

**ROYAUME DU MAROC**  
**UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**FES**



# **PHEOCHROMOCYTOME**

## **(A propos de 10 cas)**

**MEMOIRE PRESENTE PAR :**  
**Docteur HIBAT ALLAH ABDELAZIZ**  
Né le 01 Janvier 1964 à RISSANI-ERRACHIDIA

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE**  
**OPTION : CHIRURGIE GENERALE**

**Sous la direction de :**  
**Professeur AIT TALEB**

**Mai 2014**

# PLAN

INTRODUCTION .....	7
MATERIEL ET METHODES .....	8
A. Patients, période et lieu de l'étude .....	8
B. Méthodes de l'étude .....	9
RESULTATS .....	13
A. Etude Descriptive .....	13
I. Population Générale.....	13
1. Analyse des paramètres épidémiologiques .....	13
2. Antécédents .....	13
3. Mode de découverte .....	14
4. Etude clinique .....	14
5. Etude para clinique .....	15
6. Complications .....	18
7. Traitement .....	19
8. Etude anatomopathologique.....	19
9. Evolution .....	20
II. Phéochromocytome familial .....	22
1. Etude des paramètres épidémiologiques .....	22
2. Antécédents .....	22
3. Mode de découverte .....	22
4. Etude clinique .....	23
5. Etude para clinique .....	24
6. Traitement .....	24
7. Suivi .....	25
B. Etude analytique .....	26

I. Population générale .....	26
II. Groupe de phéochromocytome familial .....	26
1. Age de découverte .....	26
2. Clinique .....	27
3. Bilatéralité.....	27
4 Taux des dérivés méthoxylés .....	27
5. Taille de la tumeur et mode de découverte .....	28
DISCUSSION .....	29
A. Epidémiologie .....	29
I. Fréquence .....	29
II. Répartition selon l'âge et le sexe .....	31
B. Présentation clinique .....	31
1. Circonstances de découverte .....	31
2. Signes cliniques .....	32
C. Formes cliniques .....	37
I. Les formes familiales syndromiques .....	37
II. <u>NEM de type 2 : [20,22, 38]</u> .....	37
III <u>Maladie de VHL : [41, 29,30]</u> .....	38
IV. Indications du dépistage du phéochromocytome .....	40
D. Diagnostic et bilan para clinique .....	41
I. Diagnostic biologique .....	41
II. Diagnostic topographique .....	45
III. <u>Stratégie des explorations</u> .....	54
IV- Diagnostic génétique et dépistage des maladies héréditaires .....	54
E. Complications .....	57
I. Complications cardiaques .....	57

II. Complications métaboliques .....	57
G. Prise en charge thérapeutique .....	59
I. Préparation médicale préopératoire .....	59
II. Période opératoire .....	61
III. Modalités chirurgicales .....	67
IV. Traitements des formes particulières. ....	69
V. Période postopératoire .....	70
H. Anatomopathologie .....	71
I. Suivi et pronostic .....	72
J. Perspectives d'avenir .....	73
CONCLUSION .....	75
RESUMES .....	76
REFERENCES .....	78

## LISTE D'ABREVIATIONS

ACTH	: Adreno corticotrophic hormone
AEG	: Altération de l'état général
ATCD	: Antécédents
AVC	: Accident vasculaire cérébral
BB	: $\beta$ bloqueurs
Ca <sup>2+</sup>	: Calcémie
Catéchol	: Catécholamines
CGA	: Chromogranine A
CHU	: Centre hospitalier universitaire
Cm	: Centimètres
CMT	: Carcinome médullaire de la thyroïde
COMT	: Catéchol oxy-méthyl transférase
DM U	: Dérives méthoxylés urinaires
DM	: Dérives méthoxylés
ECG	: Electrocardiogramme
g	: Gramme
GAJ	: Glycémie à jeun
Hb	: Hémoglobine
HTA	: Hypertension artérielle
HVA	: Acide homo vanilique
HVG	: Hypertrophie ventriculaire gauche

Hypo K+	: Hypokaliémie
I	: Iode
IMC	: Indice de masse corporelle
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
K+	: Kaliémie
Kg	: Kilogramme
MAO	: Monoamine oxydase
Méta	: Métastases
MHPG	: 3 méthoxy-4-hydroxyphenol glycol
MIBG	: Méta-iodo-benzyl-guanidine
mm	: Millimètres
N	: Nombre
Na+	: Natrémie
NEM	: Néoplasie endocrinienne multiple
NF1	: Neurofibromatose 1
P	: P-value : la valeur P en statistique
PA	: Pression artérielle
Per op	: Per opératoire
PGL	: Paragangliome
Phéo	: Phéochromocytome
Post op	: Post opératoire
PTH	: Parathormone

RAMED	: Régime d'assistance médicale aux économiquement démunis
S B	: Surrénalectomie bilatérale
S U	: Surrénalectomie unilatérale
SDH	: succinate déshydrogénase
TA	: Tension artérielle
TCL	: Tâches café au lait
TDM	: Tomodensitométrie
TEP	: Tomographie par émission de positrons
UIV	: Urographie intraveineuse
VHL	: Von Hippel Lindeau
VIP	: Vasoactive intestinal peptide
VMA	: Acide vanyl mandelique

# INTRODUCTION

Les phéochromocytomes (Phéo) sont des causes rares d' HTA secondaire, sous forme de tumeurs bénignes dans 90% des cas ou maligne dans 10%, se développant aux dépens de cellules chromaffines. Les phéochromocytomes sont le plus souvent localisés dans la médullosurrénale, mais des tumeurs ectopiques, appelées paragangliomes, peuvent se développer dans le tissu chromaffines diffus.

Ces tumeurs sont caractérisées par la diversité de leurs localisations, la possibilité de tumeurs multiples et/ou malignes, et leur intégration possible dans des syndromes de prédisposition familiale [1]. L'expression clinique est directement liée à l'hypersécrétion hormonale et elle est dominée classiquement par l'HTA. Le diagnostic positif repose essentiellement sur les nouvelles techniques de dosage biologique et d'imagerie qui se sont nettement améliorées. La prise en charge pré, per et postopératoire est maintenant bien codifiée.

A travers une étude rétrospective de 10 cas, notre travail consiste en une étude des caractéristiques chirurgicales, avec une analyse des paramètres épidémiologiques, cliniques, para-cliniques et évolutifs du phéochromocytome, et afin de mettre l'accent sur les particularités du phéochromocytome familial (syndromique ou héréditaire).

# MATERILS ET METHODES

## A. Patients, période et lieu de l'étude :

Notre étude porte sur 10 cas de phéochromocytome au sein du service d'endocrinologie, service de chirurgie viscérale A et B du CHU HASSAN II DE FES, et ce pour une période de 5ans allant de premier janvier 2008 au 31 décembre 2012.

- Ø **☐☐☐** Critères d'inclusion : Ont été inclus dans cette étude, les patients présentant un phéochromocytome sporadique ou familial (héréditaire ou syndromique) attesté par les résultats des bilans biologiques ou anatomopathologiques.
- Ø **☐☐☐** Limites de l'étude : comme toute étude rétrospective, les difficultés majeures que nous avons rencontrées étaient liées à l'exploration de certains dossiers ainsi que la perte de vue des malades après traitement chirurgical et du manque de certaines données telles que les résultats anatomopathologiques.
- Ø **☐☐☐** Buts de l'étude :
  - Evaluer les paramètres épidémiologiques, cliniques, para cliniques, et évolutifs du phéochromocytome.
  - Préciser les particularités chirurgicales des phéochromocytomes.
  - Evaluer les particularités du phéochromocytome familial (syndromique Ou héréditaire).

## B. Méthodes de l'étude :

C'est une étude rétrospective pour laquelle une fiche d'exploitation a été établie afin de recueillir aisément les différents renseignements anamnestiques, Cliniques et para-cliniques à partir des observations médicales, des dossiers d'hospitalisation et/ou du suivi en consultation.

Les différents paramètres recueillis ont été saisis sur un fichier Excel et traités par les logiciels de statistiques.

La majorité de nos résultats ont été présentés sous forme de fréquences et de moyennes  $\pm$  écart types. La première étape de notre travail consiste à analyser de façon globale les paramètres nosologiques de l'ensemble de l'échantillon puis de ceux du sous groupe des cas présentant un phéochromocytome familial.

# FICHE D'EXPLOITATION

## 1. Identité :

Nom et prénom	Nombre	pourcentage
Age		
Sexe		
Origine		

## 2. ATCD :

Natures des antécédents	Nombre	Pourcentage
Consanguinité 1er degré		
Cas sporadique		
Cas similaire familial		
Mort subite dans la famille		
NEM dans la famille		
Autres		

## 3. Mode de découverte :

Mode de découverte	Nombre	Pourcentage
Fortuite		
Symptomatique		
Dépistage familial		
Dépistage dans le cadre de NEM2		

## 4. clinique :

Signes fonctionnels :	Nombre	Pourcentage
Céphalées		
Sueurs		
Palpitations		
Asthénie		
Douleurs abdominales		
Anxiété		
Douleur thoracique		

Ø Signes physique

Signes physique	Nombre	pourcentage
Hypotension orthostatique		
Pâleur cutanéomuqueuse		
TA Couchée :		
Masse abdominale		
Tâches cutanées café au lait		
ECG		
Autres		

5. Examens complémentaires

Biologique	Urinaires	Plasmatiques
DM :		
VMA :		
Catéchol :		
Gaj :		
Na+ :		
K+ :		
Créatininémie :		
Hb:		
Calcitonine:		
PTH:		
Ca++:		

6. Etude Radiologique

Type d'examen Radiologique	Nombre	Pourcentage
Echographie abdominale		
TDM abdominale		
IRM abdominale		
Scintigraphie MIBG		

### 7. Complications :

Type de complication	Nombre	pourcentage
Hypertensive HTA		
Cardiaque ischémie		
tr de rythme HVG		
Métabolique Diabète		
Alcalose-hypo k+		
Anémie		
Métastase		
Etat de choc		
Autres		

### 8. Traitement :

Chirurgical	Cœlioscopie	Laparotomie
Surrénalectomie Unilatérale		
Surrénalectomie Bilatérale		
Autres		

### 9. ANAPATH :

Taille	< 6cm	>6cm
Benin		
Malin		
Autres Caractéristiques		

### 10. Evolution :

Perop	COMPLICATION	Nombre	Pourcentage
	Décès		
	Arrêt Cardiaque		
	Hémorragie		
	Pic HTA		
	Trouble de rythme cardiaque		
Postop Bonne			
Suivi à court terme			

# RESULTATS

## A. Etude Descriptive

### I. Population Générale

#### 1. Analyse des paramètres épidémiologiques :

##### 1.1 Incidence :

Durant la période allant de 2008 à 2012, 10 cas de phéochromocytome ont été hospitalisés au service d'endocrinologie du CHU Hassan II de Fes, et futs opérés en service de chirurgie viscérale

##### Sexe :

Le sexe ratio est de 0,42 avec 3 hommes soit 30% et 7 femmes soit 70%.

##### 1.2 L'âge au moment du diagnostic :

La moyenne d'âge de l'ensemble des patients présentant un

Phéochromocytome surrénalien est de 37,7 ans avec des extrêmes variant de 21 à 59 ans.

##### 1.3 Niveau socio économique :

Le niveau socio économique de nos patients était bas chez 6 patients soit 60% et chez 4 patients le niveau était moyen soit 40%, avec couverture médicale.

#### 2. Antécédents :

##### 2.1 Consanguinité :

1 seul patient qui avait la notion de consanguinité de 1<sup>er</sup> degré soit 10%.

##### 2.2 Phéochromocytome :

2 patients avaient la notion de Phéo familial soit 20%.

### 2.3 Néoplasie endocrinienne multiple dans la famille :

Présente chez 2 patients soit 20%.

### 3. Mode de découverte :

Circonstances de découverte ont été retrouvées: avec deux cas particulières

-Une femme admise au urgence pour syndrome occlusif avec avec HTA et à la TDM découverte d'une masse surrenalienne droite de 5,2x6,3 cm

-patiente ayant bénéficié d'une néphrectomie droite sur Tm rénale avec anapathe est en faveur d'un Phéo

Tableau 1 : Circonstances de découverte :

Circonstances de découverte	Nombres	Pourcentages
Découverte fortuite	2	20%
Découverte symptomatique	6	60%
dépistage familial	1	10%
dépistage dans le cadre de NEM	1	10%

### 4. Etude clinique :

#### 4.1 Principaux signes fonctionnels :

Les principaux signes cliniques rencontrés chez nos patients sont :

Tableau 2: Les principaux signes fonctionnels

Les principaux signes fonctionnels	Nombres	Pourcentage
Céphalées	6	10%
Palpitations	8	80%
Sueurs	6	60%
Triade de Ménard	6	60%
Asthénie	2	20%
Douleurs abdominales	4	40%

#### 4.2 Examen clinique :

##### 4.2.1 Indice de masse corporelle :

La moyenne est de  $25,2 \pm 3,88$  kg/m<sup>2</sup>.

##### 4.2.2 Tension artérielle :

La tension artérielle était mesurée chez 10 patients, elle était élevée chez 6 Patients soit 60% avec une moyenne de la TA systolique de 15,93 mm hg et 10,30 mm hg de la diastolique.

##### 4.2.3 Hypotension orthostatique :

Une seule patiente a présenté une Hypotension orthostatique soit 10 %.

##### 4.2.4 Pâleur cutanéomuqueuse :

Présente chez 1 patients soit 10%.

##### 4.2.5 Masse abdominale :

On n'a trouvé de masse abdominale chez aucun patient.

##### 4.2.6 Tâches cutanées café au lait :

Aucun patient n'a présenté Tâches cutanées café au lait.

#### 5. Etude para clinique :

##### 5.1 Bilan biologique :

###### 5.1.1 Bilan de confirmation :

Les dérivés méthoxylés étaient positifs dans la totalité des cas sauf 2 patients chez qui le diagnostic de phéochromocytome a été fait à posteriori par l'étude anatomopathologique.

###### Ø Métanéphrines urinaires

Le taux moyen était de 6,80 fois la normale.

###### Ø Normétanéphrines urinaires

Le taux moyen était de 7,37 fois la normale.

Ø 3 ortho méthyl dopa urinaire

Aucun malade n'a bénéficié de ce dosage.

Ø Acide vanyl-mandelique (VMA)

Il a été mesuré chez un seul patient avec un taux 8 fois la normale.

5.1.2 Bilan de retentissement :

Ø Glycémie à jeun

Parmi nos patients, un seul a un diabète de type 1 soit 10 %.

Ø Natrémie

Le taux moyen de la natrémie est de  $137 \pm 3,17$  meq/l.

Ø Kaliémie

Le taux moyen de la kaliémie est de  $4,2 \pm 0,4$  meq/l.

Ø Taux d'hémoglobine

L'anémie observée chez 1 cas parmi les 10 cas, était de type hypochrome

Microcytaire soit 10% et le taux moyen d'hémoglobine des patients anémiques est de  $11,25 \pm 3,33$  g/dl.

