



HAL
open science

Le phéochromocytome chez le chien : étude rétrospective sur 24 cas rencontrés au ChuvA-AC entre 2005 et 2022

Philippine Andrieu

► To cite this version:

Philippine Andrieu. Le phéochromocytome chez le chien : étude rétrospective sur 24 cas rencontrés au ChuvA-AC entre 2005 et 2022. Médecine vétérinaire et santé animale. 2022. dumas-03979208

HAL Id: dumas-03979208

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03979208v1>

Submitted on 8 Feb 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2022

**LE PHÉOCHROMOCYTOME CHEZ LE CHIEN :
ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR 24 CAS RENCONTRÉS AU
CHUV-AC ENTRE 2005 ET 2022**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE
présentée et soutenue publiquement devant
la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)
le 17 octobre 2022

par

Philippine ANDRIEU

sous la direction de
Ghita BENCHEKROUN

JURY

Président du jury :	M. Mathieu MANASSERO	Professeur à l'EnvA
Directeur de thèse :	Mme Ghita BENCHEKROUN	Maître de Conférences à l'EnvA
Examineur :	M. Gregory JOUVION	Professeur à l'EnvA

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire



Version du 8 février 2022

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
M	Blaga	Radu	Maître de conférences HDR	DPASP
M	Blot	Stephane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loic	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Eloit	Marc	Professeur	DSBP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Fédérighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guénec	Christelle	Maître de conférences HDR	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
M	Perrot	Sébastien	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Pilot-Storck	Fanny	Professeur	DSBP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Rivière	Julie	Maître de conférences HDR	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Benckekroun	Ghita	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
M	Bolnot	Francois	Maître de conférences	DPASP
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Constant	Fabienne	Maître de conférences	DPASP
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP
Mme	De Paula Reis	Aline	Maître de conférences	DPASP
Mme	Decambren	Adeline	Maître de conférences	DEPEC
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences associé	DPASP
M	Desbois	Christophe	Maître de conférences	DEPEC
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guélin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
M	Mauffré	Vincent	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mtimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mespouilhès-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Ravary-Plumioën	Bérangère	Maître de conférences	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP

Remerciements

Au Président du Jury de cette thèse, M. Mathieu MANASSERO, Professeur à l'EnvA,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,
Hommages respectueux.

A Mme Ghita BENCHEKROUN, Maitre de conférences à l'EnvA,

A l'origine de ce travail,
Pour sa capacité à transmettre ses connaissances, sa gentillesse, sa disponibilité, sa confiance et son soutien,
Sincères remerciements.

A M. Gregory JOUVION, Professeur à l'EnvA,

Pour avoir accepté d'être examinateur de cette thèse,
Pour sa disponibilité et pour sa gentillesse,
Profonds remerciements

A mes parents, mes plus grands soutiens, qui m'ont toujours encouragée et guidée et qui m'ont permise d'être celle que je suis aujourd'hui.

A mes amis, pour le bonheur qu'ils m'apportent, leur folie, leur joie de vivre et leur soutien.

Table des matières

<i>Liste des figures</i>	11
<i>Liste des tableaux</i>	13
<i>Liste des abréviations</i>	15
<i>Introduction</i>	17
<i>Première partie : Étude bibliographique des phéochromocytomes</i>	19
1. La médullo-surrénale : caractéristiques anatomiques, histologiques et physiologiques chez le chien	21
A. Rappels anatomiques	21
a. Embryogénèse des glandes surrénales	21
b. Localisation anatomique	21
c. Vascularisation	23
d. Innervation	24
B. Rappels histologiques	24
C. Rappels physiologiques	25
a. Physiologie de la corticosurrénale	25
b. Physiologie de la médullosurrénale	26
c. Rôles physiologiques des catécholamines	28
2. Le phéochromocytome : définition, fréquence, présentation clinique et particularités histologiques	32
A. Définition et épidémiologie	32
B. Étiologie et pathogénie	34
C. Présentation clinique	35
a. Signalement	35
b. Signes cliniques	36
D. Caractéristiques anatomo-pathologiques	39
3. Diagnostic du phéochromocytome	41
A. Examens d'orientation	41
a. Examen biochimique	41
b. Examen hématologique	43
c. Analyse urinaire	43
d. Mesure de pression artérielle systémique	43
e. Réalisation d'un électrocardiogramme et d'une échocardiographie.....	45
B. Examens d'imagerie médicale	46
a. Échographie abdominale	46
b. Radiographie abdominale, radiographies thoraciques	48
c. Tomodensitométrie	49
d. Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)	51
e. Diagnostic différentiel des masses surrénaliennes	51
C. Examen cytologique d'une cytoponction à l'aiguille fine	53
D. Diagnostic de confirmation.....	54
a. Diagnostic biologique	54
b. Diagnostic par imagerie : l'imagerie nucléaire.....	58
E. Diagnostic de certitude	59
a. Diagnostic histologique	59
b. Diagnostic immunohistochimique	60
4. Traitement et pronostic du phéochromocytome	61
A. Traitement chirurgical	61
a. Indications opératoires	61
b. Gestion préopératoire.....	62
c. Temps chirurgical	64

d.	Conduite à tenir lors de thrombus tumoral vasculaire	70
e.	Les complications peropératoires et leur gestion.....	72
f.	Suivi et complications post-opératoires.....	74
B.	Traitement médical	75
a.	Indications.....	75
b.	Modalités thérapeutiques	75
C.	Autre axe thérapeutique : la radiothérapie.....	76
D.	Pronostic	77
a.	Selon les données épidémiologiques	77
b.	Selon les caractéristiques de la tumeur.....	77
c.	Selon le traitement associé.....	78

Seconde partie : étude rétrospective sur 24 cas rencontrés au Chuv-AC entre 2005 et 2022

..... 79

1.	Objectifs de l'étude.....	81
2.	Matériels et méthodes.....	81
A.	Critères d'inclusion.....	81
B.	Critères d'exclusion	81
C.	Méthode d'étude des dossiers	82
D.	Récolte des informations	82
a.	Données relatives au patient	82
b.	Analyses sanguines et urinaires	82
c.	Examens d'imagerie	85
d.	Traitement médical et chirurgical	86
e.	Données relatives au suivi	86
E.	Méthode d'analyse des données.....	86
3.	Résultats de l'étude.....	87
A.	Population d'étude	87
B.	Données épidémiologiques	88
a.	Race et format du chien	88
b.	Sexe et statut stérilisé.....	90
c.	Age d'apparition des signes cliniques	91
d.	Répartition annuelle des diagnostics	92
e.	Circonstances de prise en charge au Chuv-AC.....	92
C.	Données cliniques	93
D.	Diagnostic du phéochromocytome	95
a.	Examens d'orientation	95
b.	Recherche de lésion laissant suspecter un phéochromocytome par imagerie médicale	102
c.	Cytoponctions à l'aiguille fine.....	109
d.	Examens de confirmation	109
e.	Diagnostic de certitude : l'examen anatomopathologique.....	112
f.	Caractère sécrétant.....	113
g.	Présence d'une maladie intercurrente	113
E.	Traitement.....	114
a.	Traitement chirurgical ou médical.....	114
b.	Traitement chirurgical	115
c.	Traitement médical	116
F.	Suivi au long cours.....	117
4.	Discussion	118
A.	Épidémiologie	118
a.	Race et format.....	118
b.	Sexe et stérilisation	118
c.	Age d'apparition des symptômes.....	118
d.	Répartition annuelle des diagnostics	118
e.	Circonstances de prise en charge au Chuv-AC.....	119
B.	Présentation clinique.....	119
C.	Diagnostic	120
a.	Examens d'orientation	120
b.	Examen de confirmation.....	123

c.	Examens de certitude	124
d.	Détermination du caractère sécrétant.....	124
D.	Traitement.....	125
a.	Traitement chirurgical	125
b.	Traitement médical	126
E.	Suivi au long cours.....	126
F.	Limites de l'études.....	126
	Conclusion.....	127
	Liste des références bibliographiques	129

Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique des glandes surrénales et de leurs rapports anatomiques chez le chien en vue ventrale (d'après Adin et Nelson (2018), illustration par Tim Vojt).....	22
Figure 2 : Représentation schématique de la vascularisation des glandes surrénales (d'après Weather et al., 2001)	23
Figure 3 : Schéma bilan de la synthèse et de la sécrétion des catécholamines au sein de la médullosurrénale	28
Figure 4 : Fréquence des principaux signes cliniques rapportés chez 228 chiens et dans les principales études.....	38
Figure 5 : Observation microscopique d'un phéochromocytome chez un chien-loup américain (coloration à l'Hématoxyline-Eosine) (d'après Sako et al., 2001).....	39
Figure 6 : Observation microscopique d'un phéochromocytome canin (coloration à l'Hématoxyline-Eosine) (d'après Zini et al.,2019)	40
Figure 7 : Aspect échographique de phéochromocytomes chez deux chiens (d'après Galac et Korpershoek, 2017 et Penninck et D'Anjou, 2015).....	47
Figure 8 : Aspect échographique d'un phéochromocytome de taille importante associé à un thrombus tumoral vasculaire chez un chien croisé de 12 ans (d'après Penninck et D'Anjou, 2015).....	48
Figure 9 : Aspect tomodensimétrique d'un phéochromocytome après injection d'un produit de contraste ionique chez un chien Setter Irlandais de 12 ans (d'après Galac et Korpershoek, 2017).....	50
Figure 10 : Récapitulatif de la démarche diagnostique lors de fortuitome surrénalien	53
Figure 11 : Représentation schématique illustrant les incisions réalisées lors de laparotomie par la ligne blanche, (d'après Adin et Nelson, 2018)	66
Figure 12 : Représentation schématique illustrant l'incision chirurgicale lors d'une laparotomie par le flanc (d'après Adin et Nelson, 2018).....	68
Figure 13 : Représentation schématique illustrant le positionnement des instruments lors d'une laparoscopie des surrénales (d'après Adin et Nelson, 2018)	69
Figure 14 : Représentation schématique illustrant l'ablation d'une tumeur de la glande surrénale droite associé à un thrombus vasculaire de la veine cave caudale (d'après Adin et Nelson, 2018. Illustration par Tim Vojt.....	71
Figure 15 : Diagramme d'inclusion des cas de l'étude	88
Figure 16 : Répartition des formats des 24 chiens de l'étude.....	90

Figure 17 : Répartition des sexes et du statut concernant la stérilisation chez les 24 chiens de l'étude	90
Figure 18 : Répartition de l'âge d'apparition des signes cliniques ou de la découverte fortuite d'une masse surrénalienne compatible avec un phéochromocytome pour les 24 chiens de l'étude	91
Figure 19 : Répartition annuelle du nombre de cas de phéochromocytome diagnostiqués du vivant de l'animal depuis 2005.....	92
Figure 20 : Répartition des services de prise en charge des 24 chiens de l'étude.....	93
Figure 21 : Fréquence des signes cliniques observés chez les 24 chiens de l'étude.....	94
Figure 22 : Fréquence de l'hypertension artérielle systémique chez 19 chiens de l'étude..	100
Figure 23 : Fréquence des stades d'hypertension artérielle selon la classification ACVIM chez les 15 chiens de l'étude présentant une hypertension artérielle.....	101
Figure 24 : Fréquence de réalisation des examens d'imagerie sur les 24 chiens de l'étude	103
Figure 25 : Répartition et fréquence de la taille des lésions surrénaliennes chez 18 chiens de l'étude	106
Figure 26 : Fréquence du type de prélèvement réalisé chez les 12 chiens chez lesquels les métanéphrines ont été dosées.....	109
Figure 27 : Répartition des 12 chiens selon le résultat du dosage de catécholamines réalisé	110
Figure 28 : Répartition des valeurs du dosage des catécholamines plasmatiques chez 11 chiens de l'étude	111
Figure 29 : Répartition des valeurs du ratio métanéphrines et normétanéphrines urinaires rapportée sur la créatinine urinaire	112

Liste des tableaux

Tableau 1 : Effets biologiques des catécholamines selon le type de récepteur et leur localisation (d'après Reusch, 2015) ; ↑ : <i>stimulation</i> , ↓ : <i>inhibition</i>	29
Tableau 2 : Classification TNM pour le phéochromocytome (d'après Barthez et al., 1997)..	33
Tableau 3 : Fréquence d'observation des différents stades selon la classification TNM chez les chiens atteints de phéochromocytome canin	34
Tableau 4 : Classification des signes cliniques décrits lors de phéochromocytome canin (d'après Galac, 2017)	36
Tableau 5 : Principales anomalies biochimiques, hématologiques et urinaires classée par ordre décroissant selon leur fréquence	42
Tableau 6 : Mesures de pression artérielle systémique lors de phéochromocytome canin (adapté d'après Reusch, 2015).....	44
Tableau 7 : Diagnostic différentiel lors de fortuitome surrénalien (adapté d'après Reusch, 2015).....	52
Tableau 8 : Dénomination et principe des dosages des catécholamines	54
Tableau 9 : Sensibilité et spécificité des dosages de méthanéphrines plasmatiques et urinaires chez l'Homme	55
Tableau 10 : Principaux marqueurs immunohistochimiques utilisés dans le diagnostic du phéochromocytome chez le chien (d'après Galac et Korpershoek, 2017)	60
Tableau 11 : Indications des différentes techniques de surrénalectomie chez le chien	65
Tableau 12 : Avantages et inconvénients de l'approche par laparotomie ventrale médiane.	66
Tableau 13 : Avantages et inconvénients de l'approche par laparotomie paracostale.....	67
Tableau 14 : Avantages et inconvénients de l'approche laparoscopique	68
Tableau 15 : Complications peropératoires et leur fréquence chez les chiens ayant subi une surrénalectomie	72
Tableau 16 : Gestion médicale des complications cardiovasculaires.....	74
Tableau 17 : Classification de l'hypertension artérielle systémique en fonction des valeurs de pression artérielle systolique (en mm Hg).....	83
Tableau 18 : Normes utilisées en fonction des différents laboratoires pour l'interprétation des dosages de méthanéphrines plasmatiques et urinaires	84
Tableau 19 : Fréquence d'observation des races représentées parmi les 24 chiens de l'étude	89

Tableau 20 : Tableau de répartition des sexes et du statut concernant la stérilisation chez les 24 chiens de l'étude	91
Tableau 21 : Répartition de l'âge d'apparition des signes cliniques ou de la découverte fortuite d'une masse surrénalienne compatible avec un phéochromocytome pour les 24 chiens de l'étude	92
Tableau 22 : Fréquence des principaux signes cliniques recensés chez les 24 chiens de l'étude	95
Tableau 23 : Fréquence des principales anomalies sanguines biochimiques chez les chiens de l'étude	97
Tableau 24 : Fréquence des principales anomalies sanguines observées sur les ionogrammes des chiens de l'étude	98
Tableau 25 : Fréquence des anomalies sanguines hématologiques répertoriées chez 15 chiens de l'étude	99
Tableau 26 : Prévalence des conséquences lésionnelles de l'hypertension artérielle chez les 19 chiens de l'étude présentant une hypertension artérielle.....	102
Tableau 27 : Fréquence de réalisation des examens d'imagerie sur les 24 chiens de l'étude	104
Tableau 28 : Prévalence des lésions surrénaliennes observées lors des examens d'imagerie réalisés dans cette étude	105
Tableau 29 : Localisation des lésions surrénaliennes diagnostiquée chez 18 chiens de l'étude	106
Tableau 30 : Répartition de la taille des lésions surrénaliennes chez 18 chiens de l'étude	107
Tableau 31 : Fréquence et type d'envahissement tumoral chez 11 chiens de l'étude	108
Tableau 32 : Répartition des 12 chiens selon le résultat du dosage de catécholamines réalisé	110
Tableau 33 : Prévalence des maladies intercurrentes chez 24 chiens de l'étude	114

Liste des abréviations

DOPA : L-dihydroxyphénylalanine

Pass : Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score

GAPP : Grading system of Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma

VMA : acide vanilmandélique

PAS : pression artérielle systolique

HTA : hypertension artérielle

TEP : tomographie par émission de positons

SPECT : tomographie par émission monophotonique

¹²³I-MIBG : metaiodobenzylguanidine marquée à l'iode 131

¹⁸F-PFBG : fluorobenzylguanidine

CgA : chromagranine A

SYP : synaptophysine

PGP9.5 : Protein gene product 9.5

S100 : coloration des cellules sustentaculaires

CVD : protocole de chimiothérapie associant cyclophosphamide, vincristine et dacarbazine

Introduction

Le phéochromocytome, tumeur des cellules chromaffines de la médullosurrénale, ne représente que 0,01 % à 0,1 % des tumeurs du chien (Gilson et al., 1994) et reste ainsi encore trop peu méconnu au sein de la communauté vétérinaire malgré la parution récente de nombreuses publications à son sujet.

Bien qu'une transmission génétique soit supposée chez l'animal comme cela a été démontré chez l'homme (Plouin et al., 2012), l'étiologie du phéochromocytome canin reste encore inconnue à ce jour (Galac, 2017). Cette tumeur surrénalienne peut posséder une activité autonome sécrétrice intermittente de catécholamines. Il en résulte des signes cliniques variables souvent peu spécifiques, parfois cardiovasculaires (pouvant être les conséquences d'une hypertension artérielle systémique et d'une tachyarythmie) ou neuromusculaires. Dans de nombreux cas, le phéochromocytome est asymptomatique et de diagnostic fortuit.

D'un diagnostic peu aisé, celui-ci devient de plus en plus accessible grâce à la généralisation des techniques d'imagerie dans les structures vétérinaires et l'offre de plus en plus disponible des dosages urinaires et plasmatiques des métabolites des catécholamines (méтанéphrine et norméтанéphrine).

Ce travail de thèse s'intéressera au phéochromocytome canin uniquement. Une synthèse de la littérature sera présentée afin d'actualiser nos connaissances sur le phéochromocytome à la lumière des dernières publications puis complétée dans un second temps par une étude rétrospective des chiens atteints de phéochromocytome présentés au Centre Hospitalier Vétérinaire d'Alfort (Chuv-AC) entre 2005 et 2022. L'objectif de cet exposé est de faire un état de l'art sur cette affection en détaillant l'ensemble des données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, le diagnostic ainsi que le traitement. L'étude rétrospective a quant à elle l'objectif de compléter ces observations et de les comparer aux données récoltées sur les cas diagnostiqués au Chuv-AC.

Première partie :

Étude bibliographique des

phéochromocytomes

1. La médullo-surrénale : caractéristiques anatomiques, histologiques et physiologiques chez le chien

A. Rappels anatomiques

Chaque glande surrénale est composée de deux tissus d'origine embryologique, de morphologie et de fonctions différentes :

- Le cortex surrénalien ou corticosurrénale est la partie externe de la glande, identifiable par sa couleur beige.
- La médullaire ou médullosurrénale, de couleur marron à noire, représente la partie interne de la glande.

a. Embryogénèse des glandes surrénales

Le cortex surrénalien et la médullosurrénale ont des origines embryologiques différentes : la corticosurrénale provenant du mésoderme et la médullosurrénale étant d'origine neuro-ectodermique.

Le cortex surrénalien dérive d'un ensemble de cellules mésodermiques apparaissant proche des crêtes génitales pendant le développement embryonnaire. Elles se différencient par la suite en cellules de forme allongée à sphérique de concentration lipidique variable, appelées cortex fœtal. Une seconde migration mésenchymateuse enveloppe ce dernier qui va alors régresser. Une nouvelle différenciation permet de former le cortex surrénalien adulte d'architecture laminaire (Hermanson *et al.*, 2020).

Cet ensemble de cellules mésodermiques est par la suite envahi par l'ectoderme de la crête neurale (les phéochromoblastes plus précisément) qui migre vers le centre de la glande formant alors la médullosurrénale. La médullosurrénale, issue du système nerveux sympathique, est donc de même nature qu'un ganglion sympathique composé de neurones postsynaptiques modifiés, les neurotransmetteurs étant directement libérés dans la circulation systémique (Adin et Nelson, 2018; Hermanson *et al.*, 2020).

La capsule surrénalienne se développe par concentration du mésenchyme en périphérie corticale. La partie externe (la pars fibrosa) devient un stroma fibreux de soutien tandis que la partie interne reste plus cellulaire (Hermanson *et al.*, 2020).

b. Localisation anatomique

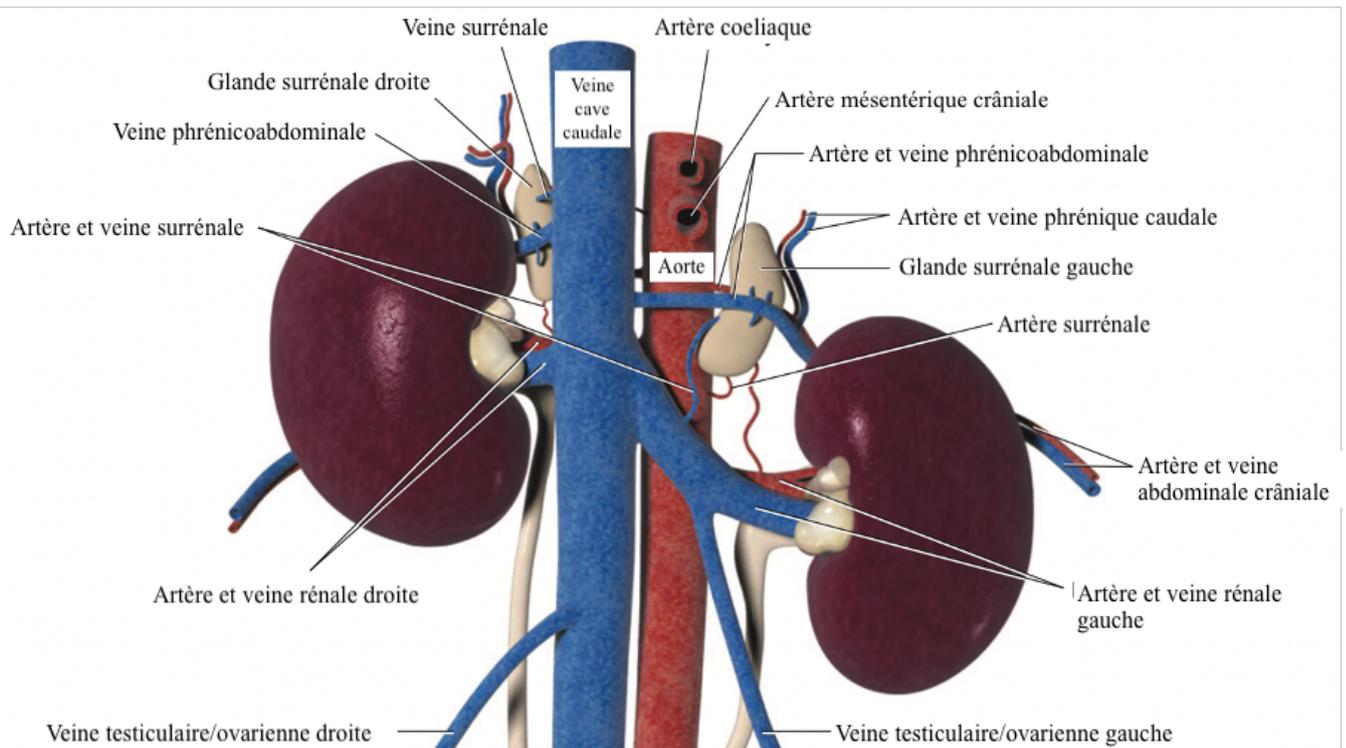
Les glandes surrénales, au nombre de deux, sont situées dans l'espace rétropéritonéal et sont étroitement associées à l'aorte et à la veine cave caudale.

Souvent masquées par le tissu adipeux qui s'accumule dans cette zone, elles restent identifiables par la couleur beige du cortex surrénalien et par la visualisation de la veine phrénicoabdominale qui traverse la surface ventrale de chaque glande (Adin et Nelson, 2018). Ces différents rapports anatomiques sont illustrés dans la figure 1.

La glande surrénale gauche est située médialement au pôle crânial du rein gauche. Elle adhère par son bord dorsal au processus transverse de L2 et au fascia du muscle psoas mineur. Son bord médial est adjacent à l'aorte abdominale au niveau de l'origine de l'artère phrénicoabdominale et caudalement au départ de l'artère mésentérique crâniale. Son bord caudal borde l'artère et la veine rénale gauche. L'artère et la veine phrénicoabdominale cheminent respectivement dorsalement et ventralement à la glande surrénale (Hermanson *et al.*, 2020).

La glande surrénale droite, plus petite et plus crâniale que la gauche, est située entre le bord crâniomédial du rein droit (proche du hile rénal) et la veine cave caudale à qui elle est intimement liée. La capsule de la glande surrénale droite est d'ailleurs souvent décrite comme étant contiguë à l'adventice de la veine cave caudale chez de nombreux chiens. Son bord dorsal est bordé par le muscle psoas mineur et le diaphragme ventralement à la dernière vertèbre thoracique. Sa surface dorsale est traversée par l'artère phrénicoabdominale droite tandis que la veine associée traverse sa surface ventrale. Le rein droit recouvre par ailleurs sa surface ventrolatérale. Enfin, ses deux tiers antérieurs sont recouverts par le lobe latéral droit du foie. De par ces divers rapports anatomiques, la glande surrénale droite apparaît de forme triangulaire ou cunéiforme (Hermanson *et al.*, 2020).

Figure 1 : Représentation schématique des glandes surrénales et de leurs rapports anatomiques chez le chien en vue ventrale (d'après Adin et Nelson (2018), illustration par Tim Vojt)



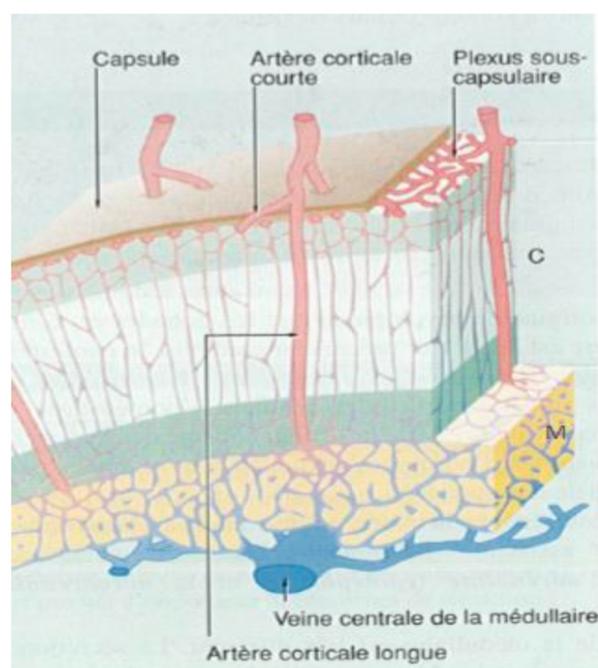
c. Vascularisation

Fortement vascularisée, chaque glande surrénale est directement liée au système aortique abdominal via l'artère surrénale moyenne émise crânialement à l'artère rénale. Un plexus vasculaire, visible à travers la capsule surrénalienne, permet l'approvisionnement artériel de chaque glande surrénale. Il est composé de 20 à 30 artérioles provenant également des artères phrénicoabdominales, rénales, abdominales crâniales, lombaires et cœliaques. De ce plexus capsulaire se forme un plexus sous capsulaire depuis lequel des artérioles irriguent le cortex puis se verticalisent vers la médullo-surrénale formant alors un plexus médullaire. Il existe également des anastomoses entre les réseaux capillaires corticaux et médullaires à la limite corticomédullaire. Les sinusoides du cortex et de la médullosurrénale se rejoignent pour former les sinus médullaires dont le sang veineux est collecté par la veine surrénalienne au niveau du hile. La veine surrénale droite se jette directement dans la veine cave caudale tandis que la veine surrénale gauche est drainée par la veine rénale gauche (Adin et Nelson, 2018; Hermanson *et al.*, 2020).

La corticosurrénale et la médullosurrénale entretiennent d'étroites relations structurelles et fonctionnelles grâce à cette vascularisation. En effet, la majeure partie des vaisseaux traverse en premier lieu le cortex surrénalien avant de poursuivre son chemin au sein de la médullosurrénale (Galac, 2017).

Les vaisseaux lymphatiques forment des plexus au sein de la capsule, du cortex et de la médullosurrénale. Enfin, un plexus fortement développé entoure la veine médullaire centrale (Hermanson *et al.*, 2020). La figure 2 fournit un aperçu visuel de cette vascularisation surrénale (Wheater *et al.*, 2001).

Figure 2 : Représentation schématique de la vascularisation des glandes surrénales (d'après Weather et al., 2001)



C : Cortex
M : Médulla

d. Innervation

Le cortex surrénalien est traversé par des axones sympathiques préganglionnaires qui suivent les artérioles au sein des trabécules et des septa corticaux, se prolongent dans la médullosurrénale et stimulent les cellules chromaffines. Ces fibres sont issues des nerfs splanchniques à travers le ganglion splanchnique, cœliaque et surrénalien. Comme en témoigne l'origine embryologique de la médullosurrénale, les cellules chromaffines sont en réalité équivalentes à des cellules adrénérgiques postganglionnaires modifiées (dépourvus d'axones) dont la spécialité est la libération directe des neurotransmetteurs dans la circulation systémique (Hermanson et al., 2020).

B. Rappels histologiques

La glande surrénale est un organe encapsulé composé de structures concentriques : la corticosurrénale et la médullo-surrénale séparées par un fin réseau de collagène réticulaire et lâche : le septum corticomédullaire.

La corticosurrénale est constituée de cordons de cellules épithéliales glandulaires présentant notamment un réticulum endoplasmique lisse abondant, des mitochondries à crêtes tubulaires et des enclaves lipidiques. Elle s'organise en trois zones concentriques :

- La zone glomerulée, également appelée zone arquée, est constituée de cordons de cellules discrètement basophiles plus larges que hautes (environ 15 x 8 µm) formant des arcs. Les cellules sont organisées comme dans un épithélium simple ou pseudo-stratifié. Le noyau a une position centrale tandis que les lipides et le cholestérol sont stockés massivement vers les pôles (Hermanson *et al.*, 2020).
- La zone fasciculée est la zone la plus large de la corticosurrénale (minimum 50% du cortex). Macroscopiquement, elle apparaît de couleur blanche à jaune. Les cordons sont formés de cellules polygonales au cytoplasme acidophile et s'organisent parallèlement les uns aux autres. Cela forme des réseaux anastomosés séparés par un système conjonctif et vasculaire (sinusoïdes). On observe dans ces cellules de nombreuses enclaves lipidiques (Hermanson *et al.*, 2020)
- La zone réticulée représente environ 25% du cortex. Macroscopiquement, elle apparaît comme la zone la plus sombre du cortex du fait de la présence de nombreux sinusoïdes. Elle est composée de cellules comparables à celles de la zone fasciculée bien que celles-ci aient une disposition plus aléatoire (Hermanson *et al.*, 2020).

La médullosurrénale quant à elle ne contient qu'une quantité modérée de tissu conjonctif qui assure le soutien du parenchyme et du système vasculaire. Ses cellules, appelées phéochromocytes ou cellules chromaffines, sont polygonales et de plus grande taille que les cellules corticales. Elles contiennent notamment un réticulum endoplasmique granuleux et des mitochondries à crêtes lamellaires.

On distingue au sein de la médullo-surrénale deux types de cellules en microscopie photonique (Pawlina et Ross, 2020) :

- Les cellules sombres, au cytoplasme basophile représentent 80 % des cellules médullosurrénaliennes. Elles contiennent des granulations cytoplasmiques sphériques et de petite taille en faible quantité. Leur cytoplasme est peu granuleux.
- Les cellules claires, au cytoplasme peu colorable, sont plus minoritaires (20 %). Les granulations cytoplasmiques sont nombreuses et volumineuses.

Au sein de la glande surrénale, le stroma peut être épais et fibreux formant alors la capsule ou être sous forme de fines fibres réticulaires de soutien des cellules parenchymateuses au sein de la médulla. Avec l'âge, la quantité de stroma augmente. La capsule de la glande surrénale est particulièrement importante : le tissu conjonctif est composé de fibres de collagène denses et irrégulières parsemées de quelques fibres élastiques. La partie fibreuse externe de la capsule est en continuité avec le fascia et le tissu adipeux présent dans la zone tandis que la partie interne se prolonge dans le parenchyme cortical sous forme de septa et de trabécules. Ces septas forment de fines parois et enveloppent le parenchyme de la zone glomérulée. Sur les bords internes, ces clivages stromaux envoient de fines branches fibreuses qui compartimentent latéralement la zone glomérulée. Des trabécules et des fines fibres réticulaires se projettent et traversent le parenchyme des zones fasciculée et réticulée. Cela permet d'assurer le soutien des cellules et du réseau de sinusoides. La plupart de ces fibres se terminent à la limite corticomédullaire (Hermanson *et al.*, 2020).

C. Rappels physiologiques

a. Physiologie de la corticosurrénale

Le cortex surrénalien synthétise de nombreux corticostéroïdes à partir du cholestérol. La zone glomérulée, la zone fasciculée et la zone réticulée synthétisent respectivement des minéralo-corticoïdes (aldostérone, corticostérone), des glucocorticoïdes (cortisol, cortisone, corticostérone) et des androgènes (des précurseurs de certains androgènes et estrogènes).

b. Physiologie de la médullosurrénale

1. Synthèse et sécrétion des catécholamines

La médullosurrénale est une glande endocrine qui synthétise et sécrète des catécholamines, et plus particulièrement l'épinéphrine (ou adrénaline), la norépinéphrine (ou noradrénaline) et la dopamine.

Ces hormones sont synthétisées par les cellules chromaffines à partir de l'acide aminé tyrosine (figure 3). Une fois captée par les cellules chromaffines, la tyrosine est convertie en L-dihydroxyphénylalanine (DOPA) par l'enzyme tyrosine hydroxylase. Inhibée par la norépinéphrine, cette première étape est l'étape limitante. Ainsi une faible concentration intracellulaire en catécholamine stimule l'activité enzymatique tandis qu'une haute concentration la limitera (Eisenhofer *et al.*, 2004). La DOPA est ensuite convertie par l'acide L-aminé aromatique décarboxylase (AADC) en dopamine qui sera elle-même convertie en norépinéphrine par la dopamine beta-hydroxylase (DHB). Enfin, l'enzyme responsable de la conversion cytoplasmique de la norépinéphrine en épinéphrine est la phényléthanolamine-N-méthyltransférase (PNMT) dont l'expression est induite par de fortes concentrations sanguines en cortisol, notamment permises par le système vasculaire centripète de la glande surrénale. Par ailleurs, les cellules synthétisant l'épinéphrine sont davantage exposées aux glucocorticoïdes que celles synthétisant la norépinéphrine (Reusch, 2015). L'épinéphrine ainsi formée est à nouveau stockée dans des vésicules.

La quantité de catécholamines stockée au sein des cellules chromaffines est espèce-dépendante. Chez l'homme, il y a environ 80% d'épinéphrine et 20% de norépinéphrine (Eisenhofer et Lenders, 2018). Chez le chien, 70% des catécholamines stockées sont de l'épinéphrine et 30% de la norépinéphrine (Reusch, 2015).

La stimulation des cellules chromaffines par l'acétylcholine (issue de l'activation du système nerveux sympathique) induit l'exocytose des catécholamines stockées. Cette stimulation est notamment déclenchée par de nombreux facteurs dits de stress (Galac, 2017; Reusch, 2015) :

- L'anxiété, la peur ou la perception d'un danger
- La douleur
- Les hémorragies ou autres pertes liquidiennes
- Les traumatismes
- L'exercice
- Les modifications du pH sanguin, l'hypoglycémie
- L'exposition au chaud ou au froid de manière excessive.

Les catécholamines sont larguées dans la circulation de manière intermittente à l'inverse des métabolites qui sont relarguées en continu.

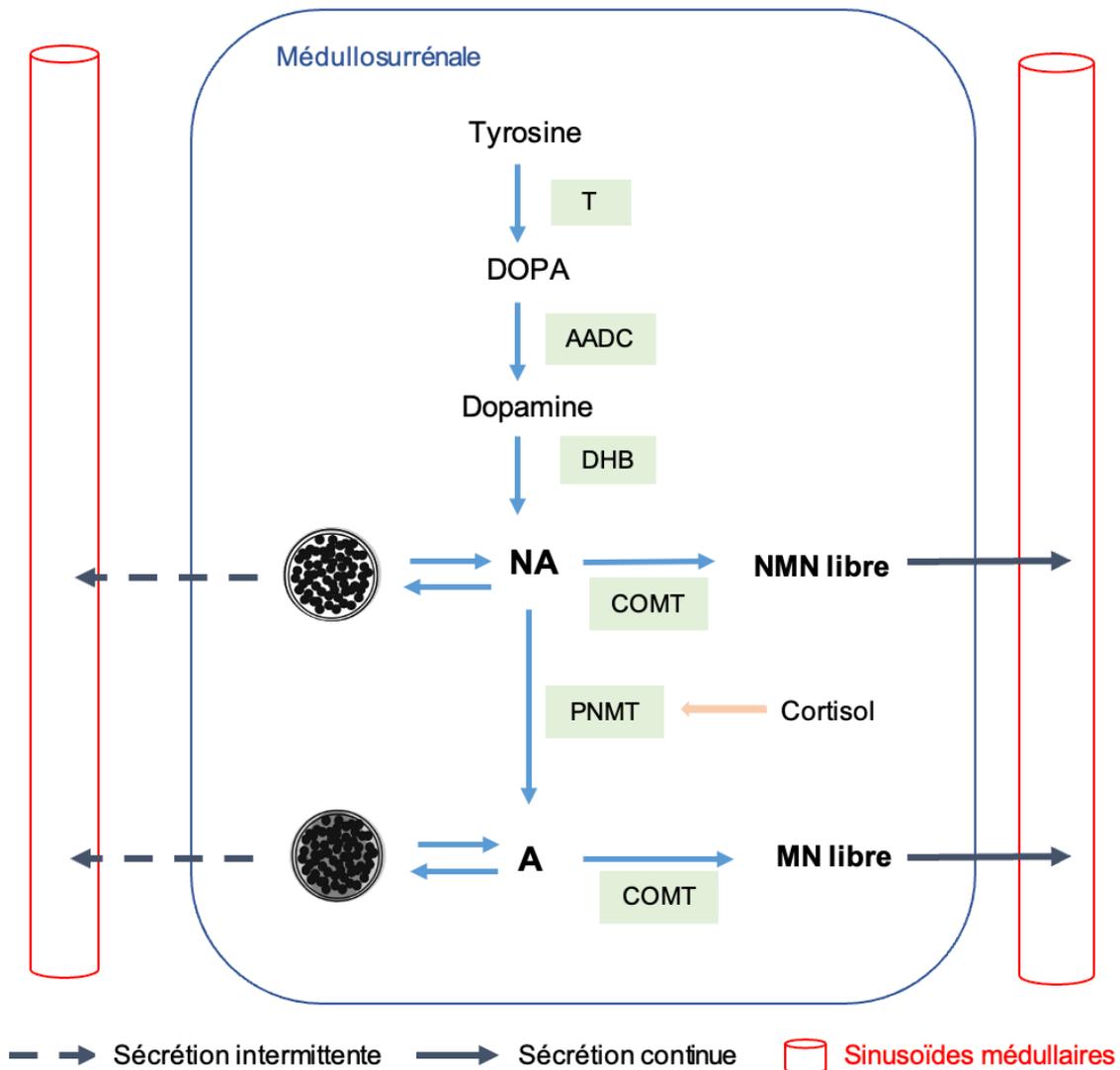
2. Métabolisme des catécholamines

De demi-vie plasmatique courte, les catécholamines circulantes deviennent inactives en quelques minutes (Eisenhofer *et al.*, 2007; Lenders *et al.*, 2014). Leur métabolisme est réalisé par le foie et les reins mais également par déconjugaison dans le tractus gastro-intestinal (Adin et Nelson, 2018; Galac, 2017).

Au sein des cellules chromaffines, la fuite (même minime) des catécholamines hors des granules de stockage est à l'origine d'une production intracellulaire importante en métabolites O-méthylés : la métanéphrine (MN) et la normétanéphrine (NMN). Ces O-méthylations permises par l'isoenzyme membranaire Catechol-O-méthyltransférase (COMT) constituent la source principale en métabolites circulantes. Chez l'homme, environ 93% des métanéphrines circulantes et 25 à 40% des normétanéphrines circulantes sont issues de ce métabolisme intracellulaire (Eisenhofer *et al.*, 2004). Cela peut s'expliquer par l'affinité supérieure de cette isoenzyme aux catécholamines par rapport à sa forme soluble localisée dans le foie et les reins (Roth, 1992). Ces métabolites sont par ailleurs relargués en continu par les cellules chromaffines (à l'inverse de la sécrétion intermittente des catécholamines) (Reusch, 2015).

