

Phéochromocytomes et paragangliomes

Pr FZ Mekideche

Faculté de médecine UFAS Sétif-1

Service de médecine interne

Objectifs pédagogiques

- Savoir définir le phéochromocytome
- Connaitre la symptomatologie clinique évocatrice de phéochromocytome
- Justifier les examens complémentaires pertinents.
- Connaitre les principes thérapeutiques

Introduction

- **Phéochromocytomes (PHEO) et paragangliomes (PGL): tumeurs rares du SNA.**
- Deux catégories :
 - **tumeurs à cellules chromaffines**, issues du système **sympathique**, sécrétant des catécholamines, PHEO et PGL intra thoraciques ou abdominaux)
 - **tumeurs à cellules non chromaffines**: PGL cervicaux issues du système **parasympathique**, rarement sécrétantes (compression des structures avoisinantes).

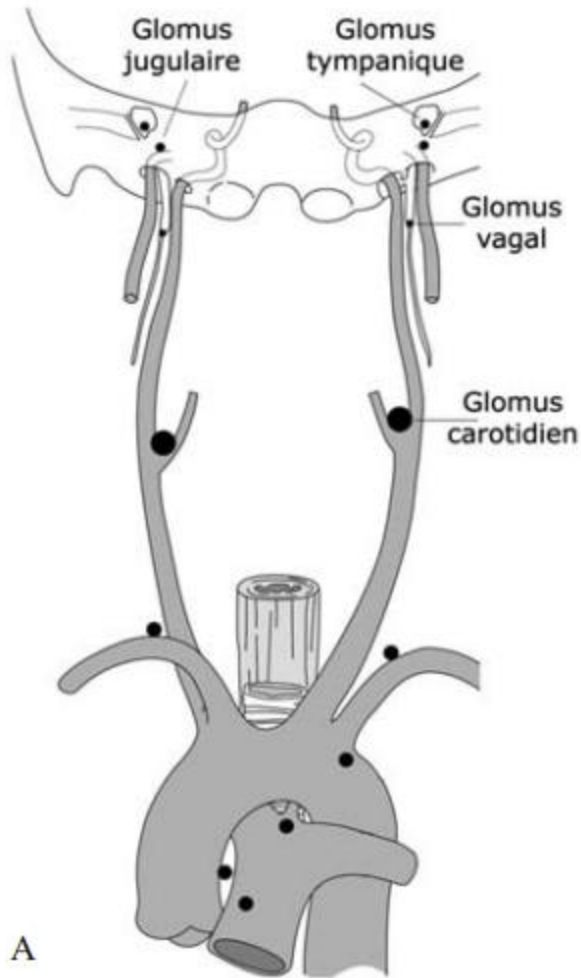
Introduction

- Les **tumeurs neuro-endocrines** produisant des catécholamines se subdivisent en 2 groupes:
 - **Phéochromocytomes** localisés dans les surrénales
 - **Paragangliomes** issus des ganglions **sympathiques** (**sécréteurs de catécholamines**) de la chaîne paravertébrale.