Ø Créatininémie

Sa valeur moyenne est de  $8,38 \pm 1,6$  mg/l.

5.1.3 Bilan dans le cadre de néoplasie endocrinienne multiple :

Ø Calcitonine

Était élevée chez 1 patient avec un taux moyen de 120,38 fois la normale.

Ø Parathormone

Était élevée chez patients avec un taux moyen de 2 fois la normale.

Ø Calcémie

La moyenne de la calcémie mesurée est de  $91,06 \pm 7,85$  mg/l. On n'a pas pu avoir la calcémie corrigée par manque du taux d'albumine chez la majorité des cas.

## 5.2 Bilan radiologique :

### 5.2.1 Echographie abdominale :

A été réalisée chez 10 patients, chez 6 parmi eux, elle était en faveur d'un Phéochromocytome surrénalien dans 60%.

### 5.2.2 TDM abdominale :

A été réalisée chez tous les patients, chez 2 parmi eux la tumeur était bilatérale et chez 8 elle était unilatérale dont 6 à droites soit 60% et 4 gauches soit un pourcentage de 40%

La taille moyenne était de  $6 \pm 2$  cm.



Figure 1 : phéochromocytome surrénalien droit diagnostiqué par examen histologique au CHU HASSAN II DE FES

### 5.2.3 IRM abdominale :

Elle a été réalisée chez 2 patients : avec précision des caractéristiques des lésions bilatérales.

### 5.2.4 Scintigraphie au MIBG :

Réalisée chez 1 patient, elle a montré un foyer d'hyperfixation au niveau de la glande surrénale.

### 5.3 Etude génétique :

Nous avons recherché une mutation du gène RET chez un patient soit 10% dont le résultat c'était révélé positive. Cette mutation était modérée (stade B), avec un taux moyen des DMU à 6,02 fois la normale.

### 6. Complications :

4 patients ont présentés des complications soit 40%

Tableau 3: Les principales complications rencontrées chez nos cas :

Complications	Nombre de patients	Pourcentage
HTA maligne	1 cas	10%
Troubles de rythme	1 cas	10%
HVG	1cas	10%
Diabète 1 cas s	1CAS	10%
Métastases	0 cas	0%

## 7. Traitement :

### 7.1 Traitement médical :

Une préparation par un traitement médical a été faite chez la majorité des patients par des antihypertenseurs.

### 7.2 Traitement chirurgical :

#### 7.2.1 Surrénalectomie unilatérale :

7 patients avaient un phéochromocytome unilatéral ayant bénéficié d'une surrénalectomie unilatérale : 4 par cœlioscopie et 3 par laparotomie.

#### 7.2.2 Surrénalectomie bilatérale :

2 patients ont bénéficié d'une Surrénalectomie bilatérale un cas par cœlioscopie et les deux autres cas étaient Par laparotomie soit 33%.

Tableau 4 : Répartition selon le mode chirurgical :

Mode chirurgical	Laparotomie	cœlioscopie
SU droite	2	2
SU gauche	1	2
SB	2	1
Pourcentage	50%	50%

## 8. Etude anatomopathologique :

Tous les résultats anatomopathologiques que nous avons pu récupérer ont Confirmé le diagnostic, avec le caractère bénin chez 8 malades. Le diagnostic histologique d'un Phéo a été retenu chez deux malades sans trancher entre caractère bénin ou malin : donc 80 % des Phéo opérés sont bénin.

## 9. Evolution :

La prise en charge du phéochromocytome par l'anesthésiste –réanimateur est une étape très importante pour éviter les complications per-opératoires en collaboration avec le chirurgien :

### 9.1 Evolution per opératoire

Tableau 5 : Evolution per opératoire

Type d'évolution	Nombres de patients	Pourcentage
Bonne	6	60%
Complications	4	40%
Arrêt cardiaque	0	0%
Hémorragie	1	10%
HTA = 16/10	2	30%
Trouble de rythme	1	10%

### 9.2 Evolution post opératoire :

Tableau 6: Evolution post opératoire

Types d'évolution	Nombre de patients	pourcentage
Bonne	7 cas	70%
Complication à long terme	Décès 0%	
	Séquelles 2 cas : insuffisance surrénale chronique	
	Trouble de rythme 1 cas soit : 10%	
	Récidives 00% avec recule de 72mois	

### 9.3 Suivi :

Le suivi était basé essentiellement sur la mesure de la tension artérielle Réalisée chez 10 patients et la mesure du taux des dérivés méthoxylés urinaires (DMU) chez 8 patients après 3mois de post opératoire. Parmi nos 10 patients, 2 ont été perdus de vue.

Tableau 7: Le recul des patients après 3 mois

Recul après 3 mois	TA	DMU
Nombre de patients	8	8
Normal	6 soit 80%	7 soit 90%
Elevée	2 soit 20%	1soit 10%

## II. Phéochromocytome familial :

### 1. Etude des paramètres épidémiologiques :

Tableau 7: Comparaison des paramètres épidémiologiques entre le Phéo familial et le Phéo sporadique

Type de Phéo	Phéo familial N1= N1	Phéo sporadique N2= 8
Prévalence 20%	2	8
Sex-ratio F/H	1/1	4

### 2. Antécédents familiaux:

Les principaux antécédents familiaux chez les 2 groupes se caractérisent par la présence des ATCD familiaux chez 10% Phéo familial.

### 3. Mode de découverte :

Parmi les 2 patients présentant un phéochromocytome familial, on avait une patiente découverte à la suite de dépistage familial dans le cadre de NEM soit 10%, chez un patient la découverte était symptomatique soit 10%. Chez une jeune fille de 26 ans avec son frère de 23 ans

#### 4. Etude clinique

##### 4.1 Principaux signes fonctionnels

Tableau 8 : Les principaux signes fonctionnels chez les deux groupes

Phéo familial.

Groupe des PHEO	Phéo familial N1= 2	Phéo sporadique N2= 8
HTA	1	6
céphalées	1	5
Palpitation	0	5
Sueurs	1	5
Triade de Ménard	1	5
Asthénie	1	2
Douleurs abdominales	1	2

##### 4.2 Examen clinique

Tableau 9: Les principaux signes physiques chez les 2 groupes

Groupe des PHEO	Phéo familial=N1	Phéo sporadique= N2
CMT	00%	1= 10%
HTA	50 %	80%
Hypotension orthostatique	00%	10%
Pâleur cutanéomuqueuse	00%	10%
TCL	00%	00%

## 5. Etude para clinique

### 5.1 Bilan biologique

Tableau 10: Comparaison de type des DMU secrétés chez les deux groupes ;

Bilan de confirmation		Phéo familial N1=2	Phéo sporadique N2= 8
Métanéphrines (élevées)	urinaires	1(50%)	7 (70%)
Normétanéphrines (normales)	urinaires	1(50%)	1(10%)

### 5.2 Bilan dans le cadre de néoplasie endocrinienne multiple

Tableau 11: Bilan de NEM chez les deux groupes

Groupe des PHEO	Phéo familial N1=2	Phéo sporadique N2= 8
Calcitonine	00cas	1cas élevée
TSH	Normale	normale
Parathormone	00 cas	normale
Calcémie mesuré	Normale	normale

## 6. Traitement

### 6.1 Traitement médical

Une préparation par un traitement médical a été faite chez la majorité des patients par des antihypertenseurs.

### 6.2 Traitement chirurgical

#### 6.2.1 Surrénalectomie unilatérale

7 patients avaient un phéochromocytome unilatéral dont ils ont bénéficié d'une surrénalectomie unilatérale : 3 par célioscopie et 4 par laparotomie

### 6.2.2. Surrénalectomie bilatérale

3 patients ont bénéficié d'une Surrénalectomie bilatérale : un cas par cœlioscopie et les 2 autres par laparotomie.

Tableau 12 : Récapitulatif des surrénalectomies :

Type de surrénalectomie	cœlioscopie	laparotomie
Unilatérale droite	1	3
Unilatérale gauche	2	1
Bilatérale	1	2

### 7. Suivi

Le suivi était basé essentiellement sur la mesure de la tension artérielle réalisée chez 10 patients, et la mesure du taux des dérives méthoxylés chez patients après 3 mois en post opératoire. Dans ce groupe de phéochromocytome Familial, on n'a pas eu de perdu de vue.

Tableau 13: Le suivi des patients :

Suivi post op	TA	DMU
normal = 9/13	8 (80 %)	9 = 90%
Elevée = 10/15	2 (20%)	1=10%

## B. Etude analytique

### I. Population générale

#### 1. L'évolution per opératoire et la taille de la tumeur

L'analyse statistique entre le groupe des patients avec un phéochromocytome dont la taille de la tumeur est  $< 6$  cm un cas a présenté des troubles du rythme cardiaque ; alors ceux avec une taille  $\geq 6$  cm on a constaté 40 % des complications : pic hypertensif 2 cas, une hémorragie per opératoire contrôlable, et des trouble du rythme chez un homme.

Tableau 13 : Les méthodes chirurgicales réalisées et l'évolution per opératoire

		Célioscopie	laparotomie
complications	pic HTA	1cas	1 cas
	Hémorragie	00	1 cas
	Trouble du rythme	1cas	00

### II. Groupe de phéochromocytome familial

#### 1. Age de découverte

La moyenne d'âge de découverte du phéochromocytome du groupe des malades présentant un phéochromocytome familial est de 23,5 ans (de 26 et 21 ans) contre une moyenne de 40,5, (28 à 59 ans) chez les patients présentant un phéochromocytome sporadique, donc on note une différence statistiquement significative entre les deux groupes avec un  $p=0,03$ . Complications per opératoire

Tableau 14 : Comparaison de la moyenne d'âge entre les 2 groupes de notre série

Phéo	Phéo familial N= 2	Phéo sporadique N= 8
Age	23,5 ans	40,5 ans

## 2. La clinique : HTA

50 % des patients du groupe du phéochromocytome familial Présentent une HTA à l'examen clinique contre 80% pour ceux du Phéochromocytome sporadique, donc on note une différence statistiquement significative entre les deux groupes.

## 3. Bilatéralité

La comparaison de la bilatéralité de la tumeur chez le groupe des patients présentant un phéochromocytome familial et ceux du groupe sporadique trouve une différence significative entre ces deux groupes.

Tableau 15: Comparaison de la bilatéralité de la tumeur entre les 2 groupes étudiés

	Phéo familial N= 2	Phéo sporadique N=8
Bilatéral	1(50 %)	2(25 %)

## 4. Taux des dérivés méthoxylés

La moyenne du taux des dérivés méthoxylés des patients présentant un Phéochromocytome familial découvert lors du dépistage familial est à 4,5 fois la normale contre une moyenne de 13,9 fois la normale chez le reste des patients. Donc on note un taux bas de dérivés méthoxylés chez les cas découverts précocement.

## 5. Taille de la tumeur et mode de découverte

La taille moyenne de la tumeur du groupe des patients découverts à la suite d'un dépistage familial est de  $2,6 \pm 2$  cm contre une moyenne de  $6,33 \pm 1,90$  cm pour le reste des patients. Donc on note une relation à la limite de la significativité entre les deux groupes

# DISCUSSION

## A. Epidémiologie :

### I. Fréquence :

Les phéochromocytomes concernent moins de 0,5% des patients hypertendus et l'incidence annuelle a été estimée à un cas pour 2 millions. Cependant, ils représentent jusqu'à 14% des incidentalomes surrenaliens opérés.

Chez l'enfant, selon Dubois, le phéochromocytome représente 1 à 2% d'étiologies d'HTA [15]. Bien qu'ils soient le plus souvent sporadiques, les phéochromocytomes peuvent s'intégrer dans le cadre d'une maladie familiale. Globalement, la proportion de phéochromocytomes génétiquement induits, longtemps estimée aux alentours de 10%, semble actuellement d'environ 25% [16]. En analysant 11 séries incluant 1013 patients porteurs d'un phéochromocytome, le pourcentage du phéochromocytome familial est 25%. Au Maroc, On ne dispose pas d'une étude statistique concernant le phéochromocytome. Dans notre série, de l'an 2008 à 2012, 10 cas de phéochromocytome ont été hospitalisés au service d'endocrinologie et maladies métaboliques du CHU HASSAN II DE FES, et sont opérés au service de chirurgie viscérale du CHU DE FES dont 20% des phéochromocytomes familiaux.

Les chiffres de notre série sont concordants avec ceux de la population générale, 1 phéochromocytome sur 4 est génétique, ce qui appuie la nécessité et l'intérêt du dépistage précoce et du diagnostic génétique.

Tableau 16 : Prévalence du phéochromocytome familial selon différentes séries

Séries	Nombre	PH-Familial	Prévalence
Notre Série	10	3	20%
Elmokhtari	44	4	27,27 %
EL MALKI [17	10	02	20, 00%
KERCHER [19]	80	08	10,00 %
GOSSET [20]	112	64	57,14 %
GAGNER [21]	17	08	47,00 %
GODEAU [22]	50	06	12,00 %
GOGUEN [23]	214	76	35,51%
ICONARU 24]	30	08	26,00 %
PLOUIN [25]	209	41	19,61 %
RAMBAUD [26]	20	04	20 ,00 %
ULRICH [27]	152	35	23,00 %
TOTAL	978	212	26,80 %

## II. Répartition selon l'âge et le sexe :

Cette tumeur est observée à des âges compris entre 21 et 59 ans, mais avec une prédominance féminine de 70%.

D'après Lenders, les formes sporadiques du phéochromocytome s'observent entre 40 et 50 ans alors que les formes héréditaires sont diagnostiquées le plus souvent avant 40 ans avec une prédominance masculine [28].

Dans notre étude :

L'âge moyen de découverte est de 37,5 ans pour les Phéochromocytomes sporadiques contre une moyenne de 22,5 ans pour les Phéochromocytomes familiaux qui peut être expliqué par le dépistage précoce dans les formes familiales.

Sexe : on note une prédominance féminine (sex-ratio à 2,33) dans la population générale.

### B. Présentation clinique :

#### 1. Circonstances de découverte :

Les manifestations cliniques et biologiques des phéochromocytomes sont

Strictement hormono-dépendantes. Elles dépendent de l'importance de

L'hypersécrétion des catécholamines, de son caractère continu ou intermittent et dans ce dernier cas de la fréquence des décharges sécrétoires [29], ou de la croissance tumorale [30]. Parfois le phéochromocytome est même asymptomatique, de découverte fortuite lors d'un examen radiologique ou lors d'un dépistage dans les formes familiales isolé ou syndromique [30].

Dans notre série les modes de découverte étaient multiples :

- La découverte était symptomatique chez 70% des patients
- fortuite chez 10%, ce qui représente un pourcentage faible par rapport aux résultats rapportés par la littérature. Ceci peut être expliqué par la faible

disponibilité des examens para cliniques au Maroc par rapport au pays développés.

