

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2013

Thèse N° 024/13

# **PHEOCHROMOCYTOME (A propos de 44 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14/02/2013

PAR

**M. EL MOKHTARI MOHAMMED**

Né le 08 Novembre 1984 à Taza

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE**

**MOTS-CLES :**

Phéochromocytome - Glande surrénale - Dérivés méthoxylés - Coeliochirurgie  
Dépistage génétique

**JURY**

M. FARIH MOULAY HASSAN.....	PRESIDENT
Professeur d'Urologie	
M. CHRAIBI ABDELMJID.....	RAPPORTEUR
Professeur d'Endocrinologie et maladies métaboliques	
M. KANJAA NABIL.....	} JUGES
Professeur d'Anesthésie réanimation	
Mme. BONO WAFAA.....	
Professeur de Médecine interne	
M. OUSADDEN ABDELMALEK.....	} MEMBRE ASSOCIE
Professeur agrégé de Chirurgie Générale	
Mme. IRAQI HIND.....	
Professeur assistant d'Endocrinologie et maladies métaboliques	

# PLAN

INTRODUCTION .....	9
RAPPELS ET GENERALITES .....	11
I. Rappel anatomique .....	12
1. Configuration .....	12
2. Rapports .....	13
3. Vascularisation innervation .....	15
4. Histologie.....	18
II. Rappels physiologique et physiopathologique .....	20
1. les catécholamines Biosynthèse et stockage.....	20
2. Catabolisme et élimination .....	21
3. Effets physiologiques des catécholamines .....	22
4. conséquences physiopathologiques des catécholamines .....	23
MATERIEL ET METHODES .....	26
A. Patients, période et lieu de l'étude .....	27
B. Méthodes de l'étude.....	28
RESULTATS .....	33
A. Etude Descriptive.....	34
I. Population Générale.....	34
1. Analyse des paramètres épidémiologiques .....	34
2. Antécédents .....	35
3. Mode de découverte .....	36
4. Etude clinique .....	37
5. Etude paraclinique.....	39
6. Complications .....	43
7. Traitement .....	44
8. Etude anatomopathologique.....	45

9. Evolution .....	45
II. Phéochromocytome familial .....	47
1. Etude des paramètres épidémiologiques .....	47
2. Antécédents .....	48
3. Mode de découverte .....	49
4. Etude clinique .....	50
5. Etude paraclinique.....	51
6. Complications .....	53
7. Traitement .....	53
8. Evolution .....	54
B. Etude analytique .....	56
I. Population générale.....	56
1. L'évolution per opératoire et la taille de la tumeur .....	56
2. Les méthodes chirurgicales réalisées et l'évolution per opératoire .....	57
II. Groupe de phéochromocytome familial .....	57
1. Age de découverte .....	57
2. Clinique .....	58
3. Bilatéralité.....	58
4. Phéochromocytome familial et l'évolution tumorale .....	59
5. Malignité du phéochromocytome familial .....	60
DISCUSSION .....	61
A. Epidémiologie.....	62
I. Fréquence .....	62
II. Répartition selon l'âge et le sexe .....	63

B. Présentation clinique.....	64
I. Circonstances de découverte .....	64
II. Signes cliniques .....	65
C. Formes cliniques .....	70
I. Les formes familiales syndromiques.....	70
II. Selon le terrain .....	74
III. Les formes asymptomatiques.....	77
IV. Indications du dépistage du phéochromocytome.....	77
D. Diagnostic et bilan para clinique .....	78
I. Diagnostic biologique .....	78
II. Diagnostic topographique.....	83
III. Diagnostic génétique et dépistage des maladies héréditaires.....	95
E. Complications.....	100
I. Complications cardiaques .....	100
II. Complications métaboliques .....	100
III. Manifestations vasculaires et nécrose tumorale .....	102
IV. Complications neurologiques .....	103
F. Diagnostic de malignité.....	104
G. Prise en charge thérapeutique .....	105
I. Préparation médicale préopératoire .....	105
II. Période opératoire .....	106
III. Modalités chirurgicales .....	110
IV. Traitements des formes particulières .....	113
V. Période postopératoire .....	114
H. Anatomopathologie .....	116
I. Suivi et pronostic .....	118

J. Perspectives d'avenir .....	119
CONCLUSION .....	122
RESUMES .....	124
REFERENCES .....	131

# LISTE D'ABREVIATIONS

ACTH	: Adreno corticotrophic hormone
AEG	: Altération de l'état général
ATCD	: Antécédents
AVC	: Accident vasculaire cérébral
BB	: $\beta$ bloqueurs
Ca <sup>2+</sup>	: Calcémie
Catéchol	: Catécholamines
CGA	: Chromogranine A
CHU	: Centre hospitalier universitaire
cm	: Centimètres
CMT	: Carcinome médullaire de la thyroïde
COMT	: Catéchol oxy-méthyl transférase
DM U	: Dérives méthoxylés urinaires
DM	: Dérives méthoxylés
ECG	: Electrocardiogramme
g	: Gramme
GAJ	: Glycémie à jeun
Hb	: Hémoglobine
HTA	: Hypertension artérielle
HVA	: Acide homo vanilique
HVG	: Hypertrophie ventriculaire gauche
Hypo K <sup>+</sup>	: Hypokaliémie
I	: Iode
IMC	: Indice de masse corporelle

IRM	: Imagerie par résonance magnétique
K <sup>+</sup>	: Kaliémie
Kg	: Kilogramme
MAO	: Monoamine oxydase
Méta	: Métastases
MHPG	: 3 méthoxy-4-hydroxyphenol glycol
MIBG	: Méta-iodo-benzyl-guanidine
mm	: Millimètres
N	: Nombre
Na <sup>+</sup>	: Natrémie
NEM	: Néoplasie endocrinienne multiple
NF1	: Neurofibromatose 1
P	: P-value : la valeur P en statistique
PA	: Pression artérielle
Per op	: Per opératoire
PGL	: Paragangliome
Phéo	: Phéochromocytome
Post op	: Post opératoire
PTH	: Parathormone
RAMED	: Régime d'assistance médicale aux économiquement démunis
S B	: Surrénalectomie bilatérale
S U	: Surrénalectomie unilatérale
SDH	: succinate déshydrogénase
TA	: Tension artérielle
TCL	: Tâches café au lait
TDM	: Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par émission de positrons  
UIV : Urographie intraveineuse  
VHL : Von Hippel Lindeau  
VIP : Vasoactive intestinal peptide  
VMA : Acide vanyl mandelique

# **INTRODUCTION**

Les phéochromocytomes (phéo) sont des tumeurs bénignes ou malignes, se développant aux dépens de cellules chromaffines. Les phéochromocytomes sont le plus souvent localisés dans la médullosurrénale, mais des tumeurs ectopiques, appelées paragangliomes, peuvent se développer dans le tissu chromaffine diffus.

Ces tumeurs sont caractérisées par la diversité de leurs localisations, la possibilité de tumeurs multiples et/ou malignes, et leur intégration possible dans des syndromes de prédisposition familiale [1]. L'expression clinique est directement liée à l'hypersécrétion hormonale et elle est dominée classiquement par l'HTA. Le diagnostic positif repose essentiellement sur les nouvelles techniques de dosage biologique et d'imagerie qui se sont nettement améliorées. La prise en charge pré et péri opératoire est maintenant bien codifiée [2].

A travers une étude rétrospective de 44 cas, notre travail consiste en une analyse des paramètres épidémiologiques, cliniques, para-cliniques et évolutifs du phéochromocytome afin de mettre l'accent sur les particularités du phéochromocytome familial (syndromique ou héréditaire)

# RAPPELS

# I. Rappel anatomique

## 1. Configuration [3]

Les glandes surrénales sont deux glandes endocrines, situées à la partie supéromédiale du rein correspondant dans la loge rénale, dans l'espace rétro péritonéal de part et d'autre de la colonne vertébrale. Elles sont entourées par le fascia péri-rénal et par l'atmosphère adipeuse du rein. Le fascia péri-rénal envoie une cloison inter-surréno-rénale qui, à l'intérieur de la loge rénale sépare le rein de la surrénale.

Au nombre de deux, l'une droite de forme pyramidale et l'autre gauche de forme allongée en virgule renversée.

Elles mesurent environ 5cm de hauteur, 3cm de largeur et 1cm d'épaisseur et pèsent chacune 5g.

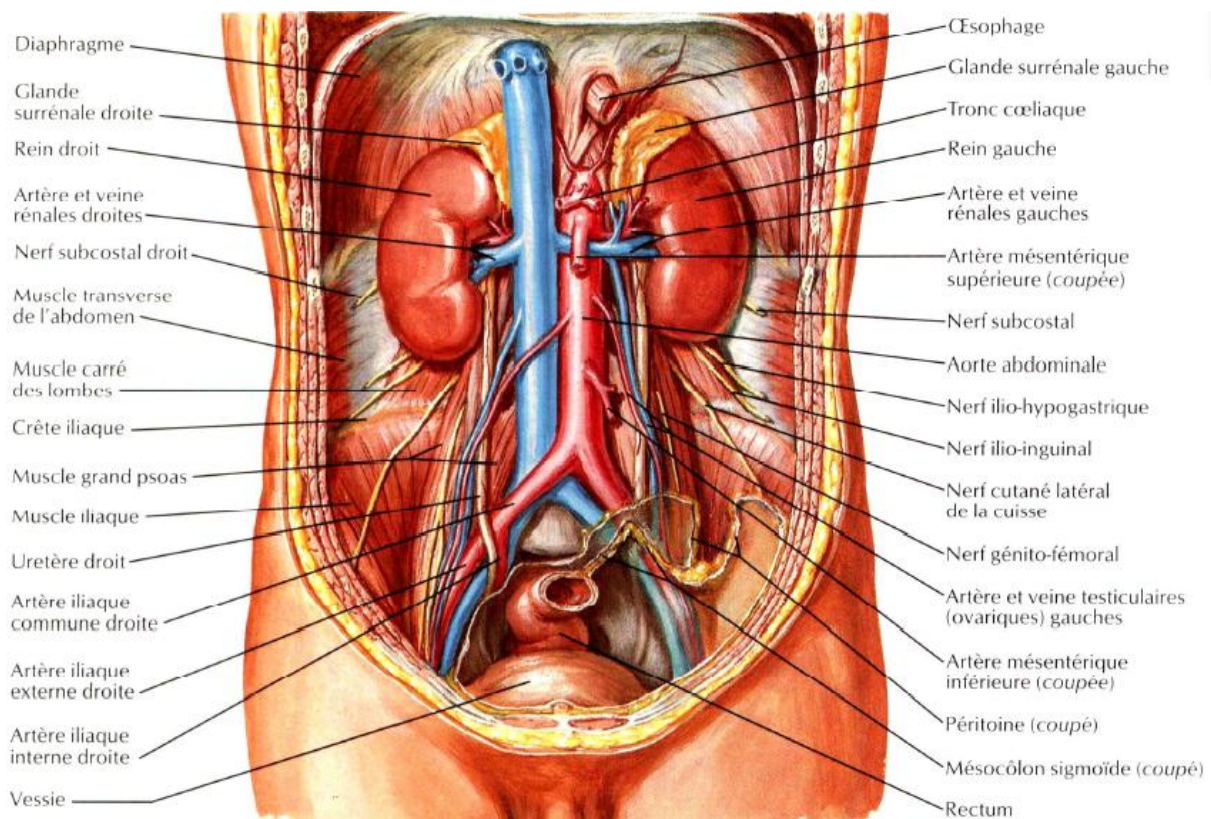


Figure 1: Anatomie des surrénales [4]

## 2. Rapports [3]

### ✓ Surrénale droite :

- La face antérieure : elle présente le hile en son centre et trois surfaces :  
La surface médiale est au contact de la veine cave inférieure.  
La surface latérale répond au lobe droit du foie.  
La surface inférieure, la seule recouverte de péritoine, répond au foie et au duodénum.
- La face postérieure convexe : Elle répond au diaphragme et au delà de celui ci la plèvre et aux dixième et onzième côtes.
- La face rénale concave repose sur le pôle supérieur du rein.
- Le bord supérieur répond au diaphragme.
- Le bord médial répond au plexus coélique, à l'artère phrénique inférieure droite et au pilier droit du diaphragme.

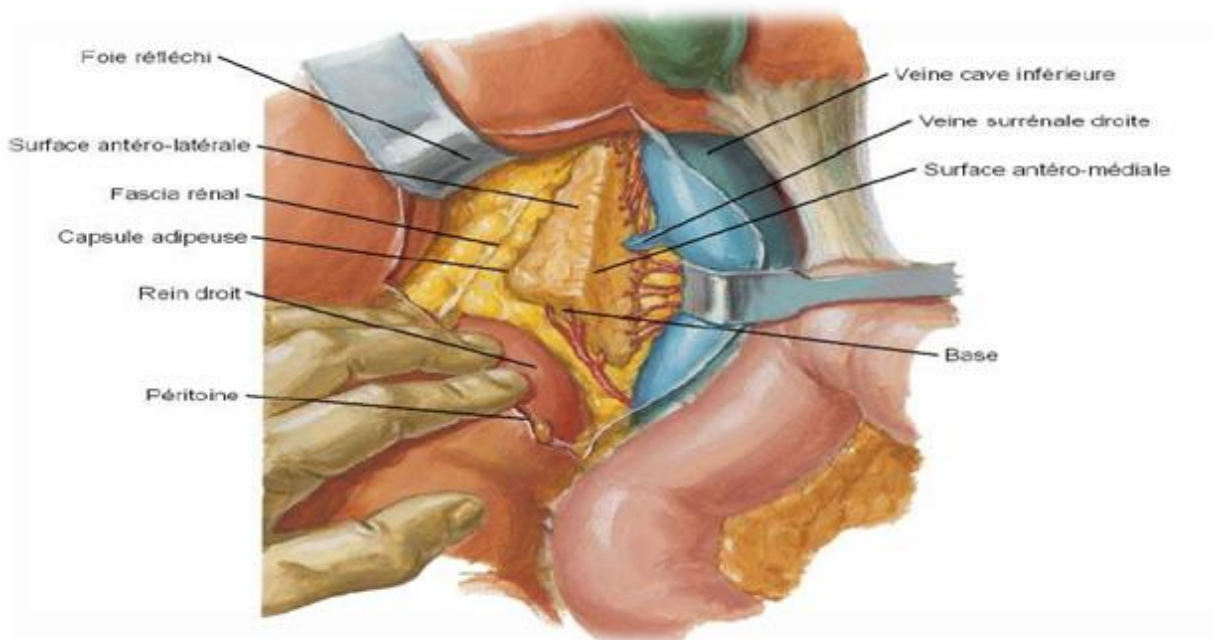


Figure 2: Rapports de la surrénale Droite [5]

#### ▼ Surrénale gauche :

- La face antérieure : elle présente le hile, dans sa partie inférieure, et deux surfaces :

La surface supérieure, recouverte du péritoine de la bourse omentale, répond au fundus gastrique et parfois à l'extrémité postérieure de la rate.

La surface inférieure, non péritonisée, répond à la queue du pancréas.

- La face postérieure concave : elle répond au pilier gauche du diaphragme.
- La face rénale : elle répond au segment supra-hilaire du bord médial du rein.
- Le bord supérieur : répond au diaphragme.
- Le bord médial : répond au plexus cœliaque, à l'aorte et aux artères phréniques inférieures gauches.

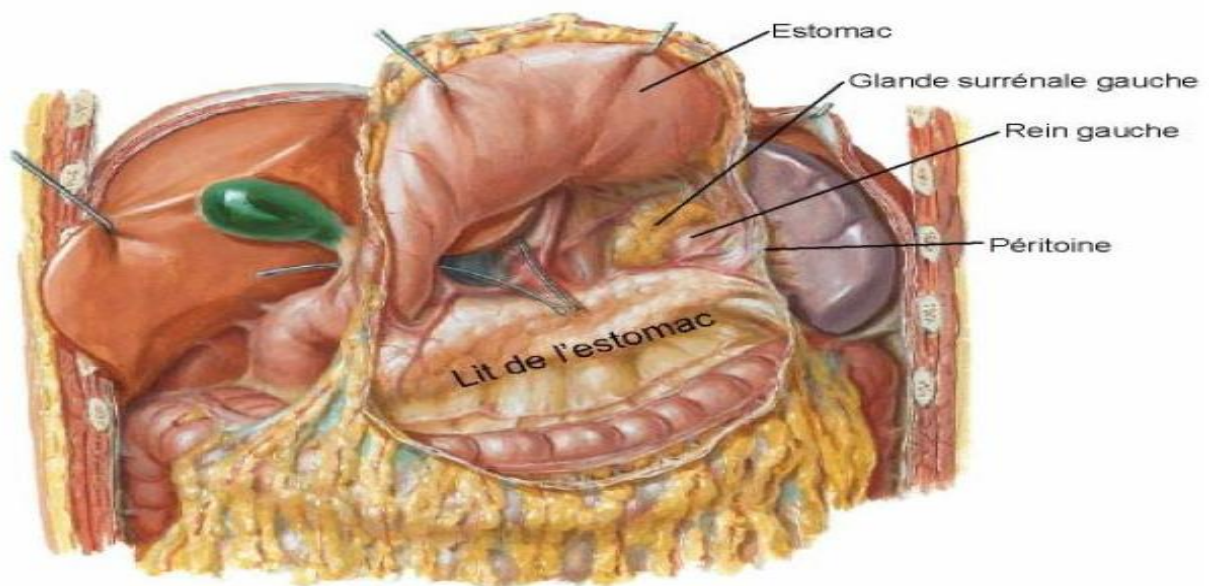


Figure 3: Rapports de la surrénale gauche [5]

### 3. Vascularisation-innervation [6]

#### ✓ Artérielle :

La vascularisation artérielle est assurée par trois pédicules :

- Pédicule supérieur : Formé de deux ou trois branches nées directement de l'artère diaphragmatique inférieure, elles sont destinées à la partie supéro interne de la glande.
- Pédicule moyen : Formé par l'artère capsulaire moyenne née directement de l'aorte.
- Pédicule inférieur : Né de l'artère rénale droite ou de l'aorte et abordant la glande par son pôle inférieur.

#### ✓ Veineuse :

- La veine surrénale principale émergeant de la face antéro externe et se jetant directement dans la veine cave inférieure.
- A gauche, la veine surrénale née du hile de la glande sur la face antérieure, reçoit les veines diaphragmatiques inférieures pour former le tronc capsulo diaphragmatique qui se jette à angle aigu dans la veine rénale gauche.
- Plus accessoirement par des veines supérieures se drainant dans les veines diaphragmatiques inférieures et des veines inférieures se drainant directement dans la veine cave inférieure.

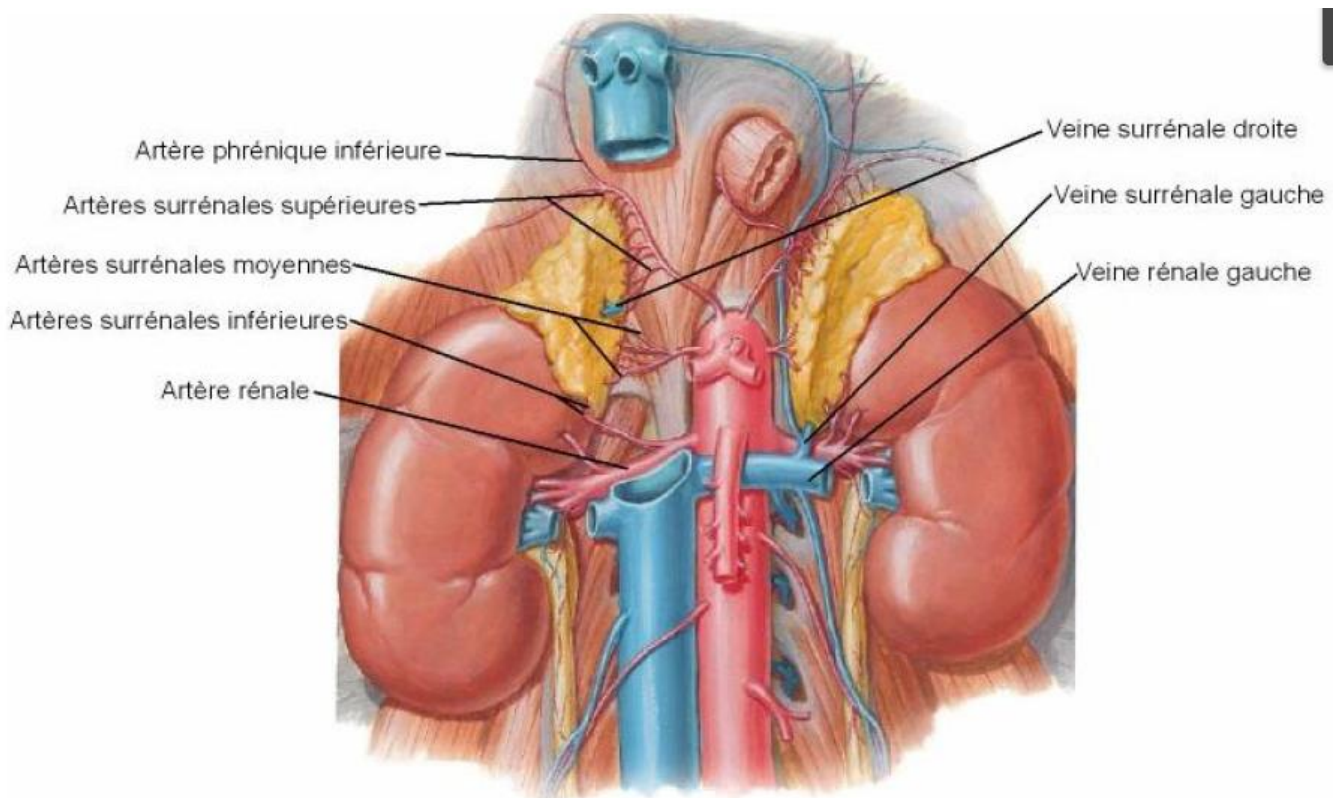


Figure 4: Vascularisation de la glande surrénale [5]

▼ lymphatique :

Issus du réseau cortical et suivant les artères, ou du réseau médullaire et suivant la veine surrénale principale, se jetant dans deux groupes ganglionnaires :

L'un sus pédiculaire satellite des artères surrénales supérieures, l'autre sous pédiculaire satellite de la face antérieure de la veine surrénale principale.

▼ Innervation :

Issus du grand splanchnique, du ganglion semi lunaire et accessoirement du vague, formant trois plexus :

- Plexus surréno diaphragmatique, satellite des artères supérieures.
- Plexus surréno rénal, satellite de l'artère inférieure.
- Plexus surréno solaire, constitué d'un pédicule postéro interne issu du grand splanchnique et un pédicule antéro-interne provenant du ganglion semi lunaire.

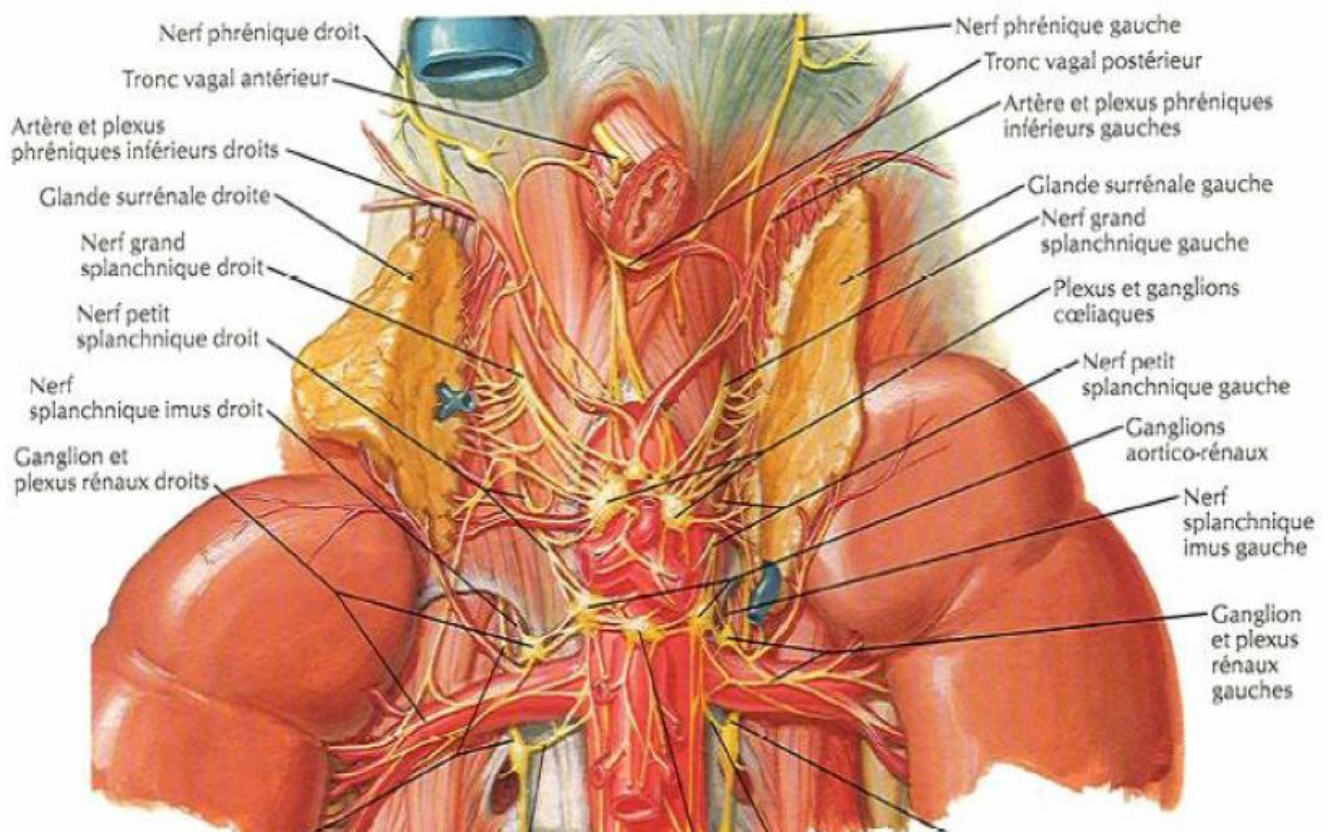


Figure 5: Innervation surrénale [5]

## 4. Histologie

La structure des glandes surrénales est celle des glandes endocrines.

Elles sont constituées d'une mince capsule fibreuse résistante entourant un parenchyme friable de coloration jaune chamois.

A la coupe, le parenchyme se compose de deux parties :

✚ La zone périphérique :

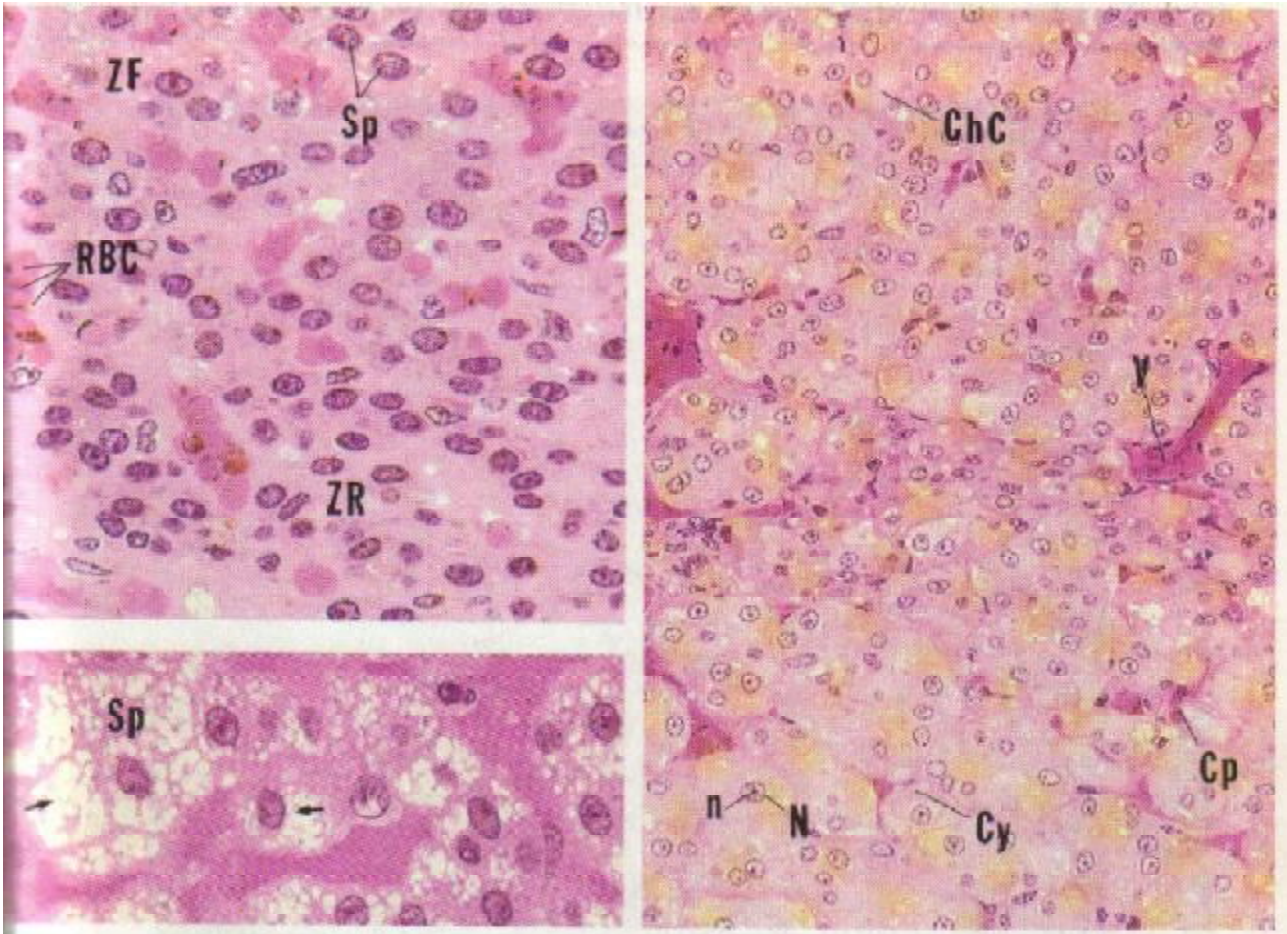
Corticale, de couleur plus claire et de consistance ferme, elle est constituée de trois zones qui vont de la superficie vers la profondeur :

- ✓ La zone glomérulée : constituée d'amas arrondis ou semi-lunaires de cellules claires, elle sécrète les hormones minéralocorticoïdes et participe au système rénine-angiotensine.
- ✓ La zone fasciculée : constituée de longs cordons de cellules polygonales, elle sécrète les hormones glucocorticoïdes.
- ✓ La zone réticulée : constituée de cordons de cellules anastomosées, elle sécrète les hormones sexuelles androgéniques.

