

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2010

N° 36

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques

par

Maëlle LE BRAS

Née le 03 Février 1982 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le 28 Mai 2010

**Phéochromocytome : une nouvelle complication du
syndrome d'Eisenmenger ?**

Observation clinique et revue de la littérature

Président : Monsieur le Professeur Michel Krempf

Directeur de thèse : Mademoiselle le Docteur Delphine Drui

Abréviations

Ao : Aorte

AP : Artère Pulmonaire

ASM : Artère Surrénalienne Moyenne

ERK : Extracellular signal-Regulated Kinase

GAP : GTPase Activating Protein

HIF : Hypoxia Inducible Factor

HTA : Hypertension Artérielle

HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire

kPa : Kilopascal

MIBG : Metaiodobenzylguanidine

mmHg : Millimètre de mercure

mTOR : mammalian Target of Rapamycin

NEM : Néoplasie Endocrinienne Multiple

NF1 : Neurofibromatose de type 1

NO : Monoxyde d'azote

NR : Non Renseigné

NYHA : New York Heart Association

OD : Oreillette Droite

OG : Oreillette Gauche

PaCO₂ : Pression artérielle en dioxyde de carbone

PaO₂ : Pression artérielle en dioxygène

PI3-K : Phosphoinositide 3-Kinase

PHD : Prolyl Hydroxylase

SDH : Succinate Deshydrogenase

Syndrome PGL/PH : Syndrome Paragangliome/Phéochromocytome Héritaire

TNE : Tumeur Neuroendocrine

Ub : Ubiquitination

VD : Ventricule Droit

VG : Ventricule Gauche

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VHL : von Hippel Lindau

Table des matières

Remerciements	Erreur ! Signet non défini.
Abréviations	2
1. Introduction.....	5
2. Phéochromocytomes	6
2.1. Définition et épidémiologie	6
2.2. Physiopathologie	7
2.2.1. Génétique.....	7
2.2.2. Tumorigénèse et angiogénèse	8
2.3. Tableau clinique et complications	13
2.4. Pronostic.....	13
2.5. Traitement	14
3. Syndrome d'Eisenmenger	15
3.1. Définition et épidémiologie	15
3.2. Physiopathologie	16
3.2.1. Histoire naturelle des altérations physiopathologiques	16
3.2.2. Lésions histologiques	18
3.2.3. Dysfonction endothéliale	18
3.2.4. Place des anomalies chromosomiques dans les malformations cardiaques.....	19
3.3. Tableau clinique et complications	20
3.4. Pronostic.....	20
3.5. Traitement	21
4. Observation Clinique	23
4.1. Présentation clinique.....	23
4.2. Prise en charge diagnostique	24
4.3. Prise en charge thérapeutique	28
4.4. Evolution.....	29

5.	Discussion	33
5.1.	Originalité de ce cas clinique	33
5.1.1.	Présentation clinique atypique	33
5.1.2.	Prise en charge thérapeutique par embolisation	34
5.2.	Revue de la littérature	36
5.3.	Hypothèses sur les mécanismes expliquant l'association phéochromocytome et syndrome d'Eisenmenger.....	40
5.3.1.	Hypoxie chronique	40
5.3.2.	Anomalie génétique	44
5.4.	Limites.....	46
5.4.1.	Hypothèse de l'hypoxie chronique	46
5.4.2.	Hypothèse génétique	47
6.	Conclusion	49
	Bibliographie	50
	Table des illustrations	54

1. Introduction

Les phéochromocytomes sont des tumeurs neuroendocrines sécrétant des catécholamines, développées aux dépens des cellules chromaffines des tissus ganglionnaires surrenaliens. Le terme de paragangliome est réservé pour les tumeurs d'origine extra-surrénalienne ou pour les tumeurs dérivées des tissus parasympathiques de la tête et du cou, dont la plupart ne produisent pas de catécholamines. Ces tumeurs sont également rares. En l'absence de diagnostic ou en cas de traitement inapproprié, les phéochromocytomes sont toujours mortels.

Le syndrome d'Eisenmenger est une pathologie rare, qui associe la triade suivante : mise en communication de la circulation systémique et pulmonaire, maladie pulmonaire vasculaire et cyanose. Elle représente la forme la plus évoluée d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) associée à une cardiopathie congénitale cyanogène. Cette maladie sévère et dévastatrice est associée à une morbi-mortalité élevée.

Ces deux pathologies sont bien connues mais relativement rares. De fait, leur probabilité de survenue chez un même individu est extrêmement faible. A notre connaissance, 25 cas de phéochromocytomes associés à une cardiopathie congénitale ont été décrits dans la littérature. Nous rapportons ici le troisième cas connu d'association d'un phéochromocytome et d'un syndrome d'Eisenmenger.

2. Phéochromocytomes

2.1. Définition et épidémiologie

Les phéochromocytomes sont des tumeurs qui se développent aux dépens des cellules chromaffines dérivées des crêtes neurales et qui sécrètent des catécholamines. Ils sont localisés dans la médullosurrénale.

Ces mêmes tumeurs sont appelées paragangliomes lorsqu'elles se développent à partir du système nerveux sympathique ou parasympathique extra-surrénalien. Quand les paragangliomes sont dérivés de ganglions sympathiques extra-surrénaux, ils sont localisés dans la région rétropéritonéale (organe de Zuckerland, plexus vésical, ganglions péri-rénaux) ou thoracique (plexus cardiaque, ganglions médiastinaux). Lorsqu'ils proviennent du tissu parasympathique, ils se développent généralement dans la région cervicale (glomus carotidien, vagal, jugulaire et tympanique) et sont non sécrétants.

Il s'agit de tumeurs rares, dont la fréquence est difficile à préciser. Une étude rétrospective a estimé l'incidence des phéochromocytomes à 0,95 nouveau cas pour 100000 personnes et par an[1]. La prévalence habituellement retenue est comprise entre 2 et 8 par millions d'habitants dans la population générale[2]. Elle est évaluée entre 0,1 et 0,6% chez les sujets hypertendus[3]. Il est traditionnellement estimé que les phéochromocytomes représentent 4% des incidentalomes surrenaliens[3, 4]. Grâce aux progrès de l'imagerie, environ 30% des phéochromocytomes seraient désormais diagnostiqués au cours de l'exploration d'un incidentalome[5]. Enfin, une étude australienne a montré une prévalence élevée de 0,05% dans une population non sélectionnée, ce qui suggère que cette pathologie est probablement sous-diagnostiquée[6].

2.2. Physiopathologie

2.2.1. Génétique

En 2002, l'équipe de Neumann a mis fin à un célèbre axiome, la « règle des 10 », qui décrivait les phéochromocytomes de la façon suivante : 10% sont extra-surréaliens, 10% sont malins, 10% sont héréditaires[7]. En réalité, environ 25% des patients atteints de phéochromocytome présentent une mutation germinale sur l'un des gènes de susceptibilité suivants :

- le gène *RET*, responsable des néoplasies endocriniennes multiples (NEM) de type 2,
- le gène de la neurofibromatose de type 1 (*NF1*), qui est associé à la maladie de von Recklinghausen,
- le gène von Hippel-Lindau (*VHL*), conduisant au syndrome de von Hippel-Lindau,
- les gènes *SDHB*, *SDHC* et *SDHD*, codant pour les sous-unités B, C et D de la succinate déshydrogénase mitochondriale, qui sont associés à la survenue du syndrome Paragangliome/Phéochromocytome héréditaire (syndrome PGL/PH),
- deux nouveaux gènes, à savoir *SDHAF2* et *TMEM127*, ont été récemment identifiés dans la survenue de paragangliomes et de phéochromocytomes[8, 9]. La place de l'exploration moléculaire de ces deux gènes reste à définir dans l'arbre décisionnel des paragangliomes et phéochromocytomes familiaux et sporadiques.

La NEM-2 est une affection à transmission autosomique dominante secondaire à une mutation activatrice du proto-oncogène *RET*.

Les autres formes de phéochromocytomes héréditaires sont causées par des mutations inactivatrices de gènes suppresseurs de tumeurs. Dans la maladie de von Recklinghausen, il existe une inactivation du gène *NF1* qui code pour la neurofibromine, une protéine présentant des homologies de séquences avec le domaine catalytique des protéines de type GTPase Activating Protein (GAP). La survenue d'un phéochromocytome reste rare dans cette

maladie, puisque seulement 0,1 à 6% des sujets atteints vont développer un phéochromocytome[10, 11]. La maladie de von Hippel Lindau est causée par une mutation du gène *VHL* qui code pour un élément d'un complexe protéique à activité ubiquitine-ligase, impliqué notamment dans la dégradation du *Hypoxia-Inducible Factor 1 α* (*HIF-1 α*). Enfin, les gènes *SDHB*, *SDHC* ou *SDHD* codent pour trois des quatre sous-unités du complexe II mitochondrial ou succinate déshydrogénase. Cette enzyme mitochondriale est localisée au carrefour de deux voies métaboliques essentielles : la chaîne respiratoire mitochondriale, siège de la phosphorylation oxydative et le cycle de Krebs. Les sous-unités A et B forment le centre catalytique de l'enzyme, tandis que les sous-unités C et D permettent l'ancrage du complexe dans la membrane interne de la mitochondrie. Dans le syndrome PGL/PH lié à une mutation de *SDHB*, *SDHC* ou *SDHD*, l'activité enzymatique de la succinate déshydrogénase est abolie de façon complète et sélective. Cela se traduit au niveau tissulaire par un excès de succinate qui, en inhibant l'activité des prolyl-hydroxylases (PHD), induit une activation de l'angiogénèse (*Figure 1*).

2.2.2. Tumorigénèse et angiogénèse

Les altérations physiopathologiques impliquées dans la tumorigénèse des phéochromocytomes et paragangliomes ne sont pas élucidées. Les cellules néoplasiques sont diverses et hétérogènes ; cependant, elles ont pour caractéristique commune un potentiel de prolifération, de survie, d'invasion et de colonisation des tissus environnants. Le développement d'une tumeur est le résultat d'une combinaison entre l'activation de voies favorisant la prolifération cellulaire et l'inhibition de signaux limitant cette prolifération. Dans le cas des phéochromocytomes et des paragangliomes, certaines voies communes ont pu être mises en évidence grâce à l'étude des formes héréditaires et aux progrès de la transcriptomique.

2.2.2.1. Activation des voies de prolifération et de survie cellulaire

Comme dans la plupart des modèles de cancer, il a été démontré que les principales voies de signalisation responsables de la prolifération et de la survie cellulaire étaient suractivées dans les phéochromocytomes héréditaires ou sporadiques.

Ainsi, dans le cas de la NEM2, l'activation constitutive du proto-oncogène RET conduit à la stimulation de la voie RAS. Dans la neurofibromatose de type 1, cette voie RAS est également hyperactivée suite à la perte de fonction de NF1. La voie RAS active les *mitogen-activated protein kinase* ERK1 et ERK2, dont le rôle est majeur dans le contrôle de la division, de la croissance et de la prolifération cellulaires. D'autre part, l'activation de RET stimule la voie de la signalisation de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3-K) et de la sérine/thréonine kinase AKT, toutes deux impliquées dans la survie cellulaire(*Figure 1*)[12].

2.2.2.2. Résistance à l'apoptose par inactivation de la voie p53

L'apoptose, ou mort cellulaire programmée, est un processus physiologique par lequel les cellules déclenchent leur autodestruction en réponse à un signal donné. Ce phénomène naturel est nécessaire puisqu'il permet l'élimination des cellules endommagées. Les processus de prolifération cellulaire et d'apoptose doivent être en équilibre constant pour permettre la survie d'un organisme pluri-cellulaire. Le mécanisme d'apoptose est souvent déficient chez les cellules cancéreuses. Ainsi, une mutation inactivatrice portant sur le gène p53, un gène suppresseur de tumeurs impliqué dans la régulation de l'apoptose, est retrouvée dans la moitié des cancers chez l'homme.

Dans le cas des phéochromocytomes de mauvais pronostic, la majorité des études semble retrouver une inhibition génétique de la voie p53[12]. Roe et al. ont également démontré que la protéine pVHL était capable de se lier à p53 et de l'activer[13]. Ces résultats suggèrent qu'en cas de mutation VHL, la voie de p53 pourrait être directement inhibée, ce qui favoriserait la tumorigénèse. Enfin, la voie de p53 pourrait être indirectement inhibée dans

les phéochromocytomes sporadiques ou dans les tumeurs liées à la mutation de RET, via l'activation de la voie PI3-K et AKT (*Figure 1*)[12].

2.2.2.3. Stimulation de l'angiogénèse par la voie de la pseudohypoxie

L'angiogénèse désigne un bourgeonnement des capillaires à l'origine de la formation de nouveaux vaisseaux. Le réseau vasculaire est quiescent chez l'adulte, à l'exception de certaines circonstances physiologiques ou pathologiques comme les tumeurs malignes. Des néovaisseaux peuvent apparaître à partir de cellules endothéliales vasculaires réactives à l'hypoxie. Le processus de néoangiogénèse est désormais reconnu comme une composante essentielle de la croissance tumorale. En effet, la néoangiogénèse fournit les nutriments et l'oxygène indispensables au développement des cellules cancéreuses. De plus, elle contribue à la dissémination métastatique. La néovascularisation résulte d'un déséquilibre entre facteurs de croissance proangiogéniques et antiangiogéniques.

Les phéochromocytomes et les paragangliomes ont pour caractéristique commune d'être des tumeurs richement vascularisées ; c'est pourquoi l'angiogénèse a été particulièrement étudiée dans ces tumeurs. Dans les phéochromocytomes de mauvais pronostic, on retrouve généralement une activation des voies proangiogéniques. Le principal facteur de croissance des cellules endothéliales, le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), ainsi que son récepteur sont en effet surexprimés dans les phéochromocytomes invasifs[14].