La figure 3 récapitule les différentes étapes de la synthèse et du métabolisme ayant lieu au sein de la médullosurrénale.

Figure 3 : Schéma bilan de la synthèse et de la sécrétion des catécholamines au sein de la médullosurrénale



Légende : **NA** = Norépinéphrine ; **A** = Épinéphrine ; **T** = Tyrosine hydroxylase ; **DOPA** = L-dihydroxyphénylalanine ; **AADC** = Acide L-aminé aromatique décarboxylase ; **DHB** = Dopamine beta-hydroxylase ; **PNMT** = Phényléthanolamine-N-méthyltransférase ; **NMN** = Normétanéphrine ; **MN** = Métanéphrine ; **COMT** = Catechol-O-méthyltransférase

Source : modifié d'après Galac (2017)

c. Rôles physiologiques des catécholamines

Les catécholamines circulantes sont responsables de la médiation de la réponse au stress aigu ainsi que de la régulation du métabolisme intermédiaire notamment lors d'hypoglycémie (Adin et Nelson, 2018). Pour cela, elles activent les récepteurs adrénergiques des tissus cibles. On distingue deux types de récepteurs adrénergiques et 9 sous types de récepteurs, de localisation et de rôles variés. La réponse médiée dépendra de la concentration en récepteur du tissu cible et du type de récepteur.

Le tableau 1 récapitule les effets biologiques des catécholamines pour chaque type de récepteur selon leur localisation dans l'organisme.

Tableau 1 : Effets biologiques des catécholamines selon le type de récepteur et leur localisation (d'après Reusch, 2015) ; ↑ : stimulation, ↓ : inhibition

Récepteur	Organe cible	Effets biologiques
α1	Muscles lisses des vaisseaux	↑ vasoconstriction
	Foie	↑ Glycogénolyse et néoglucogenèse
	Œil	↑ Contraction des muscles ciliaires (mydriase)
	Peau	↑ Contraction des muscles arrecteurs (piloérection)
	Prostate	↑ Contraction et éjaculation
	Utérus	↑ Contractions utérines (si utérus gravide)
	Tractus intestinal	↑ tonus des sphincters et relâchement des muscles lisses de la paroi intestinale
	Capsule splénique	↑ Splénocontraction
α2	Neurones préganglionnaires	↓ Libération de neurotransmetteurs
	Muscles lisses des vaisseaux	↑ Vasoconstriction
	Pancréas	↓ Sécrétion d'insuline et de glucagon
	Plaquettes	↑ Agrégation plaquettaire
	Adipocytes	↓ Lipolyse
	Cerveau	↓ Sécrétion de noradrénaline

$\beta 1$	Myocarde	Effets chronotrope, bathmotrope et inotrope positifs
	Reins (appareil juxtaglomérulaire)	↑ Sécrétion de rénine
	Adipocytes	↑ Lipolyse
	Tous les tissus	↑ Calorigénèse
	Nerfs	↑ Vitesse de conduction
$\beta 2$	Muscles lisses des artérioles coronaires, des muscles striés et des veines	↓ Vasoconstriction
	Muscles lisses des bronchioles	↓ contraction (Bronchodilatation)
	Foie	↑ Glycogénolyse et néoglucogénèse
	Muscles lisses de la paroi intestinale	↓ Motilité intestinale, ↑ tonus des sphincters
	Pancréas	↑ Sécrétion d'insuline et de glucagon
	Adipocytes	↑ Lipolyse
	Muscles	↑ Vitesse de contraction, ↑ glycogénolyse
	Foie et reins	↑ Conversion périphérique de la T4 en T3
	Muscle lisse de la paroi utérine	Relâchement de la paroi utérine (si utérus non gravide)
$\beta 3$	Adipocytes	↑ Lipolyse
	Muscles lisses de la paroi intestinale	↑ Motilité intestinale

Dopamine 1	Muscles lisses des vaisseaux	↓ Vasoconstriction
	Tubules rénaux	↑ Natriurèse
Dopamine 2	Nerfs sympathiques	↓ Libération synaptiques de norépinéphrine
	Cellules lactotrophes de l'hypophyse	↓ Libération prolactine
	Tractus gastrointestinale	Fonctions paracrines

Ainsi, les principaux effets biologiques médiés par les catécholamines sont :

- Des effets cardiovasculaires dont une augmentation de la pression artérielle grâce aux effets chronotropes, bathmotropes et inotropes positifs via les récepteurs β_1 et à la vasoconstriction des vaisseaux. Néanmoins, le flux sanguin est préservé dans les artérioles coronaires, musculaires et pulmonaires grâce à l'action sur les récepteurs β_2 et l'absence de récepteurs α à ces localisations. Ainsi, une réaction de fuite est possible en situation d'urgence.
- Une splénocontraction pouvant être à l'origine d'une augmentation de l'hématocrite
- Un relâchement des fibres musculaires lisses
- Une vigilance augmentée par stimulation des centres de l'éveil et augmentation de la vitesse de conduction des signaux nerveux
- Des effets sur le métabolisme dont une augmentation de la glycémie, de la concentration sanguine d'acides gras libres (Adin et Nelson, 2018; Galac, 2017).

L'affinité pour les différents récepteurs est différente entre l'épinéphrine et la norépinéphrine nuanciant donc l'intensité des différents effets biologiques induits.

2. Le phéochromocytome : définition, fréquence, présentation clinique et particularités histologiques

A. Définition et épidémiologie

Le phéochromocytome est une tumeur des cellules chromaffines de la médullosurrénale. Cette tumeur peut être fonctionnelle, sécrétant alors des catécholamines, ou non fonctionnelle (Gilson *et al.*, 1994).

Très rare chez le chien, le phéochromocytome représente entre 0,01% et 0,1% des tumeurs canines (Gilson *et al.*, 1994). Cette prévalence est malgré tout sûrement sous-estimée à cause de la difficulté diagnostique associée.

Dans la plupart des cas, le phéochromocytome a un caractère unilatéral impliquant plus fréquemment la glande surrénale droite (Herrera *et al.*, 2008). En effet, Gilson *et al.* (1994) montre que la glande surrénale droite est touchée dans 54% des cas de phéochromocytome. Une atteinte bilatérale est rapportée dans moins de 10% des cas (Gilson *et al.*, 1994; Reusch, 2015).

La taille est très variable, oscillant de quelques millimètres à une quinzaine de centimètres (Reusch, 2015). Il apparaît d'ailleurs très difficile de prédire la vitesse de croissance d'une telle tumeur, de même que sa propension à envahir les structures adjacentes. L'infiltration des structures adjacentes est rapportée dans 39 à 52% des cas (Barthez *et al.*, 1997; Gilson *et al.*, 1994). Les phéochromocytomes sont d'ailleurs connus pour leur capacité à former des thrombus tumoraux localisés dans la veine phénico-abdominale voire dans la veine cave caudale (Gilson *et al.*, 1994; Pitt *et al.*, 2016). En effet, un thrombus tumoral est observé dans 35% des cas de phéochromocytomes (Bouayad *et al.*, 1987; Twedt et Wheeler, 1984), voire même dans 82% des cas comme le suggèrent les études de Kyles *et al.* (2003) et de Herrera *et al.* (2008). L'envahissement de la veine cave caudale est rapporté quant à lui jusqu'à 54 à 71% des cas selon Kyles *et al.* (2003), Lang *et al.* (2011) et Herrera *et al.* (2008). Chez l'homme, les phéochromocytomes localisés sur la glande surrénalienne droite auraient par ailleurs plus tendance à envahir la veine cave caudale (Herrera *et al.*, 2008) ce qui n'est pas confirmé chez le chien dans l'étude de Kyles *et al.* (2003).

La moitié des phéochromocytomes canins sont rapportés comme étant malins à l'inverse des phéochromocytomes humains davantage considérés comme bénins (seulement 5 à 35% de malignité). Ces différences peuvent notamment s'expliquer par la définition de malignité : chez le chien, est considérée maligne une tumeur qui a métastasée ou qui a envahie les tissus environnants tandis que chez l'homme, seule une tumeur ayant métastasée rentre dans cette classification. De plus, il est possible que les phéochromocytomes bénins de petite taille ne soient finalement pas détectés (Galac, 2017; Reusch, 2015). La présence de métastases est rapportée dans 20% des cas (Barrera *et al.*, 2013; Barthez *et al.*, 1997; Gilson *et al.*, 1994; Reusch, 2015). Elles peuvent être localisées dans les nœuds lymphatiques, les poumons, le foie, la rate, les reins, les os, le pancréas, le cœur et le système nerveux central. Il est possible d'appliquer au phéochromocytome la classification TNM (tableau 2) comme l'ont fait Gilson et al (1994) et Barthez et al (1997) dans leurs études respectives (tableau 3). Des fréquences élevées de 39 et 52% pour le comportement invasif local ont été rapportées, dont 13 et 24%, respectivement, présentaient des métastases à distance.

D'autres néoplasies endocriniennes (tumeur corticosurrénalienne sécrétante, tumeur hypophysaire, tumeur thyroïdienne ou parathyroïdienne, insulinome, hyperplasie...) ou non endocriniennes sont concomitantes à la présence d'un phéochromocytome dans 50% des cas selon Gilson et al (1994) et Barthez et al (1997).

Tableau 2 : Classification TNM pour le phéochromocytome (d'après Barthez et al., 1997)

Stade	Tumeur primaire	Nœuds lymphatiques régionaux	Métastases à distance
	T1 : tumeur confinée à la surrénale ; T2 : infiltration locale	N0 : Absence d'extension ganglionnaire régionale ; N1 : Présence d'une extension ganglionnaire régionale	M0 : absence de métastases à distance ; M1 : présence de métastases à distance
Stade 1	T1	N0	M0
Stade 2	T2	N0	M0
Stade 3	Tous T	N1	M0
Stade 4	Tous T	Tous N	M1

Tableau 3 : Fréquence d'observation des différents stades selon la classification TNM chez les chiens atteints de phéochromocytome canin

Stade	Pourcentage de chien concerné (%)	
	Étude de Gilson et al (1994)	Étude de Barthez et al (1997)
T0 N0 M0	0	21
T1 N0 M0	48	36
T1 N1 M0	0	2
T1 N0 M1	0	2
T2 N0 M0	2	10
T2 N0 M1	10	0
T3 N0 M0	22	18
T3 N0 M1	6	6
T3 N1 M0	4	0
T3 N1 M1	8	5

Source : Gilson et al (1994) ; Barthez et al (1997)

T0 : non visible macroscopiquement ; N0 : Absence d'extension ganglionnaire régionale ;
 T1 : tumeur confinée à la surrénale ; N1 : Présence d'une extension ganglionnaire régionale ;
 T2 : infiltration locale par la tumeur ; M0 : absence de métastases à distance ;
 T3 : envahissement vasculaire ; M1 : présence de métastases à distance.

B. Étiologie et pathogénie

L'étiologie du phéochromocytome chez le chien reste encore inconnue à ce jour (Galac, 2017).

Chez l'homme, bien que l'étiologie des phéochromocytomes reste encore peu expliquée, Plouin et al (2012) montre que plus de 30% des patients atteints de phéochromocytomes ont une prédisposition héréditaire. Il est en effet décrit dans les formes familiales de phéochromocytomes humains l'implication de mutations et notamment de mutations germinales causales affectant les gènes SDH (succinate déshydrogénase).

Aucune transmission génétique n'est encore démontrée chez l'animal bien que les gènes SDH canins et humains aient de grandes ressemblances structurales laissant suspecter une initiation d'oncogenèse semblable entre ces deux espèces (Abed *et al.*, 2020; Holt *et al.*, 2014; Korpershoek *et al.*, 2019).

Chez l'homme, la plupart des phéochromocytomes sont sécrétants. Le type de catécholamine sécrété dépend notamment de l'expression des gènes impliqués dans la voie de synthèse des catécholamines. La majorité des phéochromocytomes humains dit de phénotype noradrénergique produit davantage de norépinéphrine que d'épinéphrine. Quelques rares cas de phéochromocytomes dits de phénotype adrénérgique sécrètent plus d'épinéphrine par manque d'expression de l'enzyme PNMT ou sont de phénotype dopaminergique sécrétant seulement de la dopamine (Pacak, 2011; Reusch, 2015). La détermination de ces phénotypes dépend de la mutation impliquée : les tumeurs dont la mutation impliquée est RET, NF1 ou encore TMEM127 ont un phénotype adrénérgique alors que celle dont la mutation impliquée est VHL ont un phénotype noradrénergique (Mannelli *et al.*, 2012). Les phéochromocytomes sécrètent également de nombreux peptides qui peuvent modifier le tableau clinique ainsi que plus anecdotiquement des cytokines inflammatoires (Tokuda *et al.*, 2009). Chez le chien, il n'a pas encore été établi de phénotype sécrétoire comme chez l'homme. Il semblerait malgré tout que la plupart des phéochromocytomes sécrètent davantage de norépinéphrine. Comme chez l'homme, des peptides sont également sécrétés par la tumeur comme la somatostatine, la CGA, la substance P etc. (Sako *et al.*, 2001).

Les phéochromocytomes expriment également l'enzyme COMT responsable du catabolisme des catécholamines. En effet, Eisenhofer et al (1998) montre la présence de COMT inhabituellement concentré dans des cellules de phéochromocytome humain. Plus de 94% des métanéphrines sont d'ailleurs issues du métabolisme des catécholamines par la COMT des cellules tumorales et non du métabolisme extra-surrénalien. Ainsi cette production se fait de manière continue et autonome sans lien de dépendance avec la libération discontinue de catécholamines (Eisenhofer *et al.*, 2004; Kook *et al.*, 2010). Pour conclure, les concentrations en métanéphrines reflètent plus précisément la production de catécholamine par la tumeur que les concentrations en catécholamines qui sont sécrétés de manière discontinue.

Comme chez l'homme, les signes cliniques observés chez l'animal sont en partie la conséquence directe des substances sécrétées par la tumeur. Ces sécrétions peuvent être continues à l'origine de signes cliniques constants mais également épisodiques. Les autres signes cliniques sont liés à la présence de la tumeur elle-même. Il semblerait qu'il y ait une corrélation positive entre la taille de la tumeur et la gravité des signes cliniques (Reusch, 2015).

C. Présentation clinique

a. Signalement

Les phéochromocytomes affectent plutôt les chiens d'âge avancé, la moyenne d'âge au moment du diagnostic étant de 11 ans (Barthez *et al.*, 1997; Bouayad *et al.*, 1987; Galac, 2017; Gilson *et al.*, 1994; Kyles *et al.*, 2003).

Aucune prédisposition sexuelle ou raciale n'a été mise en évidence dans les principales études (Barthez *et al.*, 1997; Gilson *et al.*, 1994) bien que certaines races populaires soient de fait plus décrites à l'instar du Labrador Retriever, Golden Retriever, Boxer, Rhodesian Ridgeback ou des terriers (Galac, 2017; Reusch, 2015). Seule l'étude de Herrera *et al.*, (2008) montre une surreprésentation de mâles non décrite jusqu'alors.

b. Signes cliniques

Les motifs de consultation chez le vétérinaire dans le cas d'un phéochromocytome sont très variables. Ils sont le plus souvent la conséquence directe de la libération intermittente et imprévisible des catécholamines par la tumeur mais peuvent également être provoqués par la taille de la masse tumorale et/ou par l'envahissement tumoral des structures adjacentes (Barthez *et al.*, 1997; Bouayad *et al.*, 1987; Galac, 2017; Gilson *et al.*, 1994; Reusch, 2015).

Les signes cliniques décrits chez les chiens atteints de phéochromocytomes canins sont répertoriés dans le tableau 4 ci-dessous. Vingt-sept % des phéochromocytomes sont subcliniques (Barthez *et al.*, 1997; Bouayad *et al.*, 1987; Enright *et al.*, 2022; Gilson *et al.*, 1994; Kyles *et al.*, 2003; Reusch, 2015).

Tableau 4 : Classification des signes cliniques décrits lors de phéochromocytome canin (d'après Galac, 2017)

<p>Signes cardiorespiratoires et/ou conséquences de l'hypertension artérielle systémique induite</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tachypnée - Tachycardie - Halètement - Arythmies dont tachyarythmies (tachycardie supraventriculaire...) - Syncope - Pâleur des muqueuses - Épistaxis, hémorragie gingivale ou rétinienne - Cécité aigue
<p>Signes neuromusculaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Faiblesse - Anxiété - Trémulations musculaires - Crise convulsive
<p>Signes non spécifiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Anorexie - Amaigrissement - Léthargie
<p>Autres</p>	<ul style="list-style-type: none"> - PUPD - Vomissements - Diarrhée - Douleur abdominale

Dans la plupart des cas, les chiens présentant un phéochromocytome présentent des signes peu spécifiques comme une faiblesse, des épisodes de syncopes ou de tachypnée plus ou moins intermittents (fréquence quotidienne à mensuelle) (Barthez *et al.*, 1997; Bouayad *et al.*, 1987; Gilson *et al.*, 1994). La figure 4 permet d'avoir un aperçu de la fréquence des principaux signes cliniques observés lors de phéochromocytome canin dans les principales études réalisées sur le sujet. Parfois sans conséquences graves, certains épisodes cliniques peuvent malgré tout affecter le pronostic vital de l'animal atteint (Reusch, 2015).

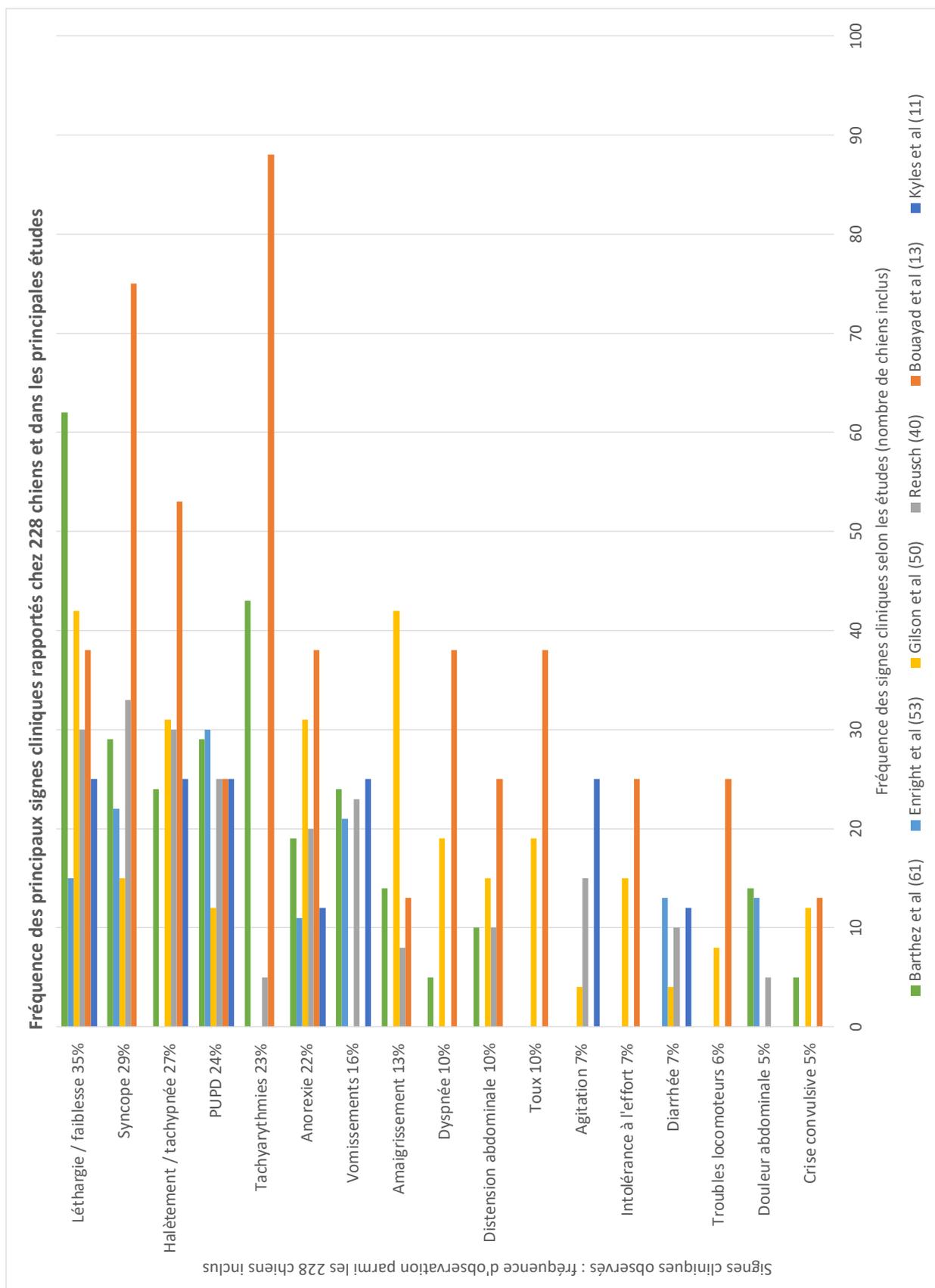
Les signes cliniques liés à la taille et à la potentielle infiltration locale de la tumeur sont classiquement dus à la compression des structures atteintes. Si la veine cave est impliquée, on observe généralement de l'ascite, un œdème des membres postérieurs et/ou une distension des veines épigastriques caudales. En cas de thromboembolie aortique, l'animal atteint présente de la douleur, une paraparésie, une absence du pouls fémoral, une froideur des extrémités (Galac, 2017; Gilson *et al.*, 1994; Santamarina *et al.*, 2003).

Bien qu'excessivement rare, la rupture tumorale est possible, elle est alors à l'origine d'un épanchement hémorragique rétropéritonéal associé à de la léthargie, tachypnée, faiblesse, douleur abdominale et/ou une pâleur des muqueuses (Whittemore *et al.*, 2001). Cela est davantage à suspecter lors de tumeur de taille importante.

L'examen clinique d'admission ne révèle souvent aucune anomalie ou seulement une tachypnée plus ou moins associée à un halètement, de la faiblesse et/ou une tachycardie. L'auscultation cardiaque peut être anormale avec la présence d'arythmies (Barthez *et al.*, 1997). Parfois, une distension abdominale et la palpation d'une masse abdominale peuvent être objectivées.

Des signes cliniques neuromusculaires dont l'observation de crises convulsives sont également décrits. Les crises convulsives signalées peuvent être la conséquence de la vasoconstriction induite par les catécholamines sécrétantes, de saignements dans le système nerveux central associés aux catécholamines ou secondaire à l'hypertension artérielle systémique mais également par la présence de métastases cérébrales (Reusch, 2015). En effet, lors de métastases, des signes cliniques spécifiques aux organes atteints peuvent être observés. Une parésie causée par la présence de métastases dans le canal vertébral ainsi qu'une boiterie, un gonflement et une douleur dûe à des métastases osseuse ont d'ailleurs été rapportés dans quelques études (Boes *et al.*, 2009; Platt *et al.*, 1998).

Figure 4 : Fréquence des principaux signes cliniques rapportés chez 228 chiens et dans les principales études



Source : Bouayad et al., 1987 ; Gilson et al., 1994 ; Barthez et al., 1997 ; Kyles et al, 2003 ; Reusch, 2015 ; Enright et al., 2022

D. Caractéristiques anatomo-pathologiques

Un phéochromocytome apparait classiquement comme un ensemble de cellules néoplasiques organisées en lobules soutenues par un fin stroma fibrovasculaire (figure 5). De forme ronde à polyédrique, les cellules tumorales possèdent des noyaux hyperchromatiques d'activité mitotique variable avec un cytoplasme éosinophile à basophile. Une compression de l'architecture corticosurrénale est parfois visible. Des zones nécrotiques et hémorragiques sont rapportées notamment dans les tumeurs de grande taille. Un envahissement tumoral des vaisseaux est également possible (Barthez *et al.*, 1997; Sako *et al.*, 2001; Guillaumot *et al.*, 2012; Cuervo *et al.*, 1994).

Les métastases ont les mêmes caractéristiques histologiques que la tumeur primitive (Bouayad *et al.*, 1987; Barthez *et al.*, 1997; Sako *et al.*, 2001; Santamarina *et al.*, 2003)

Différencier un phéochromocytome selon son apparence microscopique d'un autre type de tumeur corticosurrénalienne peut être difficile. Plus la tumeur est de taille importante, plus les cellules peuvent être atypiques (Barthez *et al.*, 1997)

Figure 5 : Observation microscopique d'un phéochromocytome chez un chien-loup américain (coloration à l'Hématoxyline-Eosine) (d'après Sako et al., 2001)

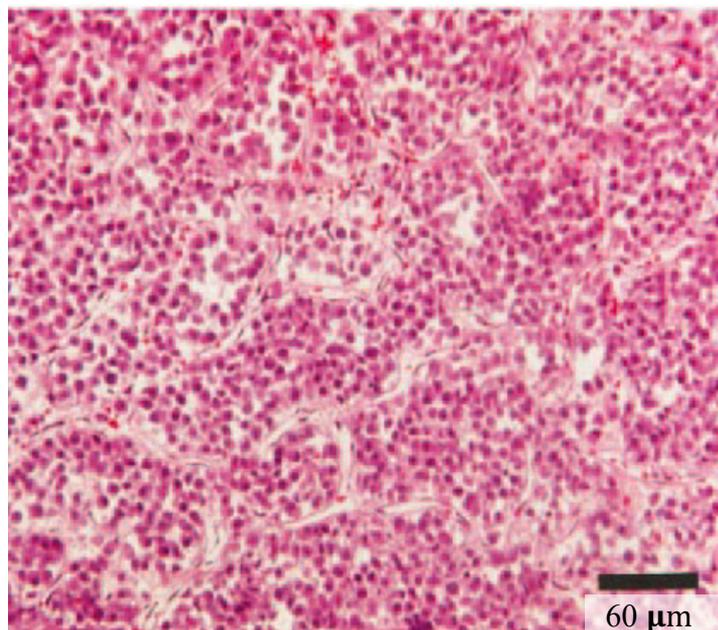
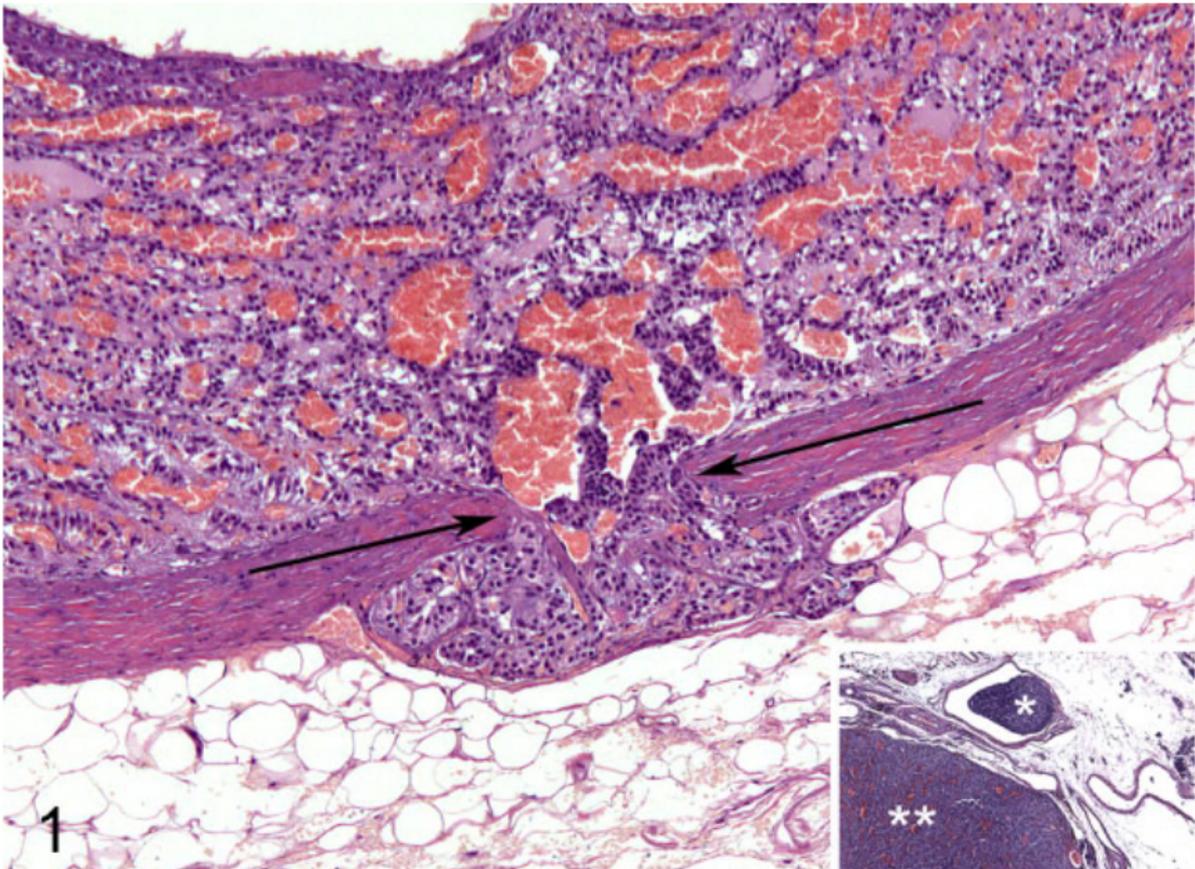


Figure 6 : Observation microscopique d'un phéochromocytome canin (coloration à l'Hématoxyline-Eosine) (d'après Zini et al.,2019)



La masse primitive localisée dans le surrénale (**) envahit le tissu adipeux périphérique après avoir rompu la capsule (flèches). Un embole néoplasique (*) est observé dans un vaisseau.

3. Diagnostic du phéochromocytome

De par les nombreuses présentations cliniques que peut prendre le phéochromocytome et leur manque de spécificité, son diagnostic est délicat et probablement sous-estimé (Galac, 2017). Son diagnostic passe notamment par la bonne connaissance de cette entité pathologique par le clinicien.

La suspicion d'un phéochromocytome découle souvent de la découverte fortuite d'une masse surrénalienne grâce à l'imagerie. La confirmation de ce diagnostic passe par des examens biochimiques spécifiques avec notamment les dosages plasmatiques et urinaires des métabolites des catécholamines (Galac, 2017; Reusch, 2015).

A. Examens d'orientation

Les analyses sanguines couramment réalisées comme la numération formule sanguine, les analyses biochimiques ainsi que les analyses urinaires ne révèlent pas nécessairement d'anomalies spécifiques laissant suspecter la présence d'un phéochromocytome. Les anomalies observées résultent en réalité le plus souvent de la présence d'affections concomitantes (Galac, 2017; Reusch, 2015). L'ensemble des anomalies biochimiques, hématologiques et urinaires classées par fréquence décroissante est rapporté dans le tableau 5.

a. Examen biochimique

L'examen sanguin biochimique est souvent non spécifique. Malgré tout, il peut mettre en évidence une augmentation de l'activité des enzymes hépatiques chez 38% des chiens atteints. Cela peut s'expliquer par des modifications de la perfusion hépatique causées par l'hypertension, par la présence d'une affection concomitante ou par la libération de cytokines inflammatoires par la tumeur (Barthez *et al.*, 1997; Kang *et al.*, 2005; Reusch, 2015). Une hyperglycémie légère à modérée a été rapportée jusqu'à 16% des cas dans l'étude de Barthez *et al.* (1997). Cela s'expliquerait par les effets des catécholamines sécrétées : en effet celles-ci stimulent la néoglucogenèse, la glycogénolyse et limitent l'utilisation du glucose en périphérie. De plus, elles inhibent la sécrétion d'insuline via les récepteurs alpha2 et la stimulent via les récepteurs Beta2. L'inhibition serait d'ailleurs plus importante (Reusch, 2015).

D'autres anomalies sont possibles comme une élévation de l'activité des ASAT, une hypoalbuminémie, une azotémie et/ou une hypercholestérolémie. L'hypercholestérolémie observée apparaît souvent corrélée à une tumeur de stade avancée. Elle peut s'expliquer par l'augmentation de la lipomobilisation des graisses stimulées par les catécholamines. Le ionogramme peut révéler une hypokaliémie, une hyponatrémie et/ou une hyperphosphorémie (Barthez *et al.*, 1997; Gilson *et al.*, 1994).

Tableau 5 : Principales anomalies biochimiques, hématologiques et urinaires classée par ordre décroissant selon leur fréquence

Anomalies	Fréquence (%)
Anomalies hématologiques	
Anémie	45
Leucocytose	37
Neutrophilie	26
Lymphopénie	24
Hyperfibrinogénémie	14
Monocytose	9
Thrombopénie	8
Thrombocytose	6
Leucopénie	2
Polyglobulie	Non déterminée
Anomalies biochimiques	
Élévation des PAL	44
Élévation des ALAT	33
Élévation des ASAT	27
Azotémie	26
Hypercholestérolémie	26
Hypoalbuminémie	21
Hyperphosphatémie	8
Hyperglycémie	8
Hypokaliémie	7
Hyponatrémie	7
Anomalies urinaires	
Hématurie microscopique	29
Protéinurie	19

Source : Gilson et al (1995) ; Barthez et al (1997), Reusch (2015)

b. Examen hématologique

Le plus souvent, la formule numération sanguine ne révèle aucune anomalie chez les individus atteints. Malgré tout, les anomalies les plus rapportées dans les études sont la présence d'une anémie non régénérative légère à modérée, une leucocytose ou un leucogramme de stress, une hyperfibrinogénémie ainsi qu'une thrombocytopénie ou une thrombocytose en lien avec des saignements tumoraux chroniques (Barthez *et al.*, 1997; Gilson *et al.*, 1994; Kook *et al.*, 2010; Reusch, 2015).

Dans de rares cas, une polyglobulie peut être observée probablement due à une hémococoncentration, à la libération d'érythropoïétine par le rein suite à l'ischémie induite par les catécholamines libérées ou par le phéochromocytome lui-même (Mannelli *et al.*, 2012; Reusch, 2015).

c. Analyse urinaire

D'après Reusch (2015), l'urine des chiens testés est le plus souvent hyposténurique ou isosténurique. Ceci serait dû aux effets inhibiteurs des catécholamines et plus particulièrement de la norépinéphrine sur l'activité de l'ADH (Berl *et al.*, 1974).

Une protéinurie résultant d'une glomérulopathie secondaire à l'hypertension artérielle systémique ou d'une affection concomitante est observée dans 19% des cas d'après l'études de Gilson et al (1994). Gilson et al (1994) rapporte également l'observation d'une hématurie dans 29% des cas.

d. Mesure de pression artérielle systémique

D'après Reusch (2015), environ 50% des chiens dont la pression artérielle a été mesurée présentent une hypertension artérielle le jour du diagnostic de phéochromocytome (Tableau 6). La pression artérielle est néanmoins insuffisamment mesurée chez les chiens atteints d'un phéochromocytome dans les études disponibles ce qui ne permet pas d'avoir une appréciation de l'incidence réelle de l'hypertension artérielle systémique lors de phéochromocytome.

Tableau 6 : Mesures de pression artérielle systémique lors de phéochromocytome canin (adapté d'après Reusch, 2015)

Étude	Nombre de chiens dans l'étude	Nombre de chiens dont la PAS a été mesurée	Nombre de chiens présentant une HTA	Prévalence de l'HTA (%)	Définition de HTA à partir de la PAS (mm Hg)	Valeurs de PAS mesurées (mm Hg)	Méthode utilisée
Gilson et al, 1994	50	7	6	86	> 160	164 à 325	D
Barthez et al, 1997	61	23	10	43	> 160	135 à 214	O
Kook et al 2010	7	5	3	6	> 160	55 à 270	D et O
Bommarito et al, 2011	1	1	0	/	Non indiqué	Non indiqué	O
Guillaumot et al, 2012	1	1	1	/	Non indiqué	160	O
Enright et al, 2022	53	47	27	57	> 160	93-250	/

D : méthode Doppler ; O : méthode oscillométrique, PAS : pression artérielle systolique, HTA : Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle systémique engendrée peut être à l'origine de lésions rénales, oculaires, cérébrales et cardiovasculaires (Acierno *et al.*, 2018). Pour rappel, le consensus fourni par le Collège américain de médecine interne vétérinaire (Acierno *et al.*, 2018) classe l'hypertension en trois catégories selon le risque lésionnel occasionné aux organes cibles :

- Une pré hypertension si les valeurs de pression artérielle systoliques sont comprises entre 140 et 159 mm Hg
- Une hypertension modérée si les valeurs de pression artérielle systoliques sont comprises entre 160 et 179 mm Hg
- Une hypertension grave si les valeurs de pression artérielle systoliques sont supérieures à 180 mm Hg

Lors de phéochromocytome humain, l'hypertension peut se manifester de plusieurs manières : elle peut-être continue et stable ou se manifester sous forme de crises hypertensives aiguës (Lenders, 2009; Lenders *et al.*, 2014). Une pression artérielle comprise dans l'intervalle de référence est retrouvée chez 10% des cas de phéochromocytomes humains (Prejbisz *et al.*, 2011). L'hypertension artérielle est principalement la conséquence des effets de la noradrénaline mais également d'autres facteurs comme le peptide Y ou à une sécrétion de rénine, conséquence d'un envahissement de l'artère rénale (Reusch, 2015). Néanmoins, une hypotension ou une normo tension peuvent être décelables en cas de phéochromocytome sécrétant principalement de l'adrénaline ou de la dopamine respectivement.

Ainsi, en cas de suspicion de phéochromocytome, il est important de réaliser des mesures répétées de la pression artérielle afin de mettre rapidement en place un traitement adapté si nécessaire. En clinique, les méthodes d'estimations indirectes non invasives (Oscillométrie, Doppler etc.) sont les plus utilisées bien que la méthode de référence reste la mesure de la pression artérielle par cathétérisme artériel. La personne qui effectue les mesures doit être qualifiée et expérimentée dans la manipulation des animaux et de l'équipement. Il est possible d'observer une hypertension marquée causée par l'anxiété ou l'excitation. Ainsi il est recommandé de mesurer la pression artérielle dans une zone calme en présence du propriétaire, avant la réalisation d'autres procédures et seulement après que l'animal se soit acclimaté à son environnement pendant une dizaine de minutes. La contention doit être minimale. Lors de l'utilisation du Doppler et de nombreux appareils oscillométriques, la largeur du brassard doit représenter 30 à 40 % de la circonférence de la zone où le brassard est placé. La première mesure doit être écartée et la moyenne de 5 à 7 mesures indirectes consécutives cohérentes doit être prise en compte. (Acierno *et al.*, 2018).

L'absence d'hypertension artérielle ne permet pas d'exclure l'hypothèse d'un phéochromocytome (Galac, 2017). A l'inverse, une hypertension artérielle n'est pas pathognomonique d'un phéochromocytome (Reusch, 2015).

e. Réalisation d'un électrocardiogramme et d'une échocardiographie

Il est recommandé de réaliser une échocardiographie associée à un électrocardiogramme lors de l'exploration d'un phéochromocytome (Adin et Nelson, 2018).

L'excès de catécholamines produites par le phéochromocytome prédispose les chiens atteints à développer une cardiomyopathie. En effet, les catécholamines sont toxiques pour les cardiomyocytes et la vasoconstriction de l'artère coronaire induite par une stimulation adrénergique excessive entraîne une hypoxie du myocarde. L'analyse histologique de tissus cardiovasculaires réalisée chez six chiens atteints de phéochromocytome met en évidence une nécrose et une dégénérescence des cardiomyocytes, des zones d'hémorragies myocardiques, une fibrose interstitielle et une myocardite lymphocytaire (Edmondson *et al.*, 2015).

L'électrocardiogramme permet de mettre en évidence la présence d'arythmies dont les plus fréquentes sont des tachyarythmies et des extrasystoles supraventriculaires et ventriculaires (Barthez *et al.*, 1997; Galac et Korpershoek, 2017; Gilson *et al.*, 1994). Plus rarement, une bradycardie ou des blocs auriculo-ventriculaires sont rapportés (Brown *et al.*, 2007; Mak et Allen, 2013).