- seulement chez 10% des patients la découverte était lors d'un dépistage familial ou dans le cadre de dépistage de NEM2 du fait que le dépistage génétique au Maroc est limité au phéochromocytome familial syndromique.

## 2. Signes cliniques :

La présentation clinique du phéochromocytome est très variable.

L'hypertension artérielle, les céphalées, les palpitations dominent le tableau clinique. L'hypertension artérielle associée au phéochromocytome a souvent un caractère paroxystique. Moins souvent, on observe une hypertension artérielle permanente, voire une tension artérielle normale, en particulier dans les formes familiales [31]. Les principaux effets métaboliques sont l'hyperglycémie et l'amaigrissement [28].

Dans notre série, l'HTA a été objectivée chez 80% des cas de phéochromocytome sporadique et 10% des cas des phéochromocytomes familiaux ce qui concorde avec la littérature.

## 3. Présentation clinique typique :

### 3.1 Triade de Menard :

La triade céphalées palpitations sueurs (Triade de Menard) est la manifestation clinique paroxystique la plus classique du phéochromocytome].

Dans l'étude de Plouin [35], portant sur 2585 hypertendus, cette triade associée à une HTA avait une spécificité de 93,8%, et une sensibilité de 90,9%. Dans

notre série, elle a été retrouvée chez 61,4% de la population générale et chez 50% des Phéo familiaux.

### 3.2 Hypertension artérielle :

L'HTA est le signe cardinal du phéochromocytome, elle peut être permanente, paroxystique dans des cas exceptionnels, résistante.

#### 3.2.1 HTA permanente :

L'HTA permanente est la forme clinique la plus fréquente du phéochromocytome, elle peut être pure ou entrecoupée de paroxysmes [36]. Cette HTA est habituellement sévère, systolodiastolique, extrêmement instable et réfractaire au traitement [37, 39,40].

L'HTA permanente au cours du phéochromocytome a plus de retentissement dans le territoire céphalique, et moins d'effets sur le cœur et le rein, ce qui explique la fréquence de céphalées et la présence d'altérations vasculaires précoces au fond d'œil [38, 41,42].

Dans l'étude Plouin, l'HTA permanente est retrouvée dans 50% à 60% des cas [35].

Dans notre série, l'HTA permanente est présente chez 50% de nos patients.

#### 3.2.2 Hypertension artérielle paroxystique :

C'est la manifestation clinique la plus évocatrice, elle survient sous forme de crises paroxystiques hypertensives. Ces accès peuvent être provoqués par un changement de position, un effort physique notamment de défécation, une pression abdominale ou une absorption alimentaire abondante [43]. La crise paroxystique débute brutalement et s'accompagne de signes vaso-moteurs à type de: sueurs profuses, céphalées pulsatiles, tachycardie chez un patient aux chiffres tensionnels élevés [44]. On peut trouver également un malaise intense, un refroidissement des extrémités avec des douleurs vagues ascendantes, abdominales puis précordiales et

une oppression thoracique [45]. Proye [46], avait identifié 78 cas d'hypertension artérielle paroxystique dans une série de 282 de phéochromocytome, soit 27,6%.

Dans notre série, l'HTA paroxystique est retrouvée chez 30% de nos patients.

#### 4. Manifestations cliniques atypiques :

##### 4.1 Hypotension orthostatique :

Le phéochromocytome peut se manifester par une hypotension orthostatique isolée ou associée à une HTA paroxystique [43]. Sa forme majeure est le collapsus spontané ou plus fréquemment observé lors d'une induction anesthésique [19]. Il convient cependant de l'évoquer et de réaliser des dosages de dérivés méthoxylés urinaires devant l'association à des poussées hypertensives réfractaires au traitement, à des sueurs et céphalées, ou à des antécédents familiaux orientant vers une cause génétique de phéochromocytome [49]

##### 4.2 Douleurs abdominales :

Les douleurs abdominales sont dues à l'effet vasoconstrictif des catécholamines sur le système splanchnique [37]. Il s'agit le plus souvent de douleur constrictive abdominothoracique ascendante.

Dans une série de 282 patients porteurs de phéochromocytome, Proye [37], a trouvé des douleurs abdominales dans 10 % des cas avec une masse palpable dans 2,5% des cas.

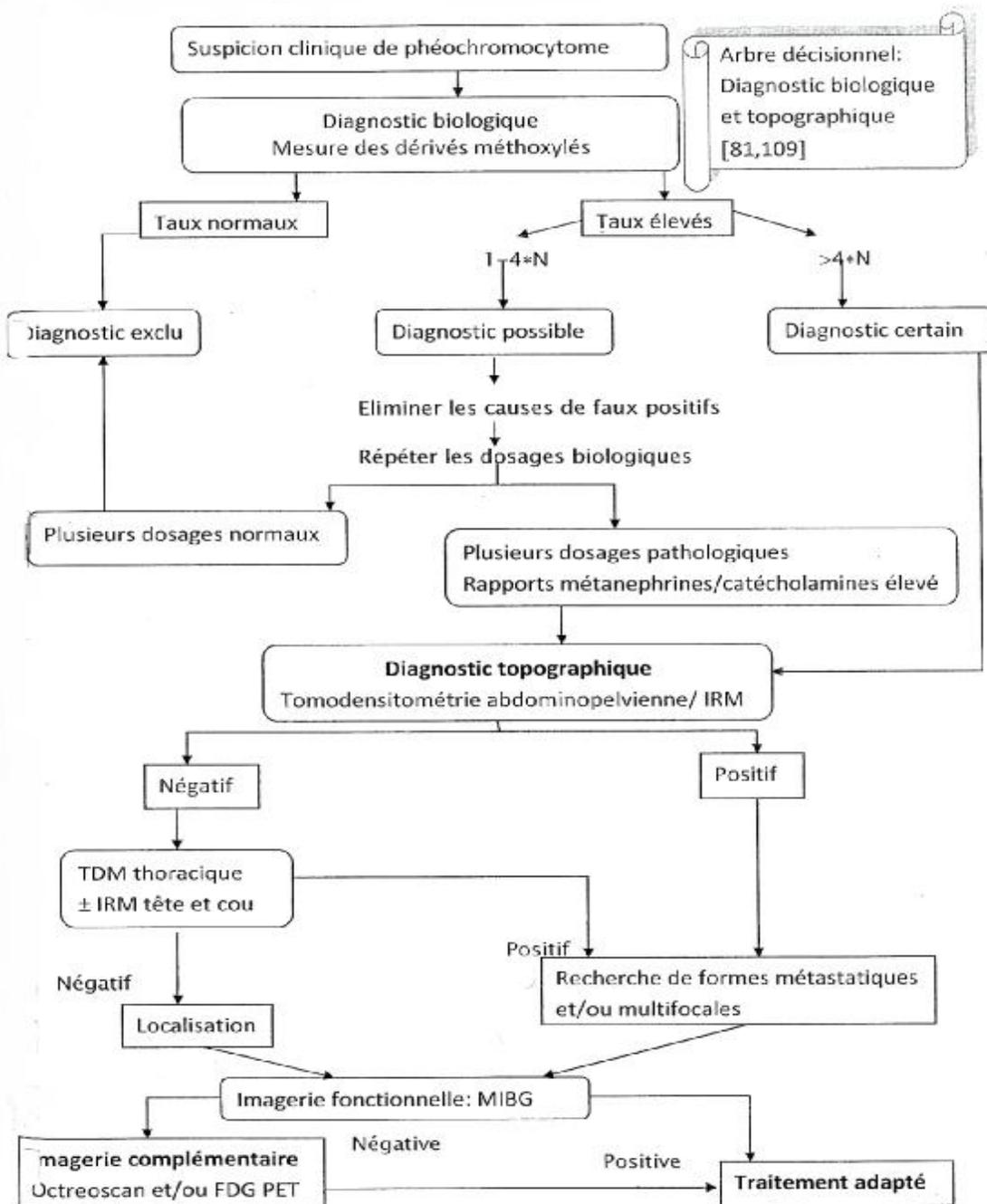
Dans notre série, c'est un motif de consultation avec une fréquence de (10%) concordant aux données de la littérature (10%), qui peut être expliqué par le diagnostic de la tumeur à un stade plus avancé, ce qui prouve encore l'intérêt du dépistage précoce et de la recherche génétique avant l'évolution de la tumeur et l'installation des signes cliniques.

#### 4.3 Manifestations psychiatriques :

Une augmentation soutenue ou paroxystique des catécholamines neurogenes peut entrainer des manifestations psychiatriques à type d'anxiété, attaque de panique, instabilité émotionnelle, agitation, dépression et parfois même une auto agressivité [24,36]. Il faut rappeler qu'il est indispensable d'envisager une cause somatique à des troubles psychiatriques, surtout lorsqu'ils sont rebelles aux traitements habituels [47].

Dans notre série, seulement 10% des patients avaient à l'interrogatoire des Signes psychiatriques à type d'anxiété.

## CAT DEVANT UNE SUSPICION D'UN PHEO



## C. Formes cliniques :

### I- Formes familiales :

Alors que la majorité des phéochromocytomes sont des cas sporadiques, certains sont familiaux (héréditaires) à transmission autosomique dominante [11, 28,12].

Les formes familiales sont soit isolées, soit associées à certaines maladies génétiques pouvant ainsi induire l'apparition d'un phéochromocytome, les néoplasies endocriniennes multiples (NEM) de type II avec ses variantes NEM IIA et NEM IIB [63,64], la maladie de Von Hippel- Lindau (VHL) , et la neurofibromatose de type I (NF1) (anciennement appelée maladie de Von Recklinghausen), dont la prévalence est de 1/25000, 1/36000 et 1/3000 naissances respectivement et où la fréquence du phéochromocytome est de 40, 14 et 1% respectivement [25,26]. Ces formes familiales sont volontiers bilatérales dans 60% des cas ou multifocales, rarement extra-surrénales [42].

Dans notre série, la tumeur était bilatérale chez 41,7% des cas de phéochromocytomes familiaux contre 6,3% de phéochromocytomes sporadiques ce qui concorde avec la littérature et explique la gravité de la forme familiale.

### II- NEM de type 2 : [20,22, 38] :

La néoplasie multiple IIA, ou syndrome de Sipple, associe Phéo, cancer médullaire de la thyroïde (développé aux dépens des cellules à calcitonine), et parfois une hyperparathyroïdie (par adénome ou hyperplasie).

La NEM IIB, ou syndrome de Gorlin, est le syndrome de Sipple auquel se surajoutent des anomalies dysmorphiques de type marphanoïde et des neurones méliques muqueux. Ces derniers sont des semis de petits nodules indolores

blanchâtres ou rosés situés sur la muqueuse des lèvres, des gencives, de la langue, des joues, du plancher buccal ou plus rarement sur les conjonctives ou la face.

Dans notre série, la NEM2 est présente dans 50% des cas de phéochromocytomes familiaux ce qui concorde avec la littérature et montre encore la gravité de cet entité de phéochromocytome liée à la malignité du CMT et donc impose une prise en charge particulière surtout en matière de diagnostic génétique et de la thyroïdectomie prophylactique.

### III- Maladie de VHL : [41, 29,30]

La maladie de VHL associe un phéochromocytome à d'autres tumeurs de localisations diverses. Ces tumeurs sont parfois révélatrices, ou pouvant au contraire survenir après le phéochromocytome. Les deux manifestations les plus fréquentes sont l'angiome rétinien (52% des cas), et l'hémangioblastome du cervelet (59%), les autres manifestations sont l'hémangiome spinal (13%), le cancer du rein (24 à 28%), kyste et tumeurs du pancréas (30 à 65% des cas) et kystes épididymaires.

Au cours de cette maladie, le phéochromocytome est précoce; survient chez des sujets jeunes.

Dans notre série, aucun de nos patients n'a présenté cette maladie.

#### 3. NF1 : [39,31]

Cette maladie se caractérise par des manifestations cliniques diverses dont les plus typiques sont des Lésions cutanées classiquement appelées «Tâches café au lait (TCL)», résultats de dysplasie des tissus mésodermiques et neuro-ectodermiques, des nodules de Lisch ou hématomas mélanocytaires de l'iris, le névrome plexiforme de la paupière supérieure, des tumeurs gliales telles que des phéochromocytomes ou des ganglioneuromes et des atteintes vasculaires à type de coarctation de l'aorte abdominale et d'angiodyplasie uni ou bilatérale des artères rénales.

Selon la conférence de consensus de l'institut national de la santé de Bethesda en 1988 ; le diagnostic de NF1 est établi chez un individu si deux ou plus des critères suivants sont rencontrés :

- Au moins six TCL de plus de cinq mm dans leur plus grand diamètre chez un individu pré-pubère et plus de 15 mm chez un individu pubère.
- Deux neurofibromes ou plus de n'importe quel type ou un neurofibrome plexiforme.
- Des lentigines axillaires ou inguinales.
- Un gliome optique.
- Deux nodules de Lisch ou plus.
- Une lésion osseuse caractéristique comme une dysplasie sphénoïde, un amincissement de la corticale des os longs avec ou sans pseudarthrose.
- Un parent du premier degré atteint de NF1 suivant les critères précédents.
- Dans notre série, 2 patients avaient à l'examen clinique des tâches café au lait mais le diagnostic de NF1 n'a pas été retenu.

a. Formes asymptomatiques :

Des formes pauci-symptomatiques, voire asymptomatiques existent. Le caractère silencieux de ces phéochromocytomes peut être dû à la sécrétion de faibles quantités de catécholamines ou à une sécrétion d'adrénaline prédominante ou encore à des tumeurs à forte capacité métabolique intra tumorale. Même en l'absence d'HTA ou de tout symptôme clinique, un patient porteur d'un phéochromocytome n'est pas à l'abri d'une crise hypertensive, d'où l'importance de diagnostiquer ces tumeurs [32].

IV- Indications du dépistage du phéochromocytome [1] :

La recherche d'un Phéo/PGL se justifie chez les patients :

- 1) ayant une HTA résistante définie comme une pression artérielle (PA) systolique supérieure ou égale à 140 mm Hg et/ou une PA diastolique supérieure ou égale à 90 mm Hg malgré une trithérapie à dose efficace contenant au moins un diurétique.
- 2) présentant des symptômes adrénérgiques.
- 3) ayant une labilité tensionnelle importante objectivée, notamment lors d'une intervention chirurgicale.
- 4) de moins de 50 ans, diabétiques, hypertendus, ayant un indice de masse corporelle inférieur à 25.
- 5) porteurs d'un incidentalome surrénalien.
- 6) présentant les symptômes d'un syndrome de masse cervicale, thoracique, abdominale ou pelvienne.
- 7) atteints d'une maladie génétique prédisposant aux Phéo/PGL.
- 8) asymptomatiques mais identifiés grâce au dépistage génétique familial comme étant porteurs d'une mutation sur un gène de prédisposition au

Phéo/PGL. Chez l'ensemble de ces patients suspects d'être porteurs de Phéo/PGL, le diagnostic consiste en des dosages biologiques suivis d'examens d'imagerie.

