

Phéochromocytomes et paragangliomes fonctionnels

Roman Trepp, Felix Kühn, Christoph Stettler

Universitätspoliklinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Inselspital, Universitätsspital Bern

Quintessence

- Les phéochromocytomes sont issus des surrénales, les paragangliomes fonctionnels des ganglions sympathiques de la chaîne paravertébrale.
- Les symptômes typiques («6 P»): pressure, pain, perspiration, palpitation, pallor, paroxysms.
- Indications à la recherche: symptomatologie suspecte, hypertension artérielle réfractaire à tout traitement et/ou âge inférieur à 30 ans et/ou ascension paradoxale sous bêtabloquants ou métopropramide, incidentalome surrénalien, prédisposition génétique.
- D'abord diagnostic biochimique (urine de 24 h pour adrénaline, noradrénaline, dopamine, métanéphrine et normétanéphrine et/ou plasma pour adrénaline, noradrénaline, dopamine, métanéphrine, normétanéphrine et méthoxytyramine), puis par imagerie (IRM/CT de l'abdomen, évt scintigraphie avec MIBG, IRM/CT cervicale et thoracique, CT par PET, scintigraphie avec octréotide).
- Préparation préopératoire: alphabloquant phénoxybenzamine à dose progressive (alternative aussi possible antagoniste du calcium) et réplétion volumique, tension artérielle cible en position assise systolique 110–120 mm Hg, léger orthostatisme de 20 mm Hg et prise pondérale de 2 à 3 kg.
- Indications aux examens génétiques: âge inférieur à 40–50 ans, phéochromocytomes bilatéraux, paragangliomes fonctionnels, anamnèse familiale positive, métastases, symptômes suspects d'un syndrome génétique.
- La malignité est définie par la découverte de métastases, dans environ 10% des cas, certaines uniquement après une longue évolution.

Introduction

Les tumeurs produisant des catécholamines se subdivisent en 2 groupes, celui des phéochromocytomes localisés dans les surrénales et celui des paragangliomes fonctionnels issus des ganglions sympathiques de la chaîne paravertébrale. Seule une partie des paragangliomes sympathiques est fonctionnelle et produit des catécholamines en quantités notables. La plus grande partie des paragangliomes parasymphatiques à localisation cervicale et céphalique est presque toujours non fonctionnelle. Pour éviter toute confusion, nous parlons de phéochromocytome au sujet d'une tumeur produisant des catécholamines dans la surrénale et de paragangliome fonctionnel pour toute autre localisation. L'incidence annuelle des phéochromocytomes et paragangliomes fonctionnels est presque de 1 pour 100 000 habitants, ce qui fait qu'une certaine présélection est recommandée dans la littérature avant de planifier les examens complémentaires. En règle générale, la re-

cherche d'une tumeur produisant des catécholamines s'effectue dans les situations suivantes:

- symptomatologie suspecte (voir plus loin);
- hypertension artérielle réfractaire à tout traitement (>3 antihypertenseurs), âge inférieur à 30 ans et/ou ascension paroxystique de la tension artérielle sous bêtabloquant ou métopropramide;
- incidentalome surrénalien;
- prédisposition génétique.

Même avec une telle présélection, il n'est possible de confirmer un phéochromocytome ou un paragangliome fonctionnel que dans env. 1 cas sur 300, car les 3 premiers critères n'ont qu'une probabilité pré-test très faible. Cette probabilité est modérée ou haute avec une prédisposition génétique ou une anamnèse familiale positive, de même qu'avec l'association d'une symptomatologie et d'une imagerie suspectes.

Clinique

Exemple (1^{re} partie)

Un homme de 42 ans se présente spontanément aux urgences. Il a ressenti peu auparavant, à son travail, des palpitations oppressantes, accompagnées de céphalées et a développé des crampes gastriques avec nausées et plusieurs vomissements. Il a déjà présenté de tels épisodes env. 2 fois par an ces 5 dernières années, très souvent avec réveil nocturne à cause de ses palpitations oppressantes.

Il s'est d'ailleurs déjà récemment rendu aux urgences et cet épisode avait été considéré comme une crise de panique. ECG et troponines étaient alors négatifs; ces dernières sont légèrement augmenté par la suite, mais en restant dans les normes. Une collecte des urines de 24 h pour le dosage des métabolites porphyriques s'est révélée négative et aucune imagerie abdominale n'a été demandée à l'époque.