A l'échocardiographie, une hypertrophie ventriculaire concentrique est observable chez 83% des patients dans l'étude de Gilson et al (1994).

B. Examens d'imagerie médicale

En mettant en évidence la morphologie anormale d'une ou des surrénales, l'imagerie est souvent à l'origine des premières suspicions de phéochromocytomes. Les examens d'imagerie confirment notamment la présence d'une masse surrénalienne, son caractère unilatéral ou bilatéral et sa taille. De plus, ils statuent sur l'infiltration des structures adjacentes, notamment vasculaires et la présence de métastases. L'imagerie, en se basant sur certains critères, peut ainsi estimer le potentiel malin de la masse et orienter le clinicien vers l'approche thérapeutique adaptée. Cependant, l'imagerie ne permet pas de prédire le type histologique de la masse observée (Galac, 2017).

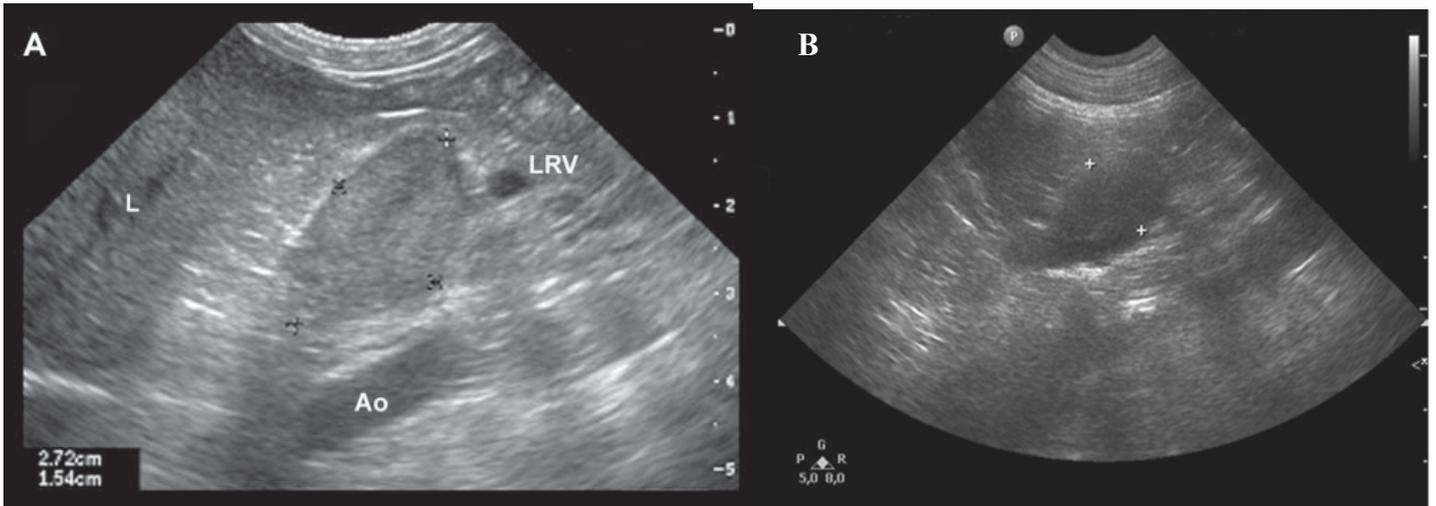
a. Échographie abdominale

L'échographie abdominale est l'examen d'imagerie de première intention le plus souvent utilisé lors de suspicion d'un phéochromocytome, sachant que dans de nombreux cas il n'est suspecté qu'à partir de la découverte échographique fortuite d'une masse surrénalienne (également appelée fortuitome surrénalien). Cet outil est sensible et non invasif (Besso *et al.*, 1997).

Les sondes utilisées pour l'observation des glandes surrénales sont le plus couramment des sondes de 7,5 à 10 MHz (Reusch, 2015). Chez le chien, la glande surrénale gauche possède une forme bilobée ou ovoïde allongée. Elle est située ventrolatéralement à l'aorte, entre les origines de l'artère mésentérique crâniale et de l'artère rénale gauche. La glande surrénale droite est souvent de forme triangulaire et se trouve dorso-latéralement à la veine cave caudale, à proximité du hile du rein droit. Les glandes surrénales sont généralement hypoéchogènes par rapport au parenchyme rénal et d'échogénicité homogène, mais on peut parfois voir un cortex hypoéchogène et une médulla légèrement plus échogène. Les glandes surrénales chez le chien sont de taille variable. Le diamètre maximal de la surrénale à son pôle caudal semble être l'indicateur le plus fiable de sa taille : le diamètre maximal mesuré chez des chiens sains étant de 7,4 mm (Dennis *et al.*, 2010).

Échographiquement, les phéochromocytomes sont décrits de plusieurs manières : sous forme de nodule de quelques millimètres ou d'une masse hétérogène pouvant atteindre plus de 10 cm (figure 7). D'échogénicité variable, ils peuvent être homogènes ou hétérogènes. Ils peuvent être multi lobulés et/ou multi kystiques. Des zones focales anéchogènes nécrotiques ou hémorragiques peuvent également être observées principalement lors de masses de grande taille (Galac, 2017; Reusch, 2015). A ce jour, il n'existe aucun critère échographique pathognomonique d'un phéochromocytome (Besso *et al.*, 1997; Rosenstein, 2000). La plupart des phéochromocytomes sont unilatéraux, la glande controlatérale saine étant sans anomalie échographique de taille ou de forme. Il existe parfois des phéochromocytomes bilatéraux qui nécessitent alors d'être distingués d'une hyperplasie corticosurrénalienne.

Figure 7 : Aspect échographique de phéochromocytomes chez deux chiens (d'après Galac et Korpershoek, 2017 et Penninck et D'Anjou, 2015)

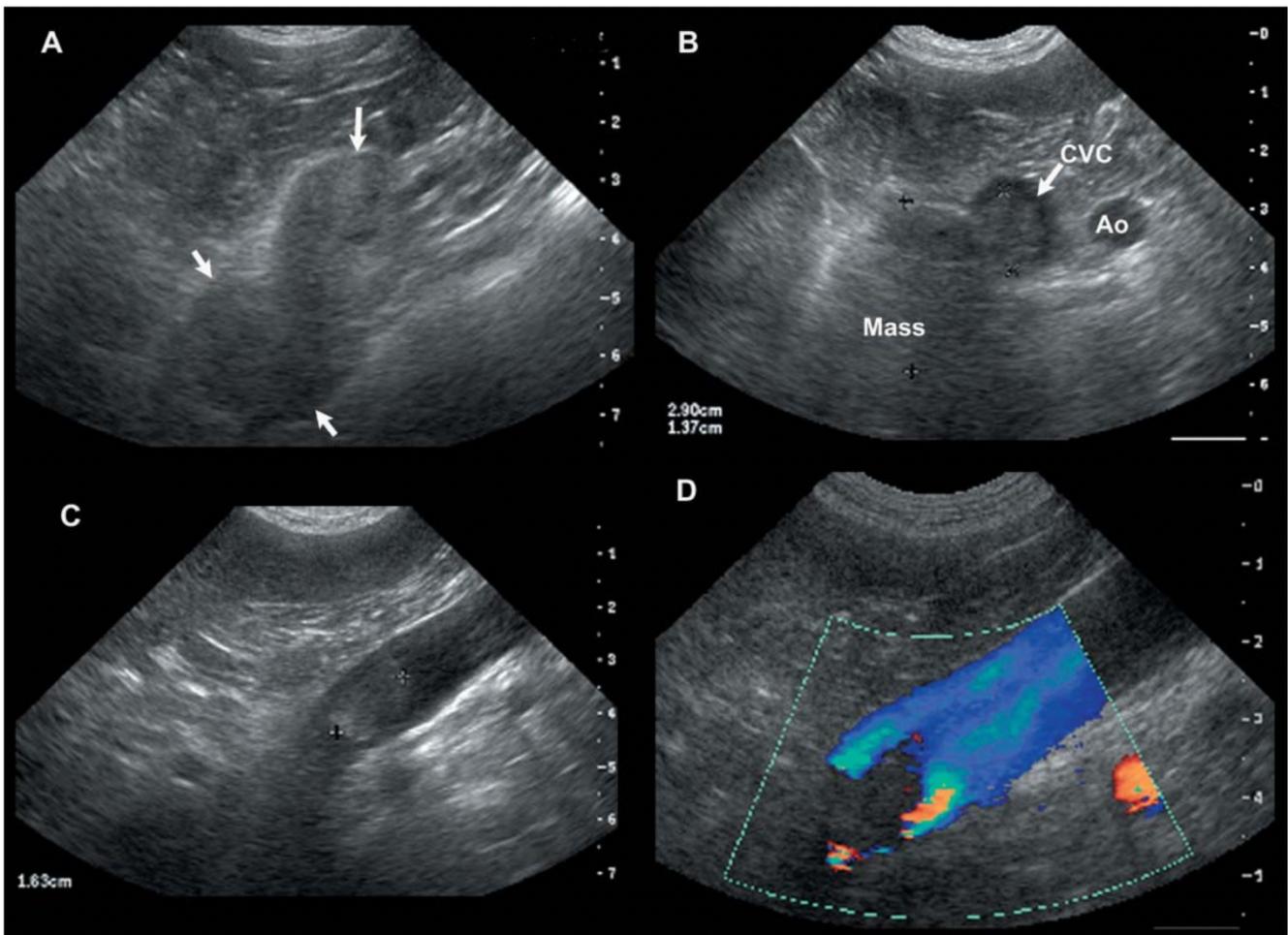


A. Coupe échographique sagittale d'un phéochromocytome de la glande surrénale droite chez un Chihuahua de 9 ans. La masse est échogène et homogène. Elle apparaît ventralement à l'aorte (Ao), crânialement à la veine rénale gauche (LRV) et caudalement au foie (L).
B : Coupe échographique sagittale de la glande surrénale gauche chez un chien Jack Russel mâle castré de 10 ans. La masse est localisée sur le pôle crânial de la glande surrénale.

L'échographie abdominale permet également de mettre en évidence la présence de métastases sur d'autres organes abdominaux. De plus, elle objective l'envahissement potentiel des structures adjacentes et notamment des structures vasculaires (figure 8). Selon Kyles et al (2003), la présence d'un thrombus localisé dans la veine cave est diagnostiquée par échographie avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 90%. Lorsqu'un thrombus tumoral est localisé dans la veine phrénicoabdominale, son diagnostic échographique s'avère plus délicat.

Bien que différencier les tumeurs corticales des tumeurs médullaires reste primordial, cela n'est pas possible par échographie (Galac, 2017). Dans tous les cas, l'interprétation des images échographiques doit être réalisée à la lumière du bilan anamnestic-clinique et du résultat des autres moyens diagnostiques (Besso *et al.*, 1997).

Figure 8 : Aspect échographique d'un phéochromocytome de taille importante associé à un thrombus tumoral vasculaire chez un chien croisé de 12 ans (d'après Penninck et D'Anjou, 2015)



- A. Coupe échographique sagittale d'un phéochromocytome (flèches) de la glande surrénale droite.
B. Coupe échographique transversale de la masse surrénale et de la veine cave caudale (CVC) envahie dont la taille est significativement supérieure à celle de l'aorte adjacente (Ao).
C. Visualisation du thrombus dans la lumière du vaisseau, aspect échographique échogène.
D. L'évaluation Doppler couleur souligne la marge caudale du thrombus.
L'envahissement vasculaire a été confirmé lors de la chirurgie.

b. Radiographie abdominale, radiographies thoraciques

La radiographie abdominale n'a qu'une faible valeur diagnostique dans la visualisation d'un phéochromocytome. En effet, la radiographie abdominale ne permettant de détecter que les masses surrénaliennes de taille importante, les phéochromocytomes souvent de petite taille et non minéralisés sont finalement peu visualisables. Il est d'ailleurs plus difficile à la radiographie de diagnostiquer les masses localisées sur la glande surrénale droite (Reusch, 2015).

Les phéochromocytomes peuvent être décrits comme une zone d'opacité tissulaire localisée en région rétropéritonéale à proximité des reins. Les contours rénaux peuvent alors être anormaux ou moins visualisables du fait d'un potentiel épanchement rétropéritonéal ou de l'élargissement de la veine cave caudale. Lors de rupture tumorale, une opacité liquidienne rétropéritonéale compatible avec un épanchement est généralement observée (Reusch, 2015).

Malgré tout, la réalisation de radiographies thoraciques s'avère importante lors de la réalisation d'un bilan d'extension avant de décider du traitement. On recherche alors la présence de métastases pulmonaires, visualisables chez 10% des chiens atteints de phéochromocytome (Barthez *et al.*, 1997; Gilson *et al.*, 1994). Les radiographies thoraciques peuvent mettre en évidence d'autres anomalies comme une cardiomégalie (secondaire à une hypertrophie ventriculaire gauche ou droite) ou encore un œdème pulmonaire (Galac, 2017).

c. Tomodensitométrie

L'examen tomodensitométrique est utile pour déterminer la forme, l'architecture, la taille et la symétrie des glandes surrénales (Rosenstein, 2000). L'examen tomodensitométrique est par ailleurs considéré comme étant plus sensible que l'échographie abdominale pour détecter l'envahissement des vaisseaux par les masses surrénales (sensibilité de 92% et spécificité de 100% selon Schultz *et al.* (2009)) ainsi que pour la recherche de métastases notamment pulmonaires (Armbrust *et al.*, 2012; Reusch, 2015). Ces informations s'avèrent importantes pour décider du traitement le plus adapté.

A l'examen tomodensitométrique, les phéochromocytomes apparaissent comme des masses irrégulières de tissus mous localisées dans la partie médiodorsale de l'abdomen. La zone anormale souvent de contraste hétérogène présente de multiples foyers de faible atténuation entrecoupés de zones hyperatténuantes et de zones hyper vascularisées (Rosenstein, 2000). Néanmoins, ces caractéristiques ne sont pas spécifiques d'un phéochromocytome puisqu'elles correspondent à des zones hémorragiques et nécrotiques souvent retrouvées à partir d'une certaine taille de masse surrénale quelle que soit son origine (Gregori *et al.*, 2015). L'examen tomodensitométrique ne permet finalement pas de conclure sur le type de masse observée d'où la nécessité d'établir un diagnostic à la lumière d'autres résultats diagnostiques.

Figure 9 : Aspect tomodensimétrique d'un phéochromocytome après injection d'un produit de contraste ionique chez un chien Setter Irlandais de 12 ans (d'après Galac et Korpershoek, 2017)



Une masse importante et hétérogène est visualisable en lieu de la glande surrénale droite (flèches).

Il faut être prudent lors de l'interprétation d'un envahissement de la veine cave caudale par une masse surrénalienne droite. En effet, de par la proximité anatomique de ces deux structures, il peut être difficile de différencier un envahissement d'une compression externe (Rosenstein, 2000).

L'ajout de produit de contraste, non nécessaire pour identifier les glandes surrénales, a pour objectif de mieux visualiser les structures vasculaires. Cependant cela est controversé lors de suspicion de phéochromocytome. En effet, chez l'homme, l'injection de produit de contraste ionique induirait un relargage de catécholamine et par conséquent une crise hypertensive. Or, aucune complication n'a été décrite dans le cas de l'utilisation d'un produit de contraste ionique chez le chien bien qu'on lui préfère tout de même un produit de contraste non ionique (Bessell-Browne et O'Malley, 2007; Rosenstein, 2000).

Des faux négatifs sont possibles lors d'un manque de graisse rétropéritonéale, de mauvais réglages de la machine, de l'utilisation d'un scanner de basse résolution ou encore lors d'un manque d'expérience de l'opérateur (Rosenstein, 2000).

d. Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

La réalisation d'une IRM peut également s'avérer être une bonne option. C'est notamment le cas en médecine humaine lorsque les lésions ne peuvent être caractérisées de manière adéquate par le scanner. Elle permet de préciser la localisation de la masse surrénalienne et de l'individualiser des structures adjacentes (Ilias *et al.*, 2007). Elle sert également à visualiser un potentiel envahissement vasculaire grâce à une résolution et un contraste supérieur. De plus, Plouin *et al.* (2012) rappelle qu'il vaut mieux utiliser l'IRM plutôt que le scanner lorsque l'on souhaite limiter l'irradiation. Cette technique est cependant peu disponible en France et reste très coûteuse (Reusch, 2015). Les phéochromocytomes humains peuvent avoir un aspect variable lié à des composantes fibrotiques, hémorragiques, kystiques ou nécrotiques (Elsayes *et al.*, 2010).

Chez le chien, les études à ce sujet sont très rares. Le rapport de cas de Spall *et al.* (2011) décrit une intensité de signal similaire à celle rapportée chez l'homme concernant des métastases de phéochromocytome localisées dans le canal vertébral.

e. Diagnostic différentiel des masses surrénaliennes

Il est de plus en plus fréquent de mettre en évidence la présence d'une masse surrénalienne fortuitement grâce au développement et à la généralisation des différentes techniques d'imagerie en clinique. En effet, de nombreuses situations cliniques conduisent le vétérinaire à réaliser une exploration de la cavité abdominale sans qu'il n'ait au préalable suspecté une masse surrénalienne.

Les deux étapes fondamentales consistent à déterminer le caractère fonctionnel et malin de la masse (Reusch, 2015). Le tableau 7 détaille le diagnostic différentiel lors de la découverte d'un fortuitome surrénalien.

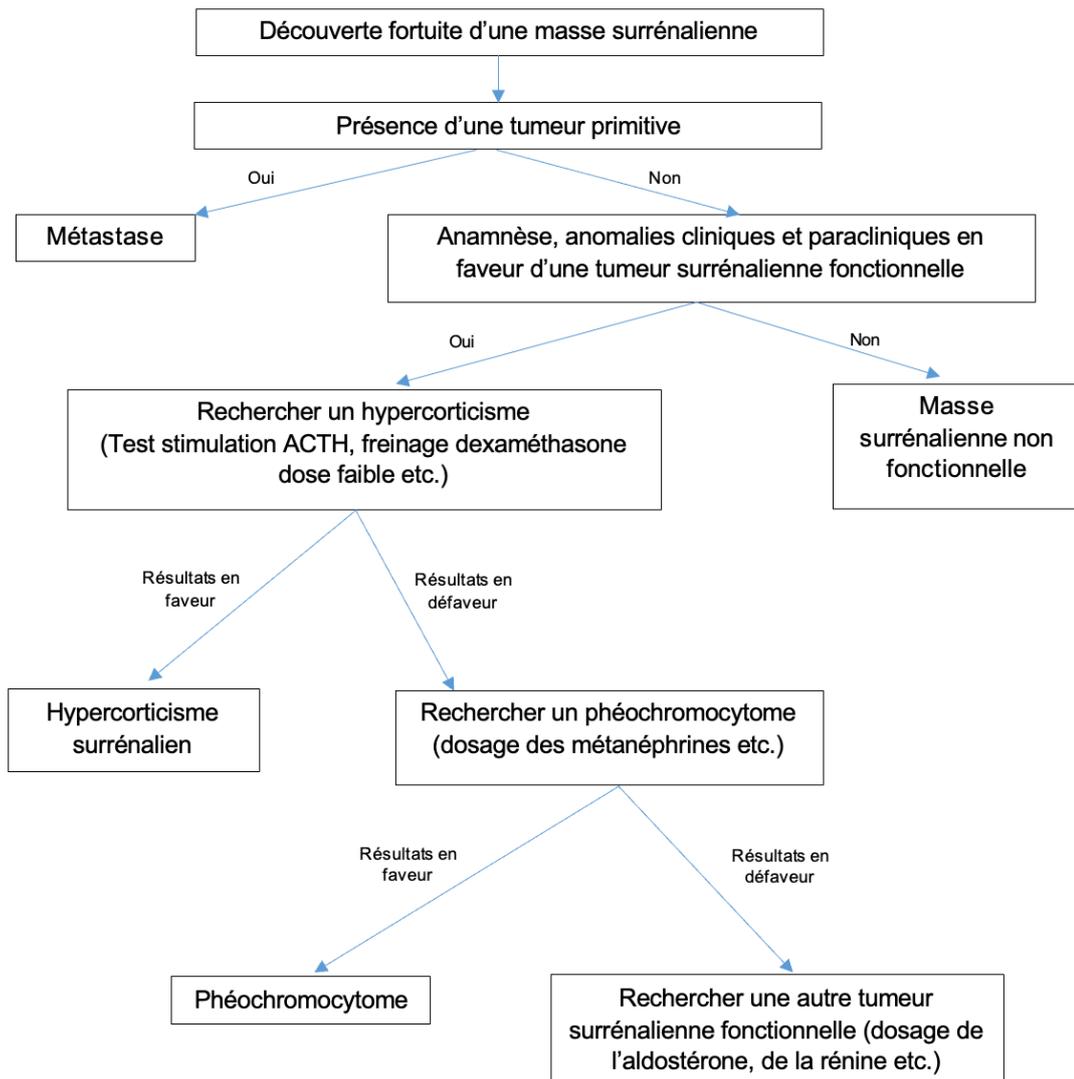
Chez le chien, une masse surrénalienne sécrétante est le plus souvent une tumeur corticale sécrétant des glucocorticoïdes et plus rarement un phéochromocytome. Les autres causes sont bien plus anecdotiques (Reusch, 2015).

Tableau 7 : Diagnostic différentiel lors de fortuitome surrénalien (adapté d'après Reusch, 2015)

Type de masse	Cause	Localisation de la masse
Masse surrénalienne non sécrétante	Hyperplasie	Cortex ou médulla
	Adénome / carcinome / phéochromocytome	Cortex ou médulla
	Métastases	Cortex ou médulla
	Myélolipome, lipome, abcès, kyste, hématome, granulome	Cortex ou médulla
Masse surrénalienne fonctionnelle	Hyperplasie cortico-surrénalienne	Cortex
	Hypercorticisme d'origine surrénalienne (adénome, carcinome)	Cortex
	Phéochromocytome	Médulla
	Hyperaldostéronisme (carcinome, adénome, hyperplasie)	Cortex
	Hypersécrétion de stéroïdes sexuels	Cortex

Face à la découverte fortuite d'une masse surrénalienne, la figure 10 récapitule la démarche diagnostique conseillée dans la littérature (Reusch, 2015).

Figure 10 : Récapitulatif de la démarche diagnostique lors de fortuitome surrénalien



Source : Reusch, 2015

C. Examen cytologique d'une cytoponction à l'aiguille fine

L'examen cytologique d'une cytoponction à l'aiguille fine est un moyen simple et peu invasif de distinguer les masses médullaires surrénaliennes des masses corticales canines selon Bertazzolo et al (2014). Néanmoins, en médecine humaine, les principaux consensus sur le phéochromocytome ne mentionnent pas cet examen dans la démarche diagnostique (Chen *et al.*, 2010). D'autres auteurs conseillent de ne cytoponctionner une masse surrénalienne qu'après avoir écarté une suspicion de phéochromocytome (Fassnacht *et al.*, 2016; Terzolo *et al.*, 2011). En effet, des complications fatales provoquées par la libération brutale de catécholamines peuvent survenir lors de cet acte (Galac, 2017; Reusch, 2015; Vanderveen *et al.*, 2009).

En médecine vétérinaire, l'étude de Pey et al (Pey et al., 2020) confirme les résultats obtenus par Bertazzolo et al : la cytologie surrénalienne permet de différencier les lésions corticales et médullaires dans environ 90% des cas. Cependant, elle ne permet pas de statuer sur le caractère bénin ou malin de la tumeur (Bertazzolo *et al.*, 2014; Galac, 2017). Bien que les deux uniques études sur le sujet rapportent un risque minime de complications, d'autres études restent nécessaires pour conclure (Pey *et al.*, 2020; Sumner *et al.*, 2018). Cytoponctionner à l'aiguille fine une masse surrénalienne reste donc très controversé, la prise en charge n'étant pas modifiée par les résultats cytologiques obtenus (Galac, 2017).

D. Diagnostic de confirmation

a. Diagnostic biologique

1. Dosages des catécholamines et des métanéphrines

i. État des lieux

Le diagnostic d'un phéochromocytome repose sur la mise en évidence d'une production excessive de catécholamines (Kook *et al.*, 2010; Pacak et Eisenhofer, 2007). Ainsi, il est nécessaire de réaliser des analyses biochimiques chez tout sujet suspect avant de poursuivre les investigations.

Les principales analyses (tableau 8) consistent à doser les catécholamines plasmatiques, urinaires et plus particulièrement leurs métabolites : les métanéphrines (Lenders et Eisenhofer, 2017). Comme vu précédemment, la production intramédullaire de métanéphrines se fait de manière autonome et continue sans lien de dépendance avec la libération discontinue de catécholamines. Les concentrations en métanéphrines reflètent donc plus précisément la production de catécholamine par la tumeur que les concentrations en catécholamines (Eisenhofer *et al.*, 2004; Kook *et al.*, 2010).

Tableau 8 : Dénomination et principe des dosages des catécholamines

Dénomination du dosage	Principe du dosage
Catécholamines totales	Dosage des catécholamines (l'épinéphrine, la norépinéphrine et la dopamine) sous forme conjuguées et non conjuguées.
Métanéphrines	Dosage des métanéphrines totales soit métanéphrine et normétanéphrine
Métanéphrines fractionnées	Dosage séparé des métanéphrines et normétanéphrines
Catécholamines libres	Dosages des catécholamines non conjuguées
Métanéphrines libres	Dosages des métanéphrines non conjuguées

Les laboratoires réalisent ces dosages grâce aux techniques de chromatographie en phase liquide haute performance ou de spectrophotométrie de masse en tandem (Lenders, 2009; Reusch, 2015).

Aujourd'hui les tests considérés comme étant les plus sensibles chez l'homme sont le dosage des métanéphrines urinaires fractionnées prélevé sur 24 heures et le dosage des métanéphrines plasmatiques libres fractionnées (Lenders, 2009; Pacak et Eisenhofer, 2007; Reusch, 2015). Le dosage des métanéphrines urinaires fractionnées prélevé sur 24 heures a une spécificité inférieure au dosage des métanéphrines plasmatiques libres fractionnées (tableau 9) selon divers auteurs (Grouzmann *et al.*, 2010; Lenders, 2009). La légère supériorité du dosage des métanéphrines libres plasmatiques peut être expliquée par le fait que celles-ci sont le produit direct de la tumeur alors que les métanéphrines urinaires reflètent davantage le métabolisme de conjugaison ayant lieu dans le tractus gastro-intestinal (Reusch, 2015).

Tableau 9 : Sensibilité et spécificité des dosages de métanéphrines plasmatiques et urinaires chez l'Homme

	Dosage des métanéphrines libres plasmatiques	Dosage des métanéphrines urinaires
Sensibilité	96%	95%
Spécificité	89%	86%

Source : Grouzmann *et al.*, 2010

Le dosage des normétanéphrines libres plasmatiques est considéré comme étant le meilleur test sur prélèvement unique devant le dosage des normétanéphrines urinaires. A contrario, le dosage des métanéphrines plasmatiques et urinaires est moins précis (Unger *et al.*, 2006).

La physiopathogénie (et notamment la production de métanéphrines à partir de la fuite de catécholamines des réserves vésiculaires) explique notamment que la taille de la tumeur soit corrélée positivement avec la concentration en métanéphrines plasmatiques et urinaires. Cela n'est pas le cas avec les concentrations en catécholamines plasmatiques et urinaires du fait de la sécrétion très variable par la tumeur (Eisenhofer *et al.*, 2004). Par conséquent, chez l'homme, les phéochromocytomes de très petite taille sont plus difficilement identifiés. En effet, Yu *et al* (2012) montre que 50% des hommes avec des phéochromocytomes de petite taille n'ont finalement qu'une élévation modérée des résultats des dosages voire aucune modification biologique.

Pour conclure, aucun consensus en médecine humaine ne statue sur la préférence d'un test en particulier. Le premier symposium international sur le phéochromocytome conseille de réaliser en première intention les dosages des métanéphrines fractionnées plasmatiques et/ou urinaires selon ce qui est possible (Pacak *et al.*, 2007). Une augmentation de la concentration en normétanéphrine urinaire ou plasmatique supérieure à 4 fois la valeur haute de référence est associée à une probabilité de phéochromocytome de 100% (Lenders, 2009; Pacak *et al.*, 2007).

En médecine vétérinaire, ces différents dosages n'étaient que faiblement utilisés à cause de possibles méconnaissances concernant cette entité pathologique, d'une faible disponibilité de ces tests biologiques, d'un manque de valeurs de référence et des contraintes liés aux prélèvements d'urine sur 24h (Reusch, 2015). Seules de récentes études s'intéressent à ces dosages chez le chien (Cameron *et al.*, 2010; Gostelow *et al.*, 2013; Kook *et al.*, 2010, 2007; Quante *et al.*, 2010; Salesov *et al.*, 2015). Dans ces différentes études, les résultats des dosages urinaires sont présentés sous forme de ratios rapportés par la créatinine urinaire. De sensibilité supérieure par rapport aux autres dosages, seul le rapport de la normétanéphrine urinaire sur la créatinine urinaire est significativement plus élevé chez les chiens atteints de phéochromocytome que chez les chiens sains ou atteints d'hyperadrénocorticisme (Quante *et al.*, 2010). Plus récemment, Gostelow et al (2013) a montré que le dosage des normétanéphrines plasmatiques libres est également significativement plus élevé chez les chiens atteints de phéochromocytome que chez les chiens sains ou atteints d'une tumeur corticale.

Quante et al (2010) et Gostelow et al (2013) recommandent donc d'utiliser une valeur seuil 4 fois supérieure à la valeur haute de l'intervalle de référence, comme cela est recommandé chez l'homme. Cela augmente la spécificité au détriment de la sensibilité. Ainsi, on risque avec cette valeur seuil de sous diagnostiquer un phéochromocytome à partir un résultat faussement négatif.

A ce jour, aucun consensus n'existe en médecine vétérinaire pour départager les dosages urinaires et plasmatiques de normétanéphrine malgré une plus grande fiabilité des dosages urinaires selon les dernières études (Salesov *et al.*, 2015).

Eisenhofer et al (2013) a montré chez l'homme une influence de l'âge sur la concentration de normétanéphrine plasmatique libre. Ainsi, la population pour établir les intervalles de référence doit correspondre à une tranche d'âge compatible avec un phéochromocytome soit des chiens d'âge moyen à avancé. De plus, les valeurs sont plus élevées chez le chien que chez l'homme. Ainsi il est nécessaire d'utiliser des intervalles de référence propres à l'espèce ce qui est d'ailleurs également valable pour les dosages urinaires (Gostelow *et al.*, 2013). Il convient donc toujours de vérifier les intervalles donnés par les laboratoires utilisés (Reusch, 2015).

Pour conclure, lors de suspicion de phéochromocytome, le vétérinaire se doit de choisir le test qui lui est accessible et pour lequel il existe un intervalle de référence propre à l'espèce (Salesov *et al.*, 2015).

ii. Modalités de prélèvement

Il est important de se renseigner en amont des conditions de prélèvements et d'échantillonnage souhaités par le laboratoire.

Dans son étude sur l'influence du stress induit par l'environnement hospitalier vétérinaire sur les précédents dosages, Kook et al (2007) révèle une augmentation de l'excrétion des catécholamines et métanéphrines urinaires chez un chien sain prélevé en environnement hospitalier. Ainsi il est conseillé de réaliser les prélèvements urinaires à la maison lors de suspicion de phéochromocytome afin de réduire au maximum les faux positifs imputables au stress (Höglund *et al.*, 2022; Kook *et al.*, 2010).

Concernant les échantillons urinaires, il était conseillé d'acidifier l'échantillon afin d'obtenir un pH urinaire inférieur ou égal à 2. Néanmoins, Höglund et al (2022) a récemment montré que les normétanéphrines étaient stables dans les urines sans acidification à température ambiante. Le prélèvement doit ensuite être conservé à -20°C. Lors de prélèvement sanguin, le sang doit être mis dans des tubes réfrigérés. Une centrifugation immédiate est recommandée avec un stockage à -80°C. Le transport doit se faire sur glace sèche.

iii. Interférences

Lors de la réalisation et l'interprétation de ces dosages, il est important de prendre en compte les potentielles interférences avec certaines substances médicamenteuses pouvant être à l'origine de faux positifs (Eisenhofer *et al.*, 2007; Lenders, 2009). C'est notamment le cas chez l'homme pour les phénoxybenzamines, le métoclopramide ou encore les antidépresseurs tricycliques (Harding *et al.*, 2005; Kook *et al.*, 2010; Lenders, 2009; Leonard *et al.*, 2018). De même, les glucocorticoïdes endogènes et exogènes interagissent physiologiquement avec les catécholamines notamment en stimulant leur production (Rosas *et al.*, 2008). Ainsi, ces dosages doivent être réalisés avant l'initiation de tout traitement.

Des résultats faussement positifs sont également possibles lors de maladie concomitante (maladie rénale ou hépatique) par interférence avec d'autres métabolites (Lenders, 2009). Des similitudes cliniques existent entre les animaux atteints par un phéochromocytome avec ceux atteints d'hyperadrénocorticisme. Les dosages des métanéphrines sont significativement supérieurs lors de phéochromocytome mais il existe un recouvrement entre les deux groupes. Ainsi comme vu précédemment, une valeur seuil de 4 fois la valeur haute de l'intervalle de

référence permet de distinguer les vrais positifs des faux positifs (Gostelow *et al.*, 2013; Quante *et al.*, 2010).

3. Dosage sérique de l'inhibine

Le dosage sérique de l'inhibine est également intéressant selon Brömel et al (2013) puisqu'il permettrait de différencier un phéochromocytome d'un hyperadrénocorticisme. En effet, seules les tumeurs adrénocorticales sécrètent de l'inhibine. Ainsi la concentration sérique en inhibine est indétectable lors de phéochromocytome, ce qui n'est pas le cas lors de tumeur adrénocorticale. Cependant, une des grosses limites de la réalisation de ce dosage est qu'il n'est pas interprétable chez les chiens entiers. En effet, l'inhibine gonadique ne peut être différenciée de l'inhibine adrénocorticale (Galac, 2017).

4. Dosage de l'acide vanilmandélique (VMA)

Chez l'Homme, le dosage du vanilmandélate ou acide vanilmandélique (VMA) est utilisé dans le diagnostic des tumeurs sécrétantes de catécholamines comme le phéochromocytome, le paragangliome et le neuroblastome (Lenders *et al.*, 2002; Soler Arias *et al.*, 2021). En effet, le VMA est le produit final du métabolisme hépatique des catécholamines et de leurs métabolites. Chez l'homme, le dosage de la VMA a une sensibilité comprise entre 64% et 84% ainsi qu'une spécificité comprise entre 86 et 99% dans le diagnostic du phéochromocytome (Hernandez *et al.*, 2000; Lenders *et al.*, 2002).

Chez le chien, Soler Arias et al (2021) montre qu'un rapport VMA sur la créatinine urinaire supérieur à $58,2 \times 10^{-3}$ donne une sensibilité de 85,7 % et une spécificité de 88,4 % pour diagnostiquer un phéochromocytome. Néanmoins, aucun chevauchement n'est observé en utilisant un rapport seuil de 4 fois le rapport médian VMA sur créatinine urinaire déterminé chez les chiens sains, avec une spécificité de 100 %.

b. Diagnostic par imagerie : l'imagerie nucléaire

L'imagerie nucléaire est indiquée chez l'homme pour localiser la tumeur primitive et détecter une potentielle extension tumorale non diagnostiquée par des techniques d'imagerie plus classiques. Le but est également de rechercher d'autres masses tumorales, une atteinte bilatérale ou encore la présence de métastases (Grossman *et al.*, 2006). Pour rappel, on distingue la scintigraphie de la tomographie par émission de positons (TEP) et de la tomographie par émission monophotonique (SPECT).

L'isotope le plus utilisé dans le diagnostic du phéochromocytome est le ^{123}I -MIBG (metaiodobenzylguanidine). Ce radiopharmaceutique, dérivé de la guanétidine et de structure proche de la norépinéphrine, rentre en compétition avec la norépinéphrine sur son transporteur. Il est alors concentré dans le tissu

sympatomédullaire ce qui révèle la présence d'un tissu médullaire fonctionnel. Cette technique d'imagerie fournit donc des informations concernant les caractéristiques fonctionnelles de la tumeur. Chez l'Homme, la sensibilité de cette méthode est de 77% avec une spécificité de 95 %. Cette sensibilité est d'ailleurs augmentée à 90% avec l'utilisation du ^{123}I -MIBG SPECT. Par ailleurs, le développement de machines hybrides SPECT/CT puis TEP/CT améliore constamment cette sensibilité. De nombreux autres traceurs (notamment des traceurs TEP) ont d'ailleurs été développés. Ainsi, lorsque l'on fait face à des tumeurs différenciées à croissance rapide, pour lesquelles la captation du ^{123}I -MIBG est négative, on préfère alors la tomographie par émission de positons (TEP) en utilisant le ^{18}F -PFBG (fluorobenzylguanidine) (Leung *et al.*, 2013; Reusch, 2015).

Chez le chien, les études sont manquantes. Seul Berry *et al.* (1993 ; 2002) a étudié l'utilisation de la scintigraphie au ^{123}I -MIBG chez un chien atteint d'un phéochromocytome puis de la tomographie par émission de positon avec le ^{18}F -PFBG chez deux des trois chiens de l'étude (confirmé par analyse histologique dans chacun des cas).

Bien que très coûteuse et faiblement disponible en médecine vétérinaire, ces techniques possèdent un véritable potentiel pour mieux caractériser les phéochromocytomes chez le chien.

E. Diagnostic de certitude

a. Diagnostic histologique

Le diagnostic de certitude ante mortem d'un phéochromocytome repose sur le diagnostic histologique de la masse surrénalienne excisée chirurgicalement (Adin *et Nelson*, 2018; Galac, 2017; Reusch, 2015).

L'examen histologique ne permet pas de prédire le caractère malin du phéochromocytome (Galac *et Korpershoek*, 2017). Seule la présence de métastases est considérée comme étant un indicateur fiable de malignité chez l'Homme (Carlsen *et al.*, 2009). L'infiltration des structures adjacentes dont les structures vasculaires reste controversé dans le déterminisme du caractère malin (Carlsen *et al.*, 2009; Reusch, 2015). En médecine humaine, deux modèles de notation (PASS et GAPP) ont été proposés afin de prédire le comportement malin d'un phéochromocytome. Cependant, la littérature révèle une trop grande variabilité observateur-dépendant concernant la notation PASS et ne conseille donc pas son utilisation. La notation GAPP quant à elle semble corrélée à l'agressivité de la tumeur (Galac *et Korpershoek*, 2017; Wachtel *et al.*, 2020).

En médecine vétérinaire, il semble que l'infiltration tumorale des structures adjacentes soit en faveur d'un comportement malin bien que cela ne prédise pas la présence de métastases (Barthez *et al.*, 1997; Galac et Korpershoek, 2017; Gilson *et al.*, 1994). Ainsi ces deux critères restent utilisés pour prédire la malignité d'un phéochromocytome (Reusch, 2015).

b. Diagnostic immunohistochimique

L'immunohistochimie est une technique permettant de différencier une tumeur corticale d'une tumeur médullaire et ainsi d'étayer le diagnostic de phéochromocytome (Galac, 2017). Le marquage immunohistochimique des phéochromocytomes humains est positif pour de nombreux marqueurs dont la chromogranine A (CgA), l'énolase neurospécifique (malgré un manque de spécificité), la synaptophysine (SYP) et la PGP9.5 (Protein gene product 9.5). Ces deux derniers immunomarquages se révèlent toutefois également positifs lors du marquage de tumeurs corticales ce qui n'est pas le cas du CgA (Erickson et Lloyd, 2004). La coloration des cellules sustentaculaires (S100) est également utilisée. Ces mêmes marqueurs sont utilisables chez le chien avec une sensibilité élevée (Galac et Korpershoek, 2017) comme en témoigne le tableau 10.

Le marqueur le plus utilisé chez le chien est la chromogranine A qui est physiologiquement présente dans les granules de chromatine des cellules de la médullo-surrénale (Doss *et al.*, 1998; Sako *et al.*, 2001). Lors de phéochromocytome, la coloration observée est cytoplasmique, diffuse avec des granules intracellulaires discernables. Un marquage positif suppose une quantité suffisante de granules. Ainsi, un phéochromocytome ne peut être exclu sur la base d'un résultat négatif (Doss *et al.*, 1998).