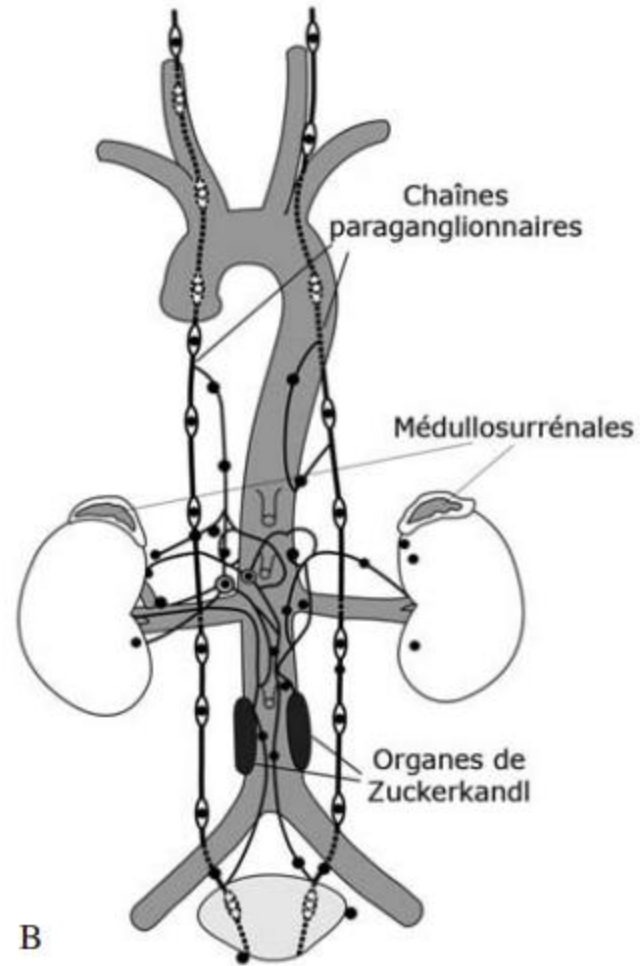
On parle donc de:

- **Phéochromocytome dans la surrénale**
- **Paragangliome pour toute autre localisation.**

Localisations anatomiques des principaux paragangliomes



Tête et du cou



Thorax, abdomen et pelvis

Introduction

- **Tumeurs endocrines** développées aux dépends du **tissu chromaffine** de la médullosurrénale ou du système sympathique,
- Siège habituel: **médullo-surrénalien**
- Manifestation habituelle: **hypertension artérielle**
- Sécrétion anormale de **catécholamines**
- Tumeurs rares, responsables de moins de 0.5% des cas d'HTA (0,2 et 0,6%.

Introduction

- **Tumeur bénigne**, peut être maligne dans 10% des cas.
- Peut survenir à n'importe quel âge, maximum de fréquence entre **40 et 60 ans**.
- **Pas de prédominance de sexe**

