm. Cette masse est le siège de petites calcifications. Les surrénales étaient intactes. Pas d'adénopathies intra ou rétropéritonéales, foie d'aspect normal.

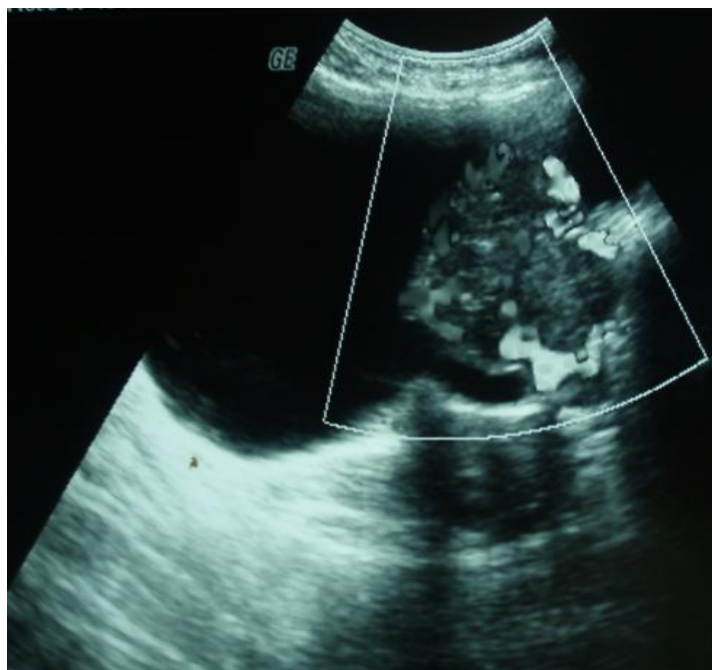
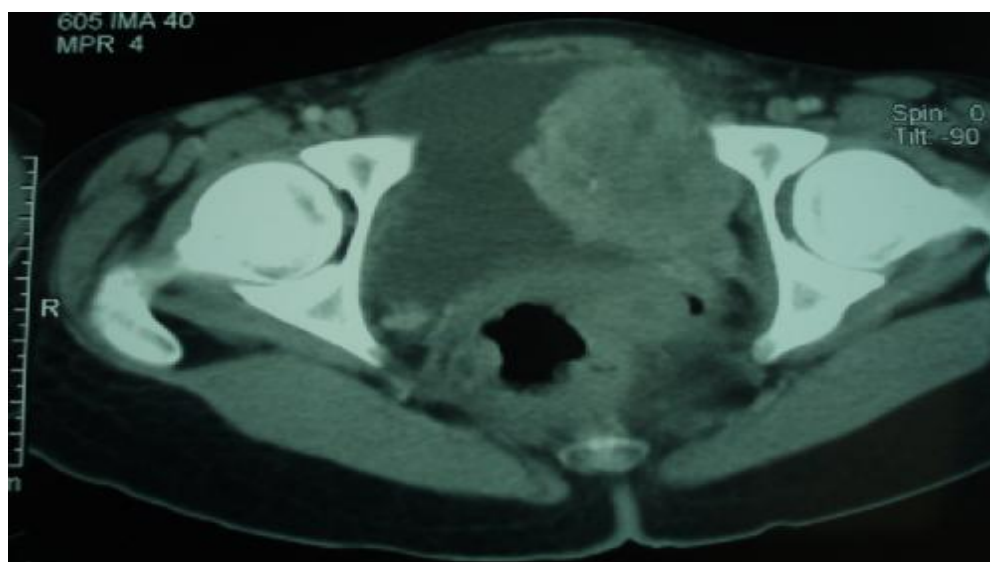


Figure 5a : Aspect échographique de la masse vésicale.



Figures 5 b : TDM de la masse vésicale.

B- SCINTIGRAPHIE A LA META-IODO-BENZYL- GUANIDINE MARQUEE A

L'IODE 131 :

Elle n'a pas été faite.

C- RADIOGRAPHIE PULMONAIRE :

Elle n'a pas révélé d'anomalies

NB : un bilan à la recherche de néoplasie endocrinienne multiple a été fait et s'est révélé négatif (échographie cervicale normale, dosages de la parathormone et de la calcitonine normaux)

Au total : le diagnostic de phéochromocytome vésical a été fortement suspecté d'où la nécessité d'une exploration chirurgicale.

IX - TRAITEMENT :

A- BILAN PRE-OPERATOIRE :

Il a été basé sur :

- Le groupage sanguin : A+.
- Le bilan d'hémostase était normal.
- Le temps de saignement était à 2,30 mn, le temps de céphaline-Kaolin à 30 sec et le taux de la prothrombine à 70%.
- La NFS : Hémoglobine à 12,9g /dl Plaquettes à 507000/ mm³ GB à 5200/ mm³
- Le bilan de retentissement de la tension artérielle :
- Echo-cœur : cardiopathie hypertensive compensée

B- PREPARATION A L'INTERVENTION :

La patiente avait bénéficié d'un traitement antihypertenseur à base de :

- amlodipine 10 mg 1cp/j
- doxazosine 2mg 1cp/j
- aténolol 100mg 1cp/j

Et pour son diabète, elle a été mise sous insulinothérapie : lantus 12UI le soir

C- ANESTHESIE :

1- Prémédication :

Un anxiolytique (Atarax®) a été administré à la patiente à raison de 2 comprimés la veille de l'intervention.

2- Mesures de réanimation :

- Deux voies veineuses ont été prises : une centrale et deux autres périphériques.
- Une sonde vésicale a été mise en place pour chiffrer la diurèse.
- Une sonde naso-gastrique.
- Un électrocardioscope a été placé pour monitoring peropératoire.

3- Protocole anesthésique :

La patiente avait bénéficié d'une anesthésie générale à type de narco-neuro-leptanalgie.

D- INTERVENTION CHIRURGICALE :

Elle s'est déroulée en 2 temps :

Premier temps : cystoscopie selon les étapes suivantes :

- La malade est mise en position gynécologique
- Introduction facile du cystoscope
- Repérage des deux méats urétéraux
- L'exploration vésicale a trouvé un épaississement de la paroi latérale gauche auprès du col vésical, sans masse bourgeonnante visible en endo-vésical.

Deuxième temps : tumorectomie

- Incision médiane à cheval sur l'ombilic
- Ouverture de l'aponévrose du muscle grand droit
- Libération de la vessie
- Cystectomie partielle passant à 2 cm de la tumeur
- Cystorraphie
- Bonne contrôle de l'hémostase, avec un compte correcte des champs et des compresses
- Mise en place d'un drain de Redon
- Fermeture plan par plan
- Mise en place d'un pansement compressif.

Au cours de la manipulation de la vessie, la patiente a présenté des pics hypertensifs à 220/160 mm Hg jugulés par les antihypertenseurs.

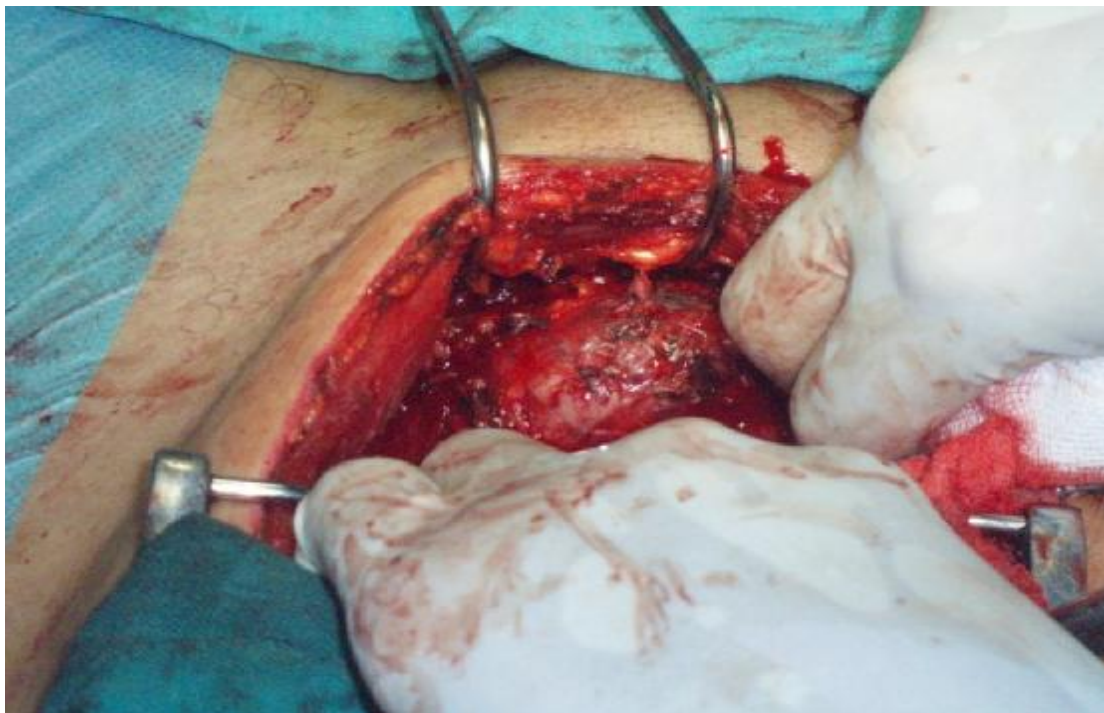


Figure 6 : Aspect per opératoire de la masse vésicale.

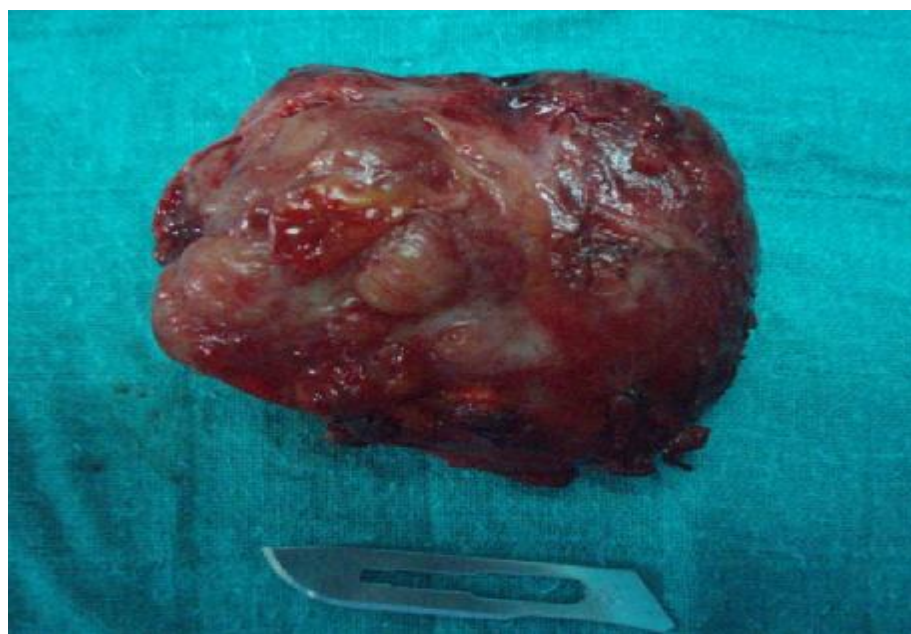


Figure 7: Masse vésicale.

X- EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE :

A la macroscopie, il s'agissait d'une tumeur bien encapsulée, ferme, pesant 40 g et mesurant 6,5 cm de grand axe.

A la coupe, elle était de couleur jaune-chamoix, peu hémorragique et peu nécrotique.

L'examen histologique avait apporté le diagnostic de certitude de tumeur chromaffine en mettant en évidence des granulations cytoplasmiques après coloration au chromate-bichromate de potassium.

Le diagnostic de phéochromocytome vésical a été confirmé. L'exérèse a été complète.

XI- EVOLUTION :

Les suites opératoires étaient simples avec normalisation de la tension artérielle à j1 du postopératoire (100/70 mmHg), le pouls était à 77 batt/min. Le diabète était bien contrôlé sous insulinothérapie (lantus). L'ablation du Redon est faite à J4 du post opératoire. Le dosage de la métanéphrine et la norméтанéφrine urinaires à 1 semaine en post opératoire s'est révélé normal. La sonde vesicale est laissée en place pendant 10 jours.

La patiente fût déclarée sortante à J10 de post-opératoire. Depuis, elle a été perdue de vue.

DISCUSSION

I- EPIDEMIOLOGIE :

A- FREQUENCE :

Le phéochromocytome est une tumeur rare dont la cause est inconnue, Sa prévalence est de 1 pour 10.000 (33), elle est décrite comme pouvant être responsable de moins de 1% des hypertensions artérielles (5).

La localisation extra-surrénalienne est rare, elle est plus fréquente chez l'enfant que l'adulte (73), elle représente 10 à 15% des phéochromocytomes (3). Le premier cas a été décrit par Zimmerman en 1953 (111), il s'agissait d'un phéochromocytome à localisation vésicale. Les localisations ectopiques sont dans 13% vésicales. La localisation au niveau de l'organe de Zuckerkandl est la plus fréquente des ectopies. En 1976, Glenn (43) avait rapporté 50 cas de phéochromocytome de l'organe de Zuckerkandl.

B- AGE :

Le phéochromocytome peut s'observer à tout âge depuis l'enfance jusqu'à un âge avancé.

L'âge moyen de prédilection est de 40 ans avec des extrêmes allant de 10 à 74 ans (50).

Des observations exceptionnelles ont été rapportées chez le nouveau-né et au delà de 80 ans.

C- SEXE :

Il n'y a pas d'inégalité entre les deux sexes. Cette pathologie touche également l'homme et la femme (33). Toutefois certains auteurs avaient rapporté une certaine prédominance féminine (32, 50).

II- ETUDE CLINIQUE :

A- DELAI DE DIAGNOSTIC :

Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic est souvent long et varie de 1 mois à plusieurs années (18, 63).

Chapuis (22) avait trouvé un délai de diagnostic variant de 3 mois à 20 ans avec une moyenne de 3 ans.

Alxendre (5), dans une étude faite sur 17 patients, avait trouvé un délai de diagnostic allant de 6 mois à 10ans.

B- CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

La majorité des phéochromocytomes est symptomatique. Les symptômes étant liés à la sécrétion de catécholamines (troubles vasomoteurs, hypertension artérielle, diabète, perte de poids,...) ou à l'extension tumorale en cas de phéochromocytomes malins (79).

Les autres sont de découverte fortuite lors d'un examen radiologique ou lors d'un dépistage dans les formes familiales (79).

Sur 54 phéochromocytomes rapportés par Sutton (98), 9% étaient asymptomatiques.

Dans une série de 107 phéochromocytomes rapportés par Melicow (61), 17% étaient asymptomatiques.

D'autres sont découverts à l'autopsie, dans la série autopsique de la Mayo Clinic (33), l'incidence est de 0,3%, il s'agit de la plus haute incidence mondiale. Dans l'étude de Glenn (43), sur 46 cas de tumeur de l'organe de Zuckerkandl, 14 de ces tumeurs étaient découvertes à l'autopsie.

C- MANIFESTATIONS CLINIQUES :

L'expression clinique classique du phéochromocytome est la triade: céphalées, sueurs et palpitations chez un hypertendu (33). Dans l'étude de Plouin (78) portant sur 2500 hypertendu, cette triade associée à une HTA avait une spécificité de 93,8%, et une sensibilité de 90,9%.

Il peut néanmoins revêtir des formes cliniques diverses selon le siège, la nature et le volume tumoral.

1- Formes typiques :

Les formes typiques se rencontrent dans un contexte d'hypertension artérielle paroxystique ou permanente.

a- Hypertension artérielle paroxystique :

C'est la manifestation clinique la plus évocatrice, elle survient sous forme de crises paroxystiques hypertensives. Ces accès peuvent être provoqués par un changement de position, un effort physique notamment de défécation, une pression abdominale ou une absorption alimentaire abondante (62). La crise paroxystique débute brutalement et s'accompagne de signes vaso-moteurs à type de : sueurs profuses, céphalées pulsatiles, tachycardie chez un patient aux chiffres tensionnels élevés (33). On peut trouver également un malaise intense, une anxiété, un refroidissement des extrémités avec des douleurs vagues ascendantes, abdominales puis précordiales et une oppression thoracique (44, 62, 112).

Proye (83) avait identifié 78 cas d'hypertension artérielle paroxystique dans une série de 282 de phéochromocytome, soit 27,6%.

b- Hypertension artérielle permanente :

L'HTA peut être au contraire permanente pure ou entrecoupée de paroxysmes typiques. Elle est présente dans deux tiers des cas (13) et peut être sévère avec retentissement viscéral et résistance aux traitements anti-hypertenseurs usuels (33).

Dans une série de 35 malades, Chapuis (22) avait noté une HTA permanente chez 13 d'entre eux, soit 37,10%.

En l'absence d'HTA, le diagnostic de phéochromocytome reste en général difficile, bien que l'HTA n'existe que dans deux tiers des cas, malgré le caractère sécrétant de la tumeur (5).

D'après Zvara (112), 3 cas sur 38, soit 7,8% n'avaient pas présenté d'HTA.

2- Formes atypiques :

a- Signes cardio-vasculaires :

Le diagnostic de phéochromocytome est habituellement évoqué devant une hypertension permanente avec des paroxysmes. Parfois, il est responsable de manifestations cardiovasculaires plus inhabituelles telles qu'un œdème aigu du poumon, une atteinte myocardique où des tableaux suraigus.

Ø Atteinte myocardique :

L'ischémie myocardique rapportée par de nombreux auteurs est due à l'excès de catécholamines. Elle pourrait être à l'origine d'une myocardite adrénérique responsable parfois d'insuffisance cardiaque où de troubles du rythme (25).

Un angor ou un infarctus du myocarde peuvent survenir même en l'absence de coronaropathie sous jacente par spasme coronaire ou par augmentation de la consommation d'oxygène du myocarde liée aux catécholamines sécrétées (25).

Ø L'œdème aigu du poumon :

Il s'explique en partie, par effet direct du système sympathique sur la vascularisation pulmonaire avec ouverture des pores capillaires conduisant à l'inondation alvéolaire par des protéines de bas poids moléculaire. La stimulation sympathique induit également une vasoconstriction ce qui augmente la pression hydrostatique des capillaires pulmonaires (25).