## D- Diagnostic et bilan para clinique :

### I- Diagnostic biologique :

Le diagnostic biologique est relativement aisé dans les cas de phéochromocytome sécrétant de fortes quantités de catécholamines dans un contexte clinique très évocateur ; en revanche, il est plus délicat en présence d'un tableau clinique atypique ou lors de la recherche systématique d'un phéochromocytome familial, reliés le plus souvent à des petites tumeurs à faible sécrétion. Pour étayer la suspicion clinique, il est nécessaire de mettre en œuvre plusieurs marqueurs adrénérgiques plasmatiques et urinaires.

Le but du diagnostic positif biologique est de démontrer l'augmentation excessive de la synthèse des catécholamines (noradrénaline, adrénaline) ou de précurseurs (dopamine) et/ou de leurs métabolites dérivés méthoxylés [44].

Dans notre étude, le taux des dérivés méthoxylés chez les patients découverts lors d'un dépistage familial est à 4,5 fois la normale avec une taille tumorale de 2,6 cm, contre un taux de 19,9 fois la normale avec une taille tumorale de 6,2 cm chez les patients présentant un phéochromocytome découverts tardivement ce qui appuie d'une part la théorie de l'évolution tumorale et d'autre part la relation entre la taille tumorale et l'importance du taux des dérivés méthoxylés.

#### a. Dosages plasmatique :

##### 1- Catécholamines plasmatiques :

En raison de la demi-vie brève des catécholamines, de leur libération intermittente dans certains phéochromocytomes, et d'une élévation de leur taux en

cas de stress, ou de leur taux normal en dehors des poussées hypertensives, ce dosage n'est plus utilisé comme méthode de dépistage de première intention. Globalement, les résultats du dosage de catécholamines sont associés à une sensibilité moyenne estimée à environ 85%. De plus le résultat de ces dosages est dépendant du caractère intermittent et de l'intensité de la sécrétion tumorale (responsable de faux négatifs). En revanche, il a une valeur pronostique : une faible proportion d'adrénaline témoigne d'une faible maturité sécrétoire, et est associée à un haut risque de récurrence [15, 22, 20].

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié de ce dosage

## 2- Dosage des dérivés méthoxylés plasmatiques :

Les dosages plasmatiques des dérivés méthoxylés sont considérés comme étant encore supérieurs (Il existe une étape enzymatique en moins lors des dosages plasmatiques par rapport aux dosages urinaires). Ces dosages plasmatiques ont en effet une excellente sensibilité (99%) avec une spécificité très bonne (environ 90%). De plus les dosages plasmatiques des dérivés méthoxylés sont indépendants du caractère intermittent et de l'intensité de la sécrétion tumorale (c'est le dosage des dérivés méthoxylés provenant du relargage continu des catécholamines des vésicules de stockage qui est réalisé) [27].

Des concentrations de dérivés méthoxylés, supérieures à quatre fois les valeurs normales, sont pathognomoniques du diagnostic et retrouvées dans 80% des phéochromocytomes. Pour des concentrations intermédiaires (1 à 4 fois les valeurs normales), il est recommandé de renouveler les dosages et de coupler à la détermination des dérivés méthoxylés plasmatiques, celle des dérivés urinaires [21, 22]. Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié de ce dosage.

### 3- Dosage de la Chromogranine A :

CGA est un marqueur général des tumeurs neuroendocrines. Son utilisation potentielle dans le diagnostic des phéochromocytomes a été démontrée.

En l'absence des fausses élévations qui sont par ailleurs observées dans les insuffisances rénales et surtout les hypergastrinémies (prise d'inhibiteurs de la pompe à protons), l'étude cinétique des concentrations de la CGA peut permettre un diagnostic précoce de récurrence tumorale. En raison de sa facilité de dosage et de l'existence de peu d'interférences dans sa mesure, la CGA a une place dans la surveillance au long cours des phéochromocytomes, en association avec la mesure des métanéphrines plasmatiques et/ou urinaires [33].

Dans notre série, ce dosage n'a pas été fait.

#### b. dosages urinaires :

##### 1- Dosage des catécholamines :

Les catécholamines urinaires sont de pauvres indicateurs de la présence d'un phéochromocytome [34]. Les résultats du dosage de ces hormones sont associés à une sensibilité moyenne estimée à environ 86% [41]. De plus les catécholamines sont très largement métabolisées dans la tumeur générant ainsi des faux négatifs.

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié de ce dosage.

##### 2- Dosage des dérivés méthoxylés urinaires :

C'est le test le plus performant pour le diagnostic du phéochromocytome, Le dosage des métanéphrines urinaires s'est avéré très spécifique (93%), mais peu sensible (61%). Inversement, le dosage des normétanéphrines urinaires s'est révélé très sensible (94%), mais peu spécifique (68%). Ceci reflète que le Phéochromocytome sécrète de façon prédominante de la noradrénaline. Ces dosages sont donc complémentaires. Si les 2 sont élevés, la spécificité est de 100% [35]. Il suppose le recueil des urines de 24 heures sur un milieu acide, précède de jours d'exclusion de tous les médicaments qui peuvent interférer avec le

métabolisme des catécholamines (bétabloquants, méthyldopa et levodopa, clonidine, antidépresseurs tricycliques). Les résultats obtenus doivent être rapportés à la créatinine urinaire [31, 32,36].

D'après Noblet-Dick [17], un taux anormal des métanéphrines urinaires, quelle que soit sa valeur, est très évocateur du phéochromocytome, alors qu'un taux anormal de normétanéphrines urinaires n'est évocateur que s'il est supérieur ou égal à 1,5 fois la normale. Le même auteur rapporte que ces deux dosages sont complémentaires, et que si les deux sont élevés, la spécificité est de 100%.

Pour Brunaud [27], un taux de dérivés méthoxylés urinaire supérieur à quatre fois la normale permet d'affirmer le diagnostic positif du phéochromocytome [50].

Dans notre série, les dérivés méthoxylés urinaires étaient positifs pour la majorité des patients sauf 2 cas où le diagnostic a été retenu à posteriori par l'étude anatomopathologique.

### 3- Dosage de l'acide vanyl-mandelique (VMA) :

Le dosage de l'acide vanyl-mandelique, produit terminal majeur du métabolisme des catécholamines, n'est pas un bon marqueur du diagnostic du phéochromocytome [14]; sa sensibilité inférieure à 90% ne justifie plus son indication systématique [11, 17].

Il faut souligner que la négativité des tests biochimiques n'exclut pas la présence de la tumeur. La négativité des dosages doit quand même inciter à réaliser d'examen d'imagerie fonctionnelle. De même, dans le cas d'un screening réalisé au sein d'une famille atteinte d'une mutation SDH, un membre de la famille porteur de la mutation et ayant des dosages négatifs doit bénéficier d'une imagerie fonctionnelle. A contrario, si lors du bilan d'une hypertension artérielle, les dosages se révèlent négatifs, on peut exclure la présence d'une tumeur sécrétante du fait de l'excellente sensibilité des tests.

Tableau 17: Sensibilité et spécificité des différents dosages biologiques [88]

Tests	sensibilité	spécificité
Métanephrines plasmatiques	97-99 %	82-96%
89-97 %	69-92 %	72-89 %
Catécholamines urinaires	74-79 %	91-96 %
Métanephrines urinaires	60-88 %	
VMA	46-77 %	86-99 %
Rapport méta/créatinine urinaires	100 %	98 %

## II- Diagnostic topographique :

La localisation et la caractérisation des phéochromocytomes reposent sur les examens d'imagerie en coupe : échographie tomodensitométrie et IRM, et sur un examen fonctionnel, la scintigraphie à la MIBG [40].

### a. Echographie abdominale :

Le phéochromocytome est parfois facilement diagnostiqué par échographie quand il est volumineux. Il s'agit alors d'une masse d'écho structure tissulaire, le plus souvent hétérogène contenant des zones liquidiennes, ainsi que des calcifications ou des zones nécrotiques ou hémorragiques dans certains cas. Cet examen ne garde qu'une indication de dépistage car sa sensibilité est médiocre (74 à 84%).

Ses avantages sont sa grande disponibilité et son innocuité (utilité chez la femme enceinte). L'utilisation de la sonde à haute fréquence permet de l'ordre visualiser les tumeurs de 1cm de diamètre [31].

Dans notre étude, la sensibilité de l'échographie est de 78,6% ce qui donne à l'échographie une place primordiale en matière de dépistage des Phéo.

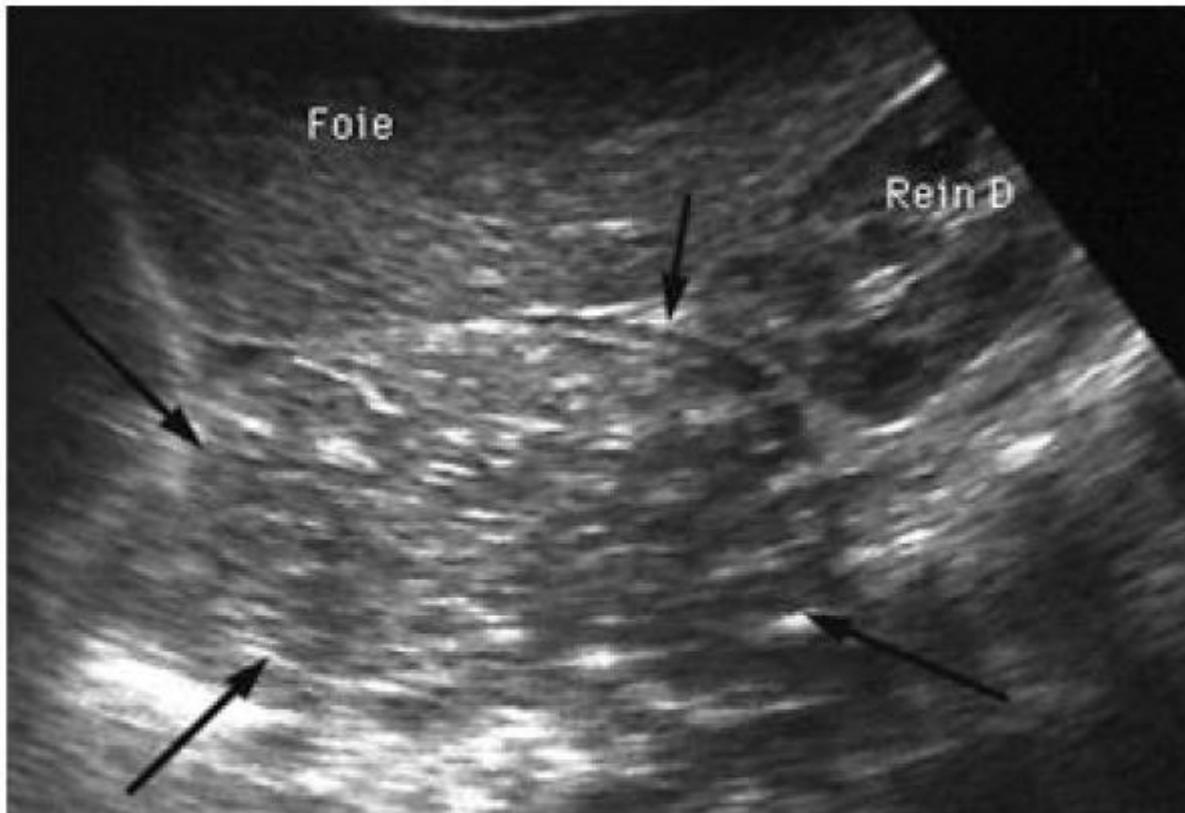


Figure 1: Image échographique montrant un phéochromocytome surrénalien droit

[22]

b. Tomodensitométrie TDM :

La TDM abdominopelvienne a un intérêt majeur pour la localisation de la tumeur. Elle permet une analyse non agressive et précise. L'aspect caractéristique est une masse homogène ronde, de densité proche du foie, avec une prise de contraste intense après l'injection. Parfois, il existe une nécrose centrale avec kystisation et la présence de calcifications [43]. Mais elle présente quelques inconvénients: elle est peu performante pour apprécier l'extension locale, émettant un doute sur l'existence d'éventuelles adénopathies, elle détecte mal les tumeurs de taille inférieure à 1 cm de diamètre et les métastases [8,34].

Les critères tomodensitométriques permettant de prédire la malignité des lésions et donc inciter à proposer une surveillance rapprochée et prolongée des patients sont: [50,51]

- la taille de la tumeur dont le grand diamètre est supérieure à 50 mm les Contours irréguliers traduisant une invasion locorégionale.
- l'hétérogénéité.
- un envahissement veineux ou par contiguïté.
- et surtout la présence de métastase ; seule formelle.



Figure 2: TDM abdominale phéo gauche

[Photo prise au Service d'endocrinologie CHU HASSAN II FES]

Avec injection de produit de contraste objectivant une masse tumorale de densité tissulaire au niveau de la surrénale gauche [Service d'endocrinologie CHU HASSAN II de FES]

L'analyse d'une série de 100 surrénalectomie, publiée par Emeriau et al. associait la morbidité préopératoire à la taille tumorale supérieure ou égale à 6 cm [18].

Tableau 34: Topographie des tumeurs surrénaliennes

Séries	N	Tumeur intra surrénalienne			Ectopique
		Unilatérale		bilatérale	
		Droite	gauche	Droite et gauche	
ICONARU [24]	30	10	14	06	00
KERCHER [19]	80	35	42	01	02
RAMBAUD [26]	20	10	07	03	00
MIGNON [90]	50	44	23	06	00
ELMOKHTARI	44	24	16	04	00
Total	224	123	102	20	02/469
Notre série	10	4	3	3	00

c. Imagerie par résonance magnétique IRM :

L'IRM a une précision anatomique comparable à la TDM tout en offrant une spécificité tissulaire qui la rapproche de la scintigraphie à la MIBG [42, 47, 50], et elle est plus performante que le scanner dans l'analyse des formes malignes, et des formes multiples. En plus elle est non irradiante, donc elle constitue la méthode de choix pour la femme enceinte. Le phéochromocytome présente un signal hypo-ou iso-intense par rapport au foie en séquence pondérée T1, alors que ce signal apparaît hyper intense de façon prolongée (sur les échos tardifs) en densité

protonique (au moins deux fois plus élevé que celui du foie) sur les séquences pondérées T2 [11], ce qui permet de déceler même les petites tumeurs [10]. Ce hyper-signal en T2 est caractéristique correspondant à la nature hyper vasculaire et à la fréquence des remaniements nécroticohémorragiques intra tumoraux mais il peut faire défaut, il permet de différencier le phéochromocytome de l'adénome =hypo intense, et d'un corticosurréalome =signal hyper intense qui diminue très nettement sur l'écho le plus tardif. Cependant un tel hyper signal peut être retrouvé dans les tumeurs d'origine nerveuse; schwannome et ganglioneurome [16].

