



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2011

THESE N°72

PARAGANGLIOMES À LOCALISATIONS RETROPERITONEALE ET VESICALE (A PROPOS DE SIX CAS)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE.../.../2011

PAR

Mme. **Safa Amine**

Née le 18 Juin 1985 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Tumeur- Chromaffine- Paragangliome- Chirurgie- Génétique.

JURY

Mr. **I. SARF**

Professeur d'urologie

Mr. **Z. DAHAMI**

Professeur agrégé d'urologie

Mr. **S. M. MOUDOUNI**

Professeur d'urologie

Mr. **B. FINECH**

Professeur de chirurgie générale

Mr. **D. TOUITI**

Professeur d'urologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

قل إن صلاتي ونسكي
ومحياتي ومماتي لله رب
العالمين لا شريك له وبذلك
أمرت وأنا أول المسلمين.

صدق الله العظيم

الأنعام (162-163)



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTE
DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire

: Pr. Badie-Azzamann MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice doyen

: Pr. Ahmed OUSEHAL

Vice doyen

: Pr. Ag Zakaria DAHAMI

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ABOUSSAD	Abdelmounaim	Néonatalogie
AIT BENALI	Said	Neurochirurgie
ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-ptisiologie
BELAABIDIA	Badia	Anatomie-Pathologique
BOUSKRAOUI	Mohammed	Pédiatrie A
CHOULLI	Mohamed Khaled	Neuropharmacologie
EL HASSANI	Selma	Rhumatologie
ESSADKI	Omar	Radiologie
FIKRY	Tarik	Traumatologie- Orthopédie A
FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
KISSANI	Najib	Neurologie
KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie
LATIFI	Mohamed	Traumato – Orthopédie B
MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
OUSEHAL	Ahmed	Radiologie
RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

SARF	Ismail	Urologie
SBIHI	Mohamed	Pédiatrie B
SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie-Obstétrique A

PROFESSEURS AGREGES

ABOULFALAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique B
AIT SAB	Imane	Pédiatrie B
AKHDARI	Nadia	Dermatologie
AMAL	Said	Dermatologie
ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique A
ASRI	Fatima	Psychiatrie
BENELKHAÏAT BENOMAR	Ridouan	Chirurgie – Générale
BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
CHABAA	Laila	Biochimie
CHELLAK	Saliha	Biochimie-chimie
DAHAMI	Zakaria	Urologie
EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie Pédiatrique
EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
ELFIKRI	Abdelghani	Radiologie
ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
ETTALBI	Saloua	Chirurgie – Réparatrice et plastique
GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
LMEJJATTI	Mohamed	Neurochirurgie
LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillo-faciale Et stomatologie
MOUDOUNI	Said mohammed	Urologie
NAJEB	Youssef	Traumato - Orthopédie B
OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie pédiatrique

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

SAIDI	Halim	Traumato - Orthopédie A
SAMKAOUI	Mohamed	Anesthésie- Réanimation
TAHRI JOUTEI HASSANI	Ali	Radiothérapie
YOUNOUS	Saïd	Anesthésie-Réanimation

PROFESSEURS ASSISTANTS

ABKARI	Imad	Traumatologie-orthopédie B
ABOU EL HASSAN	Taoufik	Anesthésie - réanimation
ABOUSSAIR	Nisrine	Génétique
ADALI	Imane	Psychiatrie
ADALI	Nawal	Neurologie
ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
ADMOU	Brahim	Immunologie
AGHOUTANE	El Mouhtadi	Chirurgie – pédiatrique
AIT BENKADDOUR	Yassir	Gynécologie – Obstétrique A
AIT ESSI	Fouad	Traumatologie-orthopédie B
ALAOUI	Mustapha	Chirurgie Vasculaire périphérique
ALJ	Soumaya	Radiologie
AMINE	Mohamed	Epidémiologie - Clinique
AMRO	Lamyae	Pneumo - phtisiologie
ANIBA	Khalid	Neurochirurgie
ARSALANE	Lamiaae	Microbiologie- Virologie
ATMANE	El Mehdi	Radiologie
BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
BAIZRI	Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques
BASRAOUI	Dounia	Radiologie
BASSIR	Ahlam	Gynécologie – Obstétrique B
BELKHOU	Ahlam	Rhumatologie
BEN DRISS	Laila	Cardiologie
BENCHAMKHA	Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

BENHADDOU	Rajaa	Ophtalmologie
	Mohamed	
BENHIMA	Amine	Traumatologie-orthopédie B
BENJILALI	Laila	Médecine interne
BENZAROUEL	Dounia	Cardiologie
BOUCHENTOUF	Rachid	Pneumo-phtisiologie
BOUKHANNI	Lahcen	Gynécologie – Obstétrique B
BOURRAHOUE	Aicha	Pédiatrie
BOURROUS	Monir	Pédiatrie A
BSSIS	Mohammed Aziz	Biophysique
CHAFIK	Aziz	Chirurgie Thoracique
CHAFIK	Rachid	Traumatologie-orthopédie A
CHAIB	Ali	Cardiologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI	Najat	Radiologie
DIFFAA	Azeddine	Gastro - entérologie
DRAISS	Ghizlane	Pédiatrie A
DRISSI	Mohamed	Anesthésie -Réanimation
EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation
EL ANSARI	Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL BARNI	Rachid	Chirurgie Générale
EL BOUCHTI	Imane	Rhumatologie
EL BOUIHI	Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
EL HAOUATI	Rachid	Chirurgie Cardio Vasculaire
EL HAOURY	Hanane	Traumatologie-orthopédie A
EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie B
EL IDRISSE SLITINE	Nadia	Pédiatrie (Néonatalogie)
EL JASTIMI	Said	Gastro-Entérologie
EL KARIMI	Saloua	Cardiologie
EL KHAYARI	Mina	Réanimation médicale
EL MANSOURI	Fadoua	Anatomie - pathologique
EL MGHARI TABIB	Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

EL OMRANI	Abdelhamid	Radiothérapie
FADILI	Wafaa	Néphrologie
FAKHIR	Bouchra	Gynécologie – Obstétrique B
FICHTALI	Karima	Gynécologie – Obstétrique B
HACHIMI	Abdelhamid	Réanimation médicale
HAJJI	Ibtissam	Ophtalmologie
HAOUACH	Khalil	Hématologie biologique
HAROU	Karam	Gynécologie – Obstétrique A
HERRAG	Mohammed	Pneumo-Phtisiologie
HOCAR	Ouafa	Dermatologie
JALAL	Hicham	Radiologie
KADDOURI	Said	Médecine interne
KAMILI	El ouafi el aouni	Chirurgie – pédiatrique générale
KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
KHOUCHANI	Mouna	Radiothérapie
KHOULALI IDRISSE	Khalid	Traumatologie-orthopédie
LAGHMARI	Mehdi	Neurochirurgie
LAKMICHI	Mohamed	Urologie
	Amine	
LAOUAD	Inas	Néphrologie
LOUHAB	Nissrine	Neurologie
MADHAR	Si Mohamed	Traumatologie-orthopédie A
MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
MAOULAININE	FadlMrabihrabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
MATRANE	Aboubakr	Médecine Nucléaire
MOUAFFAK	Youssef	Anesthésie - Réanimation
MOUFID	Kamal	Urologie
MSOUGGAR	Yassine	Chirurgie Thoracique
NARJIS	Youssef	Chirurgie générale
NEJMI	Hicham	Anesthésie - Réanimation
NOURI	Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
OUALI IDRISSE	Mariam	Radiologie
QACIF	Hassan	Médecine Interne

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

QAMOUSS	Youssef	Anesthésie - Réanimation
RABBANI	Khalid	Chirurgie générale
RADA	Noureddine	Pédiatrie
RAIS	Hanane	Anatomie-Pathologique
ROCHDI	Youssef	Oto-Rhino-Laryngologie
SAMLANI	Zouhour	Gastro - entérologie
SORAA	Nabila	Microbiologie virologie
TASSI	Noura	Maladies Infectieuses
TAZI	Mohamed Illias	Hématologie clinique
ZAHLANE	Mouna	Médecine interne
ZAHLANE	Kawtar	Microbiologie virologie
ZAOUI	Sanaa	Pharmacologie
ZIADI	Amra	Anesthésie - Réanimation
ZOUGAGHI	Laila	Parasitologie –Mycologie

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

Je dédie cette thèse:



A mes très chers parents

A ma très chère mère KHADIJA CHERKAOUI,

A celle qui m'a toujours soutenu et toujours cru en moi, même lors des moments difficiles. J'avoue vraiment que tu étais la lumière qui guide ma route et qui m'emmène sur le chemin de la réussite.

J'espère que mon travail sera le témoignage de mon respect et mon amour le plus profond.

Puisse Dieu, le tout puissant, te protéger et t'accorder meilleure santé et longue vie afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

A mon très cher père BRAHIM AMINE,

Aucune dédicace ne serait témoin de mon profond amour et immense gratitude, car je ne pourrais jamais oublier la tendresse et l'amour dévoué par lesquels vous m'avez toujours entouré et les sacrifices que vous avez faits depuis mon enfance. Vous n'avez jamais épargné un effort pour m'aider et m'encourager. Veuillez trouver en ce travail la consolation, le témoin de patience et d'amour. Que Dieu vous garde et vous procure longue vie.

"ربي ارحمهما كما ربياني صغيرا"

A mon très cher mari MOHAMED AIT ROUA,

Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et la gentillesse dont tu m'as toujours entouré. Cher mari j'aimerais bien que tu trouves dans ce travail l'expression de mes sentiments de reconnaissance les plus sincères. C'est grâce à ton aide et à ta patience que ce travail a pu voir le jour. Que dieu tout puissant nous accorde un avenir meilleur.

merci énormément.

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

A la mémoire de ma très chère sœur IMANE

Puisse ton âme repose en paix. Que Dieu tout puissant, te couvre de sa sainte miséricorde, te procure Alfirdaws Alaâla et puisse Dieu me donner la force pour te rendre un minimum de ce que je te dois.

A mes très chères sœurs HANANE, HASNA ET JIHANE et mon très cher frère AMINE

Vous m'avez soutenue et comblée tout au long de mon parcours. Vous savez que l'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans limite. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent. Puissions-nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et vous aide à réaliser tous vos vœux.

A mes très chers beaux parents : KHADIJA ZAOUIA ET BRAHIME AIT ROUA

Merci de m'avoir soutenu ces deux dernières années. Merci de m'avoir considéré comme votre fille. Que dieu vous procure longue vie.

A mes très chères amies : AMAL BILI, LAMIA BOUARDA, KHAWLA ALFAKIR,

Je vous considère plus que des amies. Vous êtes comme des sœurs. Je vous dédie ce travail en témoignage de notre amitié et du respect que je vous porte.

REMERCIEMENTS

A notre maître et rapporteur : Pr. Z. Dahami, professeur agrégé d'urologie, Hôpital Ibn Tofail

Vous nous avez fait un grand honneur de nous avoir confié ce travail. Votre patience, compréhension, rigueur de travail sont pour nous un exemple à suivre. Nous vous conserverons toujours notre profonde reconnaissance en souvenir de votre modestie de savoir. Veuillez accepter, Professeur, dans ce travail mes sincères remerciements et tous le respect que nous vous témoignons.

A notre maître et président de thèse : Pr. I. Sarf, chef de service d'urologie, Hôpital Ibn Tofail

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous garderons de vous l'image d'un maître dévoué et serviable, et d'un homme dont la présence rassure et la parole apaise. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et nos remerciements les plus sincères.

A notre maître et juge de thèse Pr. M.S. Moudouni, professeur d'urologie, Hôpital Ibn Tofail

C'est pour nous un très grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury. Vos compétences professionnelles et vos qualités humaines seront pour nous un exemple dans l'exercice de la profession. Qu'il soit permis de présenter à travers ce travail, le témoignage de mon grand respect et de ma profonde considération.

A notre maître et juge de thèse Pr. B. Finech professeur de chirurgie générale, Hôpital Ibn Tofail

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté de juger ce travail. C'est pour nous un très grand honneur. La bienvenue et la simplicité par laquelle vous nous avez accueilli nous ont beaucoup ému. Veuillez trouver ici l'expression de nos plus chaleureux remerciements et de notre grande reconnaissance.

A notre maître et juge de thèse Pr. D. Touiti, professeur d'urologie, hôpital militaire Avicenne

*Nous vous remercions chaleureusement pour le privilège que vous nous avez accordé en siégeant
parmi le jury de cette thèse.*

Nous admirons votre compétence et votre extrême amabilité.

Permettez nous de vous exprimer notre gratitude et nos remerciements les plus sincères.

A Dr. B. Wakrim, résident en urologie, hôpital Ibn Tofail

*Nous vous remercions sincèrement pour l'aide précieuse et incomparable que vous nous avez
prodigué.*

Veillez trouver ici l'expression de mon immense gratitude et ma profonde estime.

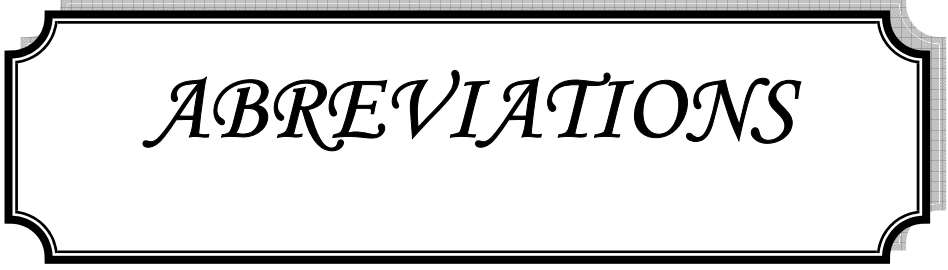
Aux résidents d'urologie, Hôpital Ibn Tofail

*Nous vous sommes très reconnaissants de l'aide apportée tout au long de ce travail. Veillez
trouver ici l'expression de nos sentiments les plus distingués.*

A tout le personnel du service d'urologie de l'hôpital Ibn Tofail

En témoignage de ma gratitude et de mes remerciements.

A toute personne qui de près ou de loin a contribué à la réalisation de ce travail.



ABREVIATIONS

APUD: Amine Precursor Uptake and Decarboxylation.

ARM: angio-résonance magnétique .

CgA : chromogranine A.

COMT: catécholoxy-méthyl transférase.

HTA: hypertension artérielle.

HE : haematoxyline.

ECBU : étude cyto bactériologique des urines.

IHC: immunohistochimie.

IRM : imagerie par résonance magnétique.

Gy : gray.

MAO: Monoamine oxydase.

NF1 : neurofibromatose de type 1

PGL : paragangliome.

SNED: Système Neuro-Endocrinien Diffus.

SDH : succinate déshydrogénase.

TA : tension artérielle.

TDM : tomodensitométrie.

TP : taux de prothrombine.

PLAN

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

INTRODUCTION	1
SYSTEME PARAGANGLIONNAIRE NORMAL.....	3
I-RAPPEL EMBRYOLOGIQUE.....	4
II-SYSTEME PARAGANGLIONNAIRE ET SYSTEME NEUROENDOCRINIEN DIFFUS.....	6
III-DISTRIBUTION ANATOMIQUE	8
1-Les cellules de la chaîne parasympathique.....	8
1-1-Les paragangliomes du système branchiomérique.....	8
1-2-Les paraganglions du système vagal.....	9
2-Les cellules de la chaîne sympathique	10
3-Les cellules du système viscéral autonome.....	10
IV-PHYSIOLOGIE.....	12
V-BIOCHIMIE.....	13
1-Synthèse des catécholamines.....	13
2-Catabolisme des catécholamines	15
3-Effets des catécholamines	16
VI-HISTOLOGIE.....	16
1-Microscopie optique	16
2-Microscopie électronique.....	17
3-Characterisations immunohistochimiques.....	19
MALADES ET METHODES.....	21
RESULTATS.....	23
Observation 1	24
Observation 2.....	27
Observation 3.....	29
Observation 4	31
Observation 5	33
Observation 6.....	35
DISCUSSION.....	37

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

I-HISTORIQUE.....	38
II-DEFINITIONS ET TERMINOLOGIES	39
III-EPIDEMIOLOGIE	40
1-Fréquence.....	40
2-Age	41
3-Sexe.....	42
VI-NOTION DE PARAGANGLIOME HEREDITAIRE.....	42
1-Donnés épidémiologiques	42
2-Les gènes SDHs	43
3-Correlation génotypes-phénotypes	45
4-Intérêt du test génétique	45
V-MULTICENTRICITE ET ASSOCIATION AVEC AUTRES TUMEURS DU SNED	46
1-Multicentricité	46
1-1-Paragangliomes branchiomériques multifocaux	46
1-2-Paragangliomes branchiomériques et métamériques.....	46
2-Association avec une autre tumeur du SNED.....	46
2-1-Néoplasies endocriniennes multiples de type II.....	46
2-2-Phacomatose.....	47
2-3-Triade de Carney.....	48
VI-MALIGNITE DES PARAGANGLIOMES.....	48
1- problème de la définition de la malignité d'un paragangliome	48
2-les localisations métastatiques.....	49
VII-LES PARAGANGLIOMES FONCTIONNELS	49
VIII-ANATOMOPATHOLOGIE.....	50
1-Macroscopie	50
2-Microscopie optique.....	51
3-Microscopie électronique	52
4-Etude immunohistochimique.....	52
5-Diagnostic différentiel	52

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

IX- CLINIQUE	55
1-Paragangliomes rétropéritonéaux	56
2-Paragangliomes autonomes viscéaux.....	57
2-1-Paragangliomes vésicaux	57
2-2-Paragangliome de l'utérus.....	58
2-3-Paragangliome de la queue de cheval	58
X-EXPLORATION PARACLINIQUE.....	58
1-Diagnostic biologique.....	58
1-1-Dosages plasmatiques.....	59
1-2-Dosages urinaires.....	59
1-3-Tests dynamiques des catécholamines	61
1-4-Place de la chromogranine.....	61
2-Diagnostic topographique.....	62
2-1-Echographie et echodoppler couleur	62
2-2-Tomodensitométrie	62
2-3-Imagerie par résonnance magnétique.....	63
2-4-Angiographie	64
2-5-Imagerie fonctionnelle.....	65
a-Imagerie fonctionnelle spécifique.....	66
b-Imagerie fonctionnelle moins spécifique	67
XI-ENQUETE ONCOGENETIQUE.....	69
XII-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	71
XIII-PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	72
1-Le traitement médical préopératoire.....	72
2-Le traitement chirurgical.....	73
2-1-Conditionnement et anesthésie	74
2-2-Exérèse chirurgicale.....	74
a-Paragangliomes rétropéritonéaux.....	74
a-1-la voie transpéritonéale.....	75

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

a-2-la voie rétropéritonéale.....	75
a-3-la laparoscopie.....	75
a-4-paragangliome avec envahissement vasculaire.....	76
b-Paragangliome vésical.....	77
3-Embolisation.....	78
4-Radiothérapie.....	79
5-Chimiothérapie.....	80
6-Radiothérapie métabolique.....	80
7-Analogues de la somatostatine (octréotide)	80
XIV-SURVEILLANCE.....	81
XV-FACTEURS PRONOSTICS ET EVOLUTION.....	82
XVI-ARBRE DECISIONNEL RECAPITULATIF.....	84
CONCLUSION	85
RESUME.....	87
BIBLIOGRAPHIE.....	91



INTRODUCTION

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

Les paragangliomes sont des tumeurs rares, très vascularisées qui se développent aux dépens des paraganglions, tissus neuroendocrines issus de la migration des cellules de la crête neurale qui constituent le système nerveux sympathique (tissu chromaffine) et parasympathique (tissu non-chromaffine), largement répandus dans l'organisme à partir de l'oreille moyenne et de la base du crâne jusqu'au pelvis et l'épididyme.

