

Quatre rapports de cas suisses

Phéochromocytome pendant la grossesse

Le phéochromocytome est très rare pendant la grossesse et peut avoir une évolution fatale s'il n'est pas détecté. À l'aide de quatre vignettes de cas, nous décrivons ci-après les défis diagnostiques et thérapeutiques et discutons l'épidémiologie.

Cynthia Janine Huppermans^{a*}, médecin diplômée; Dr méd. Anna Elisabeth Minder^{b*}; Dr méd. Dr sc. Lukas Frischknecht^{a,c}; PD Dr pharm. Eric Grouzmann^d; PD Dr sc. Jean-Louis Blouin^e; Dr méd. Dr sc. Thierry Nospikel^e; Prof. Dr méd. Andreas Werner Jehle^{a,f}; Prof. Dr méd. Henryk Zulewski^{b,f,g**}**

^a Klinik für Innere Medizin, Hirslanden Klinik St. Anna, Luzern; ^b Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Stadtspital Zürich Triemli, Zürich; ^c Klinik für Immunologie, Universitätsspital Zürich, Zürich; ^d Service de pharmacologie clinique, Laboratoire des catécholamines et peptides, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne; ^e Laboratoire de diagnostic moléculaire et génomique, Service de Médecine Génétique, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève; ^f Medizinische Fakultät, Universität Basel, Basel; ^g Departement Biosystems Science and Engineering (D-BSSE), Eidgenössische Technische Hochschule (ETH) Zürich

* Co-premières auteurs; ** Co-derniers auteurs

Introduction

Le diagnostic et le traitement de l'hypertension artérielle pendant la grossesse peuvent être complexes. Pendant la grossesse, il est généralement question d'hypertension artérielle lorsque la pression artérielle systolique est >140 mm Hg et la pression artérielle diastolique >90 mm Hg. En l'absence d'autres facteurs de risque d'hypertension essentielle, tels que des antécédents familiaux positifs ou une obésité, il existe une probabilité accrue d'hypertension secondaire chez les femmes, le plus souvent jeunes. Par ailleurs, il est essentiel de prendre en compte les spécificités liées à la grossesse, notamment la prééclampsie. La fréquence de la prééclampsie est d'environ 5% et celle-ci se manifeste généralement après la 20^e semaine de grossesse (SG), mais dans deux tiers des cas seulement à partir de la 34^e SG [1].

Chez les femmes jeunes, la majorité des hypertensions secondaires d'origine endocrinienne, par exemple dues à une hyperthyroïdie, se manifestent très rarement uniquement par une hypertension, mais entraînent également d'autres symptômes typiques. De plus, dans de nombreuses endocrinopathies, en particulier dans les formes sévères d'hyperthyroïdie tout comme dans le syndrome de Cushing, la fertilité elle-même est affectée. Ainsi, la probabilité relative d'autres formes plus rares d'hyper-

tension secondaire, comme le phéochromocytome, augmente pendant la grossesse. Ces tumeurs le plus souvent bénignes produisant des catécholamines émanent de la médullosurrénale ou d'un des ganglions du tronc sympathique (paragangliome), raison pour laquelle ces néoplasmes sont aussi globalement appelés phéochromocytome/paragangliome ou PPGL.

Alors que des concentrations excessives de catécholamines peuvent provoquer des symptômes tels que céphalées, tremblements, sueurs ou palpitations chez la femme enceinte, le fœtus est protégé d'un effet direct par le placenta. Cependant, les catécholamines peuvent provoquer une dangereuse vasoconstriction placentaire, ce qui expose chroniquement le fœtus à une hypoxie ou, en cas de vasoconstriction répétitive, à un retard de croissance. La vasoconstriction peut toutefois aussi entraîner un décollement du placenta, lequel peut se traduire par une mort fœtale in utero. La femme enceinte elle-même est également exposée à des risques aigus dus aux effets de l'excès de catécholamines, notamment à des complications cardiovasculaires. Selon des données récentes, en l'absence de traitement, le PPGL pendant la grossesse est associé à des complications graves ou au décès de la mère dans environ 19% des cas et à une mort fœtale in utero dans environ 13% des cas [2].

Vignettes de cas

Les vignettes de cas suivantes illustrent la survenue d'un PPGL à différents moments de la grossesse – à savoir au 1^{er} et au 2^e trimestre, durant le péripartum et quelques semaines après l'accouchement (voir tab. S1 dans l'annexe joint à l'article en ligne).

