



Phéochromocytome et paragangliome: que doit retenir le praticien ?

Les phéochromocytomes (PHEO) et les paragangliomes (PGL) sont des tumeurs neuroendocrines rares, sécrétant des catécholamines dans la plupart des cas. La clinique peut être très variable. La morbidité et la mortalité des PHEO et PGL sont essentiellement d'origine cardiovasculaire et médiées par les catécholamines. Les PHEO et PGL peuvent s'inscrire dans un syndrome en association avec des tumeurs multiples et, dans ce cas, un conseil génétique est nécessaire à la recherche d'une mutation germinale. La première étape diagnostique comporte un dosage biologique des métanéphrines et normétanéphrines. En cas de positivité du dosage, une imagerie par CT ou IRM est nécessaire pour localiser la tumeur. Un traitement par alphabloquant en préopératoire diminue le risque périopératoire. Un suivi au long cours est recommandé afin de dépister toute récurrence.

Rev Med Suisse 2014; 10: 1650-5

N. Loosli
B. Köhler Ballan
A. Pechère-Bertschi
W. Karenovics
F. Triponex

Phéochromocytoma and paraganglioma: basics for the general practitioner

Phéochromocytomas (PHEO) and paragangliomas (PGL) are rare neuroendocrine tumors secreting catecholamines in most cases. The clinic can be very variable. Morbidity and mortality PHEO and PGL are primarily cardiovascular and have catecholamine-mediated origin. The PHEO and PGL can sign in with a syndromic association with multiple tumors and genetic counseling is necessary in search of a germline mutation. The first step includes a diagnostic assay of metanephrine and normetanephrines. In case of positive biology a CT or MRI imaging will be needed to locate the tumor. Treatment with alpha-blocker before surgery reduces the perioperative risk. A long term follow up is recommended to detect recurrence.

CAS CLINIQUE

M. H. est un patient de 64 ans, d'origine chinoise, connu pour une HTA, un diabète de type 2 insulinorequérant, tous deux diagnostiqués il y a environ dix ans. Il a également bénéficié de la mise en place d'un stent sur l'artère interventriculaire antérieure (IVA) cinq mois auparavant. Il consulte aux urgences en raison de douleurs thoraciques oppressives. Ces douleurs apparaissent plusieurs fois par jour, au repos, accompagnées parfois de palpitations et de vertiges. Il est traité par metformine, gliclazide, insuline, irbésartan, nadalol, aspirine, clopidogrel et rosuvastatine. Il a noté une perte de

poids de 15 kg en quelques mois, avec une perte d'appétit. De plus, il décrit des angoisses fréquentes, associées à des troubles du sommeil.

Aux urgences, il a une TA à 227/111 mmHg, avec une fréquence cardiaque à 109/min et un poids de 55 kg, IMC à 20 kg/m². A l'auscultation cardiaque, on met en évidence un souffle systolique maximal au point d'Erb à 1-2/6. Le reste de l'examen clinique est dans les limites de la norme.

Un bilan cardiaque est effectué, avec un ultrason (US) cardiaque avec une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) estimée à 75-80% et des signes de cardiopathie hypertensive. Une scintigraphie myocardique ne montrera pas de signe en faveur d'une ischémie ou d'une nécrose. Un bilan d'hypertension avec un US-Doppler des artères rénales est dans la norme.

Au bilan biologique, métanéphrines/normétanéphrines libres plasmatiques: métanéphrine 14,1 nmol/l (N 0,03-0,85 nmol/l), normétanéphrine 1,31 nmol/l (N 0,04-1,39 nmol/l). Une récolte d'urines de 24 heures: métanéphrines 85806 nmol/ 24 heures (N < 1300 nmol/24 heures), normétanéphrines 4469 nmol/24 heures (N < 2100 nmol/24 heures).

Au CT abdominal, on observe une masse surrénalienne gauche qui refoule le pôle supérieur du rein gauche mesurant 58 mm d'axe transverse x 58 mm d'axe antéropostérieur x 75 mm de hauteur à contours réguliers, relativement

