Diagnostic et prise en charge du

Phéochromocytome

Prof. Dr méd. Henryk Zulewski[a*], Dr pharm. Eric Grouzmann[b*]

[a] Abteilungsleiter, Endokrinologie und Diabetologie, Stadtspital Triemli, Zürich, und Department Biosystems Science and Engineering (D-BSSE), ETH Zürich und Medizinische Fakultät, Universität Basel; [b] Service de Biomédecine, Laboratoire des Catécholamines et Peptides, CHU Vaudois, Lausanne

Les phéochromocytomes font partie des désordres endocriniens à risque cardiovasculaire élevé lors des crises hypertensives. Ils peuvent conduire à la mort subite même chez les jeunes patients en raison d'une sécrétion massive de catécholamines pouvant entraîner une hémorragie intracérébrale et/ou un arrêt cardiaque. C'est cette issue potentiellement mortelle qui justifie d'envisager le diagnostic d'un phéochromocytome, même à faible niveau de suspicion clinique.

Introduction

Le phéochromocytome est une tumeur neuroendocrine produisant en excès des catécholamines ayant pour origine les cellules chromaffines de la médullosurrénale ou des ganglions sympathiques, et sont appelées paragangliomes s'ils proviennent de ces derniers [1]. Le tableau clinique est très similaire dans les deux types de tumeurs sécrétrices de catécholamines, et l'approche diagnostique initiale est identique.

Les phéochromocytomes/paragangliomes (PPGL) sont considérés comme étant des tumeurs rares avec une incidence estimée de 0,8 cas par 100 000 par an [2]. Toutefois l'incidence réelle est certainement sous-estimée puisqu'il à été démontré que près de 50% des tumeurs sont diagnostiquées à l'autopsie [3]. Les patients avec une hypertension artérielle établie présentent par ailleurs une incidence accrue s'élevant entre 0,1 et 0,6% [4–6]. Un nombre croissant de PPGL est découvert fortuitement sous la forme d'incidentalome surrénalien en raison de l'utilisation de plus en plus fréquente de l'imagerie. La prévalence du phéochromocytome parmi les incidentalomes surrénaliens est de l'ordre de 5% et ces derniers contribuent jusqu'à 25% des cas de phéochromocytomes [7–9]. Enfin, 30 à 40% des phéochromocytomes ont une origine associée à la mutation d'un gène de prédisposition, et sont le plus souvent rencontrés chez des jeunes patients de moins de 40 ans. Un patient porteur d'une mutation du protooncogène RET dans le contexte d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (MEN 2) a environ 50% de risque de développer un phéochromocytome au cours de sa vie. La distinction entre le paragangliome et le phéochromocytome prend de l'importance lorsqu'il s'agit du risque de malignité et de tests génétiques.

L'objectif de cet article est de proposer une démarche permettant d'exclure ou de confirmer un PPGL chez un patient dans le cadre d'un diagnostic différentiel clinique suggestif de cette tumeur. La pose du diagnostic et la prise en charge essentiellement multidisciplinaire de l'imagerie jusqu'à la résection de la tumeur, quand elle n'est pas métastatique, relève des centres spécialisés. Le dernier chapitre sera consacré au suivi post-opératoire des patients et du monitoring d'une récidive toujours possible et d'autant plus fréquente que la tumeur a une origine familiale.

Présentation clinique des PPGL

Le phéochromocytome est généralement suspecté chez un patient présentant une hypertension artérielle mal contrôlée poussant le clinicien à rechercher une cause secondaire d'hypertension, ou un test diagnostique biochimique positif lors de la découverte fortuite d'une masse surrénalienne, ou encore en raison d'un syndrome familial. La triade classique de céphalées, palpitations et transpiration ainsi que l'hypertension se retrouvent beaucoup plus fréquemment dans les PPGL sporadiques (cas de tumeurs non expliquées par des mutations ou prédisposition génétique familiale répertoriée) que dans les formes transmissibles (mutations issues de la lignée germinale) de la maladie telles que la MEN 2, le syndrome de Von-Hippel-Lindau (VHL) ou le paragangliome type 4 avec mutations dans le gène SDHB [10]. Dans les cas de tumeurs familiales où les membres de la famille affectés sont régulièrement dépistés lors des consultations annuelles, le PPGL est souvent découvert au stade très précoce du développement de la maladie avec une absence des symptômes classiques.

* Les auteurs ont contribué à part égale à la réalisation de cet article.