Ø Les tableaux suraigus :

Ils sont dus à une libération massive des catécholamines, probablement en rapport avec une hémorragie intra tumorale (25).

Ø L'hypotension artérielle :

Des épisodes d'hypotension artérielle peuvent se voir, ils sont en rapport avec l'hypovolémie chronique associée. Dans de rares cas ils sont dus à la diminution des résistances périphériques (25).

Choisne (25) avait rapporté 3 cas qui avaient présenté des manifestations cardiaques inhabituelles du phéochromocytome telles qu'un œdème aigu du poumon sévère, une défaillance cardiaque globale et un infarctus du myocarde à coronaires saines.

Tableau I : Les symptômes cliniques selon les catécholamines sécrétées (67).

Catécholamines	HTA	Autres symptômes
Noradrénaline	Paroxystique ou permanente	Bradycardie ± flush
Adrénaline	Paroxystique suivie de collapsus cardio-vasculaire	- Hypotension artérielle se majorant à l'orthostatisme. - Troubles de rythme.
Dopamine	Pas d'HTA	Altération de l'état général, hypothermie, masse abdominale...

b- Manifestations métaboliques :

Ø Diabète sucré :

Permanent ou intermittent, il se manifeste par des poussées d'hyperglycémies. Il est le plus souvent insulino-dépendant, de gravité variable, la guérison est obtenue après exérèse de la tumeur (85).

Dans une étude faite sur 17 patients porteurs de phéochromocytomes, Alxandre (5) avait constaté que 12 malades étaient diabétiques soit 70% .

Ø L'alcalose hypokaliémique .:

Elle s'explique le plus souvent par un hyperaldostéronisme secondaire à l'effet stimulant du β adrénergique sur la production de rénine.

c- Manifestations urinaires :

La survenue per ou post-mictionnelle de malaises généraux (hypersudation, palpitation ou céphalée) qui accompagnent une poussée hypertensive est très évocateur de phéochromocytome à localisation vésicale (16, 50, 53, 100).

Ces signes sont dus à la libération des catécholamines, à vessie pleine, pendant et immédiatement après la miction. Boccon-Gibbod (17), avait souligné qu'un angor post-mictionnel doit faire rechercher une localisation vésicale d'un phéochromocytome.

L'hématurie constitue également un signe d'appel, et peut s'accompagner d'une insuffisance rénale (30, 31, 50, 55). La pollakiurie et la dysurie sont parfois signalées.

D- EXAMEN PHYSIQUE :

La recherche de la tumeur par la palpation de l'abdomen ne donne de réponse positive que dans un petit nombre de cas, et ceci en raison de leur volume relativement réduit (79).

Selon Benchekroun (13), la palpation de l'abdomen a été positive chez 3 patients sur 26 porteurs de phéochromocytome, soit 11,5%.

III- LES ASSOCIATIONS :

Des progrès récents, réalisés dans la connaissance des mécanismes génétiques responsables des phéochromocytomes, révèlent le rôle de mutations germinales de différents gènes impliqués et permettent d'en améliorer le diagnostic et la prise en charge familiale.

La règle selon laquelle 10 % des phéochromocytomes sont bilatéraux, 10% extrasurréniens, 10 % familiaux et 10 % malins est aujourd'hui remise en cause. Bien que la plupart des phéochromocytomes soient sporadiques, les études génétiques de ces dernières années ont montré que 25 à 30 % d'entre eux sont héréditaires, dus à une mutation germinale des gènes RET, VHL, NF1 ou des gènes codant les sous-unités B, D et C de la succinate déshydrogénase du cycle de Krebs (SDHB, SDHD, SDHC). (Tableaux II et III) (113, 114, 115, 116).

Six gènes de susceptibilité différents sont responsables de quatre types de maladies familiales : la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (gène RET), la maladie de Von Hippel Lindau (VHL), la Neurofibromatose de type 1 (NF1), les phéochromocytomes et paragangliomes familiaux. (117, 118, 119, 120, 121).

Dans les formes familiales héréditaires, le phéochromocytome apparaît à un âge plus précoce, il est bilatéral d'emblée ou au cours de l'évolution.

Tableau II: Le taux des mutations chez les patients atteints de phéochromocytome /paragangliome génotypés au Réseau Européen pour l'Etude des Tumeurs Surréniennes (ENS@T) (122)

	Nombre des patients	Nombre avec mutation
France	314	86 (27.4)
Allemagne	271	66(24.3)
Italie	57	14(24.6)
Centres ENS@T	642	166(25.9)

A- NEOPLASIE ENDOCRINIENNE MULTIPLE DE TYPE 2 :

La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2 (NEM2) est un syndrome à transmission autosomique dominante, lié aux mutations ponctuelles activatrices d'un même gène, le proto-oncogène RET, localisé près du centromère sur le bras long du chromosome 10. La prévalence de la maladie est faible, estimée à 1/25 000, mais la fréquence du phéochromocytome est importante. (68,123, 124, 125, 126)

Il existe trois variantes :

a) La NEM IIa ou syndrome de SIPPLE :

C'est le variant phénotypique le plus fréquent (60 %), associe un cancer médullaire de la thyroïde (100 % des cas), à un phéochromocytome (50 à 60% des cas) et une hyperparathyroïdie par hyperplasie ou adénome (10 à 20% des cas). (124, 127)

b) La NEM IIb ou syndrome de GORLIN :

La *NEM2B*, plus rare (5% des NEM2), associe un CMT dans 100% des cas, précoce et agressif, à un phéochromocytome (50% des cas), une ganglioneuromatose et une dysmorphie de type Marfan. (127, 128, 124)

c) Le CMT isolé familial :

Le CMT isolé familial représente 35 % des NEM2. Le risque de survenue d'un phéochromocytome est pratiquement nul.

Le phéochromocytome est révélateur de la NEM 2 dans 10 à 26 % des cas. Les phéochromocytomes associés aux NEM 2 sont généralement peu symptomatiques, de localisation presque exclusivement médullosurrénalienne, très rarement malins mais souvent bilatéraux (66 % des cas). (124)

B- LA MALADIE DE VON HIPPEL LINDAU VHL :

La maladie de VHL est une affection autosomique dominante dont l'incidence est d'environ 1 sur 36 000 et la pénétrance est quasi complète à 60 ans. Causée par des mutations du gène VHL, gène suppresseur de tumeur, situé sur la partie distale du bras court du chromosome 3 et prédisposant au développement de lésions tumorales pluriorganiques, notamment : (*fig.8*) (68, 124, 129, 123, 130, 131, 132)

- Hémangioblastomes du système nerveux central.
- Hémangioblastomes de la rétine.
- Adénocarcinome rénal.
- Kystes du pancréas.
- Kyste de l'épididyme.
- Le phéochromocytome dans 10-25% des cas et se voit essentiellement dans certaines familles (VHL type 2), où il est souvent bilatéral parfois multifocal avec des localisations abdominales et thoraciques, (130, 132, 133) mais rarement malin, et moins souvent symptomatique (125).

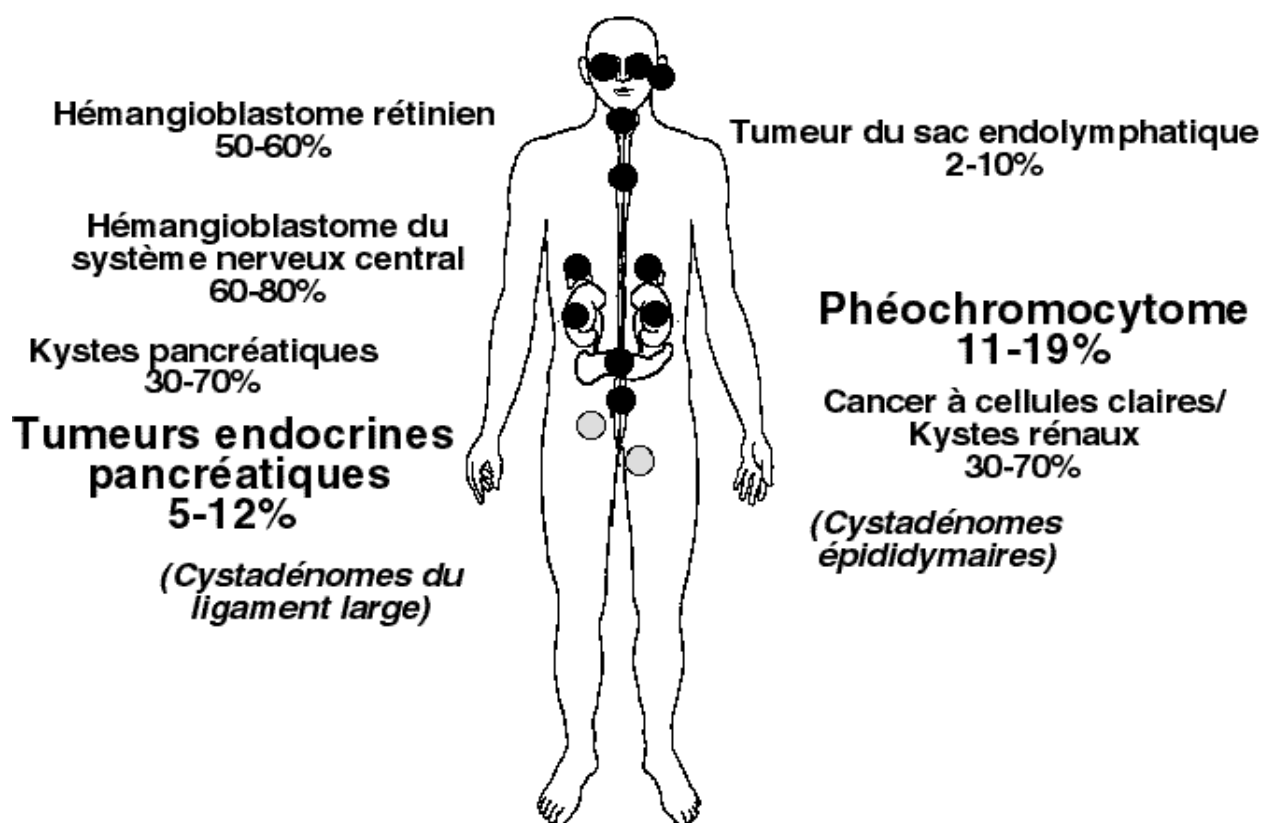


Fig. 8 : Fréquence des lésions majeures de la maladie de Von Hippel-Lindau selon RICHARD (134)

C- NEUROFIBROMATOSE DE TYPE I (NF1) OU MALADIE DE RECKLINGHAUSEN :

C'est une affection autosomique dominante fréquente qui touche de 1/4000 à 1/3000 individus, sa pénétrance est quasi complète à l'âge de cinq ans. Le gène *NF1*, responsable de la maladie, est localisé sur le bras long du chromosome 17. Il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur de grande taille qui code une protéine cytoplasmique : la neurofibromine, de survenue de novo dans 50% des cas.

Elle associe des signes cutanés (taches café-au-lait, lentigines axillaires ou inguinales, neurofibromes cutanés ou plexiformes), des lésions oculaires (nodules de Lisch ou hamartomes iriens), des lésions squelettiques (dysplasie du sphénoïde, amincissement de la corticale des os longs, pseudarthrose) et des tumeurs du système nerveux central (principalement gliome des voies optiques). Un seul de ces signes suffit pour affirmer le diagnostic si un parent du premier degré est atteint.

La prévalence du phéochromocytome dans la NF1 n'est que de 0,1 et 5,7%, cependant, compte tenu de la fréquence élevée de la maladie, l'incidence des phéochromocytomes liée à la NF1 est comparable à celle liée aux NEM 2 ou à la maladie de VHL. (123, 124, 130, 135, 136, 137).

D- PARAGANGLIOMES HEREDITAIRES ISOLES :

Il s'agit de tumeurs rares dont la prévalence est estimée entre 1/10000 et 1/30 000. Dans ces formes, les paragangliomes apparaissent précocement et sont volontiers d'emblée multiples, récidivants et/ou malins. Ils se développent le plus souvent au niveau de la tête et du cou (glomus tympanique, jugulaire ou carotidien) mais aussi de la médullosurrénale, du médiastin ou du rétropéritoine. Trois gènes de prédisposition ont été récemment isolés : SDHD, SDHC et SDHB, codant

respectivement pour trois sous unités du complexe II mitochondrial (succinate déshydrogénase). La transmission est autosomique dominante avec une expressivité variable et soumise à empreinte génomique maternelle pour la mutation du gène SDHD.

Les mutations SDHD sont associées à des localisations de la tête et du cou, souvent multifocales, récidivantes mais généralement bénignes alors que les localisations thoracoabdominales, les phéochromocytomes et les formes malignes sont le plus souvent associées à des mutations SDHB.

Seules quatre familles porteuses de la forme ORL du paragangliome héréditaire liée à une mutation sur le gène SDHC ont été décrites dans la littérature.(123, 124, 130, 133, 136, 138, 139, 140)

Tableau III : Les caractéristiques cliniques et génétiques des maladies héréditaires associées au phéochromocytome. (113)

Maladies	Manifestations cliniques	Gènes
Néoplasie endocrinienne de type 2A	Hyperparathyroïdie, cancer médullaire de la thyroïde	<i>RET</i>
Néoplasie endocrinienne de type 2B	Cancer médullaire de la thyroïde, neuromes, syndrome marfanoïde	<i>RET</i>
Maladie de von Hippel-Lindau	Hémangiomes cérébelleux, carcinome rénal et kystes rénaux, tumeurs pancréatiques, angiomes rétiniens	<i>VHL</i>
Neurofibromatose de type 1	Taches café au lait, tumeurs fibromateuses cutanés	<i>NF1</i>
Paragangliomes et/ou phéochromocytomes familiaux	Tumeurs du glomus carotidien	<i>SDHB</i> <i>SDHD</i>

IV- EXPLORATIONS PARACLINIQUES :

A-EXPLORATIONS BIOLOGIQUES:

La base du diagnostic du phéochromocytome est la démonstration d'une sécrétion et consécutivement d'une élimination trop élevées des catécholamines ou de leurs métabolites(141). Ces composés ont toutefois des performances diagnostiques différentes (142).

1. Conditions de prélèvement :

Le patient doit s'abstenir durant la semaine précédant les dosages, de la prise d'aliments renfermant des substances phénoliques susceptibles d'interférer avec les catécholamines (vanille, bananes, chocolat, café, thé, coca-cola, tomates...), et doit aussi arrêter la prise de médicaments pouvant fausser les dosages :

antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la MAO (IMAO), neuroleptiques antiparkinsoniens, antihypertenseurs centraux, certains bêtabloquants, les dihydro-pyridines et les phenoxybenzamine.(143, 144)

Les prélèvements sériques sont effectués le matin à jeun après un repos de 30 min en position allongée. Les dosages urinaires sont réalisés sur une diurèse des 24 h recueillie sur HCL 6 N (15 ml par pot de 2 litres).

Il est préférable d'exprimer les résultats en « nmol/mmol créat » qu'en «nmol/24 h ». La correction par la créatinurie permet d'éviter certaines valeurs faussement négatives par recueil incomplet des urines. (145).

2. Différentes méthodes

La méthode fluorométrique a été utilisée en 1950, elle bénéficia des apports de la fluorescence, pour un dosage sélectif de l'adrénaline et de la noradrénaline (146). Mais cette méthode, exigeait trop de plasma pour être utilisée en routine.

L'apparition de techniques de chromatographie liquide haute performance (HPLC) couplées à une détection électrochimique a permis de fractionner les évaluations urinaires et plasmatiques et même d'appréhender la forme libre des métanéphrines plasmatiques, permettant de réduire les interférences médicamenteuses autrefois observées avec les méthodes colorimétriques ou spectrophotométriques. (147, 148) Des tests immunologiques avec marqueur enzymatique ou radioactif, la spectrométrie de masse en tandem sont récemment utilisés, prometteurs en termes d'amélioration de la spécificité et la rapidité du traitement des échantillons multiples (149).

3. Dosages plasmatiques

a. Catécholamines plasmatiques :

En raison de la demi-vie brève des catécholamines, de leur libération intermittente dans certains phéochromocytomes, et d'une élévation de leur taux en cas de stress, ou de leur taux normal en dehors des poussées hypertensives, ce dosage n'est plus utilisé comme méthode de dépistage de première intention. Ainsi, le dosage plasmatique sera réservé aux patients hypertendus au moment du prélèvement, ce qui écarte le risque d'un faux négatif, mais pas d'un faux positif. En revanche, il a une valeur pronostique : une faible proportion d'adrénaline témoigne d'une faible maturité sécrétoire, et est associées à un haut risque de récurrence. (150, 151, 152)

b. Méthoxyamines plasmatiques :

Le premier symposium international qui s'est tenu à Bethesda en octobre 2005 a recommandé la réalisation des dosages de métanéphrines en première intention, laissant le libre choix entre le dosage des métanéphrines libres plasmatiques et/ou celui des métanéphrines fractionnées plasmatiques ou urinaires.

(153)

En effet, les métanéphrines libres plasmatiques évaluent la sécrétion directement produite par la tumeur en continu par opposition à la sécrétion épisodique des catécholamines et reflètent ainsi, plus fidèlement, la masse tumorale. Leur mesure serait peu affectée par l'excitation sympathoadrénale. Les métanéphrines libres sont rapidement épurées de la circulation par un mécanisme de captage extraneuronal. Elles sont donc peu perturbées par l'insuffisance rénale.

Selon plusieurs auteurs, leurs dosages offrent les meilleures sensibilités diagnostiques de l'ordre de 98-99 %.(tableau IV). (148,150,154, 155, 156)

Toutefois, la mesure des métanéphrines peut échouer à identifier les tumeurs qui sécrètent de petites quantités de catécholamines et exclusivement celles qui produisent de la dopamine, dans ce cas la mesure de la dopamine plasmatique ou de ses métabolites, oriente le diagnostic. (157)

Selon Lenders, des concentrations normales de métanéphrines plasmatiques excluent le phéochromocytome à la différence des catécholamines plasmatiques et des métanéphrines urinaires. (143)

Pour Peyrin et coll. (150), l'analyse du rapport normétanéphrine/métanéphrine est un élément diagnostique supplémentaire qui justifie à lui seul l'analyse séparée des amines, puisqu'ils ont trouvé que ce rapport n'est <1 que dans les cas de phéochromocytome sécrétant préférentiellement l'adrénaline, alors qu'il reste toujours >1 chez les sujets

normaux quelque soit l'état de stress, chez les patients normotendus avec symptômes adrénérgiques et chez les hypertendus .

