

Le phéochromocytome cause rare mais grave d'hypertension artérielle

Pheochromocytoma, a rare but serious cause of hypertension.

Said AZZOUG, Djamila MESKINE

Service d'Endocrinologie et
Maladies Métaboliques EPH
Bologhine Alger – Algérie

Laboratoire d'Endocrinologie
Métabolisme Université Alger 1
Alger – Algérie

Correspondance à :

Said AZZOUG

saidazzoug@yahoo.fr

DOI: <https://doi.org/10.48087/BJM Sra.2018.5102>

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

Le phéochromocytome, cause curable d'hypertension artérielle est une tumeur neuroendocrine développée aux dépens du tissu chromaffine surrénalien ou plus rarement extra-surrénalien appelé alors paragangliome. Il est important de diagnostiquer et traiter ces tumeurs car elles peuvent être à l'origine de crises hypertensives et de troubles du rythme cardiaque mortels. Par ailleurs, les phéochromocytomes/paragangliomes peuvent être héréditaires dans 20 à 40 % des cas ; leur diagnostic permettra de dépister précocement les autres membres de la famille.

Mots-clés : Phéochromocytome, paragangliome, hypertension artérielle, hérédité.

ABSTRACT

Pheochromocytoma, a curable cause of high blood pressure is a neuroendocrine tumor developed from the adrenal chromaffine tissue or rarely from the extra adrenal tissue and therefore called paraganglioma. It is important to diagnose and treat these tumors as they can cause lethal hypertensive crisis or cardiac arrhythmias. Furthermore, Pheochromocytoma /paraganglioma are hereditary in 20 to 40 % of cases, so making diagnosis can allow an earlier screening of other family members.

Keywords: Pheochromocytoma, paraganglioma, high blood pressure, heredity.

Introduction

Le phéochromocytome a été décrit pour la première fois par Fränkel en 1886, chez une jeune femme qui présentait des accès de palpitations, anxiété, vertiges, céphalées, douleurs thoraciques, sueurs, vomissements et qui décéda subitement à l'âge de 18 ans. L'autopsie révéla des tumeurs surrénaliennes bilatérales, ces tumeurs deviennent brun sombre en présence de sels de chrome d'où le terme de tumeurs chromaffines.

Les phéochromocytomes sont des tumeurs endocrines composées de cellules dérivées de la crête neurale et sécrétant des catécholamines. Le terme de phéochromocytome est réservé aux tumeurs développées aux dépens des cellules chromaffines de la médullosurrénale qui représentent 80 à 85 % des cas (90 % chez les adultes et 70 % chez les enfants). Les tumeurs extra-surrénaliennes développées aux dépens du tissu paraganglionnaire sont appelées paragangliomes. Elles représentent 10 % des tumeurs chez l'adulte et 35 % chez l'enfant. Elles peuvent siéger de la base du crâne jusqu'au plancher pelvien.

Le phéochromocytome est une tumeur rare, son incidence est de 2 à 8 cas par million d'habitants. Les études autopsiques retrouvent cependant une incidence plus élevée de 250 à 1300 cas par million d'habitants ce qui suppose que la majorité n'est pas diagnostiquée car leurs symptômes sont variables et non spécifiques.

Le phéochromocytome est la cause de 0,1 à 0,6 % des hypertensions artérielles (HTA).

Signes cliniques

La présentation clinique des phéochromocytomes est très variable, elle dépend du type d'hormones sécrétées, du mode de sécrétion et de la sensibilité individuelle aux catécholamines.

Plus d'un tiers des phéochromocytomes entraînent un décès avant le diagnostic, le décès étant lié à des complications cardiovasculaires en rapport avec la maladie : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, troubles du rythme, dissection aortique, collapsus, mais ces phéochromocytomes étaient méconnus car ils étaient asymptomatiques ou les symptômes étaient attribués à d'autres causes notamment chez le sujet âgé.