✚ La zone centrale

Elle est constituée :

- ✓ D'endocrinocytes groupés en amas ou en cordons autour du plexus veineux de la médulla.
- ✓ De neurones multipolaires, en amas ou isolées [7].



1

2

Figure 6: Histologie de la glande surrénale [8]

1 : Glande surrénale, cortex, enrobage dans le plastique 540x

2 : Glande surrénale, médullaire, enrobage dans le plastique 270x

## II. Rappels physiologique et physiopathologie

La plupart des phéochromocytomes secrètent une association de noradrénaline, d'adrénaline et de dopamine. Ils peuvent sécréter aussi d'autres hormones surrénaliennes : aldostérone, cortisol [9].

### 1. les catécholamines Biosynthèse et stockage[10]

La biosynthèse de l'adrénaline se déroule en quatre étapes :

- ✓ Hydroxylation du noyau grâce à la tyrosine hydroxylase.
- ✓ Hydroxylation de la chaîne latérale transformant la dopa en dopamine.
- ✓ Décarboxylation avec transformation de la dopamine en noradrénaline.
- ✓ N-Méthylation qui transforme la noradrénaline en adrénaline.

Les catécholamines sont stockées en quantité importante dans les granules de sécrétion, constituant ainsi une réserve permettant de faire face à des besoins aigus ou intenses.

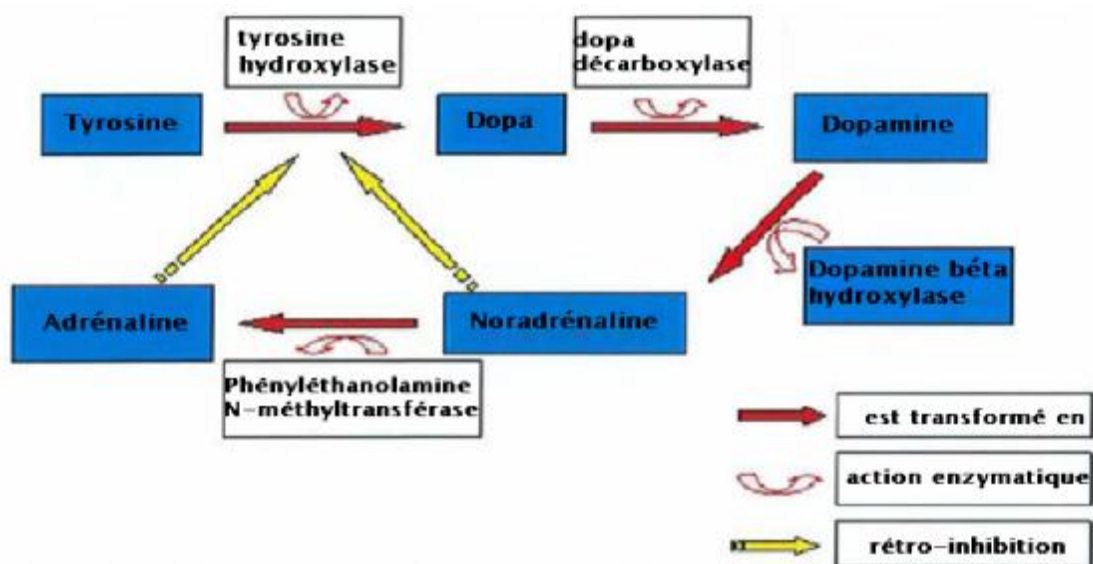


Figure 7: Biosynthèse des catécholamines [11]

## 2. Catabolisme et élimination[12] :

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

- ü COMT : catéchol oxy-méthyl transférase.

- ü MAO : Monoamine oxydase.

- o La méthylation :

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

- o 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 vanilly-mandélique (VMA) à partir de la métanéphrine et de la Norméthanéphrine.

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

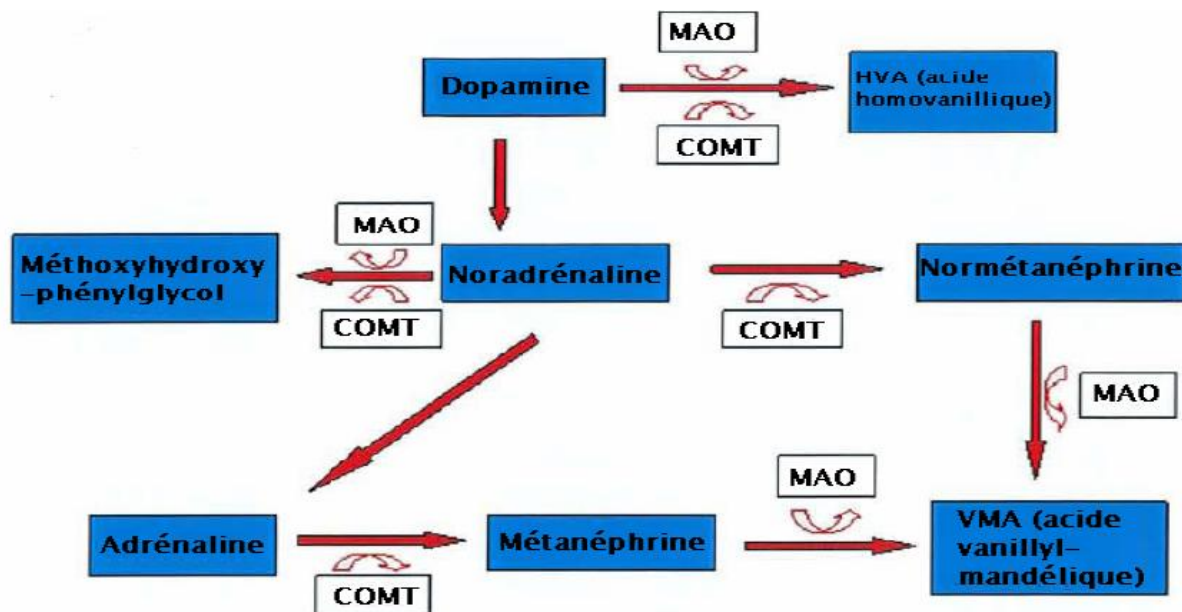


Figure 8: Catabolisme des catécholamines [11]

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 :

Ø VMA ou HVA (60 à 80%).

Ø Très peu d'adrénaline, noradrénaline, dopamine.

Ø Bloc méta-normétanéphrine (20 à 40%).

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

### 3. Effets physiologiques des catécholamines [13]

Les catécholamines exercent leurs effets physiologiques par l'intermédiaire des récepteurs adrénergiques ( $\alpha$  et  $\beta$ ) en ce qui concerne l'adrénaline et la noradrénaline, et des récepteurs dopaminergiques (DA1, DA2) en ce qui concerne la dopamine. Les récepteurs DA1 sont à l'origine d'une vasodilatation des territoires artériels rénaux, mésentériques et cérébraux, les récepteurs DA2 d'une inhibition de la sécrétion de noradrénaline par les terminaisons nerveuses sympathiques. Les récepteurs adrénergiques sont subdivisés en récepteurs  $\alpha$ 1 et  $\alpha$ 2, récepteurs  $\beta$ 1,  $\beta$ 2 et  $\beta$ 3. L'adrénaline active à la fois les récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  alors que la noradrénaline a un effet prépondérant sur les récepteurs  $\alpha$ . Le tableau 1 résume leurs principaux effets physiologiques et métaboliques. Les récepteurs  $\beta$ 3 adrénergiques, de découverte plus récente, diffèrent des récepteurs  $\beta$ 1 et  $\beta$ 2 par leur structure moléculaire et leur profil pharmacologique. Ils sont surtout localisés dans la graisse brune et interviennent dans la thermogénèse et la lipolyse.

Tableau 1: Tableau montrant les principaux effets des catécholamines [14]

cible	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$	Résultante
Cœur			Chronotrope + Inotrope -		Tachycardie
Vaisseaux	Vasoconstriction			vasodilatation	HTA
Foie	Glycogénolyse Néoglucogenèse			Glycogénolyse néoglucogenèse	Hyper- glycémie
Muscle squelettique				Glycogénolyse	Hyper- glycémie
Adipocytes		Inhibe lipolyse	Lipolyse		↑ Acides gras libres
Pancréas		Inhibe la libération d'insuline	↑ Libération glucagon	↑ Libération insuline ↑ Libération glucagon	
Muscle bronchique	Contraction			relaxation	Broncho- dilatation
Irien	Contraction			Relaxation	Mydriase
Utérin	Contraction			Relaxation	
Sphincter vésical	Contraction				

#### 4. conséquences physiopathologiques des catécholamines [12]

##### 4.1 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.

#### 4.2 Manifestations cardiaques :

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

- 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.
- Les troubles du rythme cardiaque: Le diagnostic de phéochromocytome extra-surrénalien doit être envisagé parmi les diagnostics étiologiques des troubles du rythme
- Le choc adrénergique : Il est dû à une chute brutale du taux des catécholamines, responsable d'une hypovolémie par vasodilatation.
- L'insuffisance coronarienne.

#### 4.3 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 transmembranaire sous l'influence directe des catécholamines, mais aussi à la sécrétion par la tumeur d'une substance parathyroïde hormone-like ou d'une stimulation parathyroïdienne par les catécholamines.

# MATERIEL ET METHODES

## A. Patients, période et lieu de l'étude :

Notre étude porte sur 44 cas de phéochromocytome au sein du service d'endocrinologie du CHU Ibn Sina de Rabat, service de chirurgie A du CHU Ibn Sina Rabat et le service d'endocrinologie de l'hôpital militaire Mohammed V de Rabat.

Tableau 2: Répartition des patients selon les services et la durée

Service	Nombre de cas	Période
Endocrinologie (Ibn Sina)	25	2000-2012
Chirurgie A (Ibn Sina)	15	2000-2012
Endocrinologie (HP militaire)	4	2006-2012

- Ø Critères d'inclusion : Ont été inclus dans cette étude, les patients présentant un phéochromocytome sporadique ou familial (héréditaire ou syndromique) attesté par les résultats des bilans biologiques ou anatomopathologiques.
- Ø Limites de l'étude : comme toute étude rétrospective, les difficultés majeures que nous avons rencontrées étaient liées à l'exploration de certains dossiers ainsi que la perte de vue des malades après traitement chirurgical et du manque de certaines données telles que les résultats anatomopathologiques.
- Ø Buts de l'étude :
  - Evaluer les paramètres épidémiologiques, cliniques, para cliniques, thérapeutiques et évolutifs du phéochromocytome.
  - Détailler les particularités du phéochromocytome familial (syndromique ou héréditaire).

## B. Méthodes de l'étude :

C'est une étude rétrospective pour laquelle une fiche d'exploitation a été établie afin de recueillir aisément les différents renseignements anamnestiques, cliniques et para-cliniques à partir des observations médicales, des dossiers d'hospitalisation et/ou du suivi en consultation.

Les différents paramètres recueillis ont été saisis sur un fichier Excel et traités par les logiciels de statistiques Epi Info version 7 et SPSS version 10.

La majorité de nos résultats ont été présentés sous forme de fréquences et de moyennes  $\pm$  écart types.

La première étape de notre travail consiste à analyser de façon globale les paramètres nosologiques de l'ensemble de l'échantillon puis de ceux du sous groupe des cas présentant un phéochromocytome familial.

## FICHE D'EXPLOITATION

### Ø Identité :

Nom et prénom			
Age			
Sexe			
Origine			
Niveau socio économique	bas	moyen	élevé
Couverture médicale	oui	non	

### Ø ATCD :

	oui	non
Consanguinité 1 <sup>er</sup> degré		
Prise médicamenteuse		
Cas similaire familial		
Mort subite dans la famille		
NEM dans la famille		
Autres		

	Fortuite	Symptomatique	Dépistage familial	Dépistage dans le cadre de NEM2
Mode de découverte				

### Ø clinique :

Signes fonctionnels :		oui	non
	Céphalées		
	Sueurs		
	Palpitations		
	Asthénie		
	Douleurs abdominales		
	Anxiété		
	Douleur thoracique		
	Crise comitiale		
	Amaigrissement		

Signes physiques	Poids	Taille :	IMC :
	TA	Debout :	Couché :
		oui	non
	Hypotension orthostatique		
	Pâleur cutanéomuqueuse		
	Masse abdominale		
	Tâches cutanées café au lait		
	ECG		
	Autres		

Ø Examens complémentaires :

Biologique		
	Urinaires	
	DM :	
	VMA :	
	Catéchol :	
	Sanguins	
	DM :	
	Catéchol :	
	Gaj :	
	Na <sup>+</sup> :	
	K <sup>+</sup> :	
	Créatininémie :	
	Hb :	
	Calcitonine :	
	PTH :	
Ca <sup>++</sup> :		
Ph :		
Albumine :		
Etude Génétique		
Radiologique	Echographie abdominale	
	TDM abdominale	
	IRM abdominale	
	Scintigraphie MIBG	
Autres		

Ø Complications :

Hypertensive	HTA maligne	Encéphalopathie	AVC	rétinopathie	dissection Aortique
Cardiaque	ischémie	tr de rythme	HVG		
Métabolique	Diabète	Alcalose-hypo k <sup>+</sup>	Anémie		
	oui		non		
Métastase					
Mort subite					
Etat de choc					
Autres					

Ø Traitement :

Médical	BB	antihypertenseurs	Chimiothérapie	embolisation
Chirurgical	Surrénalectomie Unilatérale		Surrénalectomie Bilatérale	
	Coelioscopie	Laparotomie	Coelioscopie	Laparotomie
	OUI		NON	
Palliatif (Antalgique)				

Ø ANAPATH :

Poids	Taille	Benin	Malin
Autres caractéristiques			

Ø Evolution :

Per op	Bonne	Complications				
		Décès	Arrêt cardiaque	Hémorragie	Pic HTA	Trouble de rythme
Post op	Bonne	Complications				
		Décès	Séquelles	Récidive	Métastase	
Suivi	TA :		DM:			

# **RESULTATS**

## A. Etude Descriptive

### I. Population Générale

#### 1. Analyse des paramètres épidémiologiques :

##### 1.1 Incidence :

Durant la période allant de 2000 à 2012, 44 cas de phéochromocytome ont été hospitalisés au service d'endocrinologie du CHU Ibn Sina Rabat, au service de la chirurgie A du CHU Ibn Sina Rabat et au service d'endocrinologie de l'hôpital militaire Mohammed V Rabat.

##### 1.2 Sexe :

Le sex ratio est de 0.76 avec 19 hommes soit 43,2% et 25 femmes soit 56,8%.

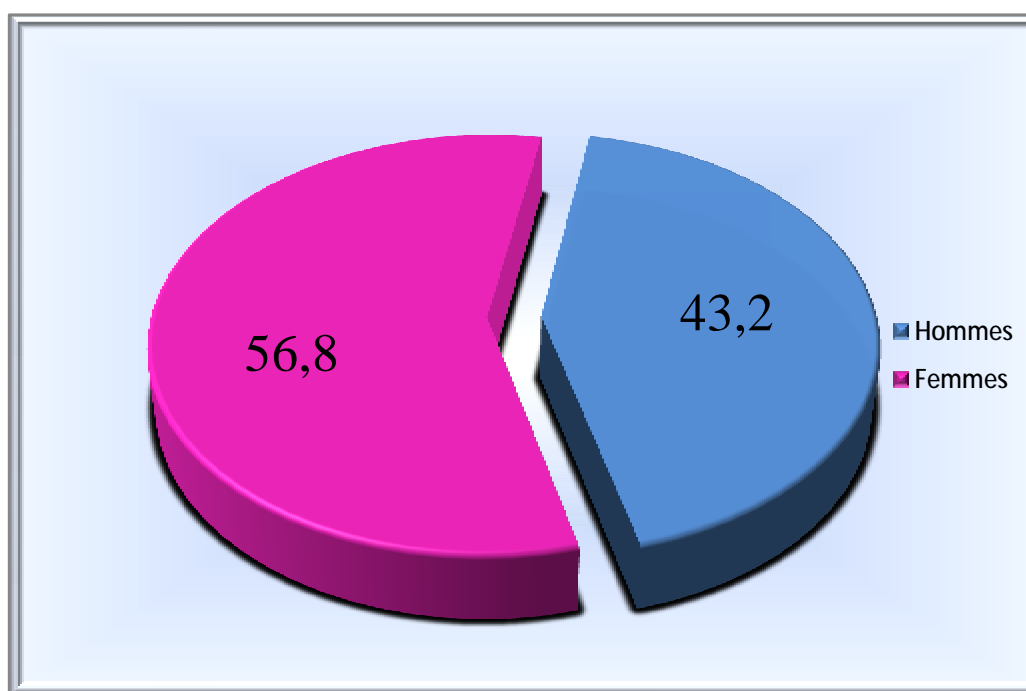


Figure 9: Répartition des cas selon le sexe

##### 1.3 L'âge au moment du diagnostic :

La moyenne d'âge de l'ensemble des patients présentant un phéochromocytome surrénalien est de  $40,36 \pm 13,88$  ans avec des extrêmes variant de 12 à 73 ans.

#### 1.4 Niveau socio économique

Le niveau socio économique de nos patients était bas chez 34 patients soit 77,3%, et chez 8 patients le niveau était moyen soit 18,2%, et seulement 2 patients qui avaient un bon niveau socio économique soit 4,5%.

81,8% n'ont pas de couverture médicale.

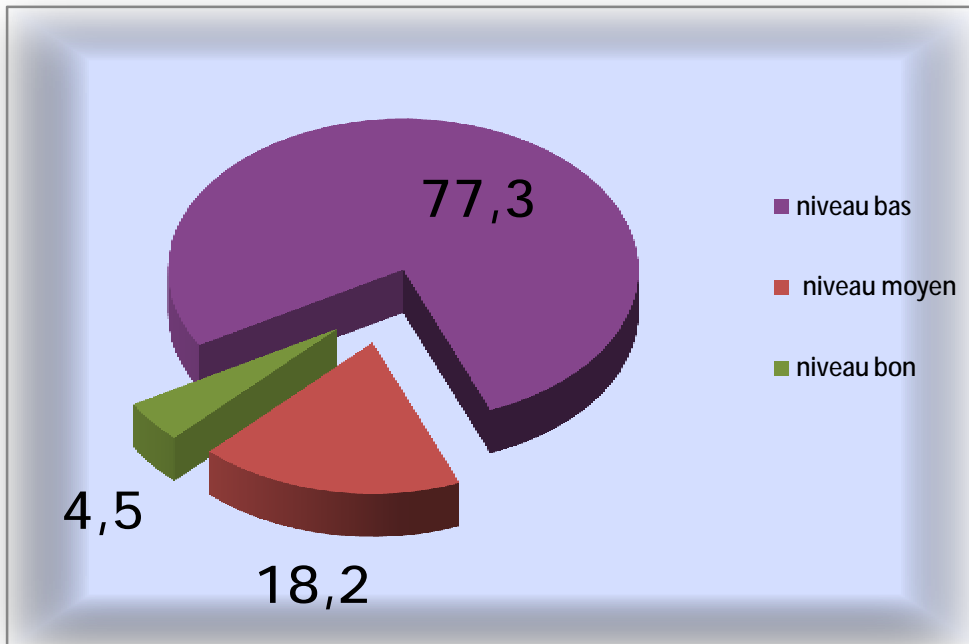


Figure 10: Répartition des cas selon le niveau socio économique

## 2. Antécédents

### 2.1 Consanguinité

1 seul patient qui avait la notion de consanguinité de 1<sup>er</sup> degré soit 2,3%.

### 2.2 Phéochromocytome

2 patients avaient un antécédent de phéo personnel soit 4,5%.

4 patients avaient la notion de phéo familial soit 9,1%.

### 2.3 Néoplasie endocrinienne multiple dans la famille

Présente chez 9 patients soit 20,5%.

## 2.4 Mort subite

Parmi nos 44 patients ,2 avaient un antécédent de mort subite dans la famille soit 4,5%.

## 3. Mode de découverte

4 circonstances de découverte ont été retrouvées:

- Découverte fortuite chez 6 patients soit 13,6%.
- Découverte symptomatique chez 31 patients soit 70,5%.
- Découverte lors d'un dépistage familial chez 5 patients soit 11,4%.
- Découverte lors d'un dépistage dans le cadre de NEM chez 2 patients soit 4,5%.

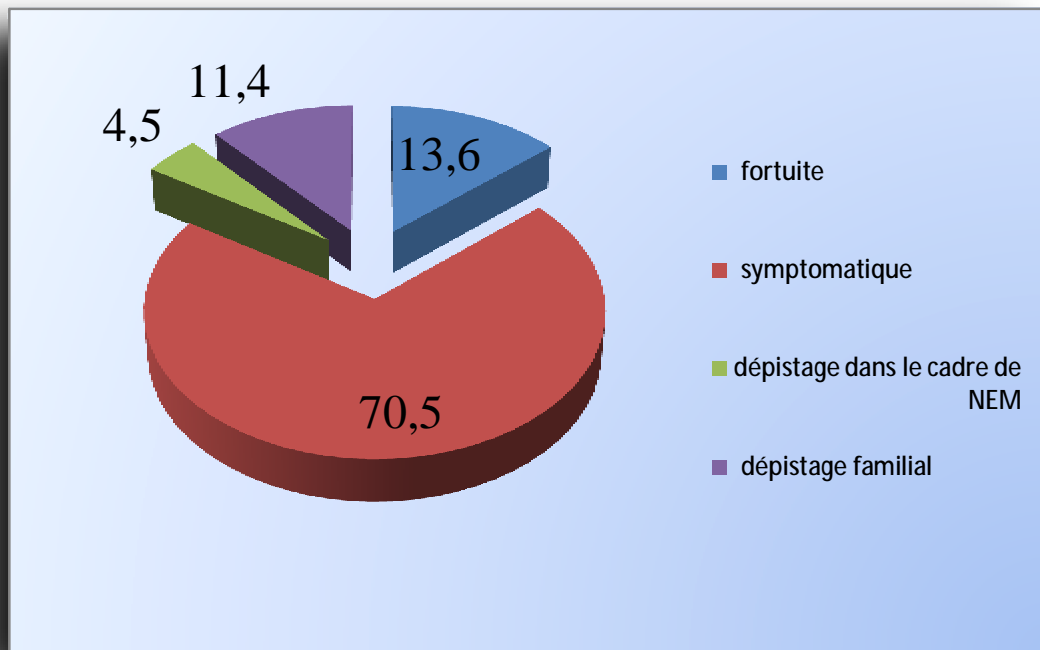


Figure 11: Le mode de découverte des cas

#### 4. Etude clinique

##### 4.1 Principaux signes fonctionnels

Les principaux signes cliniques rencontrés chez nos patients sont :

Tableau 3: Les principaux signes fonctionnels

	Nombre de patients	pourcentage
céphalées	32	72,7%
Palpitations	32	72,7%
Sueurs	30	68,2%
Triade de Ménard	27	61,4%
Asthénie	23	52,3%
Douleurs abdominales	14	31,8%
AEG	11	25%
Anxiété	3	6,8%
Douleurs thoraciques	2	4,5%
Crises comitiales	2	4,5%

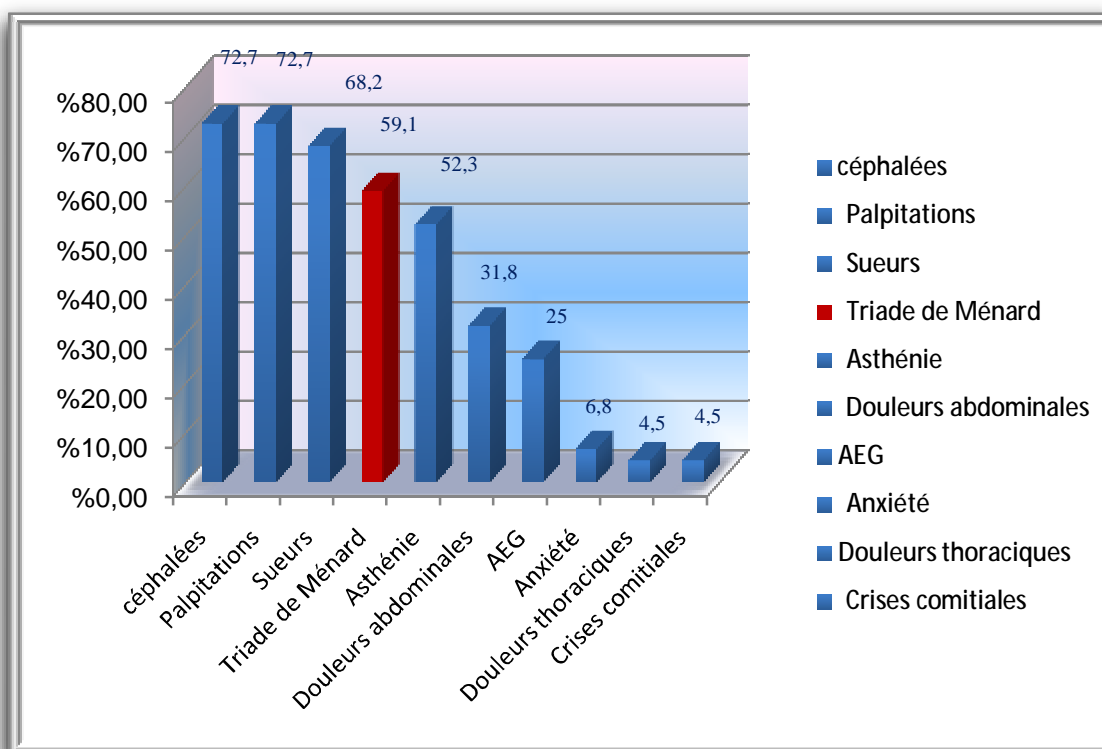


Figure 12: Les principaux signes fonctionnels rapportés chez nos patients

## 4.2 Examen clinique

### 4.2.1 indice de masse corporelle

La moyenne est de  $23,08 \pm 4,87$  kg/m<sup>2</sup>.

### 4.2.2 Tension artérielle

La tension artérielle était mesurée chez 37 patients, elle était élevée chez 30 patients soit 81% avec une moyenne de la TA systolique de 16,83 mm hg et 10,30 mm hg de la diastolique .

### 4.2.3 Hypotension orthostatique

A été recherchée chez 38 patients et trouvée chez 28,9%.

### 4.2.4 Pâleur cutanéomuqueuse

Présente chez 2 patients soit 4,5%.

### 4.2.5 Masse abdominale

On n'a trouvé de masse abdominale chez aucun patient.

### 4.2.6 Tâches cutanées café au lait

Présente chez 2 patients soit 4,5%.

### 4.2.7 ECG

Etait anormal chez 3 patient et a montré une HVG chez 2 et chez 1 patient un sus décalage du segment ST.