Eisenhofer et al. admettent 15 % de faux positifs dans les dosages de métanéphrines libres plasmatiques dont la moitié s'explique par des interférences médicamenteuses. Sawka et al. ont décrit 18 % de faux positifs et pensent qu'une adaptation des normes de normétanéphrine avec l'âge pourrait atténuer certaines valeurs faussement positives. (158)

4. Dosages urinaires :

a. Dosage des catécholamines libres

Le dosage de l'adrénaline et de la noradrénaline libre urinaire est moins fiable que celui de leurs métabolites méthoxylés, vu que leur augmentation est considérable au cours de phéochromocytome et dans de nombreuses situations : asphyxie, hypoglycémie, froid, stress et exercice physique. (159, 160, 161)

Ce dosage garde un intérêt majeur dans les formes paroxystiques par le dosage des catécholamines libres sur les urines de 3 heures suivant la survenue de symptômes paroxystiques (143,156,162)

b. Dosage des métabolites méthoxylés urinaires

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

Les métabolites des catécholamines peuvent être désaminés et convertis en métabolites sulfoconjugués par une enzyme, la phénol-sulfotransférase, localisée essentiellement dans les tissus gastro-intestinaux. Ces composés sulfoconjugués peuvent donc avoir des mécanismes de formation et d'élimination différents. Ceci

peut expliquer les différences observées entre les différents tests biologiques. Les MN conjuguées sont lentement éliminées par le rein, et par conséquent, ils sont plus volontiers perturbés par l'insuffisance rénale et par la contribution du tractus gastro-intestinal(130,163, 164).

Cependant, dans la littérature, les MN fractionnées ont fait état de leur meilleure spécificité en comparaison des dosages plasmatiques. Ceci est précieux lors de la détection de phéochromocytome dans un contexte sporadique où la spécificité optimale est cherchée. (142,143,144, 148, 158,161,165)

Les résultats doivent être rapportés à la créatinine pour réduire les erreurs liées à un recueil urinaire inadéquat. (152)

Selon Panier-Moreau et coll. (159), ce test a une sensibilité de 100%, une spécificité de 95%, et un rapport de la somme des normétanéphrines et métanéphrines urinaires (en mg/24h) sur la créatininurie (en mg/24) supérieur à 0,354 signe le diagnostic de phéochromocytome.

c. Dosage de l'acide vanyl-mandélique (VMA) :

Le VMA, produit terminal majeur du métabolisme de l'adrénaline et de la noradrénaline, n'est pas un bon marqueur du diagnostic des phéochromocytomes.(159)

Il a été réalisé en 1957 par Armstrong, Ce dosage est peu sensible (70%) et peu spécifique. Il peut s'accompagner d'un taux de faux négatifs allant de 11 à 50% (142, 143)

5. Les tests dynamiques:

Ces tests sont rarement utilisés actuellement, ils sont réservés aux cas où les dosages statiques sont normaux ou douteux, et dans les cas de phéochromocytomes asymptomatiques dans les familles de polyendocrinopathies type II. Ils se divisent en deux catégories : stimulation et freination (166)

Le test de freination à la clonidine permet d'améliorer la sensibilité diagnostique du dosage des catécholamines plasmatiques en cas de phéochromocytome à sécrétion faible et fugace, la clonidine est un α_2 agoniste qui réduit l'activité sympathique et la libération de noradrénaline par un mécanisme nerveux à point de départ central. (150)

Chez le sujet sans phéochromocytome, la concentration plasmatique de noradrénaline diminue d'au moins 50% 5 heures après l'ingestion de la clonidine. Par contre en présence d'un phéochromocytome, la noradrénaline fluctue autour de sa valeur initiale dans les heures qui suivent la prise de la clonidine parce que cette tumeur n'est pas innervée et sa sécrétion échappe au contrôle nerveux. L'expérience de Grossman suggère une sensibilité de 100 % et une spécificité de 79 %. (143, 145, 150).

Les tests de provocation estimés dangereux, du fait des poussées tensionnelles de gravité imprévisible, et nécessitant une surveillance médicale stricte en milieu hospitalier, sont généralement abandonnés. Il en existe deux : le test au glucagon qui est positif si le taux de base de catécholamines circulantes est multiplié par 3 après l'injection intraveineuse de 1 mg de glucagon , et le test au sulpiride dont l'injection intramusculaire de 100 mg doit augmenter les chiffres tensionnelles d'au moins 30 mm Hg (143, 167 ,168).

6. Dosage de la chromogranine A :

Particulièrement abondante dans la médullosurrénale, la chromogranine A (CgA) est stockée dans les granules sécrétoires et cosécrtée lors de la libération des catécholamines. Sa concentration plasmatique, qui dépend du volume de la tumeur et de son potentiel sécrétoire, est augmentée dans les phéochromocytomes /paragangliomes sécrétants.

Son dosage a été proposé comme une alternative à celui des catécholamines urinaires lors du diagnostic de phéochromocytome.

Bien que sa sensibilité fût estimée à 87,5% selon Gouz et al, à 89% selon Nobels, à 83% selon Hsiao, et 86% selon Canale, le dosage de CgA se généralise en association avec celui des MN. Il offre un intérêt en raison de son excellente valeur prédictive négative (98 % dans l'expérience lilloise) surtout que son taux n'est ni affecté par le stress ni par l'administration des médicaments. En revanche, ses performances sont décevantes dans les formes peu ou pas sécrétantes.(
124,158, 169)

En l'absence des fausses élévations qui sont par ailleurs observées dans les insuffisances rénales et surtout les hypergastrinémies (prise d'inhibiteurs de la pompe à protons), l'étude cinétique des concentrations de la CgA présente un intérêt particulier dans le diagnostic et le suivi de phéochromocytomes et paragangliomes malins. (*124,169,170, 171, 172*)

Tableau IV: Sensibilité et spécificité des tests biologiques pour le diagnostic de phéochromocytome (130).

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

B- EXPLORATIONS TOPOGRAPHIQUES :

Une fois la certitude diagnostique établie sur les dosages biologiques, l'imagerie est indispensable pour préciser le nombre, le siège et les rapports de la ou des tumeurs, et détecter les formes multifocales et/ou métastatiques même s'il n'existe pas de critères d'imagerie pour définir l'évolution et le potentiel malin d'un phéochromocytome.

1- Echographie abdominale :

C'est un examen anodin, simple et peu onéreux. Elle visualise la masse, affirme sa nature tissulaire et étudie son retentissement sur les organes de voisinage. Elle permet aussi de vérifier si la tumeur est localisée ou multifocale (16). Cet examen retrouve classiquement une masse échogène, homogène, bien limitée à contours nets (32) avec parfois des calcifications, zones nécrotiques ou hémorragiques. Elle est peu performante pour l'exploration des surrénales, aussi elle ne peut à elle seule constituer un bilan lésionnel complet.

D'après Proye (85), l'échographie ne garde qu'une indication de dépistage car sa sensibilité est médiocre, elle ne détecte que les tumeurs de plus de 3cm de diamètre.

2- Tomodensitométrie (TDM) :

La TDM abdominopelvienne a un intérêt majeur pour la localisation de la tumeur. Elle permet une analyse non agressive et précise. Sa sensibilité est de 88% (70) pour les tumeurs de plus de 1cm de diamètre (68, 74, 87). On recherche en priorité une localisation périaortique ou vésicale. En cas de négativité, on réalise une TDM thoracique spiralée, complétée éventuellement par une imagerie de la tête et du cou. La tumeur apparaît comme une lésion hyperdense arrondie homogène, se rehaussant après injection du produit de contraste (16). Des calcifications intratumorales sont présentes dans 10% des cas, et les zones de nécrose sont beaucoup plus rares (33).

Mais elle présente quelques inconvénients : elle est peu performante pour apprécier l'extension locale, émettant un doute sur l'existence d'éventuelles adénopathies, elle détecte mal les tumeurs de taille inférieure à 1 cm de diamètre et les métastases (14, 32).

D'après Alxendre (5), une étude a été faite chez 17 patients, la TDM a été pratiquée 13 fois dont 2 fois chez le même malade, elle avait localisé la tumeur dans 11 cas soit 84,6%. Les deux échecs étaient dus à une insuffisance de coupes vers le bas pour un phéochromocytome inter-aorticocave qui a été mis en évidence par une deuxième TDM dont les niveaux de coupes avaient été choisis sur les données de l'artériographie.

Les critères tomодensitométriques permettant de prédire la malignité des lésions et donc inciter à proposer une surveillance rapprochée et prolongée des patients sont :
(143, 173 , 174, 175)

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

3- Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM offre des résultats plus performants que la TDM et peut être réalisée au cours de la grossesse (16). Elle montre un hypersignal en séquence pondérée T2 avec rehaussement après injection de gadolinium (60). Marmoluçon (33) dans sa série rétrospective, lui avait attribué une sensibilité de 100%. Cependant un tel hypersignal peut être retrouvé dans les tumeurs d'origine nerveuse ; schwannome et ganglioneurome. (166)

Les images en trois dimensions permettent une meilleure localisation anatomique et une meilleure détection des phéochromocytomes extra-surréaliens et des métastases (14).

Malgré cela, cet examen est peu disponible, cher et nécessite une bonne coopération du malade. D'autre part, les corps étrangers magnétiques (pace-maker, clips magnétiques) constituent un obstacle à sa réalisation (14). En général lorsque l'on dispose d'une TDM de bonne qualité, la réalisation complémentaire d'une IRM est en général inutile.(124)

Lorsque ces examens sont négatifs alors que le diagnostic du phéochromocytome extra-surrénalien est fortement suggéré, la scintigraphie à la

MIBG (méta-iodo-benzyl-guanidine) permet d'apporter des renseignements supplémentaires nécessaires.

4- Scintigraphie à la MIBG (Méta-Iodo-Benzyl-Guanidine)

La scintigraphie à la MIBG est une méthode décrite en 1981 par Sisson (10, 40). Elle a été proposée dans le diagnostic topographique du phéochromocytome, en particulier ceux ectopiques ou de taille inférieure à 1cm. Sa sensibilité est de 95% et sa spécificité est de l'ordre de 99% (14, 72).

La MIBG a une structure biochimique proche de la noradrénaline, elle est captée et stockée par les tissus riches en catécholamines (14).on la marque idéalement par l'iode 123 ou par l'iode 131

Du point de vue technique, L'iode 131 se caractérise par une demi-vie longue (8jours) et une émission bêta soit un rayonnement peu adapté aux caméras d'où un rapport signal sur bruit médiocre et une qualité d'imagerie moyenne. L'iode 123 se caractérise par une demi-vie courte (13h), un rayonnement adapté aux caméras permettant des clichés précoces avec une bonne qualité d'image et des clichés tomographiques.

La MIBG marquée par l'iode 131 ou 123 est injectée par voie intraveineuse, après saturation thyroïdienne par la solution du lugol, ensuite des clichés sont réalisés à des temps différents selon que l'on utilise la MIBG marquée à l'iode 123 ou 131. Ils sont centrés sur la région abdominopelvienne et sur les aires surrénaliennes mais peuvent aussi être centrés sur la région cervicothoracique en cas de suspicion de paragangliomes et être associés à un balayage corps entier pour dépister des métastases. (124). Elle est réalisée en première partie du cycle chez la femme.

Cet examen permet de :

- rechercher les métastases définies par une fixation dans un organe ne contenant pas en théorie de cellules chromaffines (33).
- préciser les formes multiples grâce à un balayage du corps entier (14).
- détecter précocement les rechutes (68, 87).
- dépister les sujets à risque tumoral élevé (72).

Il permet également de visualiser d'autres tumeurs endocrines associées tel un cancer médullaire de la thyroïde ou une tumeur carcinoïde dans le cadre des néoplasies endocriniennes multiples (18).

Pour Benchekroun (13), la scintigraphie à la MIBG a été responsable de faux négatif dont 12% des cas dans l'expérience américaine et dans 20% des cas dans l'expérience européenne.

Elle présente quelques inconvénients : le caractère localisateur est peu précis, l'existence des faux négatifs dus au turnover rapide des catécholamines ou à des plages de nécrose importantes ou aux paragangliomes non sécrétants, et des faux positifs liés à la fixation du traceur sur d'autres apudomes (14).

Lorsque la pratique de la scintigraphie à la MIBG est faite en première intention, les foyers de localisation repérés doivent être précisés anatomiquement par la TDM centrée sur la zone MIBG-fixante avant le geste chirurgical (72).

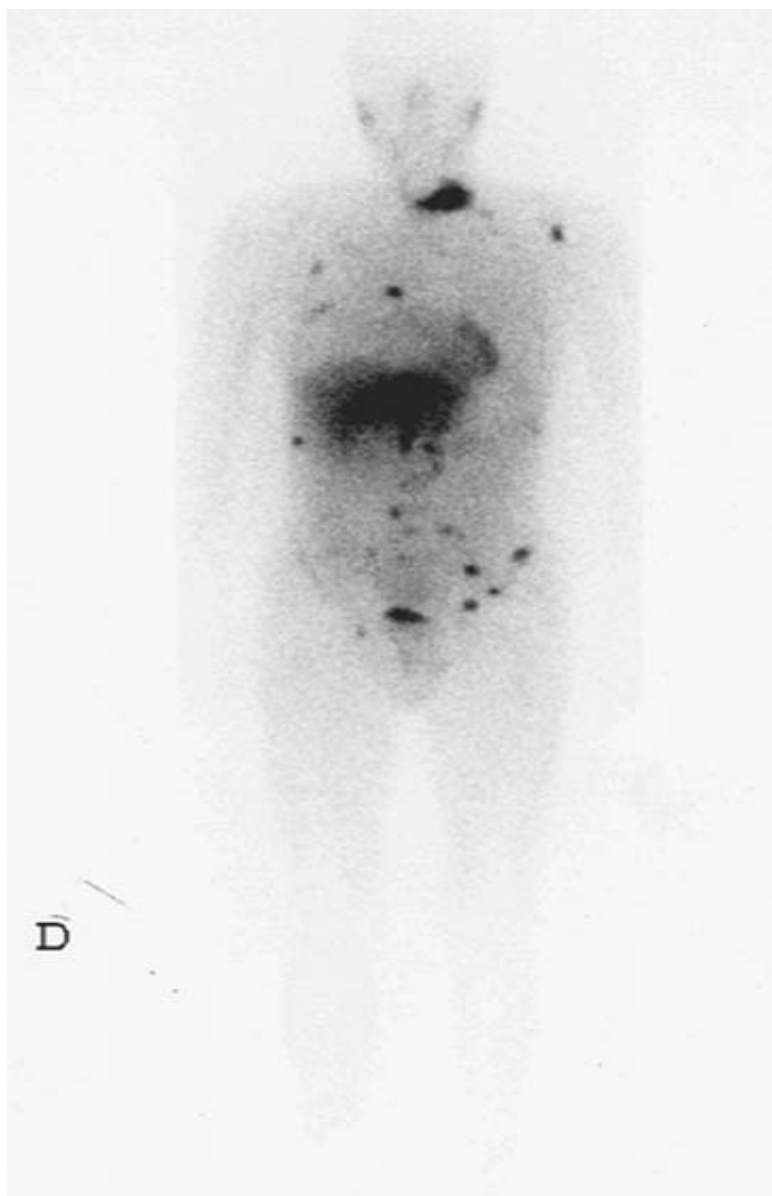


Fig. 9 : Scintigraphie MIBG I123 révélant de multiples foyers de fixation en relation avec un phéochromocytome malin chez un homme de 60 ans, opéré 12 ans plus tôt d'un phéochromocytome surrénalien droit (124)

5- Autres explorations :

▼ Scintigraphie au 111 IN pentetréotide (Octreoscan)

Elle est d'introduction récente, le pentetréotide est un analogue de la somatostatine dérivé de l'octréotide, qui présente une excellente affinité pour les récepteurs à la somatostatine, présents sur le tissu chromaffine.

Sa sensibilité est supérieure à celle de la MIBG pour les formes malignes (87 % vs 57 %) et pour les paragangliomes susdiaphragmatiques mais inférieure pour les localisations surrenaliennes. (124, 176)

La scintigraphie Octreoscan® peut s'avérer intéressante lorsque, en dépit d'une élévation des marqueurs biologiques, la scintigraphie à la MIBG est négative. (141, 176)

▼ Tomographie par émission de positons (TEP)

Cette 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 a été utilisée avec de nombreux agents ou marqueurs (18 F-fluorodésoxyglucose, 11 C-épinéphrine, 18 F-hydroxyphénylalanine...) (124,177)

Le seul traceur couramment utilisé, à l'heure actuelle, est le déoxyglucose marqué au fluor 18. La fixation du traceur reflète le métabolisme intratumoral du glucose, augmenté dans les tumeurs en raison notamment d'une stimulation de l'expression des transporteurs du glucose. (178)

Dans les phéochromocytomes, les résultats sont globalement comparables à ceux de la MIBG, en dehors des formes malignes où sa sensibilité est supérieure. Il faut par ailleurs connaître la possibilité de fixation non spécifique du traceur en cas d'inflammation. (124, 178, 179)

De nouveaux traceurs plus spécifiques des tumeurs endocrines sont actuellement en développement et leurs résultats sont prometteurs. Il s'agit surtout de la 18F-dihydroxyphénylalanine (18F-DOPA), décarboxylée en dopamine dans les granules sécrétoires de la médullosurrénale. Les études préliminaires ont montré une sensibilité proche de 100 %, supérieure à celle de la MIBG, notamment en cas de localisations multiples. Les résultats des études préliminaires concernant la 18F-fluorodopamine sont également très prometteurs car la fluorodopamine intervient dans le métabolisme des catécholamines.(124, 130,176)

▼ Cystoscopie :

Elle doit être réalisée sous anesthésie générale, après préparation médicamenteuse, pour contrôler la pression artérielle. Elle permet de préciser le siège du phéochromocytome, de même que ses rapports avec le col vésical, les orifices urétéraux et l'uretère proximal.