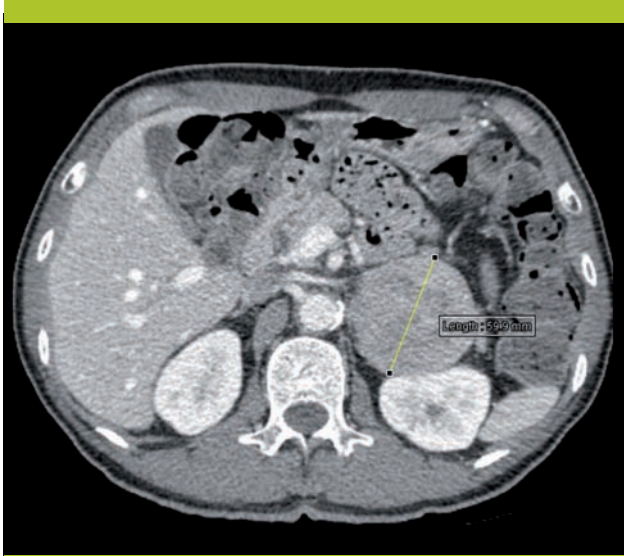


Figure 1. CT abdominal du patient

homogène. Wash-out absolu calculé à 48%. Absence de sténose des artères rénales (figure 1).

Nous concluons au diagnostic de phéochromocytome. Un traitement de phénoxybenzamine et d'amlodipine est introduit avec titration de l'irbésartan. Dans un deuxième temps, le métoprolol est introduit en raison de la tachycardie. Une chirurgie par voie laparoscopique est effectuée dix jours plus tard avec excision d'une masse surrénalienne de 7 cm. L'histologie confirme le phéochromocytome qui présente une seule image d'invasion vasculaire mais sans élément agressif ni évidence d'extension extrasurrénalienne (figure 2).

L'évolution clinique est favorable. En postopératoire immédiat, le patient présente une hypotension, nécessitant un remplissage, sans autres complications. Par la suite, il montre une résolution complète de ses symptômes ainsi qu'une diminution de ses valeurs tensionnelles sous une monothérapie antihypertensive. Sa glycémie se corrige avec l'arrêt du traitement antidiabétique.

INTRODUCTION

Les phéochromocytomes (PHEO) et paragangliomes (PGL) (dont la proportion est de 70 et 30%, respectivement) sont des tumeurs rares du système nerveux autonome et sont généralement bénignes (environ 90% des PHEO et 70% des PGL).¹ Comme pour les autres tumeurs neuroendocrines, la malignité est définie par la présence de métastases à distance. Ces tumeurs sont classées en deux catégories: 1) les tumeurs à cellules chromaffines, issues du système sympathique, sécrétant souvent des catécholamines, qui sont dans 70% des cas intrasurréaliennes (PHEO) ou plus rarement extrasurréaliennes (PGL intrathoraciques ou abdominaux) et 2) les tumeurs à cellules non chromaffines (PGL cervicaux: glomus carotidien, jugulotympanique, vagal et laryngé) issues du système parasympathique, rarement sécrétantes, se présentant par une clinique de compression des structures avoisinantes (paralysie des nerfs crâniens,

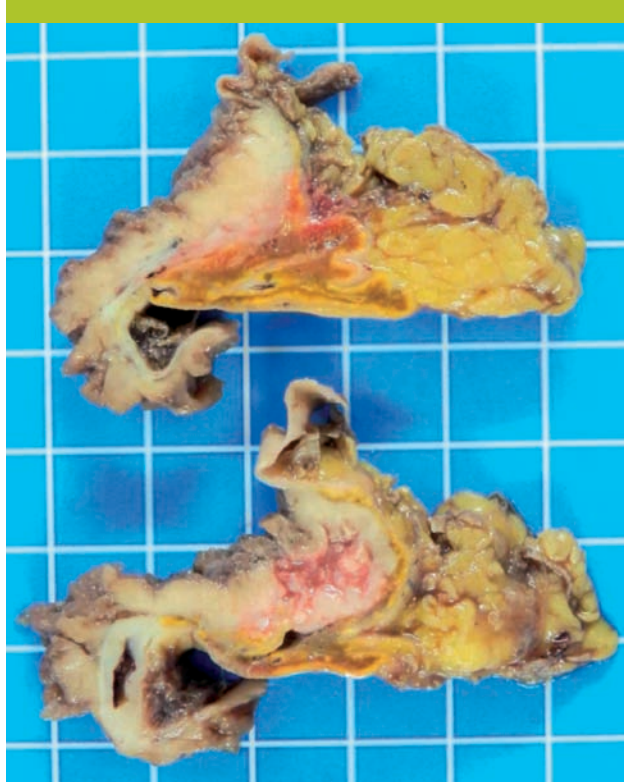


Figure 2. Tranches fixées de la tumeur en rapport avec la surrénale

dysphonie, dysphagie) et qui ne seront pas abordées dans cet article. La prévalence de ces tumeurs varie entre 0,2 et 0,6%, des patients ayant une hypertension.² Il est important de les diagnostiquer et de les traiter en raison d'une augmentation importante de la morbidité/mortalité cardiovasculaire qui leur est liée.³