La stimulation des voies proangiogéniques est notamment liée à l'activation de la voie de l'hypoxie. Au niveau cellulaire, l'hypoxie déclenche l'activation de voies moléculaires complexes, sous le contrôle des protéines de la famille *Hypoxia-Inducible Factor* (HIF). L'activation de HIF est régulée à de nombreux niveaux, pour permettre une réponse adaptée et efficace à l'hypoxie. Le changement de concentration en oxygène intra-cellulaire est le stimulus principal qui régule l'activité de HIF. En situation de normoxie, la demi-vie de HIF est très courte et cette protéine est rapidement dégradée. Cette dégradation intervient après hydroxylation par une ou plusieurs prolyl hydroxylases (PHD1, 2 ou 3) puis après

liaison à pVHL. En condition d'hypoxie, les protéines HIF sont stabilisées et induisent la transcription de plus de 100 gènes cibles proangiogéniques, dont le VEGF[15, 16].

Dans la maladie de von Hippel Lindau, la mutation VHL est à l'origine de l'absence de dégradation de HIF ; cela entraîne une production anormale de VEGF, elle-même à l'origine de la prolifération vasculaire caractéristique des tumeurs observées dans ce syndrome, dont le phéochromocytome. En cas de mutation SDH, l'accumulation de succinate au niveau tissulaire provoque l'inhibition des PHD, donc la stabilisation des HIFs et la stimulation de l'angiogénèse. Enfin, la voie de HIF peut également être activée de façon indirecte par activation de la voie PI3-K et AKT (*Figure 1*)[15, 17].

Au total, la découverte des mutations VHL et SDH dans les phéochromocytomes a permis de suggérer l'existence d'un phénomène de « pseudo-hypoxie ». Cette pseudo-hypoxie pourrait contribuer non seulement à l'importante vascularisation de ces tumeurs, mais également à la tumorigénèse en elle-même, en activant des voies de prolifération et de résistance à l'apoptose.

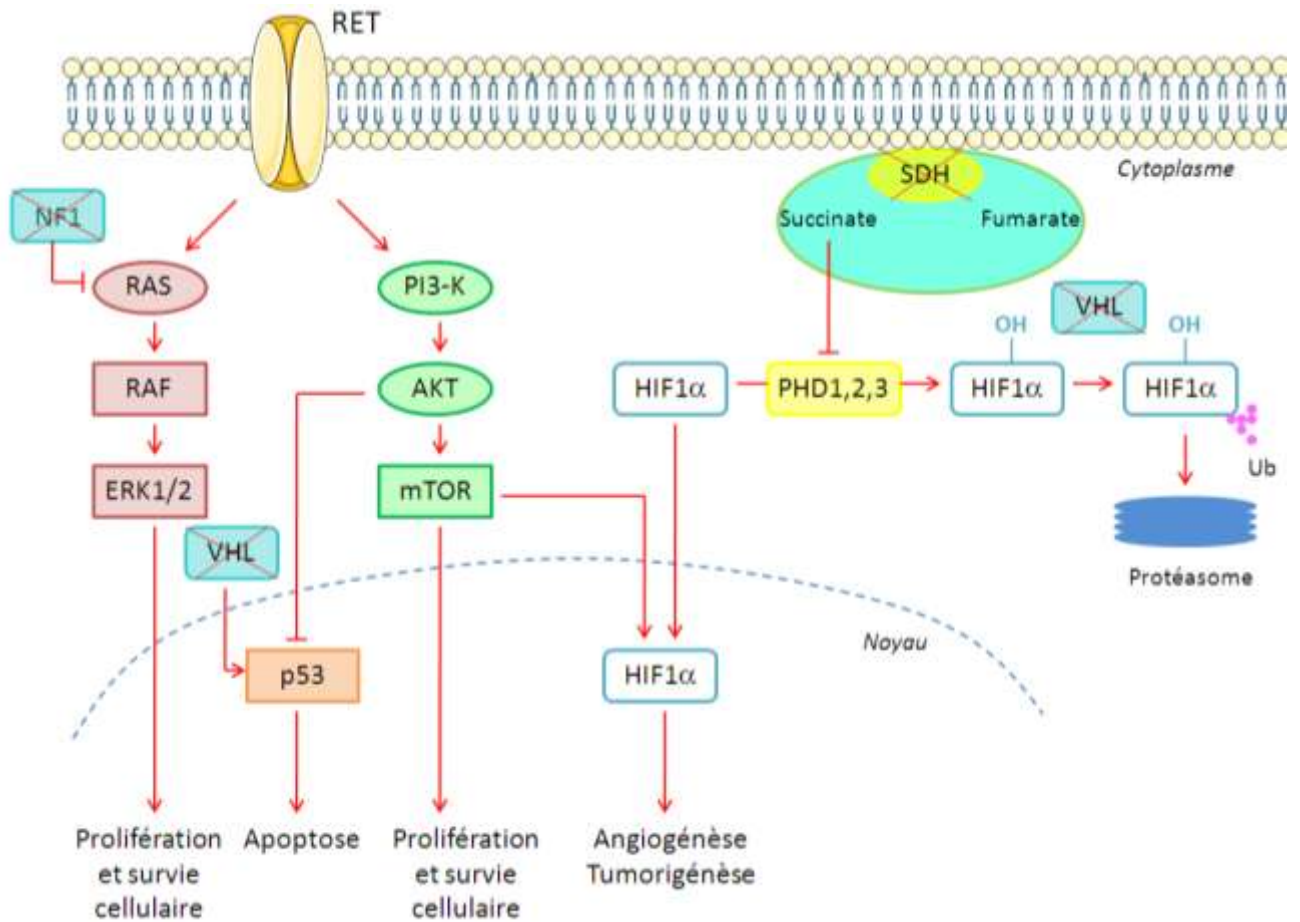


Figure 1. Tumorigénèse et angiogénèse dans les phéochromocytomes.

Les voies de signalisation intracellulaires RAS et PI3-K sont activées dans la tumorigénèse des phéochromocytomes héréditaires ou sporadiques. La voie p53 est inhibée en cas de mutation VHL ou indirectement via l'activation d'AKT, ce qui conduit à la résistance à l'apoptose. En cas de mutation SDH, la stabilisation des HIFs induit l'angiogénèse et la tumorigénèse. Les mutations inactivatrices de VHL inhibent l'ubiquitination et la dégradation des HIFs au niveau du protéasome et aboutissent également à la stimulation de l'angiogénèse.

2.3. Tableau clinique et complications

La symptomatologie constatée en cas de phéochromocytome est généralement aspécifique et fluctuante. Le délai moyen entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic est approximativement de trois ans.

La triade typique du phéochromocytome, dite « de Ménard », qui associe sueurs, céphalées et palpitations, n'est en réalité retrouvée que chez 10% des patients[5]. Ces malaises sont liés à des décharges catécholaminergiques. Environ 10% des patients ne présentent aucune symptomatologie particulière et 6% sont normotendus[5]. A l'inverse, des épisodes d'hypotension orthostatique ou une hypotension persistante sont également possibles[18].

Les complications liées aux phéochromocytomes sont nombreuses. Environ 40% des patients sont diabétiques[19]. L'hypertension artérielle (HTA) est une complication classique du phéochromocytome, qui se complique elle-même d'œdèmes aigus pulmonaires et d'accidents vasculaires cérébraux. Des manifestations cardiovasculaires indépendantes de l'HTA peuvent également survenir, à savoir des troubles du rythme, des syndromes coronariens aigus, des cardiomyopathies. La cardiomyopathie aiguë réversible est une complication cardiaque remarquable du phéochromocytome. Elle est liée à une ballonnisation avec dyskinésie de l'apex ventriculaire gauche, comparable à la cardiomyopathie de Tako-Tsubo. Ces manifestations cardiaques aiguës semblent être la conséquence d'un effet toxique secondaire à l'élévation des taux de catécholamines[20].

2.4. Pronostic

Dans 90% des cas, les phéochromocytomes sont des tumeurs bénignes. Dans ce cas, un traitement approprié permet d'obtenir une survie de 89% à 5 et de 84% à 10 ans, ce qui serait comparable à la population générale[21]. En cas de phéochromocytome malin, la survie à 5 ans chute à 55% à compter du diagnostic de la première métastase, avec une médiane de survie de 39 mois[22].

Les décès sont le plus souvent d'origine cardio-vasculaire. Les causes les plus fréquentes sont les cardiopathies sévères, les hypertensions artérielles malignes, les œdèmes aigus pulmonaires, les accidents vasculaires cérébraux et les cas de morts subites[23].

2.5. Traitement

La chirurgie est le seul traitement authentiquement curatif des phéochromocytomes. Cependant, il s'agit d'une chirurgie à haut risque, qui ne s'envisage qu'avec des précautions particulières. Elle doit être réalisée par une équipe expérimentée. Les patients doivent être préparés en période pré-opératoire par un traitement médicamenteux bloquant les effets des catécholamines, à savoir les α et β -bloquants ainsi que les inhibiteurs calciques. La surveillance anesthésique per-opératoire comporte un monitoring invasif de la pression artérielle afin d'apprécier ses variations importantes et rapides. Des poussées hypertensives peuvent survenir au cours de stimulations nociceptives (intubation oro-trachéale, incision, exploration abdominale). La surveillance hémodynamique doit être poursuivie en post-opératoire en raison du risque d'hypotension post-exérèse.

En cas de phéochromocytome malin, la chirurgie reste la référence lorsqu'elle est possible. Des traitements locaux par embolisation, chimioembolisation, cryoablation ou radiofréquence peuvent être réalisés, notamment au niveau de métastases hépatiques. En cas de métastases disséminées, des prises en charge par chimiothérapie ou radiothérapie métabolique par ^{131}I -MIBG peuvent également être proposées.

3. Syndrome d'Eisenmenger

3.1. Définition et épidémiologie

Le syndrome d'Eisenmenger se définit par une élévation des résistances pulmonaires et un shunt droite-gauche à travers un défaut faisant communiquer la circulation systémique et pulmonaire. Le plus souvent, il s'agit d'une large communication inter-ventriculaire non opérée qui évolue vers une élévation des résistances artériolaires pulmonaires et des pressions pulmonaires, entraînant alors une inversion du shunt qui devient bidirectionnel, puis droite-gauche[24]. Il a été décrit la première fois en 1897 par Victor Eisenmenger. La première description clinique date de 1958 et a été faite par Paul Wood, qui étudia 727 patients ayant un shunt gauche-droite initial dont 17,5% de réaction d'Eisenmenger[24].

Par extension, le syndrome d'Eisenmenger peut être induit par tout shunt faisant communiquer les deux circulations. Sa fréquence est difficile à évaluer car elle diffère selon la cardiopathie initiale : presque tous patients porteurs d'un tronc artériel commun, la moitié des patients ayant une communication inter-ventriculaire ou un canal artériel, et seulement 10% des patients ayant une communication inter-auriculaire vont développer une réaction d'Eisenmenger.

Actuellement, les progrès en chirurgie et en cardiologie pédiatrique permettent de dépister et de traiter précocement les shunts gauche-droite. Au cours des 50 dernières années, la prévalence du syndrome d'Eisenmenger a donc décliné d'environ 50%. Les patients atteints sont principalement des adultes. La prévalence de l'HTAP associée à un shunt artério-pulmonaire d'origine congénitale a été évaluée entre 1,6 et 12,5 cas par millions d'individus, dont environ 25 à 50% vont développer un syndrome d'Eisenmenger[25].

3.2. Physiopathologie

3.2.1. Histoire naturelle des altérations physiopathologiques

Les altérations physiopathologiques constatées dans les cardiopathies congénitales avec shunt artério-pulmonaire évoluent naturellement vers une réaction d'Eisenmenger si elles ne sont pas traitées précocement. Cette évolution se déroule en trois étapes (*Figure 2*):

-à la naissance, il existe un hyperdébit pulmonaire réactionnel au shunt gauche-droite entre les deux circulations. Cette élévation de débit se traduit par une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) pré-capillaire.

-cette HTAP pré-capillaire entraîne des lésions vasculaires rapidement évolutives qui aboutissent à des lésions histologiques irréversibles. Les artérioles pulmonaires perdent leur capacité de vasodilatation et se rigidifient. Les résistances pulmonaires augmentent progressivement et le shunt devient bidirectionnel.

-au stade le plus avancé, les résistances pulmonaires sont si élevées que les pressions pulmonaires deviennent supérieures aux pressions systémiques. Ce phénomène finit par entraîner une inversion du shunt qui devient définitivement droite-gauche, définissant le syndrome d'Eisenmenger.

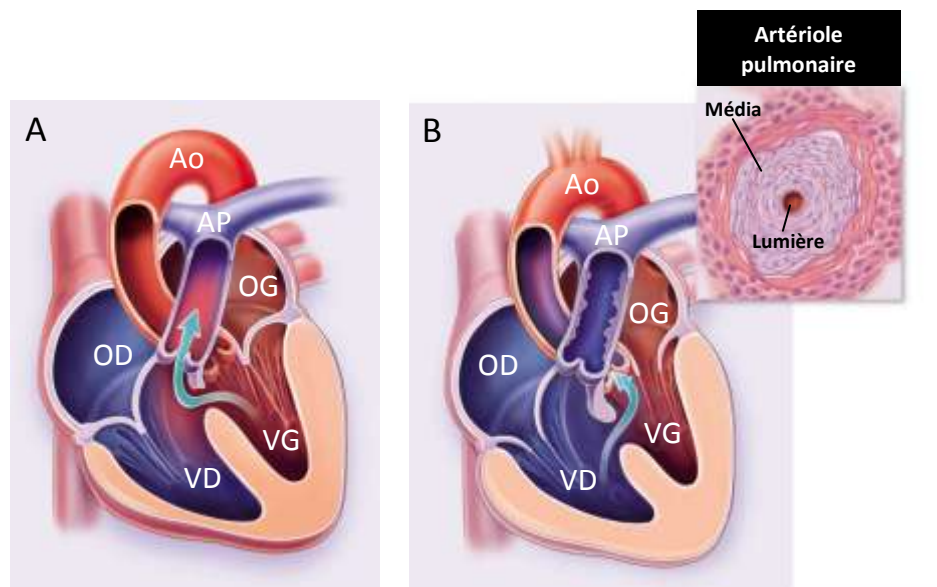


Figure 2. Altérations physiopathologiques dans le syndrome d'Eisenmenger – exemple de la communication inter-ventriculaire (d'après [26, 27]).