▼ Radiographie thoracique :

Permet parfois de visualiser une localisation supra-diaphragmatique et aide aussi dans le bilan préopératoire.

▼ Angiographie :

L'artériographie précise l'état de la vascularisation de la tumeur qui est très vascularisée avec un centre hypovascularisé. L'angiographie numérisée couplée à l'UIV apporte plus de renseignement.

Dans la série de Sala (93), cet examen a été pratiqué chez 7 patients, apportant des renseignements précis dans 5 cas, soit 71%.

Ces explorations rarement utilisées du fait de leurs caractères invasifs, sont de plus en plus abandonnées et remplacées par les examens précédents (18).

▼ Urographie intraveineuse (UIV) :

C'est une méthode invasive, elle détecte surtout les localisations surrenaliennes et celles du hile rénal. Au niveau de l'organe de Zuckerkandl, cet examen peut retrouver un syndrome de compression voire une mutité rénale (84). Cependant, elle reste insuffisante pour les tumeurs de diamètre inférieur à 3 cm (15).

Dans les localisations vésicales, elle révèle classiquement une lacune vésicale homogène et arrondie avec des contours réguliers (16, 50).

Plouin (80) avait rapporté dans son étude portant sur 77 cas que la sensibilité de l'UIV était de 69%.

Depuis l'avènement de l'imagerie médicale moderne, cet examen n'est plus demandé dans le bilan des phéochromocytomes extra-surréaliens.

6-Stratégie des explorations :

En résumé, chez les patients ayant prouvé biochimiquement la présence d'un phéochromocytome, nous suggérons l'utilisation initiale du scanner ou IRM.

Indépendamment de leurs résultats, la présence du phéochromocytome devrait être confirmée (et la maladie métastatique devrait être exclue), par les méthodes d'imageries fonctionnelles, de préférence [123-I]-MIBG ou [131 I]-MIBG.

En cas de négativité de la scintigraphie MIBG, il apparaît légitime de se poser la question de l'utilisation de l'imagerie TEP, avec des ligands spécifiques (tels que [18 F]-DA), pour dépister les faux négatifs (puisque qu'il a été montré que ce moyen d'imagerie était efficace pour dépister des métastases).

Cependant, aucune étude ne permet actuellement de valider cette proposition ni pour les patients ayant une imagerie (TDM- IRM) montrant une lésion surrenalienne unique certaine, ni pour ceux ayant une imagerie douteuse ou

négative. Si ces études sont négatives, la localisation scintigraphique avec des ligands non-spécifiques (scintigraphie à Octreoscan® ou FDG-PET) doit être recherchée.

Si toutes les modalités sont négatives, une réévaluation dans les 2 à 6 mois sera justifiée (177,180, 181).

C- DIAGNOSTIC GENETIQUE

Le diagnostic génétique doit être généralisé puisque le taux de mutation germinale peut être présent entre 12 et 24 % des cas chez des patients présentant a priori un phéochromocytome sporadique.

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

Elle doit toujours être réalisée, et ceci pour deux raisons majeurs : tout d'abord, les formes familiales du phéochromocytome sont associées à d'autres tumeurs, d'où l'intérêt pronostic d'un diagnostic précoce afin d'instaurer une surveillance régulière avec un éventuel traitement du patient, et de proposer le dépistage chez les apparentés asymptomatiques de manière à pouvoir mettre en place la surveillance ou le traitement adapté. Deuxièmement, chez les patients avec des mutations germinales, les formes multiples et récidivantes des phéochromocytomes sont hautement probables, de sorte qu'un stricte suivi clinique est recommandée tout au long de la vie.(124, 130)

Le Réseau Européen pour l'Etude des Tumeurs Surréaliennes (ENS@T) a récemment proposé un nouvel algorithme de screening en fonction du phénotype, résumé dans le *tableau V* (122)

Ainsi, l'existence d'une mutation SDHB (et son association potentielle au phéochromocytome malin) doit amener à la plus grande prudence dans le suivi des apparentés et à poser rapidement l'indication chirurgicale en cas de découverte d'une tumeur. (124)

En outre de l'analyse génétique, d'autres examens de routine semblent contribuer au dépistage notamment, l'examen ophtalmologique à la recherche des nodules de Lisch à la lampe à fente (propres à la neurofibromatose de type1), et des hémangioblastomes au fond d'œil (propres à la maladie de von Hippel-Lindau). (152)

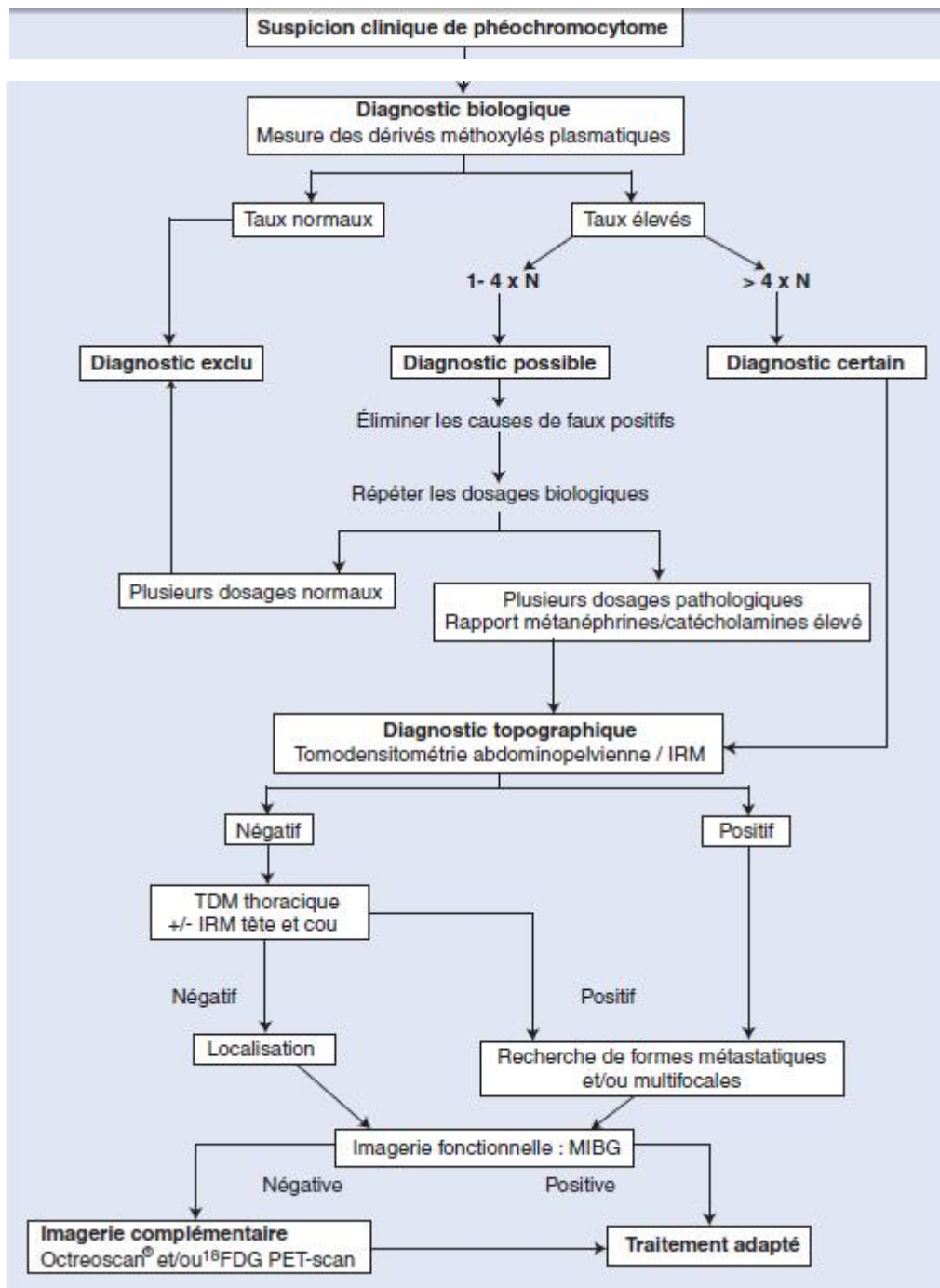
L'imagerie abdominale et encéphalique recherchent les anomalies rénales, pancréatiques et cérébelleuses de la maladie de von Hippel-Lindau.

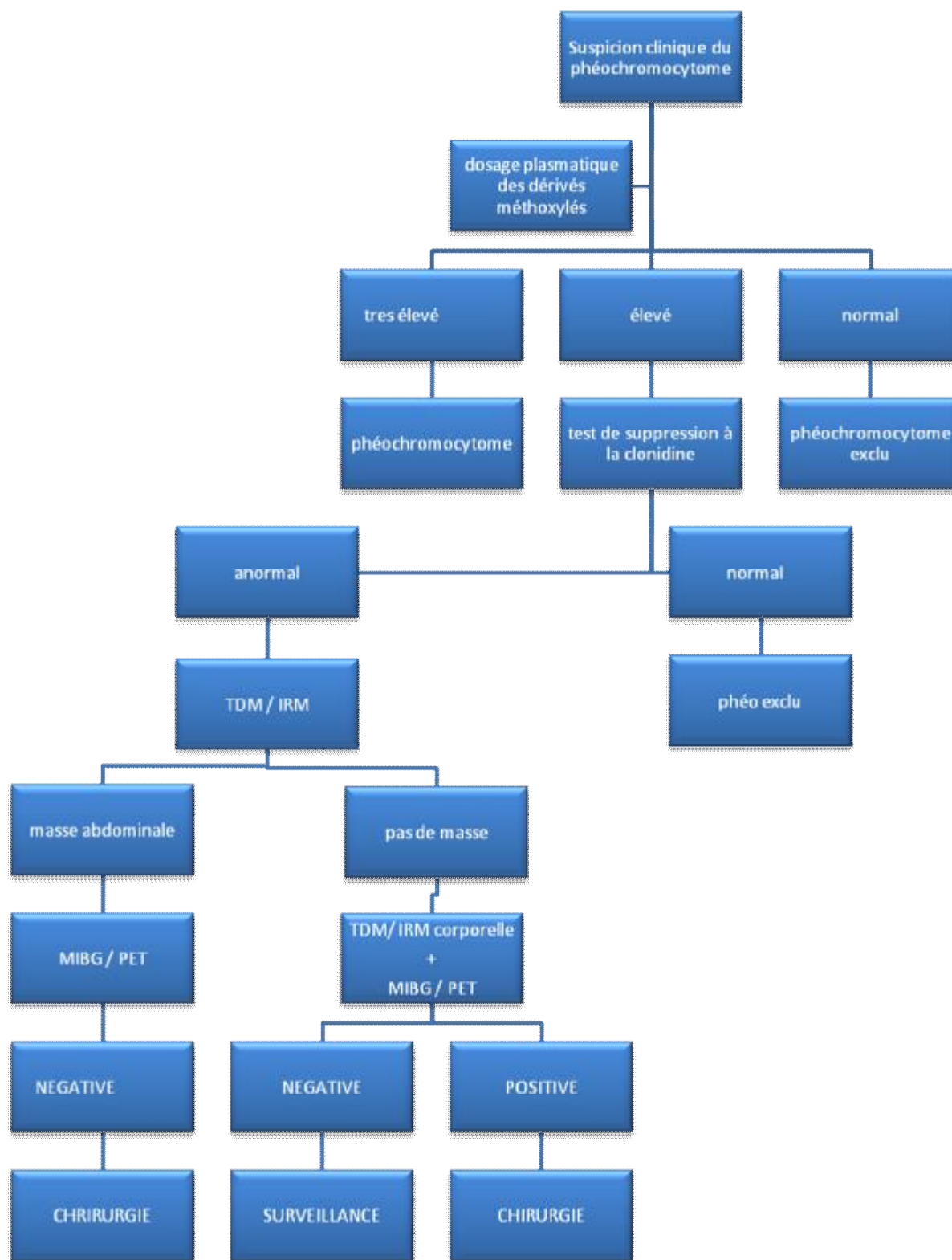
La mesure de la thyrocalcitonine au cours du test à la pentagastrine permet par la suite de dépister le cancer médullaire de la thyroïde fréquemment associé au phéochromocytome dans les NEM2. (152,182)

Tableau V : Tableau simplifié d'après l'algorithme du Réseau Européen pour l'Etude des Tumeurs Surréaliennes (ENS@T) : Les gènes à tester en première intention en fonction de la présentation clinique

Présentation clinique	<i>SDHB</i>	<i>SDHD</i>	<i>VHL</i>	<i>RET</i>
Apparemment sporadique	+	+	+	
< 35 ans			+	+
Tumeurs bilatérales			+	+
Tumeurs multiples ou extra-surréaliennes	+	+	+	
Tumeur maligne	+			
Histoire familiale ou présentation syndromique (selon les manifestations)	+	+	+	+

D- ARBRES DECISIONNELS : DIAGNOSTIC, BIOLOGIQUE ET TOPOGRAPHIQUE (124,183)





V- TRAITEMENT :

A- PREPARATION A L'INTERVENTION :

Une fois le diagnostic de tumeur sécrétant des catécholamines est posé, la coopération médico-chirurgicale s'impose. Elle a pour objectifs :

- § L'évaluation du retentissement cardio-vasculaire et le contrôle médicamenteux de l'hypertension artérielle.
- § Le choix de la technique anesthésique et le contrôle hémodynamique pré, per et post-opératoire.

1- Evaluation du retentissement cardio-vasculaire :

Cette évaluation a pour but de rechercher les conséquences de la production excessive des catécholamines. Un bilan soigneux clinique et paraclinique nous permet d'apprécier l'atteinte myocardique et de reconnaître les malades à très haut risque (5).

- § *L'interrogatoire* doit rechercher la notion de dyspnée qui doit être stadifier et d'angor, ce qui permet d'apprécier cliniquement la sévérité de l'atteinte (41).
- § *L'examen clinique* doit rechercher une dysfonction ventriculaire gauche : un bruit de galop, des signes de congestion ou une hypoperfusion périphérique associée à une hypovolémie (40).
- § *Les examens complémentaires* : (40)
 - Une radiographie pulmonaire renseigne sur la forme, la taille du cœur et sur l'existence des signes de congestion pulmonaire.

- Un électrocardiogramme à la recherche des troubles de la repolarisation, d'une insuffisance coronarienne, des signes de cardiomyopathie hypertrophique patente au stade d'insuffisance cardiaque.
 - Une échocardiographie à la recherche d'une cardiomyopathie latente.
- § *La correction de l'hypovolémie* : le cathétérisme cardiaque représente la méthode de référence pour la mesure des volumes et des pressions intracardiaques. Il est utilisé au moment de l'intervention mais le recours à cet examen est rarement nécessaire. La mesure du débit cardiaque à l'aide d'une sonde de Swann-Ganz à thermistance, posée le soir la veille de l'intervention est apparue nécessaire à la réanimation cardiovasculaire et au contrôle hémodynamique pré, per et post-opératoire (5). Il est nécessaire de connaître la pression veineuse centrale pour guider le remplissage d'un malade potentiellement hypovolémique (33).

2- Contrôle de la tension artérielle :

a- Les alpha-bloquants :

L'administration d'un alphabloquant constitue la base du traitement puisque la majorité des phéochromocytomes secrètent de la noradrénaline qui est un α -agoniste (159, 152, 184).

Les α -bloqueurs sont de deux types :

1°) α 1- α 2bloqueur non compétitif : la phénoxybenzamine. Elle entraîne le blocage le plus efficace mais n'élimine pas complètement le risque de variation tensionnelle pendant l'exérèse chirurgicale. Associée à un α -blocage prolongé, elle est source de somnolence et de surpoids après l'intervention. S1Elle entraîne aussi

par le blocage des récepteurs α_2 présynaptiques, une stimulation β -adrénergique réflexe à l'origine d'une augmentation de la fréquence cardiaque. (18,5 186)

2°) α_1 bloqueurs compétitifs, la prazosine possède une demi-vie d'élimination de deux à trois heures, la doxazosine dont la demi-vie d'élimination est de 22 heures, après doses répétées, autorise une prise unique journalière (185).

Les α -bloqueurs nécessitent une adaptation progressive de la posologie : 0,25mg 3fois/J, qu'il faut augmenter quotidiennement jusqu'à la dose efficace qui varie de 5 à 15mg/J pour éviter le risque d'hypotension initiale, et les effets secondaires qui ne sont pas toujours bien tolérés. (185)

b- Les bêta-bloquants :

Le blocage des récepteurs α démasque en général une tachycardie par stimulation réflexe des récepteurs β , ce qui justifie la prescription secondaire d'un bêtabloquant. Habituellement c'est le propranolol qui est utilisé à raison de 20 à 60mg 2 fois/j pour atteindre une fréquence cardiaque aux alentours de 65 à 70b/min (159), mais c'est surtout les bêta-bloquants cardiosélectifs type Esmolol qui doivent éventuellement être utilisés au terme de la préparation par les α -bloqueurs (166).

Les β -bloqueurs ne doivent en aucun cas être prescrits seuls, car ils libèrent l'action α_1 et peuvent entraîner des crises hypertensives (166).

Le labétalol (trandate®) cumulant les propriétés d'un alpha et d'un bêta-bloquant doit être déconseillé car il a des propriétés bêta-bloquantes prédominantes, d'où le risque d'œdème pulmonaire et des pics tensionnels si le phéochromocytome secrète principalement la noradrénaline (130,159, 166).

c- Les inhibiteurs calciques :

Depuis les années 1980, (185), plusieurs études ont suggéré la possibilité d'une stratégie simplifiée avec notamment l'utilisation des inhibiteurs calciques (187, 188).

Administrés per os ou en intraveineux, les inhibiteurs calciques semblent capables de supplanter les autres méthodes de préparation, sur deux types d'arguments : d'une part, ce sont des antihypertenseurs essentiellement vasodilatateurs artériels, efficaces et bien tolérés ; d'autre part, l'implication des canaux calciques dans les principaux événements physiopathologiques du phéochromocytome (vasoconstriction artérielle et stimulation cardiaque, bien sûr, mais aussi sécrétion tumorale, libération synaptique, dysrégulation glycémique) a suggéré que les antagonistes calciques pourraient diminuer la concentration plasmatique des catécholamines. (186)

Ces antagonistes calciques induisent une vasodilatation artériolaire par action directe sur le muscle lisse, d'autant plus que la vasoconstriction est intense (187, 188). L'avantage réside dans une moins grande incidence des effets secondaires et dans une plus grande simplicité d'utilisation (188).