CLINIQUE

La présentation clinique du PHEO et des PGL intrathoraciques ou abdominaux varie beaucoup. Les symptômes et les signes sont souvent médiés par l'augmentation de la sécrétion des catécholamines (noradrénaline seule pour les PGL intrathoraciques ou abdominaux et noradrénaline/adrénaline pour les PHEO en raison de l'activation enzymatique de la phényléthanolamine-N-méthyltransférase par le cortisol) (figure 3). Cliniquement, on retrouve fréquemment une pâleur, des céphalées, de l'anxiété, une diaphorèse, une tachycardie ainsi qu'une HTA. Cette dernière est présente dans plus de 50% des cas. Elle est plus souvent paroxystique et, associée à une tachycardie, lors d'une élévation adrénérique et, plutôt persistante, lors d'une élévation noradrénérique seule. La TA peut être normale ou même basse (hypotension orthostatique) en raison de co-sécrétion d'autres peptides, notamment la dopamine, d'une désensibilisation des récepteurs adrénériques ou encore d'une diminution du volume intravasculaire. Sur le plan cardiaque, la tachycardie sinusale est la plus fréquente, avec toutefois des bradycardies réflexes et des rythmes d'échappement nodal sur une désensibilisation des récepteurs adrénériques et une augmentation du tonus vagal. L'isché-

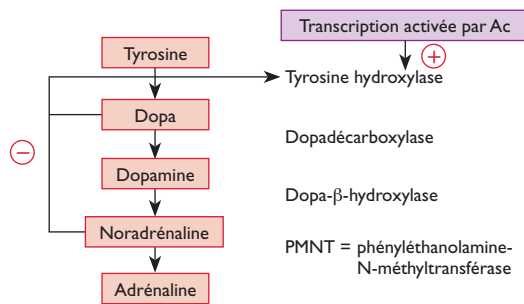


Figure 3. Synthèse des catécholamines
Ac: acétylcholine.

mie myocardique se présentant chez un patient sans athérosclérose et facteur de risque cardiovasculaire doit également faire évoquer une sécrétion de catécholamines, d'autant plus que les modifications électrographiques sont peu spécifiques avec des ondes T négatives, hyperpointues et voltage bas diffus. Du point de vue métabolique, on observe des hyperglycémies, une acidose lactique et une perte de poids. Moins fréquemment, les patients ont des nausées, de la fièvre, des flushs en raison de cosécrétion d'une multitude de peptides (vasointestinal peptide, substance P, interleukine-6).^{1,4-6} Dans 30% des cas, le signe d'appel clinique est la douleur, selon la localisation et la taille de la tumeur, qui peut être intra-abdominale avec une clinique de lombalgie, colique néphrétique ou biliaire. Enfin, dans 10 à 30% des cas, il s'agit d'une découverte fortuite sur une imagerie faite à la recherche d'une autre plainte où les PHEO représentent environ 5% des incidentalomes surrénaliens. Plus rarement encore, le diagnostic est établi dans le contexte d'un dépistage de mutation germinale connue.² Le **tableau 1** liste toutes les situations cliniques dans lesquelles le PHEO/PGL devrait être recherché.

DIAGNOSTIC

Bilan biologique

La première étape diagnostique consiste à mettre en évidence l'excès de sécrétion de catécholamines. Le dosage des catécholamines, adrénaline et noradrénaline, n'est plus recommandé en raison du manque de sensibilité et spécificité. Les tests actuellement recommandés sont le dosage des métanéphrines et normétanéphrines libres plasmatiques ou le dosage des métanéphrines et normétanéphrines fractionnées urinaires sur une récolte d'urine de 24 heures. Ce sont des métabolites inactifs de l'adrénaline et de la noradrénaline, produits par les PHEO/PGL. Ces deux tests ont une bonne sensibilité > 95% avec une spécificité un peu plus basse à environ 90-95%. Ils nécessitent par contre une préparation préalable du patient ainsi que des conditions spécifiques pour éviter des résultats faussement positifs (**tableau 2**). Les faux négatifs sont rares (trois quarts des patients avec des PHEO/PGL ont des métanéphrines/normétanéphrines élevées à 3 fois la norme supérieure) mais peuvent être évoqués dans un contexte de très petite tumeur (< 1 cm), de tumeur nécrotique ou encore lors de l'absen-

Tableau 1. Quand rechercher le PHEO/PGL?