Leurs incidences sont comprises entre 1/30.000 et 1/100.000. La localisation abdominale, à savoir rétropéritonéale et vésicale, est la plus fréquente, suivie de celles médiastinale et cervicale (30).

Les signes cliniques dépendent du caractère sécrétant ou non de la tumeur, de l'extension de celle-ci, et varient selon la localisation.

L'anatomo-pathologie constitue le seul examen de certitude, sans pouvoir affirmer le caractère malin des lésions primitives.

Ces tumeurs peuvent être génétiquement déterminées dans 30 % des cas. Les formes héréditaires ont un potentiel évolutif différent de celui des formes sporadiques. En effet, si les formes sporadiques des paragangliomes sont habituellement bénignes et d'évolution lente, les formes familiales sont souvent multiples, récidivantes, voire malignes, et pose un problème de prise en charge.

Différentes techniques d'imagerie médicale participent au diagnostic et au bilan préthérapeutique des paragangliomes. Ce bilan vise à proposer une prise en charge adaptée et standardisée du patient, ainsi qu'aux membres de sa famille dans les formes héréditaires.

L'objectif de ce travail est de mettre en exergue à travers six observations rapportées mais également grâce à une revue de la littérature, les caractéristiques cliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques de cette pathologie.

*LE SYSTÈME
PARAGANGLIONNAIRE
NORMAL*

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

Au niveau du plexus coeliaque et vers la 7ème semaine de la vie intra-utérine, certains des paraganglions entrent en contact avec l'ébauche de la corticosurrénale et sous la protection de celle-ci, échappent à la dégénérescence post-natale pour former la médullosurrénale.

Ces cellules paraganglionnaires migrent durant la vie embryonnaire (cinquième semaine) le long des axes vasculo-nerveux, qui facilitent ou limitent leur migration.

Il existe deux types de paraganglions :

➤ les paraganglions branchiomériques :

Ils sont en relation avec le système vasculo-nerveux dérivé des arcs branchiaux durant la genèse embryonnaire. Ils suivent le trajet du IX, du X et accessoirement du V jusqu' à leur destination finale. Leurs migrations peuvent être plus ou moins complètes, expliquant la possibilité de trouver du tissu paraganglionnaire tout le long de ces axes vasculo-nerveux (notamment le long de la dixième paire crânienne).

Ils ont en commun :

- leur siège cervico-médiastinal supérieur,
- leur structure histologique semblable à celle du corpuscule carotidien,
- leur innervation par les nerfs IX et X.

Leurs localisations sont jugulotympanique, orbitaire, carotidienne, sous clavière, laryngée, coronaire, clavière et pulmonaire.

➤ les paraganglions métamériques :

Ils relèvent de la métamérisation thoracique et abdominale et sont satellites des ganglions de la chaîne sympathique jusqu'en région lombo-sacrée. Le paraganglion le plus volumineux est la médullosurrénale, mais il en existe également au niveau de l'aorte, des ostiums des artères rénales à la bifurcation iliaque, comprenant l'organe de Zuckerkandl, de topographie para-aortique, situé à la naissance de l'artère mésentérique inférieure.

Le tissu paraganglionnaire est plus important chez le fœtus et le nouveau-né que chez l'adulte, il atteint son maximum de développement entre le cinquième et le huitième mois de la vie intra-utérine, stade auquel les paraganglions sont visibles macroscopiquement. Pendant

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)
l'enfance, ils subissent une involution progressive pour ne subsister à l'âge adulte que sous la forme de groupes cellulaires microscopiques, à l'exception des localisations carotidiennes et para-aortiques. Ce tissu est fonctionnel dès la fin du quatrième mois de la vie embryonnaire, sécrétant une série d'hormones (adrénaline, noradrénaline, sérotonine,...) puis régresse ensuite lors de la mise en fonction de la médullosurrénale.

II- SYSTEME PARAGANGLIONNAIRE ET SYSTEME NEUROENDOCRINIEN DIFFUS

Le système paraganglionnaire fait partie d'un vaste ensemble anatomo-fonctionnel, le Système Neuro-Endocrinien Diffus (SNED) anciennement dénommé système Amine Precursor Uptake and Decarboxylation (APUD). Le système APUD, décrit par Pearse (2), englobait l'ensemble des cellules capables de capter dans la circulation sanguine des précurseurs d'amines et de les décarboxyler. Ces unités fonctionnelles ont pu être séparées en deux groupes :

- ✓ Les cellules productrices de polypeptides : cellules endocrines du pancréas, de l'estomac, cellules C de la thyroïde.
- ✓ Les cellules productrices d'amines : phéochromocytes, cellules principales paraganglionnaires, cellules endocrines du grêle.

L'abandon du système APUD au profit de celui, plus large, de SNED provient des contestations sur l'origine embryologique des cellules APUD. En effet, les expérimentations de Douarin, tout en confirmant la même origine neuroectodermique des cellules paraganglionnaires et cellules C de la thyroïde, ont démontré l'origine distincte endodermique des tumeurs carcinoïdes du tube digestif, remettant en cause l'unicité du groupe APUD (3).

Le SNED est un concept anatomo-fonctionnel englobant le système APUD.

L'inclusion des paraganglions dans le SNED repose sur des caractéristiques communes :

- ✓ La synthèse de neurotransmetteurs et de peptides ayant une activité hormonale,
- ✓ Le stockage de ces substances au sein de vésicules intracellulaires,

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

- ✓ La fonction récepto-sécrétoire, c'est-à-dire la production d'une substance active en réponse à un stimulus spécifique,
- ✓ Le fait que ces cellules ne dérivent pas toutes d'une origine neuroectodermique.

Les cellules du SNED sont diffuses dans l'organisme, ont une origine embryologique variable et exercent une fonction de contrôle sur d'autres types cellulaires via les amines et les peptides produits (neurotransmetteurs, hormones, action auto/paracrine).

Les tumeurs qui en dérivent peuvent être divisées en deux groupes :

- ✓ tumeurs neurales (neuroblastomes, phéochromocytomes, paragangliomes),
- ✓ tumeurs épithéliales (tumeurs carcinoïdes, tumeurs neuroendocrines éparses) (4).

Tableau 1 : Cellules du Système Neuro-Endocrinien Diffus (SNED) (4).

1-Cellules dérivées du tube neural

- Cellules endocrines de l'épiphyse
- Cellules endocrines de l'hypothalamus
- Cellules endocrine de l'antéhypophyse

2-Cellules dérivées de la crête neurale (neuroectoderme)

- Phéochromocytes de la médullosurrénale
- Cellules principales des paraganglions extrasurréaliens
- Neuroblastes cervico-faciaux et somatiques
- Cellules C de la thyroïde
- Cellules SIF (Small I intensely Fluorescent)
- Mélanocytes
- Cellules principales des parathyroïdes

3-Cellules dérivées de l'endoderme

- Cellules endocrines du pancréas
- Cellules endocrines du tube digestif

III-DISTRIBUTION ANATOMIQUE

Le système paraganglionnaire comprend :

- la médullosurrénale, considérée actuellement comme une entité singulière,
- le tissu paraganglionnaire extra surrénalien : il est constitué de plusieurs sous-groupes distincts par leur distribution anatomique, leur innervation et leur structure microscopique.

Il comprend les cellules :

- ❖ De la chaîne parasympathique :
 - Paraganglions du système branchiomérique,
 - Paraganglions du système vagal.
- ❖ De la chaîne sympathique,
- ❖ Du système viscéral autonome.

1. Les cellules de la chaîne parasympathique

1- 1 Les paraganglions du système branchiomérique

❖ Paraganglion jugulotympanique

Il s'agit en fait de deux localisations différentes mais non différenciables macroscopiquement l'une de l'autre, développées à l'intérieur de l'os temporal (8) :

❖ Paraganglion intercarotidien ou corpuscule carotidien

C'est une formation individualisable macroscopiquement, mesurant en moyenne 5 mm x 3 mm x 2 mm, pesant 12 mg et située à la face postéro-médiane du bulbe carotide. Il est innervé par une branche afférente du nerf glosso-pharyngien, le nerf de Herring.

❖ Paraganglion orbitaire

Les paraganglions orbitaires sont rares chez l'homme; l'existence de tels paraganglions est cependant aussi dépendante de la survenue de paragangliomes différenciés de l'orbite.

❖ Paraganglion sous-clavier

Il est constitué de plusieurs groupes cellulaires situés :

- au niveau de la division du tronc artériel brachio-céphalique à droite,

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

- en dedans de l'artère sous clavière à gauche,
- sur la face antérieure de la crosse aortique, juste après la naissance de l'artère sous-clavière gauche. Son innervation dépend du pneumogastrique (8).

❖ Paraganglions laryngés

On distingue trois groupes, deux constants pairs et symétriques, les paraganglions laryngés supérieurs et inférieurs, un inconstant et discuté, le paraganglion antérieur, au niveau de la membrane cricothyroïdienne.

Les paraganglions laryngés supérieurs se localisent au tiers antérieur de la bande ventriculaire.

Les paraganglions inférieurs se situent soit en regard de l'articulation cricothyroïdienne, soit entre le cartilage cricoïde et le premier anneau trachéal (9).

❖ Paraganglions aortico-pulmonaires

Ils sont étagés le long de la face inférieure de la crosse aortique, entre l'artère pulmonaire droite et le canal artériel.

❖ Paraganglion coronaire

Tels que définis par BECKER (10), ces paraganglions sont localisés au niveau des tissus conjonctifs situés entre l'aorte ascendante et le tronc pulmonaire, selon les positions ventrales ou dorsales.

❖ Paraganglion pulmonaire

Il se trouve dans l'adventice de l'artère pulmonaire, BLESSING et HORA (11) ont illustré une très large distribution des paraganglions dans le poumon du fœtus; ceci peut représenter une source de paragangliomes pulmonaires. La mise en évidence physiologique de chémorécepteurs pulmonaires a aussi été rapportée.

1-2- Les paraganglions du système vagal

Ce sont des amas cellulaires épars, au nombre de 1 à 6 de chaque côté, mesurant entre 0,3 et 0,6 mm. On peut les retrouver tout au long du trajet du nerf vague (12,13). Cependant, leurs sites de prédilection restent la bifurcation carotidienne et le ganglion plexiforme.

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

Ces cellules sont retrouvées :

- soit dans le nerf lui-même, à l'intérieur du périnèvre: paraganglion intra vagal.
- soit, plus rarement, dans le tissu conjonctif péri-nerveux: paraganglion juxta vagal.

Leur innervation est d'origine vagale.

2-Les cellules de la chaîne sympathique

Elles se distribuent le long du rachis vertébral, dans l'espace rétropéritonéal, accompagnant le trajet de l'aorte thoraco-abdominale et de ses collatérales après la crosse aortique.

Soumis à la métamérisation, ces paraganglions sont satellites des ganglions de la chaîne sympathique.

L'organe de Zuckerkandl représentant le groupe le plus volumineux, parfois individualisable macroscopiquement à l'état physiologique chez l'adulte, sous forme d'un reliquat fibreux (14).

Il est situé de part et d'autre de l'aorte abdominale basse, à l'origine de la mésentérique inférieure et peut s'étendre jusqu'à la bifurcation aortique.

Il représente durant la vie fœtale et les 2 premières années de la vie, une glande endocrine importante en assurant la sécrétion de noradrénaline qui est la principale catécholamine fœtale, assurant ainsi la régulation de la pression artérielle. Son développement maximal est atteint à l'âge de 12 à 18 mois. Après l'âge de deux ans, la sécrétion des catécholamines s'effectue essentiellement par la médullosurrénale. Ainsi, le rapport plasmatique noradrénaline/adrénaline s'inverse et l'organe de Zuckerkandl s'atrophie et se fibrose (33).

3-Les cellules du système viscéral autonome (11).

Ces tissus paraganglionnaires se situent à proximité ou au sein même des organes des cavités : thoracique, abdominale ou pelvienne, au niveau des parois myocardiques, des tissus

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)
bronchiques, du hile hépatique, du tube digestif, des plexus prostatiques, utérovaginaux ou encore vésico-urétraux.

Certains paraganglions dits « viscéraux » peuvent être retrouvés sur le trajet des vaisseaux mésentériques.

Les paragangliomes vésicaux sont souvent localisés sur le dôme, le trigone (41 % des cas), ou les orifices urétéraux (34 % des cas) (15).

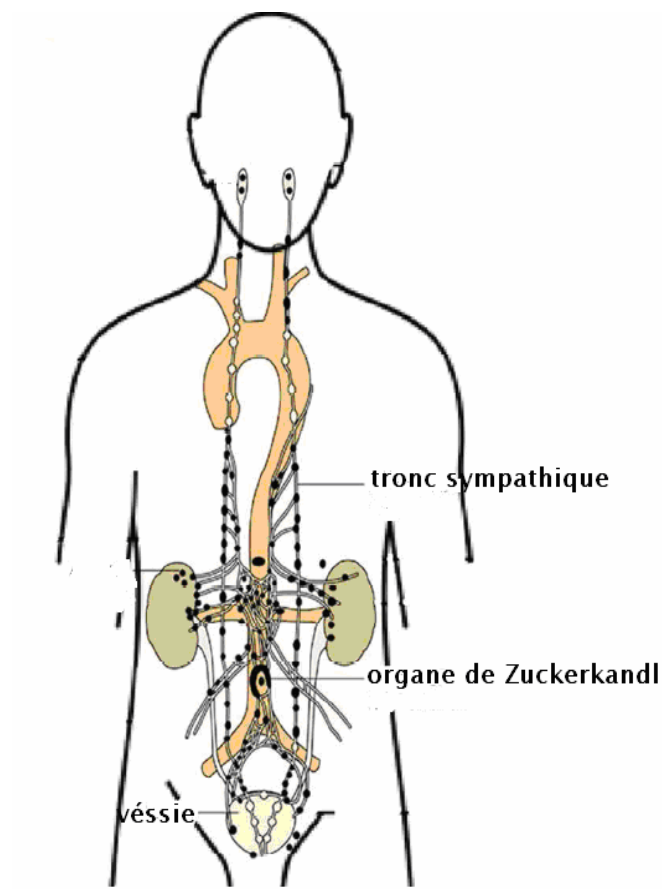


Figure 2 : Distribution du système paraganglionnaire dans l'organisme (14).

IV-PHYSIOLOGIE

La fonction précise des paraganglions est longtemps restée méconnue.

Leur localisation préférentielle le long des axes vasculo-nerveux (gros vaisseaux du cou, aorte thoracique et abdominale) explique leur rôle physiologique d'homéostasie, avec possibilité de réponse rapide (proximité vasculaire) sous la dépendance d'une régulation neurologique (proximité d'éléments nerveux) (20).

Ils fonctionneraient comme des chémorécepteurs, sensible aux variations de la pression partielle artérielle en O₂, en CO₂, ainsi qu'au pH artériel. La conséquence de leur stimulation par ces trois critères (hypoxie, hypercapnie, acidose) est une augmentation de la fréquence respiratoire, via les afférences glossopharyngiennes.

Cette fonction chémoréceptrice n'a réellement été mise en évidence que pour les localisations carotidienne et aortico-pulmonaire ; en fait, les paraganglions et les sinus carotidiens forment un véritable complexe régulateur, l'un de la fonction ventilatoire, l'autre de la fonction hémodynamique.

Certaines situations cliniques ou pathologiques démontrent le rôle des paraganglions carotidiens, isolément ou en relation avec les barorécepteurs :

-Une plus forte prévalence de paragangliomes carotidiens a été rapportée chez des populations soumises à une hypoxie chronique: sujet vivant à haute altitude (>2000 m), insuffisants respiratoires chroniques (16,17, 18).

-Un dysfonctionnement des paraganglions a été avancé pour expliquer les troubles hémodynamiques des sujets souffrant de syndrome d'apnées du sommeil (19).

-D'autres auteurs ont rapporté des désordres cardiovasculaires (accès d'hypertension labile, hypotension orthostatique sévère, tachycardie) secondaires à l'exérèse bilatérale de paragangliomes carotidiens (17,18). Les auteurs expliquent ces complications par la perte bilatérale de la fonction baroréceptrice du sinus carotidien secondaire à une dénervation chirurgicale.

Ceci est en faveur du rôle régulateur du paraganglion carotidien au sein du complexe « sinus carotidien-paraganglion carotidien » : le paraganglion carotidien fonctionne comme un

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas) stimulateur du système cardiovasculaire (via la sécrétion de catécholamines) et le sinus carotidien contrebalance ces effets par une action de type vagal (bradycardie, vasodilatation, hypotension artérielle).

V-BIOCHIMIE

1-Synthèse des catécholamines (20)

Les structures appartenant au système neuro-endocrinien diffus peuvent transformer les amines en neurotransmetteurs. La synthèse des catécholamines se fait principalement dans les cellules des paraganglions (médullosurrénales, corpuscules carotidiens, etc).

Les catécholamines regroupent l'ensemble des substances biologiques constituées d'un noyau catéchol auquel est fixée une chaîne latérale aminée.

Chez l'humain, il en existe trois principales :

- ♦ La dopamine: neurotransmetteur situé dans la partie du cerveau qui coordonne l'activité motrice.
- ♦ La noradrénaline ou norépinéphrine: neurotransmetteur des terminaisons sympathiques périphériques.
- ♦ L'adrénaline ou épinéphrine: neurotransmetteur du système nerveux central, hormone sécrétée par la médullosurrénale exclusivement grâce à la présence des hautes concentrations tissulaires de cortisol nécessaires à l'activation du PNMT (phényléthanolamine N-méthyltransférase).

La biosynthèse des catécholamines se fait en quatre étapes à partir d'un précurseur qui est la tyrosine (20,21), qui peut être d'origine exogène (alimentaire) ou endogène (synthétisée par le foie à partir de la phénylalanine) :

- ♦ Hydroxylation de la tyrosine en L- dopa par la tyrosine hydroxylase. Cette étape nécessite de l'oxygène et de la tétrahydrobioptérine comme cofacteur. La tyrosine hydroxylase est inhibée par l'adrénaline et la noradrénaline.

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

- ♦ Décarboxylation de la dopa en dopamine par la dopa décarboxylase, utilisant du phosphate de pyridoxal (forme activée de la vitamine B6) comme cofacteur.
- ♦ La bêta hydroxylation de la dopamine: la dopamine est stockée dans les vésicules chromaffines, dans lesquelles, elle est convertie en Noradrénaline par la dopamine bêta hydroxylase.
- ♦ La méthylation de la noradrénaline en adrénaline: cette méthylation se fait sous l'influence de la phényl-éthanolamine -N-méthyl transférase qui est une enzyme spécifique de la médullosurrénale.