Selon Proye, le patient bénéficie d'une mesure de la volémie plasmatique le jour de son admission. En cas de normovolémie, les inhibiteurs des canaux calciques sont donnés 1 à 2 jours avant l'intervention seulement, en cas d'hypovolémie, ils sont administrés pendant 8 à 10 jours, associés à un régime riche en sel pour restaurer la normovolémie, permettant ainsi, de conduire les patients en salle d'opération dans un état acceptable de « normotension normovolémique ».(166)

Le schéma proposé dès 1998 par Combemale et al., à partir d'une série de 70 patients , est le suivant : nicardipine 60 à 120 mg/jour pendant une durée de huit à

dix jours en présence d'une hypovolémie ou pendant moins d'une semaine en l'absence d'hypovolémie. (188)

Les dihydropyridines (nifédipine, nicardipine) ont une affinité plus élevée pour le tissu vasculaire que pour le tissu cardiaque, au contraire du diltiazem et surtout du vérapamil, dont les effets cardiaques (inotropes, dromotropes et chronotropes négatifs) doivent être pris en compte. Le traitement peut être maintenu sans inconvénient jusqu'à l'intervention. (186)

d- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion :

Les catécholamines élèvent la rénine et le phéochromocytome peut entraîner un hyperaldostéronisme secondaire entraînant une fuite urinaire de potassium. L'augmentation de la rénine et de l'aldostérone peut être supprimée par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. (152)

e- Les inhibiteurs métaboliques :

L'alpha méthyl-paratyrosine (AMPT) bloque la première étape de la synthèse des catécholamines. Elle est réservée aux formes non opérables des phéochromocytomes, ou résistantes aux alpha-bloquants (41, 93).

La qualité du contrôle tensionnel est importante, ainsi dans une enquête portant sur 165 exérèses de phéochromocytomes, le réseau COMETE (79) a montré que la probabilité de complications péri-opératoires mortelles ou non était indépendamment liée à la pression artérielle systolique pré-opératoire, à l'excrétion de métanéphrines urinaires et au rang opératoire (79).

3- Autres bilans :

Un Bilan métabolique est souhaitable à la recherche :

- § D'une hypokaliémie qui doit être corrigée pour prévenir les troubles du rythme.
- § D'un trouble du métabolisme glucidique induit par l'excès d'adrénaline (29).

B- ANESTHESIE :

L'anesthésie doit faire face à une inondation de l'organisme par les catécholamines endogènes libérées lors de la manipulation de la tumeur qui doit être aussi douce que possible (5, 21) et elle doit respecter certaines règles :

- § Les produits anesthésiques ne doivent pas libérer une quantité importante de catécholamines ni d'histamine pouvant provoquer des troubles du rythme cardiaque ou des fluctuations tensionnelles.
- § L'anesthésie doit être suffisamment profonde pour éviter tout réveil inopiné pendant l'intervention.
- § A la phase opératoire, l'anesthésie doit faire face à des changements très brutaux de situations hémodynamiques souvent imprévisibles (5).

1- Prémédication :

Elle comprend essentiellement un anxiolytique, les benzodiazépines sont les plus utilisés (5).

2- Monitoring :

En complément du monitoring de routine (ECG continu, oxymètre de pouls, surveillance du débit urinaire par cathétérisme vésical et surveillance de la température), la mesure invasive de la pression artérielle est indispensable pour en apprécier les variations importantes et rapides.

Le cathétérisme artériel pulmonaire par sonde de Swan-Ganz permet théoriquement d'interpréter les variations tensionnelles, et en particulier l'hypotension artérielle postexérèse, et permet une meilleure appréciation du débit cardiaque par mesure de la pression d'occlusion de l'artère pulmonaire (POAP). Cependant, la plupart des auteurs le réservent uniquement aux patients ayant une cardiopathie documentée avant l'intervention.

L'échocardiographie trans-œsophagienne, du fait de la rapidité de sa mise en œuvre, de son caractère peu invasif et de la fiabilité des informations fournies, a été également recommandée en complément ou en alternance à la sonde de Swan Ganz.

Cette technique permet, en plus de l'étude de la fonction ventriculaire gauche et la détection précoce d'ischémie myocardique et la mesure du débit cardiaque grâce à un échodoppler, de différencier, en cas d'hypotension artérielle postexérèse, l'insuffisance myocardique (fraction d'éjection de surface (FES) diminuée) d'une vasoplégie simple (FES normale ou élevée). (166, 185, 186)

3- Techniques anesthésiques :

La chirurgie du phéochromocytome s'accompagne de variations hémodynamiques brutales (186). Le protocole anesthésique doit assurer une correction rapide de ces épisodes d'instabilité.

Pour cela, le choix de la technique anesthésique est d'une particulière importance, et dépend des risques de stimulation de la sécrétion

médullosurrénalienne et/ou des possibilités de création des troubles de rythme. Cependant, Il n'existe pas de protocole anesthésique de référence.

a. L'anesthésie loco-régionale

L'anesthésie péridurale est réalisée par l'injection d'anesthésique local dans l'espace péridural.

Certaines études ont relevé un bénéfice potentiel à la pratique de cette technique en terme de variations hémodynamiques peropératoires.

D'autres, au contraire, ont montré que l'anesthésie locorégionale ne permettait pas d'agoniser la libération des catécholamines liée à la manipulation tumorale et qu'elle pouvait même accroître la réponse aux catécholamines des territoires bloqués. (187),

b. L'anesthésie générale

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

L'induction de l'anesthésie générale est le plus souvent obtenue par le thiopental ou le propofol bien que l'étiomidate ait été préconisé en raison de la discrétion de ses effets cardiovasculaires.(141, 186)

Proye et coll. utilisent pour l'induction le thiopental (5 à 10 mg/kg) et fentanyl (8 mg/kg) ou sufentanil (1 µg/kg).(189)

Hamoir et coll., administrent 0,2 mg/kg d'étiomidate et 0,5 µg/kg de sufentanil.

Pour l'entretien de l'anesthésie, l'isoflurane est employé en raison de ses faibles effets inotropes négatifs et de son action vasodilatatrice, d'autres utilisent le sévoflurane, nouvel agent halogéné, qui a des propriétés cardiovasculaires superposables à celles de l'isoflurane et qui se caractérise par une faible solubilité dans le sang et une cinétique d'élimination plus rapide, ce qui lui permet un meilleur contrôle des fluctuations tensionnelles peropératoires par simple ajustement de sa fraction expirée. Il semble donc répondre aux objectifs de l'anesthésie pour exérèse de phéochromocytome. Mais la prudence s'impose en cas d'association à des agents vasodilatateurs tels la nicardipine, car une majoration des effets du sévoflurane peut s'observer.

Proye et coll. (189), utilisent 1 à 2% d'isoflurane avec protoxyde d'azote associé à l'oxygène (1 :1) pour l'entretien.

Parmi les morphiniques, le sufentanil est généralement utilisé, à doses suffisantes pour atténuer la réponse adrénurgique aux stimulations nociceptives.(141, 186)

Le rémifentanil, par sa maniabilité, semble intéressant dans cette indication, mais n'a pas encore été validé.(141)

Hamoir et coll. (190) administrent de sufentanil à la dose de 0,5 µg/kg/h et un mélange de NO₂/O₂ (1/1)

Parmi les curares, le vécuronium et le rocuronium, dépourvus d'effet sur le système nerveux autonome, sont préférés à la succinylcholine et au pancuronium qui stimulent le système sympathique et à l'atracurium en raison de l'histaminolibération non spécifique que ce dernier peut entraîner.(186)

Dans notre série, les deux malades ont bénéficié d'une anesthésie générale mais les produits utilisés sont non précisés.

Tableau 10 : Médicaments utilisés au cours de l'anesthésie pour chirurgie du phéochromocytome (183)

	Conseillés	Possibles	À éviter
Prémédication	Benzodiazépine	Hydroxyzine	Atropine
Anesthésie			
Induction	Thiopental Propofol	Étomidate Midazolam	Droperidol Kétamine
Entretien	Isoflurane Protoxyde d'azote	Desflurane Sévoflurane	Halothane
Analgésie	Sufentanil	Fentanyl Alfentanil	
Myorelaxants	Vécuronium	Rocuronium Atracurium	Succinylcholine Pancuronium
Poussées hypertensives	∇ halogénés Nicardipine NDS	Urapidil Phentolamine Sulfate de Mg	Trinitrine Diltiazem Vérapamil
Arythmies	∇ analgésie	Labétalol	
Tachycardie	Esmolol Lidocaïne (ESV)	Propranolol	
Collapsus postexérèse	Remplissage vasculaire ∩ halogénés	Phényléphrine Éphédrine Noradrénaline Adrénaline	

C- TRAITEMENT CHIRURGICAL :

Le traitement du phéochromocytome est chirurgical, une fois les étapes du diagnostic positif et topographique effectuées, le patient doit être confié immédiatement à une équipe de chirurgiens et d'anesthésistes réanimateurs entraînés.

1- Chirurgie à ciel ouvert :

L'exérèse chirurgicale est conditionnée par la précision de la localisation de la tumeur et nécessite une voie d'abord adaptée.

a- Voies d'abord :

La voie d'abord antérieure permet une exploration large des deux côtés et permet également la recherche systématique d'autres tumeurs.

Selon Alexandre (4), cette voie a été utilisée 9 fois sur 17, soit 18,8% des cas, elle avait permis la parfaite maîtrise dans la recherche des sites bilatéraux et ectopiques.

Elle est réalisée sur un malade en décubitus dorsal par une incision médiane :

§ La laparotomie médiane est la voie d'abord classique, elle permet d'explorer la totalité de la cavité abdominale depuis le diaphragme jusqu'au pelvis.

Pour Proye (83), la laparotomie est recommandée pour une meilleure exploration de tous les gîtes possibles des tumeurs chromaffines et pour une meilleure évaluation macroscopique d'une éventuelle malignité.

b- Intervention chirurgicale :

Ø Précautions à prendre :

L'exérèse d'un phéochromocytome implique quelques règles (34), car on peut avoir à tout moment besoin d'interrompre l'intervention à la demande des anesthésistes. On ne doit jamais se mettre dans une situation instable que l'on puisse abandonner instantanément.

§ L'hémostase ne devra jamais être obtenue par compression tant que la tumeur est en place d'où l'intérêt des lacs de sécurité permettant d'obtenir un arrêt de flux par traction (34).

§ La manipulation de la tumeur doit être aussi douce que possible et réduite au minimum afin d'éviter une décharge de catécholamines responsables de certaines manifestations adrénérgiques (18, 21).

Ø Exérèse chirurgicale :

Le geste réalisé est fonction de la localisation du phéochromocytome, pour les tumeurs extra-surréaliennes et après vérification des autres territoires chromaffines, une tumorectomie simple est pratiquée, la tumeur étant en général bien limitée et encapsulée mais cette exérèse peut s'étendre aux organes de voisinage s'ils sont atteints.

En cas de phéochromocytome vésical, la cystectomie emportant toute la tumeur avec une exploration des chaînes ganglionnaires constitue l'indication thérapeutique de choix (21, 53).

La résection transurétrale ne semble pas être fiable. Elle risque d'être incomplète et semble être génératrice de poussées hypertensives plus fortes (21).

Certains auteurs (62) insistent sur la nécessité d'une exérèse large de la tumeur avec son environnement adipeux sans effraction de la capsule pour éviter toute greffe cellulaire.

Ø Problèmes chirurgicaux :

§ La tumeur peut parfois être asymptomatique et être découverte à l'intervention ce qui peut mettre en jeu le pronostic vital du patient en raison des risques liés à la manipulation de la tumeur. Pugh (86) avait rapporté un cas de décès. Ainsi, toute tumeur rétro-péritonéale doit être considérée comme un phéochromocytome afin de prendre des mesures nécessaires en pré et per-opératoires.

§ Certaines localisations du phéochromocytome peuvent rendre l'intervention délicate, c'est le cas des phéochromocytomes adjacents à la veine cave inférieure, au rein, para-aortiques ou juxta-cardiaques (14).

Pour assurer une efficacité chirurgicale, certaines conditions sont indispensables (72) : la précocité du diagnostic, l'exérèse complète de la tumeur et le dépistage rapide d'éventuelles récidives.

Ø Incidents et complications per-opératoires :

Certaines réponses adrénérgiques lors de la manipulation de la tumeur sont bien connues et doivent être prévenues.

è Les accès hypertensifs :

Des à-coups tensionnels peuvent survenir lors des différentes phases de l'intervention (induction anesthésique, incision, manipulation de la tumeur) (33), ils s'accompagnent d'une élévation de la concentration plasmatique des catécholamines. Ces accès hypertensifs retentissent sur le ventricule gauche et peuvent entraîner une défaillance cardiaque s'ils ne sont pas maîtrisés et contrôlés. Ils peuvent être traités par différentes thérapeutiques : le nitroprussiate de sodium, la trinitrine, la phénotalamine, le labétalol et la nicardipine (33).

a/Le nitroprussiate de sodium, est un hypotenseur qui agit directement sur les vaisseaux, il entraîne une vasodilatation et une chute des résistances périphériques sans abaisser le débit cardiaque (27, 29).

b/La trinitrine : elle est utilisée non seulement comme hypotenseur, mais aussi et surtout comme agent protecteur myocardique. Les effets hémodynamiques prédominent sur la précharge autorisant un remplissage

vasculaire adapté (15,84), elle prévient également l'insuffisance coronarienne (5).

c/La phénotalamine est un alpha-lytique d'action immédiate, d'efficacité supérieure à la phénoxybenzamine (23). L'inconvénient de ces alpha-lytiques est la tachycardie réflexe qu'ils peuvent induire.

d/Le labétalol associe une action alpha et bêta-adrénergique (5).

e/La Nicardipine n'entraîne pas de collapsus à l'exérèse tumorale (33).

è Les troubles du rythme :

Au cours de la manipulation de la tumeur, l'hypersécrétion des catécholamines peut être à l'origine des troubles du rythme qui peuvent prendre différents aspects : la tachycardie sinusale, les extrasystoles ventriculaires polymorphes, la tachycardie ventriculaire pouvant aller jusqu'à la mort subite.

Ces troubles de rythme sont beaucoup plus difficile à maîtriser : à part la lidocaïne qui est l'anti-arythmique de choix, on ne dispose d'aucun médicament dont la demi-vie soit suffisamment courte pour s'adapter aux changements brutaux. L'emploi des anti-arythmiques et des bêta-bloquants en per-opératoire est limité par le fait qu'ils risquent d'augmenter la dépression myocardique survenant lors du clampage des vaisseaux (5).

è L'hypotension artérielle et le collapsus cardio-vasculaire :

L'hypotension artérielle ne peut se concevoir qu'après l'exérèse de la tumeur sécrétante des catécholamines. En effet, la diminution brutale de la concentration plasmatique en catécholamines entraîne dans la plupart des cas une chute de la pression artérielle. Cette chute brutale de la pression artérielle est d'autant plus profonde que la volémie n'est pas bien contrôlée et peut aller jusqu'au collapsus

parfois irréversible et mortel, d'où la nécessité d'un remplissage vasculaire suffisamment correct et prolongé et qui doit être commencé en pré-opératoire immédiat afin de restaurer le volume vasculaire, il sera poursuivi pendant et après l'exérèse, avec une surveillance stricte de la pression veineuse centrale et au besoin un contrôle de la pression capillaire pulmonaire, du fait du risque de survenue d'œdème aigu du poumon (32).

è L'hypoglycémie :

L'exérèse de la tumeur, donc la suppression brutale du taux élevé des catécholamines s'accompagne habituellement de la diminution du niveau de la glycémie qui doit être corrigée par la perfusion de glucose.

2- Chirurgie laparoscopique :

Les séries restent courtes et l'on ne dispose d'aucun essai contrôlé comparant entre la chirurgie à ciel ouvert et la chirurgie endoscopique, ou encore entre les deux voies de la chirurgie laparoscopique. Sous réserve d'un apprentissage suffisant, la chirurgie endoscopique peut être proposée aux patients ayant un phéochromocytome bénin de moins de 6 cm de diamètre. Elle autorise une tumorectomie et réduit la durée d'hospitalisation en maintenant une bonne sécurité (79).

3- Suites post-opératoires :

Le patient est placé en salle de réanimation pendant 24h pour une surveillance hémodynamique (5). Les suites post-opératoires sont le plus souvent simples. La tension artérielle se normalise immédiatement après exérèse de la tumeur, parfois

elle se maintient quelques jours après l'intervention du fait d'une normalisation progressive du taux des catécholamines plasmatiques.

La persistance d'une hypertension artérielle peut témoigner soit:

- § D'une autre localisation méconnue du phéochromocytome.
- § De métastase en cas de phéochromocytome malin.
- § D'une HTA persistante vue son ancienneté.
- § D'une HTA essentielle associée.
- § D'une HTA rénovasculaire non diagnostiquée.
- § D'une HTA d'origine neurotonique.

Des accidents d'hypoglycémie peuvent se voir en post-opératoire et sont dus au sevrage en catécholamines.

Le taux de catécholamines se normalise en 7 à 10 jours.

VI- SURVEILLANCE ET EVOLUTION :

A- SURVEILLANCE :

La surveillance du patient opéré d'un phéochromocytome doit être régulière et prolongée, clinique, biologique (dosages hormonaux) et radiologique (scintigraphie à l'iode 123 couplée à la MIBG), ce qui permettra de dépister des métastases ou des récives (5). Le rythme de la surveillance ne paraît pas être établi de façon formelle mais elle doit être exercée à vie (33).

Assayage (17) avait proposé une surveillance annuelle pendant 6 ans.

B- EVOLUTION A LONG TERME :

Elle est imprévisible, de quelques mois à plusieurs années et marquée par le risque de métastases ou de récurrences.

Des récurrences tardives peuvent survenir même lorsque la tumeur a semblé être bénigne. Dans une série de 98 patients opérés de phéochromocytomes, Van Heerdan avait observé six récurrences dont trois à distance, deux locales et une à la fois locale et à distance (103). La récurrence locale survient en cas d'exérèse incomplète de la tumeur (50). L'évolution des récurrences était généralement défavorable à court terme (103). Elles sont longtemps accessibles à la chirurgie (1).