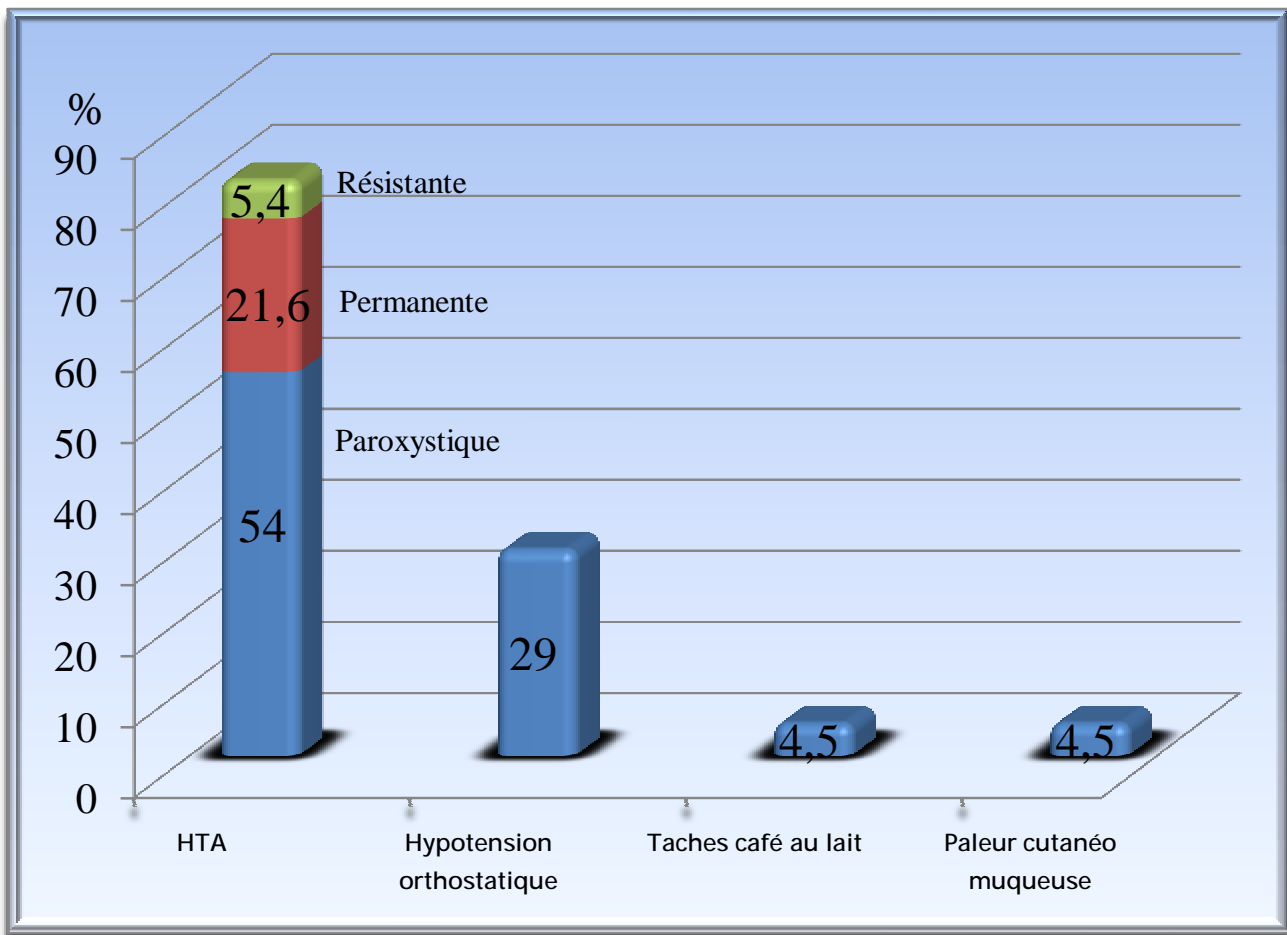


Figure 13: Les principaux signes physiques

## 5. Etude paraclinique

### 5.1 Bilan biologique

#### 5.1.1 Bilan de confirmation

Les dérivés méthoxylés étaient positifs dans la totalité des cas sauf 2 patients chez qui le diagnostic de phéochromocytome a été fait à posteriori par l'étude anatomopathologique.

#### ▼ Métanéphrines urinaires

Le taux moyen était de 7,20 fois la normale.

#### ▼ Normétanéphrines urinaires

Le taux moyen était de 9,07 fois la normale.

▼ 3 ortho méthyl dopa urinaire

Il a été mesuré chez un seul patient suite à la forte suspicion de phéochromocytome malgré le taux normal de métanéphrine et normétanéphrine urinaire. Il a été à 2 fois la normale.

▼ Acide vanyl-mandelique (VMA)

Il a été mesuré chez un seul patient avec un taux 10 fois la normale.

5.1.2 Bilan de retentissement

▼ Glycémie à jeun

Parmi nos patients, 9 avaient un diabète de type 2 soit 20,4 % et 2 avaient une hyperglycémie à jeun soit 4,5%.

▼ Natrémie

Le taux moyen de la natrémie est de  $136 \pm 3,17$  meq/l.

▼ Kaliémie

Le taux moyen de la kaliémie est de  $4,2 \pm 0,4$  meq/l.

▼ Taux d'hémoglobine

L'anémie observée chez 5 cas parmi les 44 cas, était de type hypochrome microcytaire soit 11,36% et le taux moyen d'hémoglobine des patients anémiques est de  $11,25 \pm 3,33$  g/dl.

▼ Créatininémie

Sa valeur moyenne est de  $6,38 \pm 1,6$  mg/l.

5.1.3 Bilan dans le cadre de néoplasie endocrinienne multiple

▼ Calcitonine

Etait élevée chez 8 patients avec un taux moyen de 131,38 fois la normale.

▼ Parathormone

Etait élevée chez 6 patients avec un taux moyen de 2 fois la normale.

## ▼ Calcémie

La moyenne de la calcémie mesurée est de  $91,06 \pm 7,85$  mg/l. On n'a pas pu avoir la calcémie corrigée par manque du taux d'albumine chez la majorité des cas.

### 5.2 Bilan radiologique

#### 5.2.1 Echographie abdominale

A été réalisée chez 14 patients, chez 11 parmi eux, elle était en faveur d'un phéochromocytome surrénalien soit 78,6%.

#### 5.2.2 TDM abdominale

A été réalisée chez tous les patients, chez 7 parmi eux la tumeur était bilatérale et chez 37 elle était unilatérale dont 28 droites soit 75% et 9 gauches soit 25%.

La taille moyenne était de  $5 \pm 2$  cm.

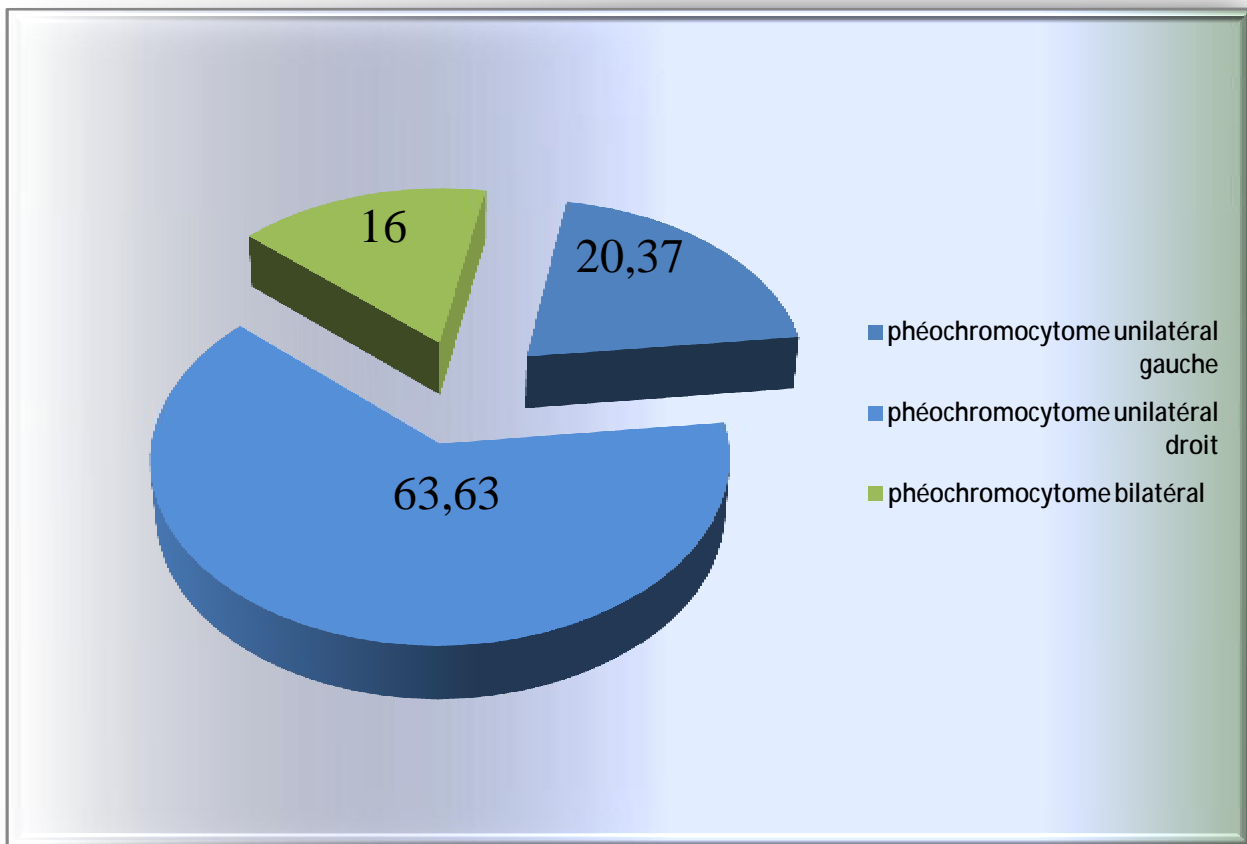


Figure 14 : Répartition des résultats de TDM chez nos patients

### 5.2.3 IRM abdominale

Elle n'était réalisée chez aucun patient.

### 5.2.4 Scintigraphie au MIBG

Réalisée chez 2 patients, elle a montré un foyer d'hyperfixation au niveau de la glande surrénale.

### 5.3 Etude génétique

Nous avons recherché une mutation du gène RET chez 8 patients, elle était positive dans 7 cas. Cette mutation était sévère (stade C) chez 6 patients avec un taux moyen des DMU à 8,7 fois la normale et dans un seul cas, elle était très sévère (stade D) avec un taux des DMU à 41 fois la normale.

Tableau 4 : Les caractéristiques de la mutation du gène RET

	Nombre de Patient	DMU (taux)	Taille tumorale
Mutation RET (stade C)	6	8,7 fois la normale	4,3 cm
Mutation RET (stade D)	1	41 fois la normale	6 ,3 cm

## 6. Complications

20 patients ont présentés des complications soit 45,45%

Tableau 5: Les principales complications rencontrées chez nos cas

Complications		Nombre de patients	pourcentage
Hypertensives	HTA maligne	1	2,27%
	Encéphalopathie	0	0
	AVC	0	0
	Rétinopathie	2	4,5%
	Dissection aortique	0	0
Cardiaques	Ischémie	1	2,27%
	Troubles de rythme	0	0
	HVG	2	4,5%
Métaboliques	Diabète	11	25%
	Alcalose-hypo K <sup>+</sup>	0	0
	Anémie	5	11,36%
Etat de choc		1	2,27%
Mort subite		0	0
Métastases		5 dont la localisation était hépatique	11,4%

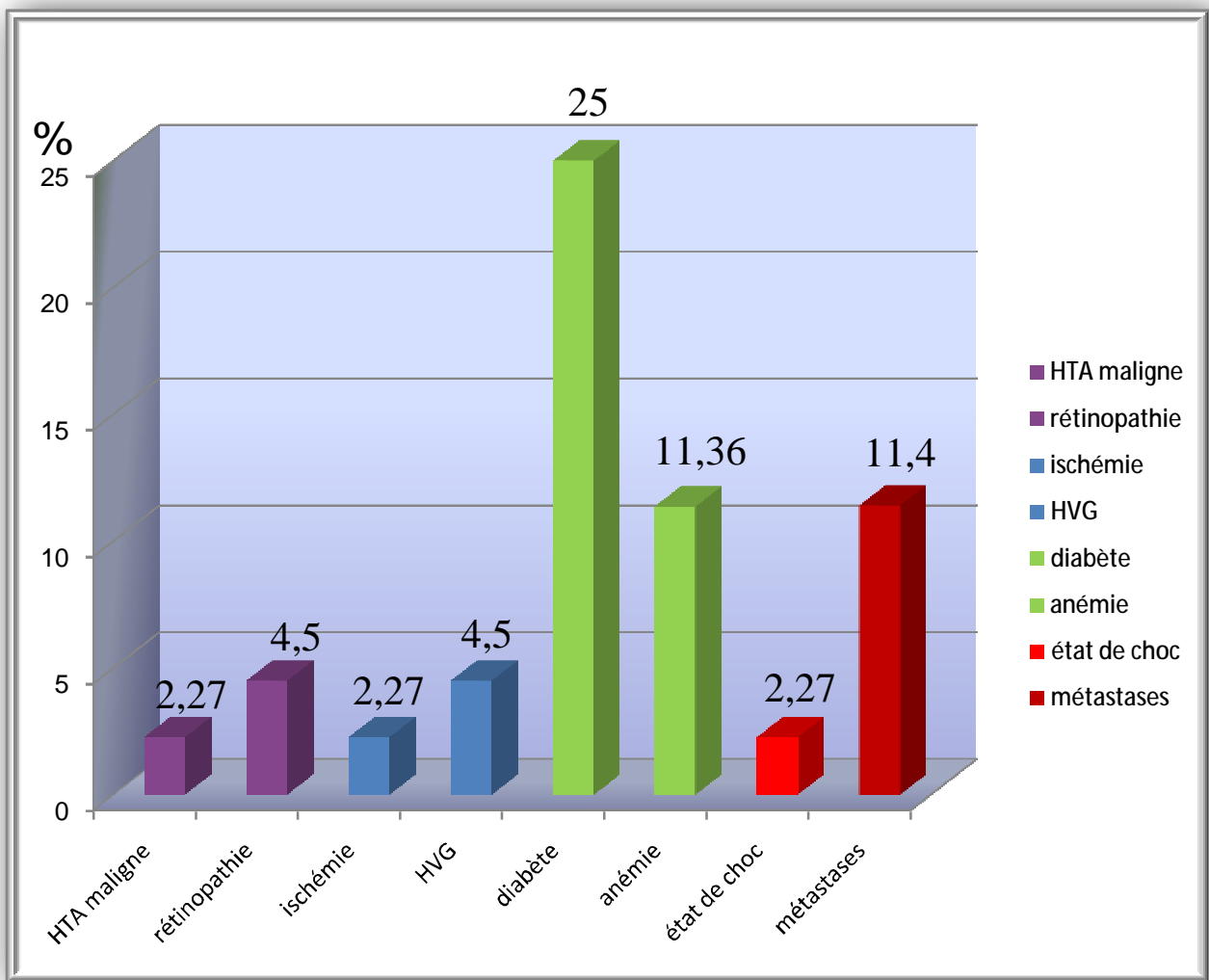


Figure 15 : Les principales complications rencontrées chez nos cas

## 7. Traitement

### 7.1 Traitement médical

Une préparation par un traitement médical a été faite chez la majorité des patients par des antihypertenseurs.

### 7.2 Traitement chirurgical

#### 7.2.1 Surrénalectomie unilatérale

37 patients avaient un phéochromocytome unilatéral dont 36 ont bénéficié d'une surrénalectomie unilatérale : 18 par célioscopie et 18 par laparotomie.

Le patient restant n'a pas encore été opéré.

### 7.2.2 Surrénalectomie bilatérale

6 patients ont bénéficié d'une Surrénalectomie bilatérale et toutes étaient par laparotomie soit 14,28%.

Le 7<sup>ème</sup> patient n'a pas bénéficié de chirurgie vu son âge avancé (73 ans) et l'existence d'une métastase hépatique.

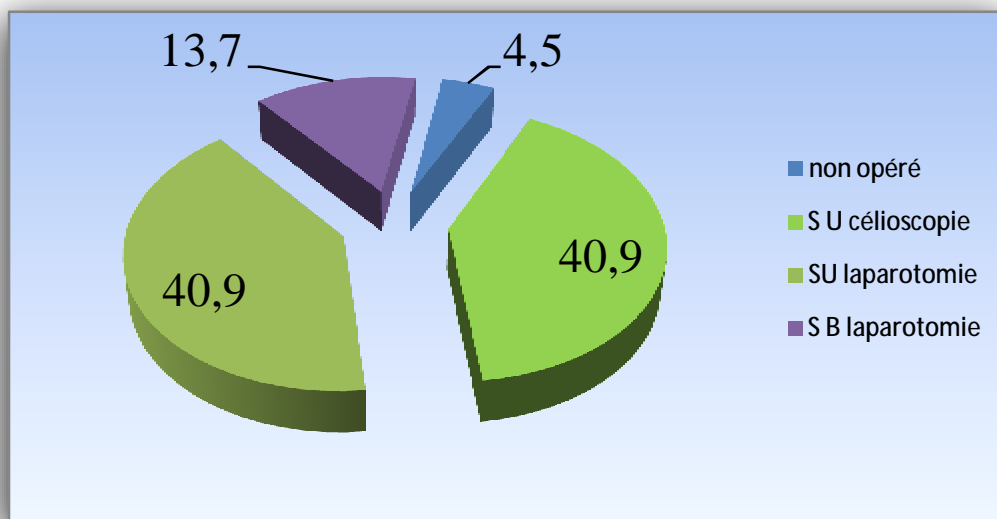


Figure 16 : Répartition des cas selon la méthode chirurgicale

## 8. Etude anatomopathologique

Tous les résultats anatomopathologiques que nous avons pu récupérer ont confirmé le diagnostic, sans trancher entre le caractère bénin ou malin de la tumeur.

## 9. Evolution

### 9.1 Evolution per opératoire

Tableau 6 : Evolution per opératoire

Type d'évolution	Nombres de patients	pourcentage
Bonne	21/42	50%
Complications	Décès	0
	Arrêt cardiaque	0
	Hémorragie	0
	HTA	16 11,9%
	Trouble de rythme	4 38,1%

## 9.2 Evolution post opératoire

Tableau 7: Evolution post opératoire

Types d'évolution		Nombre de patients	pourcentage
Bonne		34	81%
Complications	Décès	1	2,38%
	Séquelles	0	0
	Trouble de rythme	1	2,38%
	Récidives	3	7,1%

Le décès de notre seul patient est survenu après 3 mois en post opératoire et on n'a pas de documents pour identifier la cause du décès.

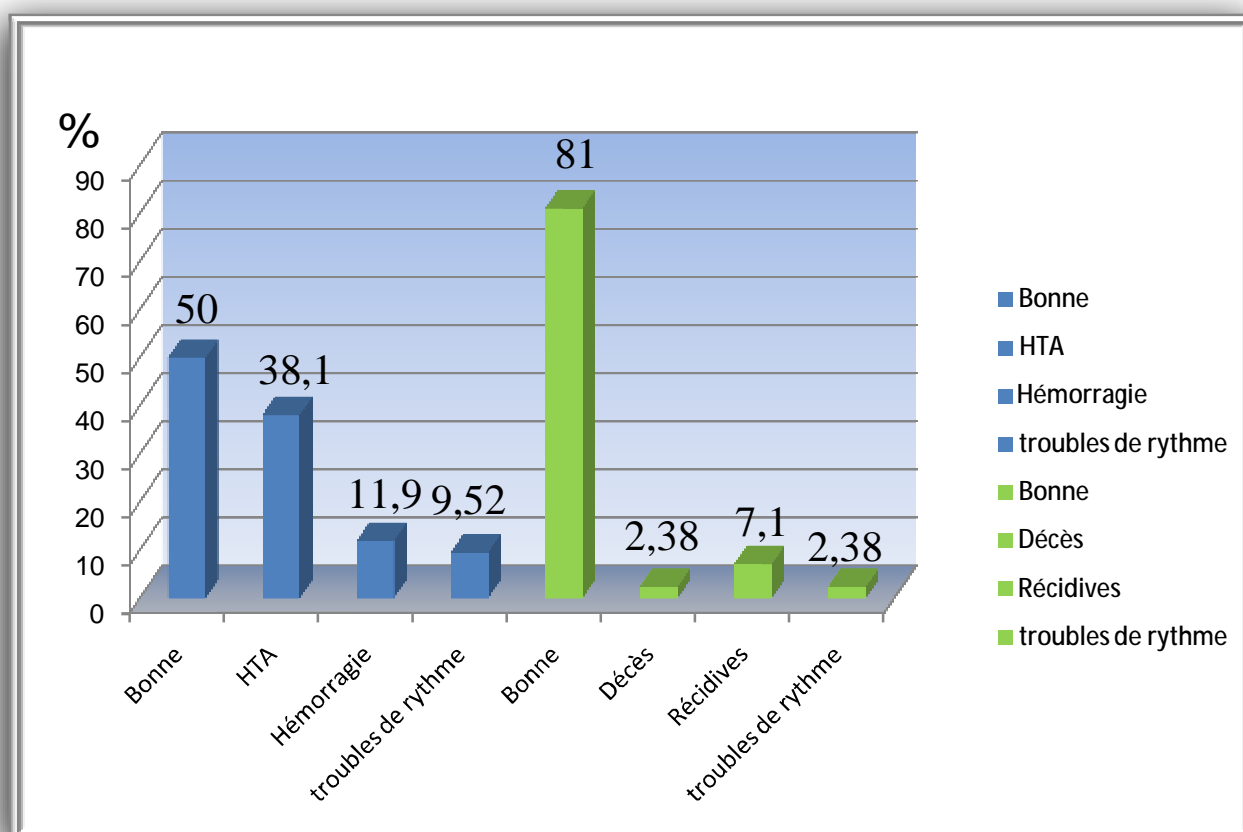


Figure 17: L'évolution per opératoire (couleur bleu) et post opératoire (couleur verte)

### 9.3 Suivi

Le suivi était basé essentiellement sur la mesure de la tension artérielle réalisée chez 37 patients et la mesure du taux des dérivés méthoxylés chez 19 patients après 3 mois en post opératoire. Parmi nos 44 patients, 7 ont été perdus de vue.

Tableau 8: Le recul des patients après 3 mois

	TA	DM U
Nombre de patients	37	19
Normal	32 (86,5%)	17 (89,5%)
Elevé	5 (13,5%)	2 (10%)

## II. Phéochromocytome familial

### 1. Etude des paramètres épidémiologiques

Tableau 9: Comparaison des paramètres épidémiologiques entre le phéo familial et le phéo sporadique

	Phéo familial N <sub>1</sub> =12	Phéo sporadique N <sub>2</sub> = 32	P
Prévalence (%)	27,27	72,72	_____
Sex Ratio H/F	1,4	0,6	0,20

## 2. Antécédents familiaux:

Tableau 10: Les principaux antécédents familiaux chez les 2 groupes

ATCD familiaux	Phéo familial N <sub>1</sub> = 12	Phéo sporadique N <sub>2</sub> = 32	P
Phéo	25%	3,12%	0,05
HTA	100%	100%	—
NEM	75%	0%	0,00
Mort subite	16,66%	0%	0,07

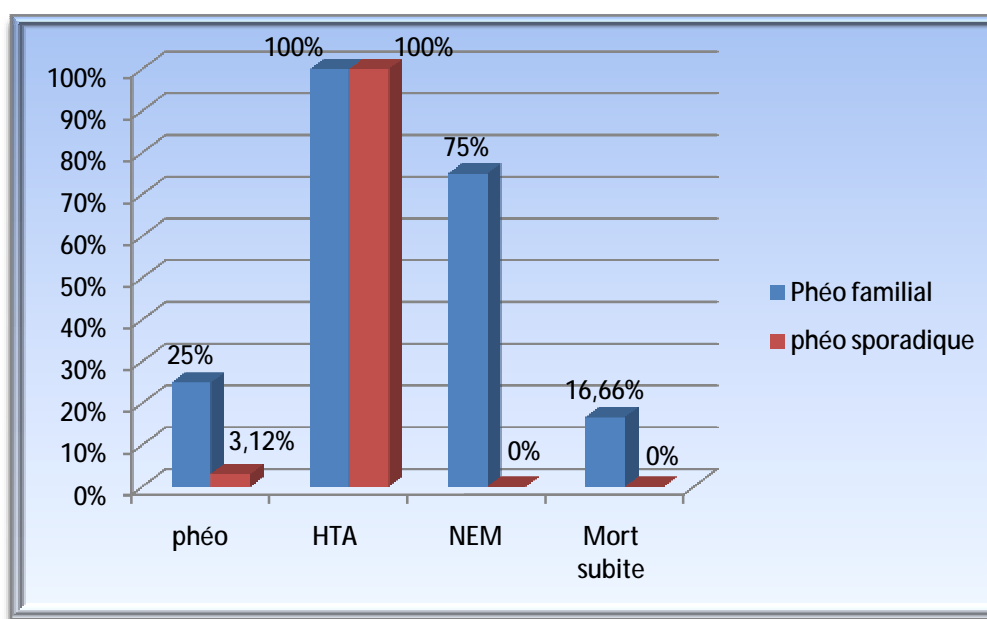


Figure 18: Les principaux ATCD familiaux chez les 2 groupes de l'étude

### 3. Mode de découverte

Parmi nos 12 patients présentant un phéochromocytome familial, on avait 5 patients découverts à la suite de dépistage familial soit 41,7%, chez 5 patients la découverte était symptomatique soit 41,7% et chez 2 patients la découverte était à la suite d'un dépistage dans le cadre de NEM soit 16,7%.