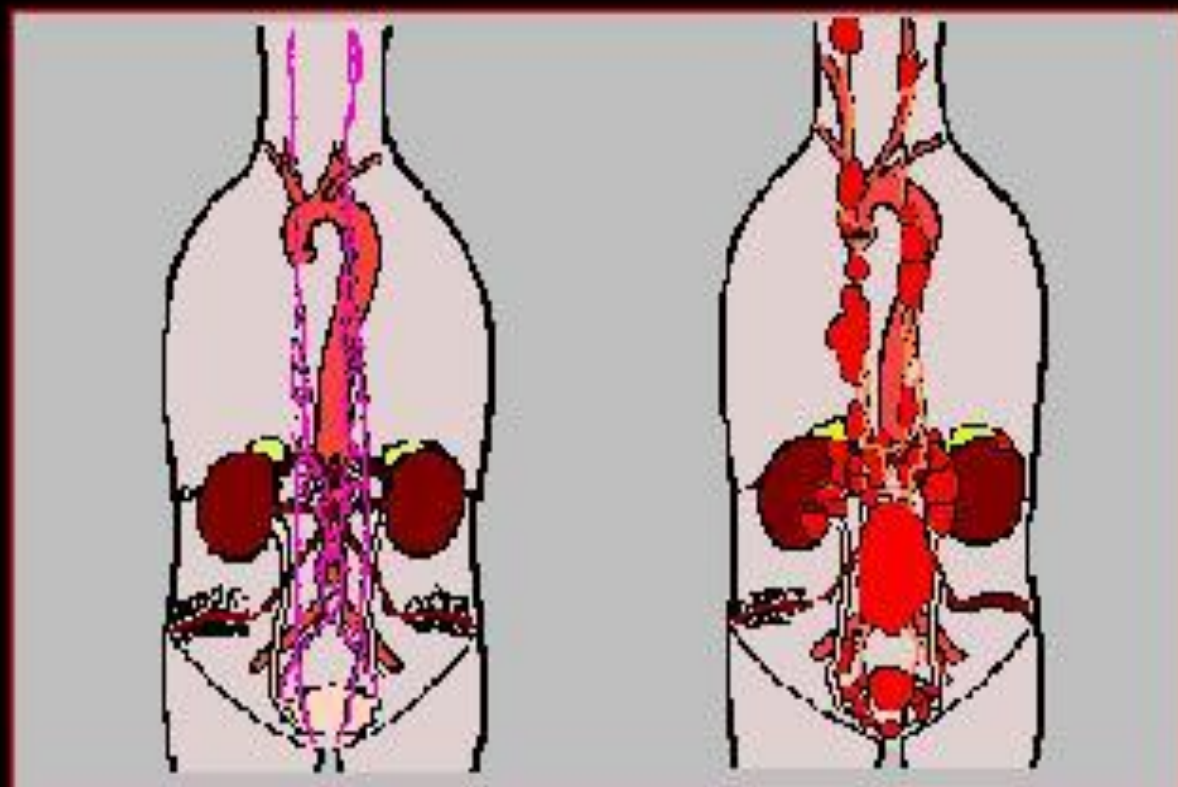
Physiologie

Origine neuroectoblastique

Les cellules souches se différencient en chromaffinoblastes et neuroblastes pour former:

- la médullosurrénale,
- les ganglions des chaînes sympathiques rétro pleurales et rétro péritonéales,
- les organes de Zuckerkandl,
- les chémorécepteurs glomériques
- le derme.