En cas de récurrence tumorale, un traitement chirurgical agressif est nécessaire car la radiothérapie, la chimiothérapie et le traitement par le MIBG n'ont pas fait la preuve de leur efficacité (16, 36).

Certains facteurs augmentent le risque de rechute tels : le site tumoral initial extra-surrénalien, le volume de la tumeur et l'extension loco-régionale (72).

Les métastases peuvent survenir de nombreuses années après une exérèse, même complète (30, 100).

Dans une étude portant sur 87 paragangliomes vésicaux, des métastases ganglionnaires régionales ont été notées dans 12 cas soit 13,8% et des métastases à distance chez 2 patients soit 2,3% (53).

La radiothérapie métabolique par le MIBG est indiquée en cas de métastases, d'exérèse incomplète ou de tumeur inextirpable, à la dose de 100 à 200 millicurie tout les quatre mois en cas de succès (33).

VII- MORTALITE ET PRONOSTIC :

Selon les données de la littérature, Chapuis (22) avait rapporté une mortalité opératoire de 5,7%. Cette mortalité fréquente était favorisée par la méconnaissance du diagnostic du phéochromocytome en pré-opératoire.

Actuellement, cette mortalité est quasiment nulle grâce aux progrès de l'imagerie médicale qui permet un diagnostic en pré-opératoire et l'anesthésie-réanimation qui permet une bonne préparation pré-opératoire et un bon contrôle des effets adrénergiques en per-opératoire (50).

Le pronostic reste imprévisible, d'où l'intérêt d'une surveillance prolongée.

Le taux de survie sans récurrence après exérèse chirurgicale est de 75% à 5 ans et de 45% à 10 ans (38).

La médiane de survie est de 3 ans en cas de métastase et de 4 ans en cas d'exérèse incomplète (38).

CONCLUSION

Le phéochromocytome est une tumeur développée aux dépens des tissus chromaffines, la localisation surrenalienne représente 90%, les localisations extra-surrenaliennes existent, mais restent rares (10%). Le phéochromocytome vésical constitue 13% des localisations ectopiques.

Le siège au niveau de l'organe de Zuckerkandl est la localisation ectopique la plus fréquente.

Ces tumeurs doivent être diagnostiquées et traitées précocement afin d'éviter les conséquences d'une hypersécrétion adrénergique.

Il peut s'associer à des affections endocriniennes ou non endocriniennes.

Son expression clinique est variable et trompeuse, l'HTA permanente est la manifestation la plus fréquente. Son association à une hypotension orthostatique ou à des manifestations paroxystiques est évocatrice. La triade céphalées, sueurs et palpitations a une grande valeur diagnostique. La présence de signes urinaires ou des symptômes per ou postmictionnels plaide en faveur d'une localisation vésicale.

Le diagnostic biologique repose essentiellement sur les dérivés méthoxylés, et à moindre degré sur les catécholamines et le VMA.

Le diagnostic topographique est basé sur la TDM ou l'IRM. Si celles-ci sont négatives, la scintigraphie à la MIBG est une méthode récente qui peut être proposée pour localiser le siège de la tumeur.

Une évaluation pré-opératoire de chaque patient est obligatoire et nécessite un bilan complet et une préparation médicamenteuse pour éviter les risques per-opératoires.

L'anesthésie générale est la plus préconisée, la réanimation per-opératoire prévient la survenue des complications qui engagent le pronostic vital.

Le traitement est basé sur la chirurgie d'exérèse (cystectomie pour le phéochromocytome vésical) sous surveillance stricte de la pression artérielle, de l'état cardio-vasculaire avec un remplissage suffisant pour prévenir et éviter l'hypotension artérielle et le collapsus cardio-vasculaire.

La surveillance des patients doit être régulière et prolongée pour détecter une éventuelle évolutivité de la maladie sous forme de métastase ou de récurrence.

RESUMES

Le phéochromocytome est une tumeur neuroendocrine d'origine ectodermique. Elle se développe aux dépens des résidus de la crête neurale le long du trajet de sa migration. Le phéochromocytome ectopique est une entité rare.

Nous rapportons une observation de phéochromocytome extra-surrénalien traité au Service d'Urologie du CHU Ibn Rochd de Casablanca afin de mettre le point sur les particularités diagnostiques et thérapeutiques.

Il s'agit d'une patiente âgée de 39 ans, sans antécédents pathologiques notables, qui présente depuis un an une Hypertension artérielle évoluant par accès paroxystiques, l'examen clinique trouve une HTA à 22/14, le diagnostic de phéochromocytome est retenu devant des chiffres élevés de métanéphrine et de normétanéphrine urinaires. La TDM abdominopelvienne a objectivé une masse vésicale en rapport, vu le contexte clinique, avec un phéochromocytome ectopique. La patiente a bénéficié, après un bilan et une préparation préopératoires, d'une cystoscopie première suivie d'une cystectomie partielle. Les suites postopératoires étaient simples. L'examen anatomopathologique a confirmé le diagnostic.

Selon la littérature, Le phéochromocytome est extrasurrénalien dans 10 à 15 %. Il est de siège vésical dans 13%. Son diagnostic doit être évoqué devant le tableau clinique et biologique d'un phéochromocytome avec absence de tumeur surrénalienne. L'apparition per ou post-mictionnelle des symptômes avec la présence de signes urinaires constitue un argument très important en faveur de la localisation vésicale. La TDM et l'IRM permettent souvent de localiser ces tumeurs, autrement, la scintigraphie à la MIBG est indiquée. Le traitement de ces tumeurs est chirurgical : la cystectomie partielle est la règle pour le phéochromocytome vésical. Ce dernier est une fois sur deux malin. L'évolution est marquée par le risque de récurrences tardives. Par conséquent, le suivi à long terme est indispensable.

ABSTRACT

Pheochromocytoma is a neuroendocrine tumor of ectodermic origin. It grows at the expense of the residues of the neural crest along its migration route. Ectopic pheochromocytoma is a rare entity.

We report a case of extra-adrenal pheochromocytoma treated at Department of Urology CHU Ibn Rushd of Casablanca to put the item on the specific diagnostic and therapeutic.

This is a 39 year old woman without significant medical history, which has presented during the last year a paroxysmal hypertension, clinical examination found hypertension to 22/14, the diagnosis of pheochromocytoma is retained in front of the high dosage of urinary metanephrine and normetanephrine. The CT abdominopelvinne objectified a mass in bladder corresponding, given the clinical context, to an ectopic pheochromocytoma. The patient has received, after a review and preparation before surgery, a cystoscopy followed by a partial cystectomy. The postoperative course was uneventful.

Pathological examination confirmed the diagnosis of bladder pheochromocytoma.

According to the literature, Pheochromocytoma is ectopic in 10 to 15%. It's localized in bladder in 13%.The diagnosis must be evoked in signs of pheochromocytoma with absence of tumor of the adrenal. . The appearance per or post-mictional of symptoms with the presence of urinary symptoms is a very important argument in favor of bladder localization.Computerized tomography and MRI can often locate these tumors; otherwise, the MIBG scintigraphy is indicated. The treatment of these tumors is surgical: partial cystectomy is the rule for the bladder pheochromocytoma. The latter is one in two malignant. The evolution is marked by the risk of late recurrence. Therefore, the long-term monitoring is essential.

ملخص

ورم القواتم هو ورم الغدد الهرمونية العصبية التي تتشكل انطلافاً من الأدمة. وهي تنمو على حساب مخلفات القمة العصبية على طول مسار هجرتها. إن ورم القواتم خارج الكظر تموضع نادر .

نتناول هنا تقريراً عن حالة ورم القواتم خارج الغدة الكظرية التي سُجِّلت في قسم المسالك البولية لابن رشد في الدار البيضاء وذلك لدراسة المميزات الخاصة بتشخيص و علاج هذا المرض.

يتعلق الأمر بإمرأة تبلغ من العمر 39 عاماً، دون سوابق طبية تُذكر، و التي عانت طوال العام الماضي من ارتفاع ضغط الدم الانتياي، الفحص السريري بين ارتفاع ضغط الدم ل14/22 ، قياس الجرعات البيولوجية لأيضات الكاتيكولامين في البول أدى إلى التشخيص البيولوجي لورم القواتم . التشخيص الطبغرافي اعتمد على التصوير المقطعي للبطن. و قد استفادت المريضة بعد تحضير قبل العملية من تنظير داخلي للمثانة متبوعاً باستئصال جزئي لهذه الأخيرة. المتابعة بعد العملية لم تكشف عن مضاعفات تُذكر. الإختبار بالتشريح المرضي، أثبت تشخيص مرض القواتم.

بمراجعة المقالات العلمية السابقة نجد أنّ ورم القواتم يكون خارج الكظر في 10 % حتى 15% ويتموضع بالمثانة في 13% من الحالات. يجب التفكير في التشخيص أمام علامات ورم القواتم مع عدم وجود ورم في الغدة الكظرية . إن ظهور الأعراض أثناء أو بعد التبول و كذا وجود أعراض بولية يشكلان دليلاً مهماً على تموضع الورم بالمثانة.

في غالب الأحيان التصوير المقطعي (ط م) و التصوير بالرنين المغناطيسي يكونان كافيان لتحديد موقع الورم، عدا ذلك نلجأ إلى السنطيغرافيا بMIBG. علاج هذه الأورام جراحي : في حالة ورم قواتم المثانة يكون الاستئصال الجزئي لهذه لأخيرة هو القاعدة. أورام القواتم المتموقعة بالمثانة تكون خبيثة في نصف الحالات . و حتى بعد العلاج يبقى خطر الإنتكاسات المتأخرة قائماً لذلك فإن المتابعة لمدة طويلة أمر ضروري.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- ABEMAYOR E., HARKEN A.H, KOOP C.E.
Multiple sequentiel pulmonary resections for metastatic pheochromocytoma with long terme survival.
Amer.J.Surg., 1980, 140, 696-697.

- 2- AELBRECHT S.
Le paragangliome de l'organe de Zuckerkandl. A propos d'un cas chez un enfant de 10ans et revue de la littérature.
Thèse de médecine 1990, Lille

- 3- ALAMOWITCH B., MAUSSET V., RUIZ A., TISSIER F., FOURMESTRAUX J., BOUILLOT J.L., BETHOUX J.P.,
Phéochromocytome non sécrétant du ligament large révélé par une péritonite appendiculaire.
Presse Med 1999 ; 28 : 225-8

- 4- ALEXANDRE J.H., BOUILLOT J.L.
Chirurgie des phéochromocytomes : approche à propos de 17 cas.
J.Urol., 1989, 95(5) : 283-287.

- 5- ALEXANDRE J.H, FRAIOLI J.P, BOUCHERIE J.C., REGNARD J.F., SAGE M., PASSELECQ J.
Phéochromocytomes : diagnostic, anesthésie et traitement. A propos de 17 observations récentes.
Ann. Chir., 1983, 37, n°4, 263-271

- 6- ARAKI SHIGETO, KATO MIKIO, KASE HIROSHI, OKADA KOICHI.
Hyer-Dopaminemia May Produce an Increased Outlet Resistance of the Prostatic urethra: A case report of Malignant Pheochromocytoma.
The journal of urology, vol. 153, 1614-1615, May 1995.
- 7- ASSAYAGE P., KLEIN JM., DU CAILAR G., PLOUIN PF.,
BRECHENMACHER C.
Hypertension artérielle résiduelle après exérèse d'un phéochromocytome extra-surrénalien.
Ann. Cardiol. Angéiol., 1986, 35 (8) : 487-490.
- 8- ATIYEH, B.A., BARAKAT, A.J., ABUMRAD, N.N.
Extra-adrenal pheochromocytoma.
J. Nephrol, 10: 25, 1997.
- 9- BAHLOUL A., NJEH M., TRIFA M. ET AL.
Le phéochromocytome surrénalien. A propos de 6 observations.
Ann Urol 1996 ; 30(5) : 225-30
- 10- BAULIEU J.L., GILLOTEAU D., FETTISOFF ET AL.
Paragangliomes sympathiques. Détection scintigraphique par une nouvelle molécule marquée à la méta-iodo-benzyl-guanidine.
Presse Méd, 1984, 13, 1679-1682

- 11- BENCHEKROUN A., LACHKAR A., SOUMANA A., FARIH H., BELAHNECH Z., MARKOUK M., FAIK M.
Le phéochromocytome surrénalien bilatérale à propos d'un cas.
Ann. Urol., 1998, 32(5) : 274-278
- 12- BENCHEKROUN A., FAIK M., BELAHNECH Z., BENSLIMANE L., CHEFCHAOUNI M., MARZOUK M., ASSEM F., ET AL.
Le phéochromocytome vésical. A propos d'un nouveau cas.
Prog. Urol., 1992, 2, 24 9-252
- 13- BENCHEKROUN A., GHADOUANE M., LACHKAR A., ALAMI M., SOUMANA A., BENSLIMANE L., MARZOUK M., FAIK M.
Phéochromocytomes surrénaliens à propos de 26 cas.
Ann. Urol., 1999, 33(1) : 9-14
- 14- BENDAYAN P., GALINIER M., ROCHICCIOLI J.P., BOUNHOURE J.P.,
Le phéochromocytome : comment prévenir une évolution fatale ?
A propos d'un cas avec revue de la littérature.
Ann. Cardiol. Angéiol., 1990, 39(8), 461-466.
- 15- BENNIS K.
Phéochromocytome à propos de 8 cas.
Thèse Méd, Casablanca , n°17, 1991.

- 16- BERNARDINI S., BITTARD H., CHABANNE E., DEBIERE F., ALLOUC H., BITTARD M.

A propos d'une observation de phéochromocytome vésical méconnu.

Journal d'urologie 1997, 103, n°1-2, pp 46-48

- 17- BOCCON-GIBBOD L, FRANC B, GALIAN P, THOMAS M, ABOULKER P.

Une cause rare d'hypertension artérielle: le phéochromocytome vésical.

J Urol Nephrol 1974 ; 80 : 280-301.

- 18- BOUZIANI A., ZIDI B., KAMOUN N., TISSAOUI K., BENHAMADI F., BAHRI M., BEN AYED M.

Phéochromocytome vésical et grossesse: une observation.

Rev. Fr. Gynécol. Obstét., 1993, 88, 6, 385-389.

- 19- BRANTLEY THRASHER J, RAJAN RR, PEREZ LM, HUMPHREY PA, EVERETT ANDERSON E.

Pheochromocytoma of urinary bladder : comtempory methods of diagnosis and treatment options.

Urology 1993; 41, 5: 435-9

- 20- BRAVO EL, GRIFFORD RW.

Pheochromocytoma: diagnosis, localization and management.

N Engl J Med 1984; 311: 1298

- 21- CAISSEL J., GIHADDAR Y., LEANDRI P., ROSIGNOL G., SABATIER J.C., SORBARA R.

Phéochromocytome à localisations multiples révélé par une tumeur vésicale hémorragique.

Ann Urol, 1986, 20, n°3, 209-212.

- 22- CHAPUIS Y., SAUVANET A., PRAS-JUDE N., ICARD PH.
Pheochromocytomes surrenaliens à propos de 35 malades opérés.
J. Chir., 1992, 129(2) : 66-72
- 23- CHIGOT J.P., MOVSCHIN M., ELBARDISSI M., FERCOCQ O., PARASKEVAS A.
Etude comparative entre la surrenalectomie laparoscopique et conventionnelle dans les pheochromocytomes.
Ann. Chir., 1998, 52(4) : 346-349.
- 24- CHRISTIAN JENSEN J., CHOYKE PETER L., MELISSA ROSENFELD, PASS HARVEY I., HARRY KEISER, BEVERLY WHITE, WILLIAM TRAVIS, MARSTON LINEHAN W.
A report of familial carotid Body Tumors and Multiple Extra-adrenal Pheochromocytomas.
The journal of urology, May 1991, vol. 145, 1040-1042
- 25- CHOISNE C., COTTIN Y., ANDRE F., ARNOULD L., COUGARD P., MICHEL F., VIARD H., LOUIS P., WOLF J.E.
Manifestations cardiaques inhabituelles révélatrices du pheochromocytome: à propos de trois observations.
Ann. Cardiol. Angéiol., 1994, 43(6), 331-334.
- 26- COLSON P., RIBSTEIN J., CHAPTAL P.A., MIMRAN A., ROQUEFEUIL B.
Traitement antihypertenseur par antagoniste calcique préopératoire et peropératoire en cas de pheochromocytome.
Arch. Mal. Cœur., 1990, 83 : 1123-5

- 27- COLSON P., RIBSTEIN J.
Stratégie simplifiée pour l'anesthésie du phéochromocytome.
Ann. Fr. Anesth. Réanim., 1991, 10: 456-462.
- 28- CONQUY S., STEG A., FERRY M. :
Cancer du rein bilatéral chez une patiente atteinte d'une maladie de Von Hippel-Lindau.
Ann Urol., 1987, 21, 530-532.
- 29- COUSIN MT.
Anesthésie-réanimation dans la chirurgie du phéochromocytome.
J. Urol., 1989, 95(5) : 275-282.
- 30- DAS S., LOWE P.
Malignant pheochromocytoma of the bladder.
J Urol, 1980, 123, 282-284.
- 31- DAS S, BULUSU NV, LOWE P.
Primary vesical pheochromocytoma
Urology 1983; 21:20
- 32- DEVIE C., CHARPENTIER A., PIETRI L., AZENCOT M., HERNIGOU A., DELATTRE C., DUCLOS J.M., PLAINFOSSE M.C.
Apport de l'imagerie dans un cas de phéochromocytome vésical.
J.E.M.U., 1997, 18, n°1, 11-14.