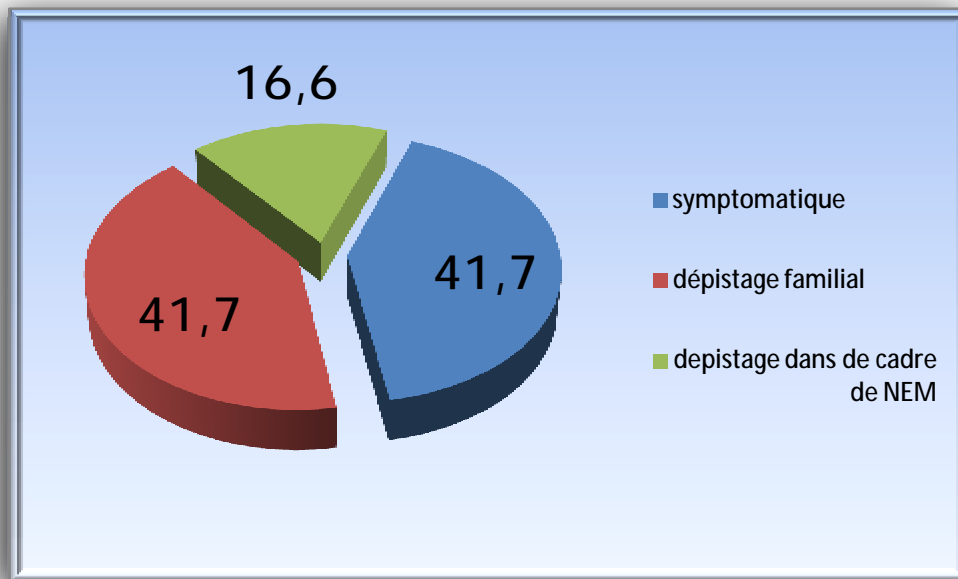


Figure 19: Répartition des cas de phéochromocytome familial selon le mode de découverte

#### 4. Etude clinique

##### 4.1 Principaux signes fonctionnels

Tableau 11: Les principaux signes fonctionnels chez les deux groupes

	Phéo familial N <sub>1</sub> = 12	Phéo sporadique N <sub>2</sub> = 32	P
céphalées	58,3%	78%	0,25
Palpitations	50%	81,25%	0,05
Sueurs	58,3%	71,8%	0,47
Triade de Ménard	50%	65,6%	0,48
Asthénie	58,3%	50%	0,62
Douleurs abdominales	25%	34,37%	0,72
AEG	41,5%	18,75%	0,25
Anxiété	16,7%	3,1%	0,11
Douleurs thoraciques	8,3%	3,1%	0,47
Crises comitiales	8,3%	3,1%	0,47

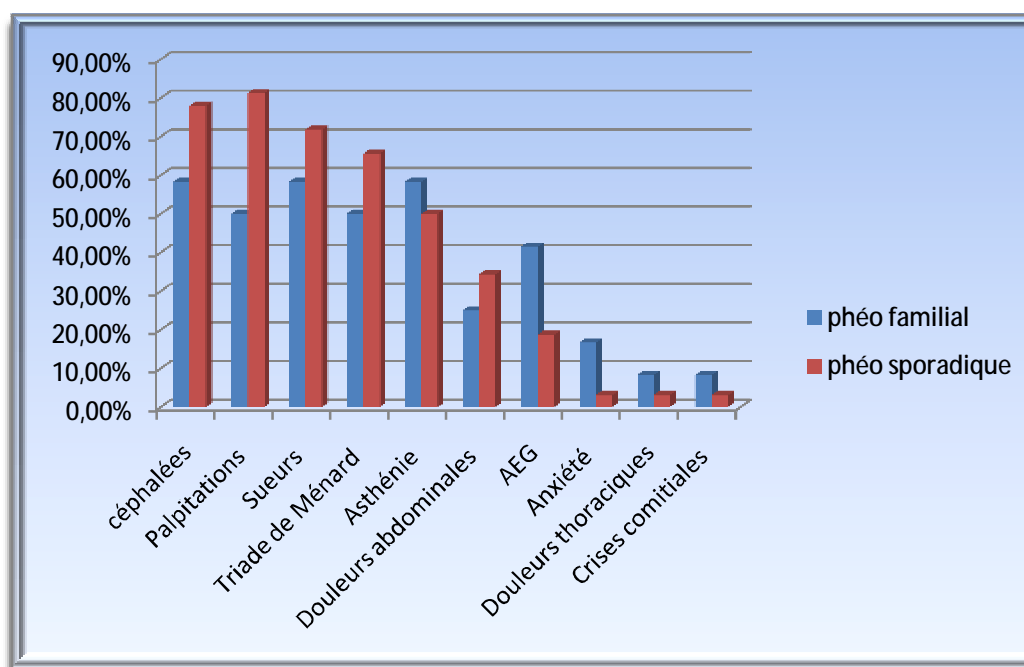


Figure 20: Les principaux signes fonctionnels chez les 2 groupes

## 4.2 Examen clinique

Tableau 12: Les principaux signes physiques chez les 2 groupes

	Phéo familial	Phéo sporadique
IMC (kg /m <sup>2</sup> )	17±1,41	24,30±4,35
HTA	36,4%	86,7%
Hypotension orthostatique	25%	30%
Pâleur cutanéomuqueuse	8,3%	3,8%
Masse abdominale	0%	0%
TCL	8,3%	3,8%

## 5. Etude paraclinique

### 5.1 Bilan biologique

#### 5.1.1 Bilan de confirmation

Tableau 13: Comparaison de type des DM secrétés chez les deux groupes

	Phéo familial N <sub>1</sub> = 12	Phéo sporadique N <sub>2</sub> = 20
Métanéphrines urinaires (élevées)	5(41,6%)	7(35%)
Normétanéphrines urinaires (élevées)	6(50%)	12(60%)
3ortho méthyl dopa urinaire	1(8,3%)	1(5%)

#### 5.1.2 Bilan de retentissement

Tableau 14: Bilan de retentissement du Phéo chez les deux groupes

	Phéo familial N <sub>1</sub> = 12	Phéo sporadique N <sub>2</sub> = 32
Diabète	0%	9 (28,12%)
Hyperglycémie à jeun	0%	2 (6,25%)
Anémie	2 (16,6%)	3 (9,3%)

### 5.1.3 Bilan dans le cadre de néoplasie endocrinienne multiple

Tableau 15: Bilan de NEM chez les deux groupes

	Phéo familial N <sub>1</sub> = 12	Phéo sporadique N <sub>2</sub> = 32
Calcitonine (élevée)	8 (66,6%)	0%
Parathormone (élevée)	2 (16,6%)	4 (12,5%)
Calcémie mesuré (élevée)	0%	0%

### 5.2 Bilan radiologique

Tableau 16: Sensibilité de l'échographie abdominale et la TDM chez les deux groupes

	Phéo familial	Phéo sporadique
Echographie abdominale	80%	77%
TDM abdominale	100%	100%

### 5.3 Etude génétique

Tableau 17: Mutation du gène RET dans NEM2

	Phéo familial	Phéo sporadique
Mutation du RET	6/6 (100%)	1/2 (50%)

## 6. Complications

3 patients du groupe des phéo familiaux et 21 patients des phéo sporadiques ont présenté des complications:

Tableau 18: Les principales complications chez les deux groupes

Complications		phéo familial N <sub>1</sub> = 12	phéo sporadique N <sub>2</sub> = 32	P
Hypertensives	HTA maligne	8,3 %	0 %	0,27
	Encéphalopathie	0 %	0 %	—
	AVC	0 %	0 %	—
	Rétinopathie	8,3 %	3 %	0,47
	Dissection aortique	0 %	0 %	—
Cardiaques	Ischémie	0 %	3 %	1
	Troubles de rythme	0 %	0 %	—
	HVG	0 %	6,25%	1
Métaboliques	Diabète	0%	34,37 %	0,02
	Alcalose-hypo K <sup>+</sup>	0 %	0 %	—
	Anémie	0 %	6,25 %	1

## 7. Traitement

Tableau 19: Comparaison des modalités chirurgicales des patients opérés chez les deux groupes

	Phéo familial N <sub>1</sub> = 12	Phéo sporadique N <sub>2</sub> = 30
Cœlioscopie	4(33,3%)	14(46,6%)
Laparotomie	8(66,6%)	16(53,3%)

## 8. Evolution

### 8.1 Evolution per opératoire

Tableau 20: Evolution per opératoire chez les deux groupes

	phéo familial N <sub>1</sub> = 12	phéo sporadique N <sub>2</sub> = 30	P
Bonne	50%	50%	1
Arrêt cardiaque réversible	0%	0%	—
Hémorragie	8,3%	13,33%	1
HTA	25%	43,33%	0,3
Trouble de rythme	16,7%	6,66%	0,56
Etat de choc	0%	3%	1
Mort subite	0%	0%	—

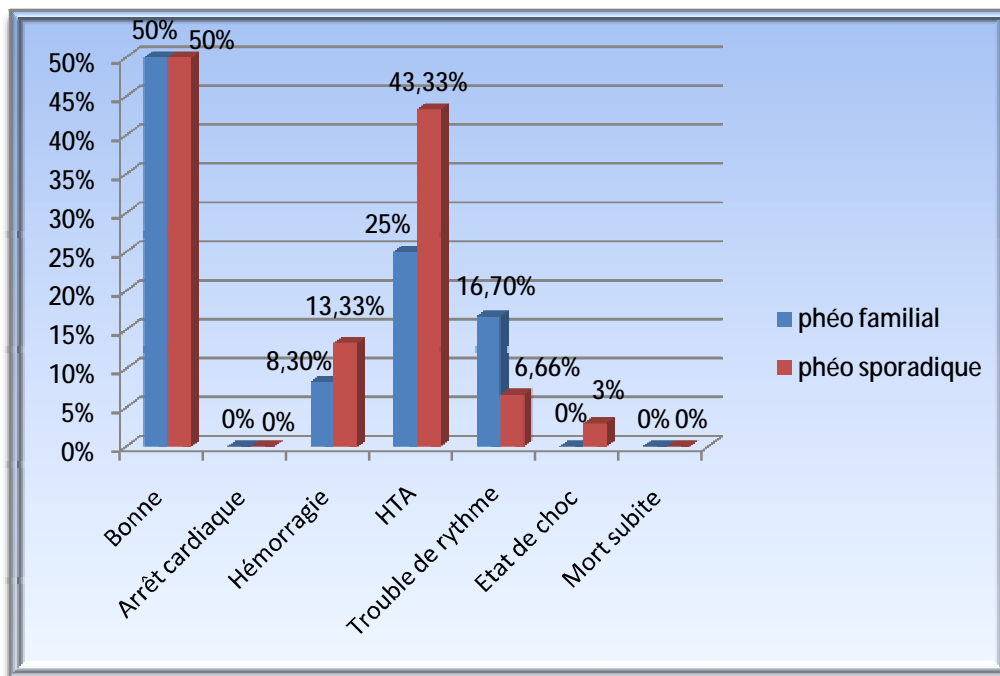


Figure 23: Evolution peropératoire chez les 2 groupes

## 8.2 Evolution post opératoire

Tableau 21: Evolution post opératoire des cas des deux groupes

Types d'évolution		Phéo Familial N <sub>1</sub> =12	Phéo sporadique N <sub>2</sub> =30	P
Bonne		66,7 %	86,66 %	0,19
Complications	Décès	0 %	3,33 %	1
	Séquelles	0 %	0 %	—
	Trouble de rythme	8,3 %	0 %	0,28
	Récidives	16,7 %	3,33 %	0,19
Métastases		16,7 %	9,33 %	0,60

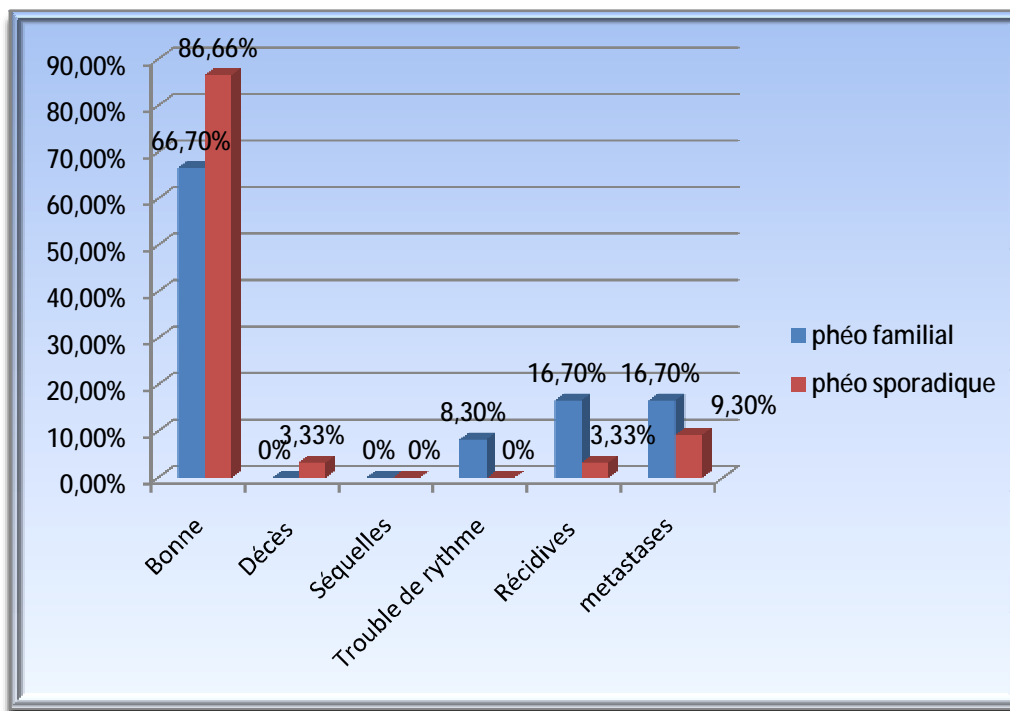


Figure 24: Evolution postopératoire chez les 2 groupes

### 8.3 Suivi

Le suivi était basé essentiellement sur la mesure de la tension artérielle réalisée chez 12 patients, et la mesure du taux des dérives méthoxylés chez 9 patients après 3 mois en post opératoire. Dans ce groupe de phéochromocytome familial, on n'a pas eu de perdu de vue.

Tableau 22: Le suivi des patients chez les deux groupes

	Phéo familial	Phéo sporadique
TA (normale)	9/12 patients (75%)	23/25 patients (92%)
DM U (normale)	7/9 patients (77,8%)	10/10 patients (100%)

## B. Etude analytique

### I. Population générale

#### 1. L'évolution per opératoire et la taille de la tumeur

L'analyse statistique entre le groupe des patients avec un phéochromocytome dont la taille de la tumeur est  $<6$  cm et ceux avec une taille  $\geq 6$  cm et la survenue de complication per opératoire a révélé une différence statistiquement significative avec un  $p=0,0006$ .

Tableau 23: Relation entre la taille de la tumeur et la survenue de complications per opératoire

	Taille $<6$ N= 23	Taille $\geq 6$ N= 19	p
Complicqué	6 (26,1 %)	15 (78,9 %)	0,0006

## 2. Les méthodes chirurgicales réalisées et l'évolution per opératoire

Tableau 24: Relation entre la méthode chirurgicale réalisée et la survenue de complications per opératoires

	Cœlioscopie N= 18	laparotomie N= 24	p
Complicqué	5 (27,8%)	16 (66,7%)	0,012

Le pourcentage de patients opérés par laparotomie et compliqués est de 66,7% contre un pourcentage de ceux opérés par cœlioscopie qui est de 27,8% avec un  $p=0,012$ , donc on note une relation statistiquement significative entre la méthode chirurgicale réalisée et la survenue de complication per opératoire d'où l'intérêt de la cœlioscopie en matière de la chirurgie du phéochromocytome.

## II. Groupe de phéochromocytome familial

### 1. Age de découverte

La moyenne d'âge de découverte du phéochromocytome du groupe des malades présentant un phéochromocytome familial est de  $30,67 \pm 11,38$  ans (de 12 à 47 ans) contre une moyenne de  $43,87 \pm 13,16$  ans (17 à 73 ans) chez les patients présentant un phéochromocytome sporadique, donc on note une différence statistiquement significative entre les deux groupes avec un  $p=0,03$ .

Tableau 25: Comparaison de la moyenne d'âge entre les 2 groupes de notre série

	Phéochromocytome familial N= 12	Phéochromocytome sporadique N= 32	p
Age	$30,67 \pm 11,38$ ans	$43,87 \pm 13,1$ ans	0,03

## 2. La clinique : HTA

Seulement 25% des patients du groupe du phéochromocytome familial présentent une HTA à l'examen clinique contre 75% pour ceux du phéochromocytome sporadique avec un p à 0,0007, donc on note une différence statistiquement significative entre les deux groupes.

Tableau 26: Comparaison entre le groupe familial et sporadique en terme d'HTA

	Phéochromocytome familial N= 12	Phéochromocytome sporadique N= 32	p
Hypertendu	3 (25 %)	24 (75 %)	0,0007

## 3. Bilatéralité

La comparaison de la bilatéralité de la tumeur chez le groupe des patients présentant un phéochromocytome familial et ceux du groupe sporadique trouve une différence significative entre ces deux groupes (p= 0,01).

Tableau 27: Comparaison de la bilatéralité de la tumeur entre les 2 groupes étudiés

	Phéochromocytome familial N= 12	Phéochromocytome sporadique N= 32	p
Bilatéral	5(41,7 %)	2(6,3 %)	0,01

#### 4. Le Phéochromocytome familial et l'évolution tumorale

##### 4.1 Taux des dérivés méthoxylés

La moyenne du taux des dérivés méthoxylés des patients présentant un phéochromocytome familial découvert lors du dépistage familial est à 4,5 fois la normale contre une moyenne de 13,9 fois la normale chez le reste des patients. Donc on note un taux bas de dérivés méthoxylés chez les cas découverts précocement.

Tableau 28: Relation entre le mode de découverte et le taux des DM

	Dépistage familial N= 5	Dépistage Non familial N= 39	p
Taux DM (taux* $\pm$ )	4,5 $\pm$ 2,9*	13, 9 $\pm$ 11	0,001

##### 4.2 Taille de la tumeur et mode de découverte

La taille moyenne de la tumeur du groupe des patients découverts à la suite d'un dépistage familial est de 2,6 $\pm$ 2 cm contre une moyenne de 5,33 $\pm$ 1,88 cm pour le reste des patients avec un p à 0,05. Donc on note une relation à la limite de la significativité entre les deux groupes.

Tableau 29: Relation entre le mode de découverte et la taille de la tumeur

	Dépistage familial N= 5	Dépistage Non familial N= 39	p
Taille	2,6 $\pm$ 2cm	5, 33 $\pm$ 1,88cm	0,05

### 5. La malignité du phéochromocytome familial

16,7% des phéo familiaux ont été retenu comme des formes malignes contre 9,4% pour les phéo sporadique avec un  $p=0,49$ .

Tableau 30: Malignité du phéochromocytome familial

	Phéochromocytome familial N= 12	Phéochromocytome sporadique N= 32	P
Malin	2 (16,7%)	3 (9,4%)	0,49

# DISCUSSION

## A. Epidémiologie

### I. Fréquence

Les phéochromocytomes concernent moins de 0,5% des patients hypertendus et l'incidence annuelle a été estimée à un cas pour 2 millions. Cependant, ils représentent jusqu'à 14% des incidentalomes surrenaliens opérés.

Chez l'enfant, selon Dubois, le phéochromocytome représente 1 à 2% d'étiologies d'HTA [15].

Bien qu'ils soient le plus souvent sporadiques,

les phéochromocytomes peuvent s'intégrer dans le cadre d'une maladie familiale. Globalement, la proportion de phéochromocytomes génétiquement induits, longtemps estimée aux alentours de 10%, semble actuellement d'environ 25% [16]. En analysant 11 séries incluant 1013 patients porteurs d'un phéochromocytome, le pourcentage du phéochromocytome familial est 25%.

Au Maroc, On ne dispose pas d'une étude statistique concernant le phéochromocytome. Dans notre série, de l'an 2000 à 2012, 44 cas de phéochromocytome ont été hospitalisés au service d'endocrinologie et maladies métaboliques du CHU Rabat, hôpital militaire Mohammed V et le service de chirurgie A du CHU Rabat dont 27,27% des phéochromocytomes familiaux.

Les chiffres de notre série sont concordants avec ceux de la population générale, 1 phéochromocytome sur 4 est génétique, ce qui appuie la nécessité et l'intérêt du dépistage précoce et du diagnostic génétique.

Tableau 31 : Prévalence du phéochromocytome familial selon différentes séries

Série	Nombre	PH-Familial	Prévalence
Notre Série	44	12	27,27 %
EL MALKI [17]	10	02	20,00 %
KWANG HYUN [18]	119	08	06,70%
KERCHER [19]	80	08	10,00 %
GOSSET [20]	112	64	57,14 %
GAGNER [21]	17	08	47,00 %
GODEAU [22]	50	06	12,00 %
GOGUEN [23]	214	76	35,51 %
ICONARU [24]	30	08	26,00 %
PLOUIN [25]	209	41	19,61 %
RAMBAUD [26]	20	04	20,00 %
ULRICH [27]	152	35	23,00 %
TOTAL	1013	260	25,00 %

## II. Répartition selon l'âge et le sexe

Cette tumeur est observée à tout âge, mais avec une prédominance chez l'adulte de sexe féminin, entre 20 et 50 ans. L'âge moyen de découverte chez l'enfant est de 9 ans et demi.

D'après Lenders, les formes sporadiques du phéochromocytome s'observent entre 40 et 50 ans alors que les formes héréditaires sont diagnostiquées le plus souvent avant 40 ans avec une prédominance masculine [28].

Dans notre étude :

L'âge moyen de découverte est de  $44 \pm 13,08$  ans pour les phéochromocytomes sporadiques contre une moyenne de  $30,67 \pm 11,38$  ans pour les

phéochromocytomes familiaux qui peut être expliqué par le dépistage précoce dans les formes familiales.

Sexe : on note une légère prédominance féminine (sex-ratio à 0,76) dans la population générale alors qu'on observe une prédominance masculine chez les phéochromocytomes familiaux (sex-ratio à 1,4) ce qui concorde avec la littérature.

## B. Présentation clinique

### I. Circonstances de découverte

Les manifestations cliniques et biologiques des phéochromocytomes sont strictement hormono-dépendantes. Elles dépendent de l'importance de l'hypersécrétion des catécholamines, de son caractère continu ou intermittent et dans ce dernier cas de la fréquence des décharges sécrétoires [29], ou de la croissance tumorale [30]. Parfois le phéochromocytome est même asymptomatique, de découverte fortuite lors d'un examen radiologique ou lors d'un dépistage dans les formes familiales isolé ou syndromique [30].

Dans notre série les modes de découverte étaient multiples :

- La découverte était symptomatique chez 70,5% des patients
- fortuite chez 13,6%, ce qui représente un pourcentage faible par rapport aux résultats rapportés par la littérature. Ceci peut être expliqué par la faible disponibilité des examens paracliniques au Maroc par rapport au pays développés.
- seulement chez 16% des patients la découverte était lors d'un dépistage familial ou dans le cadre de dépistage de NEM2 du fait que le dépistage génétique au Maroc est limité au phéochromocytome familial syndromique.

## II. Signes cliniques

La présentation clinique du phéochromocytome est très variable.

L'hypertension artérielle, les céphalées, les palpitations dominent le tableau clinique.

L'hypertension artérielle associée au phéochromocytome a souvent un caractère paroxystique. Moins souvent, on observe une hypertension artérielle permanente, voire une tension artérielle normale, en particulier dans les formes familiales [31]. Les principaux effets métaboliques sont l'hyperglycémie et l'amaigrissement [28].

Dans notre série, l'HTA a été objectivée chez 86,7% des cas de phéochromocytome sporadique et 13,3% des cas des phéochromocytomes familiaux ce qui concorde avec la littérature.

### 1. Présentation clinique typique

#### 1.1 Triade de Menard.

La triade céphalées palpitations sueurs (Triade de Menard) est la manifestation clinique paroxystique la plus classique du phéochromocytome [32,33, 34].

Dans l'étude de Plouin [35], portant sur 2585 hypertendus, cette triade associée à une HTA avait une spécificité de 93,8%, et une sensibilité de 90,9%.

Dans notre série, elle a été retrouvée chez 61,4% de la population générale et chez 50% des phéo familiaux.

#### 1.2 Hypertension artérielle

L'HTA est le signe cardinal du phéochromocytome, elle peut être permanente, paroxystique dans des cas exceptionnels, résistante.

##### 1.2.1 HTA permanente

L'HTA permanente est la forme clinique la plus fréquente du phéochromocytome, elle peut être pure ou entrecoupée de paroxysmes [36]. Cette

HTA est habituellement sévère, systolodiastolique, extrêmement instable et réfractaire au traitement [37, 39,40].

L'HTA permanente au cours du phéochromocytome a plus de retentissement dans le territoire céphalique, et moins d'effets sur le cœur et le rein, ce qui explique la fréquence de céphalées et la présence d'altérations vasculaires précoces au fond d'œil [38, 41,42].

Dans l'étude Plouin, l'HTA permanente est retrouvée dans 50% à 60% des cas [35].

Dans notre série, l'HTA permanente est présente chez 18,2% de nos patients,

### 1.2.2 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 [43]. 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 [44]. 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 [45]. Proye [46], avait identifié 78 cas d'hypertension artérielle paroxystique dans une série de 282 de phéochromocytome, soit 27,6%.

Dans notre série, l'HTA paroxystique est retrouvée chez 38,6% de nos patients.

## 2. Manifestations cliniques atypiques

### 2.1 Hypotension orthostatique

Le phéochromocytome peut se manifester par une hypotension orthostatique isolée ou associée à une HTA paroxystique [47]. Sa forme majeure est le collapsus spontané ou plus fréquemment observé lors d'une induction anesthésique [48].

Il convient cependant de l'évoquer et de réaliser des dosages de dérivés méthoxylés urinaires devant l'association à des poussées hypertensives réfractaires au traitement, à des sueurs et céphalées, ou à des antécédents familiaux orientant vers une cause génétique de phéochromocytome [49].

Dans notre étude, nous avons constaté un pourcentage plus élevé de l'existence de l'hypotension orthostatique par rapport à celui rapporté à la littérature que ça soit pour le phéochromocytome sporadique ou familial (29% des phéochromocytomes sporadiques et 25% des phéochromocytomes familiaux).

### 2.2 Douleurs abdominales

Les douleurs abdominales sont dues à l'effet vasoconstrictif des catécholamines sur le système splanchnique [37]. Il s'agit le plus souvent de douleur constrictive abdominothoracique ascendante.

Dans une série de 282 patients porteurs de phéochromocytome, Proye [37], a trouvé des douleurs abdominales dans 10,2% des cas avec une masse palpable dans 2,5% des cas.

Dans notre série, c'est un motif de consultation plus fréquent (31,8%) par rapport aux données de la littérature (10%), qui peut être expliqué par le diagnostic de la tumeur à un stade plus avancé, ce qui prouve encore l'intérêt du dépistage précoce et de la recherche génétique avant l'évolution de la tumeur et l'installation des signes cliniques.

### 2.3 Manifestations psychiatriques

Une augmentation soutenue ou paroxystique des catécholamines neurogènes peut entraîner des manifestations psychiatriques à type d'anxiété, attaque de panique, instabilité émotionnelle, agitation, dépression et parfois même une auto agressivité [55,56]. Il faut rappeler qu'il est indispensable d'envisager une cause somatique à des troubles psychiatriques, surtout lorsqu'ils sont rebelles aux traitements habituels [57].

Dans notre série, seulement 6,8% des patients avaient à l'interrogatoire des signes psychiatriques à type d'anxiété.

### 2.4 Manifestations inflammatoires

Parmi les formes atypiques du phéochromocytome, la forme inflammatoire isolée est assez rare, et son diagnostic clinique est difficile [58]. Il est rattaché à une hypertension artérielle permanente ou à l'enregistrement d'un paroxysme hypertensif. Il s'expliquerait en fait, par le caractère nécrotique de la tumeur surrénalienne et disparaît après l'exérèse de celle-ci.

Dans notre série, aucune manifestation inflammatoire n'a été rapportée.

### 2.5 Autres signes cliniques

La majorité des phéochromocytomes présente des manifestations hypertensives paroxystiques ou permanentes. Cependant, une proportion non négligeable de ces tumeurs, 5% selon Dupont [15] se présente de façon atypique avec des expressions cliniques inhabituelles pour des raisons diverses: localisations particulières, remaniement tumoral brutal, âge du patient, grossesse, association à d'autres pathologies [59].

▼ L'amaigrissement est un signe fréquent lié au catabolisme catécholaminergique.

▼ Nausée et vomissement dans 18,6%

## ▼ Constipation

▼ Le tableau clinique du phéochromocytome peut s'enrichir d'un certain nombre de symptômes liés aux sécrétions satellites de la tumeur. Ainsi : [48]

▼ la sécrétion d'interleukine 6 peut être responsable d'un syndrome fébrile non exceptionnel au cours du phéochromocytome.

▼ la tumeur peut être responsable de l'apparition d'un syndrome de Cushing par sécrétion ectopique d'ACTH.

▼ une sécrétion de calcitonine n'est pas exceptionnelle mais le plus souvent asymptomatique.

▼ des sécrétions ectopiques d'hormone parathyroïdienne et de VIP sont possibles, et apportent à la symptomatologie clinique leur touche spécifique.

Tableau 32: Les principaux signes cliniques du phéochromocytome selon les séries

Série	EL MALKI [17]	ICONARU [24]	PLOUIN [25]	ULRICH [27]	PROYE [47]	Total	%	Notre série
Nombre de patients	10	30	209	152	282			44
Triade de Menard	3	---	190	78	93	364/6 53	55,7%	61,4%
HTA permanente	6	8	---	---	141	155/3 22	48%	18,2%
HTA paroxystique	---	22	---	---	78	100/3 12	32%	38,6%
TA normale	---	---	---	101	63	164/4 34	37%	18,43 %
Hypotension	---	---	---	---	---			28,9%
Trouble de la glyco Régulation	3	18	52	---	67	140/5 31	26%	25%
Douleurs abdominales	2	---	---	---	29	31/29 2	10,6%	31,8%

## C. Formes cliniques

### I. Formes familiales

Alors que la majorité des phéochromocytomes sont des cas sporadiques, certains sont familiaux (héréditaires) à transmission autosomique dominante [60, 61,62].

Les formes familiales sont soit isolées, soit associées à certaines maladies génétiques pouvant ainsi induire l'apparition d'un phéochromocytome, les néoplasies endocriniennes multiples (NEM) de type II avec ses variantes NEM IIA et NEM IIB [63,64], la maladie de Von Hippel- Lindau (VHL) , et la neurofibromatose de type1 (NF1) (anciennement appelée maladie de Von Recklinghausen), dont la prévalence est de 1/25000, 1/36000 et 1/3000 naissances respectivement et où la fréquence du phéochromocytome est de 40, 14 et 1% respectivement [65,66]. Ces formes familiales sont volontiers bilatérales dans 60% des cas ou multifocales, rarement extra-surrénales [42].

Dans notre série, la tumeur était bilatérale chez 41,7% des cas de phéochromocytomes familiaux contre 6,3% de phéochromocytomes sporadiques ce qui concorde avec la littérature et explique la gravité de la forme familiale.

#### 1. NEM de type 2 : [20,22, 68]

La néoplasie multiple IIA, ou syndrome de Sipple, associe phéochromocytome, cancer médullaire de la thyroïde (développé aux dépens des cellules à calcitonine), et parfois une hyperparathyroïdie (par adénome ou hyperplasie).

La NEM IIB, ou syndrome de Gorlin, est le syndrome de Sipple auquel se surajoutent des anomalies dysmorphiques de type marphanoïde et des neurones méliques muqueux. Ces derniers sont des semis de petits nodules indolores blanchâtres ou rosés situés sur la muqueuse des lèvres, des gencives, de la langue, des joues, du plancher buccal ou plus rarement sur les conjonctives ou la face.

Dans notre série, la NEM2 est présente dans 75% des cas de phéochromocytomes familiaux ce qui concorde avec la littérature et montre encore la gravité de cet entité de phéochromocytome liée à la malignité du CMT et donc impose une prise en charge particulière surtout en matière de diagnostic génétique et de la thyroïdectomie prophylactique.