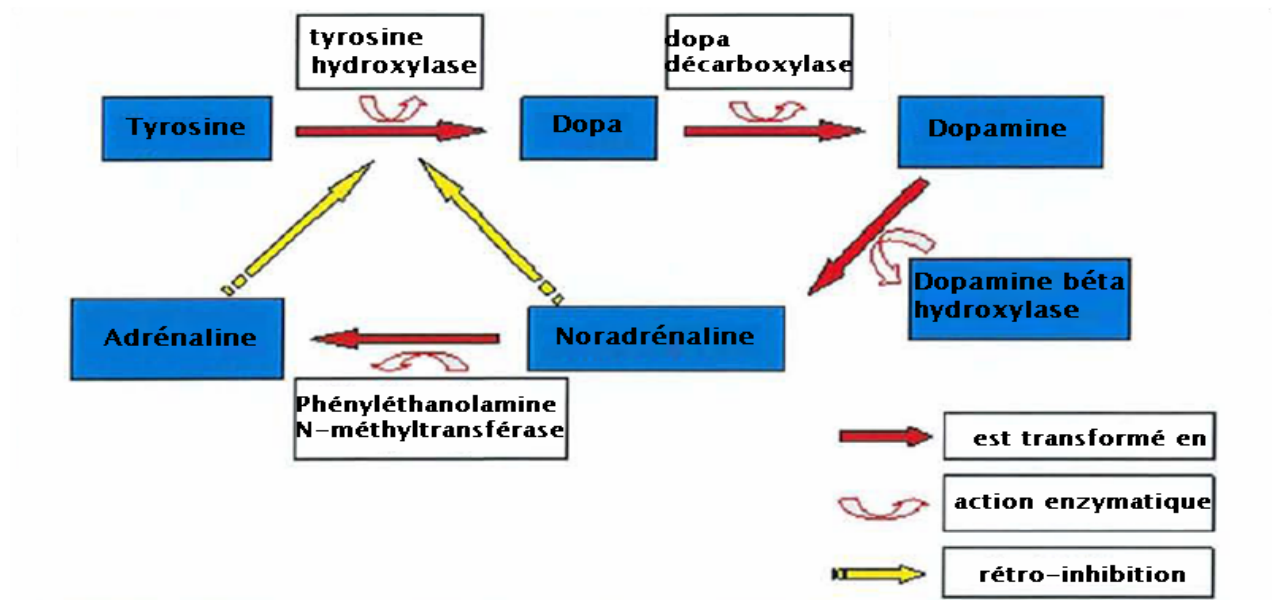


Figure 3: Biosynthèse des catécholamines (20).

2-Catabolisme des catécholamines

Les catécholamines circulantes, ont une demi-vie d'environ deux minutes. Elles sont catabolisées dans le foie et excrétées dans les urines sous forme de métabolites.

La dégradation des catécholamines est faite essentiellement grâce à deux systèmes enzymatiques :

- **COMT**: catécholoxy-méthyl transférase.
- **MAO**: monoamine oxydase.

→ **La méthylation** : Elle se fait sous l'effet de la COMT qui agit sur l'adrénaline ou la noradrénaline et les transforment respectivement en métanéphrine et normétanéphrine. Ce bloc méta-normétanéphrine représente 20 à 40% des catécholamines.

→ **La désamination oxydative de la chaîne latérale**: Elle se produit sous l'effet de la MAO et donne l'acide dihydroxy-mandélique à partir de l'adrénaline et de la Noradrénaline et l'Acide Vanyl-Mandélique (VMA) à partir de la métanéphrine et de la normétanéphrine.

Le VMA représente la majeure partie de la dégradation, il constitue 60 à 80% des catécholamines.

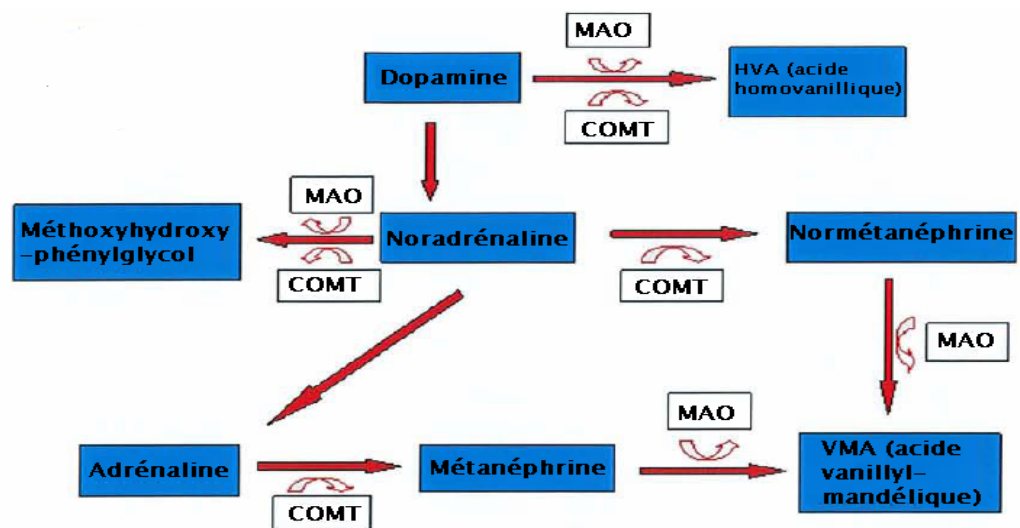


Figure 4: Catabolisme des catécholamines (20).

3-Effets des catécholamines

Les catécholamines exercent leurs actions en se fixant à des sites récepteurs spécifiques situés sur les membranes cellulaires des organes cibles. Il existe deux types de ces récepteurs, dits « adrénergiques ». Ceux qui lient principalement la noradrénaline sont appelés récepteurs «alpha». Ceux liant principalement l'adrénaline sont dits «bêta ». La stimulation alpha-adrénergique déclenche une vasoconstriction artériolaire, exceptée au niveau cardiaque. Par opposition, celle des récepteurs bêta-adrénergiques entraîne la dilatation des vaisseaux des muscles squelettiques et du cerveau. Elle provoque également le relâchement des muscles bronchiques et augmente surtout le rythme et la force de contraction cardiaque (21).

L'action conjointe de ces catécholamines permet d'augmenter la pression sanguine et en même temps d'assurer un bon débit sanguin aux tissus impliqués dans les phénomènes de lutte ou de fuite.

L'action métabolique des catécholamines vise à fournir aux tissus davantage de combustible. Ainsi, dans le muscle, et à un moindre degré dans le foie, l'adrénaline intervient dans le mécanisme d'activation de la phosphorylase et stimule la glycogénolyse. Dans le tissu adipeux, les catécholamines favorisent la lipolyse et la mobilisation des acides gras.

VI-HISTOLOGIE

1-Microscopie optique

L'aspect histologique du paraganglion est celui de plusieurs lobules ronds, ovoïdes ou polygonaux, de 400 µm de diamètre. Ils sont composés de petits amas cellulaires (=nids de Zellballen = " balles de cellules") (22), cernés par un liseré réticulinique, et entourés par du tissu conjonctif parcouru de vaisseaux et de nerfs. Les fibres nerveuses, myélinisées dans les plans péri-lobulaires, perdent leurs gaines de myéline lorsqu'elles pénètrent dans ces nids cellulaires. Ces nids alvéolaires, d'environ 80 µm de diamètre, représentent l'unité architecturale des

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)
paraganglions, et renferment 3 à 6 cellules en moyenne. Ces structures sont disposées en cordons dits endocrinoides.

On observe deux types de cellules :

- Les cellules principales (chief cells) ou de type I (paraganglionnaire) polygonales sont les plus nombreux. Ces cellules principales ont un cytoplasme amphophile finement granuleux (ces granulations contenant des catécholamines). Les noyaux sont ronds ou ovoïdes, à chromatine finement granuleuse, avec de petits nucléoles. Deux types de cellules principales ont été décrites : cellules "claires" et cellules "sombres". Il n'a pas été mis en évidence de correspondance entre l'aspect cellulaire et le caractère fonctionnel.

- Les cellules sus-tentaculaires ou de type II, ce sont des cellules de soutien aplaties, ces cellules représentant 35 à 45% des cellules des paraganglions (23), ont un noyau allongé, fusiforme, hyperchromatique et un cytoplasme pâle aux limites mal visibles. Localisées en périphérie des amas de cellules neuroendocrines, elles ressemblent beaucoup aux cellules de Schwann tant en microscopie optique qu'électronique; elles émettent des prolongements cytoplasmiques dans les amas des cellules neuroendocrines et autour des axones.

2-Microscopie électronique

Les études ultra-microscopiques des paraganglions sont peu nombreuses en raison de la dégradation post-mortem des prélèvements (24).

- Les cellules principales (ou de type I) présentent un noyau rond ou ovalaire avec une chromatine dense uniformément répartie, contenant parfois un ou deux nucléoles de grande taille et de forme arrondie. Dans le cytoplasme finement granuleux les organites sont abondants, l'appareil de synthèse bien développé, les ribosomes libres en faible quantité. Il peut être retrouvé des filaments, des cils et des corps lipidiques. On note une interdigitation en mosaïque du cytoplasme cellulaire, parfois avec encerclement partiel d'une cellule par une autre. Les cellules sombres ont souvent une abondante concentration de granules neurosécrétoires. Ces

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)
granules ont un noyau dense avec un étroit halo symétrique avant la membrane limitante. Les diamètres des granules sont de 50 à 200 nm (22).

Les deux types cellulaires peuvent aussi être distingués en microscopie électronique :

- Les cellules claires avec des granules sphériques à contours réguliers, le cytoplasme réagit fortement à l'haematoxyline, contient des vacuoles à contours irrégulières formant un syncytium avec les cellules adjacentes. Leur noyau est rond ou ovoïde, d'environ 7 µm de diamètre qui a une apparence caractéristique de vésicule ouverte.

- Les cellules sombres ont de nombreuses petites mottes de chromatine qui lui donne une apparence grossièrement granulaire avec des grains irréguliers polyédriques. Le cytoplasme a une bordure mieux définie et contient des vésicules cytoplasmiques denses typiques des cellules du SNED.

Le halo clair qui cerle le noyau dense du granule, contient des amines biogènes comme la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine (24). Ces amines sont supposées être associées à la fonction chémoréceptrice, mais les mécanismes impliqués ne sont pas encore clairs. La forme, la largeur du halo clair et la densité électronique du centre, dépendent de la nature de l'amine ou du peptide sécrété.

Six peptides ont été retrouvés au sein des vésicules : méthionine-encéphaline, leucine-encéphaline, bombésine, neurotensine, substance P16 et peptide intestinal vasoactif (VIP). Les deux premiers apparaissent principalement dans les cellules sombres. La fonction de ces peptides est pour l'instant inconnue.

- Les cellules sustentaculaires (de type II) ont un noyau de petite taille, de forme irrégulière avec une chromatine disposée en motte et un nucléole proéminent. Le cytoplasme contient des organelles clairsemées de petites quantités, de réticulum endoplasmique et des filaments fins (action-like) (24). Les cellules sustentaculaires en contact avec les cellules principales ont de longs prolongements cytoplasmiques de type axonal.

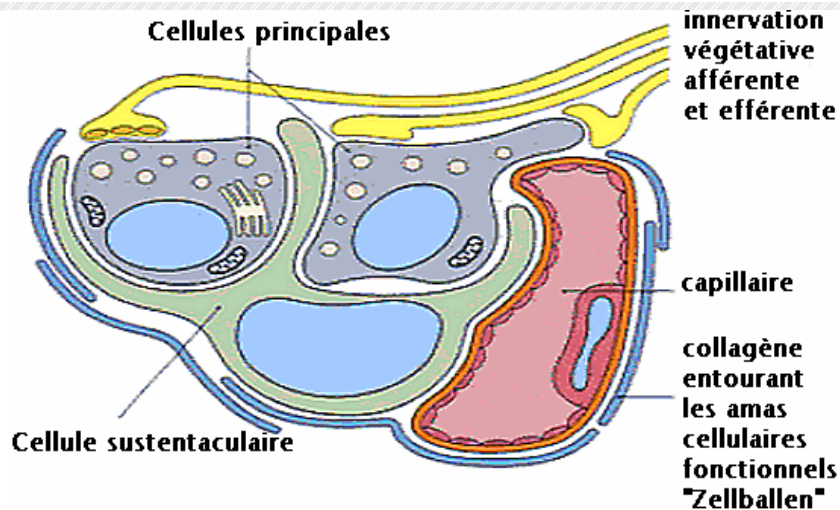


Figure 5: Image schématisant l'aspect ultrasctructural d'un paraganglion (24).

3-Caractérisations immunohistochimiques

La présence des catécholamines dans les paraganglions est recherchée par colorations spécifiques sur des coupes paraffinées ou parfois cryopréservées (25) :

- La réaction d'argyrophilie (coloration de Grimelius et Grandi), elle est basée sur la réduction d'un sel d'argent par les monoamines. Elle est positive en présence de noradrénaline.
- La fluorescence induite par le formaldéhyde (technique de Falck et Hillarp) est une méthode de détection des catécholamines (norépinéphrine). Un acide aminé précurseur d'amine est capté par la cellule qui le décarboxyle en amine fluorescente, visualisable en microscopie ultraviolette sous l'action de vapeurs de formaldéhyde. Cette méthode est sensible mais nécessite des coupes fraîches congelées.

Les techniques immunohistochimiques sont actuellement les plus utilisées :

- Dans les cellules principales : la Neurone Specific Enolase (NSE), bien connue mais peu spécifique ; la chromogranine, la synaptophysine sont aujourd'hui préférées.
- Dans les cellules sustentaculaires : la protéine S-100 et la protéine fibrillaire gliale acide (GFAP).

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

Des réactions plus anciennes étaient utilisées dans le passé : la réaction chromaffine ou réaction de Henlé (qui pigmentait en brun les catécholamines par le bichromate de potassium), dépendait de la quantité de catécholamines intra-cellulaire, et était peu sensible avec des résultats capricieux. Elle met en évidence la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine mais n'est pas spécifique de ces substances. Elle a été la base de la classification des paraganglions chromaffines et non chromaffines ; cette dernière est désuète.

La réaction argentaffine de Fontana mettait en évidence les cellules contenant de la noradrénaline ou de la sérotonine par réduction de l'argent ammoniacal.

MALADES ET METHODES

Nous rapportons de façon rétrospective, six observations de paragangliomes colligées dans Le service d'urologie à l'hôpital Ibn Tofail de Marrakech (5cas) et le service de la chirurgie viscéral à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech (1cas), sur une période de 6 ans, allant de janvier 2005 à mars 2011.

Nous avons contacté aussi les services d'anatomo-pathologies pour ne retenir que les observations dont la confirmation histologique a été prouvée.

Les observations médicales des patients ont été recueillies des dossiers à partir des archives des services. Les données concernant le suivi ont été collectées à partir des dossiers médicaux et des appels téléphoniques des patientes ou de leurs proches.

Toutes nos patientes sont de sexes féminins et jeunes, ce qui fait la particularité de cette étude.

RESULTATS

Observation N°1 :

Mme A. F âgée de 36 ans, originaire et résidente à Marrakech mère de 2 enfants, sans profession, sans antécédent pathologique, hospitalisée pour des douleurs para-ombilicales droites, modérées et apparaissant après des repas copieux ou après des efforts physiques importants, évoluant depuis deux ans, sans autre signe associé.

L'examen clinique retrouve une patiente consciente, normotendue à 130/80 mmHg, normocarde à 86 battements/minute, eupneique à 18 cycles/minute, apyrétique.

On retrouve une masse para-ombilicale droite indurée, mobile et indolore, les aires ganglionnaires sont libres.

La numération formule sanguine montre un taux d'hémoglobine à 10 g/dl, des plaquettes à 146000 éléments/mm³, un TP à 100%, une glycémie à 0,80 g/l, une fonction rénale normale. La radiographie du thorax est normale, l'électrocardiogramme est sans anomalie.

Une échographie abdominale couplée au doppler a mis en évidence une masse inter-aortico-cave mesurant 4,5 cm de grand axe.

Le dosage des catécholamines urinaires des 24 heures était normal. Un angio-scanner abdomino-pelvien a retrouvé la masse inter-aorto-cave et une biopsie scanno-guidée a été faite.

L'étude histologique a confirmé le diagnostic de paragangliome.

Aucune autre localisation n'a été mise en évidence.

L'intervention par abord médian a permis de découvrir une tumeur rétropéritonéale de 40 mm de grand axe. Aucune modification majeure de la tension artérielle n'a été observée. Il s'agissait d'une tumeur hypervasculaire avec trois branches nourricières naissant de la face latérale droite de l'aorte. Cette tumeur présentait un aspect ovalaire bien limité de coloration beige chamois à rougeâtre.

Les suites opératoires ont été simples.

L'étude anatomopathologique a retrouvé un paragangliome bien différencié.

À l'immunohistochimie on retrouve une expression de la chromogranine et neuron specific enolase (NSE), la protéine S 100 marquait le cytoplasme des éléments sus-tentaculaires en bordure des nids d'abeilles.

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

Après 18 mois de recul, il n'existe pas de reprise tumorale clinique.

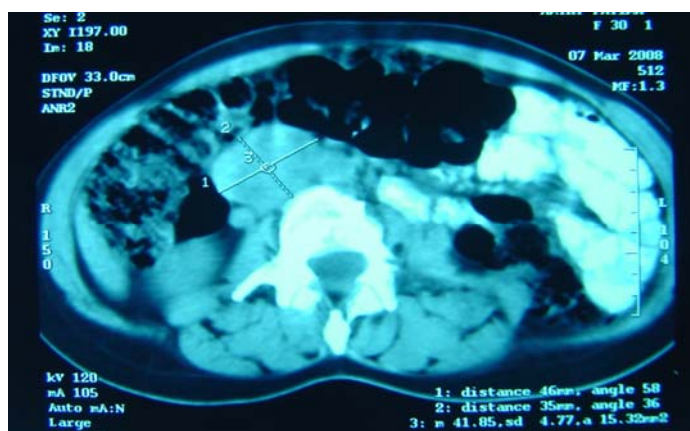


Figure 6: (Observation n° 1). TDM abdominal montrant la masse inter-aortico-cave mesurant 4,5 cm de grand axe.

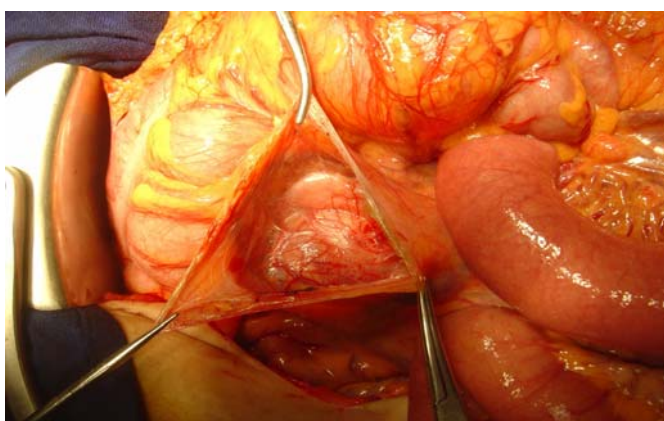


Figure 7: (Observation n° 1). Vue opératoire : abord trans-péritonéale de la tumeur.