- 33- DOURTHE L.M., AIT AMEUR A., CHANUDET X., HAUTE-VILLE D., LARROQUE P.
Phéochromocytome : aspect diagnostique actuel.
Sem Hôp Paris 1998 ; 74 : n°33-34, 1263-1268.
- 34- DUCLOS J.M.
Chirurgie de la glande surrénale.
EMC., Techniques chirurgicales, urologie, Gynécologie, 41495, 1992, 20p.
- 35- DUPONT J, FLEURY-GOYON MC, LAHNECHE B, MORNEX R.
Localisation des phéochromocytomes par la scintigraphie à la 131 I-
métaiodobenzylguanidine.
Ann Med Interne 1991, 142: 171-176.
- 36- ELOUAKDI M., BAHLOUL A., BEN MAMI N., AYED M., ZMERLI S.
Phéochromocytome ectopique rénal. A propos d'une observation.
Ann urol, 1990, 24, n°5, 388-390.
- 37- EPELBAUM J. ET AL.
Molecular and pharmacological characterization of Somatostatin Receptor
Subtypes in Adrenal, Extraadrenal, and Malignant pheochromocytomas.
*Journal of clinical Endocrinology and Metabolism, 1995, vol 80, N°6, 1837-
1844*
- 38- FARTHOUAT PH., PLATEL JP., MEUSNIER F.
Paragangliome retroperitoneal sécrétant. A propos d'un cas.
J. Chir., 1997, 134 (5-6) : 248-251.

- 39- FELDMAN J.M., BLALOCK J.A., FAGRAEUS L., MILLER J.N., FARRELL R.E., WELLS S.A.
Alterations in plasma norepinephrine concentration during surgical resection of Pheochromocytoma.
Ann. Surg., 1978, 88, 6, 758-768.
- 40- FOURNIER P., GOUPIL M., TCHERDAKOFF P. ET AL.
Localisation topographique des phéochromocytomes. Intérêt de la MIBG.
Concours Méd, 1989, 111, 1365-1370.
- 41- FREDERICK G., MIHIM MD.
Pheochromocytoma decreased perioperative mortality.
Anesthesiology clinics of north America, 1998, 16(3).
- 42- FREIER D.T AND THOMPSON N.W.
Pheochromocytoma and pregnancy: The epitome of high risk.
Surgery, 1993, volume 114, Number 6, 1148-1152.
- 43- GLENN F., GRAY GF.
Functional tumors of the organ of Zuckerkandl.
Ann. Surg., 1976, 183 : 578-586.
- 44- HABBAL R., ZAHRAOUI M., BENGHAZI A., CHRAIBI N.
Phéochromocytome malin. A propos de deux cas.
Rev. Fr. Endocrinol. Clin., 1996, 37 (6).

- 45- HOCQUELOUX L, BARBOTEU M, VINCENT F, MERIA P, LE GALL JR.
Phéochromocytome simulant un choc septique
Arch Mal Cœur 1997 ; 90 : 1313-6
- 46- HORBACH J.M.L.M., BRENNINKMEYER S.J., VAND DE VELDE C.J.H.,
NIEUWENHUYZEN KRUZEMAN A.C.
A forme fruste of von Hippel-Lindau disease: A combinaison of adrenal pheochromocytoma and ipsilateral renal cell carcinoma. A case report.
Surgery, 1989, 105, 436-441.
- 47- HOWE J.R., NORTON J.A., WELLS S.A.
Prevalence of pheochromocytoma and hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A: Results of long-term follow-up.
Surgery, 1993, Volume 114, Number 6, 1070-1077.
- 48- HYATT M., MULDOON S.M., RORIE D.K.
Droperidol, a selective antagonist of postsynaptic alpha-adrenoceptors in the canine saphenous vein.
Anesthesiology, 1980, 53, 281-286.
- 49- HYDE D.R.
Pheochromocytoma in the adult and child.
Amer J. Surg., 1960, 99, 458-496.
- 50- JEMNI M., JLIDI R., EL KAMEL R., MOSBAH A., JERBI A., BOUZAKOURA CH.
Le phéochromocytome extra-surrénalien. A propos de deux cas.
Ann Urol, 1990, 24, n°5, 391-395.

- 51- JOUAL A.
Phéochromocytomes à propos de 13 cas.
Thèse, Casablanca, n°359, 2000
- 52- KIECHLE-SCHWARTZ M., NEUMANN H.P.H., DECKER H.J.H., DIETRICH C.,
WULLICH B., SCHEMPP W.
Cytogenetic Studies on three pheochromocytomas derived from patients with
Von Hippel-Lindau Syndrome.
Hum. Genet., 1989, 82, 127-130.
- 53- KOUAME B.D., LARDY H., MICHALAK S., LACOMBE A., MERCIER C., ROBERT M.
Le paragangliome vésical (Phéochromocytome): tumeur rare de l'enfant. A
propos d'un cas.
Ann Urol, 1998, 32, n°6-7, 363-366.
- 54- LAIRMORE TC, BALL DW, BAYLIN SB, WELLS SA.
Management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine
neoplasia type 2 syndrome.
Ann Surg 1993; 217: 595-603.
- 55- LEESTMA J., PRICE E.
Paraganglioma of the urinary bladder.
Cancer, 1971, 28, 1063-1073.
- 56- LENDERS JWM, KEISER HR, GLODSTEIN DS, WILLEM SEN JJ. FRIBERG P ET AL.
Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma.
Am J intern Med 1995; 123: 101-109.

- 57- LEOU-CHUAN PANG, MD, FCAP, KUO-CHIEN TSAO, MT.
Flow Cytometric DNA Analysis for the Determination of Malignant Potential in Adrenal and Extra-adrenal Pheochromocytomas or paragangliomas.
Arch Pathol Lab Med-Vol 117, November 1993, 1142-1147.
- 58- LEVINE C, LEVINE E.
Renal Infraction Associated with an Extra-adrenal pheochromocytoma.
Journal of Pediatric surgery May 1992, Vol 27, N°5, pp 657-659
- 59- MAJEK M., KUL A.R, ZVARA V., BREZA J.
Pre-operative management for surgery of pheochromocytoma.
Ann. Urol., 1996, 30(1): 20-24
- 60- MARMOLUCON A, PEREIRA MA, MENDONCA BB, HALPERN A, WAJCHENBEG BL
ET AL.
Pheochromocytoma : study of 50 cases.
J Urol 1997; 157: 1208-1212.
- 61- MELICOW MM.
One hundred cases of pheochromocytoma (107 tumors) at the Columbia Presbyterian Medical Center : 1926-1976. A clinicopathological analysis.
Cancer, 1977, 40 : 1987-2004.
- 62- MELLIÈRE D., KTORZA TH.
Phéochromocytome de l'organe de Zuckerkandl. Une observation et revue de la littérature.
Sem Hôp Paris 1995 ; 71 : n°27-28, 840-844.

- 63- MICHEL F., GATTEGNO B., SICARD J.F., ROLAND J., THIBAUT PH.
A propos d'une observation de phéochromocytome vésical malin. Conduite diagnostique et thérapeutique.
Ann Urol, 1990, 24, n°5, 396-399.
- 64- MORNEX R.
Phéochromocytomes.
EMC, Glandes endocrines, Nutrition, 100 15 B50, 3, 1985, 8p.
- 65- MORNEX R.
Les phéochromocytomes ou la nécessité d'une stratégie diagnostique.
Rev Méd Intern 1986 ; 7 : 121-122
- 66- MORNEX R., BADET C .
Phéochromocytome.
E.M.C., Endocrinol-Nutrition, F.R.10-015-B-50.
- 67- MOULIN C., DELOMEZ M., BAUCHART J-J., LESENNE M., ASSEMAN P., THERY C.
Phéochromocytome simulant un infarctus du myocarde à propos d'un cas.
Archives des maladies du cœur et des vaisseaux, tome 92, n°12, décembre 1999.
- 68- NEUMAN H.P.H., BERGER D.P., SIGMUND G., BLUM U., SCHMIDT D. ET AL.
Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and Von Hippel-Lindau.
N Engl J Med, 1993, 329, 1531-1538.

- 69- ORCHARD T. ET AL.
Pheochromocytoma-continuing evolution of surgical therapy.
Surgery, December 1993, volume 114, Number 6, 1153-1159.
- 70- PAGBE J.J., ANDZE G., ANGWAFO F., YOUMBISSI J., ETEME E., YOMI J., MBAKOP A., BIWOLE M., BIOUELE J.M., JUIMO A.G., EDZOA T.
Association rare d'un paragangliome rétropéritonéal non fonctionnel et d'un syndrome néphrotique.
J. Chir. (Paris), 1995, 132, n°3, p.152-156.
- 71- PATTOU F.N., ET AL.
Questionability of the benefits of routine laparotomy as the surgical approach for pheochromocytomas and abdominal paragangliomas.
Surgery, December 1996, Volume 120, Number 6, 1006-1012
- 72- PEREL Y., SCHLUMBERGER M., MARGUERITE G., CARRÉRE A., REVILLON Y., SOMMELET D., DELUMLEY L., TOURNADE M.F., DYON J.F., LUTZ P., HELOURY Y., LEMERLE J.
Diagnostic et traitement des phéochromocytomes de l'enfant. A propos d'une série rétrospective française.
Ann Pédiatr (Paris), 1998, 45, n°4, 201-209.
- 73- PETIT T., DELAGAUSIE P., MAINTENANT J., MAGNIER S., NIVOCHÉ Y., AIGRAIN Y.
Thoracic pheochromocytoma revealed by ventricular tachycardia.
Eur J Pediatr Surg 2000 ; 10 : 142-144.

- 74- PETRUS L.V., HALL T.R., BOECHAT M.L., WESTRA S.J., CURRAN J.G. ET AL.
The pediatric patient with suspect adrenal neoplasm : which radiological test to use ?
Med Pediatr Oncol, 1992, 20, 53-57.
- 75- PEYRIN L., COTTET-EMARD J., PAGLIARIE R.,
Le dosage des méthoxyamines plasmatiques : Une avancée pratique dans le diagnostic du phéochromocytome.
Path. Biol., 1994 ; 42(9) : 847-854.
- 76- PEYRIN L, MORNEX R.
Diagnostic biologique du phéochromocytome: impact de l'évolution technologique.
Ann Biol clin 1993 ; 51 : 835-865.
- 77- PICKARD JL., ROSS G., SILVER D.
Coexisting extraadrenal pheochromocytoma and renal artery stenosis: a case report and review of the pathophysiology.
Journal of Pediatr Surgey 1995, 30(11): 1613-1615.
- 78- PLOUIN P.F., DEGOULET P., TUGAYE A., DUCROQ M.B., MENARD J.
Le dépistage du phéochromocytome : chez quels hypertendus ? Etude sémiologique chez 2585 hypertendus dont 11 ayant un phéochromocytome.
Nouv. Presse Méd., 1981, 10, 11, 869-872.

- 79- PLOUIN P.F., LAUNY-MIGNOTP., PICARD C., COUPAYE M.
Phéochromocytomes : progrès dans le diagnostic, la prise en charge et la physiopathologie.
Endocrinologie vol. 3, numéro spécial, Endocrinologie 2001, septembre 2001.
- 80- PLOUIN PF., MASSIEM CH.S.
Le pronostic à long terme des phéochromocytomes.
Rev. Fr. Endocrinol. Clin., 1995, 36 : 4-5.
- 81- PLOUIN P.F., CHATELLIER G., BILLAUD-MESGUICH E., COMOY E., DUCLOS J.M. ET MENARD.
Mesure du contenu plaquettaire en catécholamines pour le diagnostic des phéochromocytomes avec hypertension intermittente.
Arch. Mal. Cœur, 1987, n°6 : 812-815.
- 82- POMMIER R.F. ET AL.
Comparison of adrenal and extra adrenal pheochromocytomas.
Surgery, December 1993, Volume 114, Number 6, 1160-1166.
- 83- PROYE C.
Aspects modernes de la prise en charge des phéochromocytomes et des paragangliomes abdomino-pelviens.
Ann. Chir., 1998, 52(7) : 643-656

- 84- PROYE C., VERIN PH., SAUTIER M. THEVENIN D., FONTAINE P., VANTYGTTEM MC.
Expériences de 60 interventions pour le phéochromocytome.
Rev. Fr. Endo. Clin., 1989, 30(3): 291-298.
- 85- PROYE C., VERIN PH., SAUTIER M. THEVENIN D.
Phéochromocytome.
J. Urol., 1989, 95(5): 289-295.
- 86- PUGH RCB., GRESSHAM GA., MULLANEY J.
Pheochromocytoma of the urinary bladder.
J. Path. Bact., 1960, 79 : 89-91.
- 87- QUINT L.E., GLAZER G.M., FRANCIS I.R., SHAPIRO B., CHENEVERT T.L.
Pheochromocytoma and para ganglioma: comparaison of M.R. imaging with CT and I-131 MIBG scintigraphy.
Radiology, 1987, 165, 89-93.
- 88- RABER W., ET AL.
Diagnostic efficacy of unconjugated plasma metanephrines for the detection of pheochromocytoma.
Arch Intern Med 2000, 160: 2957-2963.
- 89- RABII R., JOUAL A., RAIS H., BENNANI S., EL MRINI M., S. BENJELLOUN
Phéochromocytome. A propos de 10 cas.
Ann. Urol., 1999, 33(1) :5-8.

- 90- REMINE W.H., CHONG G.C., VAN HEERDEN J.A.
Current management of pheochromocytoma.
Ann. Surg., 1974, 179, 740-748.
- 91- RICHARD S, RESCHE F, VERMESSE B ET AL.
Phéochromocytome, première manifestation de la maladie de Von Hippel-Lindau: une éventualité à connaître.
Arch Mal Coeur 1992; 85: 1153-6.
- 92- RIMMELIN A., HARTHEISER M., GANGI A., WELSCH M., JEUNG M.Y., JAECK D., TONGIO J., DIETEMANN J.L.
Primary hepatic pheochromocytoma.
European Radiology, 1996, 6(1): 82-85
- 93- SALA J.J., COULON CH., VIARD H., FAVRE J.P., COUGARD P.
Phéochromocytomes. A propos de quatorze observations.
Ann. Chir., 1986, 40(5) : 317-321.
- 94- SASAKI A. ET AL.
Immunoreactive Corticotropin-Releasing Hormone, Growth Hormone-Releasing Hormone, Somatostatin, and Peptide Histidine Methionine Are Present in Adrenal Pheochromocytomas, but not in Extra-adrenal pheochromocytomas.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1990, vol 70, N° 4, 996-999.

- 95- SATGE D., HASSAN T., GRANDE-GOBUARDHUM J., KANTELIP B., PAGES A.
Association d'un phéochromocytome à un carcinome renal à cellules claires homolatéral.
Ann. Pathol., 1991, 11, n°3, p. 186-190
- 96- SCLAFANI LM, WOODRUFF JM, BRENNAN MF.
Extra-adrenal retroperitoneal paragangliomas: natural history and response to traitement.
Surgery 1990; 108: 1124-30.
- 97- SOULIQ M., ET AL.
Retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy : clinical experience in 52 procedures.
Urology 2000, 56: 921-925
- 98- ST JOHN SUTTON MG., SHEPS SG., LIE JT.
Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50 year autopsy series.
Mayo Clin. Proc., 1981, 56 : 354-360.
- 99- STEIN PP, BLACK HR.
A simplified diagnostic approach to pheochromocytoma: a review of the literature and report of one institution's experience.
Medicine, 1991; 70: 46-66

- 100- SWEETSER PM, OHL DA, THOMPSON NW.
Pheochromocytoma of the urinary bladder.
Surgery 1991; volume 109, Number 5: 677-81.
- 101- VALET P., SAULNIER JS.
Rôle métabolique et trophique des catécholamines sur le développement du tissu adipeux blanc.
Ann. Endocrinol., 1999, 60 : 167-174
- 102- VALET P., GOSSE P., ROCHE A.
Urlopidil au cours de la chirurgie du phéochromocytome commencé dès la phase préopératoire.
Ann. Fr. Anesthésiol. Réanim., 1996, 15 : 698-699
- 103- VAN HEERDEN J.A., ROLAND C.F., CARNEY A., SHEPS S.G., GRANT C.S.
Long-term evaluation following resection of apparently benign pheochromocytoma(s) paraganglioma(s).
World J Surg 1990; 14: 325-329.
- 104- WHALEN RK, ALTHAUSEN AF, DANIELS GH.
Extra-adrenal pheochromocytoma.
J Urol. 1992; 147: 1-10.
- 105- WITELES R.M., KAPLAN E.L., ROIZEN M.F.
Sensitivity of diagnostic and localization tests for pheochromocytoma in clinical practice.
Arch Intern Med 2000, 160: 2521-2524

- 106- YADAV SUBHASH, SINGH S.K., SHARMA S.K., PURI P.K.
Extra-Adrenal Pheochromocytoma: A cause of ureteral obstruction.
The Journal of Urology, January 2000, vol. 163, 264.
- 107- YOUNG WILLIAM F., JR, MD, MAYO.
Pheochromocytoma: Issues in Diagnosis and Treatment.
Comprehensive Therapy 1997; 23(5): 319-326
- 108- YOUNG WF JR, MADDUX DE, SPELLS:
In search of a cause.
Mayo clin Proc. 1995; 70: 757-765.
- 109- YOUNG WF JR.
Pheochromocytoma: 1926-1993.
Thrends in Endocrinol Metab. 1993; 4: 122-127.
- 110- YOUNG WF JR.
Pheochromocytoma: how to catch a moonbeam in you hand.
Eur J Endocrinol, 1997; 132: 28-29.
- 111- ZIMMERMAN I., BIRON R., MAHON E.
Pheochromocytoma of the urinary bladder.
New Engl J Med, 1953, 249, 1, 25-26.
- 112- ZVARA V., PAVER M., BALAZOVJECH I., KREZE A., MAJEK M., BREZA J.
Problèmes poses par les phéochromocytomes asymptomatiques et les formes malignes de tumeurs de la médullosurrénale.
Ann. Urol., 1996, 30(1) : 14-19.