Concernant les aspects démographiques, la répartition est égale entre les hommes et les femmes, l'âge moyen de survenue de ces tumeurs est de 40 à 50 ans, elles sont rares chez l'enfant et dans ce cas elles sont souvent multifocales et syndromiques.

Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est le signe clinique d'appel le plus fréquent dans le phéochromocytome. L'HTA est permanente dans 50 % des cas, paroxystique dans 35 %, elle est absente dans 15 % des cas. L'HTA permanente est classiquement sévère, systolodiastolique, instable avec des accès paroxystiques. L'association d'une hypotension orthostatique est très évocatrice du phéochromocytome. L'HTA paroxystique est caractéristique, les accès sont soit spontanés soit déclenchés par une émotion, un traumatisme, un effort physique, défécation, miction, soulèvement d'un poids, changement de position ou certains médicaments (métoclopramide, produits anesthésiques, antidépresseurs).

Les accès sont variables en fréquence, de plusieurs accès par jour à un accès par mois, en intensité et en durée, la durée moyenne des accès est de 15 à 20 minutes. Les accès associent une HTA paroxystique sévère et une triade appelée triade de Ménard faite de céphalées, des palpitations et des sueurs profuses. A cette triade s'associent une froideur des extrémités, une pâleur et se terminent par une crise polyurique, sueurs (pour dissiper la chaleur) et une sensation de chaleur.

Cette triade associée à une HTA a une sensibilité de 90 % et une spécificité de 94 %. Cependant, ces symptômes paroxystiques peuvent être présents dans plusieurs circonstances :

- Causes endocrines : hypoglycémie, cancer médullaire de la thyroïde, hyperthyroïdie, hypogonadisme primaire, tumeurs carcinoïdes.
- Causes cardiovasculaires : angor, HTA essentielle labile, hypotension orthostatique, arythmies.
- Causes neurologiques : Neuropathie autonome, insuffisance cérébrovasculaire, épilepsie diencephalique (crises autonomes), migraine, accident vasculaire cérébral.
- Causes médicamenteuses : stupéfiants (cocaïne), sympathomimétiques, Vancomycine, arrêt d'inhibiteurs adrénergiques, arrêt de la clonidine.
- Causes psychiatriques : accès de panique, psychoses, anxiété.
- Autres causes: mastocytose, anaphylaxie récurrente idiopathique, pré éclampsie, hyperthermie maligne.

Cette variabilité dans la symptomatologie clinique a plusieurs explications :

- Type de sécrétion : Les tumeurs sécrétant la noradrénaline donnent une HTA permanente, les tumeurs sécrétant de l'adrénaline et de la noradrénaline donnent une HTA paroxystique, enfin les tumeurs sécrétant de l'adrénaline ou de la dopamine donnent une hypotension.
- La déplétion volémique et l'altération des réflexes sympathiques expliquent la tendance à l'hypotension orthostatique.
- Les larges phéochromocytomes kystiques sont souvent asymptomatiques car les catécholamines sécrétées sont métabolisées en intratumoral.

Autres symptômes : Le phéochromocytome peut se présenter par un tableau :

- *Cardiovasculaire* : Infarctus du myocarde, arythmies le plus souvent tachyarythmies mais parfois bradycardies sévères (baroréflexe secondaire à des crises d'HTA), OAP cardiogénique ou non par altération de la circulation pulmonaire, dissection aortique, cardiomyopathie dilatée ou hypertrophique.
- *Neurologique* : Accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique, hémorragie méningée, convulsions, diminution de l'acuité visuelle par rétinopathie hypertensive, syndrome d'encéphalopathie postérieure fait de céphalées, confusion, convulsion, diminution de l'acuité visuelle avec une leucoencéphalopathie postérieure prédominante par œdème cérébral.
- *Gastro-intestinal* : Constipation, nausées, vomissements, épigastralgies, infarctus mésentérique, iléus paralytique, abdomen aigu par hémorragie intratumorale.
- *Rénal* : Insuffisance rénale (en cas d'HTA sévère), ischémie rénale.
- *Autres signes* : Anxiété, tremblements, extrémités froides, syndrome de Raynaud, perte de poids, pâleur, hyperglycémie, fatigue, anémie, fièvre, maladie thromboembolique (à cause de la production de cytokines tels IL-1 et IL-6, notamment dans le phéochromocytome malin), hématurie en cas de paragangliome intra-vésical, hypercalcémie par production de PTH-RP, polyglobulie par production paranéoplasique d'érythropoïétine, hyperleucocytose (effet des cytokines), sécrétions hormonales ectopiques tels CRH/ACTH, GHRH, PTH-RP.