## 2. Maladie de VHL : [61, 69,70]

La maladie de VHL associe un phéochromocytome à d'autres tumeurs de localisations diverses. Ces tumeurs sont parfois révélatrices, ou pouvant au contraire survenir après le phéochromocytome. Les deux manifestations les plus fréquentes sont l'angiome rétinien (52% des cas), et l'hémangioblastome du cervelet (59%), les autres manifestations sont l'hémangiome spinal (13%), le cancer du rein (24 à 28%), kyste et tumeurs du pancréas (30 à 65% des cas) et kystes épидидymaires.

Au cours de cette maladie, le phéochromocytome est précoce; survient chez des sujets jeunes.

Dans notre série, aucun de nos patients n'a présenté cette maladie.

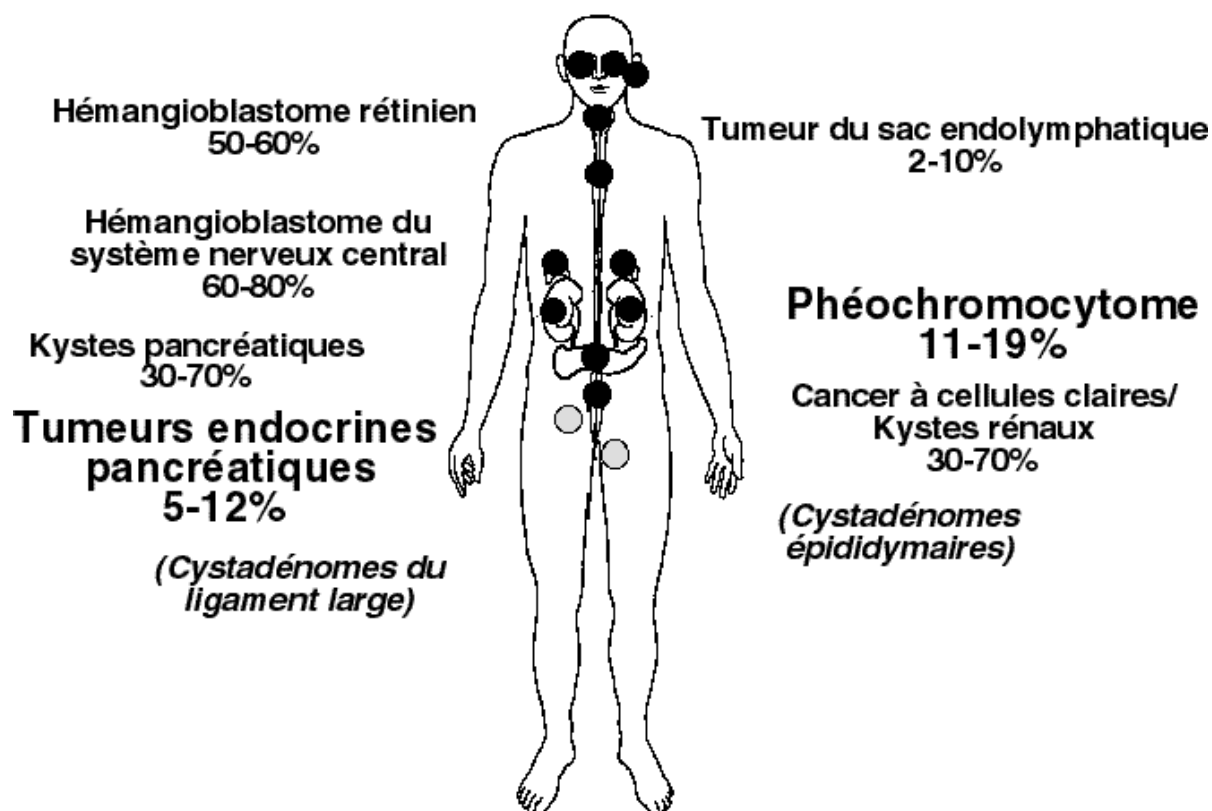


Figure 25 : Fréquence des lésions majeures de la maladie de Von Hippel-Lindau selon Richard [70]

### 3. NF1 : [69,71]

Cette maladie se caractérise par des manifestations cliniques diverses dont les plus typiques sont des Lésions cutanées classiquement appelées «Tâches café au lait (TCL)», résultats de dysplasie des tissus mésodermiques et neuro-ectodermiques, des nodules de Lisch ou hématomes mélanocytaires de l'iris, le névrome plexiforme de la paupière supérieure, des tumeurs gliales telles que des phéochromocytomes ou des ganglioneuromes et des atteintes vasculaires à type de coarctation de l'aorte abdominale et d'angiodyplasie uni ou bilatérale des artères rénales.

Selon la conférence de consensus de l'institut national de la santé de Bethesda en 1988 ; le diagnostic de NF1 est établi chez un individu si deux ou plus des critères suivants sont rencontrés :

- Au moins six TCL de plus de cinq mm dans leur plus grand diamètre chez un individu pré-pubère et plus de 15 mm chez un individu pubère.
- Deux neurofibromes ou plus de n'importe quel type ou un neurofibrome plexiforme.
- Des lentigines axillaires ou inguinales.
- Un gliome optique.
- Deux nodules de Lisch ou plus.
- Une lésion osseuse caractéristique comme une dysplasie sphénoïde, un amincissement de la corticale des os longs avec ou sans pseudarthrose.
- Un parent du premier degré atteint de NF1 suivant les critères précédents.
- Dans notre série, 2 patients avaient à l'examen clinique des tâches café au lait mais le diagnostic de NF1 n'a pas été retenu.



Figure 26: TCL chez une patiente de la consultation génodermatose-CHU FES

## II. Selon le terrain

### 1. Chez l'enfant [15,72]

Le phéochromocytome est rare chez l'enfant, il représente 0,1 à 1% des causes d'HTA. Il atteint surtout le garçon. La moyenne d'âge de découverte est de neuf ans et demi; mais quelques cas ont été décrits chez le nouveau-né. Les manifestations cliniques résultent des effets des catécholamines sur les organes récepteurs ce qui rend sa symptomatologie très polymorphe et le plus souvent atypique ce qui peut faire retarder le diagnostic. Ainsi, en dehors des signes habituels retrouvés chez l'adulte dominés par la triade clinique de Ménard, chez l'enfant, d'autres signes sont également retrouvés: un arrêt de croissance, un amaigrissement, un état fébrile ou subfébrile, une thermophobie, des convulsions, voire hémiplégie compliquant l'HTA.

Dans les formes malignes, des métastases osseuses peuvent également apparaître soit d'emblée soit tardivement. Sur le plan biologique, le diagnostic repose sur la mise en évidence des catécholamines libres et de leurs métabolites en quantité excessive dans le sang et les urines. L'imagerie est importante avant tout traitement chirurgical pour confirmer le diagnostic, déterminer l'étendue des lésions parenchymateuses, leur degré de nécrose, préciser le mécanisme de l'ischémie artérielle et donner une orientation sur la localisation de la tumeur.

Le traitement chirurgical consiste en une exérèse complète de la tumeur par chirurgie conventionnelle ou laparoscopique. Ce traitement chirurgical doit être précédé d'une préparation préopératoire, afin d'équilibrer la TA pour prévenir tout accident per opératoire. Cependant, le suivi au long cours voire à vie est indispensable car l'évolution du phéochromocytome chez l'enfant est caractérisée par la fréquence des récives et la survenue tardive des métastases.

Notre série comporte 3 enfants atteints de phéochromocytome familial dont 2 étaient découverts à la suite d'un dépistage familial et l'autre était découvert à la suite d'installation de signes cliniques. L'évolution chez ces enfants a été marquée par 2 récives, ce qui prouve la nécessité d'un suivi régulier et rapproché chez les cas diagnostiqués à un âge précoce.

## 2. Chez la femme enceinte [40, 73, 74, 75, 76, 77,78,79]

Il s'agit d'une circonstance diagnostique particulière. Ses symptômes miment des pathologies plus fréquentes comme la pré éclampsie ou une tumeur pelvienne ce qui rend son diagnostic difficile. La triade céphalées, sueurs, palpitations associée à une hypertension artérielle est caractéristique. Les épisodes d'hypotension orthostatique semblent être plus fréquents (75%) ; par ailleurs, des signes mineurs tels que l'anxiété (18%), les troubles visuels (17%), la dyspnée (10%),

les convulsions (10%) ou l'hyperthermie, peuvent dominer le tableau et ainsi fausser le diagnostic.

Le diagnostic est confirmé par le dosage des métanéphrines urinaires des 24 heures rapporté à la créatinine, qui n'est pas modifié par la grossesse. L'examen doit être réalisé lors de la crise hypertensive. L'imagerie complète ensuite ce bilan pour localiser la tumeur. La scintigraphie au MIBG est contre-indiquée pendant la grossesse. L'échographie, dont la sensibilité atteint 89 à 97% pour les localisations surrénaliennes en dehors de la grossesse, ne permet pas d'explorer le médiastin et est techniquement difficile en fin de grossesse avec un utérus gravide. La tomодensitométrie est réalisable, mais l'IRM est l'examen de référence pendant la grossesse, car non irradiant et très sensible. Cette situation se caractérise par le pronostic vital mauvais avec létalité fœtale de 54% et maternelle de 58%. Se pose alors le problème d'une prise en charge multidisciplinaire de sauvetage de la mère et de l'enfant. Les dates de l'accouchement et de la chirurgie surrénalienne sont en fonction du retentissement du phéochromocytome.

Parmi nos 44 patients, une seule patiente était enceinte et a présenté un tableau clinique dominé par les céphalées, sueurs, et hypotension orthostatique. Cependant le dosage des dérivés méthoxylés était négatif et le diagnostic a été suspecté sur l'aspect échographique et confirmé à posteriori par étude anatomopathologique.

### III. Formes asymptomatiques

Des formes pauci-symptomatiques, voire asymptomatiques existent. Le caractère silencieux de ces phéochromocytomes peut être dû à la sécrétion de faibles quantités de catécholamines ou à une sécrétion d'adrénaline prédominante ou encore à des tumeurs à forte capacité métabolique intra tumorale. Même en l'absence d'HTA ou de tout symptôme clinique, un patient porteur d'un phéochromocytome n'est pas à l'abri d'une crise hypertensive, d'où l'importance de diagnostiquer ces tumeurs [32].

### IV. Indications du dépistage du phéochromocytome [1]

La recherche d'un Phéo/PGL se justifie chez les patients :

- a) ayant une HTA résistante définie comme une pression artérielle (PA) systolique supérieure ou égale à 140 mm Hg et/ou une PA diastolique supérieure ou égale à 90 mm Hg malgré une trithérapie à dose efficace contenant au moins un diurétique.
- b) présentant des symptômes adrénérgiques.
- c) ayant une labilité tensionnelle importante objectivée, notamment lors d'une intervention chirurgicale.
- d) de moins de 50 ans, diabétiques, hypertendus, ayant un indice de masse corporelle inférieur à 25.
- e) porteurs d'un incidentalome surrenalien.
- f) présentant les symptômes d'un syndrome de masse cervicale, thoracique, abdominale ou pelvienne.
- g) atteints d'une maladie génétique prédisposant aux phéo/PGL.

- h) asymptomatiques mais identifiés grâce au dépistage génétique familial comme étant porteurs d'une mutation sur un gène de prédisposition au phéo/PGL.

Chez l'ensemble de ces patients suspects d'être porteurs de phéo/PGL, le diagnostic consiste en des dosages biologiques suivis d'examens d'imagerie.

## D. Diagnostic et bilan para clinique

### I. Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique est relativement aisé dans les cas de phéochromocytome sécrétant de fortes quantités de catécholamines dans un contexte clinique très évocateur ; en revanche, il est plus délicat en présence d'un tableau clinique atypique ou lors de la recherche systématique d'un phéochromocytome familial, reliés le plus souvent à des petites tumeurs à faible sécrétion. Pour étayer la suspicion clinique, il est nécessaire de mettre en œuvre plusieurs marqueurs adrénérgiques plasmatiques et urinaires.

Le but du diagnostic positif biologique est de démontrer l'augmentation excessive de la synthèse des catécholamines (noradrénaline, adrénaline) ou de précurseurs (dopamine) et/ou de leurs métabolites dérivés méthoxylés [77].

Dans notre étude, le taux des dérivés méthoxylés chez les patients découverts lors d'un dépistage familial est à 4,5 fois la normale avec une taille tumorale de 2,6 cm, contre un taux de 19,9 fois la normale avec une taille tumorale de 6,2 cm chez les patients présentant un phéochromocytome découverts tardivement ce qui appuie d'une part la théorie de l'évolution tumorale et d'autre part la relation entre la taille tumorale et l'importance du taux des dérivés méthoxylés.

## 1. Dosages plasmatiques

### 1.1 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. Globalement, les résultats du dosage de catécholamines sont associés à une sensibilité moyenne estimée à environ 85%. De plus le résultat de ces dosages est dépendant du caractère intermittent et de l'intensité de la sécrétion tumorale (responsable de faux négatifs). En revanche, il a une valeur pronostique : une faible proportion d'adrénaline témoigne d'une faible maturité sécrétoire, et est associées à un haut risque de récurrence [25, 77,80].

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié de ce dosage

### 2.1 Dosage des dérivés méthoxylés plasmatiques

Les dosages plasmatiques des dérivés méthoxylés sont considérés comme étant encore supérieurs (Il existe une étape enzymatique en moins lors des dosages plasmatiques par rapport aux dosages urinaires). Ces dosages plasmatiques ont en effet une excellente sensibilité (99%) avec une spécificité très bonne (environ 90%). De plus les dosages plasmatiques des dérivés méthoxylés sont indépendants du caractère intermittent et de l'intensité de la sécrétion tumorale (c'est le dosage des dérivés méthoxylés provenant du relargage continu des catécholamines des vésicules de stockage qui est réalisé) [77].

Des concentrations de dérivés méthoxylés, supérieures à quatre fois les valeurs normales, sont pathognomoniques du diagnostic et retrouvées dans 80% des phéochromocytomes. Pour des concentrations intermédiaires (1 à 4 fois les valeurs

normales), il est recommandé de renouveler les dosages et de coupler à la détermination des dérivés méthoxylés plasmatiques, celle des dérivés urinaires [81,82].

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié de ce dosage.

## 1.2 Dosage de la chromogranine A

CGA est un marqueur général des tumeurs neuroendocrines. Son utilisation potentielle dans le diagnostic des phéochromocytomes a été démontrée.

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 peut permettre un diagnostic précoce de récurrence tumorale. En raison de sa facilité de dosage et de l'existence de peu d'interférences dans sa mesure, la CGA a une place dans la surveillance au long cours des phéochromocytomes, en association avec la mesure des métanéphrines plasmatiques et/ou urinaires [83].

Dans notre série, ce dosage n'a pas été fait.

## 2. dosages urinaires

### 2.1 Dosage des catécholamines

Les catécholamines urinaires sont de pauvres indicateurs de la présence d'un phéochromocytome [84]. Les résultats du dosage de ces hormones sont associés à une sensibilité moyenne estimée à environ 86% [81]. De plus les catécholamines sont très largement métabolisées dans la tumeur générant ainsi des faux négatifs [84].

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié de ce dosage.

### 2.2 Dosage des dérivés méthoxylés urinaires

C'est le test le plus performant pour le diagnostic du phéochromocytome, Le dosage des métanéphrines urinaires s'est avéré très spécifique (93%), mais peu

sensible (61%). Inversement, le dosage des normétanéphrines urinaires s'est révélé très sensible (94%), mais peu spécifique (68%). Ceci reflète que le phéochromocytome sécrète de façon prédominante de la noradrénaline. Ces 2 dosages sont donc complémentaires. Si les 2 sont élevés, la spécificité est de 100% [85]. Il suppose le recueil des urines de 24 heures sur un milieu acide, précède de 8 jours d'exclusion de tous les médicaments qui peuvent interférer avec le métabolisme des catécholamines (bétabloquants, méthyldopa et levodopa, clonidine, antidépresseurs tricycliques). Les résultats obtenus doivent être rapportés à la créatinine urinaire [81, 82,86].

D'après Noblet-Dick [167], un taux anormal des métanéphrines urinaires, quelle que soit sa valeur, est très évocateur du phéochromocytome, alors qu'un taux anormal de normétanéphrines urinaires n'est évocateur que s'il est supérieur ou égal à 1,5 fois la normale.

Le même auteur rapporte que ces deux dosages sont complémentaires, et que si les deux sont élevés, la spécificité est de 100%.

Pour Brunaud [77], un taux de dérivés méthoxylés urinaire supérieur à quatre fois la normale permet d'affirmer le diagnostic positif du phéochromocytome [85].

Dans notre série, les dérivés méthoxylés urinaires étaient positifs pour la majorité des patients sauf 2 cas où le diagnostic a été retenu à posteriori par l'étude anatomopathologique.

### 2.3 Dosage de l'acide vanyl-mandelique (VMA)

Le dosage de l'acide vanyl-mandelique, produit terminal majeur du métabolisme des catécholamines, n'est pas un bon marqueur du diagnostic du phéochromocytome [84]; sa sensibilité inférieure à 90% ne justifie plus son indication systématique [81, 87].

Il faut souligner que la négativité des tests biochimiques n'exclut pas la présence de la tumeur. La négativité des dosages doit quand même inciter à réaliser d'examens d'imagerie fonctionnelle. De même, dans le cas d'un screening réalisé au sein d'une famille atteinte d'une mutation SDH, un membre de la famille porteur de la mutation et ayant des dosages négatifs doit bénéficier d'une imagerie fonctionnelle. A contrario, si lors du bilan d'une hypertension artérielle, les dosages se révèlent négatifs, on peut exclure la présence d'une tumeur sécrétante du fait de l'excellente sensibilité des tests.

Tableau 33: Sensibilité et spécificité des différents dosages biologiques [88]

Tests	sensibilité	spécificité
Métanéphrines plasmatiques	97-99 %	82-96%
Catécholamines plasmatiques	69-92 %	72-89 %
Catécholamines urinaires	74-79 %	91-96 %
Métanéphrines urinaires	60-88 %	89-97 %
VMA	46-77 %	86-99 %
Rapport méta/créatinine urinaires	100 %	98 %

### 3. 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 [37].

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  $\alpha_2$  agoniste qui réduit l'activité sympathique et la libération de noradrénaline par un mécanisme nerveux à point de départ central [80].

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% [34,80, 89].

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.

## II. Diagnostic topographique

La localisation et la caractérisation des phéochromocytomes reposent sur les examens d'imagerie en coupe : échographie tomodensitométrie et IRM, et sur un examen fonctionnel, la scintigraphie à la MIBG [90].

### 1. Echographie abdominale

Le phéochromocytome est parfois facilement diagnostiqué par échographie quand il est volumineux. Il s'agit alors d'une masse d'écho structure tissulaire, le plus souvent hétérogène contenant des zones liquidiennes, ainsi que des calcifications ou des zones nécrotiques ou hémorragiques dans certains cas.

Cet examen ne garde qu'une indication de dépistage car sa sensibilité est médiocre (74 à 84%).

Ses avantages sont sa grande disponibilité et son innocuité (utilité chez la femme enceinte). L'utilisation de la sonde à haute fréquence permet de l'ordre visualiser les tumeurs de 1cm de diamètre [91].

Dans notre étude, la sensibilité de l'échographie est de 78,6% ce qui donne à l'échographie une place primordiale en matière de dépistage surtout chez les femmes enceintes.

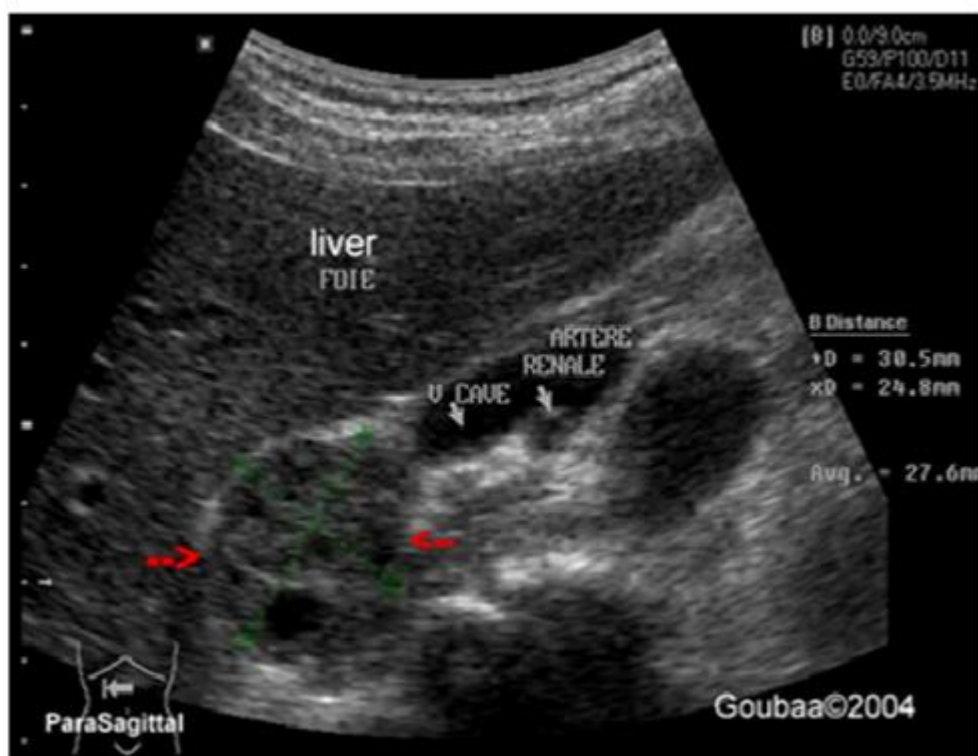


Figure 27: Image échographique montrant un phéochromocytome surrénalien droit

[92]

## 2. Tomodensitométrie TDM

La TDM abdominopelvienne a un intérêt majeur pour la localisation de la tumeur. Elle permet une analyse non agressive et précise. L'aspect caractéristique est une masse homogène ronde, de densité proche du foie, avec une prise de contraste intense après l'injection. Parfois, il existe une nécrose centrale avec kystisation et la présence de calcifications [93]. 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 [8,94].

Les critères tomодensitométriques permettant de prédire la malignité des lésions et donc inciter à proposer une surveillance rapprochée et prolongée des patients sont: [90,96]

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

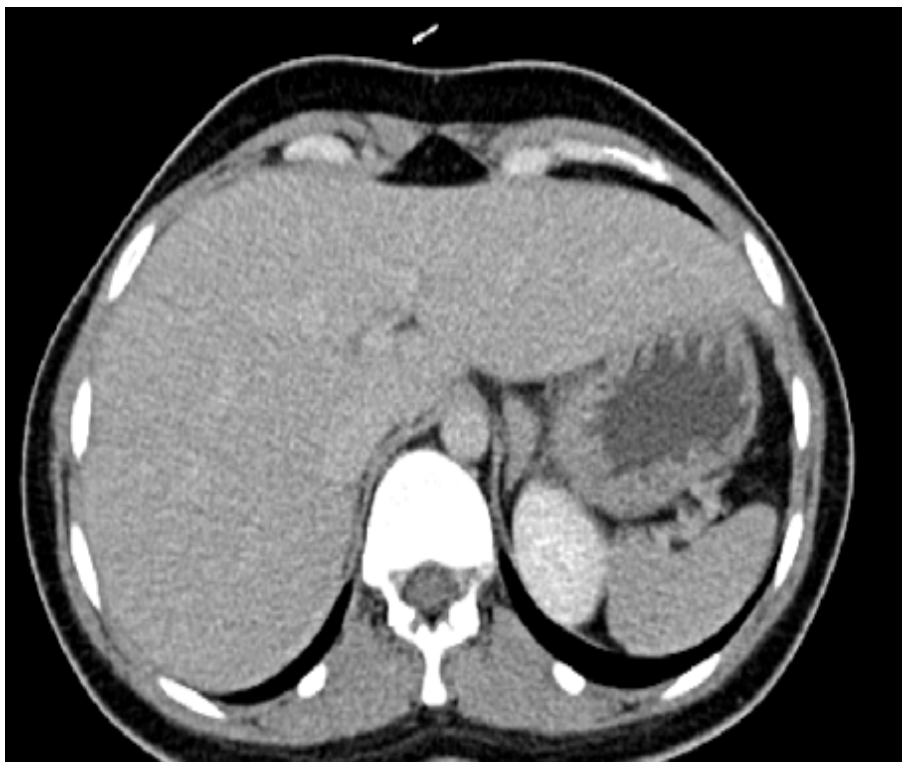


Figure 28: TDM abdominale avec injection de produit de contraste objectivant une masse tumorale de densité tissulaire au niveau de la surrenale gauche

[Service d'endocrinologie CHU Ibn Sina Rabat]



Figure 29: TDM abdominale sans injection de produit de contraste : masses tumorales hypodenses au niveau des deux surrénales [98]  
[Service d'urologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca].

L'analyse d'une série de 100 surrénalectomies, publiée par Emeriau et al. , associait la morbidité préopératoire à la taille tumorale supérieure ou égale à 6 cm [99].

Tableau 34: Topographie des tumeurs surrénaliennes

Série	N	Tumeur intra surrénalienne unilatérale			Tumeurs intra surrénalienne bilatérale	Tumeur ectopique
		Total	Droite	Gauche		
ICONARU [24]	30	24	10	14	06	00
KERCHER [19]	80	77	35	42	01	02
RAMBAUD [26]	20	17	10	07	03	00
ULRICH [27]	15	133	---	---	19	00
MIGNON [90]	50	44	21	23	06	
Total	332	295/332	76/180	86/180	35/332	02/332
%		88,8	42,2	4,7	10,5	0,6
Notre série	44	84,0	63,6	20,4	15,9	00

### 3. Imagerie par résonance magnétique IRM

L'IRM a une précision anatomique comparable à la TDM tout en offrant une spécificité tissulaire qui la rapproche de la scintigraphie à la MIBG [42, 67, 100], et elle est plus performante que le scanner dans l'analyse des formes malignes, et des formes multiples. En plus elle est non irradiante, donc elle constitue la méthode de choix pour la femme enceinte.

Le phéochromocytome présente un signal hypo-ou iso-intense par rapport au foie en séquence pondérée T1, alors que ce signal apparaît hyper intense de façon prolongée (sur les échos tardifs) en densité protonique (au moins deux fois plus élevé que celui du foie) sur les séquences pondérées T2 [101], ce qui permet de déceler même les petites tumeurs [100]. Cet hyper-signal en T2 est caractéristique correspondant à la nature hyper vasculaire et à la fréquence des remaniements nécroticohémorragiques intra tumoraux mais il peut faire défaut, il permet de différencier le phéochromocytome de l'adénome =hypo intense, et d'un corticosurréalome =signal hyper intense qui diminue très nettement sur l'écho le plus tardif. Cependant un tel hyper signal peut être retrouvé dans les tumeurs d'origine nerveuse; schwannome et ganglioneurome [47].

L'IRM est cependant encore peu utilisée. Son prix est élevé, son accessibilité encore limitée, sa réalisation longue et dépendante de la compliance du patient.

Enfin, elle est soumise à quelques contre-indications (pacemaker, matériel ferromagnétique,...) et est peu lisible lors de la recherche d'une récurrence, en raison des artefacts liés aux clips chirurgicaux [85].

Dans la littérature, la sensibilité est comprise entre 75 et 100%. Elle est supérieure à celle du scanner pour les tumeurs bilatérales ou extra surrénaliennes. La spécificité est comprise entre 50 et 83% [85].

Dans notre série aucun patient n'a bénéficié de cet examen.



Figure 30: Image IRM d'un phéochromocytome surrénalien gauche en T2 [102]

#### 4. Scintigraphie à la méta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG)

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

Le marquage à l'iode 123 doit être privilégié, il est moins irradiant mais plus coûteux et permet d'obtenir des images de meilleure qualité que le marquage à l'iode 131 [103, 81, 104].

La MIBG est administrée par voie intraveineuse lentement sous contrôle tensionnel, précédée d'une saturation thyroïdienne par la solution du lugol qui doit être maintenue au moins trois jours après l'injection. L'acquisition des images aurait lieu habituellement 24-48 heures pour l'iode 123 et 48-72 heures pour l'iode 131. Un balayage du corps entier est préférable permettant de détecter les métastases et les localisations multiples.

Cet examen permet de [85, 94, 105] :

- rechercher les métastases définies par une fixation dans un organe ne contenant pas en théorie de cellules chromaffines.

- préciser les formes multiples grâce à un balayage du corps entier.
- détecter précocement les rechutes.
- dépister les sujets à risque tumoral élevé.

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

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

D'après les données de la littérature, sa sensibilité est comprise entre 80 et 88% le haut de la fourchette concernant des séries avec phéochromocytomes récidivants, multiples ou métastatiques. Sa spécificité se trouve entre 84 et 100% [77].