Tableau 10 : Principaux marqueurs immunohistochimiques utilisés dans le diagnostic du phéochromocytome chez le chien (d'après Galac et Korpershoek, 2017)

Étude	Marqueur utilisé (cas positif/Nombre total de cas)		
	CrA	SYP	S100
<i>Sako et al (2001)</i>	1/1	1/1	1/1
<i>Barthez et al (1997)</i>	61/61	61/61	-
<i>Cuervo et al (1994)</i>	1/1	-	-
<i>Bommarito et al (2011)</i>	1/1	-	-

CrA : Chromogranine A ; SYP : Synaptophysine ; S100 : coloration des cellules sustentaculaires

4. Traitement et pronostic du phéochromocytome

A. Traitement chirurgical

Le traitement optimal d'un phéochromocytome est l'exérèse de la tumeur surrénale (surrénalectomie) (Barrera *et al.*, 2013; Galac, 2017; Reusch, 2015). L'objectif est de faire disparaître les signes cliniques associés aux catécholamines sécrétés, à la taille de la tumeur et d'éviter toute complication liée à la croissance de la tumeur.

Une évaluation complète de l'animal ainsi qu'un bilan d'extension exhaustif sont indispensables avant de réaliser un traitement chirurgical. L'objectif consiste notamment à déterminer le caractère invasif de la tumeur, la présence de métastases ou la présence d'un thrombus vasculaire associé. Une planification pré-chirurgicale rigoureuse est nécessaire avant la réalisation d'une surrénalectomie. (Adin et Nelson, 2018).

Des complications per et post-opératoires liées principalement aux effets des catécholamines sont décrites et doivent être prévenues, celles-ci pouvant s'avérer fatales. Une gestion médicale préopératoire, la présence d'un anesthésiste expérimenté et la mise en place de soins intensifs post-opératoires sont des conditions indispensables nécessaires au succès opératoire (Galac, 2017).

Par le passé, l'envahissement de la veine cave caudale était une contre-indication à la surrénalectomie, considérée de pronostic réservé. Cependant, de récentes études (Kyles *et al.*, 2003; Lang *et al.*, 2011) révèlent que l'envahissement de la veine cave caudale n'affecte pas le taux de survie à court terme. Malgré tout, cela reste associé à de nombreuses complications péri-opératoires, positivement corrélées à l'importance de l'envahissement.

a. Indications opératoires

Selon la littérature, la présence d'un phéochromocytome fonctionnel ou au caractère malin suspecté sont des indications chirurgicales (Adin et Nelson, 2018).

La prise en charge chirurgicale d'un phéochromocytome reste un réel challenge du fait de l'anatomie et de la physiologie complexe des glandes surrénales. La prise de décision d'un traitement chirurgical nécessite de prendre en compte la balance bénéfices risques et de garder en tête que cette procédure est associée à un taux de mortalité certain.

b. Gestion préopératoire

1. Gestion médicale

i. Alphabloquants

L'anesthésie et la manipulation peropératoire peuvent provoquer un relargage de catécholamines. De plus, un état de vasoconstriction généralisée durable avec hypovolémie est décrit chez l'homme, imputable à l'exposition chronique aux catécholamines circulantes (Myklejord, 2004). Comme chez l'homme, la mise en place d'un traitement médical préopératoire est donc conseillée par Herrera et al (2008) afin de prévenir les complications induites comme une crise hypertensive, des arythmies cardiaques, un œdème pulmonaire ou encore une ischémie cardiaque.

Le traitement de choix est le phénoxybenzamine (Herrera *et al.*, 2008; Kyles *et al.*, 2003), un antagoniste non compétitif des récepteurs alpha adrénergique de longue durée d'action qui bloque la réponse alpha-adrénergique aux catécholamines circulantes par sa liaison aux récepteurs alpha 1 et 2. Du fait de sa longue durée d'action, les catécholamines sécrétées ne peuvent rentrer en compétition avec le phénoxybenzamine jusqu'à ce que d'autres récepteurs soient produits. Ainsi, cette molécule limite la vasoconstriction, l'hypovolémie et permet de contrôler les variations de pression artérielle et de fréquence cardiaque (Gilson *et al.*, 1994). Herrera et al (2008) montre dans son étude que le taux de mortalité des chiens ayant reçu du phénoxybenzamine en préopératoire est significativement inférieur aux chiens n'en ayant pas reçu (respectivement 13% et 48%). Ainsi, il est recommandé d'initier le traitement par la phénoxybenzamine deux à trois semaines avant la chirurgie à une dose de 0,25-0,5 mg/kg par voie orale toutes les 12 heures puis de l'augmenter progressivement chaque jour afin d'atteindre la dose de 1 mg/kg toutes les 12 heures (au maximum 2,5 mg/kg toutes les 12 heures) (Adin et Nelson, 2018; Reusch, 2015). Attention, il n'a pas encore été établi ni de dose ni de durée optimale d'un tel traitement (Galac, 2017). Une surveillance clinique de l'animal est nécessaire lors de l'instauration de ce traitement. Des signes d'hypotensions (faiblesse, léthargie, syncope) mais également d'autres effets secondaires comme des vomissements ou une tachycardie sont à rechercher.

Cependant cette molécule n'est pas accessible aux vétérinaires en France. Ainsi, d'autres alphabloquants (prazosine notamment) sont utilisés en alternative à la phénoxybenzamine.

Bien que l'administration préopératoire d'un alphabloquant a réduit la mortalité chez l'homme et semble avoir un effet positif sur la survie chez le chien (Gilson *et al.*, 1994; Herrera *et al.*, 2008), aucune différence significative concernant la réduction des épisodes hypertensifs et la stabilité cardiovasculaire peropératoire n'a été démontrée dans cette même étude (Herrera *et al.*, 2008) entre les chiens traités au phénoxybenzamine et ceux non traités. L'amélioration de la survie observée serait donc plutôt la conséquence de la normalisation de la volémie en préopératoire, de

l'amélioration de la fréquence et de la gravité des crises hypertensives chez les chiens traités ou à un biais de population selon cet auteur.

Il subsiste donc une incertitude concernant le mécanisme de protection des alphabloquants chez les chiens atteints de phéochromocytome (Enright *et al.*, 2022). Une autre étude remet en question les bénéfices de ce traitement médical préopératoire en constatant un faible taux de mortalité et de complications périopératoires chez 13 chiens ayant subi une surrénalectomie sans traitement préalable (Appelgrein *et al.*, 2020). Il est donc tout à fait envisageable que l'amélioration des taux de survie soit d'avantage une conséquence des progrès chirurgicaux et anesthésiques que de la mise en place d'un traitement médical préopératoire.

ii. Bétabloquants

Le phénoxybenzamine ne prévenant pas les arythmies, l'ajout de bétabloquants peut être indiqué chez les chiens présentant des épisodes de tachyarythmies (Galac, 2017; Herrera *et al.*, 2008; Myklejord, 2004).

Dans ce cas, de l'aténolol à la dose de 0,2 à 1 mg/kg par voie orale toutes les 12 à 24h est prescrit. Ce traitement doit être initié quelques jours après la mise en place des alphabloquants. En effet, une fois saturés les récepteurs beta adrénergiques ne sont plus à l'origine d'une vasodilatation laissant alors la stimulation des récepteurs alpha-adrénergiques sans opposition, et pouvant alors provoquer des crises hypertensives (Galac, 2017).

iii. Autres

Chez l'Homme, lorsque la pression artérielle sanguine n'est toujours pas contrôlée malgré la mise en place des précédents traitements évoqués, des antagonistes des canaux calciques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peuvent être ajoutés (Lenders *et al.*, 2014; Plouin *et al.*, 2012).

Certains auteurs ont suggéré d'utiliser ces molécules en première intention (Bravo, 1994). Ces molécules restent malgré tout utilisées en traitement d'appoint des alpha-bloquants bien que certaines études aient montré qu'ils sont efficaces et d'utilisation sûre en monothérapie (Brunaud *et al.*, 2014).

2. Anesthésie

i. Vue d'ensemble

Lors de phéochromocytome, l'anesthésiste est l'un des acteurs majeurs du bon déroulé de l'acte chirurgical. Sa présence est donc fortement recommandée. Une bonne communication entre l'équipe chirurgicale et celle d'anesthésie est essentielle. En effet, l'induction, l'incision chirurgicale puis la manipulation chirurgicale de la tumeur sont des étapes à risque du fait de l'apparition potentielle d'hypertension, de tachycardie et d'arythmies liées au relargage de catécholamines induit. Ainsi l'anticipation de ces risques est cruciale (Galac, 2017; Reusch, 2015).

Un monitoring rapproché de l'animal inclut un électrocardiogramme, une capnographie, une oxymétrie et des mesures de pression artérielle (directe si possible) (Adin et Nelson, 2018; Reusch, 2015).

ii. Médications anesthésiques

Pour la prémédication, il est recommandé d'utiliser un opioïde μ -agoniste couplé à une benzodiazépine. Une pré oxygénation est conseillée. L'induction doit être préférentiellement réalisée avec du propofol ou de l'alfaxalone (avec ou sans benzodiazépine coinducteur). La kétamine n'est pas recommandée en raison de la stimulation sympathique engendrée. Cette période est critique avec un fort risque de développement d'une crise hypertensive ou d'arythmies. L'entretien de l'anesthésie en vue d'une surrénalectomie peut être réalisé avec des anesthésiques inhalés (Adin et Nelson, 2018).

De nombreuses molécules sont contre indiquées (atropine, kétamine, acépromazine...) malgré l'absence d'étude à ce sujet (Reusch, 2015).

c. Temps chirurgical

La réalisation d'une surrénalectomie nécessite une connaissance accrue de l'anatomie et de la physiologie des glandes surrénales. Cette procédure doit obligatoirement être pratiquée par un chirurgien expérimenté dans une structure adaptée à la prise en charge d'une telle chirurgie.

1. Choix de la technique

Le choix de la technique (laparoscopie vs laparotomie) dépend principalement de la taille de la tumeur, de la présence et de l'étendue de l'envahissement vasculaire mais également de l'expérience du chirurgien (Galac, 2017; Hayes, 2022). Le tableau 11 récapitule les indications pour chaque technique.

Tableau 11 : Indications des différentes techniques de surrénalectomie chez le chien

	Indications
Laparotomie par la ligne blanche	<ul style="list-style-type: none"> - Atteinte surrénalienne bilatérale - Masse de toute taille - Présence d'un thrombus tumoral vasculaire - Masse localement invasive - Exploration des autres structures abdominales (recherche de métastases) - Animal instable (troubles de la coagulation, troubles cardiovasculaires...)
Laparotomie paracostale	<ul style="list-style-type: none"> - Atteinte surrénalienne unilatérale - Masse de toute taille - Masse faiblement invasive - Absence de thrombus tumoral vasculaire - Chien de grande taille - Animal instable (troubles de la coagulation, troubles cardiovasculaires...)
Laparoscopie	<ul style="list-style-type: none"> - Atteinte surrénalienne unilatérale - Masse de petite taille (diamètre < 5 cm) - Masse non invasive - Absence de thrombus tumorale vasculaire - Chien de grande taille - Animal stable - Chirurgien qualifié dans la manipulation des instruments

2. Approche par laparotomie ventrale médiane

L'approche chirurgicale standard lors de surrénalectomie reste la laparotomie ventrale médiane. Les principaux avantages et inconvénients de cette approche sont rassemblés dans le tableau 12.

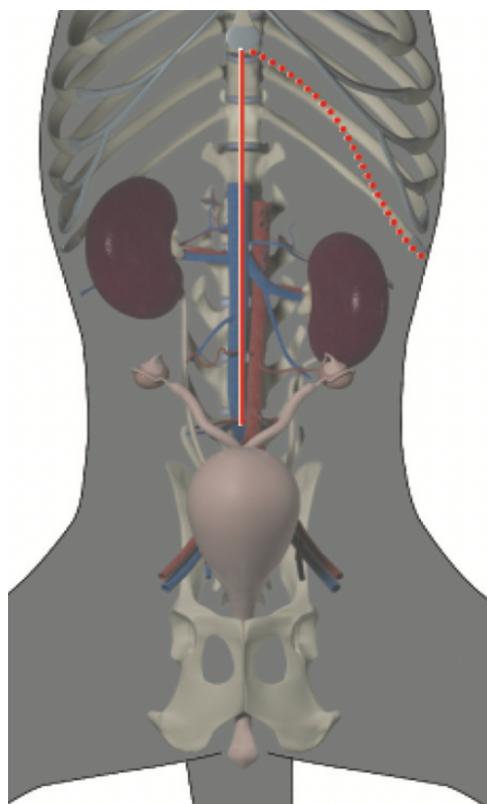
Tableau 12 : Avantages et inconvénients de l'approche par laparotomie ventrale médiane

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> - Accès aux deux surrénales - Pas de limite de taille de masse - Meilleure visualisation de la veine cave (si occlusion vasculaire nécessaire) - Permet d'intervenir même si masse localement invasive ou présence d'un thrombus tumoral vasculaire - Examen des autres structures abdominales possible (recherche de métastases) 	<ul style="list-style-type: none"> - Exposition difficile de l'espace rétropéritonéal chez les chiens au thorax profond - Durée de l'intervention plus longue

Source : Adin et Nelson (2018)

Afin d'exposer le rein et la glande surrénale gauche, la mise en place d'un écarteur auto statique permet par la suite de rétracter le colon en direction médiane. Concernant la glande surrénale droite, d'exposition plus délicate, le ligament hépatorénal peut être sectionné ce qui permet de récliner crânialement les lobes hépatiques (Adin et Nelson, 2018).

Figure 11 : Représentation schématique illustrant les incisions réalisées lors de laparotomie par la ligne blanche, (d'après Adin et Nelson, 2018)



— Incision de la ligne blanche
 Incision paracostale (facultative)

Au besoin, l'incision médiane peut-être prolongée crânialement par une incision paracostale afin d'améliorer l'accès à l'espace rétro péritonéal dorsal comme l'illustre la figure 11 (Peterson *et al.*, 1984).

3. Approche par laparotomie par le flanc

Cette approche, largement moins utilisée, a également des avantages et des inconvénients répertoriés dans le tableau 13.

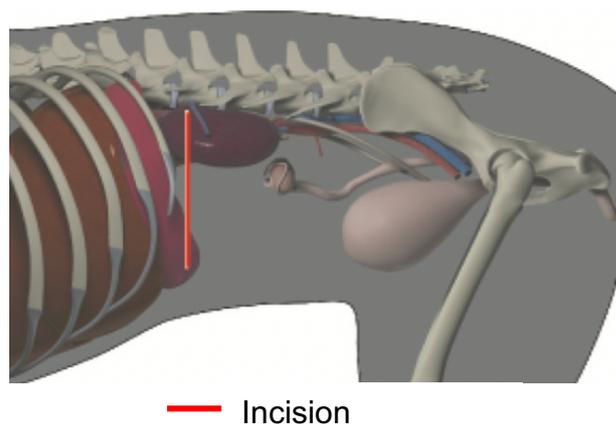
Tableau 13 : Avantages et inconvénients de l'approche par laparotomie paracostale

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> - Meilleure exposition de l'abdomen dorsal, surtout sur chien de grande taille - Pas de limites de taille de masse - Permet d'intervenir si masse faiblement invasive 	<ul style="list-style-type: none"> - Accès à une seule surrénale - Ne permet pas l'exploration de la cavité abdominale - Pas de visualisation de la veine cave - Ne permet pas d'intervenir en cas de thrombus vasculaire

Source : Adin et Nelson (2018)

Pour réaliser cette technique, le chien est placé en décubitus latéral afin de pratiquer une incision para costale d'une dizaine de centimètres caudalement à la dernière côte (figure 12). Les muscles abdominaux sont incisés selon l'orientation des fibres de chacun d'entre eux avant de pénétrer dans la cavité péritonéale. Afin d'accéder à la glande surrénale droite, un abord intercostal est également décrit (Andrade *et al.*, 2014). Une fois la paroi abdominale incisée, la réclinaison ventrale du rein permet de localiser la glande surrénale. Il conviendra de prendre soin du système vasculaire adjacent. Chez certains chiens, il est parfois nécessaire de réaliser une transection puis une rétraction crâniale des dernières côtes pour augmenter l'exposition de la zone (Adin et Nelson, 2018).

Figure 12 : Représentation schématique illustrant l'incision chirurgicale lors d'une laparotomie par le flanc (d'après Adin et Nelson, 2018)



4. Approche mini-invasive par laparoscopie

Chez l'homme, l'approche par laparoscopie est devenue au fil du temps le gold-standard pour la prise en charge chirurgicale de tumeurs surrenaliennes de taille petite à moyenne. Récemment, Zhu et al (2019) a démontré que cette technique semblait avantageuse pour la prise en charge de tumeur de taille plus importante. Chez le chien, il est de plus en plus courant de réaliser des surrenalectomies par laparoscopie qui seraient associées, d'après les études observationnelles réalisées, à un temps chirurgical moins long, une convalescence plus rapide et une réduction des complications péri opératoires par rapport à une approche standard (Jiménez Peláez *et al.*, 2008; Mayhew *et al.*, 2014; Naan *et al.*, 2013). Les principaux avantages et inconvénients de cette approche sont rassemblés dans le tableau 14.

Tableau 14 : Avantages et inconvénients de l'approche laparoscopique

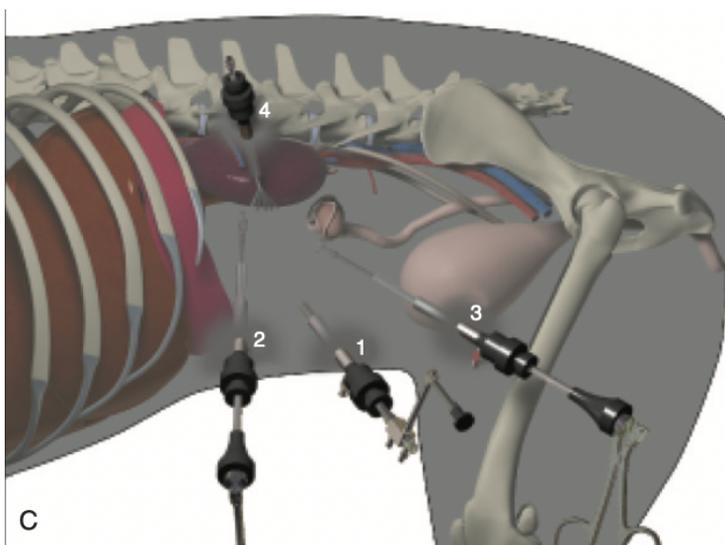
Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> - Réalisation de petites incisions facilitant la cicatrisation - Durée hospitalisation réduite - Temps opératoire plus court 	<ul style="list-style-type: none"> - Masse de petite taille (diamètre < 5 cm) - Accès à une seule surrenale, non adapté si atteinte bilatérale - Non adapté si masse invasive - Non adapté si présence d'un thrombus tumoral vasculaire - Ne permet pas l'exploration de la cavité abdominale - Nécessite un chirurgien expérimenté et du matériel adapté

Source : Adin et Nelson (2018), Mahew et al (2014)

De nombreuses études (Jiménez Peláez *et al.*, 2008; Mayhew *et al.*, 2014) décrivent la réalisation de surrénalectomie par laparoscopie avec une approche transabdominale latérale. L'animal est donc placé en décubitus latéral. Quatre incisions sont réalisées : l'une permet de placer un écarteur dorsal par rapport au rein tandis que les 3 autres sont disposées en demi-cercle en zone para costale ventralement et caudalement au rein afin d'y placer une caméra et les instruments opératoires (figure 13). Un coussin triangulaire peut être placé sous le chien pour surélever sa colonne vertébrale et ainsi améliorer l'exposition de la zone grâce au déplacement ventral du duodénum et du foie (Adin et Nelson, 2018). Il est cependant fréquent avec cette technique d'observer une rupture de la capsule tumorale ainsi qu'une fragmentation de la masse à l'origine d'un potentiel ensemencement péritonéal (Adin et Nelson, 2018; Jiménez Peláez *et al.*, 2008).

Naan et al (2013) aborde quant à lui l'animal en décubitus sternal surélevé par des coussins placés sous les membres thoraciques et le pelvis afin de dégager les viscères abdominaux de la zone d'intérêt.

Figure 13 : Représentation schématique illustrant le positionnement des instruments lors d'une laparoscopie des surrénales (d'après Adin et Nelson, 2018)



1. Insertion de la caméra ;
- 2 ou 3. Insertion de l'outil de manipulation ;
4. Insertion du rétracteur

5. Technique chirurgicale

Toutes voies d'abord confondues, l'exposition correcte de la glande surrénale est délicate. La présence d'un aide opératoire est un vrai atout notamment pour faciliter la rétraction des viscères abdominaux.

Une fois la glande surrénale correctement visualisée, le péritoine est incisé en face latérale de la glande toute en prenant soin d'être suffisamment loin de l'aorte, de la veine cave et de la vascularisation rénale. Par la suite, le chirurgien procède à l'isolement puis à la ligature de la veine phrénicoabdominale permettant de dégager la face latérale de la glande. Dès lors, le chirurgien peut saisir la capsule de la surrénale

à l'aide d'un fil de petit diamètre ou d'un instrument atraumatique afin de la récliner médialement et d'exposer les nombreux vaisseaux pénétrants sur sa face dorsale. Leur hémostase (complicquée par la profondeur du champ opératoire) est facilitée par l'utilisation combinée de clips hémostastiques, d'une électrocoagulation bipolaire ou d'un instrument de thermo-fusion tissulaire (Jiménez Peláez *et al.*, 2008). Chez l'homme, il est conseillé (si la taille de la tumeur le permet) de ligaturer la veine surrénale le plus précocement possible afin d'éviter la libération de catécholamine lors de la manipulation de la tumeur (Plouin *et al.*, 2012). Les petites artères surrénales qui naissent de l'artère rénale sont ensuite disséquées. Enfin, la veine phrénicoabdominale est ligaturée à son entrée dans la veine cave puis les attaches fasciales médianes de la glande surrénale à la veine cave ou à l'aorte sont disséquées à l'aide d'une pince à angle droit en prenant grand soin d'éviter toute lacération accidentelle de la veine cave. Pour rappel, la fréquente continuité de la capsule de la glande surrénale droite avec l'adventice de la veine cave caudale n'est pas à négliger lors de son ablation (Hermanson *et al.*, 2020).

d. Conduite à tenir lors de thrombus tumoral vasculaire

1. Particularités préopératoires

Lorsqu'un envahissement tumoral vasculaire est suspecté par les techniques d'imagerie, il convient de mettre en place des mesures supplémentaires.

En effet, lors de veinotomie, le risque de perte sanguine est important. Il est donc nécessaire d'avoir mis en place au préalable plusieurs cathéters intraveineux (dont un veineux jugulaire central). Le groupage sanguin de l'animal doit également être connu afin de pouvoir réaliser rapidement une transfusion sanguine au besoin. La réalisation de cross-match est parfois nécessaire (Adin et Nelson, 2018). Dans l'étude de Mayhew *et al.* (2019), 54% des chiens ayant un phéochromocytome ont reçu au moins un type de produit sanguin lors de l'ablation d'une masse surrénalienne invasive.

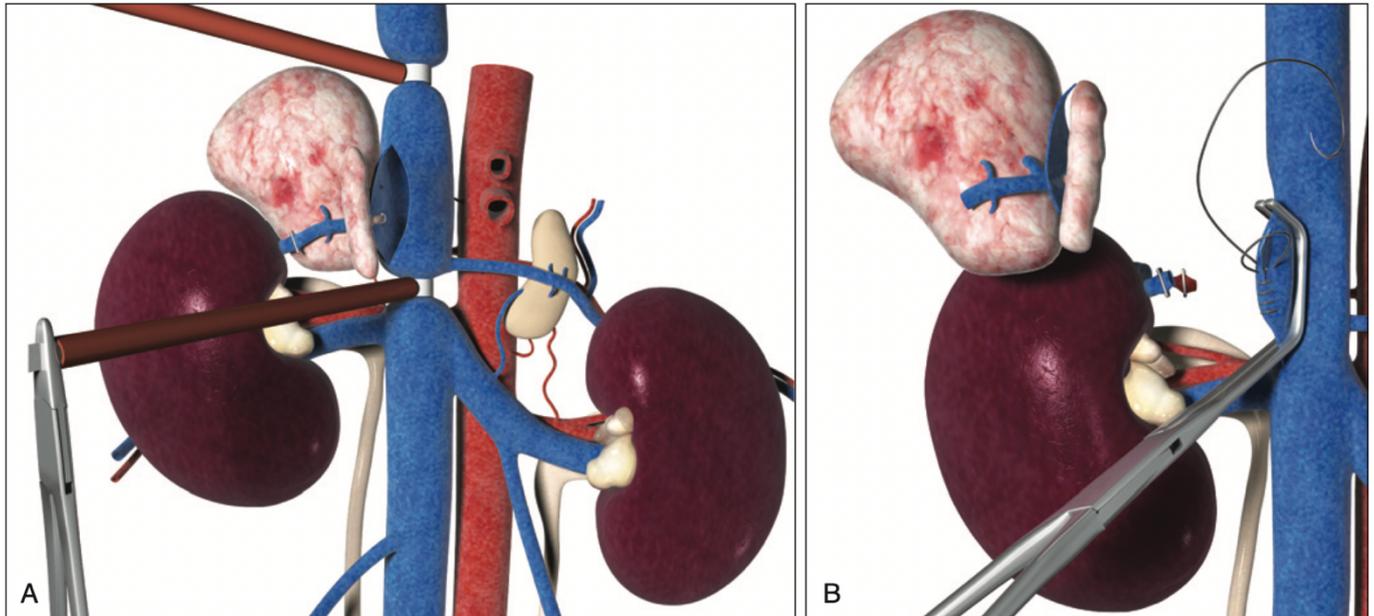
2. Particularités anesthésiques

Certains auteurs recommandent la mise en place d'une hypothermie intra opératoire chez les chiens nécessitant une occlusion temporaire de la veine cave caudale pendant la résection. La surface est refroidie afin d'atteindre une température œsophagienne de 32°C avant l'occlusion vasculaire (Adin et Nelson, 2018; Kyles *et al.*, 2003). L'anesthésiste doit donc être préparé à gérer les conséquences de cette hypothermie induite. De plus, il doit faire face aux variations de pression artérielle ou aux arythmies provoquées par l'occlusion de la veine cave.

3. Particularités du temps chirurgical

Une fois la glande surrénale exposée, des garrots de Rumel sont placés autour de la veine cave crânialement et caudalement au thrombus sans les serrer (figure 14). Comme vu précédemment, la glande surrénale est disséquée au niveau de l'ensemble de ses attaches sauf au niveau de la zone où le thrombus tumoral pénètre dans la veine. Dès lors, les garrots sont serrés permettant de pratiquer une incision longitudinale adjacente au point d'entrée du thrombus tumoral dans la paroi de la veine cave. La poursuite de la veinotomie est réalisée avec des ciseaux de Potts. L'aide opératoire maintient un champ opératoire propre en aspirant le sang du site. Une fois le thrombus réséqué, un clamp d'occlusion partielle est placé afin d'isoler la veinotomie. Une petite quantité de sang peut être admise dans la section isolée afin de limiter les risques d'embolie pulmonaire. Les garrots de Rumel sont donc desserrés pour permettre la restauration du flux dans la veine. Un surjet à l'aide d'un fil 4-0 ou 5-0 permet de fermer la veinotomie. Le clamp est alors retiré. Si le thrombus s'étend jusque dans la veine cave intrahépatique, le garrot de Rumel placé autour de l'aspect crânial du thrombus ne sera serré qu'une fois la thrombectomie réalisée (Adin et Nelson, 2018; Kyles *et al.*, 2003).

Figure 14 : Représentation schématique illustrant l'ablation d'une tumeur de la glande surrénale droite associé à un thrombus vasculaire de la veine cave caudale (d'après Adin et Nelson, 2018. Illustration par Tim Vojt



- A. Des garrots de Rumel ont été placés pour réaliser une occlusion temporaire de la veine cave caudale dans la région de l'envahissement vasculaire.
B. Le thrombus tumoral est réséqué, un clamp d'occlusion partielle est placé, et les garrots sont retirés pour permettre le rétablissement du flux sanguin pendant la fermeture de la veinotomie

Une résection segmentaire de la veine cave caudale permettrait lors de thrombus étendu de simplifier la chirurgie et d'obtenir des marges d'exérèse de la tumeur plus larges. Cependant, d'anciennes études expérimentales sur chien sains ont démontré l'apparition de complications hémodynamiques sévères voire fatales inacceptables lors d'occlusion aiguë et permanente de la veine cave supra rénale (Brenner *et al.*, 1992; Peyton *et al.*, 1982).

Des études plus récentes (Guillaumot *et al.*, 2012; Louvet *et al.*, 2005) décrivent quelques cas réussis de résection en bloc lors de thrombus tumoral étendu. L'obstruction chronique induite par le thrombus tumoral laisse supposer qu'une circulation collatérale s'est par conséquent développée permettant une résection en bloc sans les complications observées chez les chiens sains (Louvet *et al.*, 2005).

Dans l'étude de Mayhew *et al.* (2019), une néphrectomie a été nécessaire chez 19% des chiens de l'étude en cas d'extension du thrombus dans la veine rénale ou en cas de lésions iatrogènes importantes du réseau vasculaire rénal. Aucun autre facteur de risque n'a été mis en évidence.

e. Les complications peropératoires et leur gestion

Les principales complications per opératoires survenant lors d'une surrénalectomie ainsi que leur fréquence d'observation sont listées dans le tableau 15.

Tableau 15 : Complications peropératoires et leur fréquence chez les chiens ayant subi une surrénalectomie

Complications peropératoires	Pourcentage de chiens concernés (%)
Tachycardie	41
Hémorragie	28
Hypotension	22
Arythmie ventriculaire	7
Hypertension	2

Source : Lang *et al.* (2011)

Des épisodes de tachycardie peuvent survenir au cours de la prise en charge chirurgicale : la fréquence cardiaque peut monter jusqu'à 250 battements par minute (Galac, 2017).

Une hémorragie peut être la conséquence d'une lacération, d'une rupture vasculaire ou de la tumeur surrénalienne d'où l'importance de réaliser une manipulation précautionneuse et de correctement ligaturer l'ensemble des vaisseaux approvisionnant la tumeur. Si une telle complication survient lors d'une approche laparoscopique ou par laparotomie paracostale, il est souvent indispensable de passer à une approche par laparotomie par la ligne blanche pour arrêter un saignement important. Une transfusion sanguine s'est avérée nécessaire dans 54% des cas de phéochromocytomes invasifs traités par surrénalectomie et veinotomie (Mayhew *et al.*, 2019).

L'observation d'une hypotension artérielle est possible lors de l'ablation d'un phéochromocytome, étant sûrement la conséquence de la diminution brutale de catécholamines circulantes. Il est conseillé dans un premier temps de réduire ou d'arrêter l'administration des médicaments anti-hypertenseurs. Des bolus intraveineux d'isotonique peuvent ensuite être réalisés. En cas d'hypotension réfractaire au remplissage vasculaire, des molécules comme la dopamine, dobutamine, phényléphrine, norépinéphrine ou vasopressine pourront être administrées (Lang *et al.*, 2011; Reusch, 2015).

Des arythmies ventriculaires sont des complications fréquemment associées au phéochromocytome. Des antiarythmiques comme la lidocaïne sont alors indiqués (Lang *et al.*, 2011; Reusch, 2015).

Une hypertension artérielle marquée, pouvant atteindre 300 mm Hg, peut également survenir par exemple lors de la manipulation de la tumeur d'où l'intérêt de ligaturer la veine surrénale avant toute manipulation de la masse (Plouin *et al.*, 2012). L'hypertension artérielle peropératoire peut être gérée en première intention en augmentant la profondeur de l'anesthésie puis par l'administration de phentolamine (alpha bloquant à courte durée d'action) (Reusch, 2015).

La difficulté de l'exérèse, conditionnée par la taille de la tumeur, sa localisation (accentuée lors d'atteinte de la glande surrénale droite) et la présence d'un envahissement vasculaire augmentent les chances d'apparition de complications peropératoires comme une hémorragie ou une instabilité hémodynamique (Galac, 2017; Herrera *et al.*, 2008).

Les molécules permettant de traiter les différents effets cardiovasculaires induits par les catécholamines doivent être administrables rapidement par l'anesthésiste. Elles sont répertoriées dans le tableau 16.

Tableau 16 : Gestion médicale des complications cardiovasculaires

Objectif	Famille moléculaire	Molécule et posologie
Gestion de l'hypertension	Alpha antagoniste d'action courte	Phentolamine 0,1 mg/kg puis 1 à 2 µg/kg/min
	Vasodilatateur	Nitroprussiate 0,1 à 0,8 µg/kg/min
Gestion de la tachycardie	Bétabloquant	Propranolol 0,02 à 0,1 mg/kg IV Esmolol 50 à 500 µg/kg puis 50 à 200 µg/kg/min
	Inhibiteur calcique	Diltiazem 0,25 mg/kg IV
Gestion des arythmies ventriculaires	Antiarythmique de classe 1b	Lidocaïne 2 à 4 mg/kg puis 20 à 80 µg/kg/min IV
Gestion de l'hypotension	Inotrope positif	Dobutamine 2–10 µg/kg/min CRI Épinéphrine 0.05–0.2 µg/kg/min CRI
	Vasopresseur	Ephédrine 0,05 à 0,5 mg/kg IV Phényléphrine 0.1 mg/kg puis 0,5 à 5 µg/kg/min
	Agent mixte	Dopamine 3–10 µg/kg/min CRI

Source : Kyles et al (2003) ; Lang et al (2011) ; Reusch (2015)

f. Suivi et complications post-opératoires

En post-opératoire immédiat, une surveillance accrue de l'animal est obligatoire pendant un minimum de 24 à 48 heures avec un monitoring des paramètres cliniques, de la pression artérielle, de l'électrocardiogramme et des principaux paramètres sanguins (Hématocrite, Protéines totales, glucose, ionogramme) (Galac, 2017; Reusch, 2015).

D'après Kyles et al (2003), 60% des chiens présentant un phéochromocytome ont des complications post-opératoires dont :

- Des arythmies cardiaques ;
- Une hypotension artérielle, conséquence de la chute rapide des catécholamines circulantes après le retrait chirurgical de la tumeur ou de la persistance des effets des alphabloquants administrés en préopératoire ou d'une perte de sang aigue lors de l'acte chirurgical ;
- Des hémorragies ;
- Des détresses respiratoires, de causes parfois non établies ;

- Une hypertension artérielle laissant suspecter une ablation incomplète du phéochromocytome ou la présence d'une métastase fonctionnelle.

A ces complications spécifiques s'ajoutent les complications associées à toute laparotomie comme une pancréatite, une péritonite, une déhiscence ou une infection de la plaie chirurgicale d'où l'importance d'un suivi rapproché.

En cas de phéochromocytome bilatéral ayant nécessité le retrait chirurgical des deux glandes surrénales, une complémentation continue en glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes sera nécessaire (Reusch, 2015).

B. Traitement médical

a. Indications

Un traitement médical est indiqué si le traitement chirurgical n'est pas envisageable du fait du caractère inopérable de la tumeur, de la présence de métastases ou de maladies concomitantes sévères et/ou par contrainte de quelque nature évoquée par le propriétaire (Reusch, 2015).

b. Modalités thérapeutiques

1. Alpha et bêtabloquants

Lorsqu'un traitement médical est indiqué, le protocole thérapeutique recommandé est identique à celui mis en place en préopératoire avec l'utilisation d'alpha-bloquants. L'objectif de ce traitement est de limiter la réponse alpha-adrénergique aux catécholamines circulantes, la synthèse de catécholamines par la tumeur n'étant pas modifiée.

Si des tachyarythmies sont observées, un bêtabloquant pourra être ajouté au plan de traitement une fois l'alphabloquant mis en place depuis quelques jours (Galac, 2017; Reusch, 2015). Chez l'homme, lorsque la pression sanguine n'est toujours pas contrôlée malgré la mise en place de ces traitements, des antagonistes des canaux calciques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peuvent être ajoutés (Lenders *et al.*, 2014; Plouin *et al.*, 2012).

2. Inhibiteur de la tyrosine hydroxylase

Chez l'homme, un inhibiteur de la tyrosine hydroxylase (la metyrosine) peut remplacer le traitement à base d'alpha et bêtabloquants. Pour rappel, la tyrosine hydroxylase est l'enzyme catalysant l'hydroxylation de la tyrosine en dihydroxyphénylalanine. Son utilisation réduit la production de catécholamines et donc leur excrétion. Aucun effet sur la croissance de la tumeur n'est rapporté. Des effets secondaires sont néanmoins rapportés dont les principaux sont une sédation, tremblements, diarrhée, anxiété, galactorrhée, cristallurie et urolithiases (Plouin *et al.*, 2012). Il est recommandé

d'utiliser précautionneusement cette molécule chez les patients ayant des problèmes hépatiques ou rénaux (Reusch, 2015).

3. Inhibiteur des tyrosines kinase

Bien que d'efficacité limitée, la molécule anti-angiogénique sucitinib est utilisée chez l'Homme (Reusch, 2015). En médecine vétérinaire, le phosphate de toceranib est moléculairement similaire au sucitinib et bloque les mêmes récepteurs clés associés à l'angiogenèse. L'étude de Musser et al (2018) suggère que le toceranib pourrait avoir une activité biologique intéressante dans le traitement des phéochromocytomes canins primaires et métastatiques, bien que d'autres études soient nécessaires pour conclure.

4. Chimiothérapie

Un protocole de chimiothérapie combinant du cyclophosphamide, de la vincristine et de la dacarbazine (CVD) a déjà été utilisé chez l'Homme malgré un manque d'efficacité suspecté (Huang *et al.*, 2008; Niemeijer *et al.*, 2014). Une monothérapie au temozolomide ou un schéma métronomique au temozolomide peuvent également être envisagés chez l'Homme soit comme traitement initial, soit après stabilisation par un protocole CVD (Nölting *et al.*, 2019). Il n'existe aucune étude à ce sujet chez le chien.

C. Autre axe thérapeutique : la radiothérapie

En médecine humaine, la radiothérapie est considérée comme un axe thérapeutique assez efficace. Le radioisotope actuellement le plus utilisé est la métaiodobenzylguanidine marquée à l'iode ^{131}I -MIBG). Pour rappel, la ^{131}I -MIBG est un dérivé de l'alkyl-guanidine dont la structure moléculaire est similaire à celle de la norépinéphrine et qui, après administration intraveineuse, est absorbée de manière sélective par les cellules du phéochromocytome. L'utilisation d'un analogue de la somatostatine est également envisageable dans cette même indication (Nölting *et al.*, 2019; Plouin *et al.*, 2012).

Bommarito et al (2011) s'est récemment intéressé à l'utilisation de cette thérapie chez le chien. Ce rapport de cas décrit l'utilisation du ^{131}I -MIBG sur un phéochromocytome inopérable chez un Yorkshire terrier. Une stabilisation de la maladie est observée pendant un mois et demi. Cependant cinq mois plus tard, une progression de la tumeur est constatée puis un décès trois semaines plus tard.

La radiothérapie stéréotaxique (SBRT) est considérée chez l'Homme comme étant une alternative à la surrénalectomie lors de tumeur non résécable ou dans les cas de résection incomplète (Breen *et al.*, 2018; Nölting *et al.*, 2019; Vogel *et al.*, 2014). Bien que d'autres études de plus grande envergure soient nécessaires, Linder et al (2022) a très récemment montré que la SRBT était une technique sûre, bien tolérée et

efficace dans le traitement des phéochromocytomes canins, notamment lors de contre-indication de surrénalectomie. En effet, cette technique semble permettre un contrôle local de la taille de la tumeur ainsi qu'une résolution des signes cliniques. De plus, bien que les mécanismes ne soient pas encore expliqués, la SBRT permet la gestion non chirurgicale d'une hémorragie active liée à la tumeur (probablement par l'induction d'une thrombose vasculaire suite aux lésions endothéliales vasculaires causée par l'apoptose cellulaire).

D. Pronostic

a. Selon les données épidémiologiques

Le pronostic dépend de l'âge du patient ainsi que de son état général (Reusch, 2015). Selon Herrera et al (2008), la présence d'une maladie concomitante ne semble pas être un facteur pronostic péjoratif.