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

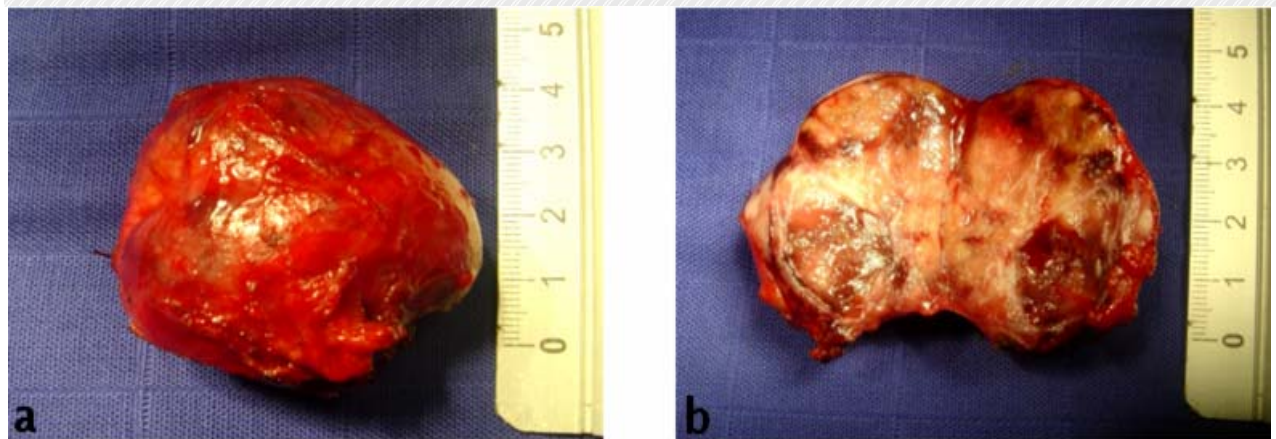


Figure 8 : (Observation n° 1). (a) Aspect macroscopique de la tumeur (Pièce fermée).
(b) Aspect macroscopique de la tumeur (Pièce ouverte), avec présence de zones de nécroses.

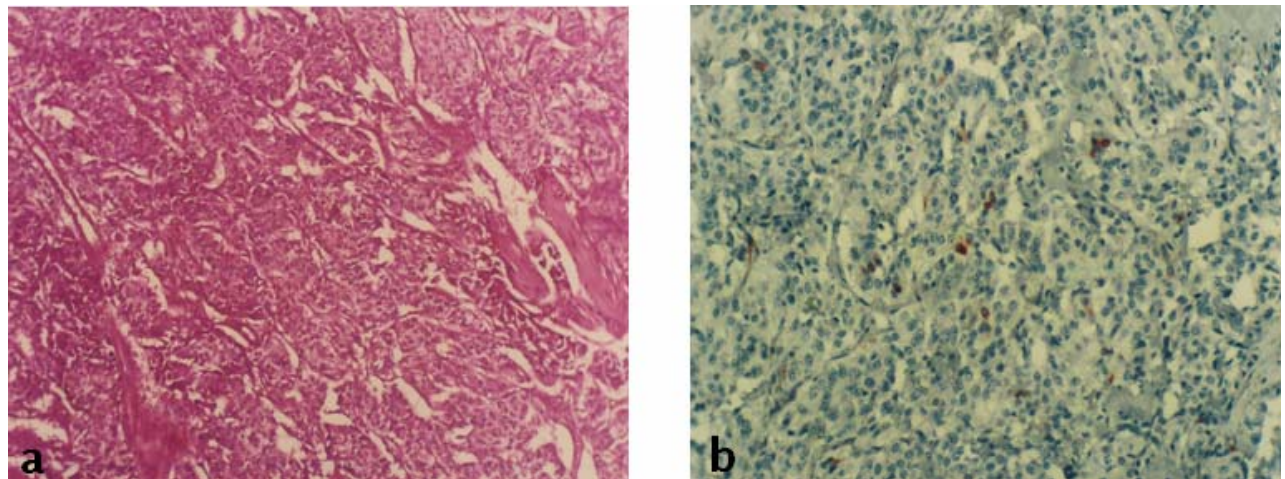


Figure 9: (Observation n° 1). (a) Prolifération des cellules chromaffines disposées en îlots après coloration à l'HE.
(b) Immunohistochimie montrant la positivité des cellules sus-tentaculaires à la protéine S100.

Observation N°2 :

Mme E. S âgée de 25 ans, mère d'un enfant sans profession, sans antécédent pathologique, consulte pour une hypertension artérielle évoluant depuis 1 an avec céphalées chroniques, sueurs, palpitations, acouphènes et une baisse de l'acuité visuelle, sans autre signe associé.

L'examen clinique retrouve une HTA à 260/140 mmHg.

L'examen somatique est normal.

Le bilan biologique a montré un taux d'hémoglobine à 12,5 g/100ml, une créatinine à 6 mg/l, la glycémie à 0,96 g/l, K⁺ à 4,5 meq/l, Na⁺ à 135meq/l, la protéinurie de 24h est négative.

Le bilan hormonal a montré une élévation du taux des dérivés méthoxylés urinaires ; métanéphrine à 20,3 micromoles /24 h (valeur normale 0,35 à 1) ; normétanéphrine à 25,64 micromoles /24 h (valeur normal 0,5 à 2).

L'ECG a retrouvé des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche électrique.

L'échographie abdominale, a montré une masse d'échostructure tissulaire en regard du hile du rein gauche mesurant 5 / 5 cm de diamètre.

La tomodensitométrie abdominale a montré une masse rétro péritonéale, pré rénale gauche, de densité tissulaire, hétérogène avec des zones de nécroses, se rehaussant après injection du produit de contraste.

L'échographie cervicale, la TDM thoracique et la TDM cérébrale sont sans particularité.

La patiente a bénéficié d'un traitement anti-hypertenseur à base de Nifédipine, un comprimé trois fois par jour en sublingual, durant quelques jours avant l'intervention. Une préparation peropératoire a été faite par un alpha bloquant, avec une surveillance étroite et continue de la pression intra-artérielle, le débit cardiaque, l'oxymétrie et l'électrocardiogramme.

La tumorectomie a été réalisée par abord coelioscopique transpéritonéale.

Les suites opératoires sont simples et le bilan biologique s'est normalisé en post-opératoire.

L'examen anatomo – pathologique a confirmé la nature histologique de paragangliome.

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

Après 22 mois, la tumeur n'a pas récidivé sur le plan clinique et biologique.



Figure 10: (Observation n° 2). TDM abdominale : Masse rétro péritonéale, pré-rénale gauche, mesurant 5/5cm, de densité tissulaire, hétérogène, se rehaussant après injection de produit de contraste.

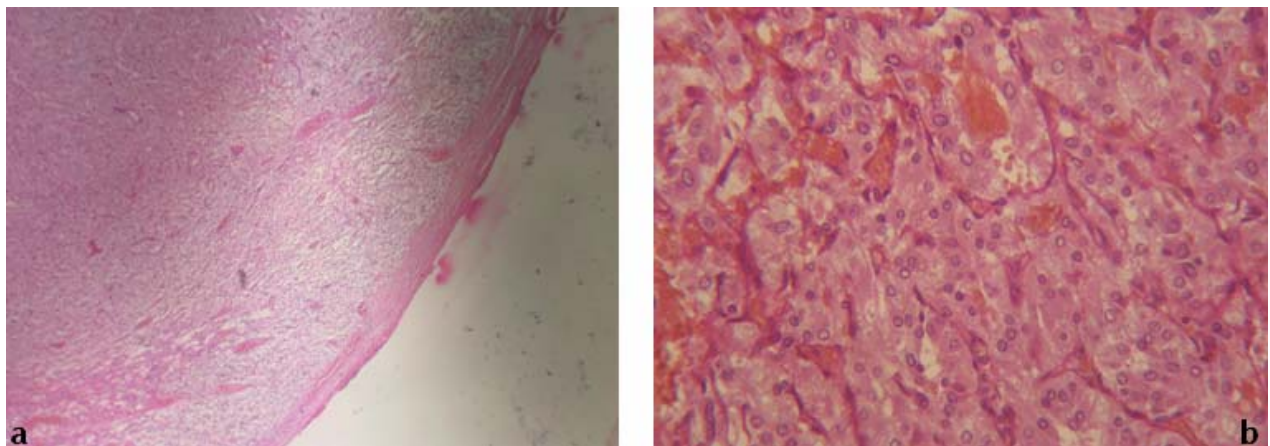


Figure 11: (Observation n° 2). (a) Masse encapsulée (x 40), (b) Cellules organisées en cordons séparés les uns des autres par des structures vasculaires (x 400).

Observation N° 3:

Mme M. I. A âgée de 34ans, mariée, mère de 4 enfants, originaire et résidente à Safi, connue hypertendue depuis un an, non suivie, présente depuis 6 mois de façon progressive des lombalgies gauche avec hypertension artérielle paroxystique déclenchée par le changement de position, l'effort et l'émotion, céphalées pulsatiles, palpitations, sueurs profuses et des bouffées de chaleur, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et un amaigrissement non chiffré.

L'examen clinique retrouve une HTA à 150/90 mmHg, normocarde à 83 battements/minute, apyrétique, eupneique à 21 cycles/minute.

L'examen somatique retrouve une masse fixe, indolore au niveau de l'hypochondre gauche donnant le contact lombaire, les aires ganglionnaires sont libres.

L'échographie a montré une masse tumorale surrénalienne gauche, et à la tomodensitométrie abdominale, une masse tumorale rétropéritonéale du hile rénal gauche au contact du 3^{ème} duodénum.

Le bilan biologique standard a montré un taux d'hémoglobine à 12,5g/dl, un TP à 100%, une urée à 0,23g/l, une créatinine à 16 mg/l, une glycémie à 0,97g/l.

Le dosage hormonal a retrouvé une valeur normale de métanéphrine urinaire à 0,57µmol/24h, et une valeur augmentée de la normétanéphrine qui est à 6,17µmol/l (valeur normal 0,5 à 2).

L'électrocardiogramme et la radiographie du thorax sont normaux.

L'abord réalisé par voie médiane, sous anesthésie général, retrouve une masse rétropéritonéale, pararénale au contact avec le pôle inférieur du rein gauche, dure et accolée à l'aorte. La dissection est difficile. La masse est le siège d'une vascularisation importante. L'exérèse est pratiquée en totalité. Au cours de l'intervention, la patiente a présenté plusieurs accès hypertensifs lors de la mobilisation de la tumeur, qui étaient contrôlés.

Les suites opératoires sont simples et le bilan biologique s'est normalisé en post-opératoire. L'examen anatomo – pathologique confirme la nature histologique de paragangliome.

Après 18 mois de recul, la tumeur n'a pas récidivé sur le plan clinique et biologique.

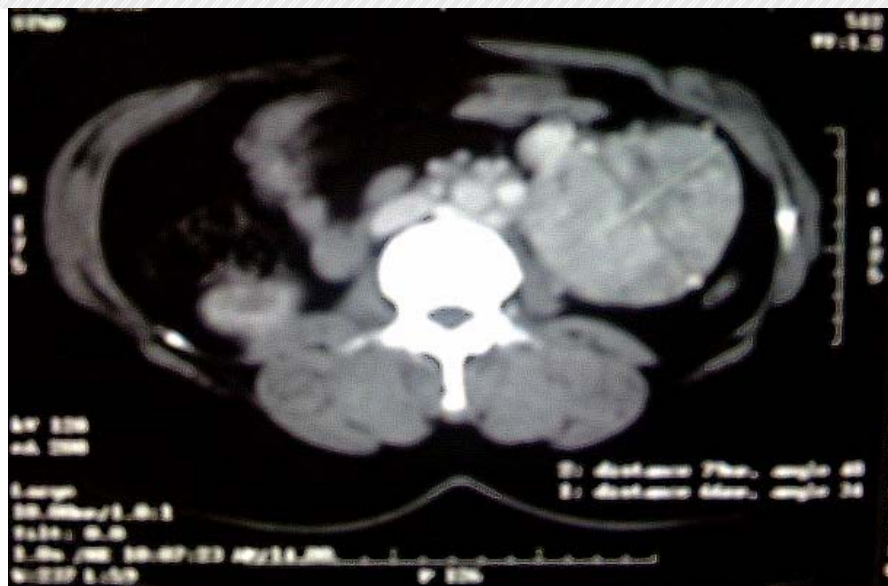


Figure 12: (Observation n° 3). Tomodensitométrie abdominale qui montre une masse tumorale rétropéritonéale.

Observation N°4 :

Mme B. H âgée de 29 ans mariée, originaire et résidente à Safi, non mutualiste, ayant comme antécédent une hypertension artérielle paroxystique mal suivie. La patiente a été hospitalisée pour des douleurs pelviennes remontant à un an qui s'aggravent au moment des règles avec des accès paroxystiques faits de palpitations, céphalées, hypersudation et acouphènes survenant généralement après la miction, associés à des signes urinaires irritatifs (pollakiurie, impériosité, brûlures mictionnelles).

L'examen clinique retrouve une TA au repos à 13/8 mmHg, normocarde à 72 battements/min et eupneique à 20 cycles/min.

L'examen physique est normal en dehors d'une légère sensibilité hypogastrique.

L'échographie pelvienne a montré une masse tissulaire au fond vésical, faisant saillie dans la lumière vésicale évoquant une tumeur de vessie.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne a montré une lésion de la paroi vésicale mesurant 20/10 mm, hyperintense en pondération T2, sans autre anomalie.

Le bilan biologique retrouve une glycémie à 0,77g/l, un taux d'hémoglobine à 13,9g/dl, un taux d'hématocrite à 41,1%, un taux de plaquettes à 446 000 éléments/mm³, un TP à 100%, INR à 1, une urée à 0,19g/l, une créatinine à 7 mg/l, une natrémie à 144 mmol/l, une kaliémie à 4,9mmol/l, l'ECBU est négatif et la radiographie du thorax est normale.

Le dosage de l'acide vanyl-mandélique urinaire (VMA) est normal à 2,81mg/24h, Le dosage des métanéphrines et des normétanéphrines urinaires n'a pas été fait.

La cystoscopie a montré une tumeur trigonale unique à large base d'implantation. La résection trans-urétrale complète et profonde de cette tumeur de vessie a ramené des copeaux jaunâtres d'aspect inhabituel. Au cours de la résection, il n'y a pas eu de trouble de la tension artérielle. Les suites opératoires ont été simples.

L'examen anatomo-pathologique des copeaux de résection a conclu à un paragangliome vésical.

L'évolution a été favorable avec un recul de 18 mois. La patiente est actuellement asymptomatique avec des chiffres tensionnels normaux et une cystoscopie de contrôle normale.

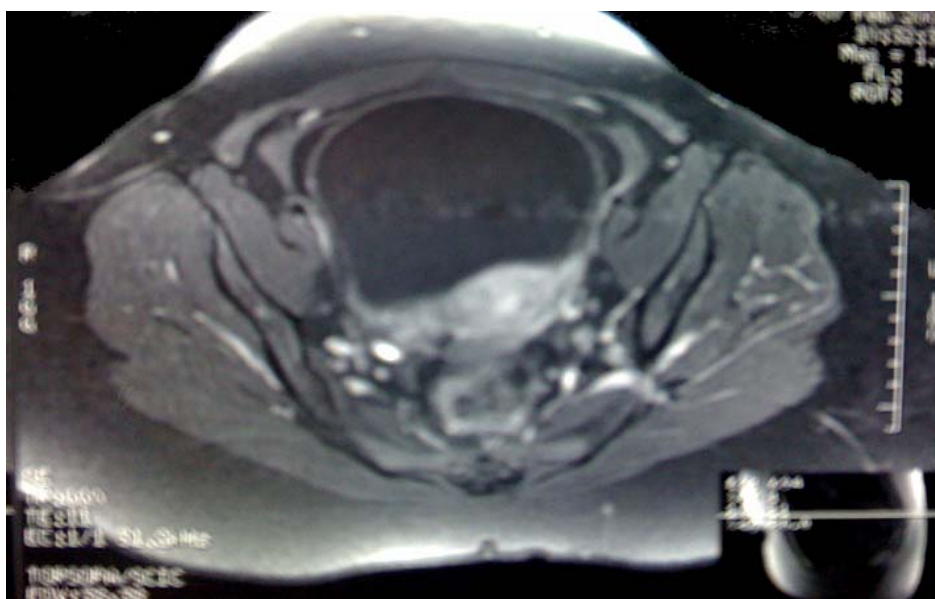


Figure 13 : (Observation n° 4). Imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne : processus tumoral trigonal mesurant 20/10 mm, hyperintense en pondération T2.

Observation N°5

Mme A. M âgée de 43ans, originaire et résidente à Elyoussoufia, sans antécédent pathologique particulier, rapporte depuis quatre ans une hématurie terminale intermittente associée à un syndrome irritatif fait d'une pollakiurie nocturne et diurne, impériosités et brûlures mictionnelles, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'amaigrissement non chiffré.

L'examen général retrouve une TA au repos à 130/80 mmHg, normocarde à 80 battements/minute, eupneique à 18 cycles/min, apyrétique.

Le reste de l'examen clinique est normal en dehors d'une légère sensibilité hypogastrique.

La numération formule sanguine montre un taux d'hémoglobine à 8,5 g/dl, des plaquettes à 358000/mm³, un TP à 100%, une glycémie à 0,80g/l, une créatinine à 6 mg/l, urée à 0,19 g/l et une radiographie du thorax normale. L'examen cyto bactériologique des urines est stérile, l'électrocardiogramme est sans anomalie.

L'échographie abdomino-pelvienne a retrouvé une lésion de la paroi latérale droite de la vessie mesurant 1,7 × 2,5 cm, hypoéchogène, hétérogène, d'allure tumorale, sans retentissement sur le haut appareil urinaire.

La cystoscopie a montré un processus tumoral de 20 mm au niveau du fond vésical, ferme d'allure non urothéliale à distance des méats. La patiente a bénéficié d'une résection trans-urétrale complète sous anesthésie locorégionale. Au cours de la résection, il n'y a pas eu de trouble de la tension artérielle. Les suites opératoires ont été simples.

L'examen anatomopathologique a confirmé le diagnostic de paragangliome vésical. On a réalisé par la suite un dosage des dérivés méthoxylés urinaires (méthanéphrine et norméthanéphrine) qui étaient normaux.



Figure 14: (Observation n° 5). Echographie abdomino-pelvienne montrant une lésion de la paroi latérale droite de la vessie mesurant $1,7 \times 2,5$ cm, hypoéchogène, hétérogène.

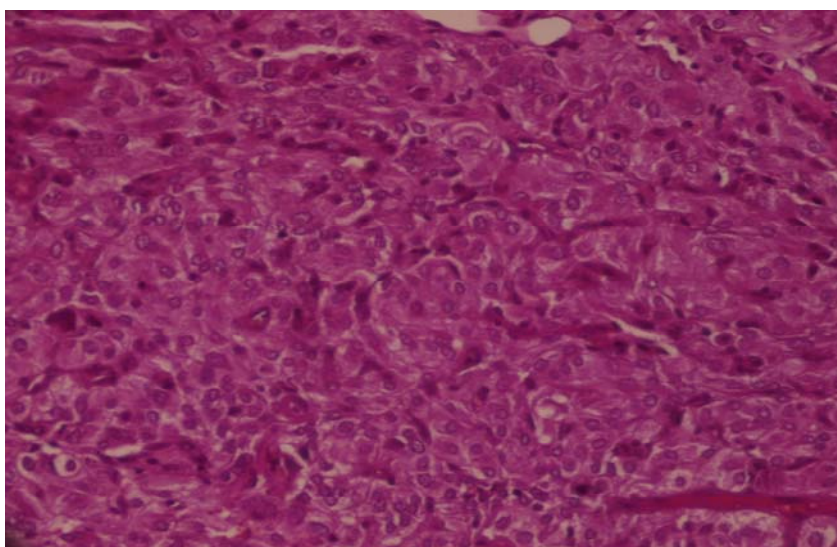


Figure 15 : (Observation n° 5). Etude anatomopathologique : cellules polygonales avec un cytoplasme granuleux basophile qui sont organisées en îlots séparés par du tissu conjonctif richement vascularisé, faisant évoquer un paragangliome (x 400).