A l'admission, il est en tachycardie sinusale à 108/min, sa tension artérielle est de 193/86 mm Hg, il a un déséquilibre acido-basique mixte avec hyperventilation nette et accumulation de lactates (ABGA: pH 7,7, pCO₂ 13 mm Hg, bicarbonate 16 mmol/l, pO₂ 117 mm Hg, lactate 7,6 mmol/l), des troponines positives et une créatine-kinase qui monte jusqu'à 409 U/l. L'ECG montre des ondes Q qui n'étaient pas présentes il y a 1 mois. Une angio-CT du thorax a permis d'exclure des embolies pulmonaires.

La triade classique des céphalées paroxystiques, sudations et palpitations tachycardes ne se retrouve que chez un quart des patients environ. Sudations et pal-



Roman Trepp

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.

pitations associées à un état anxieux/nerveux et douleurs suspectes d'angor sont généralement difficiles à différencier cliniquement des crises paniques, elles, plus fréquentes. L'absence de facteur déclenchant psychosocial manifeste fait ici plutôt penser à l'éventualité d'une étiologie somatique.

Dans les pays anglophones, les symptômes des phéochromocytomes et des paragangliomes fonctionnels sont résumés par «6 P»:

1. Pressure
2. Pain (head, chest, abdominal)
3. Perspiration
4. Palpitation
5. Pallor
6. Paroxysms

Au moins 1 de ces 6 symptômes peut être découvert chez la plupart des patients, ce qui fait que la probabilité de maladie est très faible chez des patients totalement asymptomatiques. Avec des examens abdominaux de plus en plus souvent effectués pour d'autres indications, les phéochromocytomes et paragangliomes fonctionnels sont de plus en plus souvent aussi découverts fortuitement à leur stade précoce encore asymptomatique. 90% des patients ont une hypertension artérielle, mais elle est paroxystique seulement dans la moitié des cas. Une hypotension (orthostatique) peut rarement – surtout avec des tumeurs sécrétant de la dopamine – dominer le tableau clinique.

La pâleur est typique pendant une crise, mais on peut également observer un flush suite à la sécrétion d'amines biogènes ou de peptides actifs. Les facteurs déclenchants possibles sont par exemple une augmentation de la pression intra-abdominale à la selle ou à la palpation profonde de l'abdomen. Il peut également y avoir une sécrétion accrue de catécholamines lors d'une anesthésie, d'interventions diagnostiques invasives ou d'opérations. Dans certains cas de paragangliomes fonctionnels à localisation spéciale, les événements déclenchant une crise peuvent varier (nous avons suivi 2 patients ces dernières années qui présentaient des crises à la miction et qui avaient une tumeur dans la paroi vésicale). Les médicaments classiques induisant une crise sont surtout les bêtabloquants et le métoclopramide. Les hypertensions paradoxales sous bêtabloquants sans blocage alpha préalable s'expliquent par la suppression de la vasodilatation par les β_2 -récepteurs, qui, elle, normalement compense la vasoconstriction sous l'effet des α -récepteurs. Le métoclopramide peut provoquer une sécrétion accrue de catécholamines par stimulation des récepteurs de la dopamine et/ou de la sérotonine des phéochromocytomes et paragangliomes fonctionnels.

Sont redoutées particulièrement les cardiopathies avec hypo-/a-/dyskinésies des parois ventriculaires, après avoir exclu angiographiquement d'une ischémie coronaire, rares mais potentiellement fatales. Une ascension de la troponine, mesurée par les nouveaux tests hypersensibles pendant ou après une crise, peut être suspecte, même si dans notre cas elle est encore en dessous de la limite évoquant un infarctus du myocarde. Tout comme dans la cardiomyopathie de «stress» (dite de Takotsubo), ces ascensions sont potentiellement réversibles.

Diagnostic biochimique

Pour les phéochromocytomes et paragangliomes fonctionnels aussi, les examens biochimiques doivent venir avant l'imagerie diagnostique. Ceci du fait qu'elle ne peut à elle seule ni confirmer ni exclure le diagnostic. Si l'imagerie n'est pas suffisamment fondée le risque est d'augmenter le nombre non négligeable de *victims of modern imaging technology* sans pathologie sous-jacente.