Cas 1

Le diagnostic de PPGL a été posé avant la grossesse dans le cadre de l'évaluation d'une hypertension artérielle associée à des céphalées et à des sueurs et présentant un caractère paroxysmique. Ce n'est qu'au moment du diagnostic du PPGL que les médecins traitants ont découvert la grossesse débutante. Le diagnostic a été posé sur la base d'un taux nettement augmenté de métanéphrines plasmatiques libres. Une imagerie par résonance magnétique (IRM) a révélé une masse de 3,2 cm dans la surrenale gauche. Après une préparation médicamenteuse de l'opération par phénoxybenzamine, une surrenalectomie laparoscopique a été réalisée à la 7^e SG. L'évolution postopératoire s'est déroulée sans complications et la grossesse s'est poursuivie sans problème. La patiente a accouché à terme.

Cas 2

Lors d'un contrôle de routine au 2^e trimestre (17^e SG), une hypertension artérielle a été

détectée. La patiente présentait en outre des symptômes typiques d'un PPGL (tremblements intermittents, palpitations cardiaques et céphalées). Sur la base de cette présentation classique, un dosage des métanéphrines plasmatiques libres a immédiatement été effectué, montrant une nette augmentation de la normétanéphrine libre. Un traitement médicamenteux par phénoxybenzamine a été instauré et une IRM a été réalisée, révélant un paragangliome de 3,2 cm à gauche, entre le rein et la rate (fig. 1).

Après une évaluation commune des risques par la patiente et les médecins impliqués (gynécologie, chirurgie, anesthésie et endocrinologie), la tumeur a été retirée par laparoscopie à la 22^e SG. La patiente a ensuite pu poursuivre sa grossesse et donner naissance à terme à un enfant en bonne santé.

Cas 3

Le diagnostic a uniquement pu être établi suite à un arrêt cardiaque lors d'une césarienne d'urgence à la 36^e SG. L'issue clinique a heureusement été sans séquelles pour la mère et l'enfant, malgré une évolution dramatique et des soins intensifs nécessaires pendant une courte période, avec notamment l'utilisation d'une oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) [3]. Le dosage des métanéphrines plasmatiques libres a curieusement montré des valeurs normales, dues à l'épanchement sanguin dans le PPGL qui a déclenché la crise. Le premier indice évoquant un phéochromocytome est venu des collègues cardiologues, qui ont décrit à l'échocardiographie un tableau compatible avec une cardiomyopathie de Tako-Tsubo, un dysfonctionnement cardiaque grave déclenché par une stimulation adrénergique excessive, qui s'accompagne d'une insuffisance cardiaque et ressemble à un infarctus aigu du myocarde. Une IRM a ensuite révélé une tumeur de 4,4 cm dans la surrenale gauche, compatible avec un phéochromocytome. Le diagnostic de PPGL a été confirmé histologiquement.

Rétrospectivement, des signes cliniques indicateurs d'un phéochromocytome étaient déjà présents quelques années auparavant, mais les manifestations paroxystiques classiques (céphalées par crises, pâleur, hypertension) avaient été interprétées et traitées comme des crises de migraine. Après la résection du PPGL, ces troubles ne sont plus survenus. Quatre ans plus tard, la patiente a pu se réjouir d'une nouvelle grossesse sans complications et de la naissance d'un deuxième enfant.

Cas 4

Dans le cadre d'une crise hypertensive, le diagnostic de PPGL n'a été posé que 14 jours après l'accouchement. La patiente était déjà sous traitement par labétalol, un alpha- et bêtabloquant