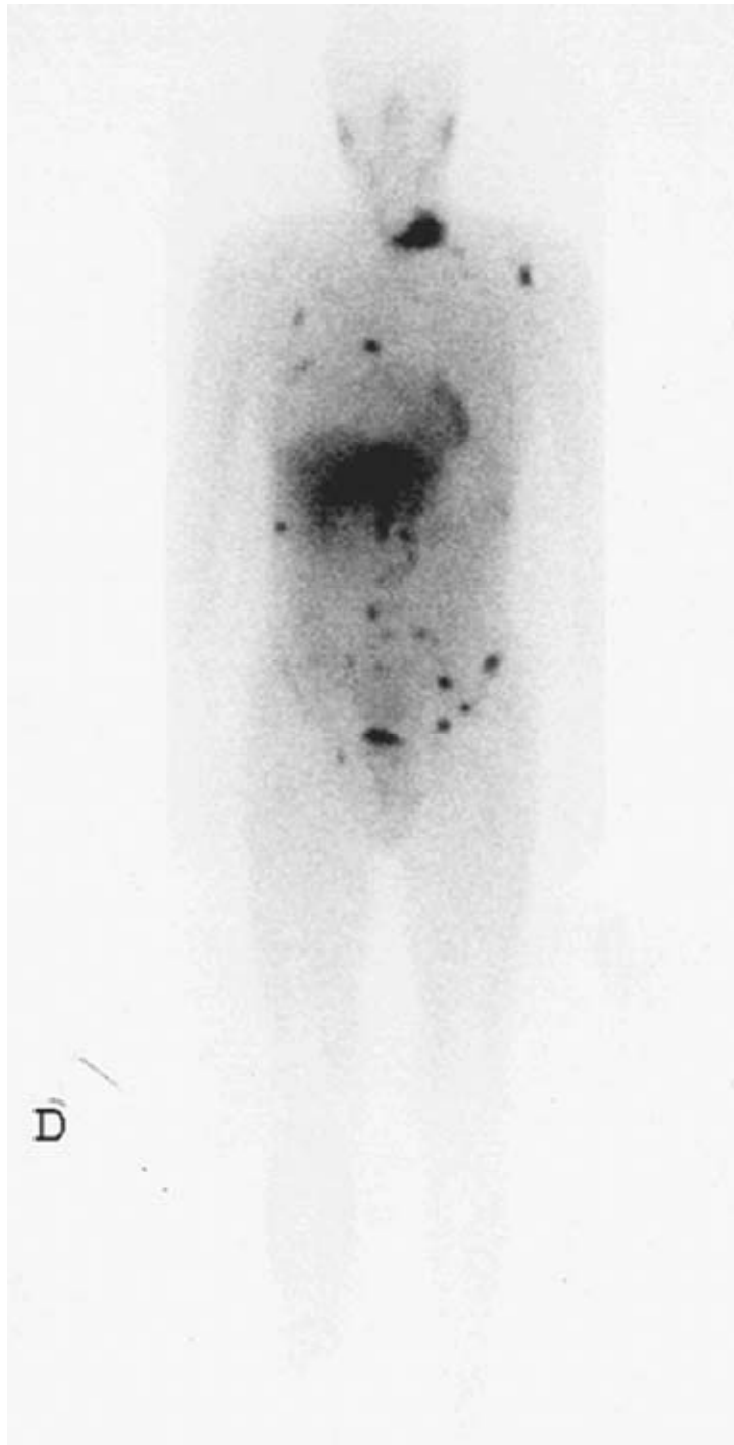


Figure 31 : Scintigraphie MIBG I123 révélant de multiples foyers de fixation en relation avec un phéochromocytome malin chez un homme de 60 ans, opéré 12 ans plus tôt d'un phéochromocytome surrénalien droit [81].

Tableau 35: Sensibilité des différents examens radiologiques

Série	Echographie abdominale	TDM abdominale	IRM	Scintigraphie à la MIBG
BRIBRI [9]				
BRUNAUD [77]	71	100	98	81
GOGUEN [78]		89	100	80
NEUMANN [106]	84	95		83
N .DICK [85]		100	100	
PROYE [47]	84	89	97.8	81.2
Moyenne	79,66	94,6	98,95	81,25
Notre série	78,6	100	---	2/2

## 5. Autres explorations

### 5.1 Scintigraphie à l'octréotide marqué

L'octréotide est un octapéptide composé de huit acides aminés, analogue de la somatostatine. Dans les tumeurs neuroendocrines, on retrouve des récepteurs de la somatostatine dont les types 1,2 et 5 ont un niveau élevé d'expression et l'octréotide possède une forte affinité pour les récepteurs 2.

On peut utiliser l'octréotide, marqué avec différents ligands, en général sous forme de diéthylène-triamine-pentacetate (DTPA) marqué à l'Indium 111, pour réaliser des scintigraphies des récepteurs de la somatostatine.

Son intérêt apparait particulièrement concerner avec les phéochromocytomes avec scintigraphie à la MIBG négative et les phéochromocytomes métastatiques. Sa sensibilité est supérieure à celle de la MIBG pour les formes malignes (87% vs 57%) et pour les paragangliomes sus diaphragmatiques mais inférieure pour les localisations surrenaliennes [81].

Dans notre série, la scintigraphie à l'octréotide marqué n'a pas été utilisée.

## 5.2 La tomographie par émission de positons(TEP)

La TEP est un outil précieux non seulement pour améliorer la détectabilité des phéochromocytomes mais aussi pour localiser précisément les tumeurs. En effet, 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 Fhydroxyphénylalanine...).

Le seul traceur couramment utilisé, à l'heure actuelle, est le déoxyglucose marqué au fluor 18. La fixation du traceur reflète le métabolisme intra tumoral du glucose, augmenté dans les tumeurs en raison notamment d'une stimulation de l'expression des transporteurs du glucose [81,107].

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.

Une étude a dernièrement comparé l'intérêt de la scintigraphie à MIBG I-131 et de l'imagerie TEP (18 F-fluorodopamine) chez 16 patients ayant ou étant suspects de métastases. La sensibilité pour la détection des métastases était de 56% pour la scintigraphie MIBG contre 100% pour l'imagerie TEP. Il était conclu que l'imagerie TEP était plus performante que la scintigraphie à MIBG dans cette indication spécifique [77].

Dans notre série, la (TEP) n'a pas été utilisée.

## 5.3 Radiographie thoracique

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

#### 5.4 Angiographie

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

#### 5.5 Urographie intraveineuse (UIV)

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

#### 6. Stratégie des explorations

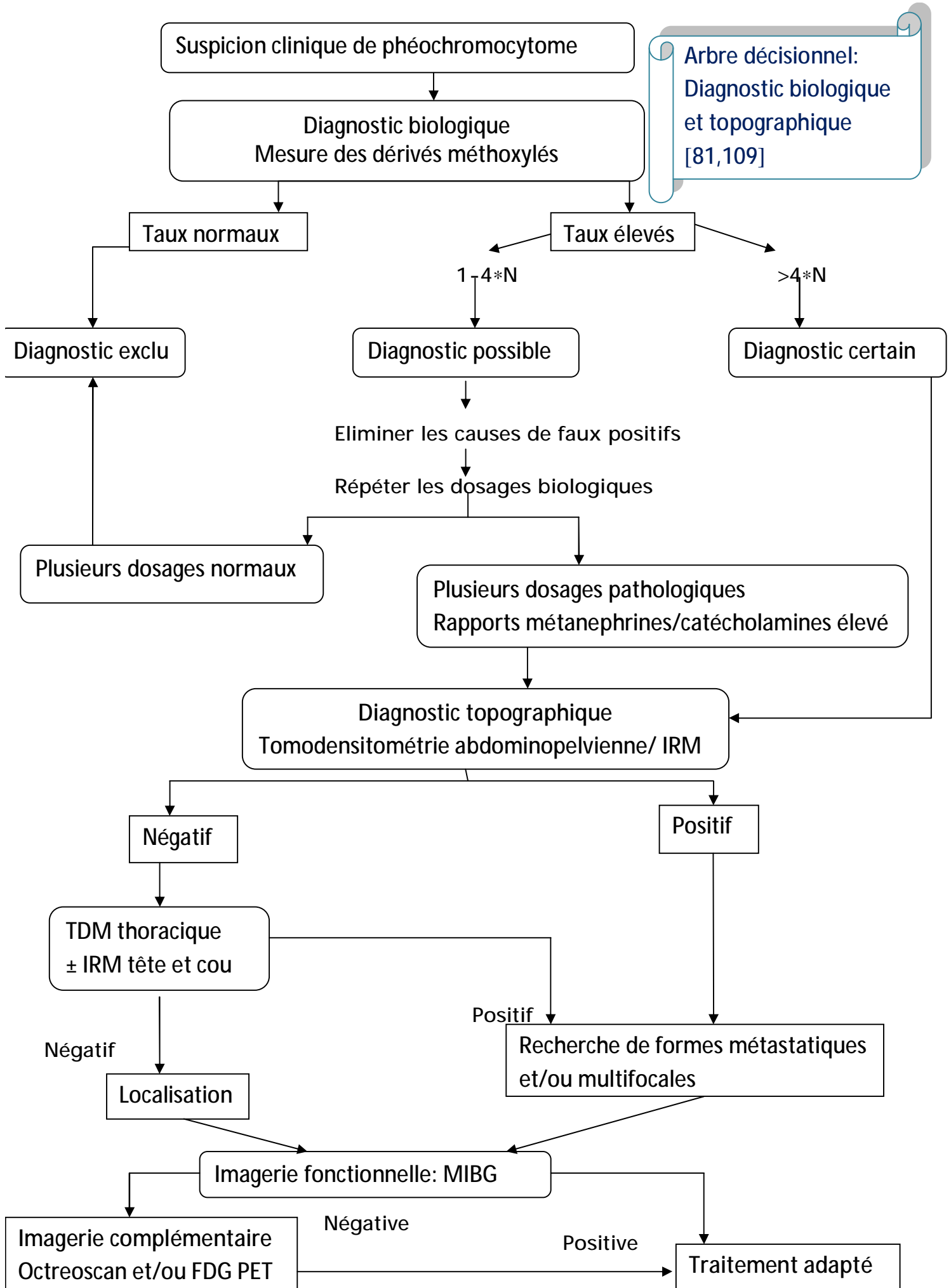
En résumé, chez les patients ayant prouvé biochimiquement la présence d'un phéochromocytome, nous suggérons l'utilisation initiale du scanner ou IRM.

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 à la 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 surrénalienne 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 [77,108].



### III. Diagnostic génétique et dépistage des maladies héréditaires

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 à 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 majeures : 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 strict suivi clinique est recommandé tout au long de la vie [110]. Les gènes connus alors étant RET (néoplasie endocrinienne multiple de type 2), VHL (maladie de Von Hippel-Lindau) et NF1 (neurofibromatose de type 1 ou maladie de Von Recklinghausen). En fait, la barrière des 10% fait partie de l'histoire : il y a déjà 10 ans, elle était allègrement franchie avec la découverte de mutations des gènes SDH (succinate déshydrogénase) chez des patients porteurs de phéochromocytomes et paragangliomes familiaux: SDHD (paragangliomes surtout cervicaux, rarement malins, transmission presque exclusivement maternelle), SDHB (paragangliomes surtout abdominaux et thoraciques, haut risque de malignité) puis, plus rarement, SDHC, SDHA et SDHAF2, soit déjà 8 gènes responsables au total non plus d'un dixième, mais plutôt d'un tiers des cas de phéochromocytomes et de paragangliomes.

Environ 25-30% des cas sont Familiaux et/ou l'expression d'une Maladie Génétique

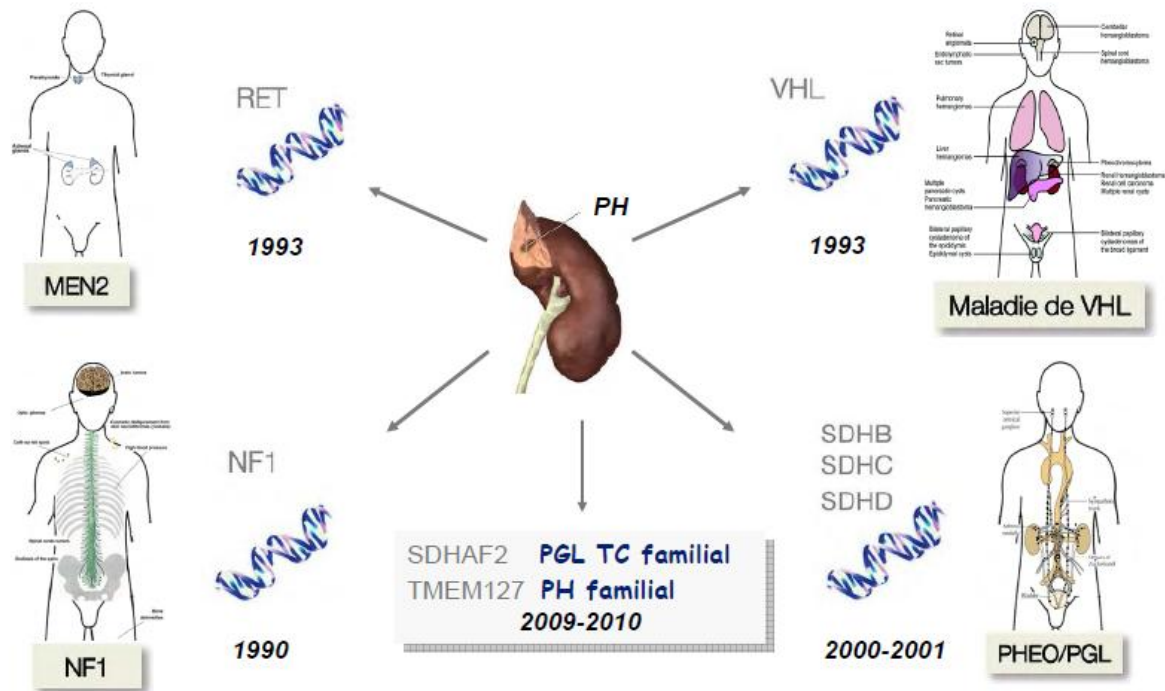


Figure 32: Les différents gènes du phéochromocytome [111]

Ces 2 dernières années, 2 nouveaux gènes : TMEM127 et MAX ont été découverts ce qui totalise un nombre de gènes de 10.

Le gène TMEM127 code pour une protéine à 3 domaines transmembranaires dont la fonction, encore mal connue, comprend une inhibition de la voie de mTOR. Très récemment, l'équipe de l'hôpital européen Georges-Pompidou (HEGP), dirigée par Anne-Paule Gimenez-Roqueplo, a pu préciser la fréquence de mutations germinales de TMEM127 dans une cohorte de 642 patients porteurs de phéochromocytomes ou de paragangliomes. Le gène MAX a une fonction mieux connue: il s'agit d'un partenaire et inhibiteur de Myc, facteur de transcription dont la surexpression est retrouvée dans de nombreux cancers. Au total, ces 10 gènes permettent de rendre compte de la quasi-totalité des formes familiales de phéochromocytome et de paragangliome, et aussi de 10 à 20% des formes

apparemment sporadiques (qui correspondent à des néomutations ou à des formes familiales non traçables). Mais l'histoire ne s'arrête pas là : en effet, il existe également des mutations somatiques de ces mêmes gènes dans les tumeurs de patients "sporadiques" qui n'ont pas de mutations germinales.

Quels messages dégager de cette avalanche de découvertes génétiques ? Tout d'abord sur le plan physiopathologique, une étude systématique par microarray des voies activées par ces gènes a permis de dégager 2 mécanismes cellulaires à l'œuvre dans les phéochromocytomes et/ou les paragangliomes : la voie de signalisation de l'hypoxie (gènes VHL et SDH) et une voie qui implique différents récepteurs protéines kinases (RET, NF1, TMEM127 et MAX). Sur le plan clinique, cette division se traduit par une sécrétion préférentielle soit de noradrénaline pour le premier groupe, soit d'adrénaline pour le second (avec un phénotype intermédiaire pour les mutations MAX).

Bien sûr, ces découvertes ont d'abord un intérêt essentiel pour les patients porteurs de phéochromocytomes et leurs familles : l'identification d'une mutation de 1 des 10 gènes va permettre de mieux préciser les risques de récurrence, de malignité, et d'apparition de lésions associées chez un cas index, et elle sera essentielle pour réaliser le dépistage familial des sujets à risque.

Le phéochromocytome est en fait devenu la tumeur dont le déterminisme génétique est le plus important et il est impératif que les médecins qui prennent ces patients en charge travaillent avec les généticiens [111].

Tout patient, chez lequel un PGL/phéo est diagnostiqué, doit se voir offrir une consultation d'oncogénétique au cours de laquelle, après analyse clinico-biologique de son dossier, un test génétique lui sera proposé.

Les gènes à analyser seront ciblés en fonction :

- 1) de l'histoire personnelle et familiale du patient (présentation syndromique, familiale ou sporadique)
- 2) de caractéristiques cliniques simples évaluées au moment du diagnostic (forme maligne ou bénigne, âge de début de la maladie ; localisation).
- 3) du profil de sécrétion catécholaminergique de la tumeur (adrénaline, noradrénaline, dopamine).
- 4) des résultats des examens immunohistochimiques (SDHB, SDHA, MAX) réalisés sur la pièce opératoire.

L'étude génétique a objectivé une mutation du gène RET dans 87,5% des cas des phéochromocytomes, ce qui rend nécessaire de compléter toujours le bilan biologique et radiologique par une recherche génétique surtout en cas de phéochromocytomes familiaux syndromiques.

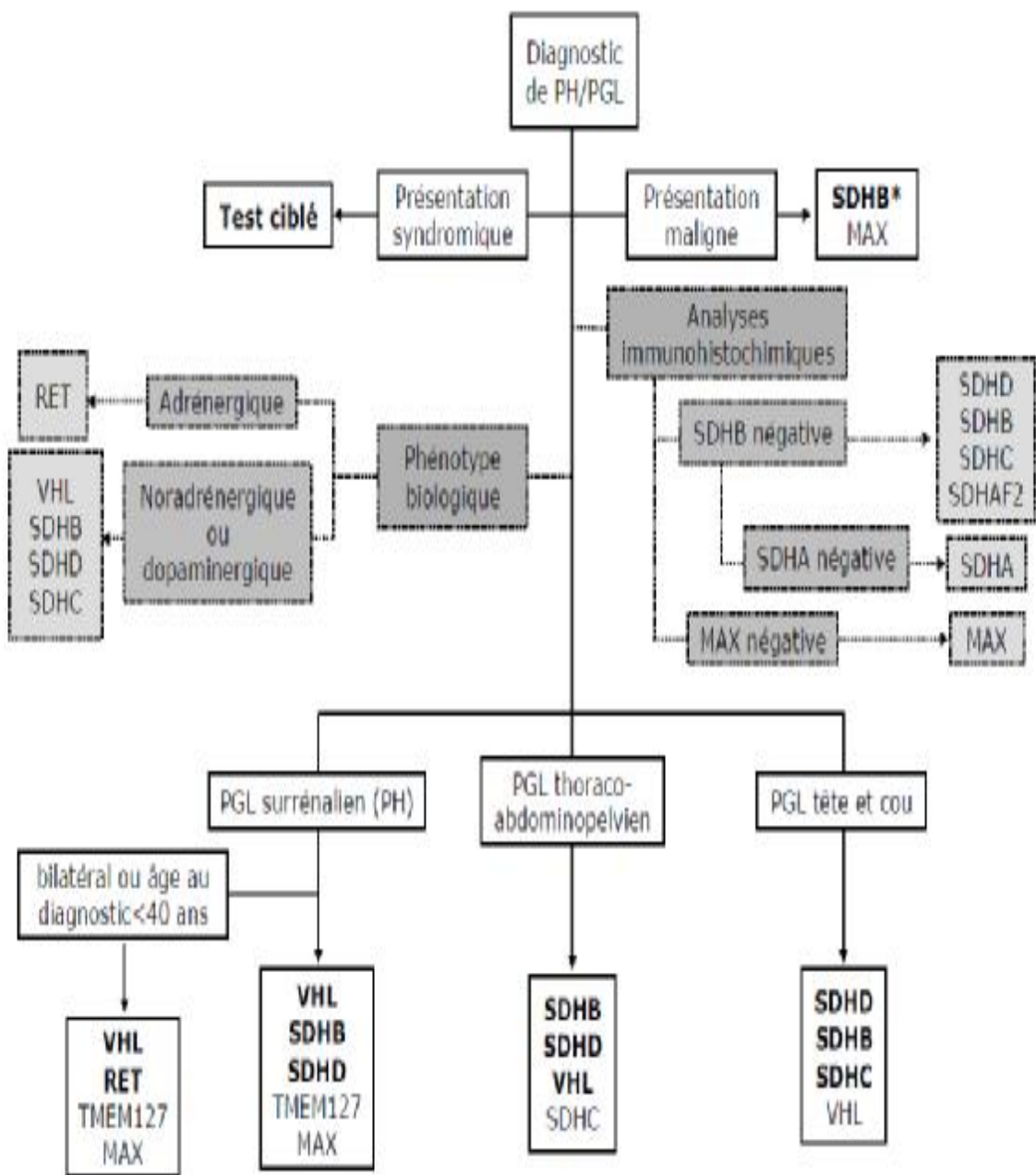


Figure 33: Orientation diagnostique pour l'analyse des gènes de prédisposition au paragangliome et au phéochromocytome [112]

## E. Complications

### I. Les complications cardiaques

Le phéochromocytome est une cause rare d'hypertension artérielle (HTA) secondaire dont la présentation clinique peut être protéiforme. Il peut en particulier être révélé ou compliqué par des manifestations cardiovasculaires indépendantes de l'HTA à type de: troubles du rythme, de cardiomyopathie, de syndrome coronarien aigu, œdème aigu du poumon et de choc cardiogénique [118]. Ces manifestations cardiaques dont certaines mettent en jeu le pronostic vital doivent être rattachées rapidement à la cause afin de mettre en place un traitement adapté. Ces manifestations cardiaques aiguës semblent être la conséquence d'un effet « toxique » induit par l'élévation des taux de catécholamines [113].

Dans notre série, ces complications sont rencontrées chez 9% de nos patients et sont dominées par l'HVG et les troubles de rythme.

### II. Les complications métaboliques

#### 1. Troubles de la glycorégulation

On peut observer une hypoglycémie, une hyperglycémie transitoire voire un diabète. L'effet hyperglycémiant des catécholamines s'explique principalement par une action sur les récepteurs alpha1. L'activation de ces récepteurs a trois effets: une lipolyse avec libération des acides gras qui participeront à la néoglucogenèse, une glycogénolyse libérant du glucose et une inhibition de l'insulinosécrétion. A l'opposé, l'activation des récepteurs beta2 a un effet hypoglycémiant par stimulation de l'insulinosécrétion peu connue, rare et grave. Elle peut compliquer l'évolution d'un phéochromocytome et s'intégrera l'occasion de la nécrose tumorale, dans le contexte de défaillance d'organes.

Dans la majorité des cas de phéochromocytome, les effets alpha sont prédominants d'où la fréquence des hyperglycémies (26%) [80,114].

Dans notre étude, les troubles de la glycorégulation sont dominés par le diabète avec un pourcentage de 25% ce qui n'est pas forcément en rapport avec la tumeur vu l'absence d'une surveillance régulière en postopératoire qui, seule, peut trancher de l'origine de ce diabète.

## 2. Alcalose hypokaliémique [114]

S'explique le plus souvent par un hyperaldostéronisme secondaire à l'effet stimulant décrit beta adrénérique sur la production de rénine.

Elle doit être recherchée systématiquement car pouvant être responsable de troubles de rythme cardiaque graves majorant les risques cardiovasculaires propres du phéochromocytome.

Elle est souvent transitoire, ne justifiant pas d'apport potassique dans la plupart des cas, par ailleurs, elle est facilement corrigée par l'exérèse de la tumeur.

Cette éventualité n'été observé chez aucun cas de notre série

## 3. L'hypercalcémie

Doit faire craindre une lésion parathyroïdienne hypersécrétante associé dans le cadre d'une NEM de type2 .Elle peut aussi s'expliquer par l'action stimulante directe sur les parathyroïdes des catécholamines.

## 4. Anémie-polyglobulie

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

### III. Les complications vasculaires, nécrose tumorale

#### 1. La nécrose tumorale

La nécrose tumorale est une complication rare mais grave du phéochromocytome, déclenchant un véritable orage catécholaminérgique. Cette nécrose tumorale, généralement hémorragique, réalise volontiers un tableau d'urgence abdominale.

En effet, la gravite n'est pas liée à l'hémorragie en elle-même, mais au largage massif de catécholamines responsable d'une vasoconstriction importante et d'une ischémie tissulaire pouvant atteindre le cœur et tous les autres organes : les membres, le territoire mésentérique, la circulation cérébrale, les artères rénale. Le pronostic est généralement redoutable avec une mortalité excédant 50%.

#### 2. Ischémie des membres

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

#### 3. Atteinte rénale

L'association sténose de l'artère rénale-phéochromocytome serait la plus fréquente. La sténose peut être liée à une compression de l'artère par la tumeur surrénalienne, comme il peut s'agir d'une association fortuite avec une hyperplasie fibromusculaire. Néanmoins, la disparition spontanée de la sténose après exérèse du phéochromocytome ainsi que le contrôle histologique normal de l'artère rénale sont très en faveur de la nature spastique de la lésion [115].

#### 4. Territoire mésentérique

L'atteinte de la circulation mésentérique peut être à l'origine de tableaux cliniques variables: douleurs abdominales isolées, iléus paralytique, infarctus mésentérique, ischémie ou perforation colique.

De même, des lésions d'infarctus localisées au niveau pancréatique et splénique ont été également rapportées.

Le pronostic est généralement bon tant que le diagnostic est fait précocement et que la chirurgie de la perforation colique et du phéochromocytome est réalisée à temps [116].

#### IV. Les complications neurologiques

Les complications neurologiques du phéochromocytome sont classiques quoique rarement rapportées. Il peut s'agir d'hémorragie intracérébrale ou méningée, d'accident vasculaire cérébral, d'encéphalopathie hypertensive [117].

La physiopathologie des accidents cérébraux est expliquée par l'état d'hyperadrénergisme induit par le phéochromocytome et à l'origine d'une HTA maligne permanente et/ou paroxystique, favorisant la formation, puis la rupture de micro anévrysmes des artérioles intracérébrales de petit calibre.

Enfin, signalons que dans le cadre des complications neurologiques du phéochromocytome, il a été rapporté récemment un cas de tétraplégie secondaire à une atteinte de la moelle épinière à l'étage cervical.

## F. Diagnostic de malignité

Plusieurs critères ont été évalués pour essayer d'objectiver des facteurs prédictifs de malignité (sécrétion dopamine, profil sécrétoire (noradrénaline-noradrénaline+adrénaline), volume tumoral, localisation extra surrénalienne, protéine S100, index de prolifération Ki67...) mais aucun d'entre eux n'a pu être validé.

Le seul critère universellement admis pour établir la malignité d'un phéochromocytome reste la présence d'adénopathies envahies ou de métastases à distance. La question de la malignité d'un phéochromocytome est importante en pratique car l'apparition secondaire de métastases ( $\pm$  récurrence locale) a été observée jusqu'à 7% des patients dans des délais pouvant aller jusqu'à 15 ans après une chirurgie d'exérèse pour une tumeur « apparemment bénigne ».

Il a été rapporté dernièrement que le peptide EM66 pourrait être un marqueur initial de la malignité d'un phéochromocytome. Ce peptide correspond à une partie de la protéine sécrétogranine II (famille des chromogranines) et sa concentration tumorale est environ sept fois plus faible en présence d'une tumeur maligne. Le dosage plasmatique de ce peptide est aussi réalisable. La validation de ces dosages (tumeur et plasma) en pratique clinique pour l'évaluation de la malignité d'un phéochromocytome est cependant encore en cours [77,119].

Dans notre étude, 16,7% des phéochromocytomes familiaux ont présenté des métastases surtout hépatiques contre 9,4% des phéochromocytomes sporadiques, et par conséquent, on note une malignité plus importante chez les phéochromocytomes familiaux ce qui concorde avec la littérature et impose une prise en charge et un suivi particulier chez ce groupe.

## G. Prise en charge thérapeutique

La chirurgie est le seul traitement curatif du phéochromocytome, susceptible d'arrêter le processus lésionnel du à l'imprégnation par les catécholamines [120]. L'intervention est associée à un risque important d'instabilité hémodynamique, mais la mortalité péri opératoire est aujourd'hui quasiment nulle. Le risque opératoire est lié d'une part aux poussées hypertensives et aux troubles du rythme cardiaque secondaires aux stimulations nociceptives (intubation, incision chirurgicale, exploration abdominale) et aux manipulations tumorales, et d'autre part à la survenue possible d'un collapsus cardiovasculaire après l'exérèse de la tumeur. Nous rappelons que le phéochromocytome non diagnostiqué peut ainsi devenir le cauchemar de l'anesthésiste lors de sa découverte fortuite en préopératoire rapportent une mortalité très élevée dans ce contexte, voisine des 80% [120].