DISTRIBUTION DES PHEOCHROMOCYTOMES

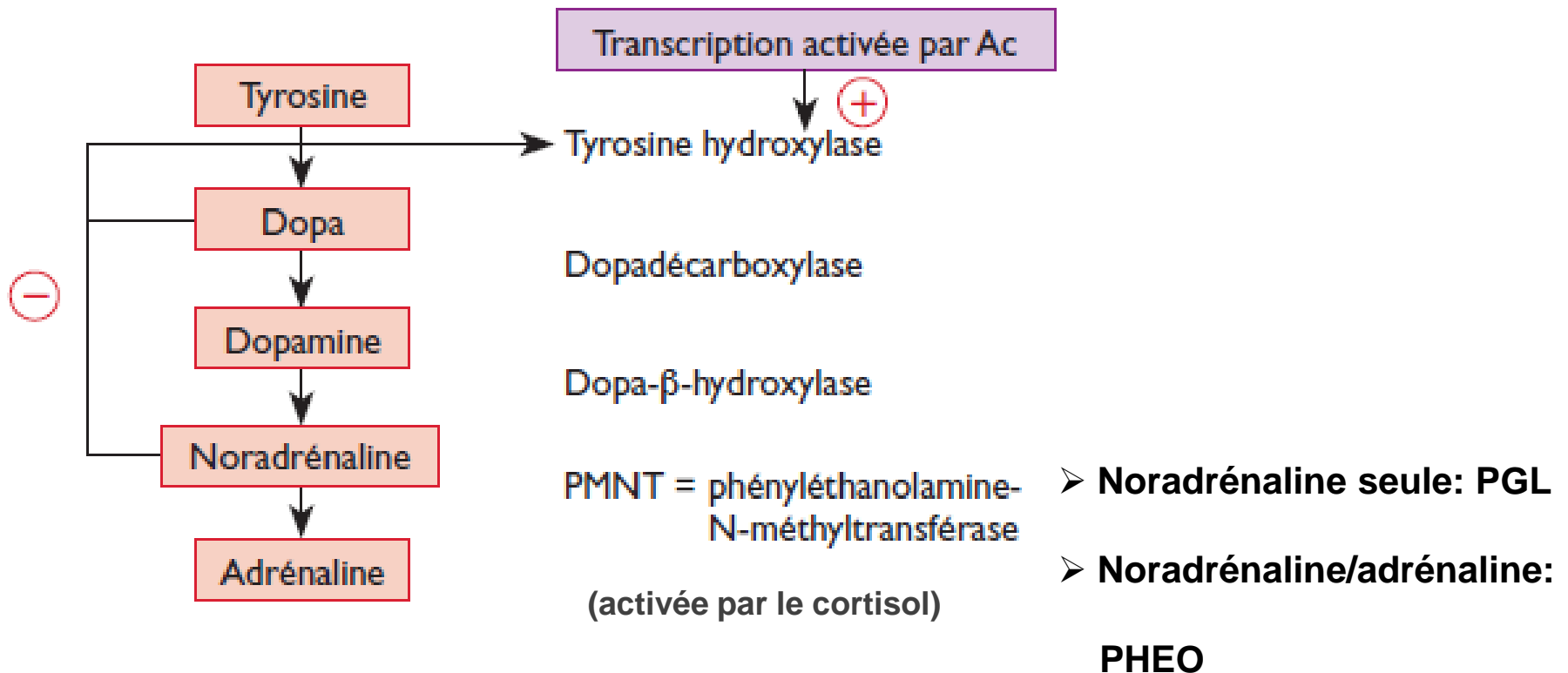


Distribution du tissu chromaffine chez le nouveau-né (■) comparée à la distribution des phéochromocytomes extrasurréniens (■)

Physiologie

Les catécholamines

- Sont synthétisés à partir de la Tyrosine



Physiologie

Le catabolisme des catécholamines est dominé par

- L'action de la **COMT** (catéchol-O-méthyltransférase)
 - sur l'adrénaline => **métanéphrine (MN)**
 - la noradrénaline => **normétanéphrine (NMN)**.
- Ces deux métabolites subissent alors l'action de la **MAO** (mono amine oxydase) et sont transformés en **acide vanyl-mandélique (VMA)**.
- L'action des enzymes MAO et COMT **sur la dopamine** conduit à **l'acide homovanilique (HVA)**.

Physiologie

Effets physiologiques des catécholamines

agissent par des récepteurs α et β ,

- noradrénaline plutôt α
- adrénaline α et β .

Parmi les effets α

vasoconstriction (α_2)

constriction des muscles lisses (α_1)

mydriase (α_1)

glycogénolyse hépatique (α_1)

contraction sphincter vésical (α_1)

HTA

Difficultés respiratoires

Flou visuel

Hyperglycémie, diabète

Rétention d'urine

Parmi les effets β

Hypotension, palpitations

Difficultés respiratoires

HTA

Hyperglycémie, diabète

Tremblements

Débâcle urinaire

vasodilatation (β_2) tachycardie (β_1)

inhibition des muscles lisses

stimulation de la rénine (β_2)

glycogénolyse musculaire (β_2)

stimulation du SNC

relaxation du DeTrusor (β)

Anatomo-pathologie

Macroscopiquement

- Tumeur ronde, bien limitée par une capsule parcourue de volumineux vaisseaux, de 2 à 5 cm de diamètre, entre 20 et 40 g en moyenne.
- A la coupe, il est charnu rose chamois, parfois hémorragique ou kystique.

Il peut être atypique par:

- Son siège **ectopique** (15%): intra-thoracique, para-aortique ou vésical
- Son caractère **multiple**

Anatomo-pathologie

Microscopiquement

- cellules chromaffines d'aspect polymorphe
- cellules groupées en cordons le long de riches réseaux vasculaires
- Les phéochromocytomes malins sont rares (10%)
 - de diagnostic histologique difficile,
 - à évoquer devant des localisations anormales (os, foie, poumons).

Clinique

1) Les tableaux typiques avec hypertension artérielle

a) HTA paroxystique (25%) (PHEO adrénérgique)

- **Crise à début brutal**, souvent **déclenchée** par des

activités comprimant la tumeur :

- changement de position
- effort
- palpation de la tumeur

Parfois déclenchée par des facteurs psychiques, une
anxiété

Clinique

Sémiologie:

- différente entre les malades
- stéréotypée chez le même malade
- pouvant survenir plusieurs fois par semaine

Phase de début :

- Respiration plus difficile,
- Pulsations amples, bien perceptibles,
- Céphalées,
- Mains moites
- Extrémités pâles.