Les deux examens de routine pour le diagnostic biologique sont le dosage de l'adrénaline, la noradrénaline, la dopamine, la métanéphrine et la normétanéphrine (l'acide vanilmandélique ne doit plus être dosé en raison de sa sensibilité et de sa spécificité trop faibles) dans l'urine de 24 h acidifiée, de même que le dosage de l'adrénaline, la noradrénaline, la dopamine, la métanéphrine, la normétanéphrine et la méthoxytyramine dans le plasma.

Les antidépresseurs tricycliques, la carbi- et la lévodopa, de même que les sympathicomimétiques systémiques (éphédrine, pseudoéphédrine, amphétamines) peuvent interférer avec ces dosages et doivent être interrompus avant la prise de sang (en règle générale 2 semaines avant). Il faut parfois tenir compte d'autres médicaments (de l'alphabloquant non sélectif phénoxybenzamine entre autres), d'interférences alimentaires et de réactions physiologiques de stress dans l'interprétation des résultats. La cocaïne peut, elle aussi, faire nettement augmenter les taux de catécholamines et conduire à un faux diagnostic.

En règle générale, seuls des résultats à plus de trois fois la norme supérieure, sont considérés comme clairement pathologiques. Comme la métanéphrine et les catécholamines plasmatiques ont une plus grande sensibilité que les urinaires, et des résultats plus souvent faux positifs, la préparation et la prise de sang correctes sont ici encore plus importantes:

- pendant les 6 heures précédant la prise de sang, pas de café, thé, chocolat, bananes ou cigarettes;
- poser une voie veineuse périphérique, et après 15–30 minutes couché, sortir le tube hépariné de la glace;
- centrifuger l'échantillon dans les 30 minutes à 4 °C avant de le congeler (ou de l'analyser directement).

Faut-il donner la préférence aux dosages plasmatiques ou urinaires? Cette question fait l'objet de controverses. Une option est la décision en fonction de la probabilité pré-test (voir introduction), et il n'est pas rare par la suite qu'indépendamment de cela les deux méthodes soient envisagées:

- probabilité pré-test faible: plutôt d'abord dosage dans l'urine de 24 h, puis dans le plasma si le résultat est non concluant;
- probabilité prétest moyenne: plutôt d'abord dosage plasmatique plus dans l'urine de 24 h si le résultat est limite;
- probabilité prétest élevée: dosage à la fois dans le plasma et l'urine de 24 h.

La plupart de ces examens est effectuée, comme déjà vu à la moindre probabilité prétest. Il n'est pas rare qu'avec des résultats flous et/ou une suspicion toujours présente il faille répéter ces dosages.

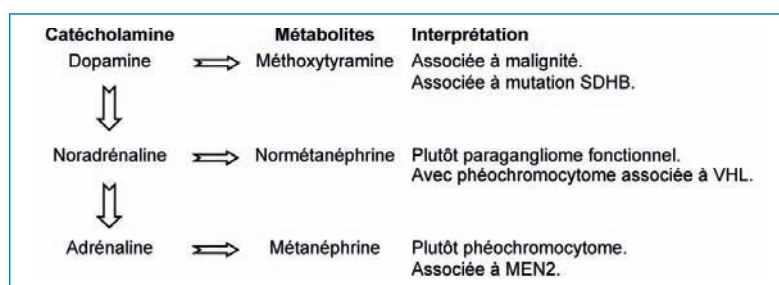



Figure 1
Métabolisme des catécholamines.

La répartition des catécholamines et de leurs métabolites permet dans certains cas de fournir des informations sur la localisation et parfois aussi sur la probable dignité de la tumeur (fig. 1 ). La dopamine est métabolisée par l'enzyme dopamine-β-hydroxylase en noradrénaline, qui sera ensuite métabolisée en noradrénaline par l'enzyme phényléthanolamine-N-méthyltransférase. L'induction de la phényléthanolamine-N-méthyltransférase a besoin de concentrations locales élevées de glucocorticoïde, comme c'est notamment le cas dans les surrenales. Dans les phéochromocytomes, il y a donc généralement une augmentation significative de l'adrénaline et de son métabolite la métanéphrine (font exception les phéochromocytomes n'exprimant que très peu de phényléthanolamine-N-méthyltransférase dans le cadre du syndrome de von Hippel-Lindau); dans les paragangliomes fonctionnels, ce sont par contre la noradrénaline et son métabolite la normétanéphrine qui sont augmentées. Avec la progression de la différenciation de la tumeur, il peut y avoir surtout une augmentation de la dopamine et de son métabolite la méthoxytyramine. La chromogranine A n'aide que dans une très faible mesure à poser le diagnostic, du fait de sa spécificité relativement faible, mais peut être utile comme paramètre évolutif. Il faut toutefois savoir que ce marqueur peut être «faussement» augmenté notamment par les inhibiteurs de la pompe à protons et en cas d'insuffisance rénale. Au vu de la grande fidélité des examens de routine ci-dessus, d'autres examens, comme le test de suppression à la clonidine ou le test de provocation au glucagon, ne sont pratiquement plus utilisés chez nous.