L'IRM est cependant encore peu utilisée. Son prix est élevé, son accessibilité encore limitée, sa réalisation longue et dépendante de la compliance du patient. Enfin, elle est soumise à quelques contre-indications (pacemaker, matériel ferromagnétique,...) et est peu lisible lors de la recherche d'une récurrence, en raison des artefacts liés aux clips chirurgicaux [25].

Dans la littérature, la sensibilité est comprise entre 75 et 100%. Elle est

Supérieure à celle du scanner pour les tumeurs bilatérales ou extra surrénaliennes. La spécificité est comprise entre 50 et 83% [35].

Dans notre : 3 patients ont bénéficié de cet examen.

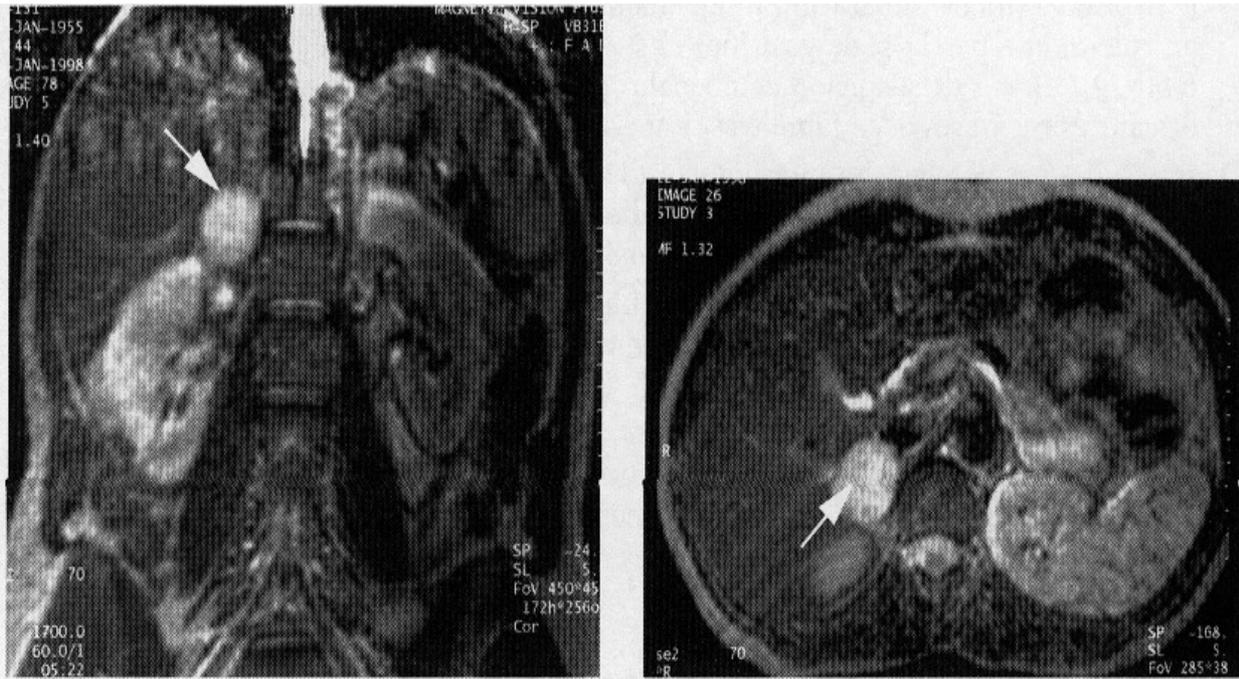


Figure 4: Image IRM d'un phéochromocytome surrénalien droit en T2.

d. Scintigraphie à la méta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG) :

La MIBG est un dérivé de la guanethidine dont la structure est proche de celle de la noradrénaline recaptée par les récepteurs des terminaisons adrénergiques type : Elle s'accumule sélectivement dans les granules de sécrétion des Phéo. Le marquage à l'iode 123 doit être privilégié, il est moins irradiant mais plus couteux et permet d'obtenir des images de meilleure qualité que le marquage à l'iode 131 [13, 21, 24].

La MIBG est administrée par voie intraveineuse lentement sous contrôle tensionnel, précédée d'une saturation thyroïdienne par la solution du lugol qui doit être maintenue au moins trois jours après l'injection. L'acquisition des images aurait lieu habituellement 24-48 heures pour l'iode 123 et 48-72 heures pour l'iode 131. Un balayage du corps entier est préférable permettant de détecter les métastases et les localisations multiples.

Cet examen permet de [35, 34,45] :

- rechercher les métastases définies par une fixation dans un organe ne contenant pas en théorie de cellules chromaffines.

- préciser les formes multiples grâce à un balayage du corps entier.

- détecter précocement les rechutes.

- dépister les sujets à risque tumoral élevé.

Il permet également de visualiser d'autres tumeurs endocrines associées tel un cancer médullaire de la thyroïde ou une tumeur carcinoïde dans le cadre de néoplasies endocriniennes multiples.

La scintigraphie permet éventuellement de proposer une sanction thérapeutique par MIBG à forte dose dans les phéochromocytomes malins fixant intensément. Ses inconvénients sont la pauvre résolution spatiale, son prix élevé, ses radiations ionisantes et sa dépendance par rapport aux interférences médicamenteuses, responsables de faux positifs ou négatifs.

D'après les données de la littérature, sa sensibilité est comprise entre 80 et 88% le haut de la fourchette concernant des séries avec phéochromocytomes récidivants, multiples ou métastatiques. Sa spécificité se trouve entre 84 et 100% [33]. dans notre série un seul a bénéficié de cet examen

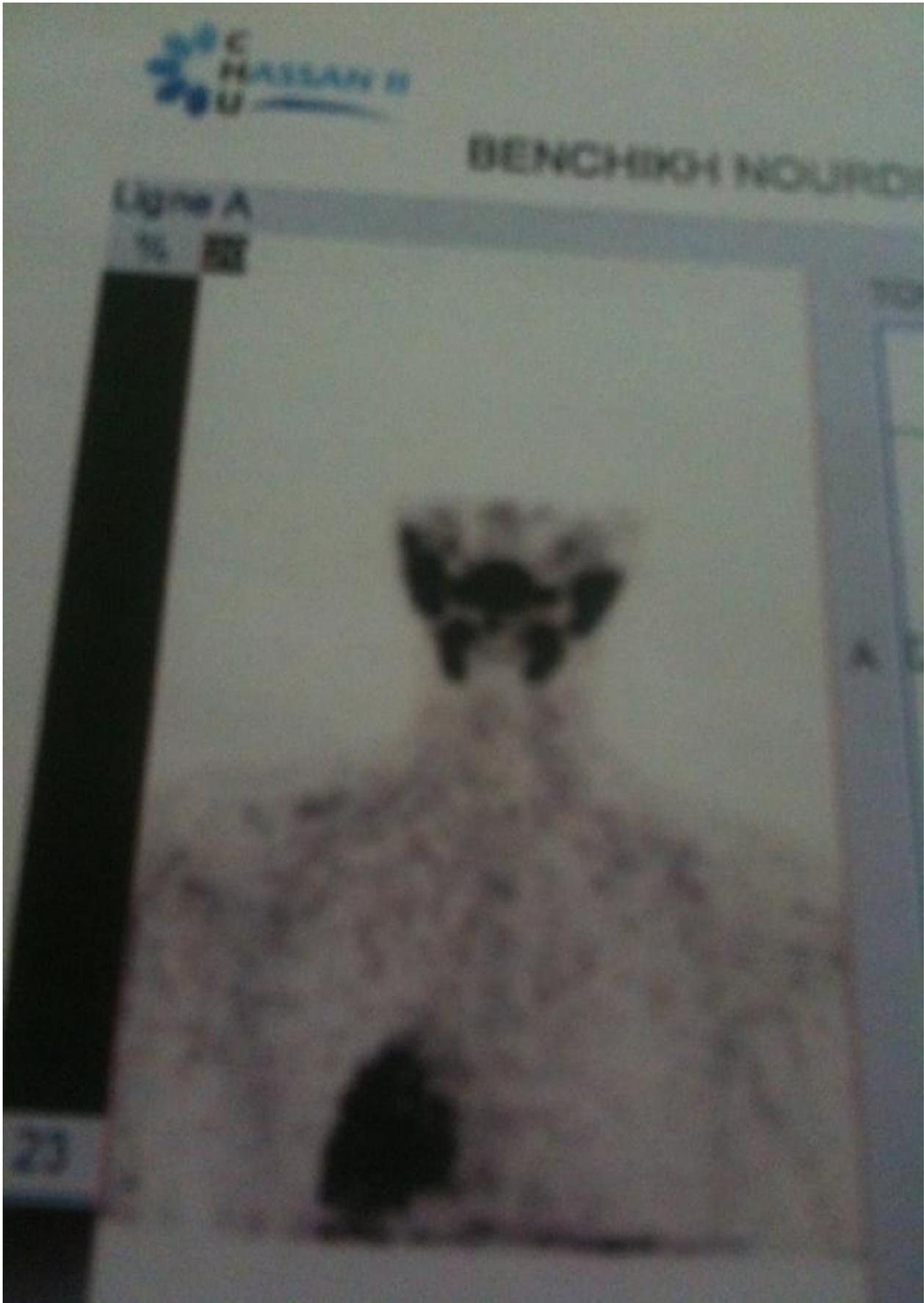


Figure 5. Scintigraphie à la MIBG

Tableau 18: Sensibilité des différents examens radiologiques

Série	Echo Abdo	TDM Abdo	IRM	Scintigraphie à la MIBG
Elmokhtari	44	98	100	81,2
BRIBRI [9]	71	100	89	82,00
BRUNAUD [77]	84	100	81.2	80,25
GOGUEN [78]	84	97.8	100	81,33
NEUMANN [106]	100	81	89	79,5
N .DICK [85]	89	80	81.2	78,25
PROYE [47]	95	83	100	81,25
Notre série	80%	98%	100%	100%

e. Autres exploration :

Peuvent avoir leurs indications lorsque le diagnostique topographique est douteux comme la Scintigraphie à l'octréotide marqué, La tomographie par émission de positons(TEP) Angiographie et même une Urographie intraveineuse (UIV).

### III- Stratégie des explorations :

En résumé, chez les patients ayant prouvé biochimiquement la présence d'un phéochromocytome, nous suggérons l'utilisation initiale du scanner ou IRM. Indépendamment de leurs résultats, la présence du phéochromocytome devrait être confirmée (et la maladie métastatique devrait être exclue), par les méthodes d'imageries fonctionnelles, de préférence [123-I]-MIBG ou [131-I]-MIBG.

En cas de négativité de la scintigraphie à la MIBG, il apparaît légitime de se poser la question de l'utilisation de l'imagerie TEP, avec des ligands spécifiques (tels que [18 F]-DA), pour dépister les faux négatifs (puisque qu'il a été montré que ce moyen d'imagerie était efficace pour dépister des métastases).

Cependant, aucune étude ne permet actuellement de valider cette proposition, ni pour les patients ayant une imagerie (TDM- IRM) montrant une lésion surrénalienne unique certaine, ni pour ceux ayant une imagerie douteuse ou négative. Si ces études sont négatives, la localisation scintigraphique avec des ligands non-spécifiques (scintigraphie à Octreoscan® ou FDG-PET) doit être recherchée.

Si toutes les modalités sont négatives, une réévaluation dans les 2 à 6 mois sera justifiée [17,18].  $1-4 \times N > 4N$ .

### IV- Diagnostic génétique et dépistage des maladies héréditaires :

Le diagnostic génétique doit être généralisé puisque le taux de mutation germinale peut être présent entre 12 et 24% des cas chez des patients présentant à priori un phéochromocytome sporadique.

Une étude génétique systématique est donc recommandée devant tout phéochromocytome, même d'allure sporadique et tout particulièrement en cas de forme précoce ou multiple.

Elle doit toujours être réalisée, et ceci pour deux raisons majeures : tout d'abord, les formes familiales du phéochromocytome sont associées à d'autres tumeurs, d'où l'intérêt pronostic d'un diagnostic précoce afin d'instaurer une surveillance régulière avec un éventuel traitement du patient, et de proposer le dépistage chez les apparentés asymptomatiques de manière à pouvoir mettre en place la surveillance ou le traitement adapté. Deuxièmement, chez les patients avec des mutations germinales, les formes multiples et récidivantes des phéochromocytomes sont hautement probables, de sorte qu'un strict suivi clinique est recommandé tout au long de la vie [110]. Les gènes connus alors étant RET (néoplasie endocrinienne multiple de type 2), VHL (maladie de Von Hippel-Lindau) et NF1 (neurofibromatose de type 1 ou maladie de Von Recklinghausen). En fait, la barrière des 10% fait partie de l'histoire : il y a déjà 10 ans, elle était allègrement franchie avec la découverte de mutations des gènes SDH (succinate déshydrogénase)

chez des patients porteurs de phéochromocytomes et paragangliomes familiaux:

SDHD (paragangliomes surtout cervicaux, rarement malins, transmission presque exclusivement maternelle), SDHB (paragangliomes surtout abdominaux et thoraciques, haut risque de malignité) puis, plus rarement, SDHC, SDHA et SDHAF2,