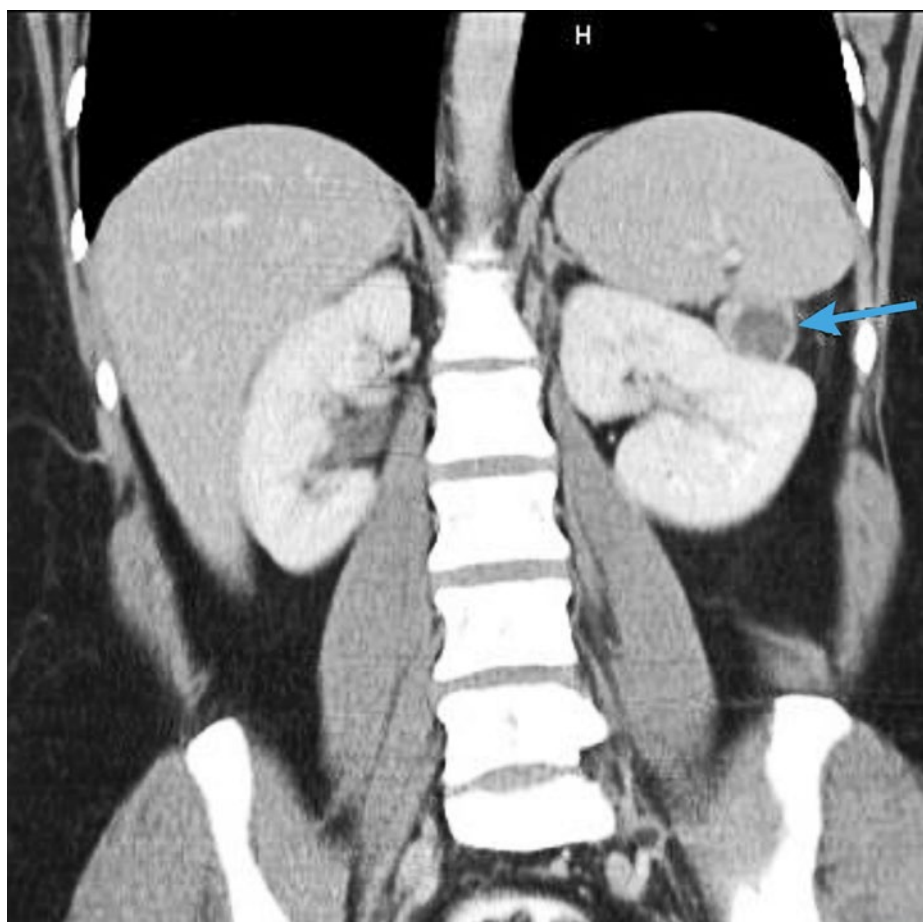


Figure 1: Imagerie par résonance magnétique, coupe coronale: paragangliome entre la rate et le rein (de la vignette de cas 2).

combiné. Lors de l'admission en urgence à la maternité, le traitement a été remplacé par du métoprolol, suite à quoi la pression artérielle systolique est passée de 180 à 280 mmHg, ce qui était suggestif d'une tumeur produisant des catécholamines. La normétanéphrine libre plasmatique était nettement augmentée et la tomodensitométrie (TDM) a révélé une tumeur de 5 cm dans la surrenale droite. Après une préparation médicamenteuse par phénoxybenzamine, la résection de la tumeur a eu lieu le 30^e jour post-partum. La patiente est rentrée chez elle le quatrième jour postopératoire dans un bon état général et sans traitement anti-hypertenseur.

Chez toutes les patientes, les contrôles postopératoires (mesure des métanéphrines plasmatiques libres) n'ont jusqu'à présent révélé aucun signe de récurrence.

Diagnostic

Les manifestations cliniques paroxystiques typiques sont un élément d'orientation pour le diagnostic d'un phéochromocytome, y compris pendant la grossesse. Dans les trois premiers cas décrits, il y avait des symptômes

correspondants avec des céphalées, des palpitations, des tremblements et parfois aussi une sudation et une pâleur, alors que dans le quatrième cas, il n'y avait que des céphalées associées à une hypertension artérielle.

Le dosage des métanéphrines plasmatiques libres fournit également des résultats fiables pendant la grossesse et a montré une augmentation très nette des normétanéphrines libres chez trois des femmes décrites et des valeurs normales chez la patiente chez laquelle une hémorragie intratumorale et une crise avec arrêt cardiaque s'étaient produites auparavant. La nécrose tumorale avait probablement détruit la majeure partie des cellules productrices d'hormones dans le phéochromocytome.