Phéochromocytomes/paragangliomes syndromiques

Dans 20 à 30 % des cas, les phéochromocytomes/paragangliomes peuvent survenir dans le contexte d'une entité syndromique : néoplasie endocrinienne multiple de type 2, syndrome de Von Hippel Lindau, neurofibromatose 1, paragangliomes familiaux. Ce sont des affections à transmission autosomique dominante :

1°- **Néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM 2)** : Mutation du gène RET. NEM 2A (phéochromocytome souvent bilatéral + cancer médullaire de la thyroïde + hyperparathyroïdie) ; NEM2B (phéochromocytome souvent bilatéral + cancer médullaire de la thyroïde + aspect marfanoïde).

2°- **Syndrome de Von Hippel Lindau** : Il associe un phéochromocytome souvent bilatéral, des hémangiomes rétiniens, des hémangioblastomes cérébraux, des kystes pancréatiques et rénaux, un carcinome rénal.

3°- **Neurofibromatose 1** : Elle associe un phéochromocytome, des taches café au lait, des neurofibromes, des lentigines axillaires et inguinales, des nodules de Lisch.

4°- **Paragangliomes familiaux** : Affections autosomales dominantes caractérisées par la survenue de paragangliomes le plus souvent au niveau de la tête et du cou, mais aussi thorax, abdomen, pelvis, vessie. Moins de 5% des paragangliomes de la tête et du cou et plus de 50% des paragangliomes abdominaux produisent des catécholamines. Ils sont en rapport avec des mutations de la succinate déshydrogénase (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2) qui composent le complexe mitochondrial II impliqué dans la chaîne de transport des électrons et considéré comme un gène suppresseur de tumeur.

Diagnostic biologique

Il repose sur le dosage des catécholamines ou de leurs catabolites les métanéphrines dans le plasma ou les urines. La chromatographie liquide à haute pression (HPLC) avec détection électrochimique est la technique la plus fiable.

Le dosage des métanéphrines urinaires a une sensibilité de 98 % et une spécificité de 98 %. Le dosage des catécholamines fractionnées urinaires (adrénaline, noradrénaline, dopamine) a aussi une bonne sensibilité et spécificité.

Les urines sont collectées sur 24h dans un récipient acidifié (les récipients acidifiés sont à éviter chez l'enfant mais il faudrait garder les urines au frais). Un échantillon peut être recueilli suite à un accès, la vessie est vidée immédiatement puis les urines sont collectées à la prochaine miction.

Les métanéphrines plasmatiques ont une bonne sensibilité de 96 à 100 %, mais une spécificité plus faible de 85 à 89% qui descend à 77% après l'âge de 60 ans. Les VMA urinaires ont une sensibilité (65 %) et une spécificité (90 %) plus faibles.

Indications des dosages biologiques : Les dosages biologiques à la recherche d'un phéochromocytome sont indiqués dans les situations suivantes :

- HTA chez le sujet jeune.
- HTA associée à la triade de Ménard.
- HTA dans le cadre des syndromes comportant un phéochromocytome ou un paragangliome.
- HTA sévère.
- Antécédents familiaux de phéochromocytome ou de paragangliome.
- HTA associée à une hypotension orthostatique.
- HTA associée à une masse surrénalienne.
- Incidentalome surrénalien, 5 à 10% des incidentalomes surrénaliens sont des phéochromocytomes.
- Etat de choc inexplicable ou crise hypertensive survenant lors d'une anesthésie, d'une chirurgie, d'une procédure invasive, d'un accouchement ou de la prise de certains médicaments.
- Cardiomyopathie dilatée idiopathique.