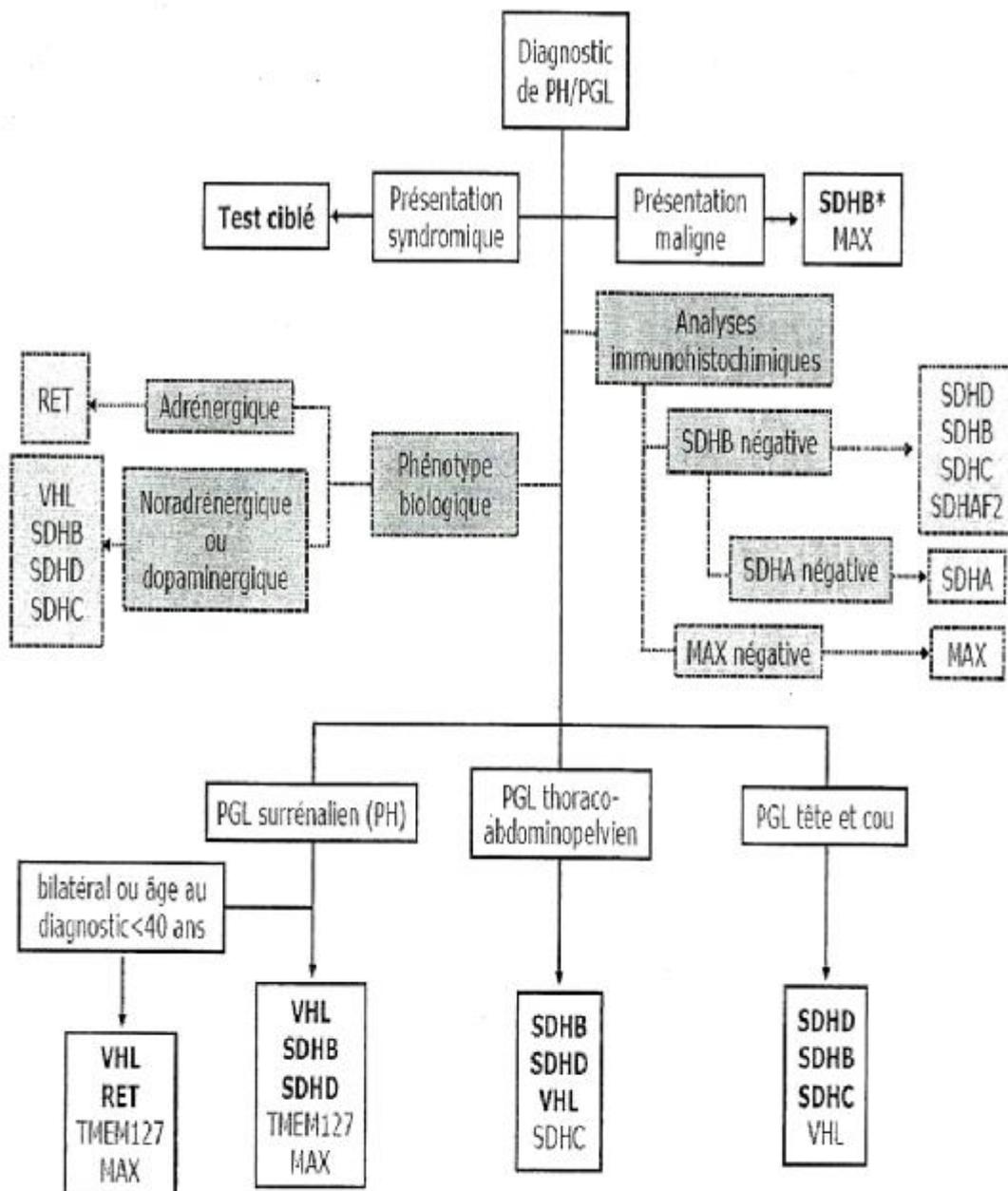


Figure 8 : Orientation diagnostique pour l'analyse des gènes de prédisposition au paragangliome et au phéochromocytome [11 ]

## E- Complications :

### I- Les complications cardiaques :

Le phéochromocytome est une cause rare d'hypertension artérielle (HTA) secondaire dont la présentation clinique peut être protéiforme. Il peut en particulier être révélé ou compliqué par des manifestations cardiovasculaires indépendantes de l'HTA à type de: troubles du rythme, de cardiomyopathie, de syndrome coronarien aigu , œdème aigue du poumon et de choc cardiogénique [8]. Ces manifestations cardiaques dont certaines mettent en jeu le pronostic vital doivent être rattachées rapidement à la cause afin de mettre en place un traitement adapté. Ces manifestations cardiaques aiguës semblent être la conséquence d'un effet « toxique » induit par l'élévation des taux de catécholamines [3].

Dans notre série, ces complications sont rencontrées chez 10% de nos patients et sont dominées par l'HVG et les troubles de rythme.

### II- Les complications métaboliques :

#### 1. Troubles de la glycorégulation :

On peut observer une hypoglycémie, une hyperglycémie transitoire voire un diabète. L'effet hyperglycémiant des catécholamines s'explique principalement par une action sur les récepteurs alpha1. L'activation de ces récepteurs à trois effets: une lipolyse avec libération des acides gras qui participeront à la néoglucogenèse, une glycogénolyse libérant du glucose et une inhibition de l'insulinosécrétion. A l'opposé, l'activation des récepteurs beta2 à un effet hypoglycémiant par stimulation de l'insulino-sécrétion peu connue, rare et grave. Elle peut compliquer l'évolution d'un phéochromocytome et s'intégrera l'occasion de la nécrose tumorale, dans le contexte de défaillance d'organes. Dans la majorité des cas de phéochromocytome,

les effets alpha sont prédominants d'où la fréquence des hyperglycémies (26%) [10,14].

Dans notre étude, les troubles de la glycorégulation sont dominés par le diabète avec un pourcentage de 25% ce qui n'est pas forcément en rapport avec la tumeur vu l'absence d'une surveillance régulière en postopératoire qui, seule, peut trancher de l'origine de ce diabète.

## 2. Alcalose hypokaliémique [9]

S'explique le plus souvent par un hyperaldostéronisme secondaire à l'effet stimulant décrit beta adrénérique sur la production de rénine.

Elle doit être recherchée systématiquement car pouvant être responsable de troubles de rythme cardiaque graves majorant les risques cardiovasculaires propres du phéochromocytome. Elle est souvent transitoire, ne justifiant pas d'apport potassique dans la plupart des cas, par ailleurs, elle est facilement corrigée par l'exérèse de la tumeur.

Cette éventualité n'été observé chez aucun cas de notre série

## 3. L'hypercalcémie

Doit faire craindre une lésion parathyroïdienne hypersécrétante associé dans le cadre d'une NEM de type2 .Elle peut aussi s'expliquer par l'action stimulante directe sur les parathyroïdes des catécholamines.

## 4. Anémie-polyglobulie

On peut rapprocher de ces anomalies métaboliques la polyglobulie rapportée à une augmentation de l'érythropoïétine. La constatation d'une anémie à l'inverse fait suspecter la malignité.

## G. Prise en charge thérapeutique :

La chirurgie est le seul traitement curatif du phéochromocytome, susceptible d'arrêter le processus lésionnel du à l'imprégnation par les catécholamines [12]. L'intervention est associée à un risque important d'instabilité hémodynamique, mais la mortalité péri opératoire est aujourd'hui quasiment nulle. Le risque opératoire est lié d'une part aux poussées hypertensives et aux troubles du rythme cardiaque secondaires aux stimulations nociceptives (intubation, incision chirurgicale, exploration abdominale) et aux manipulations tumorales, et d'autre part à la survenue possible d'un collapsus cardiovasculaire après l'exérèse de la tumeur.

Nous rappelons que le phéochromocytome non diagnostiqué peut ainsi devenir le cauchemar de l'anesthésiste lors de sa découverte fortuite en préopératoire rapportent une mortalité très élevée dans ce contexte, voisine des 80% [12].

### I. Préparation médicale préopératoire :

Il est généralement admis qu'il est nécessaire de préparer les patients avant la chirurgie du PH. La durée de cette préparation varie entre une semaine et quinze jours avant l'intervention selon les séries. On utilise généralement un alpha bloquant, associé ou non à un bêta bloquant ou à un inhibiteur calcique. La phénoxybenzamine est fréquemment utilisée, d'autres équipes utilisent, le labétalol, à la fois alpha et bêta bloquant.

Cette préparation à pour but:

- a. normaliser PA et fréquence cardiaque en préopératoire.
- b. prévenir les réactions liées à une décharge de catécholamines en per opératoire.
- c. absence de complications per et postopératoire.

Malgré cette préparation, la chirurgie du Phéo expose à une instabilité

Hémodynamique chez la majorité des patients. La fréquence des accès d'hypertension artérielle varie de 39 à 100% selon les séries, avec une moyenne de 66,5%. Les données de la littérature montrent que les variations tensionnelles sont quasi obligatoires quelle que soit la technique chirurgicale et que l'expertise anesthésique est primordiale [26].

Dans notre série La fréquence des accès d'hypertension artérielle est de 38,1% qui est un pourcentage très encourageant par rapport aux données de la littérature ce qui montre la qualité de la prise en charge médico-chirurgicale dépend de la voie d'abord chirurgicale :

∅ Coelioscopique :

Transpéritoneale ++

✓ Risque : conséquences hémodynamiques et ventilatoires de l'insufflation du CO<sub>2</sub> : HTA et arythmie si hypercapnie

✓ Avantage : manipulation minimale, abord vasculaire en premier

∅ Laparotomie :

Sous costale plus au mois élargie en bisous- costale ou médiane sus ombilicale à cheval sur l'ombilic

*Position de Lobotomie* : décubitus latéral, la hanche et le genou opposés fléchis à 90°, le membre inférieur homolatéral étendu. La table bien cassée pour ouvrir au maximum l'espace costo-iliaque.

Anesthésie du phéochromocytome

∅ Objectif : stabilité hémodynamique

Ø Préparation: (7 à 15 jours)

✓ Stabilisation TA < 160/90, absence de tachycardie  $\alpha$  et  $\beta$  bloquant :  
labetolol

✓ Remplissage pour compenser l'hypovolémie relative secondaire à la vasoconstriction

Ø Technique d'anesthésie :

Eviter : ketamine, succinylcholine, atracurium, mivacurium, pancuronium, halothane, (desflurane?)

Privilégier : morphiniques, sévoflurane, isoflurane, étomidate,

Ø Risques préopératoires

Hypertension, hypotension, troubles du rythme (ESV), tachycardie

✓ Vasopresseurs : éphédrine, NAD

✓ Vasodilatateurs : urapidyl (eupressyl) ou nicardipine (loxen)

✓ Anti arythmique : xylocain

✓ B-bloquants : avlocardyl, esmolol (brevibloc)

## II. Période opératoire :

### 1. Protocole anesthésique ;

Le protocole anesthésique doit assurer une correction rapide de ces épisodes d'instabilité. Pour cela, le choix de la technique anesthésique est d'une particulière importance, et dépend des risques de stimulation de la sécrétion médullosurrénalienne et/ou des possibilités de création des troubles de rythme. Cependant, Il n'existe pas de protocole anesthésique de référence.

## 2. L'anesthésie générale :

L'anesthésie générale semble être largement recommandée sous réserve

D'éviter les produits histaminolibérateurs, anticholinergique et Sympathomimétiques, elle repose sur des produits puissants et rapidement réversibles. L'induction de l'anesthésie générale est le plus souvent obtenue par le thiopental ou le propofol bien que l'étomidate a été préconisé en raison de la discrétion de ses effets cardiovasculaires [48].

Pour l'entretien de l'anesthésie, l'isoflurane est employé en raison de ses faibles effets inotropes négatifs et de son action vasodilatatrice, d'autres utilisent le sévoflurane, nouvel agent halogéné, qui a des propriétés cardiovasculaires superposables à celles de l'isoflurane et qui se caractérise par une faible solubilité dans le sang et une cinétique d'élimination plus rapide, ce qui lui permet un meilleur contrôle des fluctuations tensionnelles per opératoires par simple ajustement de sa fraction expirée. Il semble donc répondre aux objectifs de l'anesthésie pour exérèse de phéochromocytome. Mais la prudence s'impose en cas d'association à des agents vasodilatateurs tels la nicardipine, car une majoration des effets du sévoflurane peut s'observer. En général, il n'existe pas de protocole anesthésique de référence, mais certains médicaments doivent probablement être évités [23,24].

Tableau 19: Les produits anesthésique à éviter dans le traitement du phéochromocytome [23,24].

Produits	Mécanismes
Histaminolibérateurs (Morphine, atracurium)	Favorise l'exocytose des granules chromaffines
Anticholinergique (atropine)	Augmente le tonus sympathique
Sympathicomimétiques (Pancuronium, suxaméthonium)	Augmente le tonus sympathique
Neuroleptique (dropéridol)	Inhibe le recaptage synaptique
Anesthésiques halogénés (Halothane > isoflurane)	Potentialise l'effet arythmogène des catécholamines

### 3. Monitoring :

En complément du monitoring de routine (ECG continu, oxymétrie de pouls, surveillance du débit urinaire par cathétérisme vésical et surveillance de la température), la mesure invasive de la pression artérielle est indispensable pour en apprécier les variations importantes et rapides. De plus, elle peut, via la mesure des variations respiratoires de la pression artérielle, permettre d'estimer la « pré charge-dépendance » du débit cardiaque, très utile pour interpréter les hypotensions post exérèses. Le cathétérisme artériel pulmonaire par sonde de Swan-Ganz permet théoriquement d'interpréter les variations tensionnelles, et en particulier l'hypotension artérielle post exérèse [25].

Les variations hémodynamiques rapides, l'importance de l'expansion volémique, l'éventualité d'une dysfonction myocardique se révélant en

cours d'intervention justifient son utilisation pour certains auteurs, mais la plupart le réservent uniquement aux patients ayant une cardiopathie documentée avant l'intervention.

#### 4. Prise en charge hémodynamique :

##### ✓ Remplissage vasculaire

La prise en charge hémodynamique préopératoire commence souvent par un remplissage vasculaire. Même si l'hypovolémie est inconstante dans le phéochromocytome, la diminution de l'activité sympathique provoquée par l'anesthésie générale nécessite la réalisation d'une expansion volémique, éventuellement sous contrôle des variations respiratoires de la pression artérielle ou des données du cathétérisme droit. Elle est commencée avant même le début de l'intervention chirurgicale et atteint parfois plusieurs litres de colloïdes et cristalloïdes avant l'exérèse de la tumeur et en l'absence de tout phénomène hémorragique.

Cette expansion volémique est probablement un élément important pour obtenir une stabilité hémodynamique satisfaisante au cours de l'intervention, en permettant d'une part d'introduire précocement les vasodilatateurs, d'autre part de limiter l'hypotension artérielle post exérèse [26,34 ,36].

##### ✓ Contrôle de la tension artérielle

La libération d'adrénaline et de noradrénaline est responsable de poussées hypertensives, de dysrythmies, d'accidents vasculaires cérébraux, d'ischémies myocardiques en préopératoire et lorsqu'on déplace les patients sur la table d'opération, mais aussi durant l'induction de l'anesthésie générale et l'intubation trachéale, lorsque la pression intra-abdominale s'élève lors de la mise en route de la ventilation mécanique, lors de la création du pneumopéritoine et surtout durant les

manipulations de la tumeur. Après l'exérèse de la tumeur, la chute du taux des catécholamines circulantes peut entraîner une hypotension artérielle.

Il est encore largement admis que la prise en charge préopératoire comporte l'administration d'un vasodilatateur et la restauration d'un volume circulant « physiologique » par des perfusions liquidiennes abondantes. Un traitement hypotenseur préopératoire n'est réellement justifié que chez les patients ayant une hypertension artérielle associée à des complications menaçantes telles qu'une insuffisance cardiaque congestive, un accident vasculaire cérébral, une pathologie des artères coronaires, une dysrythmie, ou une pression artérielle supérieure à 180/115 mm Hg et chez les patientes dont le phéochromocytome a été diagnostiqué durant la grossesse. Dans la plupart des cas, aucune donnée ne soutient le concept d'annulation d'une intervention chirurgicale chez un patient dont l'hypertension artérielle préopératoire n'est pas contrôlée [12,19,34, 47].