Les facteurs préopératoires suivants sont associés à un temps de survie inférieur dans l'étude de Schwartz et al (2008) :

- Léthargie ;
- Thrombocytopénie ;
- Hyperurémie ;
- Hyperprotéinémie ;
- Hypokaliémie.

b. Selon les caractéristiques de la tumeur

Le pronostic dépend en premier lieu du caractère malin et sécrétant de la tumeur. La présence de métastases est également un facteur pronostic péjoratif (Reusch, 2015).

Quelques études n'ont mis en évidence aucune association entre la taille de la tumeur et la survie (Herrera *et al.*, 2008; Schwartz *et al.*, 2008; Lang *et al.*, 2011; Mayhew *et al.*, 2019). Massari et al (2011) constate quant à lui dans son étude qu'une tumeur de taille supérieure à cinq centimètres est associée à un pronostic assombri.

L'envahissement vasculaire tumoral dans la veine cave n'est pas associé à une augmentation de la mortalité opératoire comme ce fut longtemps supposé (Kyles *et al.*, 2003; Lang *et al.*, 2011). Une bonne expérience chirurgicale est néanmoins nécessaire.

c. Selon le traitement associé

1. Traitement chirurgical

La surrénalectomie est une procédure chirurgicale associée à de nombreux risques péri-opératoires (Adin et Nelson, 2018). Le taux de mortalité péri-opératoire lors de phéochromocytome est rapporté entre 18% et 47% des cas selon les études historiques (Barthez *et al.*, 1997; Gilson *et al.*, 1994; Kyles *et al.*, 2003). Lang et al (2011) et Mayhew et al (2019) ont observé des taux de mortalité péri-opératoire inférieurs (respectivement à 9 et 16%).

Les études plus récentes sur la surrénalectomie (tout type de tumeur surrénalienne confondue) rapportent un taux de mortalité péri-opératoire entre 4 et 22 % laissant supposer de nettes améliorations dans la prise en charge chirurgicale et anesthésique (Lang *et al.*, 2011; Massari *et al.*, 2011; Mayhew *et al.*, 2014; Schwartz *et al.*, 2008). Aucune association entre le type histologique de la tumeur et la survie n'a par ailleurs été mise en évidence (Massari *et al.*, 2011; Mayhew *et al.*, 2019). Selon Herrera et al (2008), un temps chirurgical long est significativement associé à une diminution de la survie. Bien que la taille de la tumeur ou la présence d'un envahissement vasculaire ne semble pas être de mauvais pronostic, ces derniers paramètres peuvent augmenter le temps chirurgical et par ce biais influencer la survie. La survie à court et long terme n'est pas influencée par l'abord chirurgical employé (laparotomie ou laparoscopie) selon Taylor et Monnet (2021).

La médiane de survie lors de phéochromocytome est d'environ neuf mois (entre un et 36 mois) d'après l'étude de Kyles et al (2003). Dans cette étude, aucune rechute ou décès associé au phéochromocytome n'a été observé. Une étude plus récente (Massari *et al.*, 2011) constate une durée de survie médiane post surrénalectomie (tout type de tumeur confondue) de 32 mois avec 65% des chiens ayant survécu un an après l'intervention.

A long terme, 86% et 100% des chiens opérés d'un phéochromocytome respectivement dans les études de Barthez 1997 et Gilson ont survécu sans récurrence clinique. Le diagnostic d'un phéochromocytome reste délicat et l'absence systématique de réalisation des examens complémentaires dans le suivi peut sous-estimer la réelle prévalence de récurrence (Kyles *et al.*, 2003).

2. Traitement médical

Il y a encore trop peu de recul pour évaluer concrètement les effets du traitement médical seul sur le pronostic lors de phéochromocytome (Galac, 2017). Malgré tout, Reusch (2015) rapporte une survie supérieure à un an chez des chiens atteints de phéochromocytome et traités médicalement.

Seconde partie : étude rétrospective sur 24 cas rencontrés au Chuv-AC entre 2005 et 2022

1. Objectifs de l'étude

L'objectif de cette étude est de décrire les chiens atteints de phéochromocytome présentés au Chuv-AC (Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort) entre 2005 et 2022 en détaillant :

- Les données épidémiologiques (sexe, race, âge lors du diagnostic) ;
- Les données cliniques (présentation clinique, signes cliniques et paracliniques) et notamment la fréquence d'une hypertension artérielle systémique associée, son intensité et ses potentielles répercussions sur les organes cibles ;
- Le potentiel caractère sécrétant de la tumeur sur la base des signes cliniques précédemment évoqués, d'une suspicion pré-mortem ou d'autres lésions post-mortem ;
- La présence d'affections concomitantes (dont d'autres affections endocrines) ;
- Les méthodes diagnostiques utilisées (examen cytologique ou histologique, dosages hormonaux et examens d'imagerie médicale) ;
- Les potentiels traitements mis en place (médical ou chirurgical), leur efficacité et le taux de complications associées notamment au traitement chirurgical.

De plus, cette étude vise à préciser parmi les cas diagnostiqués suite à un examen nécropsique ceux qui étaient suspectés du vivant de l'animal.

2. Matériels et méthodes

A. Critères d'inclusion

L'étude a inclus tous les chiens reçus en consultation au Chuv-AC entre le 1er janvier 2005 et le 30 juin 2022 pour lesquels un diagnostic de phéochromocytome a été établi sur la base :

- D'un diagnostic histologique, ou cytologique, de certitude de phéochromocytome par l'Unité d'Anatomie Pathologique de l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort.
- D'un diagnostic biologique plasmatique (dosage des métanéphrines et des normétanéphrines libres) ou urinaire (ratio des métanéphrines et normétanéphrines urinaires sur la créatinine urinaire).

B. Critères d'exclusion

Les chiens dont les dossiers comportaient un trop grand nombre d'informations manquantes ont été exclus de l'étude.

C. Méthode d'étude des dossiers

Les données relatives aux cas inclus ont été recueillies dans la base de données du Chuv-AC (le logiciel Clovis) et dans la base de données de l'Unité d'Anatomie Pathologique.

La recherche des dossiers a été réalisée grâce au mot clé @phéochromocytome@ dans la partie « conclusion » des comptes rendus cliniques Clovis, dans la partie « conclusion » des examens complémentaires ainsi que dans la base de données archivées de l'Unité d'Anatomie Pathologique. Chaque dossier a alors été examiné attentivement afin de confirmer son inclusion dans l'étude.

D. Récolte des informations

a. Données relatives au patient

Les informations relatives aux patients ont été relevées dans la base de données du Chuv-AC ainsi que dans celle de l'Unité d'Anatomie Pathologique.

La race, le sexe, le statut vis-à-vis de la stérilisation, la date de naissance, la durée d'évolution des signes cliniques objectivables, les caractéristiques cliniques, les examens biologiques et d'imagerie réalisés, l'âge au diagnostic et les potentiels traitements mis en place ont été recensés.

Concernant les caractéristiques cliniques, la mise en évidence d'une hypertension artérielle systémique et ses potentielles répercussions sur les organes cibles a été en particulier répertoriée. A l'aide des signes cliniques et des dosages biologiques, la détermination d'un potentiel caractère sécrétant a été notée. Enfin, la présence d'affections concomitantes notamment endocriniennes a été prise en compte.

b. Analyses sanguines et urinaires

1. Examen biochimique, hémogramme et ionogramme

Les analyses biochimiques, les hémogrammes et les ionogrammes ont été réalisés en priorité au Biopôle (laboratoire de biochimie et d'hématologie de l'EnvA) mais également par les analyseurs disponibles au service des urgences de l'EnvA. Lorsque celles-ci n'étaient pas disponibles, les analyses prises en compte étaient celles réalisées par le vétérinaire traitant. Ainsi, dans cette étude, plusieurs analyseurs ont pu être utilisés.

Les prélèvements envoyés au Biopôle ont été prélevés sur tube sec gélosé pour la réalisation des analyses biochimiques ou les ionogrammes et sur tube EDTA pour la réalisation des hémogrammes. Ils sont ensuite conservés à 4°C jusqu'à la prise en charge par le laboratoire dans un délai de 1 à 3 heures.

Concernant les prélèvements réalisés directement au service des urgences, ils ont été faits à partir de sang total sur tube hépariné à bille (héparinate de lithium) pour la biochimie et les ionogrammes. Ils ont été respectivement analysés par les automates VetTest ou CatalystOne d'IDEXX et le PrimeVet de Nova Médical. Les hémogrammes ont été réalisés sur tube EDTA à bille et analysés par l'analyseur Procyte Dx d'IDEXX.

Les intervalles de référence utilisés pour analyser les différents paramètres sont ceux des analyseurs utilisés respectivement.

2. Analyse urinaire

Les analyses urinaires ont été réalisées au sein du Chuv-AC. La densité urinaire a été déterminée en utilisant un réfractomètre.

L'urine est considérée comme hyposténurique si la densité urinaire est inférieure à 1,008, isosténurique si la densité urinaire est comprise entre 1,008 et 1,012 et hypersténurique si la densité urinaire est supérieure à 1,012.

Afin d'analyser les propriétés de l'urine (pH, glucose, bilirubine, corps cétoniques, leucocytes, nitrite, protéine, activité peroxydasique), des bandelettes urinaires ont été utilisées. Un RPCU a été considéré comme étant augmenté si sa valeur était supérieure à 0,5.

3. Mesure de pression artérielle

Afin d'estimer la pression artérielle, des méthodes non invasives comme l'utilisation d'un appareil oscillométrique (PetMap) ou d'un Doppler ont été utilisées. Les différents stades utilisés afin de classer les animaux selon les valeurs de pression artérielle obtenues sont présentés dans le tableau 17.

Tableau 17 : Classification de l'hypertension artérielle systémique en fonction des valeurs de pression artérielle systolique (en mm Hg)

<i>Catégorie d'hypertension selon le risque d'atteinte des organes cibles</i>	Pression artérielle systolique (mm Hg)
Minimal	< 140
Faible	140 - 159
Modéré	160 -179
Marqué	> 180

Source : Acierno et al., 2018

4. Dosages des métanéphrines

Les prélèvements sanguins ont été réalisés sur tube EDTA puis centrifugés à froid (4°C, 3000 tours par minute) pendant 8 minutes. Les prélèvements urinaires ont été récupérés par miction spontanée au domicile puis acidifiés par ajout d'acide chlorhydrique jusqu'à obtenir un pH urinaire à 3. Les prélèvements sanguins et urinaires ont ensuite été congelés à -4°C.

Depuis 2005, les prélèvements ont été analysés par différents laboratoires dont les laboratoires MedVet (Belgique depuis novembre 2021), Euregio (Allemagne de juillet 2020 à septembre 2021) et Utrecht (Pays-Bas 2005 à juin 2020). Les intervalles de référence utilisés sont présentés dans le tableau 18.

Tableau 18 : Normes utilisées en fonction des différents laboratoires pour l'interprétation des dosages de métanéphrines plasmatiques et urinaires

		Mp (en nmol/L)	NMp (en nmol/L)	Mu / Cu (en $\mu\text{mol/mol}$ de créatinine)	NMu / Cu (en $\mu\text{mol/mol}$ de créatinine)
Normes selon laboratoire	Euregio	0,4-2,3	0,9-3,6	/	/
	Medvet / Utrecht	0,67-3,08	1,58-4,16	46-255	14-91

M : métanéphrines

NM : normétanéphrines

C : créatinine

p : plasmatiques

u : urinaires

Dans notre étude, une augmentation de la concentration en catécholamines plasmatiques ou urinaires supérieures à 4 fois la valeur haute de référence a été considérée comme étant en faveur d'un phéochromocytome.

c. Examens d'imagerie

Des examens d'imagerie ont été réalisés sur la base de signes cliniques évocateurs afin de rechercher des lésions laissant suspecter la présence d'une masse surrénalienne compatible avec un phéochromocytome. Ces examens ont également été réalisés lors de l'exploration d'autres signes cliniques pouvant alors être à l'origine de la découverte fortuite de lésions en faveur d'un phéochromocytome.

1. Examen échographique

Au Chuv-AC, les échographes utilisés sont par ordre chronologique :

- Entre 2005 et 2011 : le Philips ATL HDI 3000 puis le Philips ATL HDI 5000 ;
- Depuis octobre 2011 : le Philips IU22
- Depuis 2016, le Philips Affiniti 50G.

L'examen échographique a notamment consisté à décrire l'aspect des glandes surrénales et leur taille, à mettre en évidence la présence de nodules et/ou masses surrénales ainsi qu'un potentiel envahissement des structures adjacentes notamment vasculaires. Concernant notre étude, les données récoltées ont été les suivantes :

- La présence d'un ou plusieurs nodules et/ou masses surrénales, leur nombre, leur localisation sur les glandes surrénales et leur caractéristiques échographiques,
- L'atteinte unilatérale ou bilatérale et le côté concerné,
- La découverte fortuite de ces lésions (fortuitome surrénalien) ou pas.

2. Examen tomodensitométrique

L'appareil utilisé au Chuv-AC pour réaliser les examens tomodensitométriques était un Philips Brilliance 64 barrettes entre fin 2014 et 2019. Depuis 2019, l'appareil utilisé est un Canon Aquilion lightning SP 80 barrettes. Avant 2015, les examens tomodensitométriques étaient réalisés dans des structures vétérinaires externes à l'ENVA (notamment au centre MicenVet à Créteil depuis janvier 2013 et précédemment au centre anti-cancéreux vétérinaire à Maisons Alfort).

3. Scintigraphie

Les scintigraphies au MIBG réalisées l'ont toutes été au centre MicenVet à Créteil.

d. Traitement médical et chirurgical

Lors de la mise en place d'un traitement médical, les molécules utilisées, leur posologie et leurs modalités d'administration ont été récoltées.

Concernant les cas ayant bénéficié d'un traitement chirurgical, les données récoltées sont les suivantes :

- La mise en place d'un traitement préopératoire et ses modalités ;
- La gestion anesthésique du cas ;
- La technique chirurgicale employée ;
- Les éventuelles complications per-opératoires et post-opératoires.

Dans les 2 cas, la durée de survie et la cause du décès ont été répertoriées.

e. Données relatives au suivi

J0 a été fixée à la date du diagnostic, correspondant à la date de la réalisation d'un des examens complémentaires de confirmation (analyse cytologique, dosages plasmatiques et/ou urinaires ou analyse histologique sur pièce d'exérèse post surrénalectomie).

La date de décès de l'animal a été recensée. Pour les chiens toujours vivants, la date de censure a été fixée au 30 juillet 2022. La durée de survie correspondant au nombre de jours entre la date du diagnostic et la date du décès ou de censure (pour les chiens encore vivants au 30 juillet 2022) a été calculée.

Lorsqu'aucune information sur le statut vivant de l'animal n'a pu être récoltée, la date de censure était fixée à la dernière date pour laquelle des informations étaient disponibles sur CLOVIS permettant alors de calculer la durée de suivi pour ces animaux.

E. Méthode d'analyse des données

Les données ont été recueillies sous Excel® (version 16,65) de Microsoft®. Pour chaque paramètre étudié, le nombre de chiens pour lesquels le paramètre étudié était connu a été indiqué dans les tableaux de données. Les données ont été présentées sous deux formes :

- Des pourcentages associés aux effectifs pour les données anamnestiques et cliniques qualitatives ou quantitatives rendues qualitatives,
- Des médianes associées au premier (Q1) et troisième quartiles (Q3), ainsi que la distance interquartile [Q1 ; Q3] pour les paramètres quantitatifs.

3. Résultats de l'étude

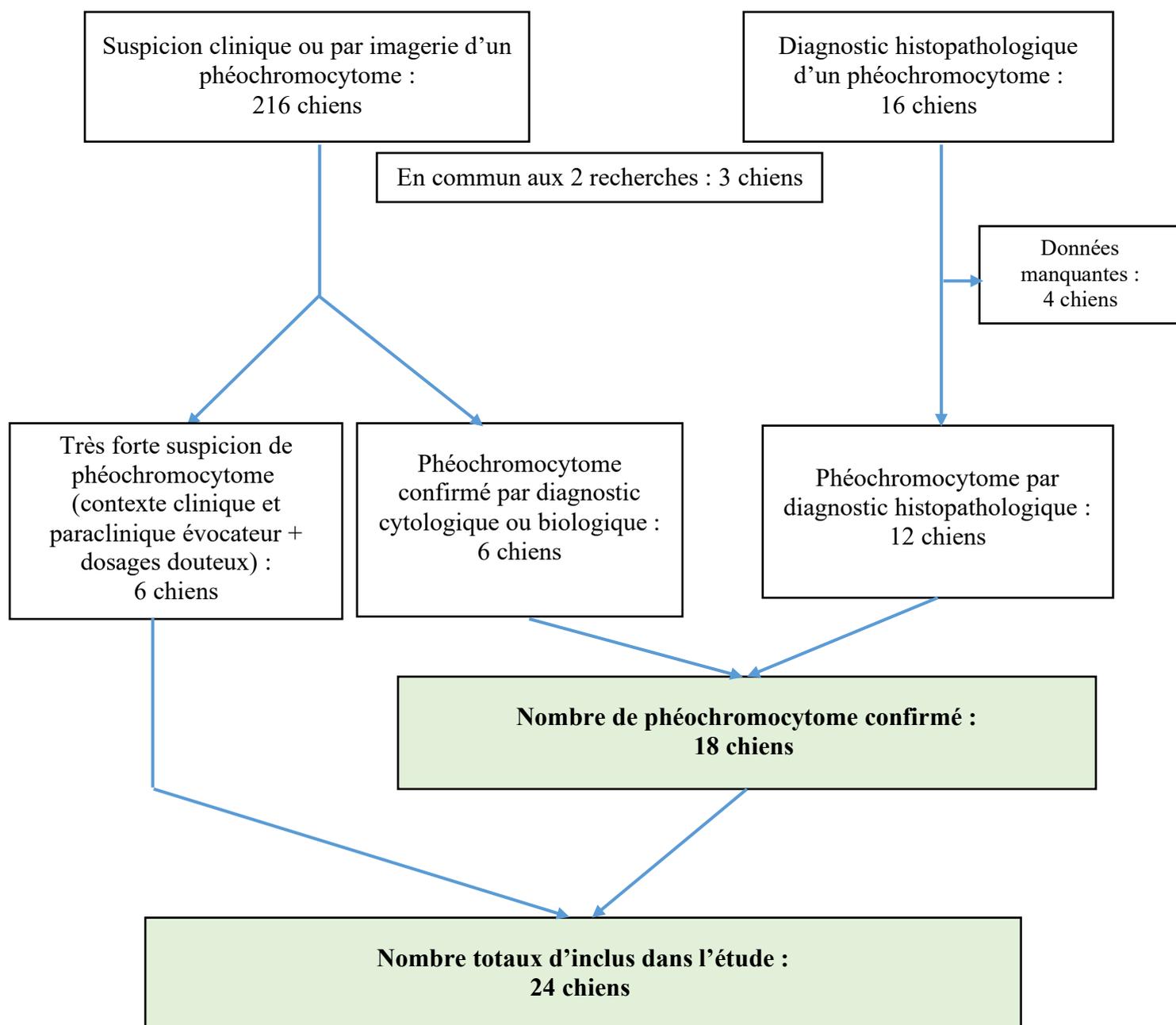
A. Population d'étude

Deux cents seize chiens avec une suspicion de phéochromocytome (dans la conclusion des comptes rendus cliniques ou des examens complémentaires) ont été initialement recensés grâce au logiciel Clovis. Parmi ces 216 chiens, un phéochromocytome a été confirmé chez seulement **six chiens** (par dosage biologique des normétanéphrines urinaires ou plasmatiques ou par diagnostic cytologique d'une cytoponction à l'aiguille fine d'une masse surrénalienne). Chez **six chiens** dont les dosages plasmatiques et/ou urinaires étaient augmentés (mais en dessous du seuil de certitude établi à 4 fois la valeur maximale de l'intervalle de référence), une forte suspicion de phéochromocytome a été maintenue au vu du contexte clinique et paraclinique évocateur.

Par ailleurs, dans la base de données archivées de l'Unité d'Anatomie Pathologique, un diagnostic histologique de phéochromocytome a été établi pour **16 chiens**. Un manque important de données pour 4 chiens a conduit à leur exclusion de l'étude.

Ainsi, 24 chiens ont finalement pu être inclus dans cette étude rétrospective dont 18 phéochromocytomes confirmés. La figure 15 présente la méthode d'inclusion des 24 chiens.

Figure 15 : Diagramme d'inclusion des cas de l'étude



B. Données épidémiologiques

a. Race et format du chien

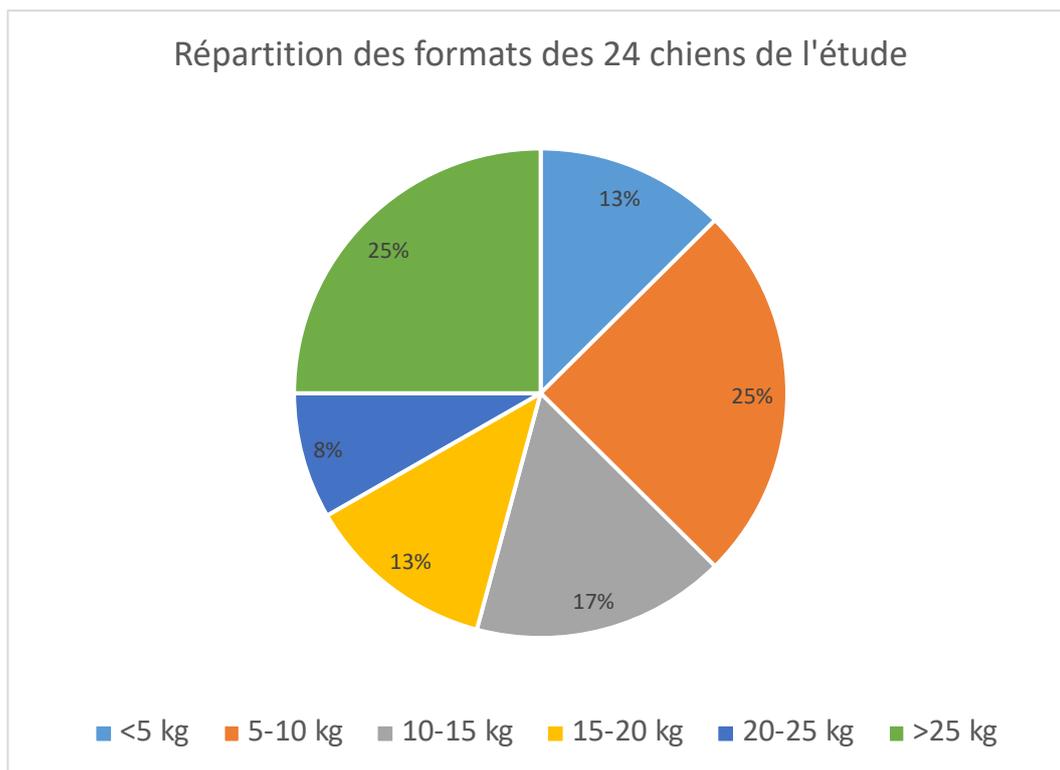
Au total dans cette étude, 16 races sont recensées (tableau 19) Le labrador apparait comme étant la race la plus représentée (3 cas soit 13 %). Ensuite, les races recensées dans respectivement 8 % des cas sont les Beagle ; les Jack Russel Terrier ; les Shih Tzu ; les Cavalier King Charles ; les Rottweiler et les chiens croisés.

Tableau 19 : Fréquence d'observation des races représentées parmi les 24 chiens de l'étude

Race	Nombre de chiens	Pourcentage dans l'étude
Labrador	3	13 %
Beagle	2	8 %
Jack Russel terrier	2	8 %
Shih Tzu	2	8 %
Cavalier King Charles	2	8 %
Rottweiler	2	8 %
Croisé	2	8 %
Bouledogue français	1	4 %
Caniche nain	1	4 %
Basset Fauve de Bretagne	1	4 %
Bouledogue français	1	4 %
Yorkshire terrier	1	4 %
Bichon havanais	1	4 %
Teckel	1	4 %
West Highland Terrier	1	4 %
Braque de Weimar	1	4 %
Total général	24	

La figure 16 répertorie le format des chiens inclus dans l'étude selon leur poids. Le poids moyen est de 17 kilogrammes avec un poids médian de 12 kilogrammes et un écart interquartile en kilogrammes de [7-30]. Les formats les plus représentés dans cette étude sont en proportion égale les chiens de petit format pesant cinq à dix kilogrammes et ceux de grand format pesant plus de 25 kilogrammes. Néanmoins, tous les formats sont largement représentés.

Figure 16 : Répartition des formats des 24 chiens de l'étude



b. Sexe et statut stérilisé

Dans cette étude, la proportion de femelles et de mâles est quasiment similaire avec 46 % de femelles et 54 % de mâles. La moitié des chiens de l'étude sont stérilisés. Au sein des femelles, 38 % d'entre elles sont stérilisées tandis qu'au sein des mâles seulement 13 % le sont (figure 17 et tableau 20).

Figure 17 : Répartition des sexes et du statut concernant la stérilisation chez les 24 chiens de l'étude

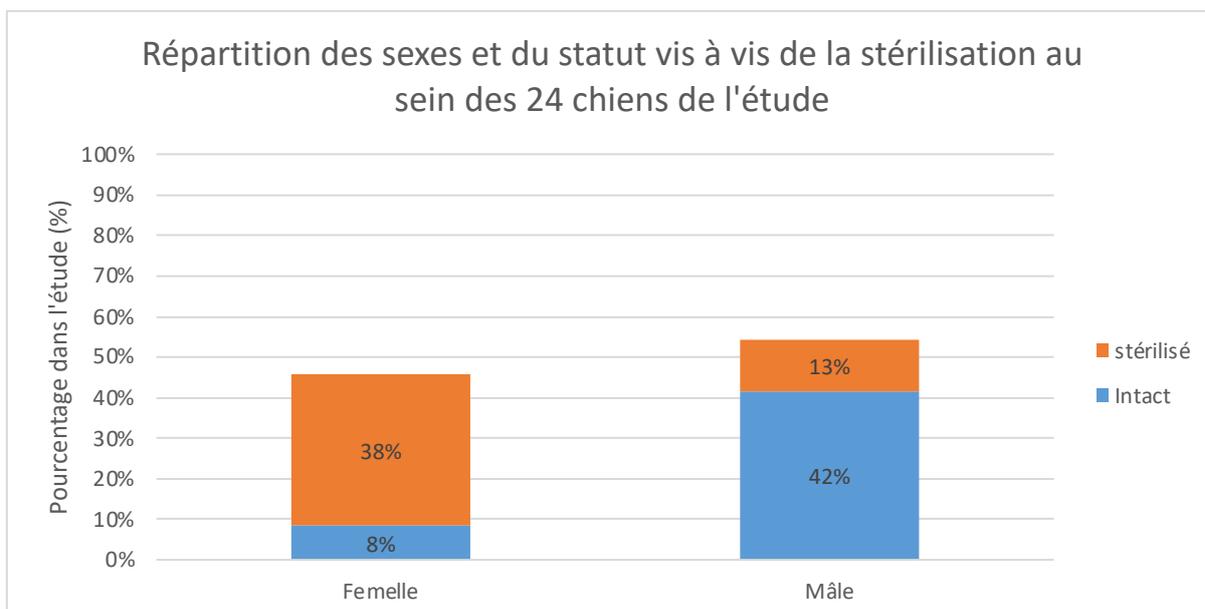


Tableau 20 : Tableau de répartition des sexes et du statut concernant la stérilisation chez les 24 chiens de l'étude

	Femelles	Mâles	Total général
Intact	8 %	42 %	50 %
Stérilisé	38 %	13 %	50 %
Total général	46 %	54 %	100 %

c. Age d'apparition des signes cliniques

Dans cette étude, 71 % des chiens avaient plus de 11 ans lorsqu'ils ont été présentés au Chuv-AC pour l'apparition de signes cliniques ou lors de la découverte fortuite d'une masse surrénalienne par imagerie (figure 18 et tableau 21). L'âge moyen est de 12 ans avec un âge médian de 12 ans avec un écart interquartile en années de [10-13]. L'âge minimal recensé est de sept ans alors que l'âge maximal est de 16 ans.

Figure 18 : Répartition de l'âge d'apparition des signes cliniques ou de la découverte fortuite d'une masse surrénalienne compatible avec un phéochromocytome pour les 24 chiens de l'étude

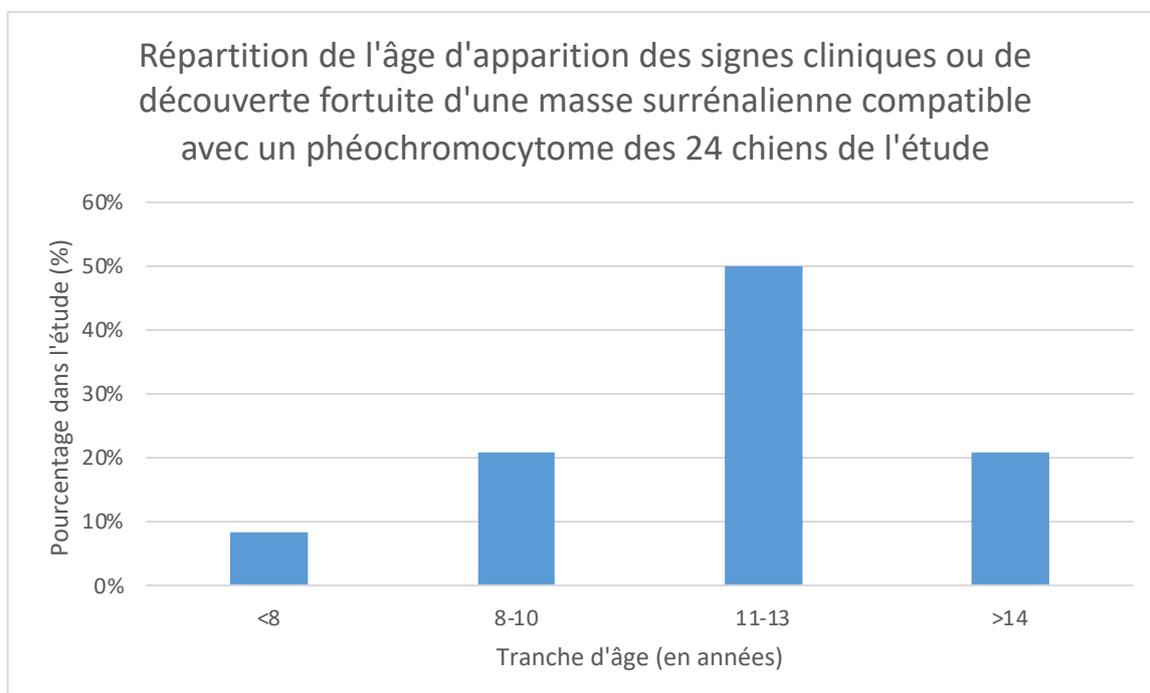


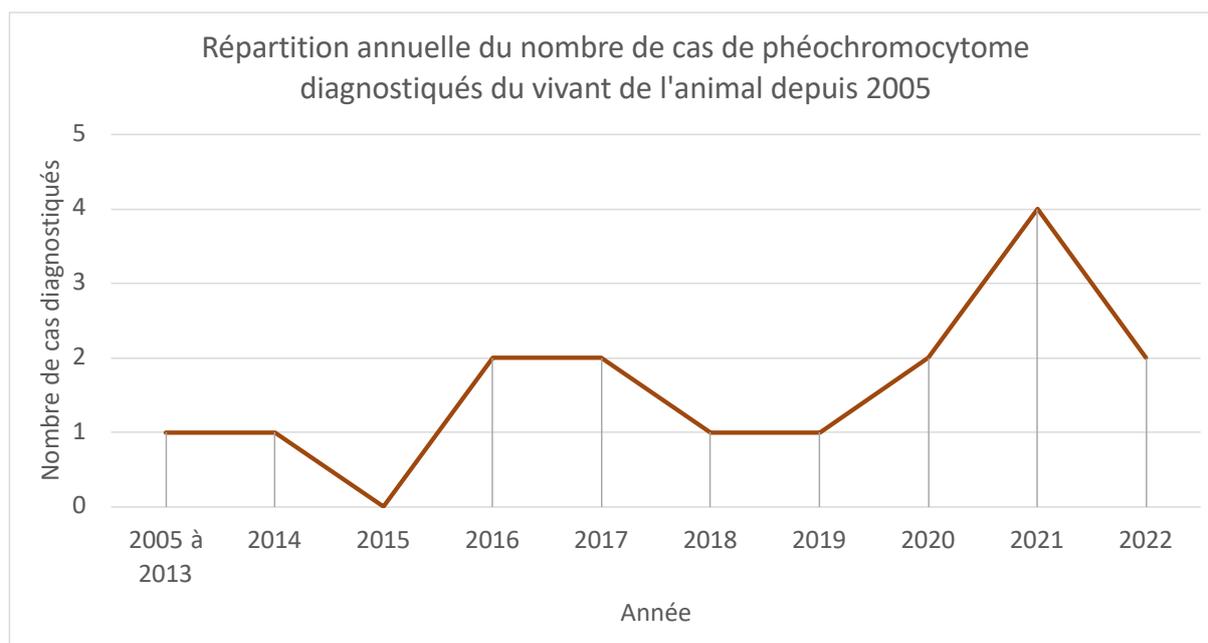
Tableau 21 : Répartition de l'âge d'apparition des signes cliniques ou de la découverte fortuite d'une masse surrénalienne compatible avec un phéochromocytome pour les 24 chiens de l'étude

Age (année)	<8	8-10	11-13	>14	Total général
Pourcentage dans l'étude % (n)	8 % (2)	21 % (5)	50 % (12)	21 % (5)	100 % (24)

d. Répartition annuelle des diagnostics

Depuis 2005, un phéochromocytome a été diagnostiqué du vivant de l'animal chez 16 chiens dont 14 depuis 2016 avec une augmentation du nombre de cas diagnostiqués depuis 2020 (figure 19).

Figure 19 : Répartition annuelle du nombre de cas de phéochromocytome diagnostiqués du vivant de l'animal depuis 2005

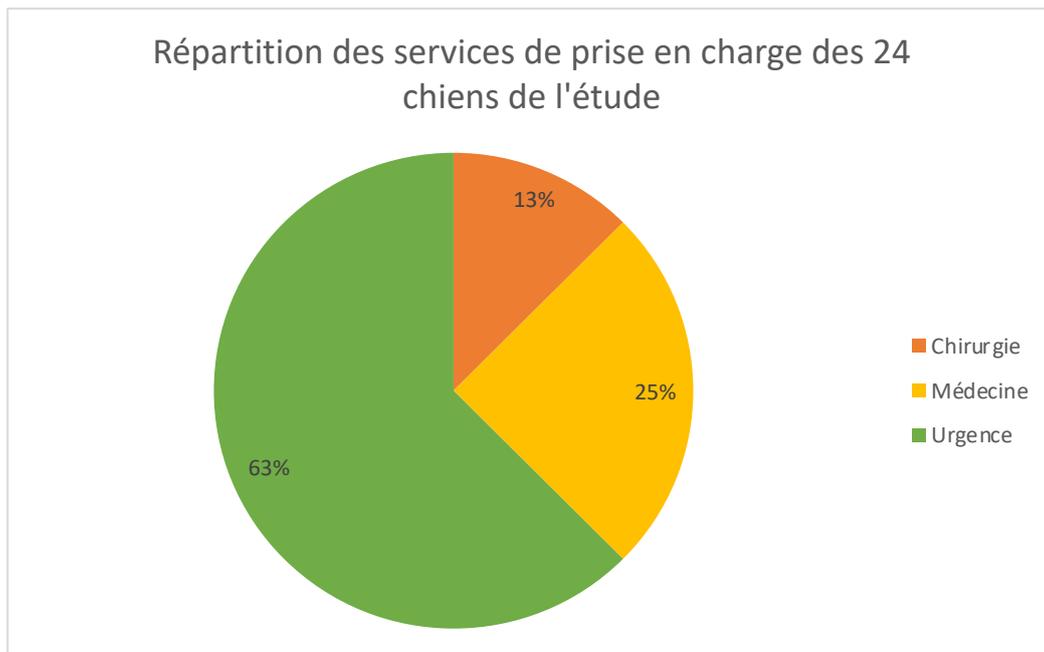


e. Circonstances de prise en charge au Chuv-AC

Quinze chiens ont été présentés au service des urgences du Chuv-AC (soit 63 %), six en consultation de médecine (25 %) et trois en consultation de chirurgie soit 13 % (figure 20).

Trois chiens sur 24 (soit 13 %) ont été présentés au Chuv-AC pour un second avis spontané ou référé par le vétérinaire traitant.

Figure 20 : Répartition des services de prise en charge des 24 chiens de l'étude



C. Données cliniques

La figure 21 et le tableau 22 répertorient les signes cliniques observés dans cette étude. L'abattement et l'auscultation d'un souffle cardiaque sont les anomalies les plus souvent recensées bien que peu spécifiques (respectivement présentes chez 16 chiens soit dans 67 % des cas). Les symptômes également couramment observés sont la présence d'un abdomen aigu (58 %), de la dysorexie-anorexie (54 %), une tachycardie et une polypnée (respectivement dans 50 % des cas).

Moins fréquemment, de la tachypnée et un syndrome polyurie-polydipsie sont rapportés respectivement dans 38% et 33% des cas. L'auscultation d'arythmies cardiaques est rapportée chez quatre chiens (17 % des cas). Une masse abdominale n'est palpée que chez 17 % des chiens. La présence d'une dyspnée (21 %), de vomissements (21 %), de diarrhée (17 %), de toux (13%), d'une boiterie (13 %), d'un amaigrissement (13 %) et d'une hyperthermie (13 %) est également recensée. Des crises convulsives et d'autres signes neurologiques comme de la parésie, de l'ataxie ou encore de la marche en cercle sont observés respectivement dans 13% des cas.

D'autres signes cliniques plus anecdotiques sont répertoriés comme une pâleur des muqueuses (chez un chien sur 24), une distension abdominale (1/24), du méléna (1/24) et des signes oculaires avec une cécité aigüe et un hyphéma (1/24). De la polyphagie est également rapportée chez un chien de l'étude.

Dans cette étude, un unique chien est considéré comme asymptotique présentant un souffle cardiaque à l'auscultation comme seule anomalie clinique.