La mesure des métanéphrines plasmatiques libres par chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) couplée à la spectrométrie de masse (SM) présente une sensibilité et une spécificité très élevées et constitue dès lors le test à effectuer en première intention pour exclure un PPGL [4]. Les conditions pré-analytiques peuvent constituer un facteur critique. Il est généralement recommandé d'effectuer une prise de sang à jeun, car une consommation abondante de café, choco-

lat, bananes, ananas, noix et céréales riches en L-DOPA peut fausser le résultat des métanéphrines totales et, dans une moindre mesure, celui des métanéphrines libres dans le plasma. La prise de certains médicaments, tels que les antidépresseurs tricycliques, la méthylidopa ou les bêtabloquants, peut également entraîner une élévation des valeurs des métanéphrines plasmatiques. Dans la mesure du possible, ces médicaments devraient être arrêtés pendant 1–2 semaines. Il s'agit en premier lieu de résultats faussement positifs. Avec la méthode de la CLHP-SM, les résultats faussement négatifs sont pratiquement inexistantes.

Dans la pratique quotidienne, il nous semble toutefois important que le prélèvement sanguin soit effectué dans une situation exempte de stress ou du moins avec un stress réduit. Nous essayons d'éviter une augmentation aiguë liée au stress des catécholamines et donc de leurs premiers métabolites, les métanéphrines, par exemple dans le cadre de la prise de sang elle-même, en posant d'abord une aiguille papillon chez la patiente allongée et en ne procédant à la prise de sang qu'après environ 20 minutes. Le sang doit ensuite être centrifugé dans un délai d'environ 30 minutes afin d'empêcher la dégradation des métanéphrines libres. En respectant ces règles, nous ne voyons que très rarement des résultats faussement positifs lors de la mesure des métanéphrines plasmatiques libres dans notre quotidien clinique.

Alternativement, il est également possible de mesurer les métanéphrines totales, qui sont moins sujettes à la dégradation. Elles représentent la forme sulfatée des métanéphrines qui sont éliminées par voie rénale. Cependant, lorsque la fonction rénale est altérée, des valeurs faussement élevées sont régulièrement obtenues, ce qui peut compliquer l'interprétation.

Il est également possible de mesurer les métanéphrines dans les urines de 24 heures, bien que la fiabilité du recueil d'urine puisse être un facteur limitant. La détermination du quotient métanéphrine-créatinine ne peut éliminer qu'en partie l'incertitude liée à un échantillon d'urine collecté, mais elle peut s'avérer utile lorsqu'on ne dispose que d'un échantillon ponctuel d'urine. Contrairement au dosage des catécholamines, les métanéphrines ne doivent pas être stabilisées par un acide. Pour le dosage des métanéphrines dans l'urine, il est nécessaire de disposer du matériel pour une CLHP combinée à une détection électrochimique (CLHP-EC) ainsi que du personnel qualifié pour effectuer le test.

La mesure de l'acide vanillylmandélique (AVM) n'est plus recommandée en raison de sa plus faible sensibilité.

En matière d'imagerie, l'IRM est une méthode fiable, équivalente à la TDM, qui est en fait notre premier choix, mais qui ne devrait pas être effectuée pendant la grossesse. Un examen supplémentaire pour la détection du PPGL au moyen de la scintigraphie à la méta-iodobenzylguanidine (MIBG), qui permettrait également de déceler d'éventuelles métastases, n'est pas possible pendant la grossesse en raison de l'utilisation d'iode radioactif.

Dans le cadre de la recherche d'une prédisposition génétique à un PPGL, nous avons analysé, malgré une anamnèse familiale négative, un grand nombre des gènes les plus fréquemment associés à un PPGL et n'avons trouvé aucune mutation (voir tab. S1 dans l'annexe joint à l'article en ligne). La plupart des PPGL surviennent de manière sporadique chez les adultes. Dans la littérature, une prédisposition génétique est décrite dans environ 25% des cas (certaines estimations vont jusqu'à 40%). En général, il est observé que plus les personnes concernées sont jeunes, plus les mutations sont fréquentes, raison pour laquelle une analyse génétique est certainement recommandée chez les femmes en âge de procréer.