Tableau 21 : Progrès et perspectives d'avenir pour le diagnostic et la prise en charge du phéochromocytome

	Passé	Présent	Futur
Diagnostic biochimique	*VMA urinaire *Catécholamines urinaires *Métanéphrines totales urinaires *Catécholamines plasmatiques	*Métanéphrines fractionnées plasmatiques et urinaires *Catécholamines urinaires et plasmatiques	*Etude des marqueurs plasmatiques selon la technologie basée sur l'ARN et la protéomique
Localisation de la tumeur	*Les rayons X	*TDM, IRM, Scintigraphie à la MIBG, Scintigraphie osseuse	*Imagerie moléculaire et fonctionnelle au PET scan
Diagnostic de malignité	*Réaction chromaffine	*Marqueurs histopathologiques *Présence de métastases	*Nouvelles techniques basées sur les puces à ADN et les marqueurs moléculaires
Prédisposition génétique	*L'histoire de la famille	*Etude géniques et mutationnelles	*Séquençage à haut débit et génotypage sur micro réseau
Gestion et examens en postopératoire	*Tests biochimiques tous les 2 à 6 semaines en postopératoire	*Dépistage annuel de tous les patients *Tests biochimiques tous les 2 à 6 semaines en postopératoire	*Dépistage annuel des patients sélectionnés en fonction des marqueurs moléculaires pronostiques *Traitement prophylactique chez les patients sélectionnés *Tests biochimiques tous les 2 à 6 semaines en postopératoire
Traitement	*Beta bloquants adrénergiques *Alpha méthyl paratyrosine	*Réduction tumorale chirurgicale *Traitement laparoscopique robotisé *Chimiothérapie, Radiothérapie à la MIBG, radiofréquence, Cryoablation, Chimio embolisation	*Sensibilisation des tumeurs à la radiothérapie à l'aide de molécules appelées Dbaït *Surrénalectomie laparoscopique robotisée *Chimiothérapie à la Sunitinib *Ciblage moléculaire *Vaccins, thérapie génique

### III- Modalités chirurgicales :

La règle d'or pour la chirurgie des Phéo a toujours été «disséquer doucement le patient de sa tumeur, et non pas la tumeur du patient» consistait encore il ya une dizaine d'années en une large laparotomie. Celle-ci permettait une exploration abdominale et rétro péritonéale complète et un contrôle premier des vaisseaux afin de réduire les troubles hémodynamiques. Les progrès de l'imagerie permettent actuellement de localiser en préopératoire la tumeur et rend obsolète la nécessité d'une large exploration abdominale et rétropéritonéale. La laparoscopie, initiée par Gagner en 1992, supprime dorénavant la laparotomie dans l'exérèse des tumeurs surrénaliennes bénignes. D'abord appliquée avec prudence dans la chirurgie du phéochromocytome, la laparoscopie s'est généralisée dans cette indication, même s'il en existe encore des limites [28].

Dans notre travail on note un risque élevé de complications qui peuvent survenir en per opératoire qui est de 50% dominées par l'HTA ce qui prouve la difficulté de l'acte chirurgical en matière de phéochromocytome surrénalien et montre l'intérêt d'une préparation médicale par des antihypertenseurs et valide le fait que la laparoscopie est la meilleure méthode chirurgicale en du fait qu'il ya moins de complications chirurgicales surtout en per opératoire.

Dans la série de C. Djeflal, la taille de la tumeur (supérieure ou égale à 6 cm) a été un facteur prédictif dans les variations hémodynamiques préopératoires lors de la chirurgie du phéochromocytome surrénalien ce qui est ainsi prouvé dans notre étude. Le choix de la voie d'abord, notamment coelioscopique, qui permet une ligature première de la veine surrénalienne pourrait constituer un facteur déterminant dans la prévention de ce type de complication [99].

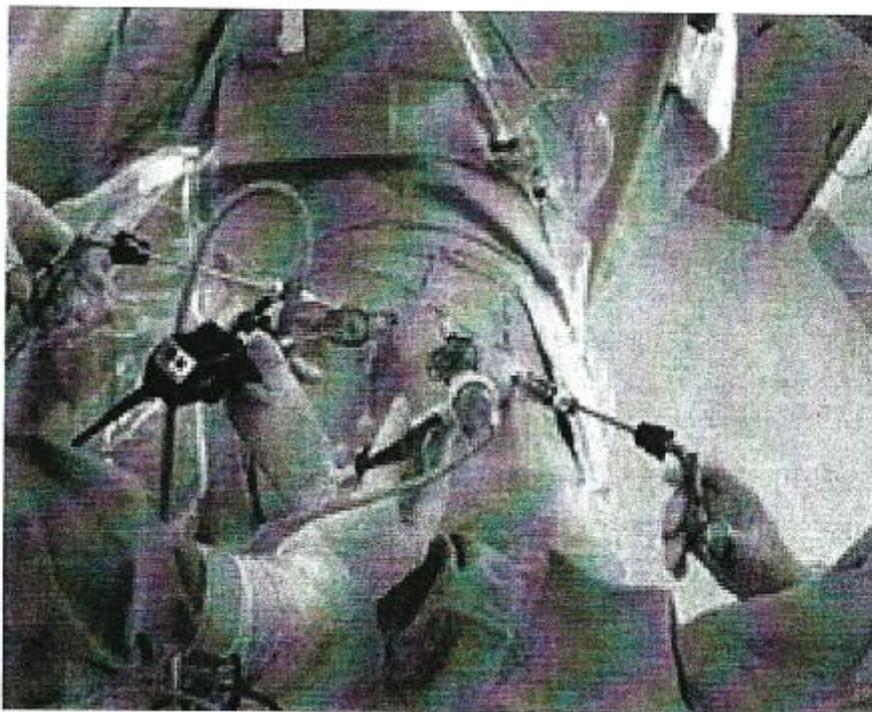


Figure 7 : Position des trocars pour Surrénalectomie laparoscopique transpéritoneale [13 ].

Figure 7: Position des trocars pour Surrénalectomie laparoscopique transpéritoneale [13].

#### IV- Traitements des formes particulières :

##### 1. Phéochromocytome héréditaire :

Les phéochromocytomes héréditaires sont fréquents (25% des cas), souvent bilatéraux (60%) et récidivants. En cas de phéochromocytome héréditaire unilatéral, une surrénalectomie unilatérale expose à des récurrences ultérieures et une surrénalectomie bilatérale préventive dès la découverte du phéochromocytome paraît une précaution excessive, et elle impose au patient une corticothérapie substitutive à vie et le patient risque une crise Addisonienne et une ostéoporose à cause de sa corticothérapie à long-terme.

Devant le progrès des moyens biologiques de surveillance et de la chirurgie Laparoscopique, qui permettent de dépister et de traiter dans de bonnes conditions de sécurité une deuxième localisation, une surrénalectomie unilatérale est alors envisagée [25,31].

##### 2. Phéochromocytome bilatéral :

Le traitement des phéochromocytomes bilatéraux en un temps est possible par laparoscopie. L'abord laparoscopique est plus délicat si une surrénalectomie partielle avec conservation de la corticosurrénale est envisagée. La conservation du cortex surrénalien permettra d'éviter ou d'alléger l'opothérapie substitutive à vie par l'hydrocortisone et d'éviter aussi le risque de crises adisonienne [28,39].

Deux patients de notre série qui avaient un phéochromocytome bilatéral ont été opérés par laparotomie et un troisième par laparoscopie.

##### 3. Phéochromocytome malin

La chirurgie du phéochromocytome malin, même au stade métastatique augmente la survie. La chimio radiothérapie et la MIBG font partie de l'arsenal thérapeutique. La prise en charge de ces patients nécessite une concertation

multidisciplinaire (chirurgien, oncologue, endocrinologue, histopathologies, généticien) [19].

Si la tumeur est localement invasive, un traitement chirurgical agressif est alors indiqué. Les métastases à distance détectées par l'imagerie (scintigraphie à la MIBG), si elles sont accessibles et si elles envahissent les tissus mous, sont aussi traitées chirurgicalement. Malheureusement ses métastases sont souvent multiples et localisées dans les os et ne sont donc pas accessibles à la chirurgie.

La radiothérapie sera donc indiquée pour ces métastases osseuses mais elle ne sera que palliative. La chimiothérapie combinée par cyclophosphamide,

vincristine et dacabazine, peut être aussi recommandée mais son taux de réponse tumorale n'est que de 57% et son taux de réponse sécrétoire est de 79% durant une moyenne de 21 mois après 4 cycles.

L'embolisation du phéochromocytome a été essayée avec quelques succès.

L'administration postopératoire de MIBG marquée à l'iode 131 a permis d'obtenir des réponses hormonales et/ou tumorales, malheureusement transitoires dans certains phéochromocytomes malins [25 ,32].

## V- Période postopératoire :

Les suites opératoires sont habituellement simples. L'abandon de la noradrénaline pour traiter en première intention l'hypotension artérielle post exérèse, l'utilisation de vasodilatateurs de courte durée d'action, un monitoring hémodynamique fiable ont participé à la diminution des complications postopératoires d'ordre cardiovasculaire.

Cependant, l'association du sevrage en catécholamines à un remplissage vasculaire préopératoire important, peut, même en l'absence de cardiopathie préexistante, favoriser la survenue d'une surcharge vasculaire pulmonaire, voire

d'un œdème aigu du poumon postopératoire immédiat, peut-être plus volontiers en cas de sécrétion prédominante d'adrénaline. Le principal risque postopératoire est celui d'hypoglycémie. Elle résulterait d'une production excessive d'insuline dont la libération n'est plus inhibée par les catécholamines.

Plusieurs cas d'hypoglycémie postopératoire symptomatique, avec retentissement neurologique parfois sévère, ont été rapportés. Considérée initialement comme une complication exceptionnelle, l'hypoglycémie pourrait en fait survenir chez 15 à 20% des opérés [16]. Elle doit être recherchée systématiquement durant les premières heures qui suivent l'ablation de la tumeur par mesure horaire de la glycémie capillaire au lit du malade. Un apport glucidique important peut être nécessaire pour maintenir la glycémie dans les limites de la normale [13, 33,41].

## H- Anatomopathologie

Le phéochromocytome est une tumeur habituellement bien circonscrite, enveloppée d'une capsule fibreuse assez mince, parcourue de volumineux vaisseaux.

A la coupe, la couleur naturellement rose chamois vire rapidement au brun sous l'effet de l'oxydation. Des zones denses nécrotiques coexistent avec des zones hémorragiques ou kystiques. Le poids peut varier de 1g à 4 kg ; il est en moyenne de 100 g. La taille en générale est supérieure à 4 cm. Les formes sporadiques de la maladie se présentent comme des tumeurs uniques au sein d'une médullosurrénale saine. Les formes familiales associent souvent de multiples foyers associés à une hyperplasie médullaire. Une étude anatomopathologique de 112 cas de phéochromocytomes sporadiques a conclu que les Phéo génétiquement déterminés ont présenté un caractère mieux différencié avec une architecture en nids (zellballen), des cellules de taille moyenne, polyédriques munies de globules

hyalines. Les tumeurs sporadiques avaient plus souvent une architecture diffuse avec des petites cellules. Cependant, même combinés, ces signes microscopiques ne suffisent pas à affirmer l'origine génétique de la maladie. Ils doivent alerter une enquête génétique car le diagnostic précoce de ces formes familiales est nécessaire pour dépister et prévenir la survenue des manifestations les plus graves de ces maladies chez le patient ou les membres de sa fratrie [20].

Dans notre série, Nous n'avons pas pu faire de corrélation vu l'absence des résultats anatomopathologiques dans les dossiers de la majorité des cas de phéochromocytomes.

## I. Suivi et pronostic

La survie à 5 ans est de 97% dans les cas initialement bénins et de 23% dans les cas initialement malins (présence d'adénopathies ou de métastases).

Dans des cas bénins, la probabilité des récurrences est de 8% à 5 ans et de 20% à 10 ans, les récurrences pouvant être bénignes ou malignes et pouvant survenir jusqu'à 20 ans après la chirurgie initiale. Le risque de récurrence, et partant la nécessité d'une surveillance à long terme, doivent être expliqués au patient. La surveillance est clinique et biologique (mesure des métanéphrines, ainsi, la CGA a une place dans la surveillance au long cours des phéochromocytomes, en association avec la mesure des métanéphrines plasmatiques et/ou urinaires), l'imagerie intervenant si la biologie est positive. Elle est annuelle dans les cas à haut risque de récurrence (Phéo familial, à sécrétion immature, ectopique ou volumineux), biennale dans les autres cas [35,43].

Dans notre étude, la surveillance a été basée sur la clinique et le dosage de dérivés méthoxylés urinaires, et la guérison a été obtenue pour la majorité des patients ce qui montre l'efficacité du traitement chirurgical dans la prise en charge du phéochromocytome et les récurrences sont observées surtout chez les cas des

phéochromocytomes familiaux ce qui explique encore la gravité de cette tumeur pour ce groupe et impose une prise en charge rigoureuse et une surveillance clinique, biologique et radiologique rapprochée.

## J. Perspectives d'avenir

Il existe une zone grise d'incertitude diagnostique en cas d'élévation modérée des marqueurs biologiques dans le diagnostic de Phéo.

S'agit-il dans ce cas d'une hyperactivité fonctionnelle du système sympathique ou d'un Phéo pauci-sécrétant ?

Le test à la clonidine a été revisité en utilisant comme marqueur les métoxyamines libres plasmatiques. Ce test aurait une excellente sensibilité diagnostique. Le dosage de la métoxytyramine plasmatique a également été évoqué afin de mettre en évidence une sécrétion tumorale de dopamine. Ce dosage à l'instar des autres dérivés méthoxylés aurait une sensibilité diagnostique supérieure à celle du dosage plasmatique ou urinaire de la dopamine et pourrait être associé à un phénotype malin du Phéo.

Dans le cadre de la recherche de marqueurs biologiques de malignité, le dosage de la carboxypeptidase E (une protéase de maturation hormonale) est un candidat sérieux actuellement à l'étude génétique des phéochromocytomes et paragangliomes. Une possible augmentation de la prévalence du cancer du rein chez les individus présentant une mutation des gènes SDH doit donc inciter à la vigilance en attendant confirmation.

Du fait du coût important du screening génétique, la possibilité de dépister par immunohistochimie sur la pièce opératoire des mutations de différents gènes de prédisposition (SDH, VHL, NEM) pourrait constituer une étape de triage préalable à l'analyse génétique.

Sur le plan thérapeutique: L'administration de MIBG marquée pour radiothérapie métabolique des formes métastatiques mériterait d'être reconsidérée. En effet, une technique à l'étude « ultra trace technique » permettrait d'augmenter la délivrance de MIBG radioactive à la tumeur et peut être d'augmenter l'efficacité limitée de cette thérapeutique dans une situation où tous les traitements actuels demeurent palliatifs.

Des nouveaux médicaments tels que les petites molécules inhibitrices de récepteurs tyrosine kinases (Sunitinib, Sorafenib) ou les anticorps monoclonaux anti-VEGF (Bevacizumab) ont prouvé leur efficacité dans le traitement des cancers rénaux métastatiques et pourraient également se montrer efficaces pour le traitement des PHEO/PGL malins SDHB déterminés.