Figure 21 : Fréquence des signes cliniques observés chez les 24 chiens de l'étude

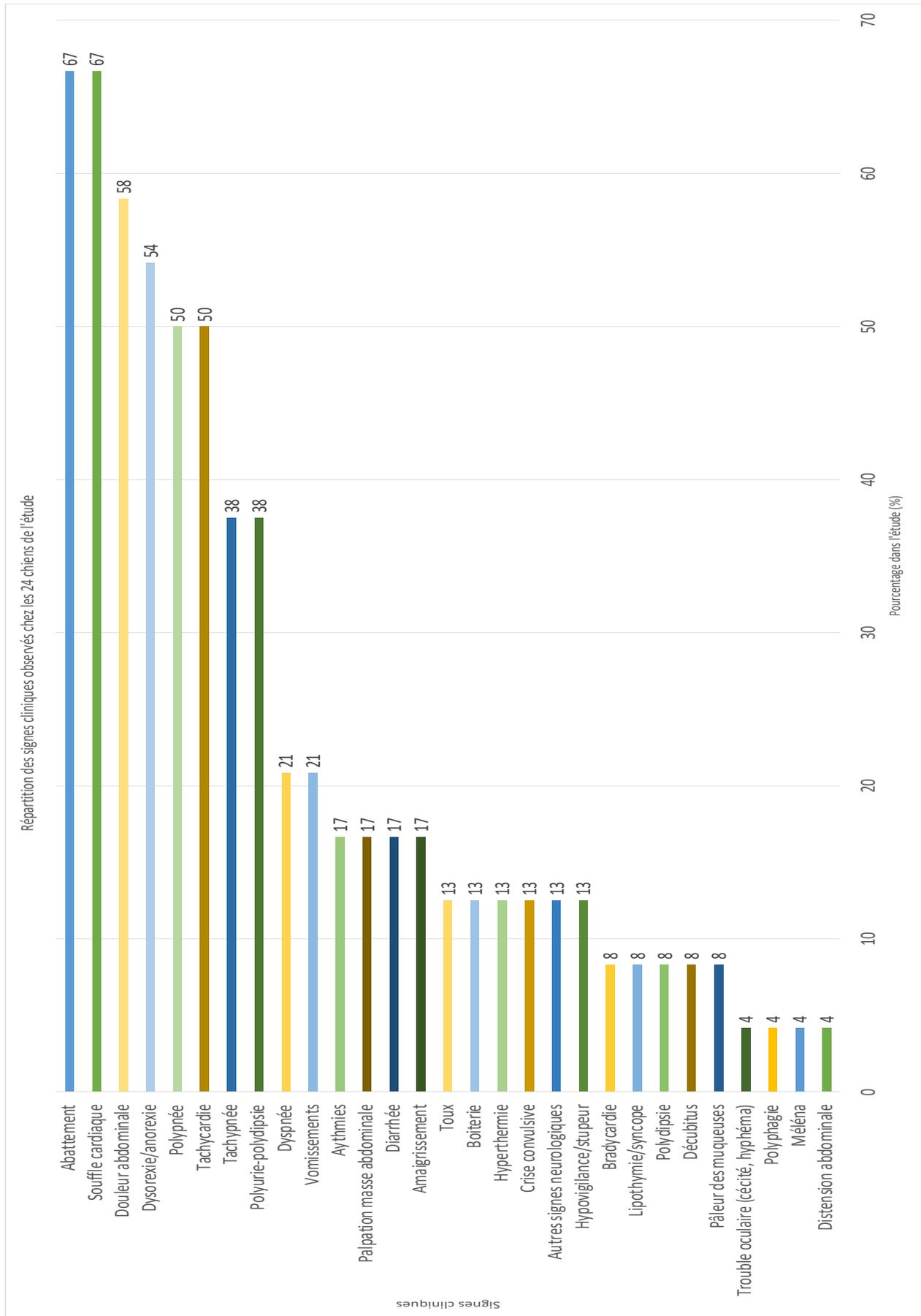


Tableau 22 : Fréquence des principaux signes cliniques recensés chez les 24 chiens de l'étude

<i>Signes cliniques</i>	Nombre de chiens	Pourcentage dans l'étude (%)
<i>Abattement</i>	16	67
<i>Souffle cardiaque</i>	16	67
<i>Douleur abdominale</i>	14	58
<i>Dysorexie/anorexie</i>	13	54
<i>Tachycardie</i>	12	50
<i>Polypnée</i>	12	50
<i>Polyurie-polydipsie</i>	9	38
<i>Tachypnée</i>	9	38
<i>Vomissements</i>	5	21
<i>Dyspnée</i>	5	21

D. Diagnostic du phéochromocytome

a. Examens d'orientation

1. Examen biochimique et ionogramme

Un examen biochimique a été réalisé pour 21 des 24 chiens de cette étude.

Vingt et un chiens ont eu un examen biochimique incluant la mesure de l'activité des enzymes hépatiques. Parmi eux, une augmentation de l'activité des PAL a été observée chez 14 chiens (soit 67 %) avec une médiane de 318 UI/L et un écart interquartile de [231 ; 411] ainsi qu'une augmentation de l'activité des ALAT chez cinq chiens (soit 24 %) avec une médiane de 230 UI/L et un écart interquartile de [178 ; 388].

Vingt chiens ont eu un examen biochimique incluant les paramètres rénaux (urée et créatinine). On observe une azotémie chez 6 chiens (soit 30 %) et une augmentation isolée de l'urée chez cinq chiens (soit 25 %) avec une valeur médiane de l'urée de 0,9 g/L et un écart interquartile de [0,6 ; 1,4]. Concernant la créatinémie, la valeur médiane est de 23 mg/L avec un écart interquartile de [18 ; 31].

Les protéines totales ont été dosées chez 19 chiens. La valeur médiane était de 44 g/L et l'écart interquartile de [42 ; 45]. Une hypoprotéinémie a été notée chez 2 chiens (soit 11 %) alors qu'une hyperprotéinémie à 84 g/L a été observée chez un chien de l'étude. Parmi les 15 chiens pour lesquels l'albumine a été dosée. La valeur médiane était de 26 g/L et l'écart interquartile de [24 ; 27]. Une hypoalbuminémie a été rapportée chez trois chiens (20 %).

La glycémie a été dosée chez 18 chiens. La valeur médiane était de 1,8 g/L avec un écart interquartile de [1,7 ; 1,9]. Parmi eux, quatre chiens (22 %) ont présenté une hyperglycémie et deux chiens ont présenté une hypoglycémie à 0,5 g/L.

Les lactates, dosés chez quatre chiens, étaient augmentés chez deux d'entre eux (soit 50 %).

Une hypercholestérolémie à 3,28 g/L a été répertoriée pour un chien (soit 20 %) parmi les cinq chiens pour lesquels ce paramètre a été dosé.

Chez les deux chiens dont les triglycérides et l'activité des ASAT ont été dosés, aucune anomalie de ces paramètres n'a été mise en évidence.

Dans cette étude, les anomalies biochimiques les plus fréquentes sont l'augmentation de l'activité des PAL, l'hyperlactatémie puis la présence d'une azotémie. Moins fréquemment, on observe une hyperurémie isolée, une augmentation de l'activité des ALAT, une hyperglycémie, une hypoalbuminémie et une hypercholestérolémie. Les anomalies le moins observées sont la présence d'une hypoprotéinémie ou hyperprotéinémie et d'une hypoglycémie (tableau 23).

Tableau 23 : Fréquence des principales anomalies sanguines biochimiques chez les chiens de l'étude

<i>Anomalie clinique</i>	Nombre de chiens concernés (nombre total de chiens pour lesquels le paramètre a été dosé)	Pourcentage dans l'étude (%)
Augmentation des PAL	14 (21)	67
Hyperlactatémie	2 (4)	50
Azotémie	6 (20)	30
Hyperurémie isolée	5 (20)	25
Augmentation des ALAT	5 (21)	24
Hyperglycémie	4 (18)	22
Hypoalbuminémie	3 (15)	20
Hypercholestérolémie	1 (5)	20
Hypoprotéinémie	2 (19)	11
Hypoglycémie	2 (18)	11
Hyperprotéinémie	1 (19)	5

Un ionogramme incluant le sodium, le potassium et le calcium ionisé a été réalisé chez 18 chiens. Parmi eux, on observe une hypernatrémie chez trois chiens (17 %) avec une valeur médiane de 159 mmol/L et un écart interquartile de [158 ; 160] ; une hypokaliémie chez quatre chiens (22 %) avec une valeur médiane de 3,4 mmol/L et un écart interquartile de [3,3 ; 3,5] ; une hyperkaliémie à 6,3 mmol/L chez un chien ainsi qu'une hypocalcémie respectivement à 1,1 et 1,09 mmol/L chez deux chiens (11 %).

Une hypermagnésémie a été rapportée chez huit des 14 chiens (soit chez 57 % d'entre eux) avec une valeur médiane de 0,45 mmol/L et un écart interquartile de [0,42 ; 0,49]. Parmi les trois chiens dont le phosphore a été dosé, seul un d'entre eux

présente une hyperphosphorémie à 91 mg/L. Enfin, parmi les six chiens dont la chlorémie a été dosée, une hyperchlorémie a été observée chez quatre chiens (soit 67 %) avec une valeur médiane de 117,5 mmol/L et un écart interquartile de [117 ; 118].

Ainsi dans cette étude, les principales anomalies observées au ionogramme par ordre de fréquence décroissante sont une hyperchlorémie ; une hypermagnésémie ; une hyperphosphorémie ; une hypokaliémie ; une hypernatrémie ; une hypocalcémie et enfin une hyperkaliémie (tableau 24).

Tableau 24 : Fréquence des principales anomalies sanguines observées sur les ionogrammes des chiens de l'étude

<i>Anomalie clinique</i>	Nombre de chiens concernés (nombre total de chiens pour lesquels le paramètre a été dosé)	Pourcentage dans l'étude (%)
Hyperchlorémie	4 (6)	67
Hypermagnésémie	8 (14)	57
Hyperphosphorémie	1 (3)	33
Hypokaliémie	4 (18)	22
Hypernatrémie	3 (17)	17
Hypocalcémie	2 (18)	11
Hyperkaliémie	1 (18)	6

2. Examen hématologique

Un examen hématologique complet a été réalisé pour 15 des 24 chiens inclus dans cette étude.

Parmi eux, on observe une anémie normocytaire normochrome légère à modérée chez trois chiens (20 %) avec une valeur médiane d'hématocrite de 30 % et un écart interquartile de [26 ; 32]. L'anémie était arégénérative chez deux de ces trois chiens.

Concernant la lignée blanche, une neutrophilie a été observée chez cinq chiens (33 %) avec une valeur médiane de 22 960/mm³ et un écart interquartile de [17 600 ; 34960]. Une neutropénie à 2360/mm³ a été répertoriée chez un chien. De plus, deux chiens (13 %) présentaient une éosinophilie avec une valeur médiane de 3252/mm³ et un écart interquartile de [2 416 ; 4 088] tandis qu'un chien présentait une

éosinopénie à 30/mm³. Trois chiens (20 %) présentaient quant à eux une monocytose avec une valeur médiane de 3200/mm³ et un écart interquartile de [2 520 ; 5300]. Une lymphopénie à 1000/ mm³ a été répertoriée chez un chien tandis qu'un autre chien présentait une lymphocytose à 8090/mm³.

Une thrombopénie respectivement à 292 et 15 000/mm³ a été recensée chez deux chiens (13 %) et une thrombocytose à 770 000/mm³ observée chez un chien.

Ainsi dans cette étude, les principales anomalies hématologiques observables sont par ordre de fréquence décroissante une neutrophilie, une anémie normocytaire normochrome, une monocytose puis une éosinophilie et une thrombopénie. La neutropénie, l'éosinopénie, la lymphopénie ou lymphocytose ainsi qu'une thrombocytose sont les anomalies les plus rares dans cette étude (tableau 25).

Tableau 25 : Fréquence des anomalies sanguines hématologiques répertoriées chez 15 chiens de l'étude

<i>Anomalie clinique</i>	Nombre de chiens concernés	Pourcentage dans l'étude (%)
Neutrophilie	5	33
Anémie normocytaire normochrome	3	20
Monocytose	3	20
Éosinophilie	2	13
Thrombopénie	2	13
Neutropénie	1	6
Eosinopénie	1	6
Lymphopénie	1	6
Lymphocytose	1	6
Thrombocytose	1	6

3. Analyse urinaire

La densité urinaire a été mesurée chez 14 chiens. L'urine des chiens testés était hyposténurique pour un chien (7 %), isosténurique pour deux chiens (14 %) et hypersténurique pour 11 chiens (79 %). Parmi ces 11 chiens, la densité urinaire était

abaissée (entre 1.012 et 1.030) chez 8 chiens et dans l'intervalle de référence chez 3 chiens.

Une analyse d'urine complète a quant à elle été réalisée chez 15 chiens dont 11 avaient une protéinurie. Un RPCU a été réalisé chez six de ces chiens. Parmi ceux-ci, cinq avaient un RPCU augmenté ($> 0,5$) dont deux avec un RPCU compatible avec une glomérulopathie (>2).

Deux chiens avaient une hématurie (soit 14 % des cas) et un chien avait une hémoglobinurie (soit 7 % des cas). Une bilirubinurie marquée a été observée chez un chien (7 %). Pour six chiens (43 %), une infection du tractus urinaire a été suspectée du fait de la visualisation de bactéries au culot urinaire puis confirmée par un ECBU chez quatre d'entre eux. Cette bactériurie était subclinique chez quatre chiens et clinique pour deux chiens.

4. *Mesure de pression artérielle*

Une mesure de pression artérielle a été réalisée chez 19 chiens de l'étude. Celle-ci a été mesurée par méthode Doppler chez quatre chiens et par méthode oscillométrique (utilisation d'un Petmap) chez les 15 autres chiens. La présence d'une hypertension artérielle systémique a été mise en évidence chez 79 % d'entre eux dont 53 % de stade grave, 33 % de stade modéré et 13 % de stade faible selon la classification ACVIM de l'hypertension artérielle systémique (figure 22 et 23).

Figure 22 : Fréquence de l'hypertension artérielle systémique chez 19 chiens de l'étude

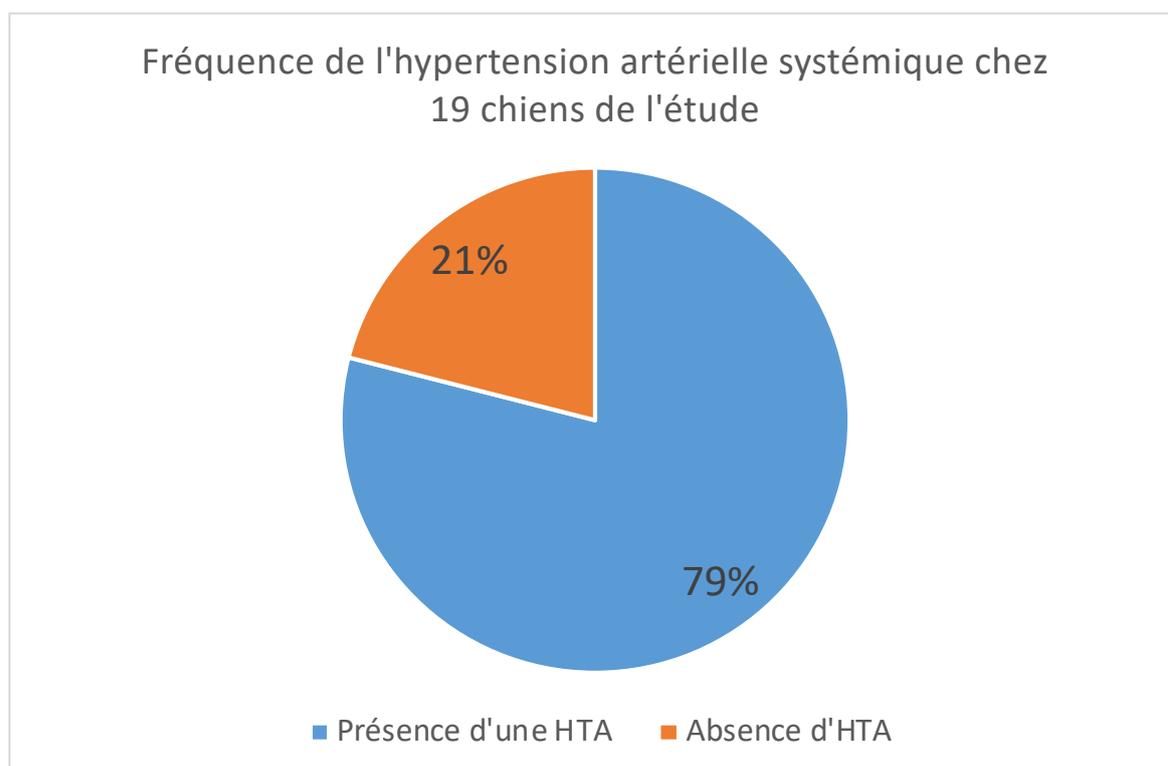
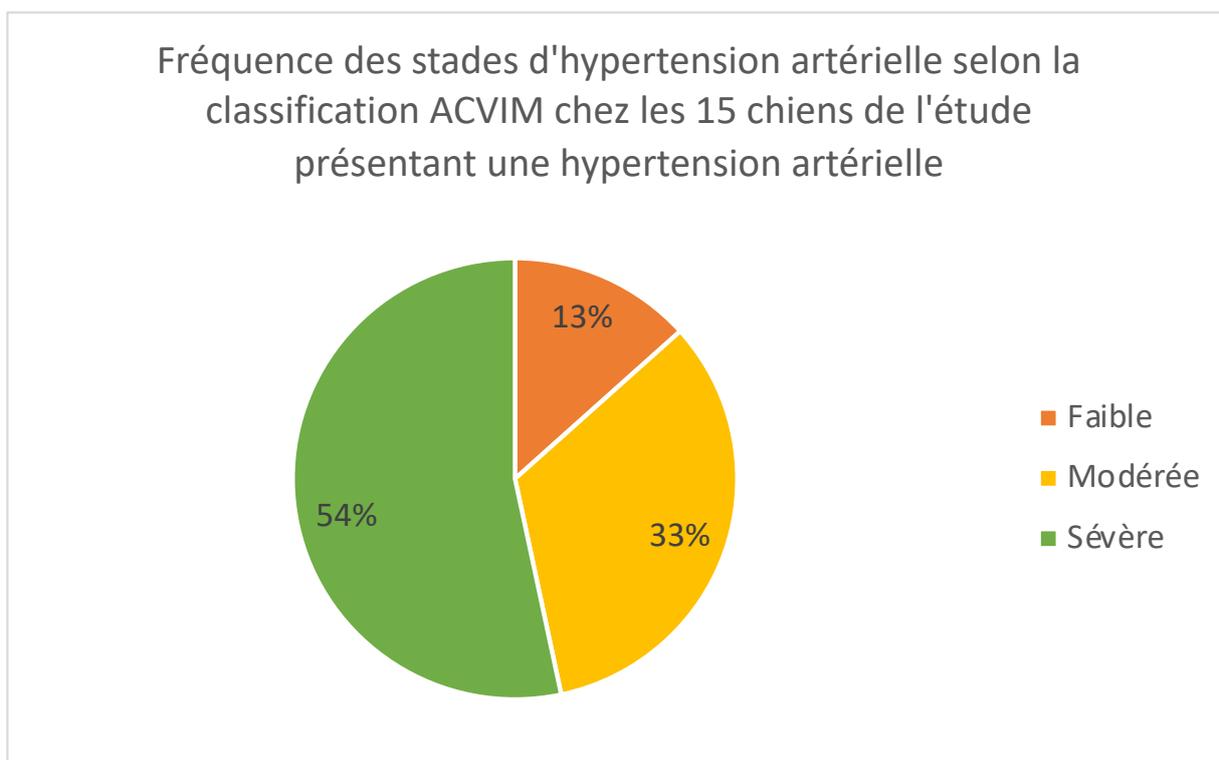


Figure 23 : Fréquence des stades d'hypertension artérielle selon la classification ACVIM chez les 15 chiens de l'étude présentant une hypertension artérielle



Parmi les 19 chiens présentant une hypertension artérielle, un fond d'œil a été réalisé chez dix chiens parmi lesquels quatre chiens (40 %) présentaient des lésions oculaires évocatrices d'une hypertension artérielle (principalement des hémorragies rétiniennes). Un fond d'œil n'a pas pu être réalisé pour un chien ayant une opacité cornéenne importante.

Des signes neurologiques compatibles avec une encéphalopathie hypertensive ont été observés chez un unique chien de cette étude (soit 5 %).

Les conséquences cardiaques de l'hypertension artérielle ont été évaluées chez dix chiens par la réalisation d'un examen échocardiographique. La présence d'une hypertrophie myocardique gauche, conséquence de l'hypertension artérielle, a été observée chez sept des dix chiens (soit 70 %).

Afin d'évaluer les conséquences rénales, un RPCU a été réalisé chez six chiens ayant une hypertension artérielle mise en évidence. Parmi eux, cinq chiens présentaient une protéinurie dont le résultat du RPCU était compatible avec une glomérulopathie pour deux chiens. Le RPCU médian était de 1,8 avec un écart interquartile de [1,3 ; 2]. De plus, la présence d'une azotémie et/ou d'une augmentation de la SDMA est observée pour sept chiens soit 37 % des chiens ayant une hypertension artérielle. Au total, on estime donc la fréquence d'une maladie rénale identifiée par la présence d'une protéinurie ou d'une azotémie à 63 % des animaux présentant une hypertension artérielle dans cette étude.

Le tableau 26 présente par ordre de fréquence décroissante la prévalence des conséquences lésionnelles de l'hypertension artérielle observées dans cette étude.

Tableau 26 : Prévalence des conséquences lésionnelles de l'hypertension artérielle chez les 19 chiens de l'étude présentant une hypertension artérielle

Lésions conséquence de l'HTA	Pourcentage dans l'étude (%)
Lésions cardiaques	70
Lésions rénales (détectées par la présence d'une azotémie ou d'une protéinurie)	63
Lésions oculaires	40
Lésions neurologiques	5

5. *Électrocardiogramme et échocardiographie*

Un électrocardiogramme a été réalisé chez cinq chiens dont deux présentaient des extrasystoles ventriculaires et un une tachycardie sinusale.

Une échocardiographie a été réalisée chez 10 chiens. Une hypertrophie myocardique a été observée pour sept d'entre eux soit dans 70 % des cas. Neuf chiens présentaient une maladie valvulaire mitrale dégénérative (huit de stade échographique 2 et un de stade échographique 3).

b. Recherche de lésion laissant suspecter un phéochromocytome par imagerie médicale

1. Type d'examen d'imagerie réalisé

Un examen d'imagerie (échographie, examen tomodensitométrique, examen radiographique) a été effectué sur 21 chiens de l'étude (soit 88 %). Plus précisément, une échographie abdominale a été pratiquée sur 17 chiens, un examen tomodensitométrique sur six chiens et une radiographie abdominale sur trois chiens.

L'échographie a été le seul examen d'imagerie réalisé pour 13 chiens (soit 54 %). En complément de l'échographie, un examen tomodensitométrique a été également réalisé pour un chien (soit 4 %) et une radiographie a également été réalisée pour deux chiens (soit 8 %). Ces trois examens d'imagerie ont tous été

pratiqués sur un chien (soit 4 %). Seul un examen tomodensitométrique a été réalisé pour 3 chiens (soit 13 %) et une radiographie abdominale a été pratiquée en complément du scanner sur un chien supplémentaire (soit 4 %). La figure 24 et le tableau 27 récapitulent ces informations.

Figure 24 : Fréquence de réalisation des examens d'imagerie sur les 24 chiens de l'étude

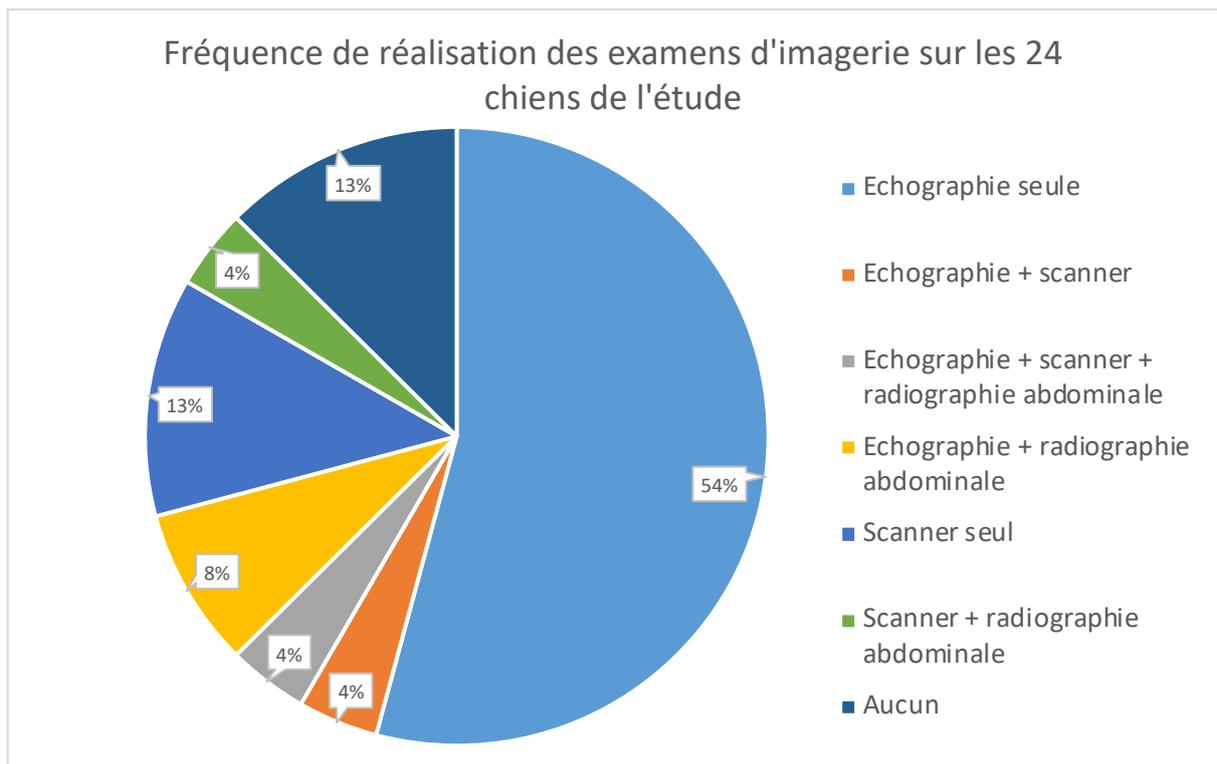


Tableau 27 : Fréquence de réalisation des examens d'imagerie sur les 24 chiens de l'étude

Technique d'imagerie	Pourcentage dans l'étude % (n)
Échographie	54 % (13)
Scanner	13 % (3)
Échographie + scanner	4 % (1)
Échographie + radiographie abdominale	8 % (2)
Scanner + radiographie abdominale	4 % (1)
Échographie + scanner + radiographie abdominale	4 % (1)
Aucun examen d'imagerie réalisé	13 % (3)

2. Lésions observées

□ Type de lésions

Au sein des 17 chiens ayant eu une échographie abdominale, celle-ci a mis en évidence la présence d'une unique masse surrénalienne chez six chiens (35 %), d'un nodule surrénalien chez trois chiens (18 %) et de plusieurs masses surrénaliennes chez un chien (6 %). Un chien possédait à la fois une masse et un nodule surrénalien (6 %). Seule une augmentation de taille d'une ou des deux surrénales a été mise en évidence chez deux chiens (12 %). Un chien (6 %) présentait une surrénale dont l'épaisseur était limite supérieure à la taille normale. Aucune lésion n'a été observée pour trois chiens (18 %).

L'examen tomodensitométrique a mis en évidence la présence d'une masse chez l'ensemble des six chiens, confirmant les conclusions de l'échographie chez deux d'entre eux.

Chez les trois chiens ayant eu une radiographie abdominale, un effet masse avec une augmentation d'opacité et une perte de contraste dans l'abdomen moyen a été mis en évidence chez deux chiens sans plus de précision sur la localisation. Aucune anomalie mis à part une hépatomégalie n'était décelable pour le dernier chien.

Au total (tableau 28), les examens d'imagerie réalisés sur 21 chiens ont mis en évidence la présence d'une lésion chez 18 chiens (86 %) sous forme d'une unique masse surrénalienne chez 10 chiens (55 %), d'un nodule surrénalien chez trois chiens (17 %), de plusieurs masses et/ou nodules surrénaliens chez deux chiens (11 %) et d'une augmentation diffuse de taille d'une ou des deux surrénales (dont l'une d'épaisseur limite supérieure) chez trois chiens (17 %). Trois chiens (14 %) ne présentaient quant à eux aucune lésion surrénalienne détectable par les examens d'imagerie réalisés.

Tableau 28 : Prévalence des lésions surrénaliennes observées lors des examens d'imagerie réalisés dans cette étude

	Prévalence dans l'étude (%)
Présence d'une lésion de type :	86 %
Masse unique	55 %
Nodule unique	17 %
Augmentation diffuse d'une ou des deux surrénales	17 %
Masses et/ou nodules multiples	11%
Absence de lésion à l'imagerie	14 %

□ *Localisation*

A l'examen échographique, la lésion était localisée sur la glande surrénale droite chez huit chiens (57 % des cas). Chez quatre chiens, la lésion était bilatérale (29 %) tandis que seule la glande surrénale gauche était touchée chez les deux chiens restants (14 %). Chez deux de ces 17 chiens, la localisation de la lésion a été confirmée par l'examen tomodensitométrique.

A l'examen tomodensitométrique, la glande surrénale droite était touchée chez deux des quatre chiens restants, les deux derniers chiens ayant une lésion sur la glande surrénale gauche.

Ainsi, au total sur les 18 chiens ayant une lésion surrénalienne mise en évidence par un examen d'imagerie (tableau 29), la lésion était localisée sur la glande surrénale droite chez neuf chiens (50 %) et sur la glande surrénale gauche chez cinq chiens (28 %). Une atteinte bilatérale a été mise en évidence pour quatre chiens (22 %).

Tableau 29 : Localisation des lésions surrénaliennes diagnostiquée chez 18 chiens de l'étude

Surrénale atteinte	Droite	Gauche	Bilatérale
Pourcentage dans l'étude % (n)	50 % (9)	28 % (5)	22 % (4)

La lésion est localisée au pôle crânial de la surrénale chez cinq chiens (28 %) tandis qu'elle est plutôt au pôle caudal chez deux chiens (11 %). Sa position exacte au sein de la surrénale n'a pas pu être déterminée pour le reste des chiens.

□ *Taille du nodule ou de la masse*

Parmi les 18 chiens dont l'imagerie a mis en évidence la présence d'une lésion surrénalienne, celle-ci mesurait principalement entre un et quatre centimètres (61% des cas). Dans respectivement 17 % des cas, la lésion mesurait moins d'un centimètre ou plus de sept centimètres. Une taille modérée (entre quatre et sept centimètres) a été recensée dans 6 % des cas. Ces résultats sont présentés dans la figure 25 et le tableau 30.

Figure 25 : Répartition et fréquence de la taille des lésions surrénaliennes chez 18 chiens de l'étude

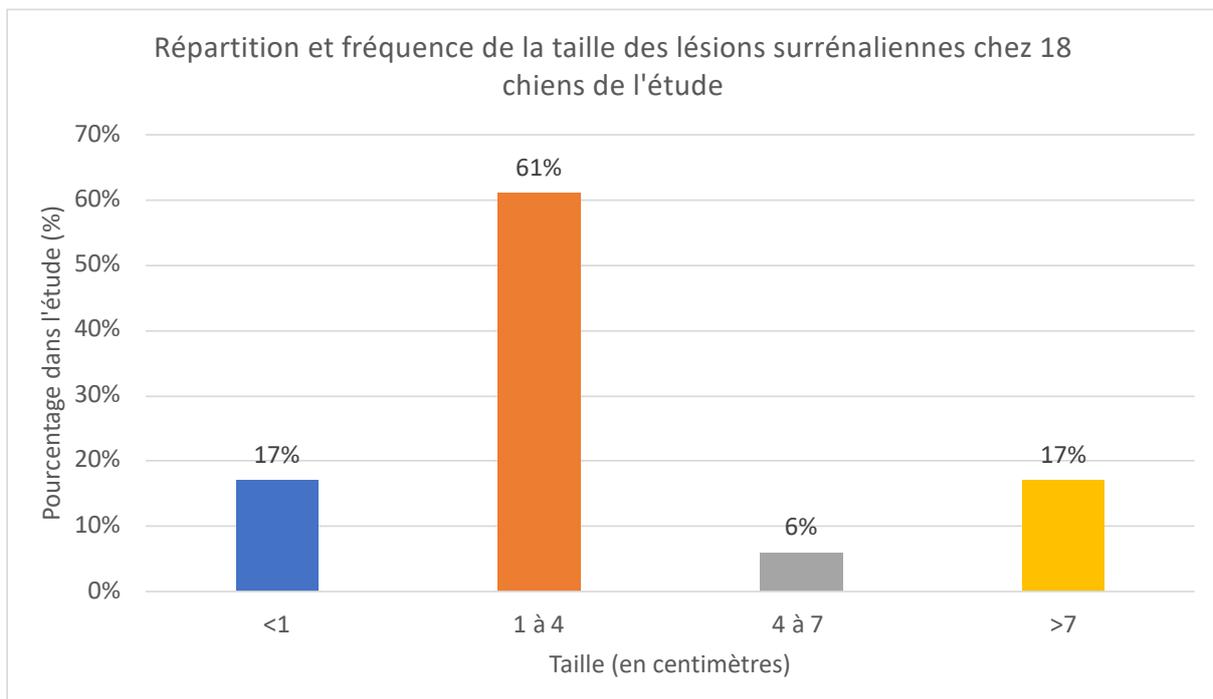


Tableau 30 : Répartition de la taille des lésions surrenaliennes chez 18 chiens de l'étude

Taille de la lésion (cm)	<1	1-4	4-7	>7
Pourcentage dans l'étude (%)	17%	61%	6%	17%

□ *Caractéristiques*

A l'examen échographique, les caractéristiques échographiques des lésions ont été décrites pour 11 chiens. Parmi eux, la lésion était hétérogène chez six chiens. Elle était hyperéchogène chez trois chiens, isoéchogène chez un chien et hypoéchogène chez deux chiens. Un aspect polykystique a été rapporté chez un chien, de même pour la présence de discrètes minéralisations au sein de la lésion. La présence d'un épanchement rétropéritonéal a été décrit chez deux chiens.

A l'examen tomodensitométrie, la lésion était hétérogène chez cinq chiens ; discrètement minéralisée chez un chien ; polykystique chez un chien et lobulée chez un chien. Un épanchement rétropéritonéal et un effet masse ont été observés chez respectivement deux chiens. Un réhaussement de la lésion en post contraste a été décrit chez trois chiens.

□ *Présence d'une compression et/ou d'un envahissement local, vasculaire et/ou d'un thrombus*

A l'examen échographique, un envahissement vasculaire et/ou thrombus vasculaire était suspecté chez un chien (7 %) et décrit chez quatre chiens (29 %). Parmi ces quatre chiens, la veine cave caudale seule était envahie chez deux chiens. La veine cave caudale et la veine phrénicoabdominale étaient touchées chez un chien ainsi que l'artère rénale et la veine porte chez un autre chien. Aucun envahissement local/vasculaire ou thrombus tumoral vasculaire avéré n'a été décrit chez quatre chiens (29 %). Aucune information n'a été donnée à propos d'un potentiel envahissement local ou vasculaire concernant cinq chiens (considéré comme non évalué, non évaluable ou absent).

A l'examen tomodensitométrie, les structures adjacentes et/ ou vasculaires étaient envahies chez trois chiens (50 %). Parmi eux, cela ne concernait que la veine cave caudale chez un chien, les structures adjacentes et la veine cave caudale chez le deuxième et enfin l'urètre pour le dernier. Aucun envahissement n'était détectable pour un chien confirmant le diagnostic échographique (17 %) et un manque de données a concerné deux chiens (33 %).

Ainsi au total, sur les 18 chiens ayant une lésion surrenalienne mise en évidence aux examens d'imagerie, les dossiers étaient complets à ce sujet chez

seulement 11 chiens. Parmi eux (tableau 31), on a répertorié la présence d'un envahissement vasculaire et/ou thrombus vasculaire chez cinq chiens (soit 45 % des cas), d'un envahissement des structures adjacentes non vasculaires chez un chien (9 %) ainsi qu'un envahissement vasculaire et non vasculaire chez un chien (9 %). Aucun envahissement n'a été observé chez quatre chiens (36 %).

Un effet masse avec notamment déviation et/ ou compression de la veine cave caudale a été décrit chez trois chiens parmi les 18 chiens ayant une lésion, toute technique d'imagerie confondue.

Tableau 31 : Fréquence et type d'envahissement tumoral chez 11 chiens de l'étude

	Pourcentage dans l'étude % (n)
Envahissement vasculaire et/ou thrombus	45 % (5)
Envahissement des structures adjacentes non vasculaires	9 % (1)
Envahissement vasculaire et non vasculaire	9 % (1)
Absence d'envahissement	36 % (4)

3. Cas de diagnostic échographique ou tomodensitométrique fortuit

Parmi les 18 chiens dont une lésion surrénalienne a été mise en évidence par un examen d'imagerie, celle-ci a été découverte fortuitement sans avoir été préalablement suspectée pour 12 chiens (soit 67 % d'entre eux). Pour le reste des chiens, un phéochromocytome avait été évoqué dans le diagnostic différentiel de leurs signes cliniques motivant en partie la réalisation d'un examen d'imagerie (recherche de la cause d'une hypertension artérielle ou d'un syndrome polyurie polydipsie notamment).

4. Bilan d'extension

Des radiographies thoraciques ont été réalisées pour 16 chiens. Parmi eux, des métastases pulmonaires ont été diagnostiquées chez un chien (6 %). L'examen tomodensitométrique a quant à lui mis en évidence la présence de métastases pulmonaires chez un chien pour lequel le bilan d'extension radiographique s'avérait négatif.

Ainsi, sur les 22 chiens ayant eu un bilan d'extension (radiographie thoracique ou scanner thoracique), des métastases pulmonaires sont visibles sur 2 d'entre eux (soit 9 %).

A l'échographie, des nodules hépatiques, spléniques et pancréatiques ont été observés respectivement chez deux, quatre et un chien (sans certitude que ce soient des métastases du phéochromocytome).

c. Cytoponctions à l'aiguille fine

Lors de la démarche diagnostique, une cytoponction échoguidée à l'aiguille fine a été réalisée chez trois chiens (soit 13 % des chiens de l'étude) pour lesquels les résultats sont revenus en faveur d'une tumeur endocrine ou neuroendocrine compatible avec un phéochromocytome au vu de la localisation. Aucune complication n'a été rapportée.

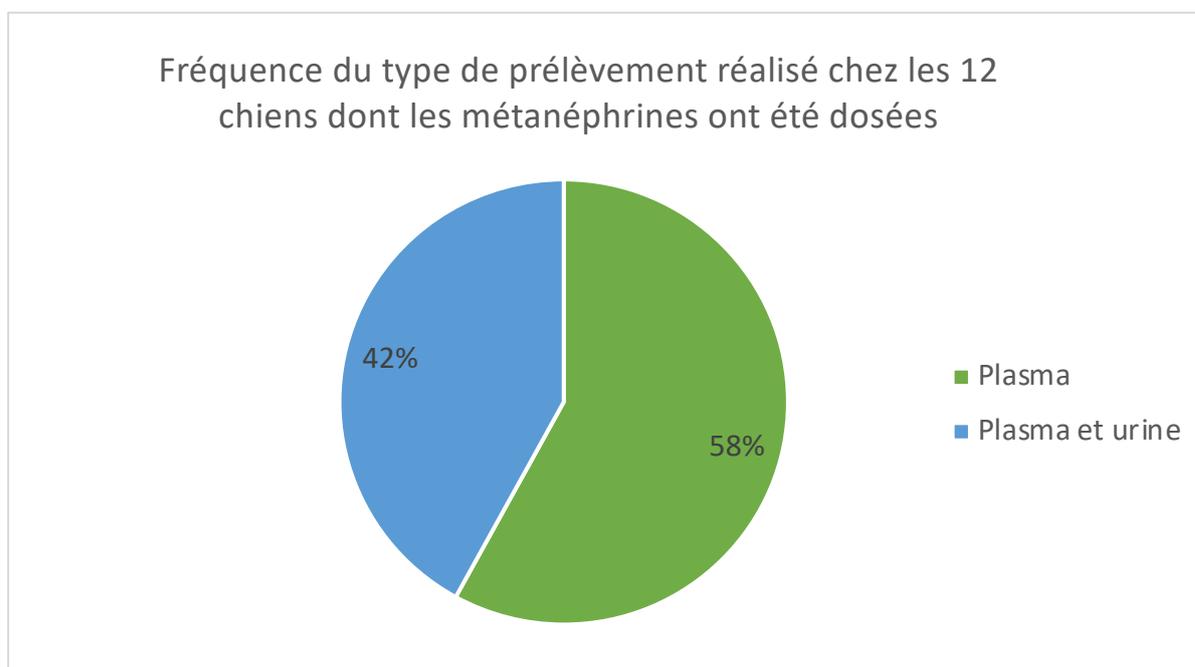
d. Examens de confirmation

1. Dosage des métanéphrines plasmatiques et urinaires

□ Type de prélèvements utilisés

Au sein des 24 chiens de l'étude, le dosage des métanéphrines a été réalisé chez 12 chiens (50 %) dont sept sur prélèvement sanguin exclusivement (58 %) et cinq sur prélèvements sanguins et urinaires (42 %) (figure 26).

Figure 26 : Fréquence du type de prélèvement réalisé chez les 12 chiens chez lesquels les métanéphrines ont été dosées



□ Résultats

Parmi les 12 chiens chez lesquels le dosage des catécholamines a été réalisé, cinq chiens (42 %) ont eu des dosages (méthanéphrines et/ou norméthanéphrines) augmentés¹. Six chiens ont eu des résultats douteux, soit 50 % de ces chiens. Enfin, le dosage des catécholamines d'un chien était compris dans l'intervalle de référence (tableau 32 et figure 27).