Imagerie diagnostique

Après le diagnostic biochimique vient la localisation radiologique. 85% environ des tumeurs produisant des catécholamines sont des phéochromocytomes et 15% des paragangliomes fonctionnels, dont environ ⅓ sont intra- et ⅔ extra-abdominaux.

L'imagerie commence par une IRM ou un CT de l'abdomen. L'intérêt diagnostique de ces deux modalités est probablement comparable, leur sensibilité étant d'environ 95%. Une taille de plus de 3 cm, une densité accrue au CT natif (>20 unités Hounsfield), un «washout» retardé du produit de contraste TC (<50% après 10 minutes), une forte intensité du signal à l'IRM en T2, des images kystiques et hémorragiques, de même qu'une hypervascularisation, ne sont pas diagnostiques, mais doivent faire suspecter un phéochromocytome.

Si l'IRM ou le CT abdominal ne révèle pas de tumeur, il faut sans aucun doute et, en tout premier lieu, vérifier que le diagnostic biochimique soit correct. Il faut également penser aux localisations atypiques et – même si les résultats de l'IRM ou du CT sont normaux – la scintigraphie à la ¹²³iode-méta-iodo-benzylguanidine (MIBG) peut apporter des précisions. La MIBG est structurellement proche de la noradrénaline et est captée préférentiellement par le tissu adrénergique. S'il n'y a toujours pas de tumeur à l'IRM/ou au CT cervico-thoracique, le PET-CT ou la scintigraphie à l'octréotide sont d'autres options de diagnostic de localisation.

La scintigraphie à la MIBG est également recommandée pour rechercher des éventuelles métastases des phéochromocytomes volumineux (env. 10 cm et plus) ou bilatéraux, dans les paragangliomes fonctionnels et en cas de maladie héréditaire avec prédisposition connue.

Suite de l'exemple (2^e partie)

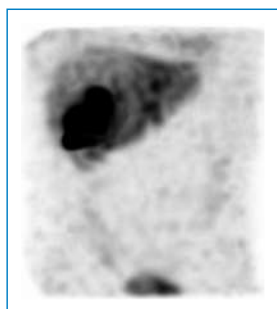
Chez ce patient – ce qui n'est pas rare en pratique –, un processus expansif surrenalien découvert fortuitement à l'imagerie a mis sur la bonne piste. L'angio-TC du thorax faite pour exclure des embolies pulmonaires a montré une tumeur surrenalienne solide-kystique de 9,5 cm:



Avec une telle image, les données anamnestiques et cliniques ont été réinterprétées avant de faire appel aux endocrinologues. Avec une très forte suspicion de phéochromocytome en fonction de la constellation globale et de la morphologie des images, nous avons dosé aux urgences encore la métanéphrine et les catécholamines plasmatiques. Les résultats ont confirmé le diagnostic de phéochromocytome produisant surtout de la noradrénaline, mais aussi de la dopamine:

	Résultat	Normes
Plasma		
Adrénaline	0,6 nmol/l	0,02–1,23
Noradrénaline	153 nmol/l	0,6–6,6
Dopamine	2,0 nmol/l	0,01–0,38
Métanéphrine totale/libre	16,6/0,8 nmol/l	0,47–9,61/0,03–0,85
Normétanéphrine totale/libre	813/94,1 nmol/l	1,5–26,2/0,04–1,4
Méthoxytyramine totale/libre	21,4/0,45 nmol/l	0,42–2,99/<0,06

La scintigraphie à la MIBG effectuée en préopératoire a montré une forte accumulation intratumorale, mais rien d'autre de suspect:



Thérapie

Le traitement des phéochromocytomes et paragangliomes fonctionnels est d'abord leur exérèse chirurgicale. Jusqu'à 8 cm, une tumeur solitaire est souvent opérée par laparoscopie, si plus grande ou multiple généralement à ciel ouvert.