Traitement

Chez nos patientes, la préparation préopératoire a fait appel à la phénoxybenzamine, un alpha-bloquant irréversible, avec une augmentation lente jusqu'à la dose finale d'environ 1 mg/kg, sauf chez la troisième patiente (10 mg/jour), chez laquelle une nécrose s'était produite dans le phéochromocytome, de sorte que les métanéphrines plasmatiques libres étaient normales lors de l'examen diagnostique ultérieur et que la pression artérielle était également normale avec la dose faible de phénoxybenzamine. Chez la quatrième patiente, nous avons d'abord tenté de contrôler l'hypertension avec l'alpha-bloquant réversible doxazosine, mais cela n'a pas fonctionné avec la dose maximale habituelle de 2×8 mg par jour. Nous sommes alors passés à la phénoxybenzamine, qui a permis de contrôler rapidement la pression artérielle. Toutes les femmes ont fait l'objet d'une résection chirurgicale du PPGL par voie laparoscopique, sans complications. Tous les enfants avaient un poids normal pour l'âge gestationnel. Il n'y a donc pas eu de retard de croissance, ce qui n'est pas très surprenant dans les deux premiers cas, puisque le diagnostic et le traitement ont eu lieu au 1^{er} ou au 2^e trimestre. Une intervention chirurgicale au 3^e trimestre est associée à un risque accru pour le fœtus, ce qui justifie dans ce cas également un traitement médicamenteux avec l'alpha-bloquant doxazosine, qui, tout comme la phénoxybenzamine, passe dans le placenta, mais

pose moins de problèmes chez le nouveau-né en post-partum en raison du blocage réversible [5]. Un traitement chirurgical du PPGL peut ensuite être planifié dans le post-partum.

Discussion

Lors de l'évaluation d'une hypertension pendant la grossesse, l'anamnèse précise est décisive pour la détermination de l'étiologie et de la probabilité qui en résulte d'une hypertension secondaire ou d'une prééclampsie. Une hypertension artérielle préexistante avec des antécédents familiaux correspondants chez une femme souffrant d'obésité ou d'un syndrome métabolique connu, voire d'un diabète de type 2, doit être évaluée différemment à cet égard qu'une hypertension nouvellement observée qui ne se manifeste qu'au dernier trimestre. Les critères énumérés dans le tableau 1 sont également utiles pour distinguer un phéochromocytome d'une prééclampsie.

Dans les trois premiers cas décrits, la clé du diagnostic résidait dans l'anamnèse d'événements paroxystiques où l'hypertension était associée à des céphalées, des sueurs, une pâleur et, dans un cas, des tremblements. Chez les deux premières patientes, le moment du diagnostic (respectivement 5^e et 17^e SG) ne plaidait pas en faveur d'une prééclampsie, tandis que chez la troisième patiente, les manifestations paroxystiques classiques ont été interprétées à tort comme des crises de migraine pendant de nombreuses années avant la grossesse. Toutefois, tous les PPGL ne se manifestent pas par les symptômes classiques, car ces tumeurs ont des capacités différentes de sécrétion des catécholamines. Les symptômes classiques ne sont présents que chez environ 50% des patientes et patients atteints de PPGL [4].

La littérature (données suédoises et américaines [Mayo Clinic]) fait état d'une incidence de 2–8 cas/million de personnes [6], avec une répartition identique chez les hommes et les femmes. Le phéochromocytome est également très rare pendant la grossesse. Selon la littérature, son incidence serait toutefois de 1/15 000–54 000 femmes enceintes [5], ce qui serait environ dix fois plus élevé que dans la population féminine totale. En Suisse, pour un million de naissances, soit sur une période de douze ans (à raison d'environ 85 000 naissances/an), cela représenterait environ 19–66 cas. Depuis 2008, le laboratoire des catécholamines du Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) dispose d'une base de données qui recense systématiquement tous les PPGL testés positifs dans le cadre de l'analyse. Cette base de

Tableau 1: Distinction entre prééclampsie et phéochromocytome

	Prééclampsie	Phéochromocytome/ paragangliome
Moment typique du diagnostic	À partir de la 20 ^e SG; dans env. 66% des cas, à partir de la 34 ^e SG	Possible à tout moment
Anamnèse des risques	Prééclampsie lors d'une grossesse précédente, surpoids, obésité, prédiabète ou diabète de type 2 avant la grossesse, hypertension préexistante, insuffisance rénale avant la grossesse, grossesse multiple	Antécédents familiaux positifs de phéochromocytome ou de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM 2), neurofibromatose de type 1, syndrome de Von Hippel-Lindau
Symptômes typiques	Hypertension; dans les cas sévères, en plus, céphalées intenses, troubles de la vision nouvellement apparus, douleurs abdominales, dyspnée nouvellement apparue, troubles de la conscience (par ex. confusion, agitation)	Manifestations paroxystiques avec hypertension, palpitations, pâleur, tremblements
Résultats de laboratoire typiques	Protéinurie (>0,3g/24 heures ou quotient protéine/créatinine >30 mg/mmol dans un échantillon ponctuel d'urine), thrombocytopénie (<100 000/μl), augmentation de la créatinine, augmentation des transaminases (<2× LSN)	Élévation des métanéphrines plasmatiques libres