Diagnostic de localisation

Le diagnostic de localisation des phéochromocytomes et des paragangliomes ne doit être entrepris qu'après confirmation biologique. Dans 95% des cas la localisation des phéochromocytomes et paragangliomes est abdominale et dans 85% des cas il s'agit de phéochromocytomes à localisation surrénalienne. Les paragangliomes sont localisés au niveau abdominal para-aortique supérieur dans 46 % des cas, au niveau abdominal para-aortique inférieur dans 29 % des cas, au niveau de la vessie dans 10 % des cas, au thorax dans 10 % des cas, la tête et le cou dans 3 % et le pelvis dans 2 % des cas.

Scanner / IRM abdominales

La TDM (Figure 1) ou l'IRM abdominale constituent les examens de première intention, ils ont une sensibilité de 95 %. Les caractéristiques du phéochromocytome : généralement il s'agit de grosses masses de taille habituellement supérieure à 3 cm, de densité spontanée élevée avec prise de contraste élevée à la TDM, avec parfois des zones de nécrose et des calcifications.

A l'IRM, le phéochromocytome apparait hyperintense en T2. En cas de négativité de l'imagerie abdominale, un paragangliome est recherché au niveau des autres sites.



Figure 1. TDM abdominale. Phéochromocytome gauche.



Figure 2. Scintigraphie MIBG : Phéochromocytome gauche

Imagerie fonctionnelle

La scintigraphie à la MIBG (métaiodobenzylguanidine) (Figure 2) est une imagerie fonctionnelle qui a une sensibilité de 80 % et une spécificité de 99 % pour le diagnostic des phéochromocytomes et des paragangliomes. L'utilisation de la MIBG marquée à l' I^{123} est à préférer à l' I^{131} .

La scintigraphie à la MIBG est indiquée si l'imagerie classique est négative. Elle est également indiquée en cas de masse surrénalienne supérieure à 10 cm vu le risque de malignité, la scintigraphie permet dans ce cas de détecter d'éventuelles localisations secondaires ; elle est aussi indiquée en cas de paragangliome afin de rechercher d'autres paragangliomes ou de localisations secondaires vu le risque élevé de malignité des paragangliomes.

Traitement

1°- Préparation médicale préopératoire :

Le traitement antihypertenseur doit être commencé au moins sept à dix jours avant l'intervention, il consistera en un blocage des récepteurs α et β .

- *Blocage des récepteurs α et β* : Il faut commencer par le blocage des récepteurs α , par l'utilisation de la Phenoxybenzamine qui a des propriétés α_1 et α_2 bloquantes, ou de la Prazosine ou la Doxazosine qui a des propriétés α_1 bloquantes. La dose sera augmentée progressivement tous les deux à trois jours jusqu'à ce que la tension artérielle soit inférieure à 120/80 mm Hg avec une pression artérielle systolique supérieure à 90 mm Hg en position debout.

Deux à trois jours après le début du traitement, le patient est conseillé de prendre un régime hypersodé afin d'augmenter la volémie. Après le blocage des récepteurs α , on associe des β bloquants pour traiter la tachycardie, on utilise l'Atenolol ou le Metoprolol qui ont des propriétés β_1 bloquantes, ou le Propranolol qui a des propriétés β_1 et β_2 bloquantes, la dose sera ajustée de façon à obtenir une fréquence cardiaque entre 60 et 80 par minute. Le Labetolol qui a des propriétés α et β bloquantes est à déconseiller car son effet β bloquant est prédominant.

- *Inhibiteurs calciques* : Les inhibiteurs calciques peuvent être soit associés aux α et β bloquants, soit utilisés à leur place en cas d'intolérance de ces derniers. Les inhibiteurs calciques sont efficaces en inhibant le transport de calcium médié par les catécholamines au niveau du muscle lisse vasculaire. Ils peuvent également être utilisés en per opératoire.