Henryk Zulewski

Eric Grouzmann

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

L'excès de sécrétion de catécholamines et l'hypertension paroxystique sont une caractéristique de la maladie, toutefois une hypotension orthostatique peut aussi se produire chez 10–20% des patients souffrant d'hypertension [11]; cependant, une proportion similaire de patients non hypertendus sont affectés par un PPGL. Les phéochromocytomes surrénaliens se présentant sous forme d'incidentalomes sont par contre détectés plus tardivement et sont cliniquement asymptomatiques en raison d'une transformation intra-tumorale accrue des catécholamines en métanéphrines pharmacologiquement inactives (voir plus loin). D'autres effets métaboliques du phéochromocytome sont peu spécifiques et incluent l'hyperglycémie, l'augmentation de l'acide lactique et la perte de poids.

Plusieurs stimuli peuvent provoquer la sécrétion des catécholamines, y compris la phase d'induction de l'anesthésie chirurgicale, l'augmentation de la pression intra-abdominale (toux ou insufflation d'air pour une intervention laparoscopique planifiée ou augmentation de la pression abdominale pendant le travail chez les femmes enceintes avec un phéochromocytome non suspecté) [12] et la miction dans le cas du paragangliome vésical. De nombreux médicaments peuvent également induire une crise hypertensive chez des patients présentant un phéochromocytome telles que le glucagon, le métoclopramide, les produits de contraste, les bêta bloquants ou les antidépresseurs tricycliques [13].

Dans de rares cas, un phéochromocytome peut se présenter sous forme de cardiomyopathie de type Tako-Tsubo [12, 14]. Les différents signes et symptômes cliniques évoqués ci-dessus sont des indications à requérir des tests biochimiques pour exclure un phéochromocytome et sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1: Indications à demander un test biochimique.

Patients symptomatiques
Céphalées, sudations, tachycardie, pâleur
Hypertension réfractaire aux traitements pharmacologiques (avec 3 medicaments y compris un diuretique)
Variation de tension inexpliquée
Hypotension orthostatique spécialement chez un patient hypertendu
Hypertension soudaine au cours d'une intervention chirurgicale ou lors de la prise d'un médicament
Crises hypertensives répétées inexplicables ou associées à un événement anodin
Patients asymptomatiques
Incidentalome surrénalien (25% des découvertes sont fortuites)
Prédisposition héréditaire
Monitoring d'un patient ayant déjà eu une tumeur pour explorer une récidive

Synthèse et métabolisme des catécholamines

La compréhension du métabolisme des catécholamines est essentielle pour établir quel sera le meilleur biomarqueur permettant d'exclure la présence d'une tumeur et dans un deuxième temps de monitorer la possible récidive de la maladie [1].

La biosynthèse et le métabolisme des catécholamines sont complexes et décrits en détail dans la figure 1. En résumé, la norépinéphrine (NE) produite dans les terminaisons nerveuses est principalement oxydée par la monoamine oxydase (MAO) en un métabolite inactif qui est secrété passivement. La NE est libérée par exocytose lors d'un stress et recaptée dans les neurones par des transporteurs spécifiques. L'expression de la phenylethanolamine-N-methyltransférase (PNMT) et de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) dans la medullosurrénale permettent en plus de produire de l'épinephrine (E) et les métanéphrines. Les métanéphrines diffusent librement dans le sang. Les PPGL ont comme particularité de produire en excès des catécholamines mais ont perdu leur capacité à les oxyder, favorisant ainsi la synthèse uniquement de métanéphrines. Pour toutes ces raisons il arrive qu'un PPGL puisse demeurer asymptomatique (incidentalome) car il ne sécrétera que des métanéphrines pharmacologiquement inactives et peu de catécholamines. Alors que les catécholamines sont libérées dans la circulation de façon intermittente par les PPGLs avec une demie-vie très courte (autour de 2 minutes) et des concentrations qui se chevauchent parfois avec la production endogène de catécholamines par le système adrénosympathique, les métanéphrines diffusent passivement dans le sang avec une demi-vie beaucoup plus longue. Ces particularités favorisent donc sur le plan théorique la mesure des métanéphrines en cas de suspicion de PPGL. La combinaison enzymatique de la COMT et de la MAO et d'autres enzymes conduisent à la production de l'acide vanylmandélique (VMA), métabolite ultime de la dégradation enzymatique de la NE et de l'E alors que l'acide homovanilique (HVA) dérive de la DA.