De manière à éviter les complications périopératoires, une bonne préparation du patient est essentielle. Elle demande généralement 10–14 jours. La première moitié peut souvent se faire en ambulatoire, la seconde en général en milieu hospitalier en raison du risque de chute sur hypotension orthostatique. Pour la préparation médicamenteuse, nous utilisons le protocole présenté dans l'encart 1 avec surtout, ou exclusivement, l'alphabloquant non sélectif: la phénoxybenzamine. D'autres centres suivent d'autres protocoles avec d'autres alphabloquants ou des antagonistes du calcium.

Avec la vasoconstriction adrénérgique, les patients sont la plupart du temps en déplétion volumique intravasculaire lors de la pose du diagnostic. Pour prévenir les difficultés hémodynamiques périopératoires, ils doivent donc être abondamment réhydratés avant l'opération en augmentant la quantité de liquide et visant généralement une prise pondérale de 2 à 3 kg.

Même avec une préparation optimale, des crises hypertensives peuvent survenir en périopératoire; le volume tumoral, l'importance de la production hormonale et les manipulations de la tumeur, sont des facteurs de risque. Pour le traitement aigu, sont indiqués des médicaments à effet rapide tels que par ex.:

- l'alphabloquant phentolamine (Regitin®, évt dose test initiale de 1 mg, puis 5 mg en bolus toutes les 5–15 minutes ou en perfusion intraveineuse) ou
- le dérivé nitroprussiate (Nipruss®, 0,5–10,0 µg/kg/min, attention à l'intoxication au cyanure avec perfusion prolongée de hautes doses, donc ajouter 1 g de thiosulfate de sodium par 100 mg de nitroprussiate, doser la concentration de thiocyanate et éviter la perfusion prolongée de plus de 3 µg/kg/min). Nipruss® n'est actuellement pas commercialisé en Suisse mais peut être importé d'Allemagne par ex.

Suite de l'exemple (3^e partie)

C'est encore aux urgences que le blocage alpha a été mis en route, par la phénoxybenzamine, avant le trans-

fert du patient aux soins continus. Une coronarographie a été effectuée le lendemain, en raison d'un infarctus sans sous-décalage du segment ST. Les coronaires ont été trouvées sans particularité mais la fonction systolique ventriculaire gauche était nettement diminuée (FE de 25%) avec d'importantes hypokinésies basale et médioventriculaire.

Par la suite, la dose de l'alphabloquant a été progressivement augmentée avec une réhydratation prudente (en raison de l'insuffisance cardiaque). L'échocardiographie à une semaine après l'admission, a montré une normalisation quasi totale de la fonction ventriculaire, ce qui a permis d'augmenter l'apport liquidien.

Deux semaines après l'admission, la tumeur a été ré-séquée, sans complications, par laparotomie.

Diagnostic et suivi postopératoires

La tension artérielle se normalise souvent déjà immédiatement après l'opération. Le traitement antihypertenseur peut donc être interrompu ou tout au moins nettement réduit. Mais il se peut aussi qu'une hypertension de longue date persiste malgré l'exérèse adéquate de la tumeur. En l'absence de toute complication, un premier contrôle clinique et biochimique (catécholamines plasmatiques et dans l'urine de 24 h et chromogranine A) est effectué env. 3–4 semaines après l'opération. Les contrôles biochimiques effectués plus tôt doivent être interprétés avec précaution, ou mieux évités, car les catécholamines peuvent parfois rester élevées jusqu'à 10 jours en postopératoire. Pour les dosages des catécholamines et de la chromogranine A, il faut être attentif aux mêmes interférences que lors du diagnostic initial.

Nous discutons en outre de la possibilité d'un diagnostic génétique avec le patient, et s'il y consent nous en demandons la prise en charge à son assurance maladie. Des mutations prédisposantes des cellules souches sont

Encart 1. Schéma possible de préparation préopérable.