Figure 27 : Répartition des 12 chiens selon le résultat du dosage de catécholamines réalisé

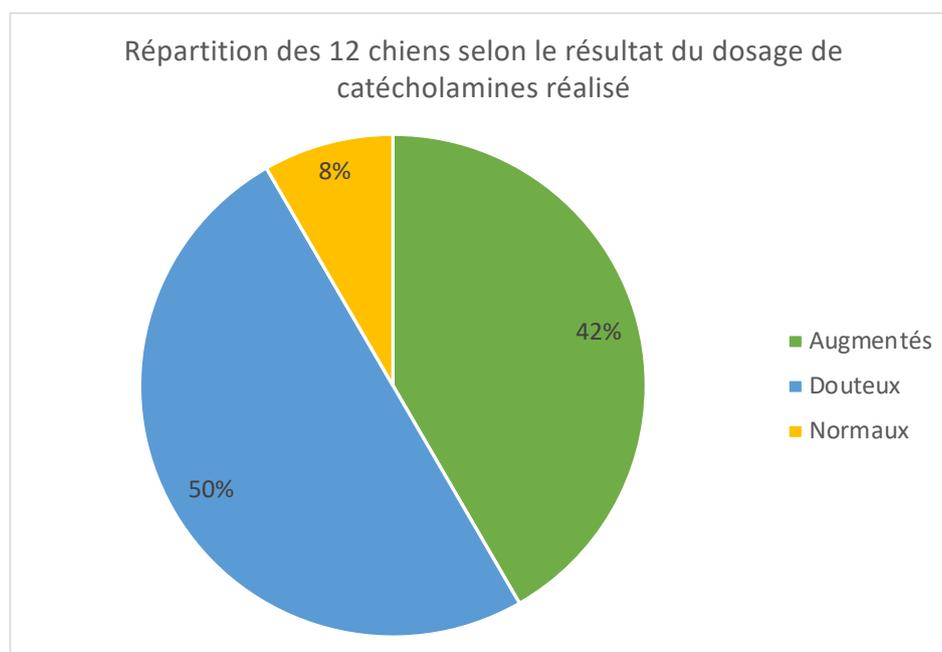


Tableau 32 : Répartition des 12 chiens selon le résultat du dosage de catécholamines réalisé

Résultats	Pourcentage dans l'étude % (n)
Augmentés	42 % (5)
Douteux	50 % (6)
Normaux	8 % (1)

¹ Résultat dont la valeur est quatre fois supérieure à la norme supérieure de l'intervalle de référence

La répartition des valeurs des dosages de métanéphrines plasmatiques, normétanéphrines plasmatiques, des ratios de métanéphrines/créatinine urinaire et de normétanéphrines/créatinine urinaire est donnée par la figure 28 et la figure 29. Seule l'interprétation (et non les résultats précis) du dosage des catécholamines plasmatiques était disponible pour un des 12 chiens.

Figure 28 : Répartition des valeurs du dosage des catécholamines plasmatiques chez 11 chiens de l'étude

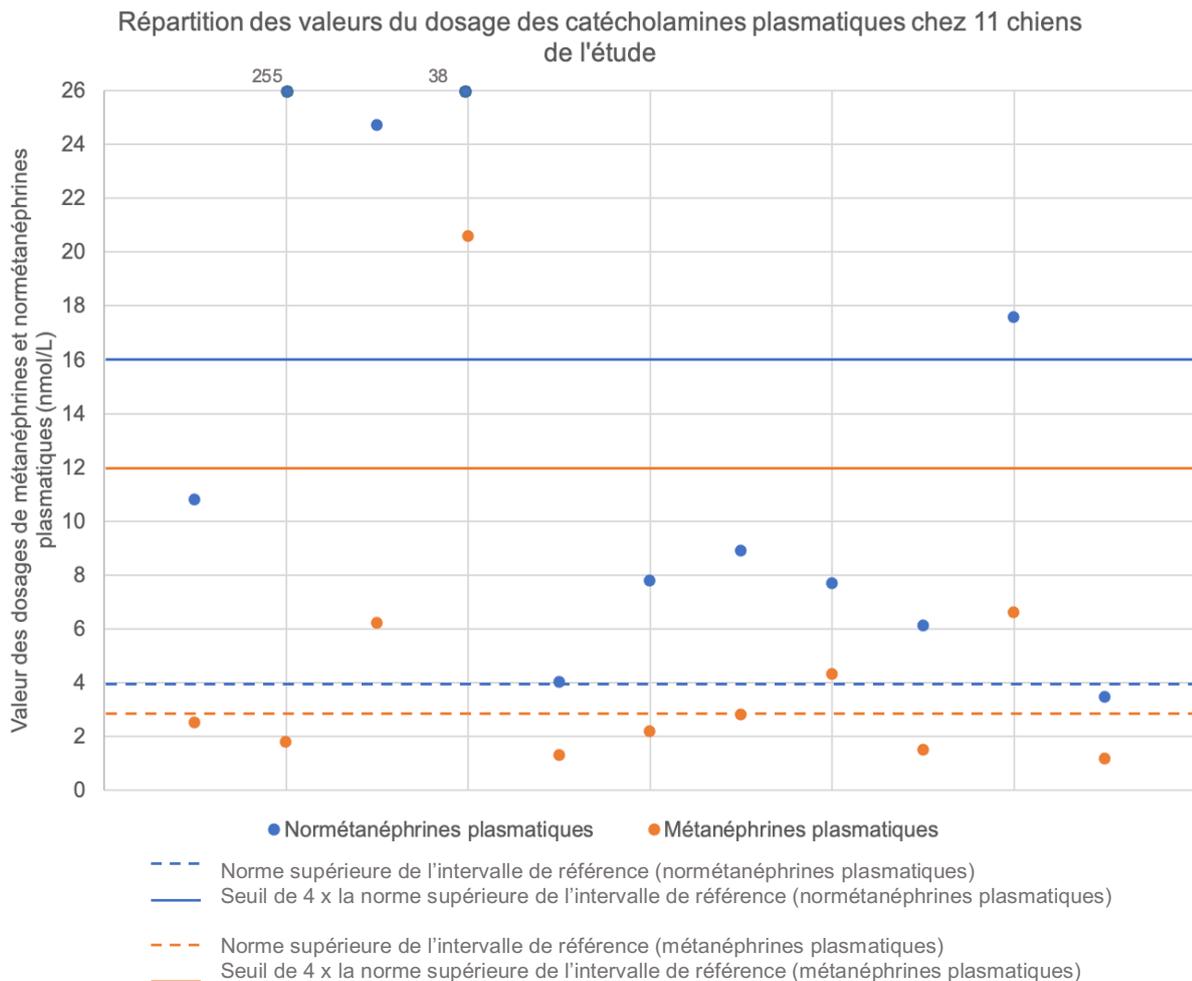
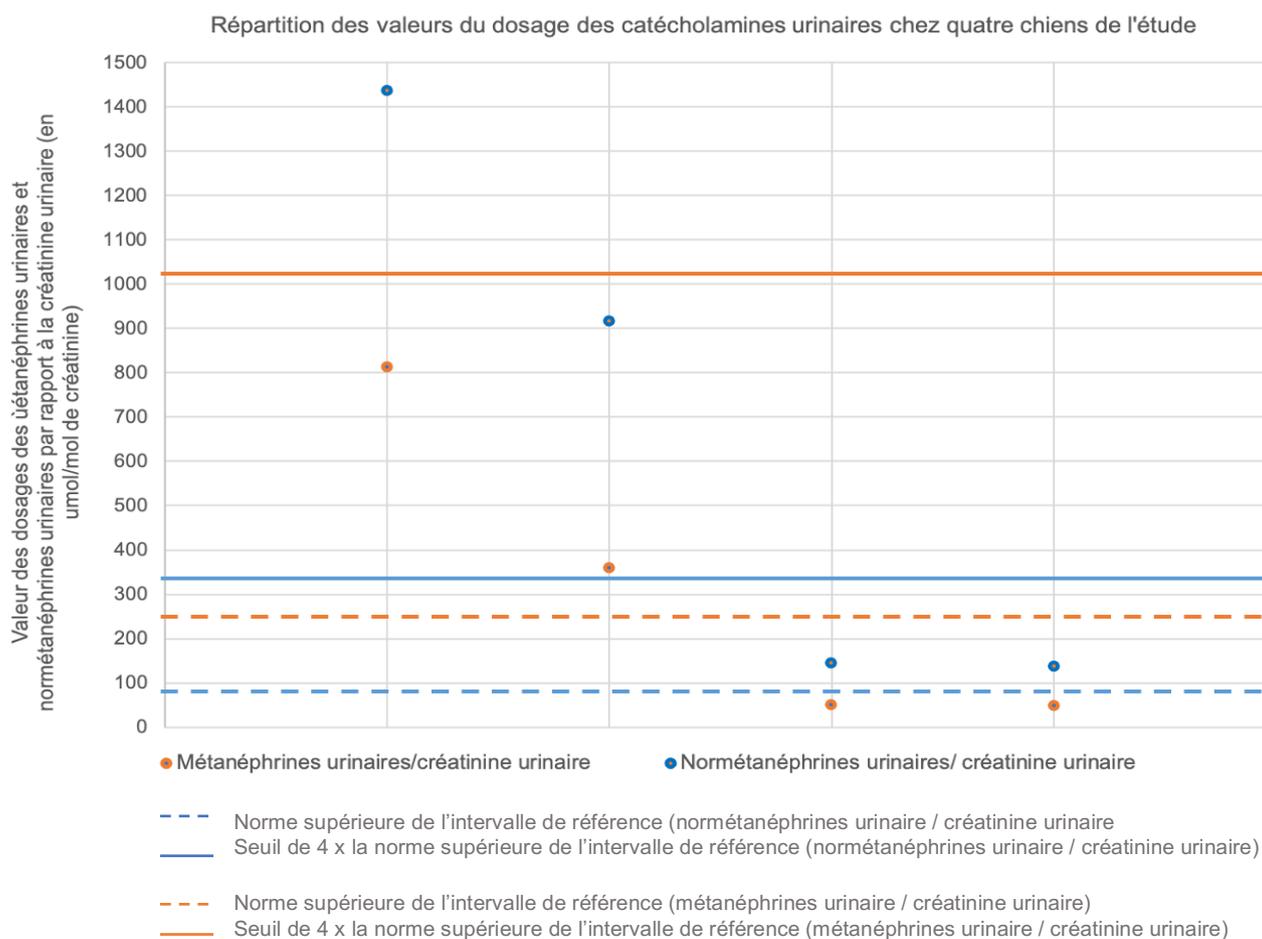


Figure 29 : Répartition des valeurs du ratio métanéphrines et normétanéphrines urinaires rapportée sur la créatinine urinaire



2. Utilisation de l'imagerie nucléaire

Dans cette étude, seul un chien a bénéficié d'un examen scintigraphique qui confirme le diagnostic. Néanmoins, nous n'avons pas pu récolter d'informations précises sur les résultats.

e. Diagnostic de certitude : l'examen anatomopathologique

Sur les 24 chiens inclus dans l'étude, un diagnostic histologique de certitude est disponible pour 12 chiens soit pour 50 % des cas. Pour trois chiens (17 %), la surrenale a été retirée par surrenalectomie. Chez les autres, le diagnostic a été établi post mortem suite à l'examen nécropsique.

Parmi ces 12 chiens ayant un diagnostic de certitude de phéochromocytome, cette entité pathologique était préalablement suspectée chez seulement quatre chiens, soit dans 33 % des cas.

f. Caractère sécrétant

Parmi les 24 chiens de cette étude, les phéochromocytomes ont été considérés comme sécrétants chez 16 chiens (soit 67 %) sur la base :

- De signes cliniques observés compatibles avec la présence d'une sécrétion de catécholamine (tachycardie, tachyarythmies, tachypnée sévère...), ce qui concerne un chien
- D'une hypertension artérielle systémique modérée à grave dans un contexte clinique évocateur (soit quatre chiens)
- De dosages en métanéphrines augmentés avec une clinique évocatrice et une hypertension artérielle systémique modérée à grave (soit 11 chiens).

Chez les huit chiens restants, le diagnostic s'appuyait sur le résultat d'une analyse cytologique pour l'un d'entre eux ou était fortuit basé sur l'examen histologique pour les sept autres chiens, sans critère clinique en faveur d'un caractère sécrétant du vivant de l'animal.

g. Présence d'une maladie intercurrente

Parmi les 24 chiens de cette étude, la présence d'une maladie intercurrente a été mise en évidence chez 17 d'entre eux. Une maladie valvulaire dégénérative (38 %), une maladie rénale chronique (29 %), la présence d'un hyperadrénocorticisme concomitant (17 %) et d'une infection du tractus urinaire (17 %) sont les maladies intercurrentes les plus fréquemment décrites dans cette étude (tableau 33).

Tableau 33 : Prévalence des maladies intercurrentes chez 24 chiens de l'étude

Maladie intercurrente	Prévalence dans l'étude % (n)
Maladie valvulaire dégénérative	38 % (9)
Maladie rénale chronique	29 % (7)
Hyperadrénocorticisme	17 % (4)
Infection du tractus urinaire	17 % (4)
Tumeur testiculaire	13 % (3)
Prostatite	13 % (3)
Hypothyroïdie	8 % (2)
Hyperplasie prostatique	8 % (2)
Diabète	4 % (1)
Pancréatite	4 % (1)
Mastocytome	4 % (1)
Adénocarcinome papillaire rectal	4 % (1)
Lymphome	4 % (1)
Chémodectome	4 % (1)
Hémangiosarcome	4 % (1)

E. Traitement

a. Traitement chirurgical ou médical

Au sein des 24 chiens de l'étude, 13 ont reçu un traitement (médical et/ou chirurgical). Seul un traitement médical a été mis en place chez 10 chiens (77 %). Un traitement chirurgical a quant à lui été réalisé chez trois chiens.

b. Traitement chirurgical

1. Stabilisation préopératoire : traitement et durée

Une stabilisation préopératoire a été mise en place chez trois chiens. Néanmoins, un chien n'a pas reçu son traitement à cause de l'absence d'observance par la propriétaire.

Deux chiens ont reçu des alphabloquants : de la prazosine a été administrée au premier chien à la dose de 1 mg/kg/jour pendant trois mois jusqu'à la date de la chirurgie tandis que le second a reçu du phénoxybenzamine à la dose de 0,5 mg/kg/jour pendant 15 jours. Un de ces chiens a reçu en complément un inhibiteur calcique (amlodipine).

2. Anesthésie

Les données concernant le protocole anesthésique utilisé étaient disponibles chez deux chiens. La prémédication a été réalisée avec de la méthadone et l'induction avec de l'alfaxalone ou du propofol, du midazolam et du fentanyl. Un relai à l'isoflurane a ensuite été mis en place. Une perfusion de soluté cristalloïde a également été installée. L'analgésie per opératoire a été gérée par l'injection continu de fentanyl et de lidocaïne. La pression artérielle a été mesurée de manière invasive chez un chien et de manière non invasive chez le second chien.

3. Technique chirurgicale utilisée

Chez les trois chiens ayant subi une surrénalectomie, celle-ci a été pratiquée par laparotomie ventrale médiane. Une dissection mousse des potentielles adhérences a été réalisée puis de la masse surrénalienne par utilisation de coton-tige. L'hémostase a été pratiquée grâce à des clips vasculaires, des ligatures, grâce au bistouri bipolaire et parfois grâce à une pince à thermofusion. Chez un chien, la section puis réparation des piliers du diaphragme se sont avérées nécessaires. Enfin, les chirurgiens ont pratiqué un rinçage abondant de la cavité puis ont fermé conventionnellement en trois plans par surjets.

4. Complications per et post-opératoires

Des complications per-opératoires ont été décrites chez deux chiens. Une perte sanguine a été observée chez un chien. Chez l'autre chien, une hypotension ainsi qu'une hypertension artérielle per-opératoire (pression artérielle systolique de 300 mm Hg) ont été relevées. De plus, ce chien a présenté des complications non spécifiques comme une hypothermie ainsi que des apnées.

L'hypotension per-opératoire a été gérée par diminution du pourcentage d'isoflurane, augmentation du débit de perfusion. Des bolus ont également été réalisés. L'hypertension observée a nécessité la mise en place d'une injection intraveineuse continue de Nicardipine à 0,06 - 0,1 mg/kg/h et d'Atracurium à 0,2 mg/kg.

Aucune complication post-opératoire n'a été décrite, les trois chiens concernés étant encore vivant en post opératoire immédiat. Néanmoins, le premier chien a été perdu de vue après la prise en charge opératoire. Les deux autres chiens étaient encore vivants respectivement 19 mois et 13 jours après la chirurgie.

c. Traitement médical

1. Molécules et posologies

Un traitement médical a été mis en place dès lors que le chien présentait une hypertension artérielle importante, avait des conséquences de l'hypertension artérielle et que le traitement chirurgical était refusé ou non envisageable (taille de la tumeur, envahissement local, maladie cardiaque concomitante...).

Dix chiens ont reçu un traitement strictement médical. Parmi eux, huit chiens avaient une hypertension artérielle caractérisée comme marquée, un chien avait une hypertension artérielle modérée et le dernier, une hypertension artérielle considérée comme faible.

Des alphabloquants tel que du phénoxybenzamine ont été administrés chez un chien à la dose de 0,5 mg/kg/jour en deux prises quotidiennes, de la prazosine chez trois chiens à la dose minimale de 0,2 mg/kg/jour et maximale de 1 mg/kg/jour ou de l'alfuzosine à la dose de 0,15 mg/kg/jour en trois prises quotidiennes.

Des inhibiteurs calciques comme l'amlodipine ont été administrés chez six chiens (dont quatre sans avoir été associés à une autre molécule) à la dose minimale de 0,1 mg/kg/jour en une unique prise quotidienne et à la dose maximale de 0,4 mg/kg/jour en deux prises quotidiennes. Elle a été administrée en association avec du bédazépril ou de la prazosine respectivement chez un chien.

Des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ont été administrés à quatre chiens en association avec des alphabloquants ou des inhibiteurs calciques sauf pour un chien (utilisés en association avec d'autres traitements cardiaques).

Les doses de ces médicaments à visée anti-hypertensive ont toutes été adaptées selon la réponse clinique de l'animal.

Un chien a reçu en complément un traitement anticonvulsivant du fait de l'importance de ses crises convulsives présumées d'origine hypertensive.

Les chiens ayant une affection concomitante ont par ailleurs eu un traitement adapté à leur autre affection.

Aucun chien n'a reçu dans cette étude un protocole de chimiothérapie.

2. Effets secondaires potentiels

Dans cette étude, de rares effets secondaires ont été observés (hypotension, polyuro-polydipsie respectivement chez un chien). Chez un autre chien, des effets secondaires ont été rapportés suite à la prise de prazosine dont de la désorientation, de la prostration, des vomissements et de l'anorexie.

3. Efficacité

La pression artérielle a été difficile à stabiliser chez trois chiens (30 %) ce qui a nécessité plusieurs ajustements de doses.

F. Suivi au long cours

Seulement les chiens ayant un diagnostic de phéochromocytome anté mortem ont été inclus dans cette partie soit 15 chiens. Parmi eux, le statut vivant/décédé était connu pour neuf chiens à la date de fin de l'étude : quatre étaient décédés 19, 50, 126 et 302 jours après le diagnostic et cinq étaient toujours vivants à la fin de l'étude ce qui correspondaient à 13, 38, 240, 170 et 465 jours après le diagnostic.

Pour les six chiens restants dont le statut vivant/décédé n'a pas pu être déterminé à la fin de l'étude, le dernier suivi recensé était le jour du diagnostic pour un chien et sinon 97, 125, 182, 558 et 953 jours après le diagnostic pour les cinq autres.

La détermination de la durée médiane de survie par une analyse de Kaplan Meier n'a pas pu être réalisée (médiane non atteinte, nombre de censure élevé et nombre de décès faible).

4. Discussion

A. Épidémiologie

a. Race et format

Dans cette étude, aucune prédisposition raciale n'a été mise en évidence comme la bibliographie le constatait. Bien qu'aucune race ne prédomine nettement dans cette étude, une proportion plus importante de Labrador a été observée comme cela avait déjà été rapporté (Galac, 2017; Reusch, 2015).

Concernant les formats de chiens, cette étude confirme également les données bibliographiques avec une représentation supérieure des chiens de moyens à grands formats (poids > 25 kilogrammes) et des chiens de petits formats (cinq à dix kilogrammes). Néanmoins, tous les formats restent représentés dans cette étude.

b. Sexe et stérilisation

Aucune prédisposition sexuelle nette n'a été mise en évidence dans cette étude, en accord avec la bibliographie. Néanmoins, une très discrète surreprésentation des mâles reste observable allant dans le même sens que les résultats de l'étude de Herrera *et al.*, (2008).

Les animaux stérilisés ne semblent pas non plus être davantage surreprésentés que les animaux intacts. Malgré tout, dans cette étude, davantage de femelles stérilisées que de mâles stérilisés sont représentées, ce qui n'a jamais été décrit auparavant.

c. Age d'apparition des symptômes

Concernant l'âge d'apparition de symptômes, les données de cette étude sont en accord total avec les données bibliographiques (Barthez *et al.*, 1997; Bouayad *et al.*, 1987; Galac, 2017; Gilson *et al.*, 1994; Kyles *et al.*, 2003) puisque les chiens affectés sont bien des animaux d'âge avancé avec une moyenne d'âge au moment de l'apparition des symptômes aux alentours de 11-12 ans.

d. Répartition annuelle des diagnostics

L'augmentation nette du nombre de cas diagnostiqués du vivant de l'animal depuis 2016 et plus particulièrement depuis 2020 est probablement liée au développement important des techniques d'imagerie et plus particulièrement avec la disponibilité croissante des dosages sanguins et urinaires.

e. Circonstances de prise en charge au Chuv-AC

La prise en charge effectuée par le Chuv-AC était une première consultation pour la grande majorité des chiens. Seulement trois chiens ont été référés par un vétérinaire suite notamment à la visualisation d'une masse abdominale (parfois surrénalienne) et/ou d'un épanchement rétro-péritonéal.

Le service d'admission majoritaire a été le service des urgences dans un contexte de signes cliniques aigus. Le second service le plus représenté est celui de médecine interne dont la neurologie. Enfin, certains chiens ont été reçus par le service de chirurgie pour la présence d'un autre motif ayant conduit fortuitement à la découverte d'un phéochromocytome lors de l'investigation. Ainsi, cela confirme la variabilité et l'absence de spécificité des présentations cliniques.

B. Présentation clinique

Les données cliniques de cette étude confirment l'absence de tableau clinique spécifique au phéochromocytome. De nombreux signes cliniques sont en effet recensés.

Dans cette étude, seulement un chien est asymptomatique (soit 4%) alors que cela concerne 27% des phéochromocytomes dans la littérature (Barthez *et al.*, 1997; Bouayad *et al.*, 1987; Enright *et al.*, 2022; Gilson *et al.*, 1994; Kyles *et al.*, 2003; Reusch, 2015). Cette différence peut également s'expliquer par l'absence de présentation ne présentant pas de signe clinique au Chuv-AC ou par un manque d'exploration lors de découverte fortuite d'une lésion surrénalienne au vu de l'absence de signes cliniques.

Tous les signes cliniques décrits dans la littérature ont été observés dans cette étude excepté la présence de trémulations musculaires.

Dans cette étude, l'abattement et la léthargie faisaient partie des signes cliniques les plus fréquemment observés. Leur fréquence est supérieure à celles observées en moyenne dans la bibliographie mais est semblable à celle de l'étude de Bouayad et al (1987).

Dans la bibliographie, la fréquence moyenne des syncopes (29 %) était bien supérieure à celles observées dans cette étude (8 %). A l'inverse, davantage de crises convulsives ont été rapportées dans cette étude par rapport à la littérature. Il est donc possible que ces deux signes cliniques aient été confondus sur la base de la description par les propriétaires.

L'anorexie, la tachycardie, la tachypnée/polypnée, la PUPD et la diarrhée sont des signes plus fréquemment observés dans notre étude que dans la bibliographique. C'est également le cas concernant l'observation de troubles locomoteurs et d'une dyspnée.

L'observation d'une distension abdominale a été plus fréquemment rapportée dans la littérature que dans notre étude. A l'inverse, une douleur abdominale a été rapportée respectivement dans 58 % des cas de la littérature et 5 % des cas dans notre étude. La subjectivité de ces critères peut sans doute expliquer ces différences majeures.

Néanmoins, l'auscultation d'arythmies, la présence de vomissements, de toux et d'un amaigrissement sont tout autant observés dans les études de la littérature et dans cette étude.

Cette étude met en avant la grande fréquence de présence d'un souffle cardiaque audible à l'auscultation, qui n'apparaissait pas dans le tableau clinique issu de la littérature.

Une polyphagie a été décrite chez un chien de l'étude sans qu'un lien n'ait été décrit avec le phéochromocytome. On peut supposer que celui-ci était lié à la présence d'une maladie concomitante.

C. Diagnostic

Cette étude souligne la difficulté diagnostique du phéochromocytome. Dans de nombreux cas, celui-ci s'avère d'ailleurs être une découverte fortuite lors d'une échographie abdominale réalisée dans un contexte peu spécifique.

a. Examens d'orientation

1. Examens sanguins d'orientation

Un examen biochimique complet incluant les paramètres hépatiques et rénaux a été réalisé pour une grande majorité des chiens de l'étude (88 %). Une augmentation de l'activité des paramètres hépatiques (PAL, ALAT) est, comme dans la littérature, l'anomalie la plus rencontrée bien que la prévalence dans notre étude soit supérieure aux données bibliographiques concernant l'augmentation de l'activité des PAL (67 % et 44 %) et inférieure concernant l'activité des ALAT (24 % et 33%). Néanmoins, ces anomalies peuvent être expliquées par la présence d'une affection concomitante notamment endocrinienne (hyperadrénocorticisme...). En contradiction avec les données bibliographiques, aucune augmentation de l'activité des ASAT n'a été mise en évidence chez les deux chiens concernés par cette mesure dans cette étude. Cependant, cela peut être attribué au crucial manque de données concernant le dosage de ce paramètre dans l'étude (seulement dosé chez deux chiens). Une azotémie a été observée dans des proportions similaires à celles données dans la littérature, de même concernant l'hypercholestérolémie et l'hypoalbuminémie. Une hyperurémie isolée a tout de même été décrite chez 25 % des chiens, sûrement liée à un potentiel état de choc au moment de la présentation. De même, une hyperlactatémie a été observée jusqu'à 50 % des cas mais n'a été dosée que chez quatre chiens, biaisant sûrement ce résultat.

Une hyperglycémie a été rapportée jusqu'à 22 % des cas dans notre étude tandis que Barthez et al (1997) avaient observé une hyperglycémie dans 16 % des cas.

Un examen hématologique a été réalisé chez environ deux tiers des chiens de l'étude. Comme le suggère la littérature, aucune anomalie n'a été observée dans la plupart des cas. L'anémie considérée comme l'anomalie la plus fréquente dans la bibliographie (45 %) apparaît moins fréquemment dans notre étude (20 %). Dans notre étude, l'anomalie hématologique la plus rencontrée est la présence d'une neutrophilie.

Enfin, trois quarts des chiens ont eu un ionogramme. Néanmoins, le phosphore et le chlore ont été respectivement dosés chez seulement trois et six chiens. L'hypokaliémie et l'hyperphosphorémie, anomalies rapportées dans la littérature, ont bien été observées dans cette étude (de fréquence égale pour l'hyperphosphorémie mais supérieure pour la kaliémie). Les deux anomalies du ionogramme les plus observées dans cette étude, bien que non évoquées dans les données bibliographiques, sont une hyperchlorémie et une hypermagnésémie.

2. *Analyse urinaire*

D'après Reusch (2015), l'urine des chiens testés était hyposténurique ou isosténurique alors que celle-ci était hypersténurique pour 79 % des chiens de notre étude. Néanmoins, la densité urinaire restait abaissée (entre 1.012 et 1.030) chez huit chiens soit dans 57 % des cas avec une polyurie-polydipsie présente dans 50 % des cas. La diminution de la densité urinaire serait due à l'action inhibitrice des catécholamines et plus particulièrement de la norépinéphrine sur l'activité de l'ADH (Berl *et al.*, 1974). Dans les cas où la densité urinaire n'est pas abaissée, on peut donc supposer que soit la tumeur n'est pas sécrétante (mais il est supposé que seulement 30 % des tumeurs ne soient pas sécrétantes dans cette étude), soit que la catécholamine sécrétée n'était pas de la norépinéphrine ou soit que la mesure de densité urinaire ne concorde pas avec la sécrétion de norépinephrine (celle-ci étant intermittente).

Concernant l'analyse d'urine, une protéinurie résultant d'une glomérulopathie a été respectivement observée dans 13 % des cas de notre étude et 19 % des cas dans l'étude de Gilson et al (1994). L'hématurie a d'ailleurs été plus fréquemment observée dans cette même étude que dans notre étude. Dans notre étude, une bilirubinurie non décrite dans la littérature a été observée probablement secondaire à une maladie concomitante. Enfin, notre étude a mis en évidence la présence d'une infection du tractus urinaire dans 43 % des cas.

3. *Mesure de la pression artérielle*

Dans notre étude, une hypertension artérielle a été mise en évidence pour 79 % des chiens dont la pression artérielle a été mesurée, ce qui est supérieur à la moyenne générale des données de la littérature (50 %). De même, nos résultats sont légèrement supérieurs aux résultats (57 %) de l'étude la plus récente regroupant d'ailleurs le plus

grand nombre de chiens dont la pression artérielle a été mesurée parmi les études publiées (Enright *et al.*, 2022).

Dans notre étude, l'hypertension artérielle est majoritairement de stade grave. Il est tout de même possible que cela soit surestimé dû notamment à l'effet blouse blanche.

Comme le suggère la littérature, l'hypertension artérielle induite lors de phéochromocytome peut être à l'origine de lésions cardiaques, rénales, oculaires et neurologiques (d'occurrence rare dans notre étude). Celles-ci ont été observées respectivement dans 70 %, 63 %, 40 % et 5 % des cas concernés par l'hypertension dans cette étude. Néanmoins, ces conséquences organiques n'ont pas été évaluées chez tous les chiens ayant une hypertension ce qui peut biaiser ces prévalences.

4. Électrocardiogramme et échocardiographie

Dans cette étude, un électrocardiogramme n'a finalement été que rarement réalisé et sur la base d'une auscultation cardiaque anormale. Les anomalies mises en évidence dans cette étude (tachyarythmie et extrasystoles ventriculaires) sont compatibles avec celles décrites dans la littérature.

L'échocardiographie est désormais un examen accessible à de nombreux vétérinaires. Comme le stipule la littérature, une hypertrophie ventriculaire concentrique a été fréquemment mise en évidence dans cette étude lors de la réalisation d'une échocardiographie, permettant par ailleurs parfois de suspecter la présence d'une hypertension artérielle et donc un phéochromocytome.

5. Recherche de lésion par des examens d'imagerie

L'échographie abdominale a été dans cette étude l'examen d'imagerie le plus réalisé dans le diagnostic d'un phéochromocytome, en accord avec la littérature. En complément, un examen tomodensitométrique a été pratiqué afin de confirmer la suspicion de masse surrénalienne et/ou d'apporter des précisions concernant la localisation, l'envahissement et la présence de métastases. Seul un examen tomodensitométrique a été effectué chez certains chiens de l'étude, principalement chez des chiens de grand format. Dans de rares cas, une radiographie abdominale a également été réalisée permettant de suspecter un effet masse mais n'apportant finalement que peu d'informations utiles.

Bien que l'examen échographique ait permis dans cette étude de mettre en évidence une lésion surrénalienne ainsi qu'un potentiel envahissement vasculaire, l'examen tomodensitométrique reste plus sensible. En effet, la visualisation échographique des surrénales n'est pas toujours aisée. Cela nécessite un animal tolérant, avec un format adapté ainsi que des compétences techniques en échographie. L'examen tomodensitométrique reste également plus intéressant pour la

réalisation d'un bilan d'extension à distance ainsi que pour déterminer ou confirmer un envahissement tumoral vasculaire.

Comme dans la littérature, les lésions surrenaliennes décrites dans cette étude avaient des caractéristiques échographiques très variables sans aucun critère échographique pathognomonique mis en évidence. Il en était de même concernant l'examen tomodensitométrique.

Le caractère majoritairement unilatéral du phéochromocytome décrit dans la littérature a été confirmé dans cette étude, la glande surrenale droite étant davantage atteinte.

6. Cytoponctions à l'aiguille fine

Bien que cytoponctionner une masse surrenalienne compatible avec un phéochromocytome soit controversé d'après les données bibliographiques au vu des potentielles complications induites (et du manque d'impact sur la démarche diagnostique), aucune complication n'a été décrite dans cette étude chez les trois chiens concernés. Néanmoins, il convient d'être toujours prudent lors de la réalisation de cet acte.

b. Examen de confirmation

1. Dosages des catécholamines plasmatiques et urinaires

En accord avec les recommandations bibliographiques, le dosage des métanéphrines et normétanéphrines plasmatiques ainsi que les rapports respectivement des métanéphrines et normétanéphrines urinaires sur la créatinine urinaire ont été réalisés lors de suspicion de phéochromocytome. L'ensemble des chiens pour lesquels les résultats de l'un de ces dosages était supérieur à quatre fois la valeur haute de l'intervalle de références ou qu'une élévation modérée avait été observée dans un contexte clinique et paraclinique évocateur de phéochromocytome a été inclus dans cette étude. Ces derniers chiens présentaient en effet des signes cliniques (tachycardie, tachypnée, polyuro-polydipsie, douleur abdominale, anorexie ou dysorexie, signes neurologiques pour un d'entre eux...) et des signes paracliniques (hypertension artérielle, masse surrenalienne...) compatibles avec un phéochromocytome. Il a par ailleurs été montré qu'une élévation modérée des résultats des dosages voire aucune modification biologique n'ont été observées chez 50 % des hommes ayant un phéochromocytome de petite taille (Yu *et al.*, 2012). Dans notre étude, aucune augmentation des dosages des métanéphrines plasmatiques n'a été observée chez un chien ayant un diagnostic histologique de phéochromocytome pouvant être compatible avec un phéochromocytome non sécrétant. Néanmoins, ce chien présentait une hypertension artérielle systémique grave rendant finalement peu probable cette hypothèse. Cela illustre donc le manque de spécificité de ce dosage décrit dans la littérature. Néanmoins, chez certains chiens, seul le ratio des normétanéphrines urinaires sur la créatinine urinaire est augmenté (de sensibilité

supérieure selon les données bibliographiques) alors que seuls les dosages plasmatiques ont été réalisés chez certains chiens de cette étude. En effet, le laboratoire avec lequel le Chuv-Ac a travaillé depuis 2021 n'a pas validé le dosage des métanéphrines urinaires et pour cette raison, celui-ci n'a pas été souvent réalisé.

2. Scintigraphie

Bien que cette technique d'imagerie nucléaire soit plébiscitée par la littérature pour le diagnostic de phéochromocytome, seul un chien de cette étude a bénéficié de cet examen dans cette étude du fait de l'absence de disponibilité de celui-ci au sein du Chuv-AC.

c. Examens de certitude

Douze chiens ont eu un diagnostic de certitude de phéochromocytome dans cette étude dont trois de leur vivant. Un phéochromocytome a été suspecté chez seulement quatre chiens, soit dans 33 % des cas. Un manque de diagnostic du vivant de l'animal est donc mis en évidence dans cette étude pouvant être expliqué notamment par la grande diversité de présentation clinique possible et l'absence de signes très caractéristiques rendant le diagnostic plus délicat mais également par un manque d'exploration suite au refus des propriétaires par exemple.

d. Détermination du caractère sécrétant

Dans cette étude, 67 % des phéochromocytomes ont été considérés comme sécrétants sur la base des signes cliniques observés, de la présence d'une hypertension artérielle modérée à grave ainsi que selon le résultat des dosages de métanéphrines. Il est possible que ce pourcentage soit surestimé car le diagnostic des phéochromocytomes non sécrétants n'est basé que sur l'analyse histologique et en l'absence de signes cliniques. Un phéochromocytome confirmé histologiquement sur pièce d'exérèse de surrénalectomie aurait pu être considéré comme non sécrétant sur la base de dosages de catécholamines plasmatiques normaux malgré la présence de signes cliniques et de la présence d'une hypertension artérielle sévère. Cela illustre le manque de spécificité de ce dosage décrit dans la littérature.

D. Traitement

a. Traitement chirurgical

Bien que la surrénalectomie soit considérée comme le traitement de choix dans la littérature, il n'a été réalisé que pour une minorité de chiens dans cette étude. Cela s'explique le plus souvent par un refus de la part des propriétaires principalement pour des raisons financières mais également au vu de l'âge de l'animal, de son état et des potentielles complications chirurgicales. Dans certains cas, la grande taille du phéochromocytome ou l'envahissement tumoral rendent la surrénalectomie impossible. De plus, si la masse ne montre pas de signes de malignité, la chirurgie n'est pas forcément recommandée par rapport à une surveillance par imagerie régulière.

1. Stabilisation préopératoire

Une stabilisation médicale préopératoire a été prescrite chez les trois chiens ayant subi une surrénalectomie conformément aux recommandations de la littérature. Néanmoins, le chien ayant reçu du phénoxybenzamine a reçu une dose inférieure à la dose recommandée de 1 mg/kg aux 12 heures. La durée de cette stabilisation a été de minimum deux semaines comme les données scientifiques le stipulaient. Un antagoniste des canaux calciques a été mis en place en complément chez un chien de cette étude comme suggéré par certains auteurs.

2. Anesthésie

Les recommandations concernant l'anesthésie des animaux atteints d'un phéochromocytome ont été respectées dans cette étude.

3. Traitement chirurgical

La technique chirurgicale utilisée a été dans cette étude une surrénalectomie par une approche par laparotomie ventrale médiane.

En per-opératoire, les complications observées (hémorragie, hypotension et hypertension) faisaient partie de celles décrites dans la littérature. Aucune complication de type tachycardie ou arythmie n'a été observée dans cette étude alors qu'elles étaient décrites dans la littérature.

Aucune complication post-opératoire n'a été rapportée dans cette étude, à contrario des différentes études qui en rapportent dans 60 % des cas. Néanmoins, on peut supposer qu'une sélection des cas a été réalisée. En effet, les trois masses retirées chirurgicalement dans cette étude avaient toutes une taille inférieure à 7,5 cm de diamètre et aucun envahissement vasculaire n'a été mis en évidence.

La rémission clinique a été jugée bonne par les propriétaires avec disparition des signes cliniques liés au phéochromocytome et stabilisation de la pression artérielle chez les deux chiens ayant des données disponibles.

b. Traitement médical

Les modalités du traitement médical instauré dans cette étude (alpha-bloquants, inhibiteurs calciques, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine...) étaient conformes aux recommandations scientifiques. Des modulations de dose ont été nécessaires dans 30 % des cas afin de stabiliser la pression artérielle. En effet, il est toujours nécessaire d'adapter le traitement en fonction de la réponse clinique de l'animal, l'objectif étant d'administrer les plus petites doses nécessaires.

E. Suivi au long cours

Les résultats de cette étude concernant le suivi au long cours mettent en évidence une durée de survie variable tout traitement confondu. Un chien de l'étude traité par surrénalectomie était toujours vivant 21 mois post diagnostic ce qui est en accord avec la durée de survie médiane post surrénalectomie constatée dans les études de Kyles et al (2003) et Massari et al (2011).

Il aurait été intéressant de pouvoir réaliser une analyse de Kaplan Meier afin de déterminer une médiane de survie et de compléter ces observations en identifiant les facteurs pronostiques chez les chiens atteints traités médicalement ou chirurgicalement.

F. Limites de l'études

Les principales limites de cette étude sont la conséquence du caractère rétrospectif de ce travail, certaines données ne s'avérant pas être complètes. En effet, celles-ci n'étaient pas toujours renseignées dans la base de données du Chuv-AC ou étaient renseignées avec un manque de précision certain. Concernant le suivi, plusieurs chiens de cette étude ont été censurés ce qui a rendu la détermination de la durée médiane de survie impossible, bien que cela aurait été intéressant.