Diagnostic biochimique des PPGL

Bien avant les avancées sur la connaissance du métabolisme des catécholamines, les seuls tests à disposition consistaient à doser les catécholamines dans les urines ou le sang ainsi que leur métabolite (VMA). Ces tests sont dorénavant considérés comme obsolètes et ne devraient plus être prescrits car ils sont générateurs de faux positifs (patients présentant une stimulation de leur système adrénosympathique: attaque de panique,

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

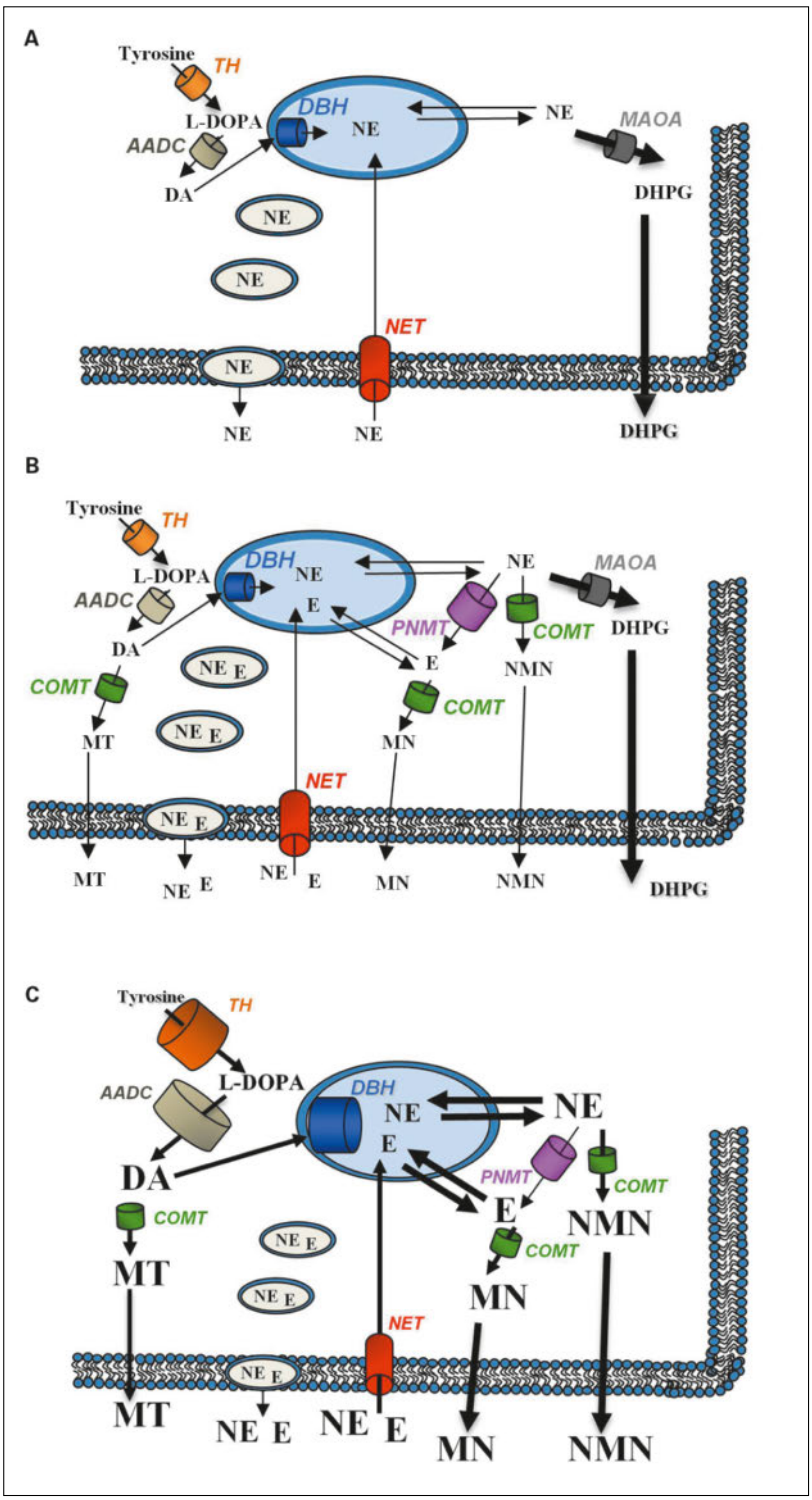

Figure 1: Représentation simplifiée de la biosynthèse et du métabolisme des catécholamines dans (**A**) les neurones sympathiques, (**B**) la médullosurrénale et (**C**) dans un phéochromocytome.
La biosynthèse des catécholamines est initiée par la conversion de la tyrosine en 3,4-dihydroxyphenylalanine (DOPA) par la tyrosine hydroxylase (TH). La DOPA est à son tour transformée par la «L-aminoacid aromatic decarboxylase» (AADC) en dopamine (DA) transloquée dans des vésicules de stockage présentes dans les terminaisons nerveuses sympathiques et dans les cellules chromaffines de la medullosurrénale. La dopamine-β-hydroxylase (DBH) vésiculaire convertit la DA en norépinéphrine (NE). Seules les cellules chromaffine de la medullosurrénale sont capables de produire de l'épinéphrine (E) à partir de la NE par l'action de la phenylethanolamine-N-methyltransférase (PNMT). Il est important de noter que l'E et la NE sont essentiellement présentes dans des granules sécrétoires afin de maintenir une sécrétion régulée «à la demande» pour maintenir l'homéostasie cardiovasculaire et métabolique. Il existe cependant un intense et permanent échange de ces catécholamines entre un pool granulaire et le cytoplasme des cellules. L'action des catécholamines est de courte durée et est régulée par leur recaptation via des transporteurs spécifiques («NorEpinephrine Transporter» [NET]) présents à la surface des terminaisons nerveuses ou des cellules chromaffines surrénaliennes. Il existe deux voies majeures d'inactivation des catécholamines mettant en jeu des mécanismes enzymatiques. Le premier système consiste en une déamination oxydative de la NE par la monoamine oxydase (MAO) en 3,4-dihydroxyphenylglycol (DHPG), molécule pharmacologiquement inactive, dans les neurones noradrénergiques des terminaisons nerveuses sympathiques et la médullosurrénale. Une deuxième voie métabolique qui n'existe que dans la medullosurrénale et les phéochromocytes consiste à l'inactivation de la NE en normétanéphrine (NMN), de l'E en métanéphrine (MN) et de la DA en méthoxytyramine (MT) par la COMT. Les métanéphrines (NMN+MN+MT) sécrétées peuvent ensuite être sulfoconjuguées par la sulfotransferase 1A3 dans les parois de l'intestin. Il est important de noter que contrairement aux catécholamines qui nécessitent un événement exocytotique pour être sécrétées, les métanéphrines ne sont pas stockées dans des vésicules et diffusent librement dans la circulation. De plus, ces tumeurs produisent de façon abondante des catécholamines et expriment faiblement la MAO ce qui résulte en la déviation métabolique des catécholamines vers la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) favorisant la surproduction de métanéphrines [15].