## I. Préparation médicale préopératoire

Il est généralement admis qu'il est nécessaire de préparer les patients avant la chirurgie du PH. La durée de cette préparation varie entre une semaine et quinze jours avant l'intervention selon les séries. On utilise généralement un alpha bloquant, associé ou non à un bêta bloquant ou à un inhibiteur calcique. La phénoxybenzamine est fréquemment utilisée, d'autres équipes utilisent, le labétalol, à la fois alpha et bêta bloquant.

Cette préparation à pour but:

- a. normaliser PA et fréquence cardiaque en préopératoire.
- b. prévenir les réactions liées à une décharge de catécholamines en per opératoire.
- c. absence de complications per et postopératoire.

Malgré cette préparation, la chirurgie du phéo expose à une instabilité hémodynamique chez la majorité des patients. La fréquence des accès d'hypertension artérielle varie de 39 à 100% selon les séries, avec une moyenne de 66,5%. Les données de la littérature montrent que les variations tensionnelles sont quasi obligatoires quelle que soit la technique chirurgicale et que l'expertise anesthésique est primordiale [26].

Dans notre série La fréquence des accès d'hypertension artérielle est de 38,1% qui est un pourcentage très encourageant par rapport aux données de la littérature ce qui montre la qualité de la prise en charge medico-chirurgicale.

## II. Période opératoire

### 1. Protocole anesthésique

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.

#### i. 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 termes de variations hémodynamiques per opératoires. 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 [122].

## ii. 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'étomidate a été préconisé en raison de la discrétion de ses effets cardiovasculaires [48].

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

En général, il n'existe pas de protocole anesthésique de référence, mais certains médicaments doivent probablement être évités [123,124].

Tableau 36: Les produits anesthésique à éviter dans le traitement du phéochromocytome [123,124].

Produits	Mécanismes
Histaminolibérateurs (Morphine, atracurium)	Favorise l'exocytose des granules chromaffines
Anticholinergique (atropine)	Augmente le tonus sympathique
Sympathicomimétiques (Pancuronium, suxaméthonium)	Augmente le tonus sympathique
Neuroleptique (dropéridol)	Inhibe le recaptage synaptique
Anesthésiques halogénés (Halothane > isoflurane)	Potentialise l'effet arythmogène des catécholamines

## 2. Monitoring

En complément du monitoring de routine (ECG continu, oxymétrie 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. De plus, elle peut, via la mesure des variations respiratoires de la pression artérielle, permettre d'estimer la « pré charge-dépendance » du débit cardiaque, très utile pour interpréter les hypotensions post exérèses. Le cathétérisme artériel pulmonaire par sonde de Swan-Ganz permet théoriquement d'interpréter les variations tensionnelles, et en particulier l'hypotension artérielle post exérèse [125].

Les variations hémodynamiques rapides, l'importance de l'expansion volémique, l'éventualité d'une dysfonction myocardique se révélant en cours d'intervention justifient son utilisation pour certains auteurs, mais la plupart

le réservent uniquement aux patients ayant une cardiopathie documentée avant l'intervention.

### 3. Prise en charge hémodynamique

#### ▼ Remplissage vasculaire

La prise en charge hémodynamique préopératoire commence souvent par un remplissage vasculaire. Même si l'hypovolémie est inconstante dans le phéochromocytome, la diminution de l'activité sympathique provoquée par l'anesthésie générale nécessite la réalisation d'une expansion volémique, éventuellement sous contrôle des variations respiratoires de la pression artérielle ou des données du cathétérisme droit. Elle est commencée avant même le début de l'intervention chirurgicale et atteint parfois plusieurs litres de colloïdes et cristalloïdes avant l'exérèse de la tumeur et en l'absence de tout phénomène hémorragique.

Cette expansion volémique est probablement un élément important pour obtenir une stabilité hémodynamique satisfaisante au cours de l'intervention, en permettant d'une part d'introduire précocement les vasodilatateurs, d'autre part de limiter l'hypotension artérielle post exérèse [126,134 ,136].

#### ▼ Contrôle de la tension artérielle

La libération d'adrénaline et de noradrénaline est responsable de poussées hypertensives, de dysrythmies, d'accidents vasculaires cérébraux, d'ischémies myocardiques en préopératoire et lorsqu'on déplace les patients sur la table d'opération, mais aussi durant l'induction de l'anesthésie générale et l'intubation trachéale, lorsque la pression intra-abdominale s'élève lors de la mise en route de la ventilation mécanique, lors de la création du pneumopéritoine et surtout durant les manipulations de la tumeur. Après l'exérèse de la tumeur, la chute du taux des catécholamines circulantes peut entraîner une hypotension artérielle.

Il est encore largement admis que la prise en charge préopératoire comporte l'administration d'un vasodilatateur et la restauration d'un volume circulant « physiologique » par des perfusions liquidiennes abondantes. Un traitement hypotenseur préopératoire n'est réellement justifié que chez les patients ayant une hypertension artérielle associée à des complications menaçantes telles qu'une insuffisance cardiaque congestive, un accident vasculaire cérébral, une pathologie des artères coronaires, une dysrythmie, ou une pression artérielle supérieure à 180/115 mm Hg et chez les patientes dont le phéochromocytome a été diagnostiqué durant la grossesse. Dans la plupart des cas, aucune donnée ne soutient le concept d'annulation d'une intervention chirurgicale chez un patient dont l'hypertension artérielle préopératoire n'est pas contrôlée [127].

### III. Modalités chirurgicales

La règle d'or pour la chirurgie des Phéo a toujours été «disséquer doucement le patient de sa tumeur, et non pas la tumeur du patient» consistait encore il ya une dizaine d'années en une large laparotomie. Celle-ci permettait une exploration abdominale et rétro péritonéale complète et un contrôle premier des vaisseaux afin de réduire les troubles hémodynamiques. Les progrès de l'imagerie permettent actuellement de localiser en préopératoire la tumeur et rend obsolète la nécessité d'une large exploration abdominale et rétropéritonéale. La laparoscopie, initiée par Gagner en 1992, supprime dorénavant la laparotomie dans l'exérèse des tumeurs surrénaliennes bénignes. D'abord appliquée avec prudence dans la chirurgie du phéochromocytome, la laparoscopie s'est généralisée dans cette indication, même s'il en existe encore des limites [128].

Dans notre travail on note un risque élevé de complications qui peuvent survenir en per opératoire qui est de 50% dominées par l'HTA ce qui prouve la

difficulté de l'acte chirurgical en matière de phéochromocytome surrénalien et montre l'intérêt d'une préparation médicale par des antihypertenseurs et valide le fait que la laparoscopie est la meilleure méthode chirurgicale en du fait qu'il ya moins de complications chirurgicales surtout en peropératoire.

Tableau 37: Comparaison entre laparotomie et laparoscopie [17, 26, 128]

	Laparotomie	Laparoscopie
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Bonne exposition chirurgicale.</li> <li>* Moins d'effets hémorragiques.</li> <li>* Voie suffisante en cas de tumeur bénigne, surement unique confirmée par TDM et scintigraphie MIBG.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Chirurgie moins invasive avec de plus petites incisions pariétales.</li> <li>dissection beaucoup plus précise et facilite la Ligature première des veines surrénaliennes.</li> <li>* Temps opératoire réduit.</li> <li>* Suites plus simples et indolores.</li> <li>* Séjour hospitalier postopératoire réduit et reprise rapide du travail.</li> <li>* Diminution de la morbidité</li> </ul>
Limites	<p>Pas d'exploration de la surrénale controlatérale.</p> <p>pas d'exploration des gites tumoraux</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Phéo malins ou suspects de l'être aux cours des investigations radiologiques préopératoires.</li> <li>* Diamètre supérieur à 8 cm</li> </ul> <p>De plus il est nécessaire d'extirper non seulement la tumeur mais également les tissus et les ganglions avoisinants en totalité.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Récidive</li> </ul>
Indications	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tm volumineuses</li> <li>Tm droites</li> <li>Tm récidivante</li> <li>Tm malins</li> </ul>	<p>phéochromocytomes apparemment sporadiques.</p> <p>Volume modéré</p>

Dans la série de C. Djefal, la taille de la tumeur (supérieure ou égale à 6 cm) a été un facteur prédictif dans les variations hémodynamiques préopératoires lors de la chirurgie du phéochromocytome surrénalien ce qui est ainsi prouvé dans notre étude. Le choix de la voie d'abord, notamment coelioscopique, qui permet une ligature première de la veine surrénalienne, pourrait constituer un facteur déterminant dans la prévention de ce type de complication [99].



Figure 34: Position des trocars pour Surrénalectomie laparoscopique transpéritoneale [130].

#### IV. Traitements des formes particulières :

##### 1. Phéochromocytome héréditaire

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

Devant le progrès des moyens biologiques de surveillance et de la chirurgie laparoscopique, qui permettent de dépister et de traiter dans de bonnes conditions de sécurité une deuxième localisation, une surrénalectomie unilatérale est alors envisagée [25,131].

##### 2. Phéochromocytome bilatéral

Le traitement des phéochromocytomes bilatéraux en un temps est possible par laparoscopie. L'abord laparoscopique est plus délicat si une surrénalectomie partielle avec conservation de la corticosurrénale est envisagée. La conservation du cortex surrénalien permettra d'éviter ou d'alléger l'opothérapie substitutive à vie par l'hydrocortisone et d'éviter aussi le risque de crises adisonniennes [128,39].

Tous les patients de notre série qui avaient un phéochromocytome bilatéral ont été opérés par laparotomie.

##### 3. Phéochromocytome malin

La chirurgie du phéochromocytome malin, même au stade métastatique augmente la survie. La chimio radiothérapie et la MIBG font partie de l'arsenal thérapeutique. La prise en charge de ces patients nécessite une concertation

multidisciplinaire (chirurgien, oncologue, endocrinologue, histopathologies, généticien) [119].

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

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

L'embolisation du phéochromocytome a été essayée avec quelques succès. L'administration postopératoire de MIBG marquée à l'iode 131 a permis d'obtenir des réponses hormonales et/ou tumorales, malheureusement transitoires dans certains phéochromocytomes malins [25 ,132].

## V. Période postopératoire :

Les suites opératoires sont habituellement simples. L'abandon de la noradrénaline pour traiter en première intention l'hypotension artérielle post exérèse, l'utilisation de vasodilatateurs de courte durée d'action, un monitoring hémodynamique fiable ont participé à la diminution des complications postopératoires d'ordre cardiovasculaire.

Cependant, l'association du sevrage en catécholamines à un remplissage vasculaire préopératoire important, peut, même en l'absence de cardiopathie préexistante, favoriser la survenue d'une surcharge vasculaire pulmonaire, voire d'un œdème aigu du poumon postopératoire immédiat, peut-être plus volontiers en cas de sécrétion prédominante d'adrénaline. Le principal risque postopératoire est celui d'hypoglycémie. Elle résulterait d'une production excessive d'insuline dont la libération n'est plus inhibée par les catécholamines.

Plusieurs cas d'hypoglycémie postopératoire symptomatique, avec retentissement neurologique parfois sévère, ont été rapportés. Considérée initialement comme une complication exceptionnelle, l'hypoglycémie pourrait en fait survenir chez 15 à 20% des opérés [126]. Elle doit être recherchée systématiquement durant les premières heures qui suivent l'ablation de la tumeur par mesure horaire de la glycémie capillaire au lit du malade. Un apport glucidique important peut être nécessaire pour maintenir la glycémie dans les limites de la normale [133].

## H. Anatomopathologie

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

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

Les formes sporadiques de la maladie se présentent comme des tumeurs uniques au sein d'une médullosurrénale saine. Les formes familiales associent souvent de multiples foyers associés à une hyperplasie médullaire.

Une étude anatomopathologique de 112 cas de phéochromocytomes sporadiques a conclu que les phéo génétiquement déterminés ont présenté un caractère mieux différencié avec une architecture en nids (zellballen), des cellules de taille moyenne, polyédriques munies de globules hyalines. Les tumeurs sporadiques avaient plus souvent une architecture diffuse avec des petites cellules. Cependant, même combinés, ces signes microscopiques ne suffisent pas à affirmer l'origine génétique de la maladie. Ils doivent alerter une enquête génétique car le diagnostic précoce de ces formes familiales est nécessaire pour dépister et prévenir la survenue des manifestations les plus graves de ces maladies chez le patient ou les membres de sa fratrie [20].

Dans notre série, Nous n'avons pas pu faire de corrélation vu l'absence des résultats anatomopathologiques dans les dossiers de la majorité des cas de phéochromocytomes.

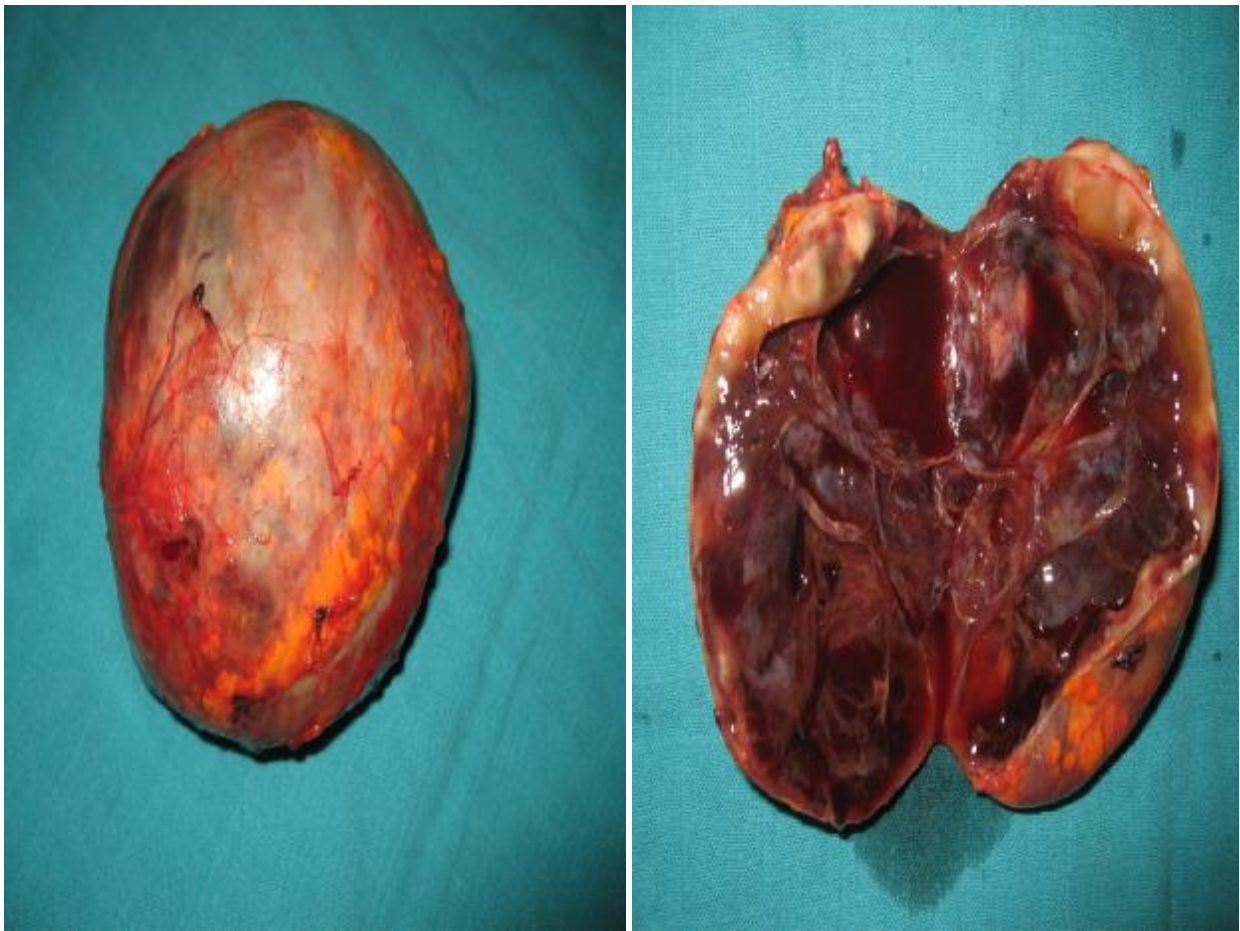


Figure 35: Aspect macroscopique d'une pièce opératoire.  
(Iconographie du service de la chirurgie A, CHU Ibn Sina Rabat)

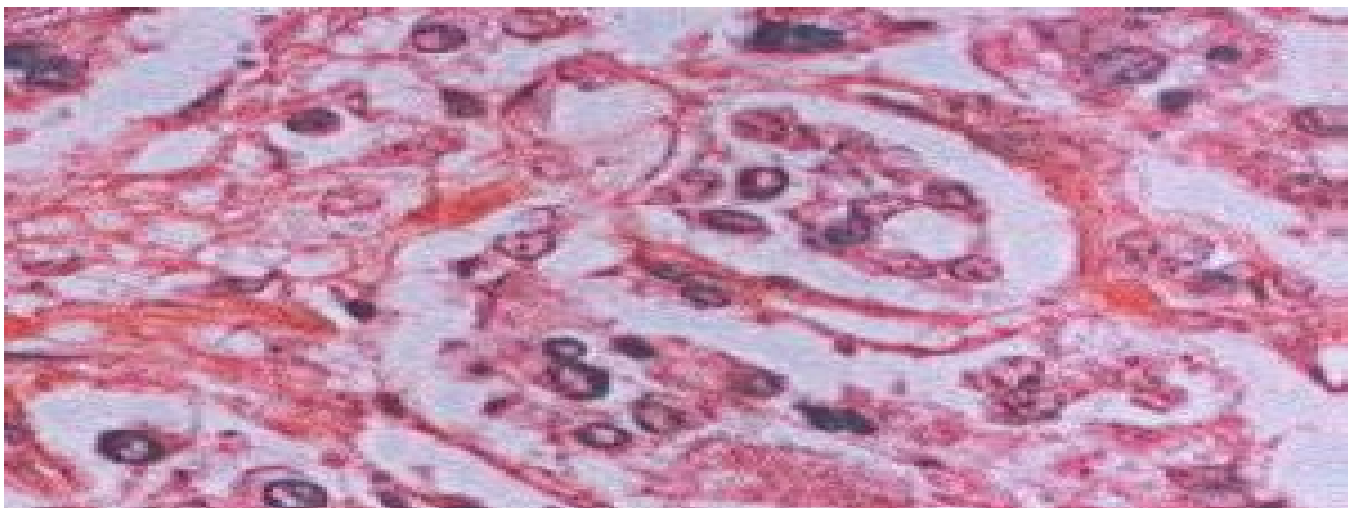


Figure 36: Aspect microscopique d'une pièce opératoire : grossissement 400 :  
Cellules tumorales dotées de noyaux hyper chromatiques et aux cytoplasmes  
granuleux éosinophiles.

(Iconographie du service d'anatomopathologie, CHU Hassan II Fès)

## I. Suivi et pronostic

La survie à 5 ans est de 97% dans les cas initialement bénins et de 23% dans les cas initialement malins (présence d'adénopathies ou de métastases). Dans des cas bénins, la probabilité des récurrences est de 8% à 5 ans et de 20% à 10 ans, les récurrences pouvant être bénignes ou malignes et pouvant survenir jusqu'à 20 ans après la chirurgie initiale. Le risque de récurrence, et partant la nécessité d'une surveillance à long terme, doivent être expliqués au patient. La surveillance est clinique et biologique (mesure des métanéphrines, ainsi, la CGA a une place dans la surveillance au long cours des phéochromocytomes, en association avec la mesure des métanéphrines plasmatiques et/ou urinaires), l'imagerie intervenant si la biologie est positive. Elle est annuelle dans les cas à haut risque de récurrence (phéo familial, à sécrétion immature, ectopique ou volumineux), biennale dans les autres cas [35,83].

Dans notre étude, la surveillance a été basée sur la clinique et le dosage de dérivés méthoxylés urinaires, et la guérison a été obtenue pour la majorité des patients ce qui montre l'efficacité du traitement chirurgical dans la prise en charge du phéochromocytome et les récurrences sont observées surtout chez les cas des phéochromocytomes familiaux ce qui explique encore la gravité de cette tumeur pour ce groupe et impose une prise en charge rigoureuse et une surveillance clinique, biologique et radiologique rapprochée.

Tableau 38: Phéochromocytome et mortalité

Série	Nombre de patients	Nombre de décès
KWANG HYUN [18]	119	06
PLOUIN [25]	147	04
PROYE [47]	282	06
LUO [121]	111	00
JAN LOVIC [135]	113	00
Total	772	16
%		2,07%
Notre série	44	2,3% (1/44)

## J. Perspectives d'avenir

Il existe une zone grise d'incertitude diagnostique en cas d'élévation modérée des marqueurs biologiques dans le diagnostic de phéochromocytomes. S'agit-il dans ce cas d'une hyperactivité fonctionnelle du système sympathique ou d'un phéo pauci-sécrétant ?

Le test à la clonidine a été revisité en utilisant comme marqueur les métoxyamines libres plasmatiques. Ce test aurait une excellente sensibilité diagnostique. Le dosage de la métoxytyramine plasmatique a également été évoqué afin de mettre en évidence une sécrétion tumorale de dopamine. Ce dosage à l'instar des autres dérivés méthoxylés aurait une sensibilité diagnostique supérieure à celle du dosage plasmatique ou urinaire de la dopamine et pourrait être associé à un phénotype malin du phéochromocytome.

Dans le cadre de la recherche de marqueurs biologiques de malignité, le dosage de la carboxypeptidase E (une protéase de maturation hormonale) est un candidat sérieux actuellement à l'étude génétique des phéochromocytomes et

paragangliomes. Une possible augmentation de la prévalence du cancer du rein chez les individus présentant une mutation des gènes SDH doit donc inciter à la vigilance en attendant confirmation.

Du fait du coût important du screening génétique, la possibilité de dépister par immunohistochimie sur la pièce opératoire des mutations de différents gènes de prédisposition (SDH, VHL, NEM) pourrait constituer une étape de triage préalable à l'analyse génétique.

Sur le plan thérapeutique: L'administration de MIBG marquée pour radiothérapie métabolique des formes métastatiques mériterait d'être reconsidérée. En effet, une technique à l'étude « ultra trace technique » permettrait d'augmenter la délivrance de MIBG radioactive à la tumeur et peut être d'augmenter l'efficacité limitée de cette thérapeutique dans une situation où tous les traitements actuels demeurent palliatifs.

Des nouveaux médicaments tels que les petites molécules inhibitrices de récepteurs tyrosine kinases (Sunitinib, Sorafenib) ou les anticorps monoclonaux anti-VEGF (Bevacizumab) ont prouvé leur efficacité dans le traitement des cancers rénaux métastatiques et pourraient également se montrer efficaces pour le traitement des PHEO/PGL malins SDHB déterminés.

Tableau 39: Progrès et perspectives d'avenir pour le diagnostic et la prise en charge du phéochromocytome [129, 136]

	Passé	Présent	Futur
Diagnostic biochimique	*VMA urinaire *Catécholamines urinaires *Métanéphrines totales urinaires *Catécholamines plasmatiques	*Métanéphrines fractionnées plasmatiques et urinaires *Catécholamines urinaires et plasmatiques	*Etude des marqueurs plasmatiques selon la technologie basée sur l'ARN et la protéomique
Localisation de la tumeur	*Les rayons X	*TDM, IRM, Scintigraphie à la MIBG, Scintigraphie osseuse	*Imagerie moléculaire et fonctionnelle au PET scan
Diagnostic de malignité	*Réaction chromaffine	*Marqueurs histopathologiques *Présence de métastases	*Nouvelles techniques basées sur les puces à ADN et les marqueurs moléculaires
Prédisposition génétique	*L'histoire de la famille	*Etude géniques et mutationnelles	*séquençage à haut débit et génotypage sur micro réseau
Gestion et examens en postopératoire	*Tests biochimiques tous les 2 à 6 semaines en postopératoire	*Dépistage annuel de tous les patients *Tests biochimiques tous les 2 à 6 semaines en postopératoire	*Dépistage annuel des patients sélectionnés en fonction des marqueurs moléculaires pronostiques *Traitement prophylactique chez les patients sélectionnés *Tests biochimiques tous les 2 à 6 semaines en postopératoire
Traitement	*Beta bloquants adrénergiques *Alpha méthyl paratyrosine	*Réduction tumorale chirurgicale *Traitement laparoscopique robotisé *Chimiothérapie, Radiothérapie à la MIBG, radiofréquence, Cryoablation, Chimio embolisation	*Sensibilisation des tumeurs à la radiothérapie à l'aide de molécules appelées Dabir *Surrénalectomie laparoscopique robotisée *Chimiothérapie à la Sunitinib *Ciblage moléculaire *Vaccins, thérapie génique

# CONCLUSION

Au terme de cette étude analytique de 44 observations et une méta-analyse des différentes revues de la littérature, nous pouvons conclure que le phéochromocytome est une tumeur neuroendocrine qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire par la coordination entre tous les services concernés.

Les phéochromocytomes familiaux représentent 27 % des phéochromocytomes qui sont graves par la possibilité d'association aux autres tumeurs, de récurrence et de métastases plus importantes par rapport aux formes sporadiques.

Les résultats chirurgicaux par coelioscopie sont encourageant mais limités par la taille de la tumeur, ce qui appuie la nécessité d'un diagnostic précoce par l'exploration de toute HTA secondaire et le dépistage génétique.

Notre challenge est de généraliser le dépistage génétique, de développer la coeliochirurgie par une chirurgie robotisée et de pousser les recherches en matière de thérapie génique.

Au profit de ce travail et avec la nouvelle vision de la couverture médicale RAMED, on propose d'une part de réaliser une étude nationale pour déterminer les particularités, la répartition géographique et les facteurs de risque propres à notre pays et d'autre part, d'insister sur l'intérêt du diagnostic génétique et de convoquer les cas index et leurs familles pour l'étude génétique, chose qui a déjà commencé au service d'endocrinologie du CHU Avicenne de Rabat en collaboration avec le laboratoire de biologie moléculaire de la faculté des sciences de Rabat.

# RESUMES

## RESUME

Les phéochromocytomes sont des tumeurs endocrines rares bénignes ou malignes, se développant aux dépens de cellules chromaffines surrenaliennes. C'est une cause curable d'hypertension artérielle et grave vu le risque de mort subite, de récurrence ou de métastases surtout en cas de phéochromocytome familial syndromique en l'absence d'un diagnostic précoce. Le but de cette étude est de démontrer les particularités du phéochromocytome familial, l'intérêt du dépistage génétique et l'efficacité de la coelochirurgie en matière du traitement curatif du phéochromocytome.

Nous rapportons une étude rétrospective de 44 cas de phéochromocytome, hospitalisés et suivis au service d'endocrinologie du CHU Ibn Sina de Rabat, service de chirurgie A du CHU Ibn Sina Rabat et le service d'endocrinologie de l'hôpital militaire Mohammed V de Rabat sur une période s'étalant de 2000 à 2012 avec revue de la littérature.

Le tableau clinique était variable, dominé par les céphalées, palpitations sueurs et douleurs abdominales.

Le dosage des DMU a permis de confirmer le diagnostic dans la majorité des cas sauf 2 où le diagnostic a été retenu à posteriori par l'étude anatomopathologique. Grace à l'échographie et à la TDM, la tumeur est localisée dans tous les cas.

L'étude génétique a mis en évidence une mutation du gène RET chez 85,7% des cas des phéochromocytomes familiaux.

L'évolution à court terme a été marquée par la normalisation de la TA (86,5% des cas) et à long terme par un taux de récurrence et /ou de métastase plus important en cas de phéochromocytome familial.

En effet, notre étude valide le fait que, le phéochromocytome familial se caractérise par une prédominance masculine, son diagnostic à un âge précoce et par sa gravité qui réside de son intégration le plus souvent dans un contexte syndromique (NEM2), sa bilatéralité et un taux de récurrence ou de métastase accru par rapport aux formes sporadiques. Elle souligne aussi d'une part l'intérêt de la recherche génétique qui permet un diagnostic précoce et donc la possibilité d'un traitement prophylactique de la CMT en cas de NEM avant l'évolution tumorale et d'autre part les avantages et l'efficacité de la laparoscopie qui s'impose comme le traitement chirurgical de référence du phéochromocytome.

Seule l'évolution post opératoire à long terme peut affirmer le caractère malin si la localisation secondaire concerne un site non chromaffine

## SUMMURY

Pheochromocytomas are rare neuroendocrine tumors benign or malignant, at the expense of developing adrenal chromaffin cells. It is a curable cause of hypertension but serious because of the risk of sudden death, recurrence or metastasis especially in cases of familial syndromic pheochromocytoma absence of early diagnosis. The purpose of this study is to demonstrate the features of pheochromocytoma family interest in genetic testing and efficacy of laparoscopic surgery in curative surgery of pheochromocytoma.