Blocage alpha avec phénoxybenzamine (Dibenzyran®*):
 – Début par 5 mg 1–1–1
 – Augmentation de 10 à 20 mg/j tous les 2–3 jusqu'à l'atteinte de la tension artérielle cible, dose nécessaire en général de 1 mg/kg

Boire 3–4 litres par jour

Si tachycardie persistante éventuellement en plus blocage bêta env. 2–3 jours en préopératoire (assez souvent aussi en périopératoire seulement sous contrôle hémodynamique invasif):

- Propranolol (Inderal®) en commençant par 10 mg 1–1–1–1
- Titration pour pulsations cibles 60–80/min
- Evt passage à une forme galénique retard (par ex. Inderal® LA 80 mg)

Contrôles

- Poids chaque jour (but: augmentation de 2 à 3 kg)
- Tension artérielle/fréquence cardiaque 2–3 x par jour en position assise et debout (but: systolique assise 110–120 mm Hg, debout 90–100 mm Hg et orthostatisme léger avec chute de debout à assise de 20 mm Hg, si baisse systolique en dessous de 90 mm Hg d'abord augmenter la quantité à boire et l'apport de sel et si persistance adapter la dose des médicaments)

* Dibenzyran® n'est actuellement pas commercialisé en Suisse mais peut être importé d'Allemagne par ex.

découvertes chez env. 20% des patients ayant une tumeur produisant des catécholamines supposée sporadique. Les recommandations pour le diagnostic génétique varient dans la littérature, les preuves n'étant pas entièrement fournies. Il est particulièrement recommandé dans les situations suivantes (certains auteurs recommandent cependant un diagnostic génétique généralisé):

- âge moins de 40 à 50 ans;
- phéochromocytomes bilatéraux ou paragangliomes fonctionnels;
- phéochromocytomes ou paragangliomes fonctionnels dans la famille;
- métastases/malignité;
- autres éléments suspects (tab. 1 ↩).

En raison de sa complexité et de ses coûts, nous sommes d'avis que le diagnostic génétique se fasse par étapes, en commençant par la mutation la plus probable. Dans le complexe syndromal typique (tab. 1), c'est tout d'abord cette mutation qui est recherchée. Pour les autres cas, le tableau 2 ↩ présente une aide décisionnelle envisageable.

De nouvelles études montrent que l'examen immunohistochimique de la tumeur permet de réduire la probabilité de mutations sur la SDH. Si le résultat sur la coupe est SDHB positif, nous pouvons exclure avec une grande probabilité une mutation SDHB, SDHC et SDHD. L'histologie permet de suspecter un potentiel accru de malignité, mais pas de faire la distinction définitive entre bénin et malin. Un phéochromocytome ou un paragangliome fonctionnel malin se définit uniquement par la découverte de métastases. Avec des tumeurs isolées complètement réséquées macro- et microscopiquement, env. 15% feront une récurrence à long terme, dont la moitié sous forme maligne. Des récurrences ont été décrites jusqu'à 20 ans après opération initiale supposée curative, ce qui fait qu'un suivi à long terme est indiqué pour tous les patients. Ceux qui ont une prédisposition génétique pour des paragangliomes fonctionnels et un potentiel accru de malignité, courent un plus grand risque de récurrence.

Suite de l'exemple (4^e partie)

L'évolution postopératoire de ce patient a été sans complications, le traitement antihypertenseur a pu être interrompu juste après l'opération. L'examen histologique a révélé des indices en faveur d'un potentiel de malignité (polymorphisme nucléaire marqué, invasions vasculaires, capsulaires et du tissu adipeux voisin), mais pas de percée capsulaire et un indice de prolifération très bas, inférieur à 2%. L'examen immunohistochimique de la coupe était négatif pour la SDHB. Au premier contrôle ambulatoire 3 semaines après l'opération, aucun signe de résidu tumoral fonctionnel a été observé, aussi bien cliniquement que dans les examens de laboratoire plasmatiques et l'urine de 24 h.

En raison du volume de la tumeur, de l'âge du patient, de l'histologie et de l'immunohistochimie négative pour la SDHB, de même que des deux fils de ce patient encore à l'école primaire, nous lui avons recommandé un diagnostic génétique (VHL → RET → SDHB → SDHD), qui n'a pas encore été réalisé à l'heure actuelle.

Phéochromocytomes et paragangliomes fonctionnels malins

Comme cela a déjà été expliqué, pas plus la biochimie que l'histologie ne permettent de faire une distinction claire entre tumeurs produisant des catécholamines bénignes et malignes. La malignité n'est définie que par la découverte de métastases. Elles sont présentes dans env. 10% des cas, dont certaines uniquement à très long terme. La survie à 5 ans avec des tumeurs malignes est d'env. 50%, mais il est très difficile de faire un pronostic, étant donné il y a toujours des survivants à long terme et que le nombre très restreint de cas ne permettent pas de tirer de solides conclusions épidémiologiques.