Observation N° 6 :

Mme O. A âgée de 36 ans, célibataire, sans profession, originaire et résidente à Marrakech, sans antécédent pathologique, présente depuis 18 mois une tuméfaction pelvienne augmentant progressivement de volume, douloureuse, sans signe gynécologique, ni urinaire, avec asthénie et amaigrissement non chiffré.

L'examen clinique retrouve une TA à 130/80 mmHg, eupneique à 18 cycles/min, normocarde à 80 battements/min, apyrétique, sans d'œdème des membres inférieurs.

L'examen somatique retrouve une masse pelvienne, ferme et mobile, les aires ganglionnaires sont libres.

Le bilan biologique standard était normal.

L'échographie abdomino-pelvienne a objectivé un utérus polymyomateux!!!

Une incision médiane sous ombilicale, a mis en évidence une tumeur rétropéritonéale, de 40 mm de grand axe, accolée au colon sigmoïde. La dissection est difficile, la masse est le siège d'une vascularisation importante. L'exérèse est pratiquée en totalité.

Les suites opératoires ont été simples. L'examen anatomopathologique a retrouvé un paragangliome bien différencié. L'immunohistochimie a montré que les cellules tumorales exprimaient la chromogranine, neuron specific enolase (NSE) et la protéine S 100.

À 5 mois, la patiente a présenté des coliques néphrétiques gauche, sans hématurie, ni émission de calcul, et sans signe urinaire accompagnateur.

Le scanner abdomino-pelvien a mis en évidence une urétérohydronéphrose gauche sur sténose de l'uretère lombaire, sans retentissement parenchymateux.

L'urétéropyélographie rétrograde a révélé une sténose de l'uretère pelvien gauche avec extravasation du produit de contraste. S'agit-il d'un accident ischémique ou d'une ligature accidentelle peropératoire?

Une intervention chirurgicale par voie médiane sous ombilicale a permis de mettre en évidence une ligature au niveau de l'uretère iliaque. Après dissection de l'uretère pelvien et lombaire, nous avons retrouvé une perte de substance de 5 cm du l'uretère pelvien, une urétéroiléoplastie a été réalisée sur sonde double J.

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

Les suites opératoires étaient simples, avec sortie de l'hôpital à J7 postopératoire.



Figure 16 : (Observation n° 6). Echographie abdomino-pelvienne montrant la massa rétropéritonéale.

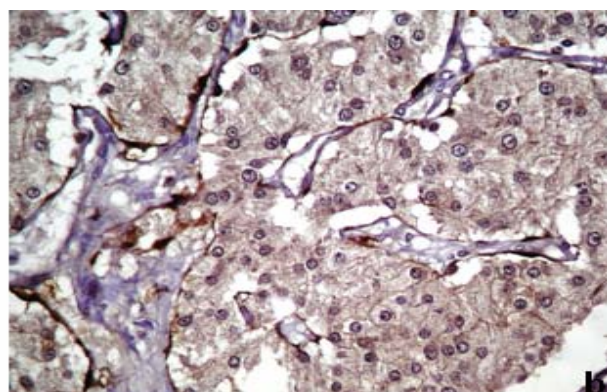
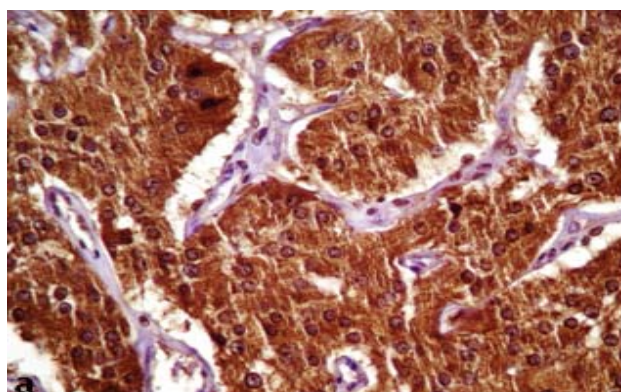


Figure 17 : (Observation n° 6). Etude immunohistochimique :

(a) Expression de la Chromogranine A (x 400).

(b) Expression de la Protéine S-100 par les cellules sustentaculaires (x 400).

DISCUSSION

I-HISTORIQUE

- Le paragangliome est une tumeur anciennement connue. Sur le plan anatomique, le corpuscule carotidien a été décrit pour la première fois en 1743 par VON HALLER (26).
- En 1848, SUCQUET décrit la formation histologique qui est le glomus, mais ce n'est qu'avec LUSCHKA, en 1862, que sera introduit le terme de glomus (27).
- Le paragangliome carotidien a été reconnu et opéré pour la première fois par RIEGNER en 1880, mais ce fut un échec (27).
- En 1908, VON SCHUMAKER démontre le glomus coccygien de LUSCHKA.
- KOHN en 1903 propose le concept de système paraganglionnaire avec la médullosurrénale d'une part, les paraganglions extrasurréniens d'autre part. Il est le premier à utiliser le terme de paragangliome pour décrire la tumeur du corpuscule carotidien (27)
- En 1935, VAILLANT identifie le premier paragangliome vagal (28).
- En 1945, ROSENWASSER décrit la localisation jugulo-tympanique.
- En 1950, LATTES rapporte le premier cas de paragangliome médiastinale.
- PEARS en 1969, inscrit ces tumeurs dans le système APUD défini par la potentialité fonctionnelle biochimique, plus récemment avec l'édification du concept du SNED, les cellules paraganglionnaires ont été considérées comme des paraneurones.
- En 1974, GLENNER et GRIMLEY proposent une classification des paragangliomes extrasurréniens.
- En ce qui concerne les examens complémentaires d'aide au diagnostic, différents dosages et tests pharmacologiques feront leur apparition en fonction des progrès de la recherche biomédicale et technologique. Certains n'ont actuellement plus aucune indication. Ils seront simplement cités: les tests adrénolytiques (notamment test à la phénotolamine), les tests provocateurs (test à la l'histamine ou à la tyramine), abandonnés depuis la fin des années 1980.
- Dans le cadre précis des examens d'aide à la localisation de la tumeur : les techniques ont elles aussi évolué en fonction des progrès de la recherche, tout comme pour les examens biologiques, certaines n'ont actuellement plus aucune indication : nous citons en mémoire le rétro pneumopéritoine, la phlébographie surrénalienne et l'usage de

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)
l'iodocholestérol. D'autres comme l'aortographie ou l'artériographie ont vu leurs indications devenir très restreintes.

- En 1981, l'équipe de BEIERWALTES réalise une contribution importante en mettant au point une nouvelle technique de localisation par la scintigraphie à la MIBG marquée à l'iode 131.
- Dès lors, de nombreux travaux ont été publiés, permettant de mieux connaître et de mieux comprendre la pathologie.

II-DEFINITIONS ET TERMINOLOGIES

Une certaine confusion sémantique existe dans la littérature; de nombreux termes ont été utilisés pour désigner les tumeurs issues des paraganglions (8) :

❖ Paragangliome: c'est le terme le plus adapté car on y retrouve l'analogie avec l'organe originel. Il désigne toutes les tumeurs développées aux dépens du tissu paraganglionnaire normal. Selon la dernière classification publiée en 2004 par la World Health Organization, le terme paragangliome définit une tumeur développée aux dépens du tissu chromaffine extrasurrénal du système nerveux sympathique ou parasympathique. Le terme phéochromocytome est réservé aux paragangliomes fonctionnels développés aux dépens des cellules chromaffines de la médullosurrénale.

❖ Chémoadectome: ce terme, créé en 1950 par Mulligan, semble inadapté car il implique que tous les paraganglions soient des chémorécepteurs, ce qui est inexact en ce qui concerne la médullosurrénale, et ce qui n'est pas prouvé pour les autres paraganglions.

❖ Tumeur glomique: cette appellation devrait être réservée aux petites tumeurs vasculaires des extrémités digitales, décrites par Masson, qui n'ont rien à voir avec le système paraganglionnaire.

❖ Chromaffinité: la distinction entre paragangliomes chromaffines et non chromaffines ne présente pas d'intérêt parce qu'il existe des tumeurs non chromaffines sécrétantes et des tumeurs chromaffines sécrétantes.

III- EPIDEMIOLOGIE

1-Fréquence

Les paragangliomes sont des tumeurs rares, ils représentent 0,03% de tous les néoplasmes.

Leur incidence varie de 1/30 000 à 1/100 000 cas/habitants/an dans la population caucasienne (29). Cependant, celle-ci est vraisemblablement sous-estimée, les cas recensés n'étant, dans la majorité des études, que symptomatique.

Sur le plan topographique, et par ordre décroissant de fréquence, ces tumeurs sont abdominales dans 85% (para aortique: 46% , organe de Zuckerkandl: 29% et vésicale : 10%) , thoraciques dans 12% (essentiellement siègent au niveau du médiastin antérieur et supérieur, moins fréquemment, elles sont de localisation aortico-sympathique dans les gouttières costo-vertébrales, le siège intra cardiaque est exceptionnel) et enfin cervicales dans 3% (corpuscule carotidien: 40 à 60% , vagal: 11 à 18%, jugulo-tympanique: 11 à 35%, laryngé: 3%, les autres localisations cervicales sont rarissimes) (30,91).

Dans notre étude, on a retrouvé quatre localisations rétropéritonéales, et deux vésicales.

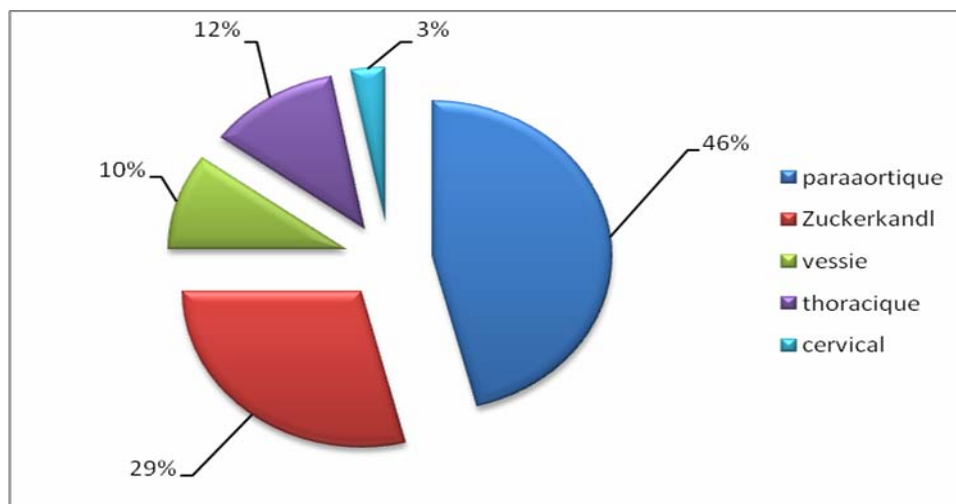


Figure 18 : Fréquence des paragangliomes selon les localisations (30,91).

2-Age

Les paragangliomes peuvent se révéler à tout moment de la vie, avec un âge moyen lors de la découverte se situant vers la cinquième décade (31).

Dans notre étude, l'âge des patientes varie entre 25 et 45ans.

Les formes héréditaires de la maladie, surviennent chez des sujets plus jeunes.

Le délai écoulé entre l'apparition des symptômes et le diagnostic varie entre 3 mois et 20 ans, ce qui rend compte de la lenteur de l'évolution tumorale (31).

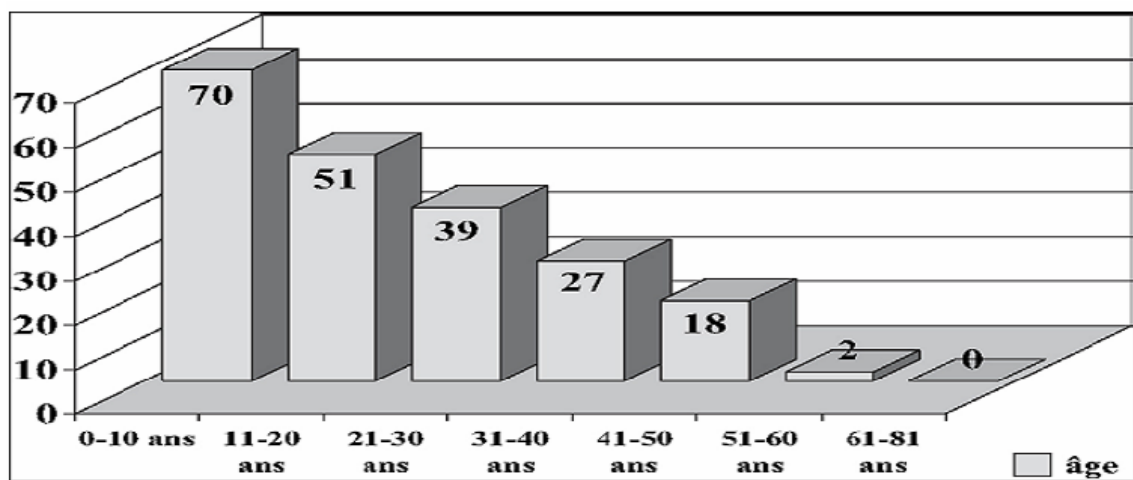


Figure 19 : Pourcentage des formes génétiques de paragangliome en fonction de la tranche d'âge (32).

3-Sexe

Il n'y a pas d'inégalité entre les deux sexes (33). Cette pathologie touche également l'homme et la femme. Toutefois certains auteurs ont rapporté une certaine prédominance féminine (29).

Dans notre série, tous les malades sont de sexe féminin.

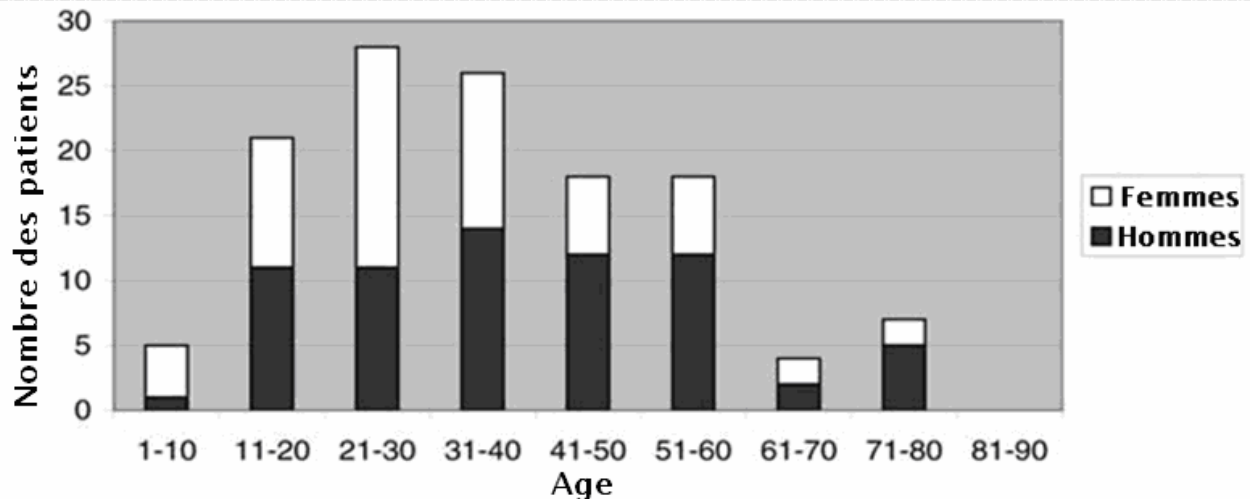


Figure 20: Distribution des paragangliomes de l'organe de Zuckerkandl en fonction du sexe et de l'âge (33).

IV–NOTION DE PARAGANGLIOME HEREDITAIRE

1–Données épidémiologiques

Si la plupart des paragangliomes sont sporadiques, on estime actuellement qu'environ 30% de ces tumeurs sont génétiquement déterminées, ce qui fait parler de paragangliomes héréditaires (34).

Il est démontré que, dans ces formes héréditaires, les paragangliomes sont souvent : bilatéraux (31,8% des paragangliomes familiaux sont bilatéraux contre 4,4% dans les formes sporadiques) (35), multifocaux, récidivants et/ou malin, de découverte plus précoce, associés à des phéochromocytomes et autres tumeurs du SNED.

L'analyse des arbres généalogiques des familles atteintes a permis de préciser le caractère autosomique dominant de cette transmission (transmission verticale, sexe ratio de 1,50% de sujets atteints dans la descendance), elle est soumise à une empreinte génomique maternelle pour le locus PGL1(38).

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

Récemment, trois gènes à l'origine de ce syndrome ont été identifiés. Il s'agit des gènes de la succinate déshydrogénase SDHD, SDHC et SDHB codant pour des protéines du complexe II mitochondrial (36) (figure 21).

La transmission se fait à pénétrance variable. Celle-ci est le rapport entre le nombre des sujets atteints et le nombre des sujets prédisposés, et sa variabilité explique à la fois un possible saut de génération par faible pénétrance et la sous-estimation des formes familiales avant l'ère du diagnostic génétique. A 40 ans, 73% des sujets porteurs d'une mutation SDHD auront développé une tumeur et seulement 45% des sujets SDHB.

De plus, 68% des sujets SDHD auront développé un paragangliome de la tête ou du cou et seulement 15% des sujets SDHB. A 60 ans, 69% des sujets SDHB auront développé un paragangliome thoraco-abdomino-pelvien alors que ce ne sera le cas que chez 35% des sujets SDHD (Etude du consortium SDH basée sur l'observation de 62 familles).

L'expressivité est variable entre les individus porteurs de la même mutation au sein d'une même famille, allant du paragangliome unique de petite taille aux localisations tumorales multiples, sécrétantes, récidivantes ou malignes (38).

2- Les gènes SDHs

Par des études de liaison génétique portant sur de grandes familles hollandaises, américaines et allemandes, quatre régions chromosomiques ont été identifiées comme étant porteuses d'un locus PGL (36,38) : le locus PGL1 est situé sur la bande chromosomique 11q21, le locus PGL2 sur 11q13, le locus PGL3 sur 1q21 et le locus PGL4 sur 1q36.

Trois gènes portés par ces locus ont été récemment identifiés : SDHD pour le locus PGL1, SDHC pour PGL3 et SDHB pour PGL4.

Les gènes SDHD, SDHC et SDHB codent pour trois protéines du complexe II mitochondrial ou succinate déshydrogénase. Cette enzyme intervient au niveau de deux voies métaboliques majeures, la chaîne respiratoire mitochondriale où se déroule la phosphorylation oxydative, et le cycle de Krebs. La particularité du complexe II mitochondrial, par rapport aux quatre autres

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas) complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale, est d'être formé par quatre protéines, toutes codées par le génome nucléaire (sous unités A, B, C, D) (36).

Les sous unités B, C, et D sont codées par les gènes SDHB, SDHC, et SDHD dont les mutations sont responsables du paragangliome héréditaire.

Ces découvertes récentes montrent que les dysfonctionnements de la mitochondrie, connus pour entraîner des désordres neurologiques, peuvent également être impliqués dans les mécanismes de cancérogenèse, dont le paragangliome héréditaire est un exemple, via des mutations de l'ADN germlinal.