stress, hyperhydrose, consommation d'alcool, syndrome d'apnées du sommeil) et de faux négatifs (patients asymptomatiques présentant un incidentalome surrénalien avec métabolisation des catécholamines en métanéphrines, patients à distance d'une crise hypertensive avec une demie-vie courte des catécholamines) [17].

Dès lors, il est recommandé de doser un paramètre qui présentera une valeur prédictive négative élevée afin de privilégier la sensibilité pour ne pas rater la tumeur. Des études cliniques pratiquées par plusieurs groupes indépendants ont validées la quantification des métanéphrines comme étant le test de choix pour diagnostiquer/exclure un PPGL.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Faut il choisir des tests urinaires ou plasmatiques?

Dosage urinaire des métanéphrines

La récolte des urines de 24 heures peut s'avérer être un facteur limitant en raison de la difficulté d'obtenir l'intégralité des urines dans l'intervalle de temps et du risque que le patient n'ait pas compris comment procéder à une collecte complète. La normalisation des concentrations de métanéphrines par la créatininurie ne compense que partiellement l'incertitude liée à la collecte des urines mais peut s'avérer utile dans le cas où seul un spot urinaire est disponible. Contrairement au dosage des catécholamines, les métanéphrines ne nécessitent pas une acidification pour assurer leur stabilité. Le dosage urinaire des métanéphrines nécessite un équipement de chromatographie liquide haute pression couplée à l'électrochimie (l'HPLC-EC) et d'un personnel qualifié pour effectuer des dosages.

Dosage plasmatique des métanéphrines

Le dosage plasmatique des métanéphrines est le plus spécifique et le plus sensible des tests disponibles mais nécessite une analyse par spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS) pour pouvoir mesurer la MT car l'HPLC-EC manque de sensibilité. Les conditions préanalytiques sont un facteur critique. Nous recommandons que la prise de sang soit effectuée chez le patient à jeun car une diète riche en café, chocolat, bananes, ananas, noix et céréales riches en L-DOPA peut fausser les résultats des dosages sanguins de métanéphrines plasmatiques totales et dans une moindre mesure ceux des métanéphrines plasmatiques libres. Afin d'éviter toute stimulation du système sympathique, il est nécessaire d'allonger 15–20 min les patients avant de procéder au prélèvement pour éviter les faux-positifs (augmentation de l'ordre de 20% des concentrations de normétanéphrine [NMN] en position assise). Les échantillons de sang doivent par ailleurs être centrifugés dans les 30 min qui suivent le prélèvement pour éviter la dégradation des métanéphrines libres. Une alternative consiste à mesurer les métanéphrines plasmatiques totales (libres + sulfoconjuguées) qui présentent une longue demie-vie et ne nécessitent pas une centrifugation rapide. Par contre, les formes sulfoconjuguées étant éliminées par voie rénale, ce dosage ne peut être réservé qu'aux patients avec une GFR >60 ml/min et aux cabinets médicaux ne disposant pas d'une centrifugeuse [17].