A. Communication inter-ventriculaire se traduisant par un shunt gauche-droite. A chaque contraction ventriculaire gauche, le sang est éjecté dans l'aorte (Ao) mais également dans le ventricule droit (VD) et dans l'artère pulmonaire (AP) à travers la communication inter-ventriculaire.

B. En réponse au shunt gauche-droite, des altérations morphologiques pulmonaires se produisent dans les petites artères et les artérioles pulmonaires (en médaillon). L'hypertrophie de la média, la prolifération cellulaire au niveau de l'intima et la fibrose provoquent le rétrécissement voire l'obstruction de la lumière vasculaire. Il en résulte une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et une inversion du shunt qui devient droite-gauche (image principale). Avec l'HTAP prolongée, une athérosclérose et une calcification étendue se développent souvent au niveau des grandes artères pulmonaires.

3.2.2. Lésions histologiques

Au niveau vasculaire, les altérations histologiques surviennent précocement en cas d'HTAP et sont caractérisées par des lésions de l'intima et de la média. Dans un premier temps, l'épaississement isolé de la média, sans lésion intimale histologique, est considéré comme réversible. A un stade plus avancé, des lésions vasculaires complexes sont décrites, avec fibrose intimale réduisant ou obstruant la lumière vasculaire, dilatation des artérioles distales, apparition de néovaisseaux pulmonaires. La fibrose intimale obstructive est alors considérée comme une lésion irréversible ou « fixée ».

3.2.3. Dysfonction endothéliale

Le rôle de l'endothélium est majeur dans le maintien du tonus vasculaire pulmonaire et dans l'adaptation de la circulation pulmonaire à la naissance. La dysfonction endothéliale apparaît comme la première étape dans la survenue d'une HTAP ; elle précède largement la survenue des lésions histologiques.

L'hyperdébit provoque une stimulation endothéliale directe. Sous l'influence de « forces de cisaillement », les cellules endothéliales libèrent des substances vasodilatatrices pour permettre aux pressions pulmonaires de rester basses malgré l'hyperdébit, dont principalement du monoxyde d'azote (NO). Le NO a de puissants effets vasodilatateur, antiagrégant plaquettaire et antiprolifératif sur les cellules musculaires lisses de la média. A l'inverse, une puissante substance vasoconstrictrice est également sécrétée : l'endothéline. Elle agit au niveau des cellules musculaires lisses de la média. Ces deux voies font l'objet de recherche et d'études complémentaires à visée thérapeutique pour lutter contre l'HTAP.

Lorsque la situation se prolonge, l'équilibre entre facteurs vasodilatateurs et vasoconstricteurs est rompu. Les pressions pulmonaires augmentent, entraînant finalement une élévation des résistances vasculaires.

3.2.4. Place des anomalies chromosomiques dans les malformations cardiaques

Le plus souvent, les cardiopathies congénitales sont de survenue isolée. Cependant, il existe également des cardiopathies s'inscrivant dans des associations syndromiques ou des cardiopathies congénitales constatées chez plusieurs individus d'une même famille, avec des phénotypes différents.

Dans les années 1980, le concept d'hérédité multifactorielle de Nora a été avancé. La récurrence était expliquée par un risque lié au terrain génétique et à l'environnement partagé au sein d'une même famille. Ensuite est apparu le concept de « perturbation d'un mécanisme embryonnaire » : une anomalie moléculaire liée à un mécanisme donné peut se traduire par un groupe de cardiopathies potentiellement hétérogènes anatomiquement, mais homogènes sur le plan embryologique. En effet, une même anomalie chromosomique peut produire des phénotypes cardiaques différents. L'analyse des relations phénotype-génotype a ensuite permis d'identifier le concept suivant : « une cardiopathie, plusieurs gènes ». Ce concept explique la grande hétérogénéité génotypique constatée pour chaque groupe de cardiopathie congénitale. Plus récemment encore, l'utilisation de lignées de souris transgéniques a permis de faire émerger le concept suivant : « une cardiopathie, plusieurs mécanismes, plusieurs gènes »[28].

Au final, une même anomalie moléculaire peut se traduire par différentes malformations cardiaques ; à l'inverse, une même malformation cardiaque peut résulter d'anomalies chromosomiques différentes. Les malformations cardiaques sont donc issues d'anomalies de séquences de développement, liées à une ou plusieurs mutations qui peuvent coexister chez un même patient. Le résultat anatomique peut être d'une grande complexité, comme dans le cas des isomérismes. L'hétérogénéité anatomique est liée à la fois à l'hétérogénéité des mécanismes embryologiques et à l'hétérogénéité génétique, ce qui rend le conseil génétique complexe. Au total, on estime qu'environ 5% des malformations cardiaques sont en rapport avec une anomalie génétique, dont la plupart sont monogéniques.

3.3. Tableau clinique et complications

Le tableau clinique habituel du syndrome d'Eisenmenger est dominé par une dyspnée d'effort, une cyanose centrale et un hippocratisme digital. L'hypoxémie chronique s'accompagne d'un cortège de complications :

-la polyglobulie est un mécanisme adaptatif destiné à améliorer le transport d'oxygène chez les sujets cyanosés. Il faut donc la tolérer jusqu'à un certain seuil, au-delà duquel apparaissent les symptômes d'hyperviscosité et donc le risque thrombotique. Les symptômes d'hyperviscosité les plus fréquents sont les céphalées, les vertiges, les troubles visuels avec amaurose.

-les troubles de la coagulation sont également fréquents et en rapport avec une thrombopénie et des troubles de l'hémostase, à savoir des déficits en prothrombine, en facteur V et en facteur IX. De façon paradoxale, ces patients sont donc exposés à un risque thrombotique lié à la polyglobulie, mais également à un risque hémorragique élevé. Les hémoptysies sont particulièrement à craindre dans ce contexte.

-le risque d'abcès cérébral est augmenté en raison de l'absence de filtre pulmonaire.

-de façon générale, toute intervention chirurgicale, même non-cardiaque, doit être considérée comme à haut risque. Toute baisse du débit pulmonaire peut s'avérer fatale et une surveillance hémodynamique étroite est donc indispensable en per-opératoire.

3.4. Pronostic

De façon générale, la classification fonctionnelle de la dyspnée selon le score NYHA (New York Heart Association) est un élément pronostique majeur pour les sujets atteints d'HTAP. Les patients sont classés en quatre stades en fonction du degré des symptômes résultant des activités physiques de la vie ordinaire.

Dans le syndrome d'Eisenmenger, les patients ont tous un taux de mortalité élevé[29]. La mortalité est d'autant plus importante que les patients ont un score NYHA élevé (supérieur ou égal à 3) ; elle reste toutefois considérable chez les patients dont le score NYHA est inférieur à 3. L'espérance de vie est en moyenne de 31 ans dans les séries les plus anciennes. Des études plus récentes montrent de grandes disparités avec des extrêmes allant jusqu'à 69 ans[30].

Les causes de décès les plus fréquentes sont la mort subite par troubles du rythme auriculaires ou ventriculaires rapides, les hémoptysies, les défaillances cardiaques globales, les abcès cérébraux, les accidents thromboemboliques ou les décès liés à une chirurgie non cardiaque.

3.5. Traitement

Le traitement préventif précoce des shunts gauche-droite sévère est primordial. Lorsqu'un syndrome d'Eisenmenger est installé, il existe par définition une HTAP fixée. La fermeture chirurgicale du shunt est impossible car le ventricule droit se trouverait face à des résistances artérielles pulmonaires supra-systémiques. Jusqu'à récemment, les options thérapeutiques se limitaient soit à une prise en charge palliative, soit à une transplantation cardio-pulmonaire. En effet, les traitements pharmacologiques conventionnels, incluant les digitaliques, les diurétiques, les anti-arythmiques, les anticoagulants, les suppléments ferriques et l'oxygénothérapie, ne semblent pas améliorer l'espérance de vie de ces patients.

L'apparition de nouvelles thérapies a révolutionné la prise en charge du syndrome d'Eisenmenger. Trois classes de vasodilatateurs ciblant la prolifération anormale et la contraction des cellules musculaires lisses ont émergé comme de nouvelles thérapies dans l'HTAP, à savoir : les prostanoïdes, les antagonistes des récepteurs de l'endothéline et les inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase[31]. Ces molécules ont d'abord été utilisées avec succès dans l'HTAP idiopathique. Elles font désormais l'objet d'études chez des patients

présentant une HTAP secondaire à une cardiopathie congénitale. Elles permettent d'améliorer les paramètres hémodynamiques et le score NYHA[32]. Une étude rétrospective récente menée sur 229 patients présentant un syndrome d'Eisenmenger a montré une amélioration de l'espérance de vie chez les sujets traités par inhibiteur de la 5-phosphodiesterase[33].

4. Observation Clinique

4.1. Présentation clinique

Mme P, née le 26 Octobre 1960, a été suivie au CHU de Lyon depuis l'enfance puis au CHU de Nantes à partir de 2006 pour une cardiopathie congénitale complexe associant situs inversus, oreillette unique, canal atrioventriculaire complet, inversion ventriculaire et continuation azygos de la veine cave inférieure. Ce tableau était complété par la présence d'un polysplénisme évoquant un isomérisme gauche. Une intervention de Blalock droit (création d'un shunt circulatoire permanent qui dérive une partie du flux sanguin aortique vers la circulation pulmonaire) a été réalisée en 1968. L'évolution s'est faite vers un syndrome d'Eisenmenger.

Les autres *antécédents* de Mme P étaient marqués par un accident vasculaire cérébral en 1988 et une thrombose veineuse saphène externe droite en 2006, complications fréquentes du syndrome d'Eisenmenger. Une ligature des trompes utérines a été pratiquée en 1984. Depuis 2001, elle était en fibrillation auriculaire permanente. Enfin, un diabète sucré non étiqueté mais rapidement insulino-traité par un schéma de type basal-bolus a été diagnostiqué en 2004.

Sur le plan clinique, Mme P était cyanosée de façon chronique. La saturation habituelle était comprise entre 75 et 80% en air ambiant. Une oxygénothérapie à domicile au long cours permettait d'obtenir une saturation comprise entre 85 et 90%. Les bruits du cœur étaient irréguliers et il existait un souffle systolique diffus de régurgitation côté à 3/6^{ème}.

Biologiquement, le bilan gazeux artériel en air ambiant et en dehors d'un épisode aigu retrouvait une saturation en oxygène habituelle mesurée entre 80 et 85%, avec une hypoxémie et une hypercapnie chroniques respectivement à 6,5 kPa (normes de PaO₂ comprises entre 10 et 13 kPa) et 6 kPa (normes de PaCO₂ comprises entre 4,8 et 5,8 kPa). Il existait une polyglobulie variant entre 20 et 22 g/dL et une augmentation de l'hématocrite entre 60 et 65%.

A partir de Mai 2006, l'état général de Mme P s'est dégradé. Elle s'est sentie plus asthénique, les palpitations sont devenues plus fréquentes et la dyspnée d'effort s'est majorée jusqu'à un stade NYHA III fort. Cliniquement, elle a présenté des signes de défaillance cardiaque droite avec turgescence jugulaire, hépatomégalie douloureuse, œdèmes des membres inférieurs et prise de poids. Le diabète est devenu difficile à équilibrer avec une HbA1c comprise entre 9 et 10%. Les chiffres tensionnels sont devenus très variables : la pression artérielle systolique oscillait entre 70 et 160 mmHg. Cette labilité tensionnelle était bien tolérée par la patiente.

Mme P a été hospitalisée à cinq reprises au cours de l'été 2006 pour des épisodes de majoration de son insuffisance cardiaque. L'indication d'une transplantation cœur-poumons a commencé à être évoquée. La patiente s'est montrée dans un premier temps extrêmement réticente à cette proposition en raison du risque chirurgical élevé. Un traitement par bosentan (inhibiteur de la 5-phosphodiesterase) a été débuté à partir d'Août 2006, avec un bon résultat initial puisque la fréquence des hospitalisations a diminué. En Février 2008, la patiente a finalement accepté de pratiquer un bilan pré-greffe cardio-pulmonaire. A l'échographie abdominale, une masse surrénalienne gauche suspecte mesurant 45 x 43 x 26 mm a été découverte.

4.2. Prise en charge diagnostique

Le *scanner abdominal* a confirmé l'existence d'une volumineuse masse surrénalienne gauche mesurant 35 mm en antéro-postérieur, 26 mm transversalement et 45 mm en hauteur (*Figure 3*). Cette masse était ovalaire, très hétérogène, de densité spontanée tissulaire de 49 HU. La densité était mesurée à 120 HU au temps portal et à 82 HU au temps tardif. Le calcul du wash-out absolu était à 53% à dix minutes. La surrénale droite était morphologiquement normale.