SG: semaine de grossesse; LSN: limite supérieure de la normale.

données répertorie 418 PPGL, ce qui correspondrait à une incidence annuelle d'environ 4–5 cas/million d'habitantes et d'habitants pour une population de huit millions de personnes. Cela se situe dans la fourchette des données publiées en Suède et à la Mayo Clinic et reflète le fait qu'en Suisse, la grande majorité des PPGL sont détectés ou confirmés par le laboratoire du CHUV. Avec environ un million de naissances en Suisse en douze ans, les quatre cas documentés ici donnent probablement aussi une image très réaliste. Les incidences relativement élevées du PPGL pendant la grossesse publiées sont donc probablement dues à un biais de sélection, car il n'est pas rare que de telles patientes soient traitées dans quelques cliniques spécialisées.

Non détecté, le PPGL est associé à un risque élevé de mort fœtale in utero ou de complications cardiovasculaires graves chez la mère, comme cela a été démontré dans le troisième cas décrit. La prise en compte du PPGL dans le diagnostic différentiel d'une hypertension inexpliquée pendant la grossesse peut dès lors être d'une importance vitale. Les symptômes paroxystiques typiques constituent un élément d'orientation clinique. En raison des conséquences non négligeables, il convient donc, en cas de suspicion correspondante, de ne pas hésiter à rechercher un PPGL, y compris pendant la grossesse, d'autant plus que nous disposons, avec la mesure des métanéphrines plasmatiques libres, d'un test qui affiche une sensibilité et une spécificité très élevées.

L'essentiel pour la pratique

- S'il n'est pas détecté, le phéochromocytome/paragangliome (PPGL) pendant la grossesse peut avoir des conséquences catastrophiques pour la mère et l'enfant.
- Il est primordial d'y penser!
- Les PPGL ne se manifestent pas tous de manière classique par des céphalées, des palpitations, des sueurs et une hypertension.
- En cas de suspicion correspondante, un PPGL devrait également être recherché à bas seuil pendant la grossesse.

Correspondance

Prof. Dr méd. Henryk Zulewski
Endokrinologie und Diabetologie
Stadtspital Zürich Triemli
Birmensdorferstrasse 497
CH-8063 Zürich
[Henryk.Zulewski\[at\]triemli.zuerich.ch](mailto:Henryk.Zulewski[at]triemli.zuerich.ch)

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

L'annexe est disponible en tant que document séparé sur <https://doi.org/10.4414/fms.2023.09379>.



Cynthia Janine Huppermans,
médecin diplômée
Klinik für Innere Medizin,
Hirslanden Klinik St. Anna, Luzern

Références

- 1 Hutcheon JA, Stephansson O, Cnattingius S, Bodnar LM, Wikström AK, Johansson K. Pregnancy Weight Gain Before Diagnosis and Risk of Preeclampsia: A Population-Based Cohort Study in Nulliparous Women. *Hypertension*. 2018;72(2):433–41.
- 2 Bancos I, Atkinson E, Eng C, Young WF Jr, Neumann HPH, International Pheochromocytoma and Pregnancy Study Group. Maternal and fetal outcomes in pheochromocytoma and pregnancy: a multicentre retrospective cohort study and systematic review of literature. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(1):13–21.
- 3 van Zwet CJ, Rist A, Haeussler A, Graves K, Zollinger A, Blumenthal S. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Treatment of Acute Inverted Takotsubo-Like Cardiomyopathy From Hemorrhagic Pheochromocytoma in Late Pregnancy. *A A Case Rep*. 2016;7(9):196–9.
- 4 Zulewski H, Grouzmann E. Phéochromocytome. *Forum Méd Suisse*. 2017;17(37):790–6.
- 5 Lenders JWM, Langton K, Langenhuijsen JF, Eisenhofer G. Pheochromocytoma and Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(3):605–17.
- 6 Stenstrom G, Svardsudd K. Pheochromocytoma in Sweden 1958–1981. An analysis of the National Cancer Registry Data. *Acta Med Scand*. 1986;220(3):225–32.