Performance diagnostique des dosages de métanéphrines

Les études indiquent une équivalence entre la mesure des métanéphrines plasmatiques libres et celle des métanéphrines urinaires (tab. 2). La sensibilité du dosage des métanéphrines plasmatiques libres est de l'ordre de 89–100% pour une spécificité de 89–97% alors que pour les métanéphrines urinaires la sensibilité est de 95–97% pour une spécificité de 69–91% [18]. Le dosage des métanéphrines plasmatiques totales sur le même prélèvement présente l'avantage d'être utilisable comme test de confirmation en améliorant la spécificité des tests et ainsi diminuer le risque de générer des faux-positifs, sources de frais supplémentaires et de stress pour le patient [17].

Les recommandations éditées par un panel d'expert de l'«Endocrine Society» indiquent qu'il faut privilégier la sensibilité des tests pour ne pas échouer à détecter un PPGL [19]. Les métanéphrines plasmatiques semblent répondre à ce besoin mais au prix d'une spécificité oscillant entre 86 et 100% impliquant un risque d'obtenir jusqu'à 14% de faux positifs. Cette problématique

Tableau 2: Performances diagnostiques des métanéphrines pour le phéochromocytome. Les études portant sur plus de 40 patients et 150 contrôles figurent sur ce tableau. Les dosages sont effectués par LC-MS/MS ou par HPLC-EC. Les études utilisant les dosages immunologiques des métanéphrines ne sont pas reportées dans ce tableau.

Etude	Echantillon	Performance diagnostique	
		Sensibilité % (n)	Spécificité % (n)
Lenders et al. [24]	MNP	99 (211/214)	89 (567/644)
	MNU	97 (102/105)	69 (310/452)
Giovanella et al. [25]	MNP	95 (42/44)	95 (140/148)
Perry et al. [26]	MNU	97 (99/102)	91 (368/404)
Grouzmann et al. [17]	MNP	96 (44/46)	89 (102/114)
	MNU	95 (38/40)	86 (121/140)
Daerr et al. [27]	MNP	94 (58/62)	97 (425/438)
	MNU	95 (55/58)	80 (352/439)
Weismann et al. [28]	MNP	98 (53/54)	100 (286/287)

MNU = métanéphrines urinaires, MNP = métanéphrines plasmatiques, LC-MS/MS = spectrométrie de masse en tandem, HPLC-EC = chromatographie liquide haute pression couplée à l'électrochimie.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

est encore plus accentuée pour les dosages urinaires de métanéphrines qui présentent davantage de faux positifs que les métanéphrines plasmatiques. La recherche des causes de faux-positifs est donc une quête permanente pour le clinicien qui doit s'adresser aux spécialistes qui seront à même d'expliquer la probable raison d'une augmentation des taux circulants de métanéphrines ou de proposer des tests de confirmation/exclusion supplémentaires.

Sources pharmacologiques de résultats faussement positifs

Si on exclut un problème analytique lié à une méthode manquant de robustesse, les raisons les plus fréquentes de faux-positifs sont liées à la prise de médicaments interférant avec la recapture des catécholamines dans les neurones comme les antidépresseurs polycycliques et les médicaments ou substances stimulant le système sympathique (amphétamine, cocaïne, caféine, nicotine) (19]. Les médicaments inhibant la MAO sont également générateurs de faux-positifs. Les antihypertenseurs incluant les bloqueurs des canaux calciques et les bloqueurs des récepteurs alpha1 sont des causes de faux positifs pour les métanéphrines, contrairement aux diurétiques et médicaments interférant avec le système rénine angiotensine aldostérone, sans influence sur les dosages de métanéphrines.

Ces interférences pharmacologiques sont d'autant plus problématiques qu'il existe une grande variabilité inter-individuelle dans la réponse aminergique à ces médicaments. Il est par conséquent, hautement recommandé d'indiquer au laboratoire la liste des traitements que le patient reçoit afin que l'éventualité d'une cause de faux positif soit évaluée adéquatement. Dans ces conditions, nous recommandons de répéter ces analyses après une interruption du traitement incriminé si la clinique le permet ou alors après avoir substitué le traitement du patient par une autre thérapie.