PHEO: phéochromocytome; PGL: paragangliome.

- Patient jeune avec HTA sans facteur de risque
- HTA avec:
 - symptômes (perte pondérale)
 - Hypotension orthostatique
 - Choc inexpliqué
 - Hyperglycémie avec IMC < 25 kg/m²
 - Cardiomyopathie
 - Résistance au traitement
- Labilité TA sans autre cause
- Histoire familiale de PHEO/PGL
- Carcinome médullaire thyroïdien, anamnèse familiale de carcinome médullaire thyroïdien, *NFI*, neuromes cutanés
- Lors d'une mise en évidence d'un incidentalome surrénalien
- Choc ou réponse tensionnelle sévère lors d'une procédure

ce de synthèse ou métabolisation des catécholamines par la tumeur. Il est également rare que l'élévation de plus de 3 fois la norme de l'une ou de l'autre des valeurs soit un faux positif.⁷⁻⁹ Chez les patients avec des résultats borderlines, ceux-ci seront à interpréter selon la clinique et sur la base d'un deuxième dosage mais, en l'absence d'exclusion de tout facteur pouvant mener à des faux positifs, l'option généralement est de poursuivre les investigations par une imagerie.

Imagerie

Après avoir obtenu un résultat biologique positif, une imagerie est indiquée pour localiser la tumeur. Les deux imageries possibles sont le CT et l'IRM. L'aspect typique de ces tumeurs est celui d'une lésion sphérique ou ovoïde, bien délimitée, tissulaire, avec une certaine hétérogénéité, des zones nécrotiques et des calcifications. L'injection de produit de contraste en fonction du type d'imagerie aide à la caractérisation de la lésion. En raison de la localisation majoritairement intra-abdominale des PHEO/PGL, un CT/IRM abdominal et pelvien est l'imagerie de choix.¹⁰ L'IRM est recommandée pour les patients avec un PGL métastatique et chez les patients qui ont une contre-indication à une exposition aux rayons (femmes enceintes, enfant, etc.).²

Une imagerie fonctionnelle est recommandée dans le bilan initial pour les patients avec un PHEO de grande taille ou un PGL, conditions qui augmentent le risque de maladie métastatique. La scintigraphie au ¹²³I-méta-iodo-benzylguanidine (MIBG) reste un examen de choix dans cette indication. Par contre, le FDG-PET/CT serait supérieur à la scin-

Tableau 2. Conditions pour recueil des métanéphrines/normétanéphrines

Préparation du patient

- Pas de prise de sympathicomimétiques (nicotine, amphétamines, adrénaline)
- Pas de traitement interférant (labétalol, sotalol, méthylodopa, ISRS, IMAO)
- Pas de caféine ni théine dans les 12 heures qui précèdent

Prise de plasma pour métanéphrines libres

- Position couchée, après 30 min de repos, pose de butterfly
- Tube avec héparine

Récolte des urines de 24 heures

- Acidification des urines à pH4



tigraphie au MIBG dans le cas d'une tumeur métastatique connue.²

Génétique

Dans environ 30% des cas de PHEO/PGL, on retrouve une mutation germinale dont les gènes principaux sont *NFI*, *VHL*, *SDHB* et *RET* (tableau 3).^{11,12} En clinique, cela implique la recherche d'une anamnèse familiale positive et de la présence de signes faisant évoquer un syndrome. Certains auteurs préconisent que tout patient avec un diagnostic de PHEO/PGL bénéficie d'un conseil génétique. D'autres suggèrent un conseil plus restrictif: en cas de localisation extrasurrénalienne (PGL), lors de PHEO bilatéraux, d'un PHEO unilatéral et d'une anamnèse familiale positive pour un PHEO/PGL et, chez tout patient âgé de moins de 40 ans avec PHEO unilatéral. La recherche de mutation sera orientée selon la clinique, la biologie et la localisation de la tumeur.¹³

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Le traitement de référence du PHEO/PGL est la chirurgie. Cette dernière doit toujours être réalisée de manière élective, après prémédication (voir ci-après) visant à normaliser la tension et ralentir la fréquence cardiaque, pour éviter des complications peropératoires dues à l'extrême variabilité tensionnelle, liée aux décharges catécholaminergiques secondaires à la mobilisation tumorale par le chirurgien. Dans l'attente de la chirurgie, un certain nombre de médicaments sont proscrits pour éviter toute crise hypertensive, comme les dérivés opiacés, les antidépresseurs, les bêta-bloquants, les antagonistes des récepteurs D2 à la dopamine ainsi que les sympathomimétiques.