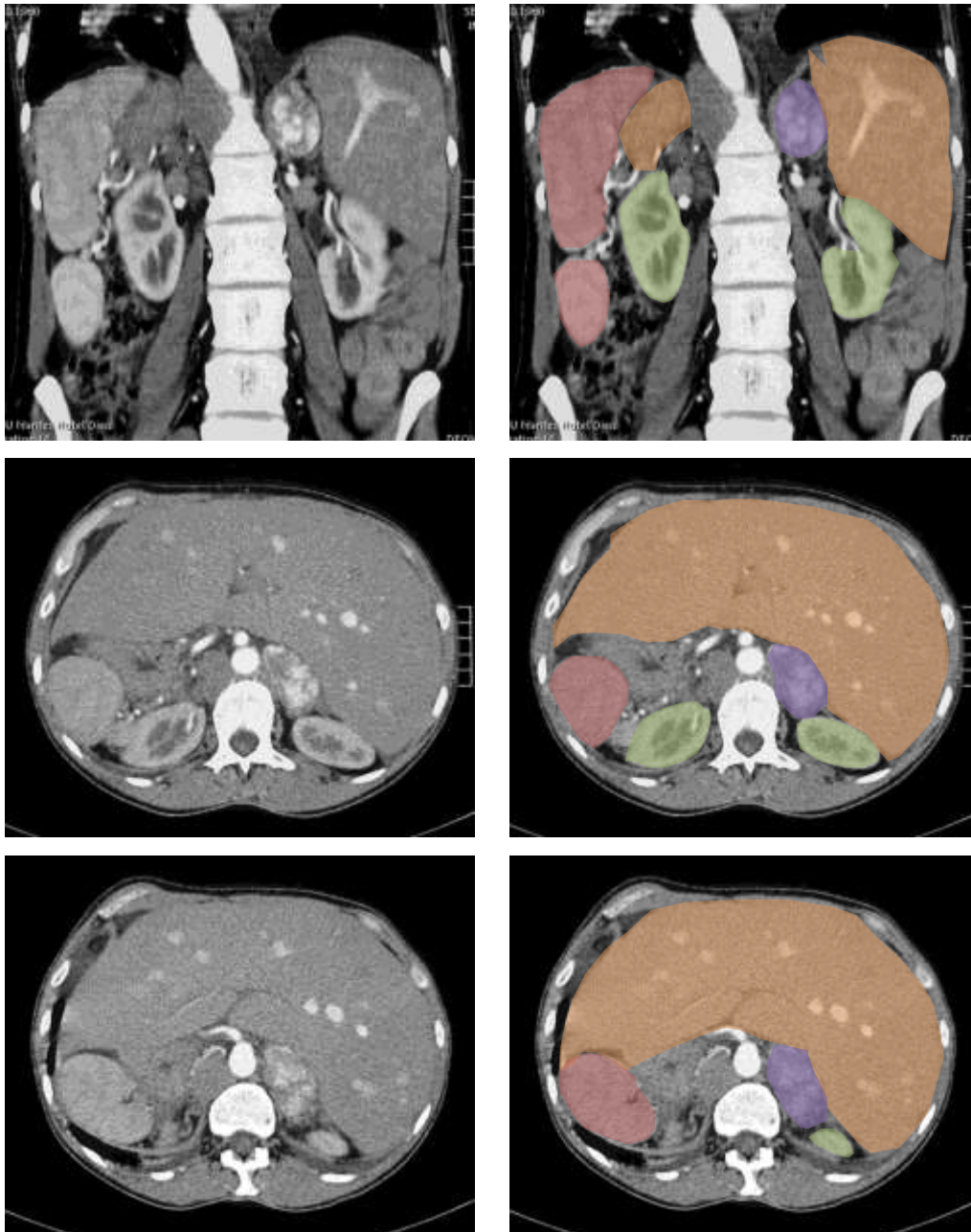


Figure 3. Scanner abdominal avec injection intraveineuse d'iode, acquisition mutiphase et reconstructions multiplanaires.

Masse surrénalienne gauche hypervascularisée de 55 mm dans son plus grand axe, évoquant un phéochromocytome.

Légende : ■ Foie ■ Rate ■ Reins ■ Tumeur surrénalienne

L'*interrogatoire* mené à posteriori a retrouvé la notion d'une symptomatologie typique avec flushs et sueurs profuses. La labilité tensionnelle et le diabète, tous deux d'aggravation récente, orientaient vers un phéochromocytome.

Biologiquement, le bilan hormonal complet et systématique de l'incidentalome n'a pas été réalisé en raison d'une forte suspicion clinique de phéochromocytome. Les dosages des métanéphrines et normétanéphrines urinaires sur 24 heures étaient respectivement de 410 µg/j (normale inférieure à 350 µg/j) et de 5300 µg/j (normale inférieure à 400 µg/j). Les taux de métadrénaline et normétadrénaline plasmatiques étaient respectivement de 9600 pg/ml (normales comprises entre 300 et 1000 pg/ml) et 58400 pg/ml (normales comprises entre 1000 et 2000 pg/ml).

La *scintigraphie* iodo-marquée au metaiodobenzylguanidine (¹²³I-MIBG) montrait une hyperfixation pathologique au niveau de la surrenale gauche. Il s'y associait une discrète fixation surrenalienne droite, d'intensité physiologique. L'interprétation de cet examen a toutefois été jugée délicate en raison d'un bruit de fond important, lié à l'interaction du labetolol qui interférait avec la captation du MIBG (*Figure 4*).

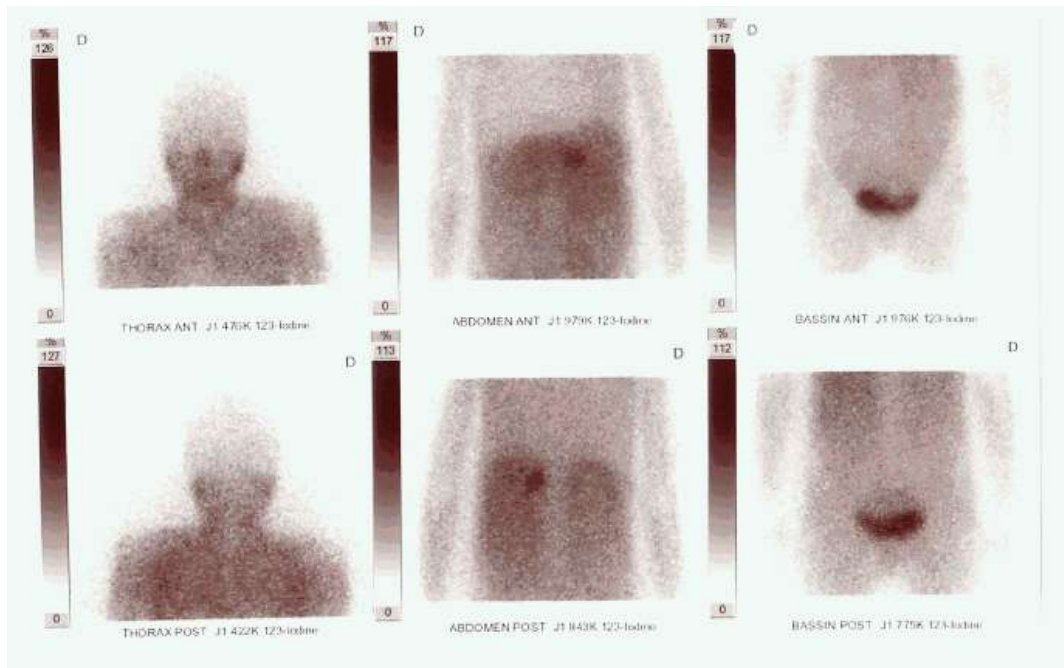


Figure 4. Scintigraphie à la MIBG-I¹²³ à J1.

Hyperfixation pathologique surrénalienne gauche confirmant le phéochromocytome.
Absence d'hyperfixation pathologique au niveau cervical ou thoracique.

La tomographie par émission de positons au 18F-FDG a confirmé le caractère hypermétabolique de la glande surrénalienne gauche. L'interprétation de cet examen a également été jugée difficile en raison de nombreux artéfacts liés à la fixation diffuse de graisses brunes thoraciques et péri-rénales bilatérales.

L'ensemble de ces données indiquait clairement la présence d'un phéochromocytome surrénalien gauche. La recherche de mutation du gène *RET* n'a pas été réalisée ; la calcémie était cependant normale et la calcitonine indosable, ce qui rendait fort improbable le diagnostic de NEM2. La patiente ne présentait pas de signes cliniques orientant vers une maladie de von Recklinghausen, notamment pas de taches café au lait. La recherche de mutation *NF1* n'a donc pas été demandée. La recherche de mutation sur les gènes *VHL*, *SDHB* et *SDHD* s'est révélée négative sur ADN leucocytaire. Il a finalement été conclu à une forme sporadique de phéochromocytome.

4.3. Prise en charge thérapeutique

En raison de la cardiopathie congénitale complexe et de l'hypoxie sévère, le rapport bénéfice-risque d'une exérèse chirurgicale a été jugé défavorable en première intention. Il a donc été décidé de pratiquer dans un premier temps une embolisation artérielle transcathétérielle.

En Avril 2008, une angiographie sélective des vaisseaux surrenaliens a été réalisée sous diazanalgésie et anesthésie locale, après ponction de l'artère fémorale droite. L'artère rénale gauche ne donnait pas de branche surrenalienne inférieure. L'artère surrenalienne moyenne (ASM) provenait directement du bord gauche de l'aorte. La branche inférieure de l'ASM alimentait la quasi-totalité de la surrenale. Un micro-cathétérisme a été réalisé à ce niveau avec embolisation de microparticules calibrées entre 300 et 500 μm . Le cathétérisme du tronc cœliaque a montré la naissance de l'artère diaphragmatique inférieure gauche dont une petite branche vascularisait la partie diaphragmatique de la surrenale (moins de 5% du volume surrenalien total).

Un phénomène de relargage d'amines, rapidement contrôlé par les anesthésistes et compliqué d'un vasospasme généralisé, a empêché l'embolisation de cette petite branche surrenalienne. En dehors de cet épisode survenu en fin de procédure, la tolérance tensionnelle de la patiente a été jugée bonne. Au final, le cathétérisme a permis l'embolisation quasi-complète de la surrenale gauche sur le pédicule surrenalien moyen (*Figure 5*).

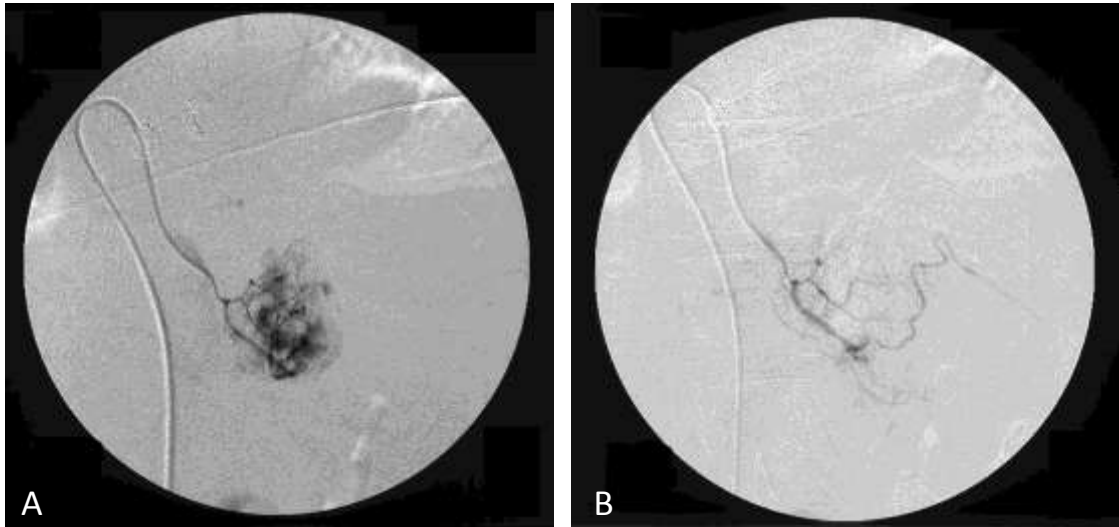


Figure 5. Angiographie de l'artère surrénalienne moyenne gauche (ASM) vascularisant la tumeur surrénalienne.

- A. Cliché avant embolisation. L'ASM alimente la quasi-totalité de la glande surrénalienne gauche.
- B. Cliché post-embolisation. Embolisation quasi-complète de la masse tumorale.

4.4. Evolution

Dans le mois qui a suivi l'embolisation, les phénomènes de flushs et de sueurs profuses se sont amendés. Les glycémies se sont progressivement améliorées et l'insulinothérapie a pu être arrêtée.

Biologiquement, les taux de métanéphrines et de normétanéphrines urinaires ont franchement diminué (*Figures 6A et 7A*). Les rapports métanéphrines urinaires sur créatininurie et normétanéphrines urinaires sur créatininurie, après une augmentation transitoire au décours immédiat de l'embolisation, se sont effondrés (*Figures 6B et 7B*). La fonction rénale est restée globalement stable jusqu'à la réalisation des derniers dosages urinaires et ne permettait pas d'expliquer cette diminution (*Figure 8*).

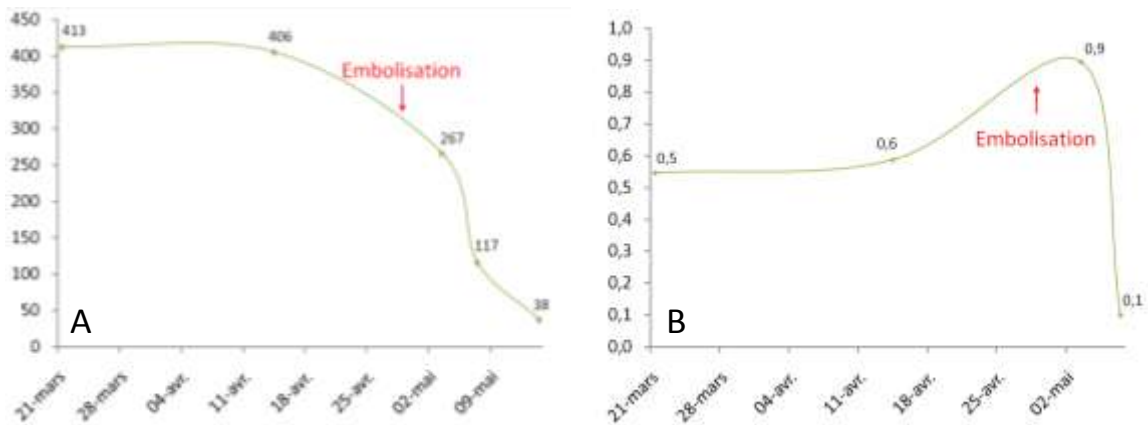


Figure 6. Evolution des métanéphrines urinaires.

- A. Evolution de la concentration des métanéphrines urinaires (en µg/j).
Normale inférieure à 350 µg/j.
- B. Evolution du rapport métanéphrines urinaires (en µg/j) sur créatininurie urinaire (en mg/j).