Les intervalles de référence sont également problématiques dans l'interprétation des dosages. Par exemple, les valeurs de référence supérieures proposées à la Mayo Clinic pour la NMN plasmatique sont de 0,9 nmol/l quelle que soit la population investiguée avec 20% de faux positifs observés, ce qui signifie qu'avec une prévalence pré-test de PPGL dans la population générale hypertendue réfractaire aux traitements de 0,5%, seulement 1 patient sur 200 devrait avoir la maladie alors que le dosage désignera à tort 39 patients sur 40 testés positivement comme ayant réellement la maladie. Nous proposons au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) une autre approche basée sur l'établissement de valeurs de référence corrélées à l'anamnèse clinique ayant poussé le médecin à prescrire ces dosages. Ainsi, nous avons établi que les patients hypertendus réfractaires aux traitements présentaient une valeur de NMN inférieure à 1,39 nmol/l alors que les patients affectés par un incidentalome asymptomatique auront une concentration seuil de 0,71 nmol/l. Cette façon de procéder permet de réduire de moitié les faux-positifs. Par ailleurs, la combinaison du dosage des métanéphrines plasmatiques libres et totales permet d'améliorer la spécificité du diagnostic, le deuxième test étant utilisé comme test de confirmation sur un premier résultat positif [17].

Si malgré tout, le test indique une concentration de métanéphrines dans la zone grise (valeurs inférieures mais proches de la limite supérieure), il reste toujours possible de réaliser des tests dynamiques de suppression utilisant la clonidine (la clonidine inhibe la sécrétion de NE neuronale en stimulant les récepteurs alpha2-adrénergiques). Une diminution des taux de NMN de moins de 40%, 3 heures après l'administration de clonidine et le maintient d'un taux de NMN toujours au dessus de 0,7 nmol/l prédit un PPGL avec une sensibilité de 100% pour une spécificité de 96% [20].

Phénotype biochimique des phéochromocytomes

Les PPGLs sporadiques (environ 2/3 des tumeurs détectées) sécrètent de façon indifférenciée la MN et la NMN. Par contre, chez une population relativement jeune, une sécrétion excessive de MN et de NMN sera indicative d'une MEN 2 liée à une mutation sur le gène RET alors que la sécrétion exclusive de NMN suggèrera la présence d'une tumeur de Von Hippel Lindau (VHL). La production concomitante de NMN, MN et MT peut indiquer une neurofibromatose de type 1 (NF1) et une augmentation isolée de la MT est retrouvée dans de rares cas de paragangliome à dopamine. Une augmentation de NMN et MT avec une MN normale ou légèrement augmentée est associée à la mutation SDHB, elle même associée à un risque augmenté de 5 fois d'avoir un PPGL métastatique [20].

Imagerie

Une fois le diagnostic biochimique d'un PPGL posé, la prochaine étape est l'identification de l'emplacement de la tumeur. Bien que le CT-Scan ou une IRM permettent de détecter avec une sensibilité très élevée (98–100%) un phéochromocytome sporadique présentant habituellement une taille supérieure à 3 cm, la spécificité peut chuter à 70% en raison d'une augmentation de la prévalence de l'incidentalome. C'est l'une des raisons

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

pour lesquelles nous préférons combiner le CT-Scan avec la scintigraphie MIBG (spécificité de 95 à 100%) [21]. Chez les patients présentant un phéochromocytome biochimiquement prouvé, la MIBG présente une excellente spécificité et peut également se révéler très utile chez les patients présentant des formes familiales de phéochromocytome où la manifestation bilatérale est plus fréquente, comme chez les patients atteints du syndrome MEN2. L'IRM est une excellente alternative si la tomodensitométrie ne peut pas être effectuée (par exemple pendant la grossesse] [16]. En cas d'une suspicion pour un phéochromocytome malin le FDG-PET représente une excellente alternative avec une très bonne sensitivité et spécificité.