Clinique

Ensuite la crise: comporte des *éléments essentiels*:

Une élévation tensionnelle

majeure, prédominant sur la diastolique associée à la triade :

1- céphalées intenses, pulsatiles,

2- tachycardie

3- sueurs, massives, inondant le visage et le corps

Triade de Ménard

Clinique

Par ailleurs on peut noter:

- des troubles vaso-moteurs du visage (pâleur initiale, puis rougeur du visage en fin de crise)
- des tremblements
- une cécité brutale
- des complications vasculaires (infarctus)
- une anurie

La durée de la crise est variable, se terminant brutalement, parfois avec une polyurie, laissant le malade fatigué

Clinique

b) HTA permanente (60%)

(PHEO noradrénergique)

- parfois avec des clochers tensionnels paroxystiques
- maigreur, anxiété, sueurs, hypotension orthostatique, tachycardie, céphalées
- présence de signes importants de rétinite hypertensive contrastant avec la discrétion des complications rénales.

Les formes cliniques

En fonction des signes cliniques

- signes modérés
- asymptomatiques (3%), découvertes lors d'un scanner ou d'une échographie (**incidentalome surrénalien**)
- diabète
- pseudo-hyperthyroïdie (amaigrissement, tachycardie)
- choc cardio-vasculaire notamment lors de la mobilisation de la tumeur débutant par une hypertension

Les formes cliniques

En fonction du terrain

- chez l'enfant: HTA maligne et permanente
- chez la femme enceinte: la grossesse joue un rôle révélateur et favorise les complications vasculaires.
Mauvais pronostic foetal avec avortements

Les formes cliniques

Formes associées

- Neurofibromatose de Recklinghausen
- NEM (néoplasie endocrine multiple) de type II (syndrome de Sipple) : carcinome médullaire thyroïdien + hyperparathyroïdie primitive.

Formes familiales

Transmission autosomique dominante, tumeurs volontiers multiples

Maladie de Von Recklinghausen



Les formes cliniques

Formes anatomiques

* **Ectopiques**

- localisations vésicales avec crises lors des mictions
- localisations thoraciques dans le médiastin postérieur

* **Malignes (10%)**

* **multiples**

Diagnostic

a) Dosages des catécholamines et de leurs métabolites

➤ Au niveau urinaire

En l'absence de prise médicamenteuse

- **Élévation des dérivés méthoxylés** (les **métanéphrines**: normétadrénaline et métadrénaline), presque constante
- **Élévation inconstante des VMA/24hrs**
(risque d'erreurs avec café, banane, vanille)
- **Élévation des catécholamines urinaires**