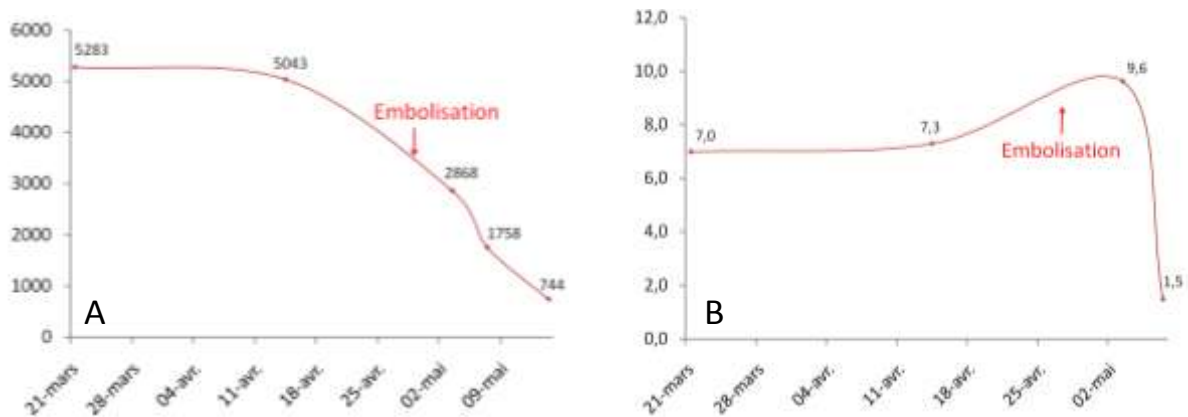


Figure 7. Evolution des normétanéphrines urinaires.

- A. Evolution de la concentration des normétanéphrines urinaires (en µg/j).
Normale inférieure à 400 µg/j.
- B. Evolution du rapport normétanéphrines urinaires (en µg/j) sur créatininurie urinaire (en mg/j).

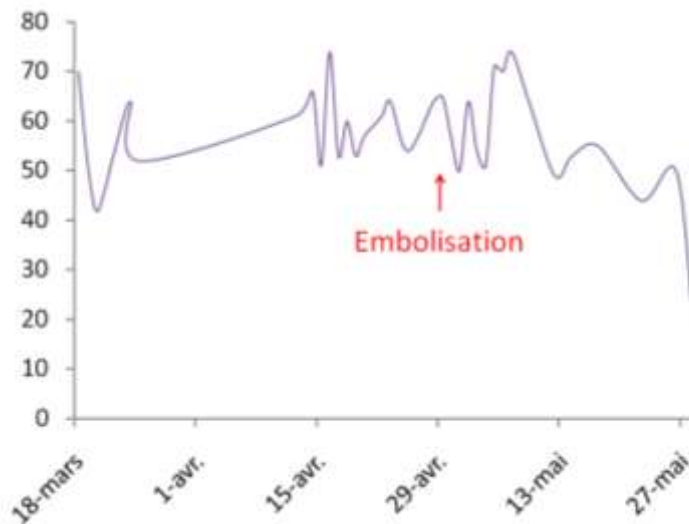


Figure 8. Evolution de la clairance de la créatinine calculée selon la formule MDRD (en ml/mn).

La scintigraphie ^{123}I -MIBG de contrôle réalisée un mois après l'embolisation n'a pas montré d'anomalie franche en regard des loges surrénaliennes. La négativité de cet examen a toutefois été jugée peu contributive, en raison d'une importante fixation rénale bilatérale, potentiellement en rapport avec la majoration de l'insuffisance rénale. En effet, la clairance de la créatinine était calculée à 19 ml/mn au moment de l'examen, contre une clairance habituellement comprise entre 50 et 60 ml/mn (*Figure 8*). Cette insuffisance rénale aiguë et sévère était secondaire à un état de choc cardiogénique.

En effet, l'état général de Mme P s'est finalement détérioré. La patiente a continué de présenter une labilité tensionnelle importante. Les taux plasmatiques de métadrénaline sont restés élevés et les taux de normétadrénaline ont continué d'augmenter (*Figures 9 et 10*). Les crises évocatrices de décharges catécholaminergiques sont brutalement réapparues. La patiente a présenté un choc cardiogénique sévère. Elle est décédée un mois après l'embolisation.

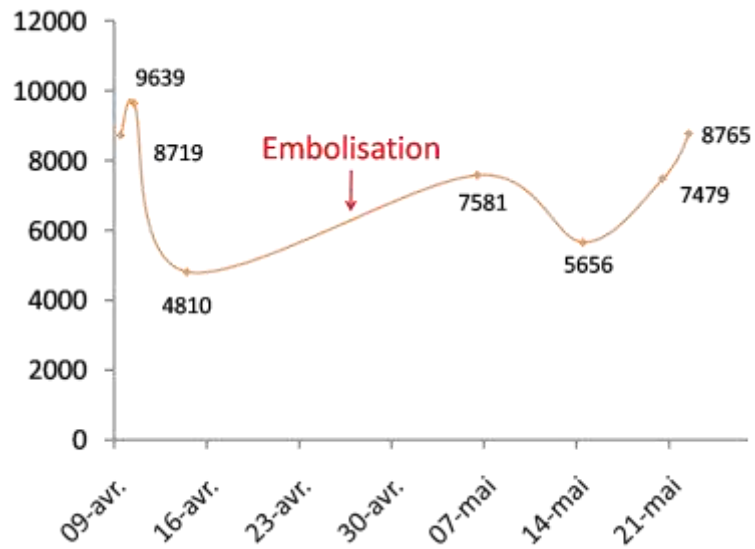


Figure 9. Evolution de la concentration des métadrénalines plasmatiques (en pg/mL).

Normales comprises entre 300 et 1000 pg/ml.

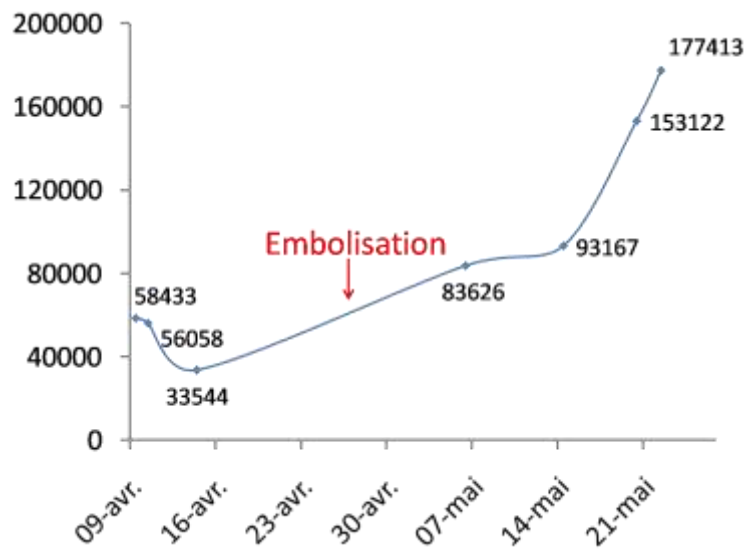


Figure 10. Evolution de la concentration des normétadrénalines plasmatiques (en pg/mL).

Normales comprises entre 1000 et 2000 pg/ml.

5. Discussion

5.1. Originalité de ce cas clinique

5.1.1. Présentation clinique atypique

Dans le cas de Mme P, il est important de noter que le phéochromocytome a été découvert au cours de l'exploration d'un incidentalome. En effet, l'échographie abdominale a été initialement prescrite en vue d'un bilan pré-transplantation cardio-pulmonaire, et non pas en raison d'une plainte fonctionnelle. La découverte d'un phéochromocytome au cours du bilan d'un incidentalome n'est cependant pas rare[4].

Le plus étonnant est qu'il existait en réalité des signes d'appel qui auraient pu conduire à un diagnostic plus précoce. En effet, l'interrogatoire réalisé à posteriori retrouvait la notion d'une symptomatologie typique avec flushs, céphalées et sueurs[3]. Il existait également des symptômes plus atypiques, comme la labilité tensionnelle importante (inhabituelle chez les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger) et l'aggravation de l'insuffisance cardiaque. Des épisodes d'hypotension orthostatique ou une hypotension permanente peuvent être constatés en cas de phéochromocytome en raison de l'altération du système nerveux sympathique[18]. Enfin, l'apparition d'un diabète en 2004 aurait pu faire l'objet d'investigations complémentaires chez cette patiente jeune et de corpulence normale (l'indice de masse corporelle était calculé à 18 kg/m²)[19].

Dans le cas de Mme P, il est probable que ce cortège de signes n'ait pas alerté les cliniciens car différents symptômes pouvaient être secondaires à son traitement par inhibiteur de la 5-phosphodiesterase. La survenue de céphalées, de sueurs et d'hypotension est habituelle chez les sujets traités par bosentan. De plus, il était probablement difficile de concevoir que Mme P puisse présenter deux pathologies aussi rares. C'est pourquoi il nous paraît essentiel d'informer à la fois les endocrinologues et les cardiologues que ces deux pathologies, en dépit de leur rareté, peuvent être associées.

5.1.2. Prise en charge thérapeutique par embolisation

La réalisation d'une angiographie est rarement indiquée en cas de phéochromocytome. Son apport à visée diagnostique est quasiment nul, surtout en cas de symptomatologie typique. Si la mortalité au cours d'une angiographie est faible chez ces patients, ce geste implique un risque significatif de déclencher une crise hypertensive[34]. Des épisodes de décharges catécholaminergiques ont été décrits au cours d'artériographie[35, 36]. Une étude menée sur 8 patients porteurs de phéochromocytome a également noté une augmentation significative des taux de noradrénalines plasmatiques simplement après réalisation d'un scanner avec injection de produit de contraste[37].

Dans le cas du phéochromocytome, l'intérêt de réaliser une embolisation a cependant été démontré pour de multiples raisons. Dès 1978, des tentatives d'embolisation pré-opératoire ont été réalisées afin de diminuer le risque de décharges catécholaminergiques[38] et pour prendre en charge en urgence la crise hypertensive[39]. Cette approche ne s'est toutefois pas développée.

L'intérêt de l'embolisation pour limiter le risque de saignement opératoire est davantage reconnu. Les phéochromocytomes étant des tumeurs fortement vascularisées, l'embolisation permet de diminuer le risque d'hémorragie per-opératoire et facilite ainsi l'exérèse chirurgicale. Cette technique a déjà été utilisée avec succès en cas de rupture tumorale chez des patients porteurs d'un phéochromocytome[34, 40]. En cas de surrénalectomie en urgence, le risque vital est effectivement jugé majeur. La préparation par embolisation permet de contrôler le risque immédiat d'hémorragie lié à la rupture tumorale ; une chirurgie d'exérèse réalisée dans un second temps permet un traitement à but curatif.

De la même façon, une embolisation pré-opératoire peut être réalisée en cas de tumeurs d'accès difficile. L'exérèse de paragangliome intra-cardiaque est un réel challenge chirurgical en raison de l'importance du saignement opératoire ; plusieurs échecs chirurgicaux ont ainsi été décrits[41, 42]. La réalisation d'une embolisation pré-opératoire diminue le risque hémorragique et a permis l'ablation chirurgicale de plusieurs paragangliomes intracardiaques, dont deux après échec initial d'un traitement chirurgical seul[41-43].

Enfin, l'embolisation a également sa place à visée palliative chez les patients porteurs de phéochromocytomes malins. Les métastases sont dans ce cas préférentiellement localisées au niveau hépatique. En cas de métastases hépatiques multiples non accessibles à un traitement chirurgical, la réalisation d'une embolisation permet de maintenir un état général stable sur plusieurs mois[44].

Au final, la chirurgie reste le traitement curatif de référence chez les patients porteurs d'un phéochromocytome. La réalisation d'une embolisation est indiquée en cas de chirurgie à haut risque hémorragique ou en cas de prise en charge palliative. Lorsqu'elle est utilisée en pré-opératoire, elle permet une approche multidisciplinaire qui améliore la stabilité hémodynamique et réduit les risques opératoires, aussi bien sur le plan des complications anesthésiques que chirurgicales.

Dans le cas de Mme P, une embolisation a été réalisée en raison des difficultés anesthésiques et chirurgicales engendrées par l'insuffisance cardiaque sévère liée au syndrome d'Eisenmenger et par les anomalies anatomiques. L'encombrement de la cavité abdominale rendait cette chirurgie particulièrement délicate. L'Euroscore est un outil utilisé en chirurgie cardiaque pour prédire la mortalité opératoire[45]. Le score de Mme P était calculé à 12 points, soit un risque prédictif de mortalité post-opératoire estimé à 42%. L'objectif était de permettre une amélioration de son état général en vue d'une exérèse chirurgicale. A notre connaissance, il s'agit de la première fois qu'une embolisation a été réalisée dans un contexte de phéochromocytome chez une patiente porteuse d'une cardiopathie congénitale.

5.2. Revue de la littérature

Il a été démontré que les patients porteurs d'une cardiopathie congénitale cyanogène ont un risque élevé de développer de nombreuses complications médicales, liées notamment à l'hypoxie chronique. Les progrès réalisés en chirurgie pédiatrique et les récents succès des nouvelles thérapies médicamenteuses ont permis d'améliorer significativement l'espérance et la qualité de vie de ces patients. Puisque la survie de ces patients jusqu'à l'adolescence et à l'âge adulte est désormais plus fréquente, la découverte de nouvelles associations est attendue.

La survenue de phéochromocytome serait une nouvelle association syndromique. La prévalence des phéochromocytomes est estimée entre 2 et 8 par millions d'habitants[2]. La prévalence de l'HTAP associée à un shunt artério-pulmonaire d'origine congénitale a été estimée entre 1,6 et 12,5 cas par millions d'individus, dont 25 à 50% vont développer un syndrome d'Eisenmenger[25]. Si l'on considère ces données, le risque pour un même patient de développer de façon fortuite un phéochromocytome et une réaction d'Eisenmenger serait compris entre 5 cas pour 100 milliards et 8 cas pour 10 billions d'individus.