Prise en charge du phéochromocytome

Une fois le diagnostic biochimique d'un phéochromocytome établi, un traitement médical devrait être initié rapidement. Le traitement a deux objectifs; en premier soulager les patients symptomatiques et prévenir les conséquences potentiellement fatales d'une sécrétion paroxystique de catécholamines (par exemple, phéochromocytome hémorragique) chez les patients asymptomatiques et en deuxième préparer le patient en vue de la résection chirurgicale de la tumeur. Nous recommandons un traitement avec de la phénoxybenzamine, un bloqueur irréversible et non spécifique des récepteurs alpha à action prolongée et pour lequel nous avons également une vaste expérience. Cette recommandation est conforme aux directives des experts de l'«Endocrine Society». La dose initiale est de 10 mg/jour et peut être augmentée de 10 à 20 mg tous les 2–3 jours, en visant une dose cible autour de 1 mg/kg poids corporel. La phénoxybenzamine n'est toutefois pas disponible en Suisse mais peut être commandée dans les 24–48 heures dans la plupart des cas. Alternativement, le bloqueur alpha à action prolongée doxazosine (disponible en Suisse) peut également être utilisé avec une dose initiale de 2 mg par jour et une dose cible autour de 16 mg par jour [22]. La chirurgie peut être réalisée 10–14 jours plus tard. Trois jours avant la chirurgie, un bêta-bloquant peut être associé pour contrôler la tachycardie qui accompagne parfois l'introduction d'un alpha-bloquant. Les indicateurs cliniques d'un blocage efficace des récepteurs alpha-adrénergiques sont l'hypotension posturale et la congestion nasale. Afin d'augmenter le volume intravasculaire et prévenir l'hypotension posturale et les vertiges, les patients adopteront un régime riche en sel. En milieu hospitalier, nous proposons de perfuser 2000 ml de NaCl physiologique pendant 24 à 48 heures avant la chirurgie. Typiquement, le poids corporel augmente de 2 kg en raison de cette surcharge volémique destinée à prévenir l'hypotension periopératoire après résection de la tumeur alors que le blocage des récepteurs alpha persiste encore [16].

Le traitement de choix pour le phéochromocytome est la résection chirurgicale de la tumeur qui devrait être réalisée dans les centres spécialisés comprenant des chirurgiens et des équipes d'anesthésie pratiquant régulièrement ce type d'intervention. Une approche laparoscopique est la technique préférée car elle est associée à une morbidité réduite et à un séjour hospitalier plus court par rapport à une approche chirurgicale ouverte. Une approche chirurgicale limitée préservant le cortex surrénalien est également indiquée chez les patients présentant un phéochromocytome bilatéral ou des formes familiales de phéochromocytome présentant un risque élevé de manifestation bilatérale de la maladie, afin de conserver la sécrétion endogène de cortisone et d'aldostérone.

Monitoring post-chirurgical

Le phéochromocytome peut récidiver plusieurs années après sa résection chirurgicale. Le taux global de récidive est estimé à 1 cas pour 100 patients par année, mais est considérablement plus élevé dans les cas syndromiques [23]. Les patients mutés sur le gène RET présentent 50% de risque de développer une tumeur alors que ceux ayant une atteinte du gène NF1 responsable de la neurofibromatose de type 1 n'ont que 2% de risque d'avoir un phéochromocytome au cours de leur vie. Par conséquent, une surveillance continue par la mesure des métanéphrines plasmatiques libres une fois par an est recommandée. La société Européenne d'Endocrinologie propose de commencer le monitoring biochimique des métanéphrines incluant la méthoxytyramine 2–6 semaines après l'opération et de suivre le patient par la suite annuellement. Ce rythme de surveillance proposé est arbitraire en l'absence d'études à long terme et devrait être probablement associé au rythme de croissance de la tumeur attendu pour chaque syndrome. La figure 2 montre l'évolution du profil de la métanéphrine plasmatique libre chez une patiente de 31,3 ans, opérée d'un phéochromocytome à 22,2 ans (2006) et réopérée 5 ans plus tard à 27,2 ans (2011). La MN libre augmente graduellement entre les 2 opérations et s'est montrée prédictive de la récidive bien que sa concentration soit à plusieurs reprises sous le seuil de positivité du test et en l'absence de toute symptomatologie. La prise en charge précoce de la tumeur par énucléation sous laparoscopie en 2011 a permis de conserver la surrénale de la patiente.