- 113- GROUSSIN L, BERTAGNA X ET BERTHERAT J.
Génétique des pathologies surrenaliennes.
Encycl Méd Chir Endocrinologie-Nutrition, 10-015-D-10, 2003, 4 p.
- 114-MIRALLIE E, CARIOU B, KRAEBER-BODERE F. Phéochromocytomes bilatéraux.
Génétique et traitement. *Annales de chirurgie 2005, 130 (4) : 273-276*
- 115- NEUMANN, H.P., BAUSCH, B., MCWHINNEY et coll.
Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma.
N Engl J Med, 2002 ; 346 (19): 1459-1466.
- 116- NEUMANN HP., HOEGERLE S., MANZ T., BRENNER K., ILIOPOULOS O.
How many pathways to pheochromocytoma?
Semin Nephro 2002 ; 22 (2) : 89-99
- 117- PATEY M.,
Phéochromocytome et diagnostic de malignité : données récentes et place du pathologiste.
Annales de Pathologie, Volume 28, Issue 1, Supplement 1, November 2008, Pages S42-S44.
- 118- BIRKE BAUSCH, CARSTEN C. BOEDEKER, ANSGAR BERLIS, INGO BRINK,d
MARKUS CYBULLA, MARTIN K. WALZ, ANDRZEJ JANUSZEWICZ ET ALL.
Genetic and Clinical Investigation of Pheochromocytoma. A 22-Year Experience, from Freiburg, Germany to International Effort.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 2006, 1073 : 122-137.

- 119- CHERKI S., CAUSERET S., LIFANTE J. C., MABRUT J. Y., SIN S., BERGER N., PEIX J. L.
Traitements actuels des phéochromocytomes: à propos de 50 cas.
Ann. Chirurg., 2003, 128 (4) : 232-236.
- 120- BISSADA M.A., AHMED S. SAFWAT, RAOUF M. SEYAM, SAIF AL SOBHI, KAMAL A. HANASH, NABIL K. BISSADA.
Familial pheochromocytoma.
Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 2008 , 26(4) :361-363
- 121- RAFFIN-SANSON M.L.
Génétique des phéochromocytomes.
XIe Congrès de la FENAREDIAM Vol. 67, n° 6, 2006.
- 122- ENS@T (European Network for the Study of Adrenal Tumors). website (2006)
<http://www.ensat.org>.
- 123- CALENDER A., DUPASQUIER S., CORDIER M., ZHANG C.X.. Génétique des tumeurs endocrines.
Ann Pathol 2005 ; 25 : 463- 86.
- 124- BELTRAN S., BORSON-CHAZOT F.
Phéochromocytome.
Encycl. Méd. Chir. Endocrinologie-Nutrition , 10-015-B-50, 2007.

125- MODIGLIANI E.

Comment différencier un phéochromocytome sporadique d'un phéochromocytome héréditaire ?

Ann. Pathol., 1999, 19 (6) : 477-479

126- CHARFI S, AYADI L, ELLOUZE S, GHORBEL R, KHABIR A, GOUIAA N, BAHRI I, FAKHFAKH I, MAKNI S, SELLAMI-BOUDAWRA T.

Phéochromocytome composite associé à une néoplasie endocrine multiple de type 2B.

Annales de pathologie 2008, 28 : 225-228

127- CONTE-DEVOLX B ET NICCOLI-SIRE P.

Néoplasies endocriniennes multiples de type 2.

Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-036-A-08, 1999, 6 p.

128- BAUTERS C., LECLERC L., WEMEAU J.-L., PROYE C., PIGNY P., PORCHET N.

Néoplasies endocriniennes multiples. Quand et comment les rechercher ? Apports récents de la génétique.

Rev de Méd intern 24, 2003 : 721-729

129- PARKER RF., AGHAKHANI N., ALLEGRE G., PORTIER F., DAVID P., MARSOT-DUPUCH K..

Maladie de von hippel-lindau : progrès génétiques et cliniques récents.

J. Neuroradiol., 2005, 32 : 157-167.

130- LENDERS JACQUES WM, GRAEME EISENHOFER, MASSIMO MANNELLI, KAREL PACAK.

Phaeochromocytoma.

The Lancet, 2005, 366, (9486) : 665-675.

131- CHAUVEAU D et TRICOT L.

Hypertension artérielle d'origine endocrinienne.

Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Endocrinologie-Nutrition, 10-015-B-60, 2003, 9 p.

132- CHASSAGNE S; MARTIN X; CLOIX P; DAWAHRA M.; BRET P.; GIRAUD S.; FENDLER J.-P.; DUBERNARD J.-M.

Atteintes rénales et surrénaliennes dans la maladie de Von Hippel-Lindau : aspects cliniques et stratégies thérapeutiques.

Progrès en urologie 1996, 6 (6) : 878-883.

133- MEYER-ROCHOW GY, SMITH J. M., M.B.CH.B., RICHARDSON AL., MARSH DJ, SIDHU SB, ROBINSON BG, and BENN DE. Denaturing High Performance Liquid Chromatography (DHPLC) Detection of SDHB, SDHD, and VHL Germline Mutations in Pheochromocytoma.

Journal of Surgical Research -, 1-8 (2008).

134- RICHARD S., PARKER F., AGHAKHANI N., ALLEGRE G., PORTIER F., DAVID P., MARSOT-DUPUCH K.

Maladie de von hippel-lindau :

Progrès génétiques et cliniques récents. 2005 ; 3 (32) :157-167

135- PINSON S., P. WOLKENSTEIN.

La neurofibromatose 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen.

La revue de médecine interne 2005, 26 : 196-215.

136- GIMENEZ-ROQUEPLO A, LEHNERT H, MANNELLI M, NEUMANN H, OPOCHER G et al.

Phaeochromocytoma, new genes and screening strategies.

Clinical Endocrinology 2006 ; 65: 699-705.

137- RIBAUPIERRE S.O., VERNET A., VINCHON M.B, RILLIET B.. Phacomatoses et tumeurs génétiquement déterminées : la transition enfant-adulte.

Neurochirurgie 54 ; 2008 : 642-653.

138- HARTMUT P., NEUMANN H., PAWLU C., PECZKOWSKA M., BIRKE B.; MCWHINNEY S.R.B.; et al..

Distinct Clinical Features of Paraganglioma Syndromes Associated With SDHB and SDHD Gene Mutations.

JAMA. 2004; 292 (8) : 943-951

139- PLOUIN P.F., GIMENEZ-ROQUEPLO A.P.

Pheochromocytomas and secreting paragangliomas.

Orphanet Journal of Rare Diseases 2006, 1:49 doi:10.1186/1750-1172-1-49.

- 140- BONNET S., X. DURANDA O. BATONA, A.-P. GIMENEZ-ROQUEPLOB, E. BAUDINC, J. VISSETD, J.-P. ALGAYRESE, B. BARANGERA.
Paragangliomes malins héréditaires : problèmes liés à la prise en charge des formes non sécrétantes.
Ann Chir 131 ; 2006 : 626-630.
- 141- GRISE P et KUHN JM.
Phéochromocytome.
Encycl Méd Chir , Néphrologie-Urologie, 18-185-A-10, 2002, 11 p
- 142- CORCUFF J.B.M., MONSAINGEON B, GATTA B., SIMONNET G. Diagnostic biochimique des phéochromocytomes.
Immuno-analyse & Biologie spécialisée 2002, 17 : 293-296.
- 143- CHAMOTIN B., SALVADOR M.
Hypertension artérielle secondaire d'origine surrénalienne.
EMC, Cardiologie Angiologie, 1993; 11-301-F-10, 8p
- 144- GROSSMAN A., PACAK K., SAWKA A., LENDERS J.W.M., HARLANDER D., PEASTON R.T., REZNEK R., SISSON J., AND EISENHOFER G.
Biochemical Diagnosis and Localization of Pheochromocytoma Can We Reach a Consensus?
Ann. N.Y. Acad. Sci. 2006, 1073: 332-347.
- 145- ARNAULT-OUARY G., CHATAL JF., CHARBONYL B.
Phéochromocytomes.
Rev. Prat. 1998 ; 48 :744-748.

146- DOURTHE L.M., AIT AMEUR A., CHANUDET X.,
HAUTE-VILLE D., LARROQUE P.

Phéochromocytome : aspect diagnostique actuel.

Sem Hôp Paris 1998 ; 74 (33-34) : 1263-1268.

147- CHAMOTIN B., SALVADOR M.

Hypertension artérielle secondaire d'origine surrénalienne.

EMC, Cardiologie Angiologie, 1993; 11-301-F-10, 8p.

148- LENDERS JW, PACAK K, WALTHER MM, LINEHAN WM, MANNELLI M, FRIBERG P
ET AL.

Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA 2002 ;
287 : 1427-34.*

149- LAGERSTEDT SA, O'KANE DJ, SINGH RJ.

Measurement of plasma free metanephrine and normetanephrine by liquid
chromatography tandem mass spectrometry for diagnosis. Of
pheochromocytoma

Clin Chem 2004 ; 50 : 603-11.

150- PEYRIN L., COTTET-EMARD J.M., COTTET-EMARD R.M., VOUILLARMET A.

Le diagnostic du phéochromocytome atypique : un challenge aussi pour le
biologiste.

Pathol Biol 2001 ; 49 : 247-54

151- PLOUIN P.F., LA BATIDE ALANORE A.

Patients opérés d'un phéochromocytome: surveillance biologique indéfinie.

Presse Med., 1999 ; 28 (6) : 852-853

152- PLOUIN P.F., GIMENEZ-ROQUEPLO A. P., LA BATIDE ALANORE A., SALENAVE S.,
DUCLOS J. M.

Progrès récent dans le diagnostic, l'évaluation pronostique et le traitement des phéochromocytomes.

Rev. Méd. Interne, 2000; 21 (12) : 1075-1085.

153- PACAK K, EISENHOFER G, AHLMAN H, BORNSTEIN SR, GIMENEZ-ROQUEPLO AP,
GROSSMAN AB et al.

International symposium on pheochromocytoma. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium, October 2005.

Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2007; 3 : 92-102..

154- GROSSMAN A., PACAK K., SAWKA A., LENDERS J.W.M., HARLANDER D.,
PEASTON R.T., REZNEK R., SISSON J., AND EISENHOFER G.

Biochemical Diagnosis and Localization of Pheochromocytoma Can We Reach a Consensus?

Ann. N.Y. Acad. Sci. 2006, 1073: 332-347.

- 155- HAMOIR E., DEFECHEREUX TH., NGUYEN DANG D., JORIS J., HARTSTEIN G., MEURISSE M.
L'abord coelioscopique des phéochromocytomes est- il acceptable ? Réflexions à propos d'une étude prospective de 6 cas personnels. *Ann. Endocrino.*, 1997 ; 58 : 65-74.
- 156- HOFFEL J.-C., GALLOY M.-A., HOFFEL C., MAINARD L.
Les phéochromocytomes chez l'enfant.
Ann. Méd. Interne, 2001, 152 (6) : 363-370.
- 157- EISENHOFER G, GOLDSTEIN DS, KOPIN IJ & CROUT JR. Pheochromocytoma: rediscovery as a catecholamine metabolizing tumor.
Endocrine Pathology 2003 ; 14 : 193-211.
- 158- D'HERBOMEZ M, FORZY G, BAUTERS C, TIERNY C, PIGNY P, CARNAILLE B et al.
An analysis of the biochemical diagnosis of 66 pheochromocytomas. *Eur J Endocrinol* 2007 ; 56 : 569-75.
- 159- PANNIER- MOREAU A., MASSIEN-SIMON C., PLOUIN PF. Phéochromocytome.
EMC, Endocrinologie- Nutrition, 1999; 10-015-B-50, 4 p.
- 160- SWEENEY AT.
Pheochromocytoma.
Medicine Journal, 2002; 3(1).

161- PERRY C. G., SAWKA A. M., SINGH R., THABANE L., BAJNAREK J. AND YOUNG W. F. Jr.

The diagnostic efficacy of urinary fractionated metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma.

Clinical Endocrinology, 2007, 66 : 703-708.

162- CHAMONTIN B.

Hypertension artérielle de l'adulte. Epidémiologie, étiologie, physiopathologie, diagnostic, évolution, pronostic. Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Rev. Praticien, 2001; 51 : 1697-1713.

163- BRAVO EL, TAGLE R.

Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects.

Endocrine Review 2003 ; 24 : 539-53.

164- PLOUIN PF, GIMENEZ-ROQUEPLO AP.

Initial work-up and long-term follow-up in patients with phaeochromocytomas and paragangliomas.

Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2006 ; 20 : 421-34.

165- SAWKA A.M., PREBTANI A.P., THABANE L., GAFNI A., LEVINE M. AND YOUNG W. F.

A systematic review of the literature examining the diagnostic efficacy of measurement of fractionated plasma free metanephrines in the biochemical diagnosis of pheochromocytoma.

BMC Endocrine Disorders, 2004, 4 : 2.

166- PROYE C.

Phéochromocytomes.

Monographies de l'association française de chirurgie : chirurgie des glandes surrénales. Ed. Arnette, 1994 : 89-112.

167- HAZARD J., PERLEMUTERL.

Médullosurrénales.

Abrégé d'endocrinologie : 308-327.

168- DOURTHE L.M., AIT AMEUR A., CHANUDET X., HAUTE-VILLE D., LARROQUE P.

Phéochromocytome : aspect diagnostique actuel.

Sem Hôp Paris 1998 ; 74 (33-34) : 1263-1268.

169- GOUZE V., FORZY G., HUGLO D., PROYE C., MARCHANDISE X., WÉMEAU JL.,
D'HERBOMEZ M.

La chromogranine A : évaluation clinique d'un nouveau dosage sérique.

*Immunoanalyse & Biologie Spécialisée, September-October 2000,15 (5) :
354-358 -*

170- BÍLEK R., ŠAFAŘÍK L., CIPROVÁ V., VLČEK P., LISÁ L. Chromogranin A, a
Member of Neuroendocrine Secretory Proteins as a Selective Marker for
Laboratory Diagnosis of Pheochromocytoma.

Physiol. Res. 2008, 57 (Suppl. 1): S171-S179,

171- DEGORCE F., AUNIS D.

Chomogranine A humaine : de la biocbimie à la clinique.

Immunoanal biol spec 1999 ; 14 : 383- 391.

172- CAZAENTRE T., D'HERBOMEZ M., ROUAIX N., BAUTERS C., WEMEAU J.-L.,
MARCHANDISE X.

Intérêt du dosage de la chromogranine A sérique dans le suivi des
phéochromocytomes.

Médecine Nucléaire 2008,32 (6) :354-360

173- OTAL PH., GRENIER N., CHABBERT V., BASSEAU F., JOFFRE F. Imagerie des
tumeurs de la surrénale.

J Radiol 2002 ; 83 : 897-909.

174- MIGNON F., MESUROLLE B et LAPLANCHE A. Phéochromocytomes et
tomodensitométrie : la taille est elle un élément prédictif de malignité ?

J Radiol 2002 ; 83 :1765-8.

175- ERNST O., L'HERMINE C., LEMAITRE L., HENNEQUIN-DELERUE C.

Imagerie de la pathologie surrénalienne de l'adulte.

EMC , Radiodiagnostic-Urologie- Gynécologie, 1998; 34-550-A-10, 14p.

176- CHRISOULIDOU A., KALTSAS G., ILIAS I., and GROSSMAN A. B. The diagnosis
and management of malignant phaeochromocytoma and paraganglioma.

Endocr. Relat. Cancer, 2007, 14 (3) : 569 – 585.

177- BRUNAUD L., AYAV A., BRESLER L., KLEIN M., BOISSEL P.

Les problèmes diagnostiques du phéochromocytome.

Annales de chirurgie 2005, 130 : 267-272.

- 178- HOFFEL C., FALIP C., OUDJIT A., HÉLÉNON O., AFLALO V., FORNÈS P.
Techniques et imagerie normale des surrénales de l'adulte. *Radiodiagnostic - Urologie-Gynécologie EMC 2007 34-530-A-10.*
- 179- CHEIKHROUHOU H., KHIARI K., CHERIF L., HADJ ALI I., HENI M., RAJHI H., BEN ABDALLAH N..
Les phéochromocytomes malins : à propos de trois observations.
Ann. Endocrinol., 2006, 67 (3) : 238-244.
- 180- ILIAS I, PACAK K.
Anatomical and functional imaging of metastatic pheochromocytoma. *Ann N Y Acad Sci. 2004;1018:495-504*
- 181- ILIAS I, PACAK K.
Current Approaches and Recommended Algorithm for the Diagnostic Localization of Pheochromocytoma.
J Clin Endocrinol Metab, February 2004, 89 (2) : 479-491.
- 182- LE HIR H., CHARLET-BERGUERAND N., FRANCISCIS V., THERMES C.
5'-End RET Splicing : Absence of Variants in Tissues and Intron Retention in Pheochromocytomas.
Oncology, 2002 ; 63, n° 1: 84-91.
- 183- GOLDSTEIN D.S., GRAEME EISENHOFER, FLYNN JOHN A., GARY WAND, KAREL PACAK.
Diagnosis and Localization of Pheochromocytoma.
Hypertension 2004 ; 43 : 907-910.

184- GODEAU P.

Médullosurrénale : Phéochromocytome. Endocrinologie.

Traité de médecine, chapitre 522 :1798- 1799. 3ème édition, 1996.

Médecine-Science. Flammarion.

185- LACOSTE L.

Préparation et environnement périopératoire dans la chirurgie du phéochromocytome.

EMC Annales de chirurgie 130 (2005) 264-266.

186- TAVERNIER B ET LECLERC J.

Anesthésie-réanimation dans la chirurgie des surrénales.

Encycl Méd Chir , Anesthésie-Réanimation, 36-590-A-70, 2003, 7 p.

187- COLSON P., RIBSTEIN J.

Stratégie simplifiée pour l'anesthésie du phéochromocytome.

Ann. Fr. Anesth. Réanim., 1991; 10: 456-462.

188- COMBEMALE F., CARNAILLE B., TAVERENIER B., HAUTIER M.B., THEVENOT A. ,
SCHERPEREEL P., PROYE C.

Utilisation exclusive des inhibiteurs des canaux calciques et des β -bloquants cardio- sélectifs dans la prise en charge péri- et peropératoire des phéochromocytomes.

Ann Chir, 1998, 52 (4) : 341-345.

189- KOUAME B. D., LARDY H., MICHALAKS S., LACOMBE A., MERCIER C., ROBERT M.
Le paragangliome vésical (phéochromocytome) : tumeur rare de l'enfant. A
propos d'un cas.

Ann Urol, 1998, 32, n°6-7 : 363-366.

190- COUGARD P., L. OSMAK, P. GOUDET.

Surrénalectomie droite par cœlioscopieRight laparoscopic adrenalectomy. *Ann.
de Chir., 2003, 128, (5) : 339-343.*

191- WWW.EMBRYOLOGY.CH/FRANCAIS/HDISQUEEMBRY/TRIDERM10.HTML