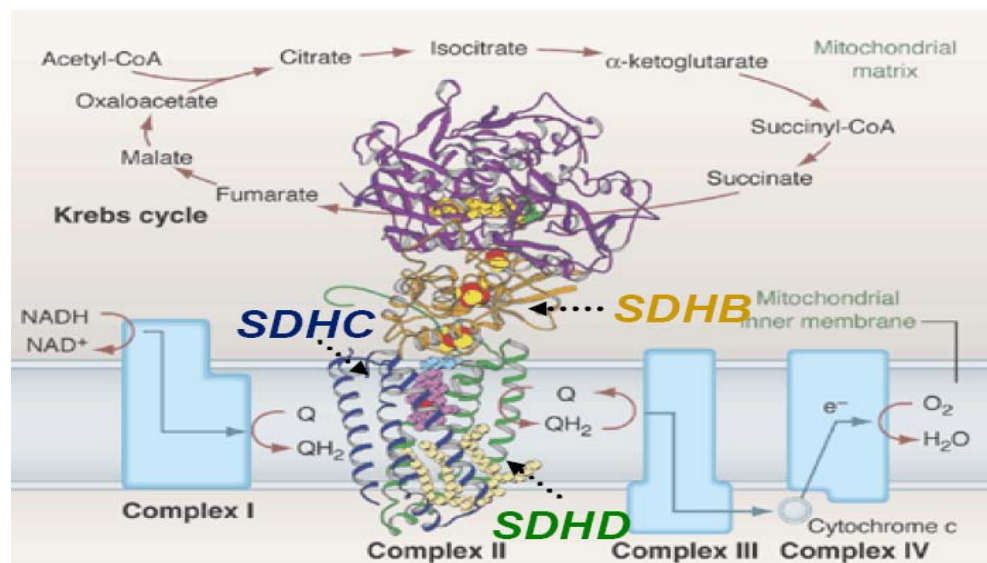


Figure 21: Le complexe II mitochondrial ; Il est formé de quatre sous-unités : deux sous-unités d'ancrage (SDHC et SDHD) enchâssées dans la membrane interne mitochondriale et deux sous-unités catalytiques (SDHA et SDHB). Il est situé au carrefour entre le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire mitochondriale (32).

Des mutations non-sens, des insertions et des délétions ont été identifiées sur les gènes SDHD et SDHB dans des familles de malades porteurs de paragangliomes. Seules deux mutations ont été rapportées sur le gène SDHC (39). Les mutations des gènes SDHB et SDHC se transmettent selon le mode autosomique dominant. Le mode de transmission des mutations du gène SDHD est particulier puisqu'il est soumis à l'empreinte génomique maternelle. En effet, la mutation et le phénotype sont transmis par les pères. Les mères peuvent transmettre la mutation

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas) à leurs enfants (fils ou filles) mais pas le phénotype. Le phénotype pourra réapparaître à la génération suivante si la mutation est transmise à nouveau par un père.

3–Correlations génotypes –phénotypes

Les mutations du gène SDHD se font dans des familles porteuses de paragangliomes de la tête et du cou. C'est aussi le cas des rares observations de mutation du gène SDHC (39).

Les mutations du gène SDHB sont plus fréquemment associées à des formes de paragangliomes abdominaux fonctionnels, ou de phéochromocytomes ayant une présentation apparemment sporadique.

4–Intérêt du test génétique

Les progrès récents de la génétique moléculaire doivent avoir un impact direct sur l'évaluation des patients porteurs de paragangliomes héréditaires, en positionnant la génétique moléculaire dans la stratégie diagnostique et le suivi de ces patients. Un meilleur dépistage des formes familiales par la pratique du test génétique doit permettre une détection précoce des lésions associées asymptomatiques et des récives chez les patients porteurs des mutations, et doit conduire à mener un programme cohérent de dépistage génétique et clinique au sein de leurs familles.

V–MULTICENTRICITE ET ASSOCIATION AVEC UNE AUTRE TUMEUR DU SNED

1–Multicentricité

1–1– Paragangliomes branchiomériques multifocaux

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

L'association de paragangliomes branchiomériques est la plus fréquente, estimée entre 1% et 10% pour les formes sporadiques (40), et nettement plus élevée pour les paragangliomes héréditaires (30%) (36,37).

L'association la plus fréquente est le couple paragangliome vagal / paragangliome carotidien mais toutes les combinaisons ont été décrites.

Ces différentes localisations peuvent être synchrones ou métachrones.

1- 2- Paragangliomes branchiomériques et métamériques

Des associations paragangliome cervical / paragangliome abdominal ont été décrites mais restent rares.

2-Association avec une autre tumeur du SNED (35)

Les neurocristopathies regroupent un ensemble hétéroclite d'affections et de lésions d'éléments dérivant de la crête neurale.

Ainsi, les paragangliomes, issus eux aussi de la crête neurale, peuvent être associés aux :

2-1-Néoplasies endocriniennes multiples (NEM) de type II.

-NEM IIa ou syndrome de Sipple, associant un carcinome médullaire de la thyroïde (100% des cas), un phéochromocytome (20 -50%), un adénome parathyroïdien (5-20%). Elle est rarement associée à un paragangliome (41).

- NEM IIb ou syndrome de Gorlin, associant un aspect marfanoïde, des neuromes plexiformes labiaux et linguaux et des tumeurs neuroectodermiques (phéochromocytome, paragangliome, carcinome à stroma amyloïde.

2-2-Phacomatose

- Neurofibromatose de type 1 (NF1) ou maladie de Recklinghausen.

Le phéochromocytome reste associé à la NF1 plus fréquemment que le paragangliome.

2-3-Triade de Carney

La triade de Carney, décrite en 1977, est définie par l'association de léiomyoblastome gastrique, chondrome pulmonaire et de paragangliome plus fréquemment sécrétant (43). Il s'agit d'une entité rare, sa pathogénie reste mystérieuse, mais pourrait être rapprochée de la pathologie de la crête neurale.

Les paragangliomes peuvent être associés de façon fortuite, mais significative à des mélanomes malins, des carcinomes médullaires de la thyroïde, des adénomes hypophysaires, ...

VI- MALIGNITE DES PARGANGLIOMES

Les paragangliomes sont des tumeurs habituellement bénignes, possédant toutefois un réel potentiel évolutif local qui, dans une région riche en éléments nobles, en explique la gravité. Toutefois, il existe un pourcentage relativement conséquent (de 2% à 13%) de formes malignes (44). Ce potentiel malin s'exprime par la présence de métastases ganglionnaires et/ou viscérales.

1-Problème de la définition de la malignité d'un paragangliome

Les critères histologiques classiques de malignité, comme l'invasion capsulaire, l'augmentation du taux de mitoses au sein du contingent tumoral ne sont pas fiables pour le diagnostic de malignité d'un paragangliome (26).

Par exemple, la quasi-totalité des paragangliomes du corpuscule carotidien présentent une rupture capsulaire microscopique alors que moins de 5% d'entre eux sont malins. Pour la même raison, la nécrose, l'activité mitotique, le pléomorphisme cellulaire, l'invasion périneurale, vasculaire, osseuse, ne sont pas des critères utilisables (44).

Les nouvelles techniques de biologie moléculaire (analyse de l'ADN quantitative, immunohistochimie) n'ont pas fait leurs preuves pour affirmer le caractère malin des paragangliomes (45).

Pour le moment, l'affirmation de la malignité d'un paragangliome ne peut se faire que par la découverte de métastases à distance.

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

Encore faut-il que le tissu métastatique siège en un lieu où, embryologiquement, il n'existe pas de tissu paraganglionnaire. Ceci est vrai pour les ganglions, l'os, le foie. Par contre, pour d'autres localisations, notamment cardiaques et pulmonaires, il peut être impossible de trancher entre forme maligne et forme multicentrique (44).

2-Les localisations métastatiques

- Métastases ganglionnaires loco-régionales : c'est la localisation secondaire la plus fréquente (55%). Elle s'effectue par dissémination lymphatique.

- Localisations viscérales : la dissémination se fait par voie hématogène.

Les localisations les plus communes sont (47) : Os (25%) ; Poumon (25%) ; Foie (11%) ; Myocarde (7%) ; Pancréas (4%) ; Rein (4%) ; Plèvre (4%) ; Espace épidural (4%) ; Peau (4%) ; Thyroïde (3%) ; Ganglions médiastinaux (3%) et autres (6%).

La prise en charge préthérapeutique d'un paragangliome et plus particulièrement l'imagerie préthérapeutique doit donc réaliser à la fois le bilan d'extension général d'une tumeur potentiellement maligne, et le bilan régional d'une tumeur agressive localement. C'est en donnant au clinicien tous ces éléments, qu'une solution thérapeutique adaptée pourra être entreprise.

VII-LES PARAGANGLIOMES FONCTIONNELS

Le tissu paraganglionnaire faisant partie intégrante du système neuro endocrinien diffus, il n'est pas étonnant que les paragangliomes possèdent une potentialité endocrine. Ces tumeurs peuvent sécréter des catécholamines, source d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Toutefois, les paragangliomes sécrétants ne sont pas toujours symptomatiques (hypertension artérielle, céphalées, palpitations, tachycardie) (48). Une explication communément admise est que le paragangliome secrète une quantité de substance neuroendocrine trop faible pour être à l'origine d'un syndrome d'hypercrinie tumorale. De plus, la tumeur élabore des

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas) amines biogènes précurseurs qui, faute de temps ou de substrats enzymatiques, ne peuvent passer au stade suivant d'hormone active. Ainsi, il est difficile d'estimer le vrai pourcentage des formes sécrétantes. La plupart des auteurs estime qu'entre 1% et 3% des paragangliomes cervicaux sont sécrétants, contre 60% des paragangliomes rétropéritonéaux. Ce sous- groupe ne présente pas de prédominance sexuelle et la moyenne d'âge y est significativement moins élevée (40% des patients ont moins de 25 ans). Les tumeurs fonctionnelles sécrètent dans la majorité des cas une amine biogène (la norépinéphrine) beaucoup plus rarement d'autres substances (ACTH, sérotonine, calcitonine, dopamine) (89).

VIII-ANATOMOPATHOLOGIE

1-Macroscopie

Les paragangliomes sont des tumeurs souvent ovoïdes, circonscrites par une pseudo capsule fibreuse. Les tranches de section montrent une tumeur charnue, parfois lobulée, de couleur rose ou brune (figure 22).

Leur taille est variable, de 5 à 10cm. Au sein du parenchyme tumoral, il n'est pas rare de retrouver des foyers de nécrose ou des plages hémorragiques.

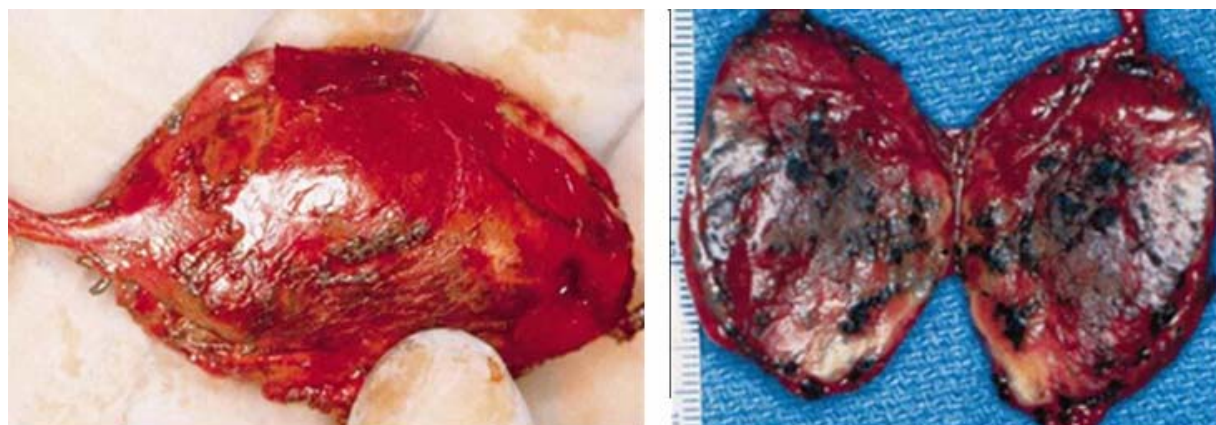


Figure 22 : (a) Photographie d'un paragangliome vagal réséqué. (b) Photographie de la pièce sectionnée : multiples zones hémorragiques au sein de la masse.

2-Microscopie optique

L'architecture microscopique est très proche de celle des paraganglions: des petites unités de cellules principales agencées en îlots ou en nid (en allemand "Zellballen"), constituées de 3 à 6 cellules principales, polygonales, sont séparées par un réseau réticulinique et sont entourées d'un stroma très vascularisé par un réseau capillaires fenêtrés (22).

Cependant, la perte des rapports normaux entre cellules principales et fibres nerveuses rappelle leur origine tumorale.

Trois aspects architecturaux sont individualisés :

- type adénomateux à composante cellulaire prédominante ;
- type angiomateux à composante vasculaire prédominant ;
- type mixte.

En pratique, les principales anomalies distinguant les paragangliomes du tissu physiologique paraganglionnaire sont (49) :

- des anomalies nucléaires des cellules principales,
- une raréfaction des cellules sustentaculaires,
- une vascularisation abondante avec des remaniements hémorragiques ou nécrotiques,
- une raréfaction des terminaisons nerveuses avec des connexions synaptiques anormales,
- une densification du réseau collagène.

3-Microscopie électronique

Le point le plus important porte sur le nombre de cellules sustentaculaires qui sont beaucoup plus rares que dans le tissu paraganglionnaire normal. Elles ne sont visibles que dans les tumeurs les plus différenciées (49).

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

Les cellules principales tumorales présentent également des anomalies. Les nucléoles sont de grande taille, les organites cytoplasmiques sont abondants, les granules sécrétoires existent en grande quantité et leur répartition au sein du cytoplasme est anarchique.

4-Etude immunohistochimique

Le marquage des cellules avec différentes substances spécifiques des tissus neuroendocrines permet de porter un diagnostic différentiel et de trancher devant une forme peu différenciée (49,50).

–La Neuron Specific Enolase (NSE), la chromogranine, la synaptophysine, les catécholamines identifient les cellules principales.

–La protéine S-100 et la protéine gliale acide identifient les cellules sustentaculaires.

5-Diagnostic différentiel

D'un point de vue histologique, le diagnostic différentiel pose peu de problèmes, d'autant que le bilan préopératoire oriente l'anatomopathologiste. C'est devant une forme métastatique que l'analyse histologique est capitale. Dans ce cas, on discute principalement des tumeurs, très vascularisées comme l'adénocarcinome rénal, le carcinome hépatocellulaire et le corticosurrénalome malin. A ce stade, seule l'immunohistochimie donne un diagnostic de certitude: les marqueurs neuronaux comme la NSE, la chromogranine et la synaptophysine ne sont exprimés que par les paragangliomes. À l'inverse, les carcinomes expriment la cytokératine, qui est exceptionnellement produite par un paragangliome (50).

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

Tableau 3: Les marqueurs immunohistochimiques lors des tumeurs neuroendocrines.

	paragangliome	Carcinoïde typique Grade 1	Carcinoïde atypique Grade 2	Carcinome neuroendocrine à petites cellules Grade 3
Chromogranine	+	+	+	+
Synaptophysine	+	+	+	+
Enolase spécifique de neurone	+	+	+	+
Calcitonine	–	+	+	+
Cytokeratine	–	+	+	+
Antigène carcinoembryonnaire	–	+	+	+
Antigène de membrane épithéliale	+	+	+	+

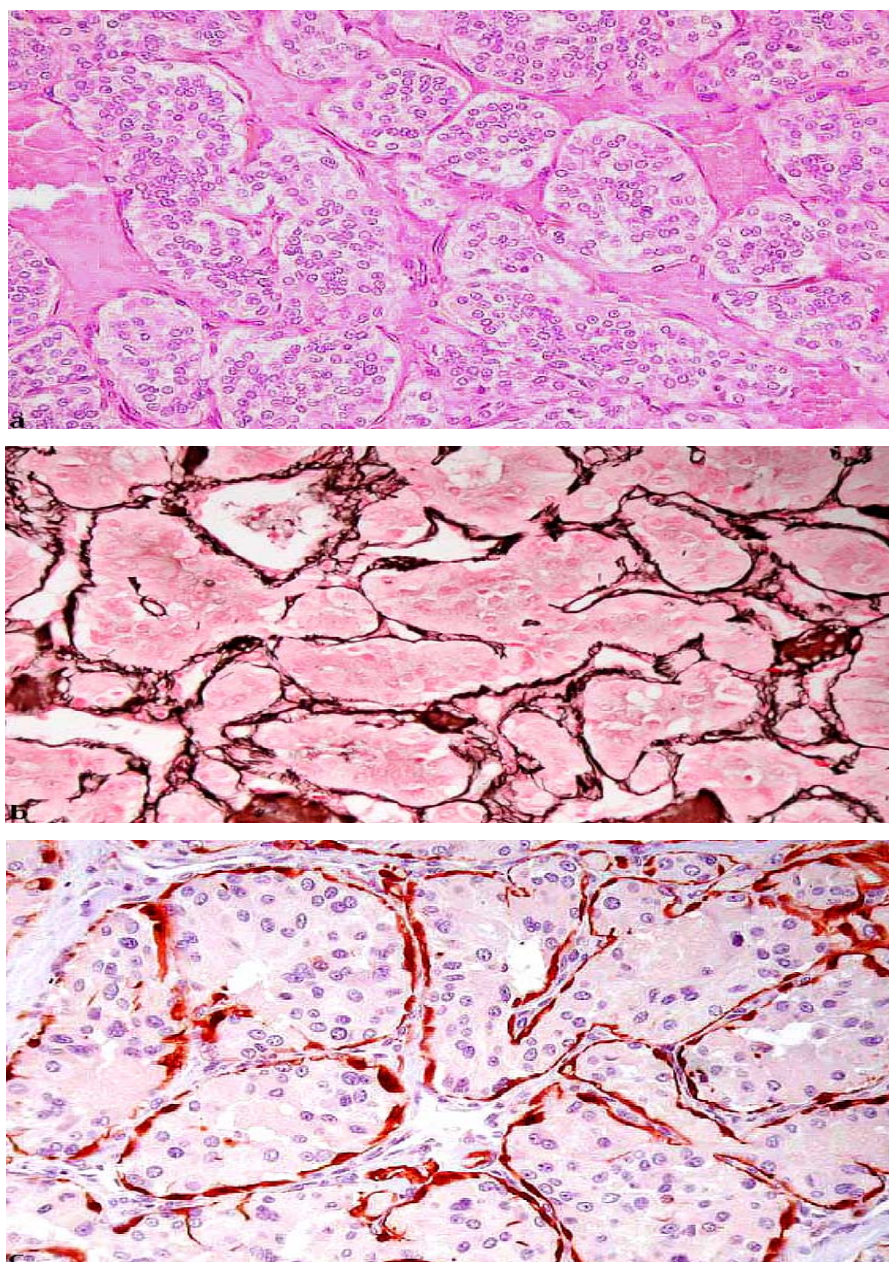


Figure 23: (a) : La lésion apparaît nettement lobulée. Les lobules sont constitués de cellules de grande taille à limites cytoplasmiques peu visibles. Ils sont entourés par de nombreux capillaires. (b) : La coloration des fibres de réticuline souligne l'aspect lobulé et la richesse de la vascularisation. (c) : Mise en évidence des cellules sustentaculaires par immunohistochimie (anticorps anti-protéine S-100). Les cellules sustentaculaires entourent les lobules tumoraux.

IX-CLINIQUE

Les signes cliniques des paragangliomes sont variables, et dépendent de la localisation de la tumeur et de son caractère sécrétant ou non. Ces tumeurs sont d'évolution lente. Les symptômes sont, au début, souvent latents voir même absents. La tumeur est, cependant, découverte tardivement par sa taille volumineuse et parfois des signes de compression des structures avoisinantes (51).