Les récentes recommandations éditées par la société Américaine d'Endocrinologie préconisent d'effectuer

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Correspondance:
Dr pharm. Eric Grouzmann
Service de Biomédecine
Laboratoire des Catécholamines et Peptides
CHU Vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
Eric.Grouzmann[at]chuv.ch

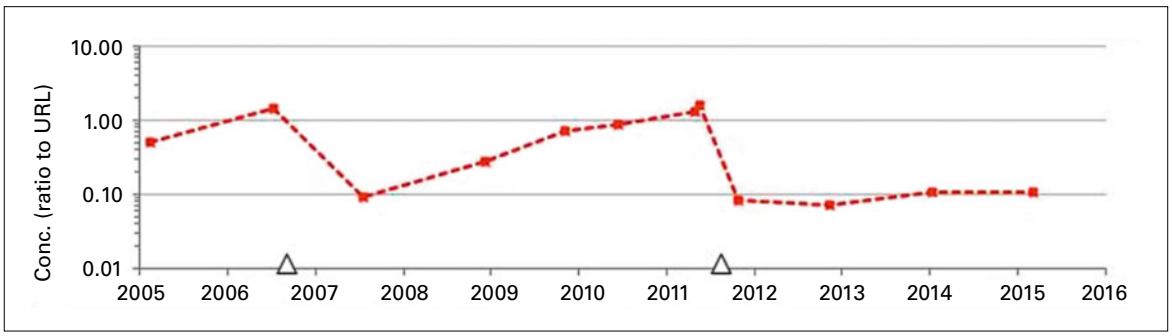

Figure 2: Monitoring du taux de métanéphrine chez une patiente atteinte d'un MEN2. La concentration de métanéphrine plasmatique libre est normalisée par rapport à la valeur seuil supérieure de l'intervalle de référence («upper reference limit», [URL]). Les triangles indiquent la date de la résection de chaque tumeur en 2006 et 2011.

un test génétique pour chaque patient ayant un PPGL [18]. Actuellement en Suisse, les tests génétiques sont effectués de façon routinière dans les cas soupçonnés de MEN2, parce que nous connaissons ici les risques associés à ce syndrome de développer un cancer médullaire de la thyroïde et en raison de la pénétrance élevée de cette mutation; ainsi, nous pourrons adapter le traitement de ces patients et leur suivi, y compris le dépistage des membres de la famille potentiellement touchés. Mais pour toutes les autres mutations, surtout les plus récentes, nous n'avons pas de telles informations et le suivi clinique des patients affectés ne sera pas nécessairement différent avec ou sans ces tests génétiques puisqu'il n'y a pas de traitements différenciés dans ce cas. En conséquence, les tests génétiques pour d'autres mutations rares devraient être effectués avec prudence, car cela peut affecter non seulement le bien-être des patients conscients d'avoir un «problème» génétique, mais également leur vie au quotidien, y compris l'incapacité d'obtenir une assurance-vie ou une assurance santé complémentaire privée. Dans de tels cas, le conseil génétique pourrait être bénéfique pour mettre en balance les avantages et les risques de ces tests.

L'essentiel pour la pratique

- Le phéochromocytome est une tumeur rare mais potentiellement létale en cas de sécrétion massive de catécholamines.
- Les patients se présentant avec une triade symptomatique, un incidentalome surrénalien, une résistance aux traitements anti-hypertenseurs ou un syndrome familial devraient être dépistés.
- Le diagnostic est biochimique et basé sur le dosage des métanéphrines de préférence plasmatiques.
- Il est conseillé de s'adresser à un laboratoire spécialisé qui a établi ses propres valeurs de référence en fonction de la clinique du patient.
- Une fois le diagnostic établi, la tumeur doit être localisée.
- Le traitement est chirurgical pour des tumeurs non métastatiques.
- La prise en charge pré-opératoire du patient nécessite le blocage des récepteurs alpha-adrénergiques par la phénoxybenzamine ou la doxazosine et dans un deuxième temps des récepteurs bêta-adrénergiques.
- Une mesure de métanéphrines plasmatiques sera pratiquée 15 jours après l'opération pour s'assurer que les taux du biomarqueur soient retournés dans les intervalles de référence.
- La fréquence du monitoring biochimique visant à déterminer une possible récidive d'un PPGL n'est pas établie mais nous recommandons un contrôle annuel des concentrations de métanéphrines.

Perspectives

Il manque toujours des biomarqueurs permettant de détecter précocement les 10% de patients atteints de PPGL métastatiques pour lesquels aucun traitement permettant une rémission durable n'est disponible à ce jour. Si le choix du biomarqueur biochimique le plus sensible pour détecter une possible récidive de PPGL n'est toujours pas défini, le rythme annuel auquel les contrôles sont actuellement pratiqués restent empiriques.

Remerciements
Tous nos remerciements vont au Dr Karim Abid pour son aide à la production de la figure 1. Nous remercions le Professeur Andreas Zollinger, Chef de l'Institut d'anesthésie et des soins intensifs de l'hôpital du Triemli, Zurich, pour les discussions utiles à l'élaboration du manuscrit.

Disclosure statement
Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.

Références
La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur www.medicalforum.ch

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html