Diagnostic

➤ **Au niveau plasmatique**

- **Élévation des catécholamines plasmatiques**

Faux positifs chez des sujets neuro-toniques ou hypertendus

- **Élévation des métanéphrines et normétanéphrines libres plasmatiques**

Conditions pour recueil des métanéphrines et normétanéphrines

Préparation du patient

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

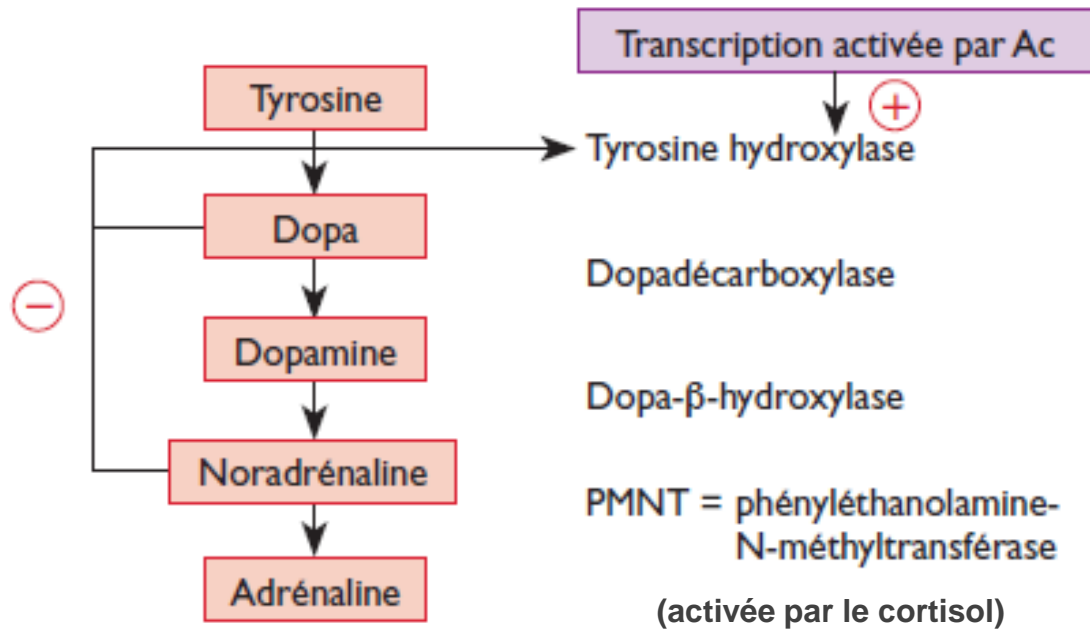
Prise de plasma pour métanéphrines libres

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

Récolte des urines de 24 heures

- Acidification des urines à pH4

Répartition des catécholamines et de leurs métabolites et la localisation probable de la tumeur

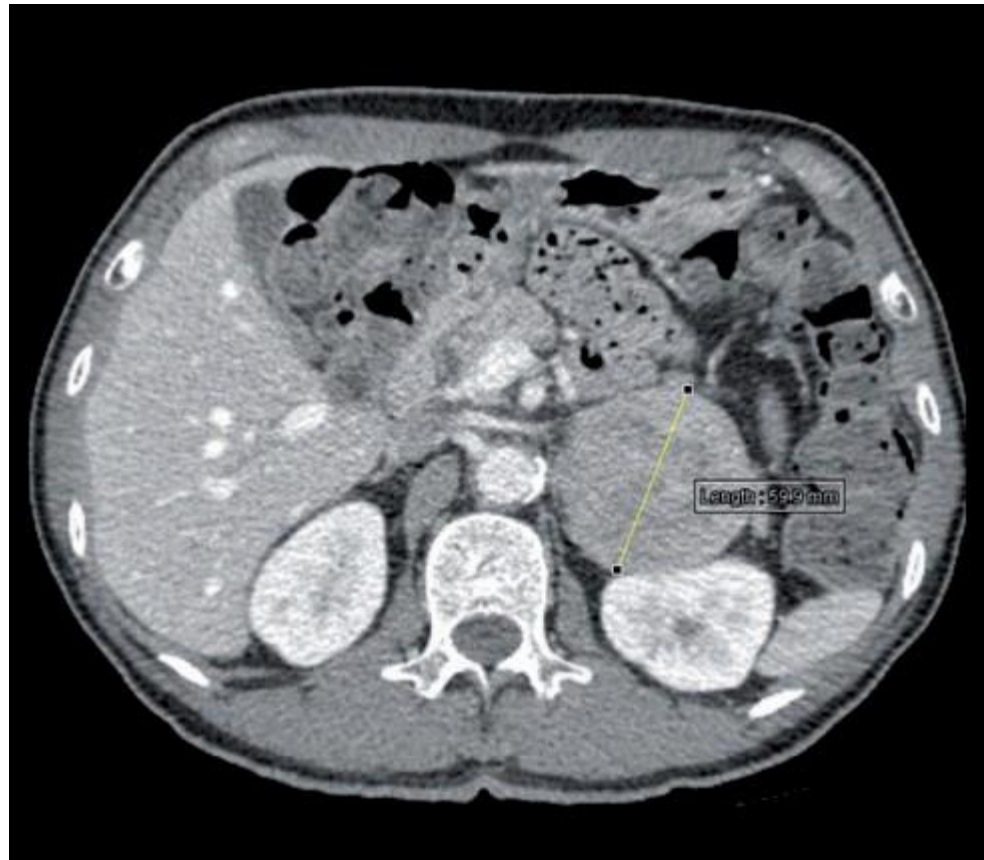


- **Dans les PHEO:**
↑ adrénaline et de son métabolite la métanéphrine
- **Dans les PGL:**
↑ noradrénaline et son métabolite la normétanéphrine.