En consultant la littérature, il apparaît qu'au moins 25 cas de phéochromocytomes associés à une cardiopathie congénitale ont été décrits (*Tableau 1*). A notre connaissance, parmi ces 25 cas, deux cas de phéochromocytome avec syndrome d'Eisenmenger ont été rapportés. L'association paragangliome-cardiopathie congénitale a également été décrite à 11 reprises au moins (*Tableau 2*). Cette fréquence dans la littérature contraste avec le faible risque calculé d'association fortuite. C'est pourquoi une pure coïncidence semble exclue chez ces patients.

Le premier cas de patient porteur d'une cardiopathie congénitale et d'un phéochromocytome de façon conjointe a été décrit par Roberts et al. en 1962[46]. En 1964, en reprenant des dossiers d'autopsies de l'Hôpital Johns Hopkins sur une période de plus de 13 ans, Folger a rapporté cinq cas de patients cumulant ces deux conditions[47]. Deux ans plus tard, Reynolds et Gilchrist ont rapporté une nouvelle observation de paragangliome

chez une jeune patiente présentant une transposition des gros vaisseaux[48]. Ces publications ont permis de mettre en évidence une augmentation de l'incidence de phéochromocytomes et de paragangliomes chez des patients atteints de cardiopathie congénitale.

En 1985, De La Monte et son équipe ont complété la série autopsique de l'Hôpital Johns Hopkins. Ils ont étudié les résultats de plus de 43000 sujets et consigné les cas de cardiopathies congénitales, de tumeurs neuroendocrines (TNE) périphériques (regroupant phéochromocytomes, paragangliomes et neuroblastomes), de TNE centrales et de mélanomes avec métastases. Dans cette étude, la prévalence des cardiopathies congénitales était deux fois plus élevée chez les patients porteurs d'une TNE périphérique comparativement à la population générale (à savoir 12,7% contre 4,8%). Chez les patients présentant une TNE centrale ou un mélanome avec métastases, la prévalence des cardiopathies congénitales restait inchangée. Cette étude a permis de montrer sur une grande population qu'il existe effectivement un lien entre TNE périphérique et cardiopathie congénitale[49].

Depuis, de nombreux cas de phéochromocytomes ou de paragangliomes survenant chez des patients porteurs de cardiopathie congénitale ont été rapportés de façon ponctuelle (*Tableaux 1 et 2*).

Référence	Type de cardiopathie congénitale	Age (années)	Sexe
Roberts et al, 1962[46]	1 patient avec le diagnostic de transposition des gros vaisseaux	NR	NR
Folger et al, 1964[47]	4 patients avec le diagnostic de : Tétralogie de Fallot (1) Transposition des gros vaisseaux (2) Anomalie d'Epstein (1)	14-44	3H 1F
Gerasimenko et al, 1967[50]	1 patient	NR	NR
De la Monte et al, 1985[49]	6 patients avec le diagnostic de : Tétralogie de Fallot (3) Canal atrio-ventriculaire (1) Communication inter-ventriculaire, persistance du canal artériel (1) Communication inter-auriculaire (1)	14-65	5H 1F
Chan et al, 1990[51]	1 patient avec le diagnostic de coarctation de l'aorte	NR	1H
Tjeuw et al, 1990[52]	1 patient avec le diagnostic de ventricule unique	NR	NR
Rutter et al, 1991[53]	1 patient avec le diagnostic de syndrome d'Eisenmenger (tronc artériel, communication inter-ventriculaire)	34	NR
Tokunaga et al, 2001[54]	2 patients avec le diagnostic de : Communication inter-auriculaire Canal artériel persistant	NR	NR
Kita et al, 2003[55]	2 patients avec le diagnostic de Tétralogie de Fallot	41-45	2F
Yano et al, 2004[56]	1 patient avec le diagnostic de Tétralogie de Fallot	45	1F
Sparks et al, 2005[57]	1 patient avec le diagnostic de ventricule unique	27	1F
Lee et al, 2006[58]	1 patient avec le diagnostic de situs inversus	NR	NR
Bellingham et al, 2008[59]	1 patient avec le diagnostic de syndrome d'Eisenmenger (canal atrio-ventriculaire)	28	NR
Yoshihara et al, 2008[60]	1 patient avec le diagnostic de syndrome de Holt-Oram	23	NR
Cheung et al, 2008[61]	1 patient avec le diagnostic de ventricule unique	14	1F

Tableau 1. Patients avec cardiopathie congénitale et phéochromocytome.

Référence	Type de cardiopathie congénitale	Age (années)	Sexe	Localisation du (des) paragangliome(s)
Folger et al, 1964[47]	1 patient avec le diagnostic de Tétralogie de Fallot	26	1H	Para-aortique
Reynolds et Gilchrist, 1966[48]	1 patient avec le diagnostic de transposition des gros vaisseaux	12	1F	Para-aortique
Lack, 1977[62, 63]	2 patients avec le diagnostic de cardiopathie congénitale (non précisée)	8-17	NR	Carotidien et vagal
Nissenblatt, 1978[64]	1 patient avec le diagnostic d'hypoplasie du cœur droit	28	1F	Cervical
Hirsch, 1980[65]	1 patient avec le diagnostic de ventricule unique	58	1H	Cervical
Bockelman, 1982[66]	1 patient avec le diagnostic de transposition des gros vaisseaux	22	1H	Organe de Zuckerland et sous-clavier
Stoll, 1995[67]	1 patient avec le diagnostic de défauts inter-auriculaire et inter-ventriculaire	20	1F	Paravertébral
Diez, 1999[68]	1 patient avec le diagnostic de cardiopathie congénitale cyanogène (non précisée)	NR	1H	NR
Cherqaoui, 2006[69]	1 patient avec le diagnostic de ventricule unique	13	1H	Organe de Zuckerland
Pecorari, 2008[70]	1 patient avec le diagnostic de ventricule unique et de transposition des gros vaisseaux	37	1F	Cervical

Tableau 2. Patients avec cardiopathie congénitale et paragangliome.

5.3. Hypothèses sur les mécanismes expliquant l'association phéochromocytome et syndrome d'Eisenmenger

5.3.1. Hypoxie chronique

5.3.1.1. Emergence d'une hypothèse

Dès 1964, Folger et son équipe se sont interrogés sur les causes possibles expliquant l'association entre phéochromocytome et cardiopathie cyanogène. L'hypoxémie chronique apparaissait déjà comme un facteur déclenchant potentiel dans la survenue du phéochromocytome. Cette hypothèse se basait essentiellement sur des expérimentations animales : l'asphyxie et l'anoxie augmentent les taux d'adrénaline et de noradrénaline[47].

En 1985, de La Monte et al. ont montré sur une grande série autopsique que la prévalence des cardiopathies congénitales était deux fois plus élevée chez les patients porteurs d'une TNE périphérique comparativement à la population générale[49]. Dans un deuxième temps de leur étude, ils ont cherché à déterminer le rôle éventuel de l'hypoxie dans l'induction de ces tumeurs. Dans la majorité des cas (87%), les cardiopathies des patients ayant une TNE périphérique étaient de type cyanogène, avec une élévation des concentrations d'hématocrite et une augmentation de l'hématopoïèse médullaire et extra-médullaire confirmée histologiquement. L'érythropoïèse était augmentée chez tous les patients ayant une TNE périphérique, qu'ils soient porteurs d'une cardiopathie congénitale ou non.

En comparant l'âge des sujets dans leurs différents groupes, il apparaît également que les patients porteurs d'une association phéochromocytome et cardiopathie congénitale cyanogène étaient considérablement plus jeunes que les patients présentant un phéochromocytome sans cardiopathie.

En conclusion, ces observations suggèrent que l'hypoxie chronique pourrait induire ou au moins favoriser à la fois l'érythropoïèse et la prolifération des cellules dérivées de la crête neurale, même si d'autres mécanismes sont probablement impliqués[49].

5.3.1.2. Population vivant à haute altitude

Dans le même ordre d'idée, l'association paragangliome et hypoxie chronique a été documentée dans des populations vivant à haute altitude. Une prévalence accrue de paragangliomes carotidiens a été détectée dans les populations vivant à haute altitude, comme au Pérou, à Mexico City, à Denver dans le Colorado et à Johannesburg en Afrique du Sud. Les tumeurs de ces patients sont remarquables car elles touchent préférentiellement les femmes, sont le plus souvent unilatérales et d'origine sporadique. A l'inverse, des études comparatives menées dans des villes plus proches du niveau de la mer (à Nashville, Cleveland, New York ou la Nouvelle-Orléans) montrent une incidence relativement faible de ces tumeurs[71, 72].

La particularité du glomus carotidien est qu'il contient des chémorécepteurs sensibles à la teneur en oxygène. Chez les individus vivant à plus de 2000 mètres d'altitude au dessus du niveau de la mer, l'hypoxie chronique pourrait induire via ces chémorécepteurs une hyperplasie du glomus carotidien, voire un paragangliome[72]. En 2001, il a été définitivement établi que l'hypoxie était un facteur de prolifération des cellules principales du glomus carotidien[73]. L'hypoxie chronique est donc désormais reconnue comme un facteur de risque des paragangliomes sporadiques.

Plus récemment, en 2003, l'équipe de Baysal a cherché à déterminer si l'altitude pouvait influencer la pénétrance et l'expressivité du syndrome PGL/PH lié au gène SDHD. A partir d'une analyse menée sur 58 sujets porteurs de ce syndrome et issus de 23 familles nord-américaines ou turques, ils ont étudié les interactions entre le phénotype, le génotype et le niveau d'altitude. Ils ont constaté qu'une altitude élevée est corrélée à la sévérité phénotypique puisque les sujets vivant à haute altitude ont plus de risque de présenter des localisations multiples au moment du diagnostic ou un phéochromocytome[74].

Cette même équipe s'est interrogée sur la prévalence élevée des mutations SDHD aux Pays-Bas, où un grand nombre de familles et de cas sporadiques ayant un syndrome PHEO/PGL lié à une mutation SDHD ont été identifiés. L'altitude moyenne très basse dans ce pays (à 2 mètres au dessus du niveau de la mer, contre 260 mètres en moyenne aux Etats-Unis) pourrait expliquer cette spécificité hollandaise. La faible altitude réduirait la pénétrance et atténuerait la sélection naturelle des mutations SDHD dans cette population. A l'inverse, plus l'altitude est élevée, plus faible est la fréquence des mutations SDHD retrouvées dans l'étiologie des PGL. Ainsi, il a été suggéré que l'environnement, et plus particulièrement l'hypoxie d'altitude, pourraient moduler l'expression du gène SDHD[74, 75].

5.3.1.3. Découverte du gène HIF

L'hypothèse d'une tumorigénèse induite ou au moins favorisée par une hypoxie chronique semble confirmée depuis la découverte du gène *HIF* en 1992. Comme nous l'avons vu précédemment, le gène *HIF* s'est rapidement imposé comme un gène au rôle central dans la tumorigénèse et l'angiogénèse, particulièrement concernant le développement des phéochromocytomes qui sont des tumeurs richement vascularisées.

L'activité de HIF est régulée directement par la concentration en oxygène intra-cellulaire. En condition de normoxie, les protéines HIF sont rapidement dégradées. En situation d'hypoxie, la stabilisation des HIFs provoque l'activation de nombreuses voies favorisant l'angiogénèse et la prolifération tumorale[15].

La voie de la pseudo-hypoxie tissulaire est reconnue pour expliquer l'apparition de phéochromocytomes en cas de mutations des gènes *VHL* ou *SDH*, qui altèrent la voie de signalisation HIF. On peut également envisager que de la même façon, une hypoxie vraie pourrait à long terme contribuer à l'activation des voies de tumorigénèse et d'angiogénèse (*Figure 11*). Ainsi, l'hypoxie sévère pourrait être le mécanisme clé de l'association phéochromocytome et syndrome d'Eisenmenger dans notre cas présent.

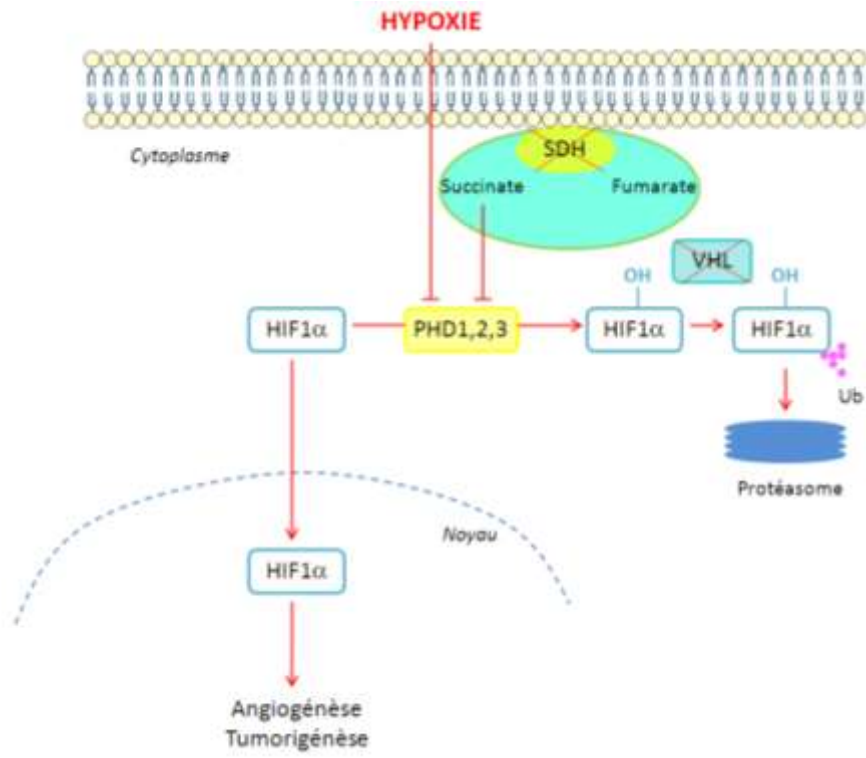


Figure 11. Rôle de l'hypoxie sur la stimulation de l'angiogenèse et de la tumorigénèse.