Traitement médicamenteux

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

existe un $\alpha 1$ et $\alpha 2$ bloquant non compétitif phénoxybenzamine (Dibenzylan). Ce médicament n'est toutefois pas disponible en Suisse, il peut par contre être commandé en Allemagne. La posologie de départ est de 10 mg 2x/jour, qui peut être augmentée tous les 2 à 3 jours de 10 à 20 mg, pour une dose maximale de 1 mg/kg. D'autres alphabloquants compétitifs sont sur le marché (doxazosine, Cardura et prazosine, Minipress) et peuvent être utilisés comme alternative.¹⁴

Dans le cas où la tension artérielle ne serait pas contrôlée avec ce traitement alphabloquant, l'ajout d'un anticalcique de type nifédipine ou amlodipine est indiqué.²

En cas de persistance de la tachycardie, un traitement bêtabloquant peut être introduit. Mais il faut qu'un traitement alphabloquant soit en cours et efficace. Dans le cas contraire, en l'absence d'un traitement alphabloquant, le patient est à risque de faire une crise hypertensive. Dans le même ordre d'idée, le labétalol (α - β -bloquant) est contre-indiqué en traitement initial en raison du risque de crise hypertensive.²

Une diète riche en sodium, avec des apports hydriques suffisants, après quelques jours d'un traitement d'alphabloquant, est recommandée et permet de corriger la contraction volémique sanguine et de diminuer le risque d'hypotension orthostatique en peropératoire.¹⁴

Ces mesures permettent de diminuer la mortalité opératoire jusqu'à 3%.¹ Ce traitement est initié au plus tard 7 à 14 jours avant l'intervention chirurgicale ou avant lors de présence d'une HTA. Le but est de contrôler la tension artérielle avec des cibles inférieures à 130/80 mmHg, une tension systolique supérieure à 90 mmHg debout et une fréquence cardiaque de 60-70/min au repos.

Traitement chirurgical

Le traitement de choix des PGL est la chirurgie. La chirurgie de première intention est un abord par laparo-

Tableau 3. Mutations germinales et syndromes associés aux PHEO/PGL

Syndromes	Gènes	Clinique
Néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (MEN 2)	Mutation de proto-oncogène <i>RET</i> chromosome 10q11	<ul style="list-style-type: none">• Carcinome médullaire thyroïdien 100%• Phéochromocytome 50%, bilatéral 50-80%• MEN 2A: hyperparathyroïdisme primaire 20-30%, lichen amyloïde, maladie de Hirschsprung• MEN 2B: neuromes muqueux, ganglioneuromatose entérique; anomalies squelettiques: cyphoscoliose, lordose, pied creux et bot; épaississement des lèvres et nerfs cornéens• Carcinome médullaire thyroïdien familial isolé
Syndrome de von Hippel-Lindau	Mutation gène <i>VHL</i> suppresseur de tumeur	<ul style="list-style-type: none">• 10-20% PHEO, 40-80% bilatéral• Hémangiomes système nerveux central, rétine• Tumeurs neuroendocrines pancréas• Kystes et carcinomes rénaux à cellules claires
Neurofibromatose de type I	Mutation gène <i>NFI</i> 17q11.2	<ul style="list-style-type: none">• ≥ 6 taches café au lait• ≥ 2 neurofibromes cutanés ou muqueux• Ephélides (lentigines) axillaires ou inguinales• ≥ 2 hamartomes bénins de l'iris (nodules de Lisch)• Dysplasie os sphénoïde/pseudarthrose• Gliome des voies optiques
Syndrome paragangliome héréditaire	Mutation dans 3 des 4 gènes codant pour le complexe II mitochondrial ou succinate déshydrogénase (<i>SDHB</i> et <i>SDHD</i> , <i>SDHC</i>)	Paragangliome avec risque augmenté de malignité



scopie, pour les phéochromocytomes intrasurrénaux. Cette voie d'abord diminue les douleurs postopératoires, le risque de saignement, ainsi que le nombre de jours d'hospitalisation en comparaison d'une chirurgie ouverte par laparotomie.^{5,15} L'expérience des opérateurs ainsi que des anesthésistes diminue le risque opératoire.