Diagnostic topographique

- Échographie abdominale, tomodensitométrie, IRM

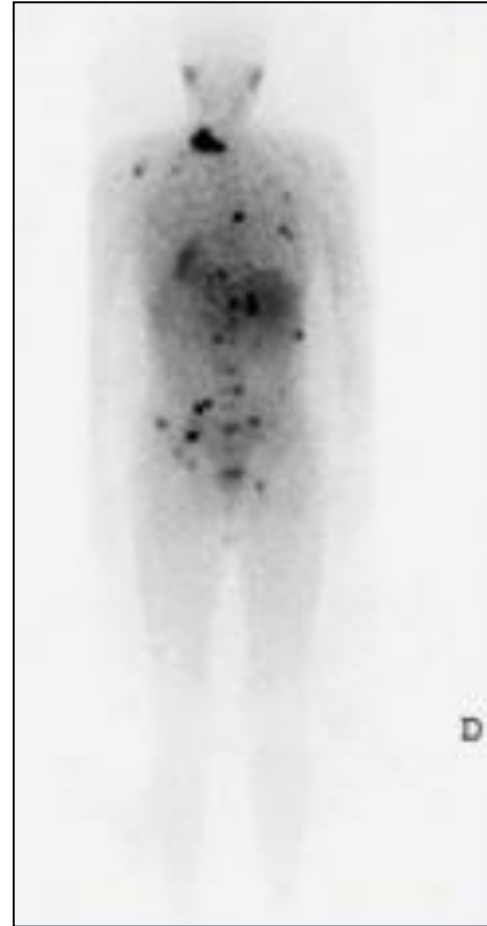
TDM abdominale



Diagnostic topographique

- **Scintigraphie à la MIBG** (méta-iodo benzylguanidine) marquée du fait d'une captation du produit spécifiquement par les cellules adrénergiques

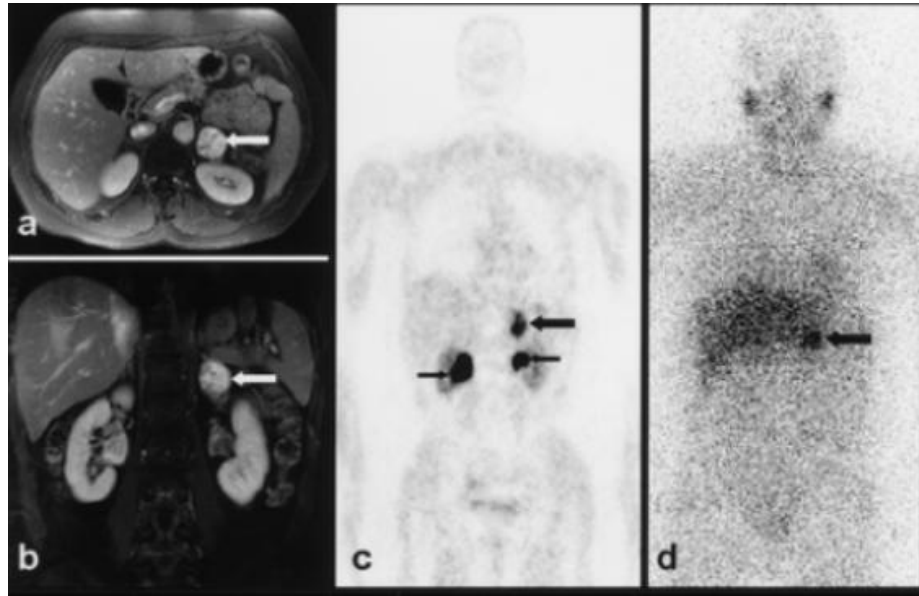
Scintigraphie à la MIBG (méta-iodobenzylguanidine)