5.3.2. Anomalie génétique

Un autre facteur pourrait également contribuer au développement de phéochromocytome chez les sujets porteurs de cardiopathie congénitale, à savoir une anomalie génétique commune.

5.3.2.1. Rôle des cellules de la crête neurale

Embryologiquement, les phéochromocytomes sont des tumeurs dérivées des cellules de la crête neurale. Ces cellules pluripotentes ont des capacités de différenciation et de migration remarquables. Non seulement elles donnent naissance au système nerveux périphérique, mais elles sont également à l'origine de nombreux types cellulaires différenciés.

Un type particulier de cellules de la crête neurale colonise la région efférente du cœur et participe à la septation aortopulmonaire. On peut donc s'interroger sur une anomalie des cellules de la crête neurale présente dès l'embryogénèse, qui expliquerait à la fois un défaut de cloisonnement des cavités cardiaques et une tumorigénèse. Cette théorie a été développée par Holzer, qui a constaté une prévalence élevée de neuroblastome, autre tumeur dérivée des cellules de la crête neurale, chez les nouveaux-nés présentant des malformations cardiaques[76].

5.3.2.2. Recherche de mutations communes

Comme nous l'avons vu précédemment, la pathogénie du phéochromocytome reste incertaine. Une anomalie génétique héréditaire est plus souvent retrouvée que ce que l'on pensait autrefois. Des mutations germinales de huit gènes (*RET*, *NF1*, *VHL*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2* et *TMEM127*) ont été identifiées comme étant responsables de phéochromocytomes héréditaires mais également sporadiques.

A notre connaissance, un seul cas de neurofibromatose de type 1 avec phéochromocytome et malformation cardiaque congénitale a été décrit[50]. La neurofibromatose de type 1 est causée par des anomalies génétiques situées au niveau du bras long du chromosome 17. Le gène *NF1* est très étendu, ce qui favorise la survenue de mutations. Il code pour la neurofibromine, une protéine régulatrice appartenant à la famille des protéines GAP et jouant un rôle important dans la croissance et la différenciation cellulaires. Les souris porteuses d'une mutation hétérozygote de *NF1* sont hautement prédisposées à la formation de tumeurs variées, dont le phéochromocytome. A l'état d'homozygotie, les souris mutées présentent des malformations cardiaques létales[77]. Des variations rapides des concentrations de neurofibromine ont été observées au cours de l'embryogénèse cardiaque de la souris, particulièrement au moment de la formation du ventricule primitif et pendant la formation des oreillettes[78]. De plus, des cardiopathies congénitales ont été décrites chez les patients porteurs de neurofibromatose, même si ces anomalies sont inconstantes[79].

Un cas de maladie de von Hippel Lindau avec phéochromocytome et cardiopathie congénitale a également été rapporté[53]. Le gène *VHL* est situé sur le bras court du chromosome 3 en un endroit appelé 3p25-26. Les anomalies cardiaques ne font pas partie des manifestations constatées dans la maladie de von Hippel Lindau. Cependant, une délétion distale au niveau de cette même zone 3p25 est responsable du syndrome 3p, caractérisé notamment par une communication atrio-ventriculaire chez un tiers des sujets atteints[80].

Parallèlement, aucune association entre les gènes *SDH* et des anomalies cardiaques congénitales n'a pour le moment été décrite. Les gènes *SDHB*, *SDHC* et *SDHD* sont localisés respectivement au niveau des zones 1p35-36, 1q21 et 11q23. Les monosomies 1p36 sont fréquemment associées à des défauts de cloisonnement cardiaque, voire à des cas de tétralogie de Fallot[81]. Les délétions situées au niveau 1q21 se traduisent par des cardiopathies congénitales de gravité variable et par des anomalies de l'arc aortique [82]. Enfin, plusieurs cas d'hypoplasie cardiaque gauche ont été rapportés en présence de mutations localisées en zone 11q23[83].

Ces différents exemples suggèrent une proximité géographique entre certaines régions chromosomiques impliquées dans les phéochromocytomes et dans les cardiopathies congénitales. On peut imaginer qu'une mutation unique dans une même région chromosomique peut avoir des répercussions à la fois sur la tumorigénèse et sur l'embryogénèse cardiaque. Il ne s'agit-là cependant que d'une hypothèse. En effet, ces régions chromosomiques sont vastes et comportent un grand nombre de loci. Aucune étude n'a identifié de façon formelle une mutation commune responsable à la fois de la survenue d'un phéochromocytome et d'une cardiopathie congénitale.

5.4. Limites

Après cette revue de la littérature et en raison des arguments statistiques, il apparaît désormais comme certain que l'association phéochromocytome et cardiopathie congénitale n'est pas fortuite. Cependant, les mécanismes responsables de cette association ne sont pas élucidés. Seules des hypothèses peuvent être à l'heure actuelle formulées.

5.4.1. Hypothèse de l'hypoxie chronique

L'hypothèse de l'hypoxie chronique est séduisante pour plusieurs raisons. Il s'agit d'une théorie ancienne, étayée par des observations cliniques menées sur une large échelle, que ce soit sur des séries autopsiques ou sur des populations vivant à haute altitude[49, 72]. Cette théorie a été fortement renforcée par la découverte de la voie de la pseudo-hypoxie et de l'importance du gène HIF dans la tumorigénèse[16, 84]. Cependant, cette théorie est probablement trop simpliste et laisse de nombreuses questions sans réponse.

En effet, nous n'avons pas retrouvé de cas décrits de phéochromocytome survenant chez des patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique ou d'HTAP idiopathique. Il est vrai que ces pathologies surviennent généralement à l'âge adulte et non pas dès la naissance, ce qui peut expliquer l'absence de cas décrit.

De plus, le rôle des protéines HIF dans la tumorigénèse des phéochromocytomes VHL reste discuté. Il convient de distinguer plusieurs types de maladie de Von Hippel Lindau (types 1, 2A, 2B et 2C). Les familles VHL de type 1 ont un risque élevé de développer des hémangioblastomes ou des carcinomes du rein à cellules claires, qui contraste avec un risque plus réduit de phéochromocytome. Les patients issus de familles de type 2 présentent un risque élevé de développer un phéochromocytome. Ils peuvent être à faible risque (2A) ou à haut risque (2B) de développer des tumeurs rénales. Dans le type 2C, les sujets atteints présentent de façon isolée des phéochromocytomes et des paragangliomes, sans autre signe de la maladie VHL. Généralement, la maladie de type 1 est associée à des mutations majeures du gène *VHL*, aboutissant à une perte de fonction complète de la protéine. A l'inverse, les mutations identifiées dans le type 2 conduisent le plus souvent à l'expression de mutants dont la conformation est identique à la protéine pVHL normale[12]. Certains mutants de type 2C conservent même leur capacité à induire la dégradation des HIFs in vitro[85]. Si l'activation des HIFs induit clairement le développement des hémangioblastomes et des carcinomes rénaux à cellules claires, leur participation exacte dans la tumorigénèse du phéochromocytome reste encore sujet à discussion.

5.4.2. Hypothèse génétique

Comme nous l'avons précédemment décrit, il existe des analogies entre certaines régions chromosomiques impliquées dans la tumorigénèse des phéochromocytomes et certaines régions rapportées dans les cardiopathies congénitales. Cependant, aucune étude n'a identifié de mutation commune responsable à la fois de la survenue d'un phéochromocytome et d'une cardiopathie congénitale. L'identification de gènes de susceptibilité concernant ces deux maladies se poursuit.

En effet, il est désormais admis qu'environ 25 à 30% des phéochromocytomes sont génétiquement déterminés[7]. La recherche génétique d'une mutation constitutionnelle délétère reste donc encore négative dans la majorité des cas. L'identification de gènes de susceptibilité au début des années 2000 a profondément bouleversé les connaissances sur la

génétique des phéochromocytomes. En 2009 et 2010, deux nouveaux gènes impliqués dans la tumorigénèse des phéochromocytomes, *SDHAF2* et *TMEM127*, viennent d'être découverts[8, 9]. Ces découvertes récentes nous permettent de spéculer sur l'existence de nouvelles mutations situées sur d'autres gènes de susceptibilité encore non identifiés.

De plus, l'embryogénèse cardiaque est complexe et le concept de développement cardiaque ne peut se réduire à une simple segmentation du cœur embryonnaire. La notion du tube cardiaque primitif découpé en segments ayant un destin prédéfini est erronée. Les malformations cardiaques sont issues d'anomalies de séquences de développement, consécutives à une ou plusieurs mutations génétiques intriquées. L'hétérogénéité anatomique, embryologique et génotypique des malformations cardiaques rend en pratique impossible une analyse génétique systématique en cas de cardiopathie congénitale.

6. Conclusion

Les patients porteurs d'une cardiopathie congénitale cyanogène ont un risque élevé de développer des complications médicales. Les progrès réalisés en chirurgie pédiatrique et les succès des nouvelles thérapies médicamenteuses ont amélioré significativement l'espérance de vie de ces patients. Puisque la survie de ces patients jusqu'à l'adolescence et à l'âge adulte est désormais plus fréquente, la découverte de nouvelles complications est attendue. La survenue d'un phéochromocytome chez ces patients est potentiellement une de ces nouvelles complications.

Nous rapportons ici un cas de phéochromocytome associé à un syndrome d'Eisenmenger. Les prévalences du phéochromocytome et du syndrome d'Eisenmenger sont difficiles à évaluer mais rares. La probabilité de survenue conjointe de ces deux pathologies est extrêmement faible et la découverte de leur coexistence chez un même individu suggère une association non fortuite. Ainsi, ces deux maladies pourraient être reliées par l'hypoxie ou des anomalies génétiques.

Ce cas instructif nous engage à considérer la possibilité d'un phéochromocytome chez tout patient porteur d'une cardiopathie congénitale cyanogène. C'est pourquoi, en présence d'un individu atteint de cardiopathie congénitale cyanogène, le praticien doit être averti de cette association et rechercher l'existence d'un phéochromocytome en cas de symptômes inattendus.

Bibliographie

1. Beard, C.M., et al., *Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979*. Mayo Clin Proc, 1983. **58**(12): p. 802-4.
2. Timmers, H.J., et al., *Clinical aspects of SDHx-related pheochromocytoma and paraganglioma*. Endocr Relat Cancer, 2009. **16**(2): p. 391-400.
3. Lenders, J.W., et al., *Phaeochromocytoma*. Lancet, 2005. **366**(9486): p. 665-75.
4. Mantero, F., et al., *A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(2): p. 637-44.
5. Kopetschke, R., et al., *Frequent incidental discovery of phaeochromocytoma: data from a German cohort of 201 phaeochromocytoma*. Eur J Endocrinol, 2009. **161**(2): p. 355-61.
6. McNeil, A.R., et al., *Phaeochromocytomas discovered during coronial autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland*. Aust N Z J Med, 2000. **30**(6): p. 648-52.
7. Neumann, H.P., et al., *Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma*. N Engl J Med, 2002. **346**(19): p. 1459-66.
8. Hao, H.X., et al., *SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma*. Science, 2009. **325**(5944): p. 1139-42.
9. Qin, Y., et al., *Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma*. Nat Genet. **42**(3): p. 229-33.
10. Walther, M.M., et al., *von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas*. J Urol, 1999. **162**(5): p. 1582-6.
11. Zoller, M.E., et al., *Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population*. Cancer, 1997. **79**(11): p. 2125-31.
12. Favier, J., *Angiogenèse et tumorigénèse des phéochromocytomes*. Médecine Clinique et Endocrinologie Diabète, 2008. **36**: p. 17-21.
13. Roe, J.S., et al., *p53 stabilization and transactivation by a von Hippel-Lindau protein*. Mol Cell, 2006. **22**(3): p. 395-405.
14. Favier, J., et al., *Angiogenesis and vascular architecture in pheochromocytomas: distinctive traits in malignant tumors*. Am J Pathol, 2002. **161**(4): p. 1235-46.
15. Rankin, E.B. and A.J. Giaccia, *The role of hypoxia-inducible factors in tumorigenesis*. Cell Death Differ, 2008. **15**(4): p. 678-85.
16. Pouyssegur, J., F. Dayan, and N.M. Mazure, *Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression*. Nature, 2006. **441**(7092): p. 437-43.
17. Dahia, P.L., *Transcription association of VHL and SDH mutations link hypoxia and oxidoreductase signals in pheochromocytomas*. Ann N Y Acad Sci, 2006. **1073**: p. 208-20.
18. Munakata, M., et al., *Altered sympathetic and vagal modulations of the cardiovascular system in patients with pheochromocytoma: their relations to orthostatic hypotension*. Am J Hypertens, 1999. **12**(6): p. 572-80.
19. La Batide-Alanore, A., G. Chatellier, and P.F. Plouin, *Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients*. J Hypertens, 2003. **21**(9): p. 1703-7.
20. Luca, F., et al., *[Cardiac manifestations of pheochromocytoma]*. Ann Endocrinol (Paris), 2009. **70**(1): p. 43-7.
21. Timmers, H.J., et al., *Metastases but not cardiovascular mortality reduces life expectancy following surgical resection of apparently benign pheochromocytoma*. Endocr Relat Cancer, 2008. **15**(4): p. 1127-33.