- *Metyrosine* : ou α -méthyl-paratyrosine qui inhibe la tyrosine hydroxylase, étape limitante dans la synthèse des catécholamines. Elle est indiquée en cas d'échec des autres médicaments, surtout dans les formes malignes. La Metyrosine donne des effets secondaires à type de syndrome extrapyramidal, dépression et diarrhée.

2°- Anesthésie et Chirurgie :

- *Anesthésie* : Concernant les produits anesthésiques, la Fentanyl, la Ketamine et la Morphine sont à éviter car elles potentialisent la sécrétion de catécholamines. Le blocage des récepteurs parasympathique par l'Atropine est aussi à éviter car elle donne une tachycardie. Le Propofol, l'Etomidate, les Barbituriques et les Opioides de synthèse sont à préférer. Concernant les gaz anesthésiques, ils peuvent tous être utilisés sauf l'Halothane et le Desflurane. Durant l'acte opératoire, les patients devront bénéficier d'une mesure continue de la pression intra-artérielle et du rythme cardiaque.

- *Chirurgie* : Une résection laparoscopique est proposée pour les tumeurs surrenaliennes unilatérales dont la taille est inférieure à 8 cm, pour les tumeurs plus volumineuses ou en cas de suspicion de malignité une laparotomie sera proposée. Il existe un risque d'hémorragie peropératoire par diminution de la vasoconstriction à cause des traitements préopératoires.

Il existe également un risque de crises hypertensives en peropératoire qui seront traitées par la Nitroprussiate de Na, la Phentolamine, la Nicardipine, le MgSO₄, ou l'Uradipil. Les tachyarythmies seront traitées par la Lidocaïne, le Labetolol, ou l'Esmolol.

3°- Post Opératoire Immédiat :

Dans la période postopératoire immédiate les patients opérés pour un phéochromocytome sont exposés à plusieurs complications :

- *Hypotension artérielle* : Une hypotension artérielle peut survenir en postopératoire à cause de l'hypovolémie, des pertes sanguines peropératoires et du blocage des récepteurs adrénergiques par le traitement. Ce risque d'hypotension artérielle impose une surveillance étroite du patient notamment durant les 48 premières heures postopératoires. En cas d'hypotension artérielle, le traitement sera basé sur le remplissage par les fluides et l'utilisation des vasopresseurs. A noter qu'une hypotension artérielle peut être secondaire à une insuffisance surrenalienne en cas de manipulation surrenalienne bilatérale.

- *Hypoglycémie* : Une hypoglycémie peut survenir en postopératoire à cause de l'hyperinsulinisme par perte de l'effet α_2 , mais également à cause de la diminution de la néoglucogénèse et de la glycogénolyse.

- *Hypertension artérielle* : L'hypertension artérielle disparaît habituellement au bout de quelques jours parfois au bout 4 à 8 semaines après la résection de la tumeur. La persistance de l'HTA en postopératoire fera discuter la persistance de la maladie, des remaniements vasculaires ou rénaux, une ligature accidentelle de l'artère rénale ou l'existence d'une HTA essentielle.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

Pour en savoir plus

1. Manger WM. An overview of pheochromocytoma: history, current concepts, vagaries, and diagnostic challenges. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1073:1–20.
2. Widimský Jr J. Recent advances in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Kidney Blood Press Res.* 2006;29(5):321–6.
3. Prejbisz A, Lenders JW, Eisenhofer G, Januszewicz A. Cardiovascular manifestations of phaeochromocytoma. *J Hypertens.* 2011;29(11):2049–60.
4. Manger WM. The protean manifestations of pheochromocytoma. *Horm Metab Res.* 2009;41(09):658–63.
5. Brouwers FM, Eisenhofer G, Lenders JW, Pacak K. Emergencies caused by pheochromocytoma, neuroblastoma, or ganglioneuroma. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35(4):699–724.
6. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4069–79.