A notre avis, et pour cette raison bien précise, la bonne attitude thérapeutique doit être décidée au cas par cas par une équipe interdisciplinaire. En règle générale, le

Tableau 1. Syndromes génétiques associés.

Syndrome	Clinique	Gène
Néoplasies endocriniennes multiples (MEN) 2	Phéochromocytomes (très souvent bilatéraux), carcinome médullaire de la thyroïde	RET
A	Hyperparathyroïdie primitive	
B	Habitus marfanoïde, neurinomes muqueux	
Von Hippel-Lindau	Phéochromocytomes (très souvent bilatéraux), paragangliomes fonctionnels, angiomes rétinien, hémangioblastomes nerveux centraux, tumeurs du sac endolymphatique de l'oreille interne, hypernéphrome, tumeurs neuroendocriniennes et kystes pancréatiques	VHL
Neurofibromatose type 1	Phéochromocytomes, taches café-au-lait, neurofibromes muqueux et cutanés, nodules de Lisch de l'iris, gliomes optiques, dysplasies osseuses et vasculaires	NF1
Syndrome paragangliomique	Paragangliomes fonctionnels	SDH-B/C/D
Triade de Carney	Paragangliomes fonctionnels, chordomes pulmonaires et tumeurs stromales gastro-intestinales	Inconnu

Tableau 2. Séquence d'examens possibles pour le diagnostic génétique par étapes.

Phénotype	Génétique*
Phéochromocytome	
Unilatéral	RET/VHL** → SDHB → SDHD (→ SDHC)
Bilatéral	RET/VHL** → SDHD → SDHB (→ SDHC)
Paragangliomes fonctionnels	
Abdominal	SDHB → SDHD → VHL → RET (→ SDHC)
Extra-abdominal	SDHD → SDHC → SDHB → VHL (→ RET)
Métastases/malignité	SDHB → VHL → SDHD (→ SDHC → RET)

* Avec la preuve immunohistochimique de SDHB positif, il est possible de renoncer à rechercher des mutations de la SDH.
** RET → VHL surtout pour une tumeur produisant adrénaline/métanéphrine, VHL → RET surtout pour une tumeur produisant noradrénaline/normétanéphrine.

traitement de première intention est chirurgical, même avec des métastases, dans le but d'éliminer le maximum de tissu fonctionnel actif. Les autres options antitumorales adjuvantes sont: le ¹³¹iodo-MIBG, le radiopéptide DOTATOC, la chimioembolisation ou l'ablation par radiofréquence des métastases hépatiques, la radiothérapie externe, la chimiothérapie CVD (cyclophosphamide, vincristine et dacarbazine) et l'inhibiteur de la tyrosine-kinase sunitinib. Certains de ces traitements sont administrés sur indication off label et doivent donc être réalisés dans le cadre d'études protocolées, ainsi que faire l'objet d'une demande extraordinaire de prise en charge aux caisses maladie. Le traitement symptomatique consiste en un alphabloquant en association à un bêtabloquant. Pour le Dibenzyran®, qui n'est actuellement pas commercialisé en Suisse (peut être importé d'Allemagne par ex.), il faut faire une demande de prise en charge à la caisse maladie si un traitement à long terme est prévu.

Remerciement

Nous remercions Madame Dr Rahel Sahli et Madame Dr Julie Bucher, Universitätspoliklinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Inselspital, Universitätsspital Bern, d'avoir bien voulu lire le manuscrit et de nous avoir fait part de ses suggestions aussi critiques que constructives.

Correspondance:

Dr Roman Trepp
 Universitätspoliklinik für Endokrinologie, Diabetologie
 und Klinische Ernährung
 Inselspital, Universitätsspital Bern
 CH-3010 Bern
[roman.trepp\[at\]insel.ch](mailto:roman.trepp[at]insel.ch)

Références recommandées

- Kudva YC, Sawka AM, Young WF. The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4533–9.
- Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:479–91.
- Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4069–79.
- Gimenez-Roqueplo AP, Lehnert H, Mannelli M, Neumann H, Opocher G, Maher ER, Plouin PF; European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENS@T) Pheochromocytoma Working Group. Pheochromocytoma, new genes and screening strategies. *Clin Endocrinol.* 2006;65:699–705.
- van Nederveen FH, Gaal J, Favier J, Korpershoek E, Oldenburg RA, de Bruyn EM, et al. An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and pheochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10:764–71.