22. Amar, L., et al., *Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(10): p. 3822-8.
23. Liao, W.B., et al., *Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma*. Am J Emerg Med, 2000. **18**(5): p. 622-5.
24. Wood, P., *The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt*. I. Br Med J, 1958. **2**(5098): p. 701-9.
25. Galie, N., et al., *Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome*. Drugs, 2008. **68**(8): p. 1049-66.
26. Brickner, M.E., L.D. Hillis, and R.A. Lange, *Congenital heart disease in adults. First of two parts*. N Engl J Med, 2000. **342**(4): p. 256-63.
27. Brickner, M.E., L.D. Hillis, and R.A. Lange, *Congenital heart disease in adults. Second of two parts*. N Engl J Med, 2000. **342**(5): p. 334-42.
28. Bajolle, F., S. Zaffran, and D. Bonnet, *Genetics and embryological mechanisms of congenital heart diseases*. Arch Cardiovasc Dis, 2009. **102**(1): p. 59-63.
29. Hopkins, W.E., et al., *Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome*. J Heart Lung Transplant, 1996. **15**(1 Pt 1): p. 100-5.
30. Daliento, L., et al., *Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death*. Eur Heart J, 1998. **19**(12): p. 1845-55.
31. Beghetti, M. and N. Galie, *Eisenmenger syndrome a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(9): p. 733-40.
32. Galie, N., et al., *Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study*. Circulation, 2006. **114**(1): p. 48-54.
33. Dimopoulos, K., et al., *Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension*. Circulation. **121**(1): p. 20-5.
34. Pua, U. and D.E. Wong, *Transarterial embolisation of spontaneous adrenal pheochromocytoma rupture using polyvinyl alcohol particles*. Singapore Med J, 2008. **49**(5): p. e126-30.
35. Brueckel, J. and B.O. Boehm, *Crisis after angiography*. Lancet, 1998. **352**(9136): p. 1278.
36. Gold, R.E., et al., *Hypertensive crisis as a result of adrenal venography in a patient with pheochromocytoma*. Radiology, 1972. **102**(3): p. 579-80.
37. Raisanen, J., et al., *Plasma catecholamines in pheochromocytoma: effect of urographic contrast media*. AJR Am J Roentgenol, 1984. **143**(1): p. 43-6.
38. Bunuan, H.D., M. Alltree, and K.A. Merendino, *Gel foam embolization of a functioning pheochromocytoma*. Am J Surg, 1978. **136**(3): p. 395-8.
39. Hrabovsky, E.E., et al., *Catheter embolization: preparation of patient with pheochromocytoma*. J Pediatr Surg, 1982. **17**(6): p. 849-50.
40. Park, J.H., et al., *A case of a ruptured pheochromocytoma with an intratumoral aneurysm managed by coil embolization*. Endocr J, 2003. **50**(6): p. 653-6.
41. Drucker, E.A., et al., *Mediastinal paraganglioma: radiologic evaluation of an unusual vascular tumor*. AJR Am J Roentgenol, 1987. **148**(3): p. 521-2.
42. Rakovich, G., et al., *Preoperative embolization in the management of a mediastinal paraganglioma*. Ann Thorac Surg, 2001. **72**(2): p. 601-3.
43. Ali, A.M., et al., *Preoperative embolization followed by surgical excision of an intrapericardial pheochromocytoma*. Ann Thorac Surg, 2007. **83**(1): p. 302-4.
44. Watanabe, D., et al., *Transcatheter arterial embolization for the treatment of liver metastases in a patient with malignant pheochromocytoma*. Endocr J, 2006. **53**(1): p. 59-66.
45. Nashef, S.A., et al., *European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE)*. Eur J Cardiothorac Surg, 1999. **16**(1): p. 9-13.

46. Roberts, W.C., D.T. Mason, and E. Braunwald, *Survival to adulthood in a patient with complete transposition of the great vessels: including a note on the association of endocrine tumors with heart disease*. *Ann Intern Med*, 1962. **57**: p. 834-42.
47. Folger, G.M., Jr., et al., *Cyanotic Malformations of the Heart with Pheochromocytoma. a Report of Five Cases*. *Circulation*, 1964. **29**: p. 750-7.
48. Reynolds, J.L. and T.F. Gilchrist, *Congenital heart disease and pheochromocytoma*. *Am J Dis Child*, 1966. **112**(3): p. 251-5.
49. de la Monte, S.M., G.M. Hutchins, and G.W. Moore, *Peripheral neuroblastic tumors and congenital heart disease. Possible role of hypoxic states in tumor induction*. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1985. **7**(2): p. 109-16.
50. Gerasimenko, P.P., et al., *[Rare combination of neurofibromatosis (Recklinghausen's disease), pluriglandular pathology and anomalies of the heart and aorta in a patient with pheochromocytoma of the adrenal glands]*. *Sov Med*, 1967. **30**(7): p. 98-102.
51. Chan, P., C.P. Lee, and Y.H. Lee, *Coarctation of aorta coexisting with pheochromocytoma: report of a case*. *J Formos Med Assoc*, 1990. **89**(11): p. 1009-11.
52. Tjeuw, M. and J. Fong, *Anaesthetic management of a patient with a single ventricle and phaeochromocytoma*. *Anaesth Intensive Care*, 1990. **18**(4): p. 567-9.
53. Rutter, T.W. and V. Mullin, *Pheochromocytoma in a patient with Eisenmenger's complex*. *Anesth Analg*, 1991. **73**(4): p. 496-8.
54. Tokunaga, H. and K. Tomita, *[Pheochromocytoma]*. *Nippon Rinsho*, 2001. **59 Suppl 8**: p. 149-57.
55. Kita, T., et al., *Two cases of pheochromocytoma associated with tetralogy of Fallot*. *Hypertens Res*, 2003. **26**(5): p. 433-7.
56. Yano, T., et al., *[Anesthetic management for removal of pheochromocytoma in a patient after repair of tetralogy of Fallot]*. *Masui*, 2004. **53**(11): p. 1273-5.
57. Sparks, J.W., et al., *The perioperative management of a patient with complex single ventricle physiology and pheochromocytoma*. *Anesth Analg*, 2005. **100**(4): p. 972-5.
58. Lee, S.E., et al., *Situs anomalies and gastrointestinal abnormalities*. *J Pediatr Surg*, 2006. **41**(7): p. 1237-42.
59. Bellingham, G.A., A.K. Dhir, and P.P. Luke, *Case report: retroperitoneoscopic pheochromocytoma removal in an adult with Eisenmenger's syndrome*. *Can J Anaesth*, 2008. **55**(5): p. 295-301.
60. Yoshihara, A., et al., *A case of malignant pheochromocytoma with Holt-Oram syndrome*. *Endocr J*, 2008. **55**(1): p. 153-9.
61. Cheung, Y.W. and D.M. Spevack, *Single left ventricle and pheochromocytoma*. *Congenit Heart Dis*, 2008. **3**(5): p. 355-8.
62. Lack, E.E., *Carotid body hypertrophy in patients with cystic fibrosis and cyanotic congenital heart disease*. *Hum Pathol*, 1977. **8**(1): p. 39-51.
63. Lack, E.E., *Hyperplasia of vagal and carotid body paraganglia in patients with chronic hypoxemia*. *Am J Pathol*, 1978. **91**(3): p. 497-516.
64. Nissenblatt, M.J., *Cyanotic heart disease: "low altitude" risk for carotid body tumor?* *Johns Hopkins Med J*, 1978. **142**(1): p. 18-22.
65. Hirsch, J.H., F.C. Killien, and R.H. Troupin, *Bilateral carotid body tumors and cyanotic heart disease*. *AJR Am J Roentgenol*, 1980. **134**(5): p. 1073-5.
66. Bockelman, H.W., S. Arya, and E.F. Gilbert, *Cyanotic congenital heart disease with malignant paraganglioma*. *Cancer*, 1982. **50**(11): p. 2513-7.
67. Stoll, C., Y. Alembik, and B. Dott, *Complex congenital heart disease, microcephaly, pheochromocytoma and neurofibromatosis type I in a girl born from consanguineous parents*. *Genet Couns*, 1995. **6**(3): p. 217-20.
68. Diez, L., et al., *[Congenital cyanotic heart disease and peripheral neurogenic tumor]*. *Rev Esp Med Nucl*, 1999. **18**(1): p. 43-6.

69. Cherqaoui, I., et al., *Transpulmonary thermodilution hemodynamic monitoring for pheochromocytoma surgery in a child with complex congenital heart disease*. Paediatr Anaesth, 2006. **16**(12): p. 1277-80.
70. Pecorari, G., et al., *Combined endovascular and surgical treatment of carotid body tumor in a patient with thoracic situs solitus*. Head Neck, 2008. **30**(11): p. 1523-6.
71. Rodriguez-Cuevas, H., I. Lau, and H.P. Rodriguez, *High-altitude paragangliomas diagnostic and therapeutic considerations*. Cancer, 1986. **57**(3): p. 672-6.
72. Rodriguez-Cuevas, S., J. Lopez-Garza, and S. Labastida-Almendaro, *Carotid body tumors in inhabitants of altitudes higher than 2000 meters above sea level*. Head Neck, 1998. **20**(5): p. 374-8.
73. Baysal, B.E., *Genetics of familial paragangliomas: past, present, and future*. Otolaryngol Clin North Am, 2001. **34**(5): p. 863-79, vi.
74. Astrom, K., et al., *Altitude is a phenotypic modifier in hereditary paraganglioma type 1: evidence for an oxygen-sensing defect*. Hum Genet, 2003. **113**(3): p. 228-37.
75. Baysal, B.E., *A phenotypic perspective on Mammalian oxygen sensor candidates*. Ann N Y Acad Sci, 2006. **1073**: p. 221-33.
76. Holzer, R. and R.C. Franklin, *Congenital heart disease and neuroblastoma: just coincidence?* Arch Dis Child, 2002. **87**(1): p. 61-4.
77. Jacks, T., et al., *Tumour predisposition in mice heterozygous for a targeted mutation in Nf1*. Nat Genet, 1994. **7**(3): p. 353-61.
78. Huynh, D.P., T. Nechiporuk, and S.M. Pulst, *Differential expression and tissue distribution of type I and type II neurofibromins during mouse fetal development*. Dev Biol, 1994. **161**(2): p. 538-51.
79. Friedman, J.M., et al., *Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: report of the NF1 Cardiovascular Task Force*. Genet Med, 2002. **4**(3): p. 105-11.
80. Green, E.K., et al., *Detailed mapping of a congenital heart disease gene in chromosome 3p25*. J Med Genet, 2000. **37**(8): p. 581-7.
81. Heilstedt, H.A., et al., *Population data suggest that deletions of 1p36 are a relatively common chromosome abnormality*. Clin Genet, 2003. **64**(4): p. 310-6.
82. Christiansen, J., et al., *Chromosome 1q21.1 contiguous gene deletion is associated with congenital heart disease*. Circ Res, 2004. **94**(11): p. 1429-35.
83. Guenthard, J., et al., *Possible genes for left heart formation on 11q23.3*. Ann Genet, 1994. **37**(3): p. 143-6.
84. Dahia, P.L., et al., *A HIF1alpha regulatory loop links hypoxia and mitochondrial signals in pheochromocytomas*. PLoS Genet, 2005. **1**(1): p. 72-80.
85. Hoffman, M.A., et al., *von Hippel-Lindau protein mutants linked to type 2C VHL disease preserve the ability to downregulate HIF*. Hum Mol Genet, 2001. **10**(10): p. 1019-27.

Table des illustrations

Figure 1. Tumorigénèse et angiogénèse dans les phéochromocytomes.....	12
Figure 2. Altérations physiopathologiques dans le syndrome d'Eisenmenger – exemple de la communication inter-ventriculaire (d'après [26, 27]).	17
Figure 3. Scanner abdominal avec injection intraveineuse d'iode, acquisition mutiphase et reconstructions multiplanaires.	25
Figure 4. Scintigraphie à la MIBG-I ¹²³ à J1.....	27
Figure 5. Angiographie de l'artère surrénalienne moyenne gauche (ASM) vascularisant la tumeur surrénalienne.	29
Figure 6. Evolution des métanéphrines urinaires.	30
Figure 7. Evolution des normétanéphrines urinaires.....	30
Figure 8. Evolution de la clairance de la créatinine calculée selon la formule MDRD (en ml/mn).....	31
Figure 9. Evolution de la concentration des métadrénalines plasmatiques (en pg/mL).	32
Figure 10. Evolution de la concentration des normétadrénalines plasmatiques (en pg/mL). 32	
Figure 11. Rôle de l'hypoxie sur la stimulation de l'angiogénèse et de la tumorigénèse	43
Tableau 1. Patients avec cardiopathie congénitale et phéochromocytome	38
Tableau 2. Patients avec cardiopathie congénitale et paragangliome	39

Nom : **LE BRAS**

Prénom : **Maëlle**

Titre de la thèse :

PHEOCHROMOCYTOME : UNE NOUVELLE COMPLICATION DU SYNDROME D'EISENMENGER?

OBSERVATION CLINIQUE ET REVUE DE LA LITTERATURE

RESUME

Les phéochromocytomes sont des tumeurs neuroendocrines rares sécrétant des catécholamines. Le syndrome d'Eisenmenger est une pathologie également rare, qui représente la forme la plus évoluée d'hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale cyanogène. Les patients atteints du syndrome d'Eisenmenger sont à haut risque de développer des complications médicales, liées à l'hypoxémie chronique notamment. De récents progrès médicaux et chirurgicaux ont amélioré significativement leur espérance de vie. Puisque leur survie jusqu'à l'âge adulte est désormais plus fréquente, la découverte de nouvelles complications est attendue. La survenue d'un phéochromocytome serait une de ces nouvelles complications.

Nous rapportons ici un cas de phéochromocytome associé à un syndrome d'Eisenmenger. A notre connaissance, 25 cas de phéochromocytomes associés à une cardiopathie congénitale ont déjà été décrits. La découverte de la coexistence de ces deux maladies rares chez plusieurs individus suggère une association non fortuite. Parmi les hypothèses évoquées, l'hypoxémie chronique ou des anomalies génétiques pourraient favoriser la survenue d'un phéochromocytome dans ce contexte.

Ce cas instructif nous incite à considérer la possibilité d'un phéochromocytome chez les sujets porteurs d'un syndrome d'Eisenmenger. C'est pourquoi, outre la classique triade de Ménard, l'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou la survenue de symptômes inattendus doit faire suspecter le diagnostic de phéochromocytome chez tout patient atteint de cardiopathie congénitale cyanogène.

MOTS-CLES

PHEOCHROMOCYTOME, SYNDROME D'EISENMENGER, CARDIOPATHIE CONGENITALE CYANOGENE, HYPOXEMIE, HIF