Suivi

En postopératoire, pendant les 24-48 premières heures, il est important de suivre la tension artérielle, le rythme cardiaque ainsi que les glycémies afin de diminuer les complications postopératoires qui sont principalement l'hypotension, l'hypertension ainsi que les hypoglycémies.¹⁶

En raison d'un risque de malignité qui n'est pas nul, les patients doivent avoir un suivi biologique à trois mois, puis annuel (méтанéφrines/norméтанéφrines). Dans le cas d'une nouvelle élévation, il faudrait rechercher des métastases par une nouvelle imagerie. Le suivi doit être effectué au moins pour dix ans.¹⁷ L'approche des PHEO/PGL métastatiques dépend de la localisation des métastases, de la captation fonctionnelle ainsi que de l'éventuelle mutation germinale associée. Le traitement est déterminé en fonction de ces différents critères et nécessite l'avis d'une équipe multidisciplinaire (oncologue, médecin nucléaire, endocrinologue et chirurgien). ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Au Dr Marc Pusztaszeri, Service de pathologie, HUG, Genève, pour les images de la macroscopie.

Implications pratiques

- > Le phéochromocytome/paragangliome (PHEO/PGL) intra-abdominal ou intrathoracique est une tumeur rare devant être évoquée chez un patient jeune avec HTA ou lors d'une HTA chez un patient amaigri et avec labilité tensionnelle
- > Le diagnostic repose sur le dosage des méтанéφrines/norméтанéφrines (libres plasmatiques ou fractionnées urinaires) avec de bonnes sensibilité et spécificité
- > Le traitement de choix est chirurgical mais électif. Un traitement médicamenteux doit être instauré pour le contrôle de la tension artérielle et diminue le risque de complications périopératoires

Adresses

Dr Nicolas Loosli
Service de médecine interne générale
Département de médecine interne, réhabilitation et gériatrie
Dr Bettina Köhler Ballan
Pr Antoinette Pechère-Bertschi
Service d'endocrinologie, diabétologie, nutrition et hypertension
Département des spécialités de médecine
Dr Wolfram Karenovics
Pr Frédéric Triponex
Service de chirurgie thoracique et endocrine
Département de chirurgie
HUG, 1211 Genève 14
nicolas.loosli@hcuge.ch
bettina.kohler@hcuge.ch
antoinette.pechere@hcuge.ch

Bibliographie

- 1 Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005;366:665-75.
- 2 Lenders JWM, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1915-42.
- 3 ** Renard J, et al. Pheochromocytoma and abdominal paraganglioma. *J Visc Surg* 2011;148:e409-e16.
- 4 Ariton M, Juan CS, AvRuskin TW. Pheochromocytoma: Clinical observations from a Brooklyn tertiary hospital. *Endocr Pract* 2000;6:249-52.
- 5 La Batide-Alanore A, Chatellier G, Plouin PF. Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003;21:1703-7.
- 6 * Prejbisz A, et al. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *J Hypertens* 2011;29:2049-60.
- 7 Lenders JWM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: Which test is best? *JAMA* 2002;287:1427-34.
- 8 * Eisenhofer G, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: How to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 2656-66.
- 9 Von Berkel A, et al. Diagnosis of endocrine disease: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 2014;170:R 109-19.
- 10 Lumachi F, et al. Sensitivity and positive predictive value of CT, MRI and 123I-MIBG scintigraphy in localizing pheochromocytomas: A prospective study. *Nucl Med Commun* 2006;27:583-7.
- 11 Buffet A, et al. A decade (2001-2010) of genetic testing for pheochromocytoma and paraganglioma. *Horm Metab Res* 2012;44:359-66.
- 12 Martins R, Bugalho MJ. Paragangliomas/Pheochromocytomas: Clinically oriented genetic testing. *Int J Endocrinol* 2014;794187.
- 13 Galan SR, et al. Genetics and molecular pathogenesis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78:165-7.
- 14 ** Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4069-79.
- 15 Agarwal G, et al. Surgical management of organ-contained unilateral pheochromocytoma: Comparative outcomes of laparoscopic and conventional open surgical procedures in a large single-institution series. *Langenbecks Arch Surg* 2012;397:1109-16.
- 16 Kinney MA, et al. Perioperative risks and outcomes of pheochromocytoma and paraganglioma resection. *Anesth Analg* 2000;91:1118-23.
- 17 * Berruti A, et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl. 7):vii131-8.

* à lire

** à lire absolument