De plus, le faible nombre de cas est à l'origine d'un manque de représentativité de l'étude par rapport à la population des chiens atteints d'un phéochromocytome. Certains chiens ont été inclus sur la base de dosages biologiques en faveur d'un phéochromocytome et malgré l'absence de diagnostic histologique de certitude ce qui peut finalement être à l'origine d'un biais.

Conclusion

Cette étude rétrospective s'est intéressée à 24 chiens présentés au Chuv-Ac pour lesquels le diagnostic de phéochromocytome a été établi. Il a été réalisé une étude descriptive des données épidémiologiques et cliniques, de la démarche diagnostique et enfin des traitements mis en place après avoir fait une revue de la littérature. De manière générale, les résultats de cette étude étaient similaires aux résultats des études publiées dans la littérature.

Les chiens de plus de 11-12 ans d'âge, de moyens à grands formats (> 25 kilogrammes) mais également de petits formats (entre cinq et dix kilogrammes) étaient les plus représentés, comme dans la littérature. A propos de la présentation clinique, cette étude a confirmé la variabilité des signes cliniques observés et l'absence de tableau clinique caractéristique. Des signes peu spécifiques (abattement, dysorexie à anorexie, PUPD, tachypnée, halètement, troubles digestifs...), des signes cardiovasculaires dont la présence d'une hypertension artérielle et de ses conséquences (syncope...) mais également des signes neurologiques peuvent faire suspecter un phéochromocytome. Ces symptômes sont principalement la conséquence du caractère sécrétant de catécholamines par la tumeur, observés dans 71 % des cas de cette étude. Des animaux asymptomatiques, bien que peu recensés dans cette étude, sont fréquemment rapportés dans les données bibliographiques. Concernant la démarche diagnostique, cette étude a souligné la difficulté diagnostique d'un phéochromocytome. Toutefois, les examens d'imagerie permettent la visualisation d'une lésion surrénalienne comme une masse, un nodule voire une augmentation de la taille de la surrénale dans 86 % des cas de cette étude, la surrénale droite étant plus fréquemment atteinte. Un potentiel envahissement vasculaire doit être recherché. Il convient alors d'exclure les autres entités du diagnostic différentiel d'une lésion surrénalienne et notamment un hyperadrénocorticisme. Si la suspicion est maintenue, le dosage des métanéphrines et norméтанéphrines plasmatiques et/ou urinaires permettront de confirmer la présence d'un phéochromocytome avec une spécificité de 100 % si les résultats sont quatre fois supérieurs à la norme haute de l'intervalle de référence. La scintigraphie, bien que peu accessible, est également une méthode diagnostique intéressante. Le diagnostic de certitude par excellence reste l'examen histologique et nécessite la réalisation d'une surrénalectomie qui est le traitement de choix. La mise en place d'un traitement médical préopératoire à base d'alpha-bloquants notamment reste nécessaire avant la réalisation de cette chirurgie. Un traitement médical seul reste possible et fréquemment utilisé dans cette étude, l'objectif étant principalement de stabiliser la pression artérielle et ainsi de limiter ses conséquences organiques néfastes. Aucun protocole de chimiothérapie n'est à ce jour réalisé lors de phéochromocytome mais s'avère peut-être être une piste intéressante de recherche dans le futur. De même, les inhibiteurs des tyrosines kinases, la radiothérapie au MIBG ou la radiothérapie stéréotaxique sont des axes thérapeutiques dont l'utilisation semble être intéressante à développer en médecine vétérinaire.

Pour conclure, ce travail vise à sensibiliser les vétérinaires à propos de cette affection rare dont le diagnostic s'avère délicat mais est de plus en plus accessible.

Liste des références bibliographiques

- ABED, F.M., BROWN, M.A., AL-MAHMOOD, O.A., *et al.* (2020) SDHB and SDHA Immunohistochemistry in Canine Pheochromocytomas. *Animals: an open access journal from MDPI* vol. 10, n° 9, p. 1683. [<https://doi.org/10.3390/ani10091683>]
- ACIERNO, M.J., BROWN, S., COLEMAN, A.E., *et al.* (2018) ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 32, n° 6, p. 1803-1822. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15331>]
- ADIN, C.A., NELSON, R.W. (2018) Adrenal Glands. In Johnston S.A., Tobias K.M., *Veterinary Surgery: Small Animal*, 2ème ed. St Louis, Elsevier, p. 2281-2290.
- ANDRADE, N., RIVAS, L.R., MILOVANCEV, M., *et al.* (2014) Intercostal approach for right adrenalectomy in dogs. *Veterinary surgery: VS* vol. 43, n° 2, p. 99-104. [<https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2014.12105.x>]
- APPELGREIN, C., HOSGOOD, G., DRYNAN, E., *et al.* (2020) Short-term outcome of adrenalectomy in dogs with adrenal gland tumours that did not receive pre-operative medical management. *Australian Veterinary Journal* vol. 98, n° 9, p. 449-454. [<https://doi.org/10.1111/avj.12991>]
- ARMBRUST, L.J., BILLER, D.S., BAMFORD, A., *et al.* (2012) Comparison of three-view thoracic radiography and computed tomography for detection of pulmonary nodules in dogs with neoplasia. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 240, n° 9, p. 1088-1094. [<https://doi.org/10.2460/javma.240.9.1088>]
- BARRERA, J.S., BERNARD, F., EHRHART, E.J., *et al.* (2013) Evaluation of risk factors for outcome associated with adrenal gland tumors with or without invasion of the caudal vena cava and treated via adrenalectomy in dogs: 86 cases (1993-2009). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 242, n° 12, p. 1715-1721. [<https://doi.org/10.2460/javma.242.12.1715>]
- BARTHEZ, P.Y., MARKS, S.L., WOO, J., *et al.* (1997) Pheochromocytoma in dogs: 61 cases (1984-1995). *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 11, n° 5, p. 272-278. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1997.tb00464.x>]
- BERL, T., CADNAPAPHORNCHAI, P., HARBOTTLE, J.A., *et al.* (1974) Mechanism of suppression of vasopressin during alpha-adrenergic stimulation with norepinephrine. *The Journal of Clinical Investigation* vol. 53, n° 1, p. 219-227. [<https://doi.org/10.1172/JCI107541>]
- BERRY, C.R., DEGRADO, T.R., NUTTER, F., *et al.* (2002) Imaging of pheochromocytoma in 2 dogs using p-[18F] fluorobenzylguanidine. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association* vol. 43, n° 2, p. 183-186. [<https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2002.tb01667.x>]
- BERRY, C.R., WRIGHT, K.N., BREITSCHWERDT, E.B., *et al.* (1993) Use of 123iodine Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy for the Diagnosis of a Pheochromocytoma in a Dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound* vol. 34, n° 1, p. 52-55. [<https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.1993.tb01994.x>]
- BERTAZZOLO, W., DIDIER, M., GELAIN, M.E., *et al.* (2014) Accuracy of cytology in distinguishing adrenocortical tumors from pheochromocytoma in companion animals. *Veterinary Clinical Pathology* vol. 43, n° 3, p. 453-459. [<https://doi.org/10.1111/vcp.12161>]
- BESSELL-BROWNE, R., O'MALLEY, M.E. (2007) CT of pheochromocytoma and paraganglioma: risk of adverse events with i.v. administration of nonionic contrast material. *American Journal of Roentgenology* vol. 188, n° 4, p. 970-974. [<https://doi.org/10.2214/AJR.06.0827>]

BESSO, J.G., PENNINCK, D.G., GLIATTO, J.M. (1997) Retrospective ultrasonographic evaluation of adrenal lesions in 26 dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association* vol. 38, n° 6, p. 448-455. [<https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.1997.tb00870.x>]

BOES, K., ZIMMERMAN, K., SAUNDERS, G., *et al.* (2009) What is your diagnosis? Shoulder mass in a dog with lameness. *Veterinary Clinical Pathology* vol. 38, n° 4, p. 511-515. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2009.00117.x>]

BOMMARITO, D.A., LATTIMER, J.C., SELTING, K.A., *et al.* (2011) Treatment of a malignant pheochromocytoma in a dog using ¹³¹I metaiodobenzylguanidine. *Journal of the American Animal Hospital Association* vol. 47, n° 6, p. e188-194. [<https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5605>]

BOUAYAD, H., FEENEY, D.A., CAYWOOD, D.D., *et al.* (1987) Pheochromocytoma in dogs: 13 cases (1980-1985). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 191, n° 12, p. 1610-1615.

BRAVO, E.L. (1994) Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. *Endocrine Reviews* vol. 15, n° 3, p. 356-368. [<https://doi.org/10.1210/edrv-15-3-356>]

BREEN, W., BANCOS, I., YOUNG, W.F., *et al.* (2018) External beam radiation therapy for advanced/unresectable malignant paraganglioma and pheochromocytoma. *Advances in Radiation Oncology* vol. 3, n° 1, p. 25-29. [<https://doi.org/10.1016/j.adro.2017.11.002>]

BRENNER, D.W., BRENNER, C.J., SCOTT, J., *et al.* (1992) Suprarenal Greenfield filter placement to prevent pulmonary embolus in patients with vena caval tumor thrombi. *The Journal of Urology* vol. 147, n° 1, p. 19-23. [[https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)37122-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)37122-7)]

BRÖMEL, C., NELSON, R.W., FELDMAN, E.C., *et al.* (2013) Serum inhibin concentration in dogs with adrenal gland disease and in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 27, n° 1, p. 76-82. [<https://doi.org/10.1111/jvim.12027>]

BROWN, A.J., ALWOOD, A.J., COLE, S.G. (2007) Malignant pheochromocytoma presenting as a bradyarrhythmia in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 17, n° 2, p. 164-169. [<https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2006.00214.x>]

BRUNAUD, L., BOUTAMI, M., NGUYEN-THI, P.-L., *et al.* (2014) Both preoperative alpha and calcium channel blockade impact intraoperative hemodynamic stability similarly in the management of pheochromocytoma. *Surgery* vol. 156, n° 6, p. 1410-1417. [<https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.08.022>]

CAMERON, K.N., MONROE, W.E., PANCIERA, D.L., *et al.* (2010) The effects of illness on urinary catecholamines and their metabolites in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 24, n° 6, p. 1329-1336. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0595.x>]

CARLSEN, E., ABDULLAH, Z., KAZMI, S.M.B., *et al.* (2009) Pheochromocytomas, PASS, and immunohistochemistry. *Hormone and Metabolic Research* vol. 41, n° 9, p. 715-719. [<https://doi.org/10.1055/s-0029-1238274>]

CHEN, H., SIPPEL, R.S., O'DORISIO, M.S., *et al.* (2010) The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas* vol. 39, n° 6, p. 775-783. [<https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181ebb4f0>]

CUERVO, L., BALAGUER, L., ROMANO, J., *et al.* (1994) Immunoreactivity to chromogranin and to vasoactive intestinal peptide in a canine phaeochromocytoma. *Journal of Comparative Pathology* vol. 111, n° 3, p. 327-331. [[https://doi.org/10.1016/s0021-9975\(05\)80012-x](https://doi.org/10.1016/s0021-9975(05)80012-x)]

DENNIS, R., KIRBERGER, R.M., BARR, F., *et al.* (2010) Handbook of small animal radiology and ultrasound: techniques and differential diagnoses, 2ème éd. Edinburgh, Saunders-Elsevier.

DOSS, J.C., GRÖNE, A., CAPEN, C.C., *et al.* (1998) Immunohistochemical localization of chromogranin A in endocrine tissues and endocrine tumors of dogs. *Veterinary Pathology* vol. 35, n° 4, p. 312-315. [<https://doi.org/10.1177/030098589803500413>]

EDMONDSON, E.F., BRIGHT, J.M., HALSEY, C.H., *et al.* (2015) Pathologic and cardiovascular characterization of pheochromocytoma-associated cardiomyopathy in dogs. *Veterinary Pathology* vol. 52, n° 2, p. 338-343. [<https://doi.org/10.1177/0300985814533805>]

EISENHOFER, G., KEISER, H., FRIBERG, P., *et al.* (1998) Plasma metanephrines are markers of pheochromocytoma produced by catechol-O-methyltransferase within tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* vol. 83, n° 6, p. 2175-2185. [<https://doi.org/10.1210/jcem.83.6.4870>]

EISENHOFER, G., KOPIN, I.J., GOLDSTEIN, D.S. (2004) Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacological Reviews* vol. 56, n° 3, p. 331-349. [<https://doi.org/10.1124/pr.56.3.1>]

EISENHOFER, G., LATTKE, P., HERBERG, M., *et al.* (2013) Reference intervals for plasma free metanephrines with an age adjustment for normetanephrine for optimized laboratory testing of pheochromocytoma. *Annals of Clinical Biochemistry* vol. 50, n° Pt 1, p. 62-69. [<https://doi.org/10.1258/acb.2012.012066>]

EISENHOFER, G., LENDERS, J.W.M. (2018) Biochemical Diagnosis of Pheochromocytoma, a Rediscovered Catecholamine-Metabolizing Tumor. *Clinical Chemistry* vol. 64, n° 12, p. 1780-1781. [<https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.290791>]

EISENHOFER, G., RIVERS, G., ROSAS, A.L., *et al.* (2007) Adverse drug reactions in patients with pheochromocytoma: incidence, prevention and management. *Drug Safety* vol. 30, n° 11, p. 1031-1062. [<https://doi.org/10.2165/00002018-200730110-00004>]

ELSAYES, K.M., MENIAS, C.O., SIEGEL, C.L., *et al.* (2010) Magnetic resonance characterization of pheochromocytomas in the abdomen and pelvis: imaging findings in 18 surgically proven cases. *Journal of Computer Assisted Tomography* vol. 34, n° 4, p. 548-553. [<https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e3181d529f2>]

ENRIGHT, D., DICKERSON, V.M., GRIMES, J.A., *et al.* (2022) Short- and long-term survival after adrenalectomy in 53 dogs with pheochromocytomas with or without alpha-blocker therapy. *Veterinary surgery: VS* vol. 51, n° 3, p. 438-446. [<https://doi.org/10.1111/vsu.13771>]

ERICKSON, L.A., LLOYD, R.V. (2004) Practical markers used in the diagnosis of endocrine tumors. *Advances in Anatomic Pathology* vol. 11, n° 4, p. 175-189. [<https://doi.org/10.1097/01.pap.0000131824.77317.a7>]

FASSNACHT, M., ARLT, W., BANCOS, I., *et al.* (2016) Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *European Journal of Endocrinology* vol. 175, n° 2, p. G1-G34. [<https://doi.org/10.1530/EJE-16-0467>]

GALAC, S. (2017) Pheochromocytoma. In Ettinger S.J., Feldman E.C., Côté E., *Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat*, 8ème éd. St. Louis, Elsevier, p. 4447-4457.

GALAC, S., KORPERSHOEK, E. (2017) Pheochromocytomas and paragangliomas in humans and dogs. *Veterinary and Comparative Oncology* vol. 15, n° 4, p. 1158-1170. [<https://doi.org/10.1111/vco.12291>]

GILSON, S.D., WITHROW, S.J., WHEELER, S.L., *et al.* (1994) Pheochromocytoma in 50 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 8, n° 3, p. 228-232. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1994.tb03222.x>]

GOSTELOW, R., BRIDGER, N., SYME, H.M. (2013) Plasma-free metanephrine and free normetanephrine measurement for the diagnosis of pheochromocytoma in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 27, n° 1, p. 83-90. [<https://doi.org/10.1111/jvim.12009>]

GREGORI, T., MANTIS, P., BENIGNI, L., *et al.* (2015) Comparison of computed

tomographic and pathologic findings in 17 dogs with primary adrenal neoplasia. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association* vol. 56, n° 2, p. 153-159. [https://doi.org/10.1111/vru.12209]

GROSSMAN, A., PACAK, K., SAWKA, A., *et al.* (2006) Biochemical diagnosis and localization of pheochromocytoma: can we reach a consensus? *Annals of the New York Academy of Sciences* vol. 1073, p. 332-347. [https://doi.org/10.1196/annals.1353.038]

GROUZMANN, E., DROUARD-TROALEN, L., BAUDIN, E., *et al.* (2010) Diagnostic accuracy of free and total metanephrines in plasma and fractionated metanephrines in urine of patients with pheochromocytoma. *European Journal of Endocrinology* vol. 162, n° 5, p. 951-960. [https://doi.org/10.1530/EJE-09-0996]

GUILLAUMOT, P.J., HERIPRET, D., BOUVY, B.M., *et al.* (2012) 49-month survival following caval venectomy without nephrectomy in a dog with a pheochromocytoma. *Journal of the American Animal Hospital Association* vol. 48, n° 5, p. 352-358. [https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5788]

HARDING, J.L., YEH, M.W., ROBINSON, B.G., *et al.* (2005) Potential pitfalls in the diagnosis of pheochromocytoma. *The Medical Journal of Australia* vol. 182, n° 12, p. 637-640.

HAYES, G. (2022) Update on Adrenalectomy. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* vol. 52, n° 2, p. 473-487. [https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2021.12.005]

HERMANSON, J.W., DELAHUNTA, A., EVANS, H.E., *et al.* (2020) Adrenal Gland. In *Miller and Evans' Anatomy of the Dog*, 5ème éd. St. Louis, Elsevier, p. 482-486.

HERNANDEZ, F.C., SÁNCHEZ, M., ALVAREZ, A., *et al.* (2000) A five-year report on experience in the detection of pheochromocytoma. *Clinical Biochemistry* vol. 33, n° 8, p. 649-655. [https://doi.org/10.1016/s0009-9120(00)00172-7]

HERRERA, M.A., MEHL, M.L., KASS, P.H., *et al.* (2008) Predictive factors and the effect of phenoxybenzamine on outcome in dogs undergoing adrenalectomy for pheochromocytoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 22, n° 6, p. 1333-1339. [https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0182.x]

HÖGLUND, K., PALMQVIST, H., RINGMARK, S., *et al.* (2022) Quantification of normetanephrine in canine urine using ELISA: evaluation of factors affecting results. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation: Official Publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc* vol. 34, n° 1, p. 28-35. [https://doi.org/10.1177/10406387211052984]

HOLT, D.E., HENTHORN, P., HOWELL, V.M., *et al.* (2014) Succinate dehydrogenase subunit D and succinate dehydrogenase subunit B mutation analysis in canine pheochromocytoma and paraganglioma. *Journal of Comparative Pathology* vol. 151, n° 1, p. 25-34. [https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2014.03.007]

HUANG, H., ABRAHAM, J., HUNG, E., *et al.* (2008) Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. *Cancer* vol. 113, n° 8, p. 2020-2028. [https://doi.org/10.1002/cncr.23812]

ILIAS, I., SAHDEV, A., REZNEK, R.H., *et al.* (2007) The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocrine-Related Cancer* vol. 14, n° 3, p. 587-599. [https://doi.org/10.1677/ERC-07-0045]

JIMÉNEZ PELÁEZ, M., BOUVY, B.M., DUPRÉ, G.P. (2008) Laparoscopic adrenalectomy for treatment of unilateral adrenocortical carcinomas: technique, complications, and results in seven dogs. *Veterinary surgery: VS* vol. 37, n° 5, p. 444-453. [https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2008.00410.x]

KANG, J.M., LEE, W.J., KIM, W.B., *et al.* (2005) Systemic inflammatory syndrome and hepatic inflammatory cell infiltration caused by an interleukin-6 producing

pheochromocytoma. *Endocrine Journal* vol. 52, n° 2, p. 193-198. [https://doi.org/10.1507/endocrj.52.193]

KOOK, P.H., BORETTI, F.S., HERSBERGER, M., *et al.* (2007) Urinary catecholamine and metanephrine to creatinine ratios in healthy dogs at home and in a hospital environment and in 2 dogs with pheochromocytoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 21, n° 3, p. 388-393. [https://doi.org/10.1892/0891-6640(2007)21[388:ucamtc]2.0.co;2]

KOOK, P.H., GREEST, P., QUANTE, S., *et al.* (2010) Urinary catecholamine and metadrenaline to creatinine ratios in dogs with a phaeochromocytoma. *The Veterinary Record* vol. 166, n° 6, p. 169-174. [https://doi.org/10.1136/vr.b4760]

KORPERSHOEK, E., DIEDUKSMAN, D.A.E.R., GRINWIS, G.C.M., *et al.* (2019) Molecular Alterations in Dog Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Cancers* vol. 11, n° 5, p. E607. [https://doi.org/10.3390/cancers11050607]

KYLES, A.E., FELDMAN, E.C., DE COCK, H.E.V., *et al.* (2003) Surgical management of adrenal gland tumors with and without associated tumor thrombi in dogs: 40 cases (1994-2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 223, n° 5, p. 654-662. [https://doi.org/10.2460/javma.2003.223.654]

LANG, J.M., SCHERTEL, E., KENNEDY, S., *et al.* (2011) Elective and emergency surgical management of adrenal gland tumors: 60 cases (1999-2006). *Journal of the American Animal Hospital Association* vol. 47, n° 6, p. 428-435. [https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5669]

LENDERS, J.W.M. (2009) Biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Annales d'endocrinologie* vol. 70, n° 3, p. 161-165. [https://doi.org/10.1016/j.ando.2009.02.008]

LENDERS, J.W.M., DUH, Q.-Y., EISENHOFER, G., *et al.* (2014) Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* vol. 99, n° 6, p. 1915-1942. [https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498]

LENDERS, J.W.M., EISENHOFER, G. (2017) Update on Modern Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocrinology and Metabolism (Seoul, Korea)* vol. 32, n° 2, p. 152-161. [https://doi.org/10.3803/EnM.2017.32.2.152]

LENDERS, J.W.M., PACAK, K., WALTHER, M.M., *et al.* (2002) Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *Journal of the American Medical Association* vol. 287, n° 11, p. 1427-1434. [https://doi.org/10.1001/jama.287.11.1427]

LEONARD, J.B., MUNIR, K.M., KIM, H.K. (2018) Metoclopramide induced pheochromocytoma crisis. *The American Journal of Emergency Medicine* vol. 36, n° 6, p. 1124.e1-1124.e2. [https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.03.009]

LEUNG, K., STAMM, M., RAJA, A., *et al.* (2013) Pheochromocytoma: the range of appearances on ultrasound, CT, MRI, and functional imaging. *American journal of roentgenology* vol. 200, n° 2, p. 370-378. [https://doi.org/10.2214/AJR.12.9126]

LINDER, T., WAKAMATSU, C., JACOVINO, J., *et al.* (2022) Stereotactic Body Radiation Therapy as an Alternative to Adrenalectomy for the Treatment of Pheochromocytomas in 8 Dogs. *Veterinary and Comparative Oncology*. [https://doi.org/10.1111/vco.12859]

LOUVET, A., LAZARD, P., DENIS, B. (2005) Phaeochromocytoma treated by en bloc resection including the suprarenal caudal vena cava in a dog. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 46, n° 12, p. 591-596. [https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2005.tb00292.x]

MAK, G., ALLEN, J. (2013) Simultaneous pheochromocytoma and third-degree atrioventricular block in 2 dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio)* vol. 23, n° 6, p. 610-614. [https://doi.org/10.1111/vec.12101]

MANNELLI, M., LENDERS, J.W.M., PACAK, K., *et al.* (2012) Subclinical phaeochromocytoma. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, Subclinical Endocrine Disorders* vol. 26, n° 4, p. 507-515. [https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.10.008]

MASSARI, F., NICOLI, S., ROMANELLI, G., *et al.* (2011) Adrenalectomy in dogs with adrenal gland tumors: 52 cases (2002-2008). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 239, n° 2, p. 216-221. [<https://doi.org/10.2460/javma.239.2.216>]

MAYHEW, P.D., BOSTON, S.E., ZWINGENBERGER, A.L., *et al.* (2019) Perioperative morbidity and mortality in dogs with invasive adrenal neoplasms treated by adrenalectomy and cavotomy. *Veterinary surgery: VS* vol. 48, n° 5, p. 742-750. [<https://doi.org/10.1111/vsu.13221>]

MAYHEW, P.D., CULP, W.T.N., HUNT, G.B., *et al.* (2014) Comparison of perioperative morbidity and mortality rates in dogs with noninvasive adrenocortical masses undergoing laparoscopic versus open adrenalectomy. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 245, n° 9, p. 1028-1035. [<https://doi.org/10.2460/javma.245.9.1028>]

MUSSER, M.L., TAIKOWSKI, K.L., JOHANNES, C.M., *et al.* (2018) Retrospective evaluation of toceranib phosphate (Palladia®) use in the treatment of inoperable, metastatic, or recurrent canine pheochromocytomas: 5 dogs (2014-2017). *BMC veterinary research* vol. 14, n° 1, p. 272. [<https://doi.org/10.1186/s12917-018-1597-7>]

MYKLEJORD, D.J. (2004) Undiagnosed pheochromocytoma: the anesthesiologist nightmare. *Clinical Medicine & Research* vol. 2, n° 1, p. 59-62. [<https://doi.org/10.3121/cmr.2.1.59>]

NAAN, E.C., KIRPENSTEIJN, J., DUPRÉ, G.P., *et al.* (2013) Innovative approach to laparoscopic adrenalectomy for treatment of unilateral adrenal gland tumors in dogs. *Veterinary surgery: VS* vol. 42, n° 6, p. 710-715. [<https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2013.12029.x>]

NIEMEIJER, N.D., ALBLAS, G., VAN HULSTEIJN, L.T., *et al.* (2014) Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Clinical Endocrinology* vol. 81, n° 5, p. 642-651. [<https://doi.org/10.1111/cen.12542>]

NÖLTING, S., ULLRICH, M., PIETZSCH, J., *et al.* (2019) Current Management of Pheochromocytoma/Paraganglioma: A Guide for the Practicing Clinician in the Era of Precision Medicine. *Cancers* vol. 11, n° 10. [<https://doi.org/10.3390/cancers11101505>]

PACAK, K. (2011) Pheochromocytoma: a catecholamine and oxidative stress disorder. *Endocrine Regulations* vol. 45, n° 2, p. 65-90. [https://doi.org/10.4149/endo_2011_02_65]

PACAK, K., EISENHOFER, G. (2007) An assessment of biochemical tests for the diagnosis of pheochromocytoma. *Nature Clinical Practice. Endocrinology & Metabolism* vol. 3, n° 11, p. 744-745. [<https://doi.org/10.1038/ncpendmet0615>]

PACAK, K., EISENHOFER, G., AHLMAN, H., *et al.* (2007) Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nature Clinical Practice. Endocrinology & Metabolism* vol. 3, n° 2, p. 92-102. [<https://doi.org/10.1038/ncpendmet0396>]

PAWLINA, W., ROSS, M.H. (2020) Adrenal glands. In *Histology. A text and atlas with correlated cell and molecular biology*, 8th Edition. Philadelphia, Wolters Kluwer, p. 808-817.

PETERSON, M.E., BIRCHARD, S.J., MEHLHAFF, C.J. (1984) Anesthetic and surgical management of endocrine disorders. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* vol. 14, n° 4, p. 911-925. [[https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(84\)50089-8](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(84)50089-8)]

PEY, P., DIANA, A., ROSSI, F., *et al.* (2020) Safety of percutaneous ultrasound-guided fine-needle aspiration of adrenal lesions in dogs: Perception of the procedure by radiologists and presentation of 50 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 34, n° 2, p. 626-635. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15743>]

PEYTON, J.W., STEWART, J.R., GREENFIELD, L.J., *et al.* (1982) Hemodynamics and renal function following experimental suprarenal vena caval occlusion. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* vol. 155, n° 1, p. 37-42.

PITT, K.A., MAYHEW, P.D., STEFFEY, M.A., *et al.* (2016) Laparoscopic Adrenalectomy for Removal of Unilateral Noninvasive Pheochromocytomas in 10 Dogs. *Veterinary surgery: VS* vol. 45, n° S1, p. O70-O76. [<https://doi.org/10.1111/vsu.12552>]

PLATT, S.R., SHEPPARD, B.J., GRAHAM, J., *et al.* (1998) Pheochromocytoma in the vertebral canal of two dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* vol. 34, n° 5, p. 365-371. [<https://doi.org/10.5326/15473317-34-5-365>]

PLOUIN, P.-F., FITZGERALD, P., RICH, T., *et al.* (2012) Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma: Focus on Therapeutics. *Hormone and Metabolic Research* vol. 44, n° 5, p. 390-399. [<https://doi.org/10.1055/s-0031-1299707>]

PREJBISZ, A., LENDERS, J.W.M., EISENHOFER, G., *et al.* (2011) Cardiovascular manifestations of phaeochromocytoma. *Journal of Hypertension* vol. 29, n° 11, p. 2049-2060. [<https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834a4ce9>]

QUANTE, S., BORETTI, F.S., KOOK, P.H., *et al.* (2010) Urinary catecholamine and metanephrine to creatinine ratios in dogs with hyperadrenocorticism or pheochromocytoma, and in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 24, n° 5, p. 1093-1097. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0578.x>]

REUSCH, C. (2015) Pheochromocytoma and Multiple Endocrine Neoplasia. In Feldman E.C., Nelson R.W., Reusch C., *et al.*, *Canine & feline endocrinology*, 4 ème éd. St. Louis, Elsevier Saunders, p. 521-552.

ROSAS, A.L., KASPERLIK-ZALUSKA, A.A., PAPIERSKA, L., *et al.* (2008) Pheochromocytoma crisis induced by glucocorticoids: a report of four cases and review of the literature. *European Journal of Endocrinology* vol. 158, n° 3, p. 423-429. [<https://doi.org/10.1530/EJE-07-0778>]

ROSENSTEIN, D.S. (2000) Diagnostic imaging in canine pheochromocytoma. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association* vol. 41, n° 6, p. 499-506. [<https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2000.tb01877.x>]

ROTH, J.A. (1992) Membrane-bound catechol-O-methyltransferase: a reevaluation of its role in the O-methylation of the catecholamine neurotransmitters. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology* vol. 120, p. 1-29. [<https://doi.org/10.1007/BFb0036121>]

SAKO, T., KITAMURA, N., KAGAWA, Y., *et al.* (2001) Immunohistochemical evaluation of a malignant pheochromocytoma in a wolfhound. *Veterinary Pathology* vol. 38, n° 4, p. 447-450. [<https://doi.org/10.1354/vp.38-4-447>]

SALESOV, E., BORETTI, F.S., SIEBER-RUCKSTUHL, N.S., *et al.* (2015) Urinary and plasma catecholamines and metanephrines in dogs with pheochromocytoma, hypercortisolism, nonadrenal disease and in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 29, n° 2, p. 597-602. [<https://doi.org/10.1111/jvim.12569>]

SANTAMARINA, G., ESPINO, L., VILA, M., *et al.* (2003) Aortic thromboembolism and retroperitoneal hemorrhage associated with a pheochromocytoma in a dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 17, n° 6, p. 917-922.

SCHULTZ, R.M., WISNER, E.R., JOHNSON, E.G., *et al.* (2009) Contrast-enhanced computed tomography as a preoperative indicator of vascular invasion from adrenal masses in dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association* vol. 50, n° 6, p. 625-629. [<https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2009.01593.x>]

SCHWARTZ, P., KOVAK, J.R., KOPROWSKI, A., *et al.* (2008) Evaluation of prognostic factors in the surgical treatment of adrenal gland tumors in dogs: 41 cases (1999-2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 232, n° 1, p. 77-84. [<https://doi.org/10.2460/javma.232.1.77>]

SOLER ARIAS, E.A., TRIGO, R.H., MICELI, D.D., *et al.* (2021) Urinary vanillylmandelic acid:creatinine ratio in dogs with pheochromocytoma. *Domestic Animal Endocrinology* vol. 74, p. 106559. [<https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2020.106559>]

SPALL, B., CHEN, A.V., TUCKER, R.L., *et al.* (2011) Imaging diagnosis-metastatic adrenal pheochromocytoma in a dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the*

American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association vol. 52, n° 5, p. 534-537. [<https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2011.01828.x>]

SUMNER, J.A., LACORCIA, L., ROSE, A.M., *et al.* (2018) Clinical safety of percutaneous ultrasound-guided fine-needle aspiration of adrenal gland lesions in 19 dogs. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 59, n° 6, p. 357-363. [<https://doi.org/10.1111/jsap.12829>]

TAYLOR, C.J., MONNET, E. (2021) A comparison of outcomes between laparoscopic and open adrenalectomies in dogs. *Veterinary surgery: VS* vol. 50 Suppl 1, p. O99-O107. [<https://doi.org/10.1111/vsu.13565>]

TERZOLO, M., STIGLIANO, A., CHIODINI, I., *et al.* (2011) AME position statement on adrenal incidentaloma. *European Journal of Endocrinology* vol. 164, n° 6, p. 851-870. [<https://doi.org/10.1530/EJE-10-1147>]

TOKUDA, H., HOSOI, T., HAYASAKA, K., *et al.* (2009) Overexpression of protein kinase C-delta plays a crucial role in interleukin-6-producing pheochromocytoma presenting with acute inflammatory syndrome: a case report. *Hormone and Metabolic Research* vol. 41, n° 4, p. 333-338. [<https://doi.org/10.1055/s-0028-1103300>]

TWEDT, D.C., WHEELER, S.L. (1984) Pheochromocytoma in the dog. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* vol. 14, n° 4, p. 767-782. [[https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(84\)50080-1](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(84)50080-1)]

UNGER, N., PITT, C., SCHMIDT, I.L., *et al.* (2006) Diagnostic value of various biochemical parameters for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass. *European Journal of Endocrinology* vol. 154, n° 3, p. 409-417. [<https://doi.org/10.1530/eje.1.02097>]

VANDERVEEN, K.A., THOMPSON, S.M., CALLSTROM, M.R., *et al.* (2009) Biopsy of pheochromocytomas and paragangliomas: potential for disaster. *Surgery* vol. 146, n° 6, p. 1158-1166. [<https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.09.013>]

VOGEL, J., ATANACIO, A.S., PRODANOV, T., *et al.* (2014) External beam radiation therapy in treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Frontiers in Oncology* vol. 4, p. 166. [<https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00166>]

WACHTEL, H., HUTCHENS, T., BARABAN, E., *et al.* (2020) Predicting Metastatic Potential in Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Comparison of PASS and GAPP Scoring Systems. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* vol. 105, n° 12, p. e4661-e4670. [<https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa608>]

WHEATER, P., YOUNG, B., HEATH, J. (2001) Le système endocrinien. *In Histologie fonctionnelle*, De Boeck. Bruxelles, p. 319-323.

WHITTEMORE, J.C., PRESTON, C.A., KYLES, A.E., *et al.* (2001) Nontraumatic rupture of an adrenal gland tumor causing intra-abdominal or retroperitoneal hemorrhage in four dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 219, n° 3, p. 329-333, 324. [<https://doi.org/10.2460/javma.2001.219.329>]

YU, R., PITTS, A., WEI, M. (2012) Small pheochromocytomas: significance, diagnosis, and outcome. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)* vol. 14, n° 5, p. 307-315. [<https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2012.00604.x>]

ZHU, W., WANG, S., DU, G., *et al.* (2019) Comparison of retroperitoneal laparoscopic versus open adrenalectomy for large pheochromocytoma: a single-center retrospective study. *World Journal of Surgical Oncology* vol. 17, n° 1, p. 111. [<https://doi.org/10.1186/s12957-019-1649-x>]

LE PHÉOCHROMOCYTOME CHEZ LE CHIEN : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR 24 CAS RENCONTRÉS AU CHUVA ENTRE 2005 ET 2022

AUTEUR : Philippine ANDRIEU

RÉSUMÉ :

Le phéochromocytome est une tumeur des cellules chromaffines de la médullosurrénale pouvant posséder une activité autonome sécrétrice intermittente de catécholamines. D'incidence très rare, elle ne représente que 0,01 % à 0,1 % des tumeurs canines. Les signes cliniques observés sont principalement la conséquence directe de la sécrétion intermittente de catécholamines par la tumeur. Ils peuvent également être liés à la taille de la tumeur et/ou à l'infiltration des structures adjacentes. Il en résulte de nombreux signes cliniques souvent peu spécifiques mais également cardiovasculaires (pouvant être conséquences de l'hypertension artérielle systémique induite) ou neuromusculaires. Néanmoins, le phéochromocytome est souvent subclinique et de diagnostic fortuit. Une synthèse de la littérature a été présentée dans la première partie de cette étude puis complétée par une étude rétrospective dans un second temps, l'objectif étant de réaliser une description globale des 24 chiens atteints de phéochromocytome présentés au Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort (Chuv-AC) entre le 1^{er} janvier 2005 et le 30 juin 2022 et de comparer les données récoltées à celles issues de la littérature. De manière générale, les résultats de cette étude sont similaires aux résultats des études bibliographiques. Cette étude a par ailleurs confirmé la difficulté diagnostique d'un phéochromocytome notamment sur la base des analyses sanguines ou urinaires. Les examens d'orientation les plus intéressants sont finalement les examens d'imagerie à l'instar de l'échographie ou de l'examen tomodensitométrique. Le dosage des métanéphrines et normétanéphrines plasmatiques et/ou urinaires permettent de confirmer la présence d'un phéochromocytome sécrétant. La scintigraphie, bien que peu accessible, est également une méthode diagnostique intéressante permettant d'identifier une tumeur médullosurrénale et ses métastases. L'examen histologique permet le diagnostic de certitude mais nécessite alors la réalisation d'une surrénalectomie, traitement de choix mais souvent déclinée par les propriétaires. Fréquemment mis en place dans cette étude, un traitement médical seul est possible. Il est nécessaire d'interpréter les résultats de cette étude avec précaution du fait du faible nombre de cas inclus. En conclusion, ce travail vise à sensibiliser les vétérinaires à propos de cette affection rare dont le diagnostic s'avère délicat mais est de plus en plus accessible.

MOTS CLÉS :

CHIEN / PHEOCHROMOCYTOME / TUMEUR / GLANDE SURRENALE /
MEDULLOSURRENALE / CATECHOLAMINE / METANEPHRINE
CHIEN / ETUDE RETROSPECTIVE / CHUVA

JURY :

Président : Pr Mathieu MANASSERO

Directeur de thèse : Dr Ghita BENCHEKROUN

Examineur : Pr Gregory JOUVION

CANINE PHEOCHROMOCYTOMA: A RETROSPECTIVE STUDY OF 24 CASES DIAGNOSED AT THE TEACHING HOSPITAL OF MAISONS ALFORT BETWEEN 2005 AND 2022

AUTHOR: Philippine ANDRIEU

SUMMARY:

Pheochromocytoma is a tumour of the chromaffin cells arising from the adrenal medulla that may have an autonomous intermittent catecholamine-secreting activity. It is very rare and accounts for only 0.01% to 0.1% of canine tumours. The clinical signs observed are mainly direct consequences of intermittent catecholamine secretion by the tumour. They may also be related to tumour-induced mass effect and/or invasion of adjacent structures. This results in numerous clinical signs, often unspecific, but also cardiovascular (possibly as a consequence of induced systemic hypertension) or neuromuscular. Nevertheless, pheochromocytoma is often asymptomatic and of incidental diagnosis. A summary of the literature was presented in the first part of this study and then completed by a retrospective study in the second part. The aim was to carry out a global description of the 24 dogs with pheochromocytoma presented to the teaching hospital of Maisons-Alfort (Chuv-AC) between 1st January 2005 and 30th June 2022 and to compare the data collected with those from the literature. In general, the results of this study were similar to the results of the literature studies. It also confirmed the diagnostic difficulty of a pheochromocytoma, particularly on the basis of blood or urine tests. In the end, the most interesting investigations are imaging examinations such as ultrasound or CT scans to identify an adrenal mass. The determination of plasma and/or urinary metanephrines and normetanephrines usually confirm the presence of a functional secreting pheochromocytoma. Although not easily accessible, scintigraphy is also an interesting diagnostic method. Histological examination allows a definite diagnosis but requires adrenalectomy, which is the treatment of choice. Medical treatment is possible and is frequently used in this study. The results of this study should be interpreted with caution due to the small number of cases included. In conclusion, this work aims to raise awareness among veterinarians about this rare disease entity, which is known for its difficult diagnosis, however increasingly available.

KEYWORDS:

DOG / PHEOCHROMOCYTOMA / TUMOUR / ADRENAL GLAND / MEDULLA / CATECHOLAMINES / METANEPHRINES
DOG / RETROSPECTIVE STUDY / CHUVA

JURY:

Chairperson: Pr Mathieu MANASSERO

Thesis Director: Dr Ghita BENCHEKROUN

Reviewer: Pr Gregory JOUVION