## CONCLUSION

Au terme de cette étude analytique de 10 observations et une méta-analyse des différentes revues de la littérature, nous pouvons conclure que le phéochromocytome est une tumeur neuroendocrine qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire par la coordination entre tous les services concernés.

Les phéochromocytomes familiaux représentent 27 % des Phéo qui sont graves par la possibilité d'association aux autres tumeurs, de récurrence et de métastases plus importantes par rapport aux formes sporadiques.

Les résultats chirurgicaux par coelioscopie sont encourageant mais limités par la taille de la tumeur, ce qui appuie la nécessité d'un diagnostic précoce par l'exploration de toute HTA secondaire et le dépistage génétique.

Notre challenge est de généraliser le dépistage génétique, de développer la coeliochirurgie par une chirurgie robotisée et de pousser les recherches en matière de thérapie génique.

Au profit de ce travail et avec la nouvelle vision de la couverture médicale RAMED, on propose d'une part de réaliser une étude nationale pour déterminer les particularités, la répartition géographique et les facteurs de risque propres à notre pays et d'autre part, d'insister sur l'intérêt du diagnostic génétique et de convoquer les cas index et leurs familles pour l'étude génétique, chose qui a déjà commencé au service d'endocrinologie du CHU HASSAN II DE FES en collaboration avec le laboratoire de biologie moléculaire de la faculté des sciences de FES .

# RESUMES

- INTRODUCTION :

Les phéochromocytomes sont des tumeurs endocrines rares bénignes ou malignes, se développant aux dépens de cellules chromaffines surrenaliennes. C'est une cause curable d'hypertension artérielle, dont la prise en charge est essentiellement multidisciplinaire.

Le but de cette étude est de démontrer les particularités chirurgicales du phéochromocytome, l'intérêt du dépistage génétique et l'efficacité de la coeliochirurgie en matière du traitement curatif du phéochromocytome.

- MATREIEL ET METHODES :

Nous rapportons une étude rétrospective de 10 cas de phéochromocytome, hospitalisés au service d'endocrinologie puis opérés en service de chirurgie viscérale de CHU HASSAN II FES sur une période s'étalant de 2008 à 2012

- RESULTAS :

Dans notre série, L'âge moyen de nos patients était de 37,5 ans avec des extrêmes de 21 ans et de 59 ans avec une prédominance féminine 70% et un sexe ratio de 3homme/7femmes. Les patients ayant un bas niveau socio-économique représentaient 60% des cas ; ainsi que 70% des patients parviennent en dehors de la ville de FES. La durée moyenne de séjour dans était de 35 jours. Le diagnostic du phéochromocytome a été établi dans 60% des cas devant une HTA résistante au traitement médical, évoquer par l'échographie ou le TDM et confirmé par le dosage des DMU. 60% des malades sont opérés par coelioscopie t 30% ont bénéficié d'une tumoro-surrenaléctomie bilatérale, et 20% sont opérés double voie d'abord cervicale et abdominales, 80% des masses tumeurs réséqués sont bénins L'étude génétique a mis en évidence une mutation du gène RET chez 20% des cas des

phéochromocytomes familiaux. L'évolution à court terme a été marquée par la normalisation de la TA 80% Des cas, 30% des malades sont suivi en endocrinologies pour insuffisance surrénales chronique.

- **DISCUSSION:**

Dans le CHU II de Fès, la prise en charge des phéochromocytomes nécessite l'intervention de multiples disciplines (service d'endocrinologie, service de cardiologie, service de chirurgie viscérale et service de réanimation) . En effet, notre étude a reflété que, le phéochromocytome familial se caractérise par une insuffisance du dépistage oncogénétique : seulement 20% sont asymptomatiques et diagnostiqués dans un contexte syndromique (NEM2). L'évolution tumorale et d'autre part les avantages et l'efficacité de la laparoscopie qui s'impose comme le traitement chirurgical de référence du phéochromocytome. Seule l'évolution post opératoire à long terme peut affirmer le caractère malin si la localisation secondaire concerne un site non chromaffines.

- **CONCLUSION:**

Les phéochromocytomes surrénaux sont des tumeurs caractérisées par la diversité de leurs localisations, la possibilité de tumeurs multiples et/ou malignes, et leur intégration possible dans des syndromes de prédisposition familiale. L'expression clinique est directement liée à l'hypersécrétion hormonale et elle est dominée classiquement par l'HTA. Le diagnostic positif repose essentiellement sur les nouvelles techniques de dosage biologique et d'imagerie qui se sont nettement améliorées. La prise en charge pré et péri opératoire est maintenant bien codifiée.

## REFERENCE

- [1] Catécholamines sur le site Larousse. Consulté le 19 novembre 2013.
- [2] Néoplasie endocrinienne multiple sur le site de Larousse. Consulté le 22 novembre 2013. 4) Association de la neurofibromatose du Québec. Consulté le 22 novembre 2013.
- [3] Maladie de Von Hippel d'orpha.net. Consulté le 22 novembre 2013.
- [4] N. Burnichon, J. Favier Et A.-P. Gimenez-Roqueplo  
Phéochromocytomes et paragangliomes : Aspects récents  
Médecine sciences publications/Lavoisier – actualités néphrologiques 2011
- [5] I.Khaldouni ; O.Lyahyaoui ; H.Azib ; H.Iraqi ; MH Gharbi ; A. Chraïbi  
Phéochromocytome à propos de 24cas  
35ème Congrès National Smedian 2012 P69
- [6] Hanane Moumou  
Incidentalome surrénalien à propos de 3 cas thèse N° 01/08 l'année 2008  
Université Cadi Ayad Faculté De Médecine et De Pharmacie De Marrakech
- [7] Sobotta J.  
Atlas d'anatomie humaine tome II. 4ème édition 2000.
- [8] Frank Hutter MD : Atlas d'anatomie humaine P 313 314 326,1997. 4 ème édition 2008.
- [9] Keith L. Moore- Arthur F. Dally.  
anatomie médicale : Aspects fondamentaux et applications techniques, 4ème édition, 2001, p 285-289.
- [10] Tami-Hind ALWIDADI  
Le myélolipome surrénalien (à propos d'un cas)  
Thèse N°18/01 année 2001. Université Hassan II Faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca
- [11] Gartner P., Hiatt J.  
Atlas d'histologie en couleur  
Département d'anatomie Université de maryland 92 p 158-160 Boeck University, 2ème édition 2010.

- [12] Bribri M. Le phéochromocytome: à propos de 7 cas colligés au service d'endocrinologie, au CHU ibn Sina Rabat. Thèse N°176/2003, l'année 2003 Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.
- [13] Y. Tanguy, Y. Anouar  
Physiologie de la médullosurrénale EMC Endocrinologie – nutrition, 10-014-C-10 2007
- [14] McCaffrey TV, Myssiorek D, Marrinan M.  
Head and neck paragangliomas: physiology and biochemistry. Otolaryngology Clin North Am.2002; 34:873-44.
- [15] Mouqtassid Mohammed Hicham  
Les phéochromocytomes ectopiques A propos d'un cas de phéochromocytome vésical Thèse N° 026/11 Année 2011 Université Sidi Mohammed Ben Abdallah Faculté De Médecine Et De Pharmacie Fès
- [16] ELMOKHTARI: thèse 12/11 FMDP DE FES à propos de 44 de phéochromocytomes
- [14] Beltran S, Borson-Chazot F.  
Phéochromocytome. EMC (Elsevier Masson SAS, paris), endocrinologie-nutrition, 10-015-B-50, 2007.
- [17] Dubois R, Chapuis Jp  
Le phéochromocytome, particularités pédiatriques. Arch. Pédiatrie, 1997; 4:1217-1225.
- [18] V. Hodler-Gernot, et al  
Epidémiologie du phéochromocytome et du Paragangliome fonctionnel dans les Départements marne et Ardennes entre 1988 et 2008
- [19] El Malki H O, Benkabbou A, Lahmidani S, Mohcine R, Ifrine L, Belkouchi A.  
La prise en charge chirurgicale du phéochromocytome bilatéral. La Tunisie Médicale-2009 ; 87(01) :17-21.
- [20] Kwango Hyun Kim, et al  
Clinical Experiences of Pheochromocytoma in Korea Yonsei Med J 52(1):45-50, 2011

- [21] P. Gosset, et al  
112 cas de phéochromocytomes sporadiques et génétiquement déterminés :  
Etude anatomopathologique comparative Ann. Pathos. 1999, 19, N°6, p.480-  
486 Masson, Paris, 1999
- [22] Gagner M, Breton G, Pharand D, Pomp A  
Is laparoscopic adrenalectomy indicated for Pheochromocytoma Surg, 1996;  
120(6) : 1076-1080
- [23] Godeau P.  
Phéochromocytome. Traité de médecine, p : 28 3èmes éditions, 1996,  
Médecine- Science Flammarion
- [24] Iconaru L, et al  
The Pheochromocytoma : management  
Analele Univesitat « DUNAREA DE JOS » Galati Medicina Fascicula XVII, anul VIII,  
2009
- [25] Plouin PF, Gimenez-Roqueplo AP, Labatide Alanore A, Salenave S, Duclos JM.  
Progrès récent dans le diagnostic, l'évaluation pronostique et le traitement des  
phéochromocytomes.  
Rev. Med. Interne, 2000; 21(12): 1075-1085
- [26] Rambaud B, Nohra J, Khedis M, Wagner F, Mazerolle M. Chirurgie de  
phéochromocytome par laparoscopie rétropéritonéale: analyse de la  
Morbidité et de l'instabilité hémodynamique.  
Progress en Urologie, 2007; 17:1319-1323.
- [27] Ulrich Guller, Turek J, Eubanks S.  
Detecting pheochromocytoma: defining the Most Sensitive Test. Annals of  
Surgery January 2006; vol 243, Number 1
- [28] Lenders Jacques MW, Graeme Eisenhofer, Massimo Mannelli, Karel Pacak.  
Pheochromocytoma. The Lancet, 2005, 366, (9486): 665-6
- [29] Modigliani E.  
Comment différencier un phéochromocytome sporadique d'un  
phéochromocytome héréditaire ? Ann. Pathos., 1999, 19 (6) : 477-479
- [30] Plouin Pf., La Bastide Alanore A.  
Patients opérés d'un phéochromocytome: surveillance biologique indéfinie.  
Presse Med., 1999 ; 28 (6) : 852-853.

- [31] A. Persu Phéochromocytomes et autres formes rares d'hypertension artérielle secondaire et génétique  
2007 ; 126, 2 : S23-31
- [32] Bauters C., Leclerc L., Wemeau J.-L., Proye C., Pigny P., Porchet N.  
Néoplasies endocriniennes multiples. Quand et comment les rechercher ?  
Apports Récents de la génétique.  
Revu de Méd. interne 24, 2003 : 721-729.
- [33] Bonnet S., et al  
Paragangliomes malins héréditaires : problèmes liés à la prise en charge des formes non sécrétante. Ann Chir 131 ; 2006 : 626-630.
- [34] Chamontin B., Amar J., Senard J.M., Montastruc J.L., Salvador M.  
Association hypertension artérielle-hypotension orthostatique, une nouvelle entité?  
La Revue de Médecine Interne, 1992, 13 (7) : S384-S387.
- [35] Plouin P.F.  
Les phéochromocytomes sporadiques et familiaux.  
Encyclopédie Orphanet février 2002. 138
- [36] Kouame B. D., Lardy H., Michalaks S., Lacombe A., Mercier C., Robert M. Le Paragangliome vésical (phéochromocytome) : tumeur rare d l'enfant. A propos d'un cas. Ann Urol, 1998, 32, n°6-7 : 363-366.
- [37] Proye C.  
Phéochromocytome, expérience de 60 interventions.  
J Urol 1989 ; 95 :289-295
- [38] Izzo L., et al  
Big adrenal pheochromocytoma in a young patient with hypertension: positive multislice tomographic imaging with negative ultrasonography imaging  
Euro J Radiol Extra, January 2009, 69(1): 21-23.
- [39] Mirallie E, Cariou B, Kraeber-Bodere F.  
Phéochromocytomes bilatéraux. Génétique et traitement.  
Annales de chirurgie 2005, 130 (4) : 273-276.
- [40] Pannier- Moreau A., Massien-Simon C., Plouin Pf.  
Phéochromocytome.  
EMC, Endocrinologie- Nutrition, 1999; 10-015-B-50, 4 p.

- [41] Arnault-Ouary G., Chatal J.f., Charbonyl B.  
Phéochromocytomes. Rev. Prat. 1998; 48:744-748.
- [42] Hazard J., Perlemuterl.  
Médullosurrénales.  
Abrégé d'endocrinologie : 308-327, 4ème édition, 2000.
- [43] Mellièrè D., Ktorza Th.  
Phéochromocytome de l'organe de Zuckerkindl. Une observation et revue de la littérature.  
Sem Hop Paris 1995 ; 71 : n°27-28, 840-844.
- [44] Dourthe L.M., Ait Aneur A., Chanudet X., Haute-Ville D., Larroque P.  
Phéochromocytome : aspect diagnostique actuel.  
Sem Hop Paris 1998 ; 74 : n°33-34, 1263-1268.
- [45] Zvara V., Paver M., Balazovjeh I., Kreze A., Majek M., Breza J.  
Problèmes posés par les phéochromocytomes asymptomatiques et les formes malignes de tumeurs de la médullosurrénale. Ann. Urol., 1996, 30(1) : 14-19.
- [46] Proye C. Aspects modernes de la prise en charge des phéochromocytomes et des paragangliomes abdomino-pelviens. Ann. Chir., 1998, 52(7) : 643-656
- [47] Proye C.  
Phéochromocytomes.  
Monographies de l'association française de chirurgie : chirurgie des glandes Surrénales .Ed Arnette, 1994,89-112.
- [48] Grise P. Et Kuhn J.M.  
Phéochromocytome.  
Encycl. Méd. Chir, Néphrologie-Urologie 2002 ; 18-185-A-10.
- [49] H. Dévriller, I. Grillot, E. Mazen, A. Camus, L. Popitean, P. Pfitzenmeyer  
Le phéochromocytome : une cause exceptionnelle d'hypotension orthostatique chez le sujet âgé  
Posters U2, service de médecine interne gériatrique C, CHU de Dijon, Dijon, France/ La Revue de médecine interne 29S, S337-S411, 2008.
- [50] Bernardini S., Bittard H., Chabanne E., Debiere F., Allouc H., Bittard M.  
A propos d'une observation de phéochromocytome vésical méconnu. Journal d'urologie 1997, 103, n°1-2, pp 46-48

- [51] Jemni M., Jlidi R., El Kamel R., Mosbah A., Jerbi A., Bouzakoura Ch.  
Le phéochromocytome extra-surrénalien. A propos de deux cas. Ann Urol,  
1990, 24, n°5, 391-395.
- [52] Phéochromocytome et Paragangliome sur le site d'Association Surrénales.