Les symptômes liés à la présence d'une tumeur sécrétante de la chaîne paraganglionnaire sont extrêmement variables et très peu spécifiques. Ils sont beaucoup plus présents en cas de paragangliome intra abdominal par rapport au cervical. Ces symptômes sont dûes à l'action directe des catécholamines sécrétées ; hypertension artérielle (HTA), tachycardie, collapsus cardio-vasculaire, pâleur, céphalées, cécité transitoire et anxiété voir attaque de panique dominant le tableau clinique. D'autre signes moins habituels peuvent surajouter ; nausées, fièvre et bouffées de chaleur (51,52).

L'HTA peut être paroxystique, parfois sévère. Ces accès s'inscrivent dans un contexte d'HTA persistante ou non (53).

Les signes paroxystiques sont la conséquence d'une sécrétion concomitante aigue de catécholamines, qui peuvent apporter des indices supplémentaires de la présence d'un paragangliome fonctionnel surrénalien ou extra surrénalien. L'anesthésie et la manipulation de la tumeur sont connues pour déclencher des crises catécholaminergiques. L'alimentation, la miction (paragangliome vésical), ainsi les composés chimiques variés peuvent également déclencher des phénomènes paroxystiques (glucagon, produits de contraste, tyramine, métoclopramide, antidépresseurs tricycliques). Ces évènements sont imprévisibles et leur durée varie de quelques minutes à une heure.

Une pression sanguine normale ou même une hypotension, sont communes chez des patients porteurs de paragangliomes producteurs de dopamine, chez lesquels les symptômes sont souvent liés à des complications liées à l'extension locale de la tumeur.

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

Certains patients présentent également une hypotension orthostatique inexpliquée, dans un contexte d'HTA (54). C'est un indice assez révélateur de la présence d'un paragangliome sécrétant. Lorsque la sécrétion d'adrénaline est prédominante, les patients peuvent se présenter avec une hypotension. Les causes contribuant à l'hypotension ou au choc sont la déplétion volémique intravasculaire, la cessation brutale de sécrétion de catécholamines due à une nécrose de la tumeur, une désensibilisation des récepteurs adrénergiques ou une hypocalcémie (91).

1-Paragangliomes rétropéritonéaux

Environ 10 à 20% des paragangliomes rétropéritonéaux sont issus des paraganglions extrasurréniens, notamment des organes de Zuckerkandl (51,91) ;

L'expression clinique est avant tout celle d'une tumeur de l'espace rétropéritonéal. Ces paragangliomes resteront latents pendant une longue phase, atteignant parfois une grande taille. Les circonstances de découverte de la tumeur sont variables :

- La palpation d'une masse abdominale peut révéler la tumeur.
- Les douleurs abdominales peuvent attirer l'attention, rarement à la palpation, plus souvent par retentissement sur les organes de voisinage.
- Des troubles digestifs : anorexie, vomissement, constipation.
- Une symptomatologie urinaire n'est pas rare : elle se manifeste par des coliques néphrétiques et des épisodes de rétention urinaire.
- Des signes nerveux : sciatique, cruralgie.
- Des signes compressifs veineux avec œdème des membres inférieurs, ou HTA secondaire à une compression de la veine rénale.
- La découverte d'une métastase à l'occasion de douleurs osseuses, de signes d'appels hépatiques, d'une symptomatologie pulmonaire progressive et se complétant voire d'adénopathie persistante. Elle représente 10 % de tous les cas. Ces métastases peuvent survenir très tardivement après la maladie initiale.
- Parfois des signes généraux : asthénie, anorexie et amaigrissement.

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

PAGLIANO et col (55), ont rapporté en 1995, 85 cas des paragangliomes rétropéritonéaux analysables sur le plan clinique, 48 se sont révélés par une masse abdominale ; les douleurs ont attiré l'attention 43 fois, tandis que des troubles digestifs à type d'anorexie, vomissements et constipation ont été relevés 10 fois. La symptomatologie urinaire n'était pas rare, observée 6 fois, alors que les signes nerveux tels que des sciatalgies, des cruralgies ont été révélateurs dans 20 cas.

Les quatre cas de paragangliomes rétropéritonéaux que nous rapportons, se sont quant à eux manifestés successivement par une douleur para ombilicale, une HTA et des lombalgies.

2-Paragangliomes autonomes viscéraux

Les paragangliomes de localisation viscérale sont très rares. Ils peuvent se localiser au niveau : vésical, utérin, queue de cheval, duodénum... (56).

2-1-Paragangliomes vésicaux

Ils sont, la plupart du temps, hormonosecrétants (83 % des cas) (56), mais la quantité de catécholamine sécrétée peut être minime dans cette localisation et n'être libérée que lors de contractions vésicales.

Le délai diagnostique varie de 1 mois à plusieurs années après le début de la symptomatologie qui se résume à trois groupes de signes principaux :

1 – Les sueurs profuses, les palpitations, l'anxiété et quelquefois des syncopes surviennent à la miction ou immédiatement après, dans 51 % (57) des cas.

2 – Les poussées d 'HTA, qui accompagnent ces signes précédents, sont liées à l'hypersécrétion de catécholamines due à la distension vésicale (57).

3 – L'hématurie, présente dans 58 % (57), parfois abondante avec des caillots, est due à l'ulcération de la muqueuse vésicale sus-jacente à la tumeur. C'est un signe tardif, qui motive souvent la consultation.

4 – La dysurie secondaire à une localisation péricervicale est très rare (9%) (58).

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

2-2-Paragangliome de l'utérus

Les localisations utérines sont exceptionnelles ; la tumeur peut être découverte de façon fortuite lors d'hystérectomies ou de curetages réalisés pour méno-métrorragies (59).

2-3-Paragangliome de la queue de cheval

C'est une localisation très rare. La symptomatologie clinique n'est pas spécifique.

Elle se résume habituellement, quelle que soit la durée d'évolution de la maladie, à des douleurs lombaires (87%) (60), ou radiculaires (crurale et / ou sciatique) uni ou bilatérale. Les troubles moteurs, sensitifs et sphinctériens allant de la paraparésie jusqu'à la paraplégie complète (2%) (60), sont beaucoup plus rares.

X-EXPLORATIONS PARACLINIQUES :

1 – Diagnostic biologique

Le diagnostic du paragangliome est assuré par le dosage des hormones sécrétées et/ou de leurs métabolites. Toutefois, un certain nombre de situations physiopathologiques (l'HTA idiopathique, l'insuffisance cardiaque, l'exercice physique, stress,...) peuvent entraîner une hypersécrétion modérée. De ce fait, la mesure isolée des catécholamines plasmatiques ne peut être retenue pour le diagnostic (52,53).

Pour aboutir à des résultats interprétables, certaines précautions doivent être respectées: proscrire certains aliments (thé, café, chocolat, vanille, banane) 3 jours avant le dosage et arrêter toute prise médicamenteuse (l'acide acétylsalicylique, acide nalidixique, tétracycline) au moins une semaine avant le dosage.

1-1- Dosages plasmatiques

La méthode fluorométrique a été utilisée en 1955, elle bénéficia des apports de la fluorescence, pour un dosage sélectif de l'adrénaline et de la noradrénaline. Mais cette méthode, exigeait trop de plasma pour être utilisée en routine. En 1975, la Chromatographie liquide à haute performance (HPLC) et plus récemment les méthodes radio-isotopiques et radio-enzymatiques ont permis d'obtenir des résultats sur des petits échantillons.

Le dosage des catécholamines plasmatiques est réservé aux formes paroxystiques évocatrices, sa sensibilité est de 85%.

La mesure des métanéphrines et des normétanéphrines plasmatiques, apparaît hautement sensible et avoir une valeur prédictive négative égale à 100 % (64).

1-2-Dosages urinaires :

Pour un dosage sur les urines de 24heures :

- Il est recommandé de laisser le malade au repos pour éviter toute hypersécrétion physiologique.
- Il faut respecter les conditions de recueil (Bidon acidifié, recueil total) et d'acheminement (l'échantillon urinaire doit être acheminé dans les 3 heures).

Le dosage de l'Acide Vanyl Mandélique (VMA) est le premier dosage urinaire des métabolites des catécholamines, il a été réalisé en 1957 par Armstrong. Ce dosage est de plus en plus écarté à cause d'une mauvaise sensibilité (64%). Il peut s'accompagner d'un taux de faux négatifs allant de 11 à 50% (65).

Le dosage des méthoxyamines dans les urines est considéré actuellement comme le plus fiable. En effet, Bravo et Gifford (66) avaient rapporté dans leurs études que la sensibilité des métanéphrines urinaires totales atteignait 77 %, celle des métanéphrines urinaires fractionnées 97 %. Quant à la spécificité, elle était de 93 % pour les métanéphrines urinaires totales et de 69 % pour les métanéphrines fractionnées urinaires. Le calcul du rapport méthoxylamines/créatinine

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas) urinaire améliore encore la sensibilité du dosage (100% contre 97% pour les méthoxyamines seules).

Le dosage de l'adrénaline et de la noradrénaline urinaire est plus délicat, il n'est pas utilisé pour le diagnostic de routine de paragangliome fonctionnel.

Tableau 4: Sensibilité et spécificité des tests biochimiques pour le diagnostic du paragangliome (64).

	sensibilité	spécificité
Métanéphrines libres plasmatiques	99%	89%
Catécholamines plasmatiques	85%	81%
Catécholamines urinaires	86%	88%
Métanéphrines urinaires fractionnées	97%	69%
Métanéphrines urinaires totales	77%	93%
Acide vanyl-mandélique	64%	95%
Rapport métanéphrine/créatinine	100%	98%

En pratique, la mesure des métanéphrines libres plasmatiques a été validée comme méthode de référence pour affirmer ou infirmer la présence d'une tumeur sécrétante de la chaîne paraganglionnaire. L'efficacité de la méthode étant malgré tout encore limitée, les métanéphrines urinaires fractionnées sont mesurées en deuxième intention. La 3-orthométhyldopamine doit toujours être mesurée, même si d'autres marqueurs sont élevés, afin de ne pas méconnaître une tumeur sécrétrice exclusive de dopamine.

1-3- Tests dynamiques des catécholamines

La place des tests dynamiques est réduite et leur utilisation est exceptionnelle. Ils se divisent en deux catégories : stimulation et freination (67).

➤ Les tests de stimulation utilisent l'injection de glucagon qui entraîne une franche élévation du taux des catécholamines. Ces tests sont dangereux car ils peuvent entraîner une crise paroxystique d'où leur contre indication absolue en cas d'hypertension.

➤ Le test de freination à la clonidine, un antihypertenseur à action centrale qui réduit la libération de noradrénaline à partir des terminaisons sympathiques. Ce test, réalisé après une nuit de jeûne, en position couchée permet de réduire la noradrénaline plasmatique de 50 % chez un sujet normal mais pas chez un patient atteint d'une tumeur sécrétante de la chaîne paraganglionnaire.

La sensibilité et la spécificité du test s'améliorent considérablement lorsqu'on mesure les normétanéphrines plasmatiques qui ne freinent pas sous clonidine chez 96 % des patients souffrant de phéochromocytomes (vs 67 % lorsque l'on dose la noradrénaline) (67). Ce test peut être indiqué en présence de valeurs équivoques de métanéphrines pour écarter les faux positifs.

1-4-place de la chromogranine

La chromogranine A (Cg A) est un marqueur général des tumeurs neuroendocrines. Elle est présente dans les granules de sécrétion dont elle est libérée en même temps que les catécholamines. Ce marqueur sérique présente une sensibilité élevée dans le diagnostic des phéochromocytomes/paragangliomes. Son taux est proportionnel à la masse tumorale. Ce paramètre a parfois été le seul positif devant des paragangliomes peu sécrétants. Bien que son utilisation ne soit pas mentionnée dans les recommandations publiées, en pratique clinique, le dosage de la CgA se généralise en association avec celui des métanéphrines. Il offre un intérêt en raison de son excellente valeur prédictive négative lorsqu'il est constaté une élévation modérée des métanéphrines. Ce dosage n'est pas sensible aux interférences médicamenteuses constatées pour les métanéphrines. En revanche, il est faussé par l'insuffisance rénale et par l'hypergastrinémie (gastrite atrophique, prise d'inhibiteurs de la pompe à protons). Le dosage de

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)
la CgA présente un intérêt particulier dans le diagnostic et le suivi de phéochromocytomes et paragangliomes malins. Le dosage de la chromogranine A est donc intéressant en cas de valeurs limites des métanéphrines, surtout en cas d'interactions médicamenteuses (69).

2-Diagnostic topographique

Après l'étape du diagnostic biologique, vient celle de la mise en évidence de la tumeur sécrétante. Le but des examens topographiques est de fournir des renseignements complets et précis des lésions sur la topographie, le volume, le degré d'extension locale et/ou régionale. L'imagerie permet aussi d'authentifier les localisations multiples.

2-1- Echographie- echodoppler couleur

Cet examen retrouve classiquement une lésion d'écho structure tissulaire, le plus souvent hétérogène contenant des zones liquidiennes, ainsi que certaines calcifications, bien limitée à contours nets (51). Il est peu performant pour l'exploration des surrénales, aussi il ne peut à lui seul constituer un bilan lésionnel complet.

Le doppler, couleur et pulsé, améliore la spécificité de la méthode car il met en évidence l'hypervascularisation intrinsèque des paragangliomes. Dans les cas de paragangliomes ayant bénéficié d'une embolisation, une zone périphérique hypervasculaire entourant une zone central hypovasculaire a été décrite (aspect en œil de bœuf) (76).

D'après Proye (77), l'échographie ne garde qu'une indication de dépistage car sa sensibilité est médiocre, elle ne détecte que les tumeurs de plus de 3cm de diamètre.

2-2- Tomodensitométrie (TDM) :

La TDM a un intérêt majeur pour la localisation de la tumeur. Elle est pratiquée avant et après injection intraveineuse du produit de contraste avec reconstruction en fenêtre osseuse et partie molle.

L'avantage actuel de la TDM tridimensionnelle (3D) (coronales, sagittales et axiales) c'est qu'elle apporte des renseignements utiles et fournit ainsi une belle cartographie au chirurgien.

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

La TDM permet une analyse non agressive et précise. Sa limite de détection est de 0.5 à 1 cm pour les tumeurs limitées à la surrénale (pour une sensibilité de 85 à 98%) ou 1 à 2 cm pour les tumeurs extrasurréaliennes (sensibilité de 77-90%) (71). En cas de chirurgie préalable (recherche de récurrence), la sensibilité est réduite.

La tumeur apparaît comme une lésion hyperdense arrondie homogène, avec mise en évidence des zones hypodenses de nécrose, d'hémorragie ou de kystes, se rehaussant après injection du produit de contraste (71,69), cette prise est homogène sur l'ensemble de la tumeur, plus rarement, la prise de contraste est hétérogène, voire en couronne, ou plus probablement à une inhomogénéité de la vascularisation concernant essentiellement les tumeurs volumineuses. Des calcifications intra-lésionnelles peuvent être visibles en fenêtre osseuse.

2-3- Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM offre des résultats plus performants que la TDM et peut être réalisée au cours de la grossesse ou en cas d'allergie au produit de contraste.

Les caractéristiques de formes et de contours sont les mêmes qu'en tomodensitométrie. Leur signal est isointense ou hypointense en pondération T1, isointense ou discrètement hyperintense en pondération T2.

De multiples zones spérigineuses et ponctuées, vides de signal sur toutes les séquences, sont caractéristiques du paragangliome. Ces zones sont distribuées de manière aléatoire dans la masse, traduisant les phénomènes de flux (flow voids) dans les vaisseaux principaux intra-tumoraux (73).

L'aspect classique "poivre et sel" des paragangliomes a été initialement décrit sur les séquences en pondération T2 par Olsen: le poivre représente les multiples zones intra-tumorales vides de signal, parsemées de zones hyperintenses sel dues aux faibles flux, à des zones hémorragiques ou à la matrice tumorale.

Cette présentation se rencontre uniquement dans les lésions supra-centimétriques et, bien que caractéristique des paragangliomes, elle n'en est pas pathognomonique; d'autres

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)
tumeurs hypervasculaires peuvent donner le même aspect (métastase d'un carcinome thyroïdien, métastase d'un hypernéphrome).

Les séquences réalisées après injection intraveineuse de gadolinium montrent un rehaussement intense du signal tumoral, sauf dans les zones nécrotiques des volumineuses tumeurs.

Pour les localisations rétropéritonéales, le rehaussement est dit modéré lorsqu'il est inférieur à celui du rein, intense lorsqu'il est supérieur ou égal à celui du rein.

L'IRM a une sensibilité de 93–100% pour les tumeurs surrénaliennes, 90% pour les tumeurs extra-surrénaliennes) et une spécificité de 70–80% proches de celles du scanner (71), elle est préférable pour la localisation de tumeurs extra-surrénaliennes,

L'injection systématique de gadolinium augmente la sensibilité de l'IRM puisqu'elle permettrait la détection de tumeurs de 5mm, alors que les séquences non injectées peuvent ignorer des lésions de diamètre inférieur à 15mm (74).

Les images en trois dimensions permettent une meilleure localisation anatomique et une meilleure détection des phéochromocytomes extra-surrénaliens et des métastases.

L'angio-IRM (ARM) permet de visualiser les vaisseaux nourriciers de taille suffisante et les veines de drainage. Les deux techniques principales de l'ARM sont le 3D time of flight (3D TOF) et l'angio-IRM spoiled gradient echo (spgr) avec injection de gadolinium à l'injecteur. Cette dernière technique semble plus performante pour visualiser les artères afférentes, même de petite taille, et le retour veineux précoce (74).

2-4- Angiographie

Effectuée sous anesthésie locale, selon la méthode « Seldinger » par cathétérisme fémorale rétrograde, les trois temps : artérielle, parenchymateux et le retour veineux, seront analysés.

❖ Au temps artériel sont mis en évidence les pédicules nourriciers et le retentissement de la tumeur sur les axes vasculaires.

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

- ❖ Au temps parenchymateux est mis en évidence du blush vasculaire caractéristique, intense et précoce, avec un lavage du contraste très rapide.

- ❖ Au temps veineux, il existe un retour veineux précoce (temps intermédiaire entre les fistules artério-veineuses et les autres tumeurs de la région) dû aux shunts artério-veineux fréquents, ou parfois à une thrombose. Les veines de drainage sont dilatées.