We report a retrospective study of 44 cases of pheochromocytoma hospitalized in the Endocrinology department in the university hospital Ibn Sina Rabat, Department of Surgery A in the university hospital Ibn Sina Rabat and endocrinology department of the Military Hospital Mohammed V Rabat during a period from 2000 to 2012 with review of the literature.

The variable clinical signs were dominated by headache, palpitations sweating and abdominal pain.

The dosage of urinary metanephrine confirmed the diagnosis in most cases except 2 or the diagnosis was retained by subsequent histological examination.

Because of the ultrasound and computed tomography, the tumor is localized in all cases.

The genetic study revealed a mutation in the RET gene in 85.7% of cases of familial pheochromocytoma.

The short-term evolution was marked by the normalization of the blood pressure (86.5% of cases) and long-term risk of recurrence and, metastasis more important in the cases of pheochromocytoma family.

In fact, our study validates that the family pheochromocytoma is characterized firstly by a male dominance, diagnosis at an early age and secondly by its gravity

because of his integration in a syndromic context (NEM2), and by the bilaterality and the risk of metastasis and recurrence increased. Our study stresses also the importance of genetic research, which allows an early diagnosis before the tumor progression and therefore the possibility of a prophylactic treatment of medullary carcinoma of the thyroid in the event of the multiple endocrine neoplasia before the tumor evolution and, the advantages, safety and efficiency of the laparoscopic surgery, which is becoming the reference treatment of pheochromocytoma..

Only the postoperative course in the long term can affirm the malignant type if the secondary location is on a non-chromaffin site.

## ملخص

اورام القواتم هي أورام الغدد الصم العصبية و هي اورام نادرة و قد تكون حميدة أو خبيثة، وهي تتكون على حساب الخلايا أليفة الكروم الكظرية.

تعتبر من اسباب ارتفاع ضغط الدم اللتي يمكن شفاؤها والخطيرة بسبب خطر الوفاة المفاجئ اوانتشار الورم الخبيث وخاصة في حالات متلازمات القواتم العائلية في حالة غياب التشخيص المبكر.

ان الغرض من هذه الدراسة هو إظهار ملامح ورم القواتم العائلي، اظهر اهمية الاختبارات الجينية وفعالية تنظير البطن في الجراحة العلاجية في ورم القواتم. نتناول دراسة استعادية من 44 حالة لورم القواتم بمصلحة الغدد الصماء و قسم الجراحة A بالمستشفى الجامعي ابن سينا بالرباط، ومصلحة الغدد الصماء بالمستشفى العسكري محمد الخامس الرباط في فترة تمتد من 2000 حتي 2012 مع الاستناد الى مراجع الأدبيات.

طغى على العلامات السريرية التعرق والصداع والخفقان، وآلام في البطن. أكد حساب نسبة الميتانيفرين و النورميتانيفرين التشخيص في معظم الحالات إلا 2 والتي تم الإبقاء على التشخيص عن طريق الفحص النسيجي لاحقا. يرجع الفضل للموجات فوق الصوتية والتصوير المقطعي في تشخيص الورم في جميع الحالات.

من حالات ورم القواتم 85.7 % كشفت الدراسة الجينية طفرة في الجين TER

في العائلية.

وقد تميز تطور الورم على المدى القصير باختفاء ارتفاع الضغط عند 86,5 % من الحالات اما على المدى الطويل فتميز بخطر انتشار الورم الخبيث لاسيما عند حالات ورم القواتم العائلي.

في الواقع تؤكد دراستنا ان ورم القواتم العائلي يتميز أولا بغلبة الجنس الذكري و التشخيص في سن مبكر وثانيا يتميز بخطورته لاسيما في متلازمات الأورام المتعددة للغدد الصماء MEN 2، وبزيادة خطر الانتشار.وتشدد دراستنا أيضا على أهمية البحوث الجينية، والتي تسمح بالتشخيص المبكر قبل تطور الورم وبالتالي إمكانية العلاج الوقائي للسرطان النخاعي للغدة الدرقية قبل تطور الورم وتشدد كذلك على مزايا العلاج الجراحي عن طريق تنظير البطن بسبب سلامته وفاعليته ،التي مكنته من ان يصبح العلاج الجراحي المرجعي لورم القواتم .

بالطبع لا يمكننا تأكيد الميزة الخبيثة للورم إلا بعد تتبع الحالات بعد العلاج

الجراحي على المدى الطويل إذا كان الموقع الثانوي يتعلق بموقع غير أليف للكروم.

# REFERENCES

[1] N. Burnichon, J. Favier Et A.-P. Gimenez-Roqueplo

Phéochromocytomes et paragangliomes : Aspects récents

Médecine sciences publications/Lavoisier – actualités néphrologiques 2011

[2] I.Khaldouni ; O.Lyahyaoui ; H.Azib ; H.Iraqi ; MH Gharbi ; A. Chraïbi

Phéochromocytome à propos de 24cas

35<sup>ème</sup> Congrès National Smedian 2012 P69

[3] Hanane Moumou

Incidentalome surrénalien à propos de 3 cas thèse N° 01/08 l'année 2008

Université Cadi Ayad Faculté De Médecine et De Pharmacie De Marrakech

[4] Sobotta J.

Atlas d'anatomie humaine tome II. 4<sup>ème</sup> édition 2000.

[5] Frankh Hetter MD

Atlas d'anatomie humaine P 313 314 326,1997. 4<sup>ème</sup> édition 2008.

[6] Keith L. Moore- Arthur F. Dalley.

Anatomie médicale : Aspects fondamentaux et applications techniques,

4<sup>ème</sup> édition, 2001, p 285-289.

[7] Tami-Hind ALWIDADI

Le myélolipome surrénalien (à propos d'un cas)

Thèse N°18/01 année 2001. Université Hassan II Faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca

[8] Gartner P., Hiatt J.

Atlas d'histologie en couleur

Departement d'anatomie Universite de maryland 92 p 158-160

Boeck University, 2ème édition 2010.

[9] Bribri M.

Le phéochromocytome: à propos de 7 cas colligés au service d'endocrinologie, au CHU ibn Sina Rabat. Thèse N°176/2003, l'année 2003 Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.

[10] Y. Tanguy, Y. Anouar

Physiologie de la médullosurrénale EMC Endocrinologie – nutrition,

10-014-C-10 2007

[11] McCaffrey TV, Myssiorek D, Marrinan M.

Head and neck paragangliomas: physiology and biochemistry.

Otolaryngol Clin North Am.2002; 34:873-44.

[12] Mouqtassid Mohammed Hicham

Les phéochromocytomes ectopiques A propos d'un cas de phéochromocytome vésical Thèse N° 026/11 Année 2011 Université Sidi Mohammed Ben Abdallah Faculté De Médecine Et De Pharmacie Fès

[13] Dlubay RG, Lawrence JE, Williams GH.

Endocrine hypertension. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. Williams's textbook of endocrinology. Philadelphia: WB Saunders; 2003. p. 552-85.

[14] Beltran S, Borson-Chazot F.

Phéochromocytome. EMC (Elsevier Masson SAS, paris), endocrinologie-nutrition, 10-015-B-50, 2007.

[15] Dubois R, Chapuis Jp

Le phéochromocytome, particularités pédiatriques.

Arch Pédiatr, 1997; 4:1217-1225.

[16] V. Houdelet-Guerinot, et al

Epidémiologie du phéochromocytome et du paragangliome fonctionnel dans les départements marne et ardennes entre 1988 et 2008

[17] El Malki H O, Benkabbou A, Lahmidani S, Mohcine R, Ifrine L, Belkouchi A.

La prise en charge chirurgicale du phéochromocytome bilatéral.

La Tunisie Médicale-2009 ; 87(01) :17-21.

[18] Kwang Hyun Kim, et al

Clinical Experiences of Pheochromocytoma in Korea Yonsei Med J 52(1):45-50, 2011

[19] Kercher W K, Yuri W.Novitsky, Park A.

Laparoscopic Curative Resection of Pheochromocytomas.

Annals of Surgery June 2005; Vol 241, Number 6.

[20] P. Gosset, et al

112 cas de phéochromocytomes sporadiques et génétiquement déterminés : Etude anatomopathologique comparative

Ann. Pathol. 1999, 19, N°6, p.480-486 Masson, Paris, 1999

[21] Gagner M, Breton G, Pharand D, Pomp A

Is laparoscopic adrenalectomy indicated for pheochromocytoma

Surg, 1996; 120(6) : 1076-1080

[22] Godeau P.

Phéochromocytome. Traité de médecine, p : 28 3<sup>èmes</sup> éditions, 1996, Médecine-Science Flammarion

[23] Goguen J

Les défis du diagnostic du phéochromocytome

Endocrinologie : Conférences scientifiques, 2004 ; Vol 4(numéro 2)

[24] Iconaru L, et al

The pheochromocytoma : management

Analele Univesitat « DUNAREA DE JOS » Galati Medicina Fascicula XVII, anul VIII, 2009

[25] Plouin PF, Gimenez-Roqueplo AP, Labatide Alanore A, Salenave S, Duclos JM.  
Progrès récent dans le diagnostic, l'évaluation pronostique et le traitement des  
phéochromocytomes.

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

[26] Rambaud B, Nohra J, Khedis M, Wagner F, Mazerolles M.

Chirurgie de phéochromocytome par laparoscopie rétropéritonéale: analyse de la  
morbidity et de l'instabilité hémodynamique.

Progress en Urologie, 2007; 17:1319-1323.

[27] Ulrich Guller, Turek J, Eubanks S.

Detecting pheochromocytoma: defining the Most Sensitive Test.

Annals of Surgery January 2006; vol 243, Number 1

[28] Lenders Jacques Wm, Graeme Eisenhofer, Massimo Mannelli, Karel Pacak.

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

[29] Modigliani E.

Comment différencier un phéochromocytome sporadique d'un phéochromocytome  
héréditaire ?

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

[30] Plouin Pf., La Batide Alanore A.

Patients opérés d'un phéochromocytome: surveillance biologique indéfinie.

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

[31] A. Persu

Phéochromocytomes et autres formes rares d'hypertension artérielle secondaire et génétique

2007 ; 126, 2 : S23-31

[32] 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.

[33] Bonnet S., et al

Paragangliomes malins héréditaires : problèmes liés à la prise en charge des formes non sécrétantes.

Ann Chir 131 ; 2006 : 626-630.

[34] Chamontin B., Amar J., Senard J.M., Montastruc J.L., Salvador M.

Association hypertension artérielle-hypotension orthostatique, une nouvelle entité?

La Revue de Médecine Interne, 1992, 13 (7) : S384-S387.

[35] Plouin P.F.

Les phéochromocytomes sporadiques et familiaux.

Encyclopédie Orphanet février 2002.

[36] Kouame B. D., Lardy H., Michalaks S., Lacombe A., Mercier C.,  
Robert M.

Le paragangliome vésical (phéochromocytome) : tumeur rare d l'enfant. A propos  
d'un cas.

Ann Urol, 1998, 32, n°6-7 : 363-366.

[37] Proye C.

Phéochromocytome, expérience de 60 interventions.

J Urol 1989 ; 95 :289-295

[38] Izzo L., et al

Big adrenal pheochromocytoma in a young patient with hypertension: positive multi-  
slice tomographic imaging with negative ultrasonography imaging

Eur J Radiol Extra, January 2009, 69(1): 21-23.

[39] Mirallie E, Cariou B, Kraeber-Bodere F.

Phéochromocytomes bilatéraux. Génétique et traitement.

Annales de chirurgie 2005, 130 (4) : 273-276.

[40] Pannier- Moreau A., Massien-Simon C., Plouin Pf.

Phéochromocytome.

EMC, Endocrinologie- Nutrition, 1999; 10-015-B-50, 4 p.

[41] Arnault-Ouary G., Chatal J.f., Charbonyl B.

Phéochromocytomes.

Rev. Prat. 1998; 48:744-748.

[42] Hazard J., Perlemuterl.

Médullosurrénales.

Abrégé d'endocrinologie : 308-327, 4<sup>ème</sup> édition, 2000.

[43] 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.

[44] Dourthe L.M., Ait Aneur A., Chanudet X., Haute-Ville D., Larroque P.

Phéochromocytome : aspect diagnostique actuel.

Sem Hôp Paris 1998 ; 74 : n°33-34, 1263-1268.

[45] Zvara V., Paver M., Balazovjeh I., Kreze A., Majek M., Breza J.

Problèmes posés par les phéochromocytomes asymptomatiques et les formes malignes de tumeurs de la médullosurrénale.

Ann. Urol., 1996, 30(1) : 14-19.

[46] Proye C.

Aspects modernes de la prise en charge des phéochromocytomes et des paragangliomes abdomino-pelviens.

Ann. Chir., 1998, 52(7) : 643-656

[47] Proye C.

Phéochromocytomes.

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

[48] Grise P. Et Kuhn J.M.

Phéochromocytome.

Encycl. Méd. Chir, Néphrologie-Urologie 2002 ; 18-185-A-10.

[49] H. Devilliers, I. Grillot, E. Mazen, A. Camus, L. Popitean, P. Pfitzenmeyer

Le phéochromocytome : une cause exceptionnelle d'hypotension orthostatique chez le sujet âgé

Posters U2, service de médecine interne gériatrique C, CHU de Dijon, Dijon, France/

La Revue de médecine interne 29S, S337-S411, 2008.

[50] 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

[51] 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.

[52] 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.

[53] Das S, Bulusu NV, Lowe P.

Primary vesical pheochromocytoma

Urology 1983; 21:20

[54] A. Benchekroun, H.A. El Alj, H. Essayegh, M. Zannoud, A. Lachkar, M. Marzouk,  
M. Faik

Paragangliome vésical (phéochromocytome) : à propos d'une nouvelle observation,

A. Benchekroun et al. / Annales d'urologie 37 (2003) 264-266

[55] Amar L., Lepoutre C., Bobrie G., Plouin P.-F.

Hypertension artérielle endocrine.

La Revue de médecine interne 2010 ; 31 : 697-704

[56] Bear J., Michota F.A.

Nausea, vomiting, and panic attacks in a 50-year-old woman.

Cleveland Clinic Journal of Medicine 2011; 78.4

[57] Suzuki M, Et Al. Hidden Harm.

Lorsque agressivité rime avec catécholamines

Lancet. 2011 ; 377 : 874

[58] J.M. Guy, K. Bouchu, S. Charmion, M. Lamaud, R. Gonthier, H. Verneyre  
Phéochromocytome révélé par un syndrome inflammatoire isolé  
1991 Elsevier Masson SAS

[59] Chapuis Y., Peix J.L.

Voies d'abord en chirurgie surrénalienne.

Monographies de l'association française de chirurgie : chirurgie des glandes surrénales. Ed. Arnette, 1994: 137-148

[60] Almowitch B., et al

Phéochromocytome non sécrétant du ligament large révélé par une péritonite appendiculaire.

Presse Medic., 1999; 28, n° 5 : 225-228.

[61] Aubert-Petit G., et al

Tumeurs neuro- endocrines et maladie de Von Hippel-Lindau. 3 Observations.

Presse Med., 1999; 28, n° 23: 1231-1234.

[62] Bravo El.

Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma.

Endocr. Rev., 1994; 15: 356-368

[63] Chapuis Y., Sauvanet A., Pras-Jude N., Icard Ph.

Phéochromocytomes surrénaliens à propos de 35malades opérés.

J. Chir., 1992, 129(2):66-72.

[64] Chamotin B., Salvador M

Hypertension artérielle secondaire d'origine surrenalienne.

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

[65] Plouin Pf., La Batide Alanore A.

Patients opérés d'un phéochromocytome: surveillance biologique indéfinie.

Presse Med., 1999 ; 28, n°16 : 852-853.

[66] Plouin Pf., La Batide Alanore A., Fiquet-Kempf B., Rossignol P., Launay- Mignot P., Bobrie G.

Hypertensions artérielles secondaires à des causes curables chez l'adulte.

Presse Med., 2002; 31, n°8: 371-378.

[67] Legmann P. Charleux F, Dessout-Monsoro B, Bahurel H, Gouya H, Vignaux O, Oudjit A.

Imagerie des surrenales.

EMC, Endocrinologie-Nutrition, 2003, 10-014-d-10, 15p.

[68] Colson P., Ribstein J.

Stratégie simplifiée pour l'anesthésie du phéochromocytome.

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

[69] Godeau P.

Phacomatoses, Médecine interne.

Traité de médecine, chapitre 56: 274-283.3ème édition, 1996.

Médecine-Science. Flammarion

[70] 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

[71] Jaboureck O., et al

Hypertension rénovasculaire et neurofibromatose de Von Recklinghausen.

Arch. Mal. Cœur, 2002 ; 95 : 310-312.

[72] A. Dibi, F. Jabourika, M. Kissrab, A. Abouhafs, N. Kaddourib, M.N. Benhmamouchb, A. Bentahilaa

Le phéochromocytome chez l'enfant à propos de 4 cas Journal de pédiatrie et de puériculture (2012)

[73] P de Wailly , V Arnault , A Brossard , A Beaulieu , A Boileau , F Pierre , J-L Kraimps

Phéochromocytome et grossesse – À propos d'un cas – Nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2011, 10 (1) : 095-096

[74] Jaswinder K. et al

Pheochromocytoma associated with pregnancy.

J. Obstet. Gynaecol. Res. 2003, 29 (5) : 305-308.

[75] Medline

Phéochromocytome.

Medline endocrinology- diabetology- nutrition édition 2001-2002; chapitre 12:  
121-129

[76] E.H. Sidibe

Le phéochromocytome en Afrique : rareté, gravité et ectopie Ann Ural 2001; 35: 17-21  
C 2001 éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS.

[77] Brunaud L., Ayav A., Bresler L., Klein M., Boissel P.

Les problèmes diagnostiques du phéochromocytome.

Ann. Chir 2005; 130: 267-272.

[78] C. Choux B. Vergès, J.-P. Isnardon, J.-M. Rousselet, S. Douvier, P. Sagot

Le phéochromocytome : piège diagnostique rare et mortel parfois rencontré en  
gynécologie-obstétrique 10.1016/j.jgyn.2011.12.002

[79] P. Oger A, C. Raiffort a, P.-F. Plouin b, L. Mandelbrot.

Phéochromocytome et grossesse. À propos d'un cas.

Gynécologie Obstétrique & Fertilité 34 (2006) 323-325.

[80] 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.

[81] Beltran S., Borson

Phéochromocytome.

EMC, Endocrinologie-Nutrition 2007; 10-015-B-50.

[82] Grouzmann E., Drouard-Troalen L., Baudin E., Plouin P.C., Muller B., Grand D.  
And Buclin T.

Diagnostic accuracy of free and total métanephrines in plasma and fractionated  
métanephrines in urine of patients with pheochromocytoma.

European Journal of Endocrinology 2010; 162: 951-960.

[83] T. Cazaentre, M. d'Herbomez, N. Rouaix, C. Bauters, J.-L. Wémeau, X.  
Marchandise

Intérêt du dosage de la chromogranine A sérique dans le suivi des  
phéochromocytomes Médecine Nucléaire 32 (2008) 354-360

[84] Corcuff J.B., Mansaigeon M., Gatta B., Simonnet G.

Biochemical diagnosis of pheochromocytoma.

Immuno-analyse et Biologie spécialisée 2002; 17 : 293-296.

[85] M. Noblet-Dick, F. Grunenberger, B. Brunot, D. Jaeck, J. L. Schlienger

Le phéochromocytome en médecine interne : particularités et place de la  
scintigraphie à la MIBG 123

Éditions scientifiques et médicales Elsevier 2003 SAS

[86] Grogan R.H., Mitmaker E.J., Duh Q.Y.

Changing paradigms in the treatment of malignant pheochromocytoma.

Cancer Control 2011; 18 (2).

[87] Chamontin B., Salvador M.

Hypertention artérielle secondaire d'origine surrénalienne.

EMC, Cardiologie-angéiologie 11-301-F-10 1999.10P.

[88] Unger N.

Phéochromocytomes.

Eur J Endocrinol, 2006

[89] Dellis RA.

The adrenal glands diagnostis

Surgical pathology 1994: 571-598

[90] F Mignon, B Mesurolle, A Laplanche

Phéochromocytomes et tomодensitométrie : la taille est-elle un élément prédictif de malignité ?

J Radiol 2002 ; 83 :1765-8.

[91] Hoeffel Jc., Jalloj Ma., Hoeffel C., Mainard L.

Les phéochromocytomes chez l'enfant.

Ann. Med. Interne, 2001; 152(6): 363-370

[92] Sophia BENNANI KHIR

Phéochromocytome surrénalien (à propos de 8 cas) thèse N° 198

Université Hassan li Faculté De Médecine Et De Pharmacie De Casablanca 2010

[93] P. Legmann, A. Oudjit, A. Roussel, E. Palangie, A. Fregeville, S. Silvera

Imagerie des surrénales EMC 10-014-D-10 2011

[94] 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.

[95] Eisenhofer G. et al.  
Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in Von Hippel Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type2.  
N Engl J Med 1999;

[96] Otal Ph., Grenier N., Chabbert V., Basseau F., Joffre F.  
Imagerie des tumeurs de la surrenale.  
J Radiol 2002; 83: 897-909.

[97] Janlovic R., Diklic A., Paunovic I., Krgovic K., Hivaljevic.  
Results of surgical treatment of pheochromocytoma at the institute of endocrinology of the clinical center of Serbia in belgrad.  
Srp Arh Celok LEK 2002; 130(Suppl2): 38-42

[98] Mabkhout A.  
Le phéochromocytome bilatéral (A propos d'un cas et revue de la littérature)  
Thèse N° 69 -2012. Faculté de Médecine et de Pharmacie Casablanca.

[99] C.Djeffal, M. Fourmarier, A. Bracq, F. Saint, J. Petit  
La taille tumorale : critère prédictif des variations hémodynamiques peropératoires dans la chirurgie du phéochromocytome surrenalien  
Progrès en urologie (2008) 18, 507—511

[100] Hoeffel J.-C., Galloy M.-A., Hoeffel C., Mainard L.

Les phéochromocytomes chez l'enfant.

Ann. Méd. Interne, 2001; 152, n° 6 : 363-370.

[101] O. Ernst, L'hermine C., Lemaitre L., Hennequindelerue C.

Imagerie de la pathologie surrénalienne de l'adulte.

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

[102] Chapuis Y.

Surrénalectomie vidéo endoscopique.

Ann. Chir., 2000; 125 n° 6: 507-510

[103] Arnold F., Hsiaowei D., Lombard J., Harry J., Richard R.

123I-Meta-Iodobenzylguanidine Scintigraphy for the Detection of Neuroblastoma and Pheochromocytoma: Results of a Meta-Analysis.

J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(6): 2596-2606.

[104] Havekes B., King K., Lai E.W., Romijn J.A., Corssmit E.P.M., Pacak K.

New imaging approaches to pheochromocytomas and paragangliomas.

Clinical Endocrinology 2010; 72: 137-145.

[105] Bouziani A., et al

Phéochromocytome vésical et grossesse: une observation.

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

[106] Neumann H P, Bender B U, Reincke M, Eggstein S, Laubenberger J, Kirste G.

Adrenal sparing surgery for pheochromocytoma.

Br j Surg, 1999; 86(1):94-97.

[107] I. Lias L, Shulkin B, Pacak K.

New functional imaging modalities for chromaffine tumors, neuroblastomas and ganglioneuromas.

Trends in Endocrinology and Metabolism 2005; 16(2):66-72.

[108] 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.

[109] Goldstein D.S., Graeme Eisenhofer, Flynn John A., Gary Wand, Karel Pacak.

Diagnosis and Localization of Pheochromocytoma.

Hypertension 2004 ; 43 : 907-910.

[110] Lenders Jacques Wm, Graeme Eisenhofer, Massimo Mannelli, Karel Pacak.

Pheochromocytoma.

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

[111] Anne-Paule Gimenez-Roqueplo

Avec l'identification de MAX, le phéochromocytome devient la tumeur neuroendocrine à 10 gènes de prédisposition. Nouvelles recommandations

Lettre N° 5, Juillet 2012 GTE/SFE.

[112] Gte-Renaten-Inca Comete

Réseau oncogénétique tumeurs endocrines rares, Arbre décisionnel étude génétique

Paragangliomes et Phéochromocytomes.

GTE/SFE decembre 2011.

[113] F. Luca, N. Holl, S. Vinzio, F. Grunenberger, C. Suna, M.-C. Taquet, B. Goichot, J. -L. Schlienger

Manifestations cardiaques des phéochromocytomes 10.1016/j.ando.2008.11.002

[114] Miguil M, Philip I.

Hypokaliémie et perturbation de la glycémie au cours du phéochromocytome.

Sem Hop Paris, 1996 ; 76(01-02) :14-16.

[115] Clauser E., Bertagna X.

Physiologie et exploration fonctionnelle des glandes surrénales.

Rev. Prat., 1998, 48 : 712-7.

[116] Szmulowicz U.M, Savoie L.M.

Ischemic Colitis: An Uncommon Manifestation of

Pheochromocytoma. The American Surgeon; 2007; 73 (4): 400-403

[117] Raffin-Sanson M.L.

Génétique des phéochromocytomes.

XIe Congrès de la FENAREDIAM Vol. 67, n° 6, 2006

[118] C. Contargyris A., L. Nee B, C. Saby A, F. Kerbaul B, E. Peytel A

Choc cardiogénique révélant un phéochromocytome traité par assistance circulatoire

Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2012

[119] M. Soufi, R. Mohsine, O. El Malki, I. Lahcen, A. Belkous

Phéochromocytomes malins : diagnostic et prise en charge chirurgicale.

Elsevier Masson SAS (39) 2010

[120] D. Rousson, T. Rimmele, C.E. Ber, B. Allaouchiche, L. Bouvet

Découverte fortuite d'un phéochromocytome en peropératoire : le cauchemar de l'anesthésiste

Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 31 (2012) 172-175

[121] Luo A., Juo X., Yi J., Ren H., Huang Y.

Clinical features of pheochromocytoma and perioperative anesthetic management

Chin med J (Engl) 2003; 116: 1527-31.

[122] Cougard P., L. Osmak, P. Goudet.

Surrénalectomie droite par cœlioscopie «Right laparoscopic adrenalectomy»

Ann. Chir., 2003, 128, (5) : 339-343.

[123] Sherpereel Ph.

Anesthésie-réanimation dans la chirurgie des surrénales (36590 A70).

In : Encycl. Med Chir, Anesthésie-Réanimation. Editions Techniques, Paris, France, 1990.

[124] Jovenich J.

Anesthesia in adrenal surgery.

Urol clin North Am, 16: 583-587, 1989

[125] Mallat J, Pironkov A, Tavernier B.

Intérêt de la mesure des variations respiratoires de la pression artérielle systolique au cours de la chirurgie du phéochromocytome. Ann Fr Anesth Réanim 2001 ; 20 : R327

[126] Atallah F, Bastide-Heulin T, Soulié M, Crouzil F, Galiana A, Samii K et al. Haemodynamic changes during retroperitoneoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. Br J Anaesth 2001 ; 86 : 731-733

[127] C. Lentschener S. Gaujoux

Prise en charge des phéochromocytomes : pourquoi ne pas faire aussi bien que possible ?

Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 29 (2010) 58-65

[128] S. Cherki, S. Causeret, J.C. Lifante, J.Y. Mabrut, S. Sin, N. Berger, J.L. Peix

Traitement actuel des phéochromocytomes: à propos de 50 cas

Annales de chirurgie 128(2003) 232-236

[129] Eisenhofer G. Bornstein SR. Brouwers FM.

Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress.

Endocrine-Related Cancer, 2004; 11: 423-436

[130] Hodgett S.L., Brunt M.

Adrenalectomy.

ACS Surgery: Principles & Practice 2009.

[131] Henry J.F., Denizot A., Puccini M., Ayari R.

Place de la coelioscopie dans la chirurgie des surrénales.

J. Chir. (Paris), 1996 ; 133 n°3 : 111-116.

[132] Peix JL., Mancini F., Villard J., Van Box Som P.

Tumeurs malignes cortico-surréaliennes avec extension cave.

L'exérèse chirurgicale est-elle justifiée ?

Ann. Chir., 1998 ; 52 n°4 : 357-363

[133] M. Alilou, K. Gaamouche, R. El Moussaoui, M. Harandou, A. El Hijri,

N. Kanjaa, A. Azzouzi, H. Benerradi, A. Slaoui

Hypoglycémie compliquant la chirurgie d'un phéochromocytome

Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 22 (2003) 481-483

[134] Acosta E, Pantoja JP, Gaminor, Rull JA, HerreraMF.

Laparoscopic versus open adrenalectomy in Cushing's syndrome and disease.

Surgery 1999 ; 126 : 1111-1116

[135] Oliver C, Phéochromocytome.

EMC, Traité de médecine AKOS, 3-0580, 2009.

[136] Bravo E, Fouad-Tarazi F, Rossi G, Imamura M, Lin WW, MadkourMA et al. A

reevaluation of the hemodynamics of pheochromocytoma. Hypertension 1990 ; 15

(suppl 2) : I-128-I-131