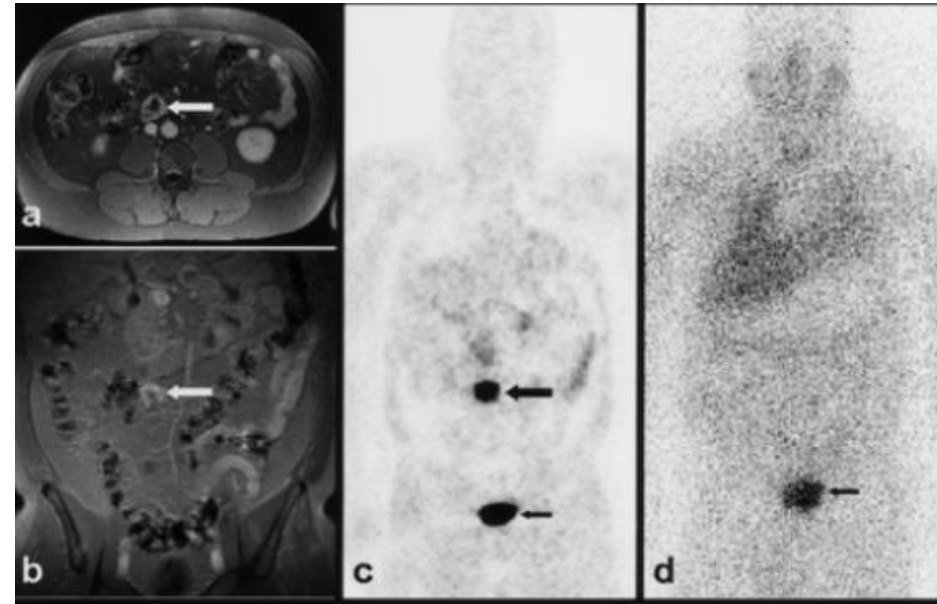
Diagnostic topographique

- **Scintigraphie au Pentetréotide (Octreoscan®)**
(Sensibilité 97% pour les paragangliomes)
 - Intérêt si MIBG négative (paragangliome)
- **TEP 18F-DOPA**

Apport du TEP 18F-DOPA



**Phéo surrenal gauche MIBG
positive**



**Phéo extrasurrenal MIBG
négative**

Évolution

- **En l'absence de traitement :**
 - Complications vasculaires aiguës
 - Lésions rétinienne
 - Insuffisance rénale
- **Traitée**, l'évolution est favorable en cas de lésion bénigne unique
- Toujours rechercher: une forme familiale

Traitement

But: ablation des phéochromocytomes

**Le traitement de tous les
phéochromocytomes est chirurgical.**

Traitement

Précautions préopératoires sont systématiques:

- Traitement de l'HTA
 - α bloquants (alpha-adrénergiques) traitement médicamenteux de premier choix: phénoxybenzamine (Dibenzyran), 10 mg 2 x /jour, puis augmenter tous les 2 à 3 jours de 10 à 20 mg, pour une dose maximale de 1 mg/kg.
 - autres anti-hypertenseurs,
 - β bloquants si persistance de la tachycardie après blocage des récepteurs alpha .

**Objectif: abaisser la PA jusqu'à 120/80 mm Hg
durant toute la période pré-opératoire.**

Traitement

Chirurgie

- par une équipe entraînée,
- si possible par laparoscopie plus que par laparotomie.
- Toutes les localisations du phéochromocytome doivent être extraites.

Résultats

- Mortalité est pratiquement nulle,
- Survie idem sujets normaux:

80% des patients sont normotendus après l'opération.

Traitement

Surveillance

- Clinique
- Biologique: **surveillance des dérivés méthoxylés urinaires (1 semaine, 6 mois et tous les ans)**
après l'intervention pour dépister une récurrence et d'éventuelles métastases.