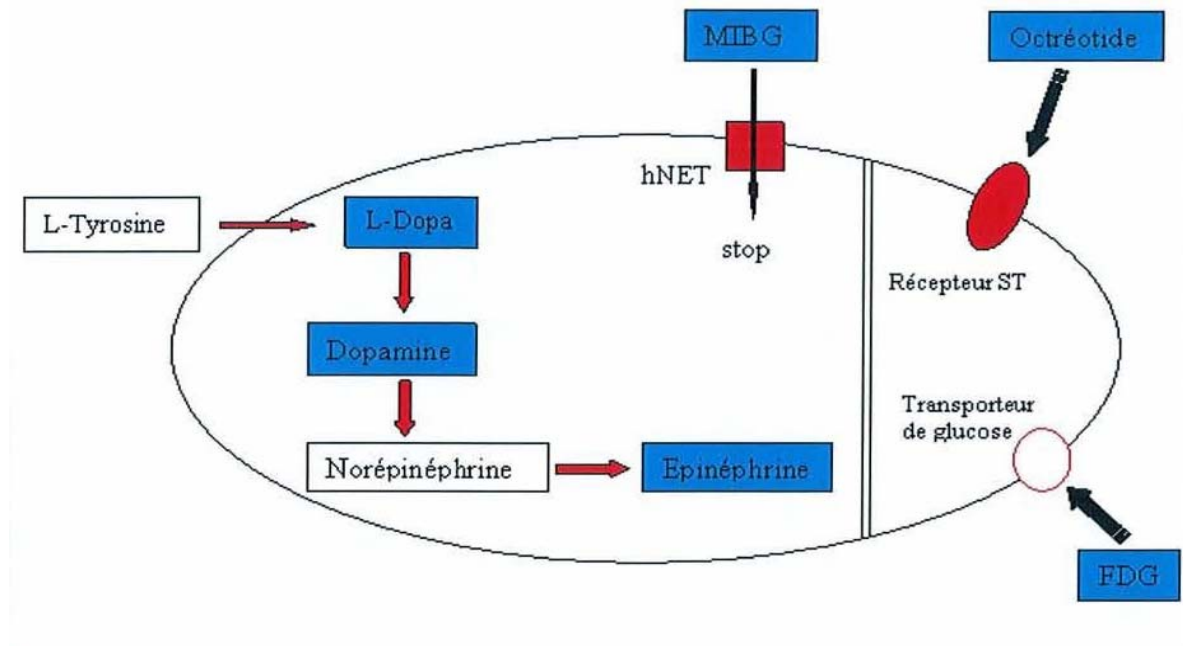
-En cas de paragangliome rétropéritonéal (organe de ZUCKERKANDL): cette méthode va préciser l'hyper vascularisation multi pédiculaire de ces tumeurs avec prédominance des vaisseaux pariétaux.

2-5-L'imagerie fonctionnelle

L'imagerie anatomique, fondamentale en première intention, manque toutefois de la sensibilité et de la spécificité nécessaires pour exclure la présence d'une tumeur, et son utilité est limitée pour la recherche de métastase ou chez des individus ayant subi une chirurgie préalable (recherche de récidives). L'imagerie fonctionnelle isotopique est un complément très utile et différentes modalités peuvent être utilisées. De plus, ces examens scintigraphiques peuvent aisément être réalisés corps entiers, ce qui se révèle parfaitement adapté à la très large distribution potentielle des paragangliomes.

Cet examen, qui n'est actuellement pas utilisé en routine, est une méthode particulièrement séduisante pour le dépistage des tumeurs pour lesquelles on dispose d'un traceur sensible.

On peut séparer l'imagerie fonctionnelle en deux catégories distinctes techniquement, c'est-à-dire, d'une part la scintigraphie plane ou la tomographie par émission de photon (SPECT), qui utilisent ici le MIBG et les analogues de la somatostatine (plus irradiante) et d'autre part la tomographie par émission de positons (TEP) (au coût plus élevé, mais dont les images sont plus précises).



Légende : à gauche sont représentées les étapes et les molécules impliquées dans la synthèse des catécholamines, comprenant les cibles des ligands radioactifs spécifiques des cellules chromaffines. Dans les encadrés bleus figurent les molécules pouvant être marquées radioactivement en imagerie fonctionnelle.

Stop : indique que le MIBG n'est pas métabolisé plus avant dans la cellule.

hNET : «human Norepinephrine Transporter», responsable de la recapture des catécholamine.

Figure 24: Cible de l'imagerie fonctionnelle des cellules chromaffines (71).

a- Imagerie fonctionnelle spécifique des cellules chromaffines

🔗 La scintigraphie au méta-iodo-benzyl-guanidine marqué à l'iode 123 (^{123}I -MIBG), ou à l'iode 131 (^{131}I -MIBG).

Le MIBG est un traceur proche de la structure de la noradrénaline. Il se concentre dans les granules denses des cellules paraganglionnaires. Sa sensibilité est de 70% à 90% (76, 92). Le MIBG ne détecte que les tissus producteurs de catécholamines et ne permet pas le dépistage de toutes les tumeurs du SNED, notamment des paragangliomes non fonctionnels. Il reste le traceur de référence pour la détection d'un phéochromocytome associé, possédant une bien meilleure spécificité (95-100% avec l'iode 123) (69). Coupler images fonctionnelles et anatomiques permet la détection d'autres foyers dans le cadre de tumeurs multifocales ou métastatiques. La scintigraphie au MIBG [^{123}I] donne une meilleure qualité d'image, et expose à une dose moindre

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas) de radiations. D'autre part, certaines drogues peuvent faussement négativer l'examen (labétolol, antidépresseurs tricycliques, antagonistes spécifiques des canaux calciques).

La tomographie par émission de positons (TEP) couplée à la scintigraphie (90).

L'imagerie par TEP permet la mise en évidence in vivo de processus physiologiques et physiopathologiques. Les images sont acquises quelques minutes ou quelques heures après l'injection de molécules radioactives émettrices de positons à très courtes demi-vies. La faiblesse de l'exposition radioactive et la grande qualité des images sont contrebalancées par le coût élevé de production des radionucléides et la spécificité de l'équipement qui limite l'accès et la disponibilité de la technique. La technique du TEP, dans la localisation de tumeurs à cellules chromaffines, peut être utilisée avec différents radioligands, suivant les étapes de synthèse ou des voies de réabsorption des catécholamines ciblées :

-Le TEP à la ^{18}F -fluorodopamine

Il offre une meilleure sensibilité diagnostique que la scintigraphie au ^{131}I -MIBG, en particulier pour les phéochromocytomes métastatiques (69) et les paragangliomes, avec une précision de localisation bien plus importante (69).

-Les TEP à la ^{11}C -épinéphrine et ^{11}C -hydroxyéphédrine:

Ils semblent également posséder d'excellentes sensibilités et spécificités (93).

b- Imagerie fonctionnelle moins spécifique

La scintigraphie à l'octréotide marqué à l'indium 111 (octréoscan)

Cette technique d'imagerie utilise la propriété que partagent les paragangliomes avec la plupart des autres tumeurs neuroendocrines d'exprimer à leur surface des récepteurs de la somatostatine. Elle consiste en l'injection intraveineuse d'un analogue de la somatostatine (l'octréotide) préalablement marqué par un radioélément émetteur gamma, l'indium 111 (^{111}In -pentétréotide ou Octréoscan). Ainsi marqué, l'octréotide conserve son pouvoir de fixation sur les récepteurs sst 2, 3 et 5 de l'hormone native.

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

La visualisation des lieux de fixation de l'hormone à ses récepteurs se fait par détection externe, grâce à une gammacamera autorisant une exploration totocorporelle.

La scintigraphie à l'Octréoscan vient actuellement en complément de l'imagerie conventionnelle dans le bilan des paragangliomes même non fonctionnels pour les raisons suivantes :

- ✓ La scintigraphie à l'Octréoscan est donc susceptible de détecter des localisations non visualisées par l'imagerie conventionnelle.
- ✓ Cette exploration corps entier permet le dépistage des localisations multiples, cervicocéphaliques ou thoracoadominales, ou de très rares métastases, mais également des néoplasies associées qui pour la plupart surexpriment des récepteurs de la somatostatine.
- ✓ Cette sensibilité ne dépend pas de la taille de la tumeur, mais de la densité des récepteurs exprimés. Des équipes ont détecté des tumeurs infracentimétriques, en particulier gastro-entéro-pancréatiques, au dessous des performances résolutes des détecteurs, mais ayant une densité élevée de récepteurs à la somatostatine.
- ✓ Cette possibilité de dépister les lésions de petite taille peut être mise à profit chez des sujets à risque mais asymptomatiques, en particulier lors d'enquêtes familiales.
- ✓ Ce dépistage précoce pourrait alors conduire soit à une surveillance ciblée, soit à une prise en charge chirurgicale plus facile, diminuant d'autant la morbidité périopératoire non négligeable dans cette pathologie.

Certains travaux ont montré une corrélation entre la présence de récepteurs de la somatostatine, détectés par la scintigraphie à l'Octréoscan, et l'efficacité thérapeutique de l'octréotide.

Le TEP au 18F-Fluorodéoxyglucose (18F-FDG).

Les tumeurs malignes, en particulier peu différenciées ou à croissance rapide, ont souvent pour particularité une augmentation de l'absorption du glucose et de son métabolisme, d'où l'intérêt des techniques utilisant le fluorodéoxyglucose marqué au fluor 18 (93). Parmi les tumeurs endocrines, cela a été vérifié chez des individus porteurs d'un cancer de la thyroïde. A l'intérieur de tumeurs bien différenciées, l'absorption de l'iode 131, spécifique de la thyroïde, est

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas) importante, tandis que celle du FDG [F18] est basse. On constate une répartition inverse dans le cas de cancers faiblement différenciés. On désigne ce phénomène sous le nom de « flip-flop », Un phénomène analogue a été constaté chez des individus porteurs de phéochromocytomes, évalué à l'aide de radio-nucléides spécifiques (MIBG [I131] et [I123] ou FDA [18]) et le radionucléide non spécifique qu'est le FDG [F18] (71). Toutefois, comme toutes les cellules ayant une activité métabolique importante sont capables de fixer le FDG, c'est une modalité d'examen relativement non-spécifique.

En conclusion; Le scanner est le plus souvent utilisé pour la localisation initiale d'un phéochromocytome surrénalien ou d'un paragangliome abdominal, mais l'IRM semble préférable pour la localisation d'un paragangliome cervical.

La présence et le degré d'extension de la ou des tumeurs doivent être confirmés par des examens d'imagerie fonctionnelle. Ces examens peuvent également être particulièrement utiles si l'imagerie anatomique ne décèle pas les lésions suspectées par les analyses biochimiques.

Dans le cas des tumeurs sécrétantes de la chaîne paraganglionnaire, l'examen de choix est la scintigraphie au MIBG [123]. Si celui-ci est peu contributif, le TEP utilisant des ligands spécifiques peut être utilisé. Mais d'autres études sont encore nécessaires pour préciser les recommandations d'utilisation.

Les examens utilisant des ligands non spécifiques comme l'octréotide ou le FDG seront réalisés en 3^e intention si les examens précédents sont négatifs.

Il faut enfin souligner que le choix des explorations réalisées est conditionné par la disponibilité ou non des différentes techniques.

XI-ENQUETE ONCOGENETIQUE

Lorsqu'un paragangliome est diagnostiqué, la question se pose de savoir chez qui il convient de réaliser un dépistage génétique. Le bilan doit d'abord débiter par la clinique : l'anamnèse des antécédents familiaux et personnels, l'examen clinique à la recherche d'un nodule thyroïdien, des neuromes des muqueuses, de neurofibromes, de taches café-au-lait,

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)
 l'examen ophtalmologique pour détecter des nodules de Lisch ou des angiomes rétiens. Une prise de sang élémentaire peut comporter un dosage de calcitonine pour exclure un carcinome médullaire de la thyroïde ou encore une calcémie afin de rechercher une hyperparathyroïdie

Les indications du dépistage génétique étaient encore récemment limitées aux cas de sujets jeunes, aux formes bilatérales, multifocales, etc ...

Actuellement, on considère que tout patient porteur d'un paragangliome, d'autant plus s'il est âgé de moins de 35 ans ou s'il est porteur de plusieurs localisations ou d'un paragangliome malin, doit se voir proposer un test génétique à visé diagnostique (69).

La réalisation de tests génétiques peut être restreinte si le contexte clinique ou le profil biochimique de la tumeur le permettent. Un phéochromocytome ou un paragangliome fonctionnel abdomino-pelvien, à plus forte raison s'il est malin, doit faire rechercher en première intention une mutation sur le gène SDHB puis sur le gène VHL (78). Dans le cas particulier du phéochromocytome, d'autant plus s'il est bilatéral, le bilan doit comporter un dosage de calcitonine qui, en cas d'hypercalcitonémie, conduira à un génotypage de RET pour la Néoplasie Endocrine Multiple de type 2.

Un test génétique peut être réalisé et orienté en fonction des facteurs de risque et des caractéristiques spécifiques tels qu'ils ont été recommandés dans l'algorithme du groupe européen (tableau).

Tableau 5: Tests génétiques de patients porteurs de paragangliomes abdominaux ou de phéochromocytomes (dans l'ordre des gènes à tester) (78).

phéochromocytome	paragangliome abdominal	paragangliome tête et cou
VHL	SDHB	SDHD
SDHB	SDHD	SDHB
RET	VHL	SDHC
SDHD	SDHC	VHL
SDHC	RET*	RET*

*En cas d'augmentation de la calcitonine

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

Tableau 6: Critères de dépistage génétique selon l'algorithme du groupe Européen (78).

	Recherche de mutation	Première intention	Seconde intention
Clinique de la neurofibromatose	non		
Antécédents familiaux ou syndrome clinique	oui	RET-VHL-SDHB-SDHD	
Age < 35 ans	oui	VHL-RET	SDHB-SDHD
Tumeurs extra-surréaliennes ou multiples	oui	SDHB-SDHD-VHL	
Phéochromocytomes bilatéraux	oui	RET-VHL	SDHB-SDHD
Tumeurs malignes	oui	SDHB	VHL-SDHD
Cas apparemment sporadiques	oui	VHL-SDHB-SDHD	

XII-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Il en existe plusieurs, à cause des multiples présentations cliniques.

Au niveau abdominal: la grande variabilité de présentation reflète fort bien le terme anglo-saxon de « Great mimic » qui a été attribué au paragangliome.

On citera, les tumeurs peu solides telles que les rhabdomyosarcomes, les liposarcomes, les cystadénosarcomes (mais ces derniers présentent des calcifications qui sont soit centrales : type séreux ; soit périphériques : type muqueux) et enfin les tumeurs ovariennes.

Ainsi, toute masse tumorale abdominale peut constituer un diagnostic différentiel de paragangliome rétropéritonéal.

XIII– PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUES

Le traitement du paragangliome représente souvent un véritable challenge à cause de la présence de plusieurs facteurs limitants. Tout d'abord la localisation initiale du processus tumoral au sein ou au voisinage d'un organe noble peut constituer un véritable handicap thérapeutique ; de même les éventuelles co-morbidités présentes chez un patient particulier voire la présence de contre-indications aux thérapeutiques optimales, sont autant de facteurs auxquels le thérapeute doit tenir compte.

La chirurgie et la radiothérapie sont celles dont on a le plus recours en cas de paragangliome. Cependant, il convient de relever qu'en pratique, la prise en charge des états morbides générés par la fonctionnalité et/ou les répercussions aux organes de voisinage de la tumeur est souvent à l'ordre du jour, avant la mise en œuvre du traitement à but curatif proprement dit.

1 –le traitement médical préopératoire

La préparation médicale d'un paragangliome fonctionnel avant l'acte chirurgical, qui est la seule étape thérapeutique curative, est un point essentiel. L'objectif est non seulement de maintenir des chiffres tensionnels satisfaisants, mais surtout de rétablir la volémie afin d'éviter les complications dramatiques (collapsus) observées après clampage de la veine efférente de la tumeur si une telle préparation médicale n'est pas entreprise. Ce traitement doit être institué 8 à 10 jours avant la date prévue pour l'intervention et peut reposer sur différentes médications.

–Les alpha-bloquants en représentent une première catégorie, vu la prépondérance des paragangliomes sécrétant la noradrénaline. La prazosine (Minipress®), antagoniste α 1-adrénergique, est utilisée à la dose de 2 à 5mg deux ou trois fois par jour et permet de contrôler à la fois l'hypertension artérielle et le rétablissement de la volémie.

–Le labétalol (Trandate®) possède des activités α - et β -bloquantes. Il est utilisé à la posologie de 200 à 600 mg deux fois par jour. On peut avoir recours à l'utilisation de β -

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)
bloquants à condition de ne jamais les prescrire en l'absence de traitement par α -bloqueurs. La prescription isolée de β -bloquants risque en effet d'exacerber la vasoconstriction catécholaminergique en s'opposant à la composante vasodilatatrice médiée par les récepteurs β .

-Certaines équipes nord-américaines ont pu employer l'améthyltyrosine, inhibiteur compétitif de la tyrosine hydroxylase. L'améthyltyrosine peut être utilisée à la dose de 1 à 2 g/j, isolément ou en association avec les α -bloqueurs, en préparation préopératoire (98).

-Les inhibiteurs des canaux calciques, comme la nifédipine (Adalate®), ont été utilisés avec succès pour la préparation préopératoire des patients atteints de phéochromocytome/paragangliome, en particulier lorsqu'il existe des poussées hypertensives, propriété qui a également montré son intérêt en peropératoire.

2-le traitement chirurgical

La chirurgie représente la base du traitement de ces tumeurs en raison de leur potentiel malin. L'exérèse, qui doit être totale pour être curative, nécessite parfois une extension aux organes adjacents (26). La possibilité de pratiquer cette chirurgie de manière radicale est estimée à 75% des cas (99). Cependant, l'exérèse d'un paragangliome nécessite certaines précautions (55).

- En préopératoire :
 - un bilan topographique précis de la tumeur, ses rapports avec les structures nobles et les pédicules nourriciers ;
 - le diagnostic d'une tumeur synchrone et notamment d'un phéochromocytome ;
 - l'éventualité d'un geste de réparation vasculaire.

- Pendant l'intervention :

La prise en charge est multidisciplinaire et nécessite la collaboration d'une équipe entraînée : médecin anesthésiste, chirurgien, et éventuellement un chirurgien vasculaire en cas de tumeur étendue aux gros vaisseaux.

2-1-Conditionnement et anesthésie

Le traitement chirurgical de tout paragangliome nécessite des précautions anesthésiques, vu le risque de décharge des catécholamines lors de l'intervention.

De nombreux protocoles d'anesthésie ont pu être proposés, sans qu'il se dégage une technique de référence. Le monitoring des pressions de remplissage peut être effectué par la mise en place d'une voie veineuse centrale.

Le protocole d'induction doit privilégier des molécules ayant peu d'effets cardiovasculaires. De même, les drogues histaminolibératrices sont contre-indiquées pour ne pas provoquer une libération des catécholamines à partir des granules chromaffines.

Dans la période peropératoire, les poussées hypertensives peuvent survenir à l'induction, lors de l'intubation trachéale, à l'incision chirurgicale et surtout pendant la manipulation de la tumeur. Les poussées hypertensives peuvent être contrôlées par augmentation de la fraction alvéolaire de l'agent halogéné utilisé pour l'entretien de l'anesthésie. En cas de réponse insuffisante, l'administration d'un vasodilatateur d'action brève, tel le nitroprussiate de sodium, est classiquement proposée. De nombreuses équipes utilisent à l'heure actuelle les inhibiteurs calciques (nicardipine), en bolus ou en perfusion continue mise en place préventivement en début d'intervention. Le sulfate de magnésium a aussi été proposé dans cette indication.

2-2-Exérèse chirurgicale

a-Paragangliomes rétropéritonéaux :

Le but du traitement chirurgical est la possibilité d'une exérèse complète sans prendre le risque vital peropératoire ni préjudice fonctionnel majeur, sachant que l'exérèse complète est le facteur pronostique thérapeutique déterminant. La première manœuvre dans la détermination de la résécabilité est d'établir un plan de dissection de la tumeur par rapport aux structures vasculaires majeures. Les critères de non résécabilité sont essentiellement l'envahissement ou l'engainement de l'artère mésentérique supérieure (88).

La qualité de la résection tumorale doit être définie selon les critères de l'union internationale contre le cancer (UICC) :

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

R0 : absence de reliquat tumoral microscopique (résection in sano).

R1 : présence d'un reliquat tumoral microscopique.

R2 : présence d'un reliquat tumoral macroscopique.

Les exérèses complètes regroupent les types R0 et R1

SINGER (94) a montré l'importance de marge de résection de la tumeur, R0:75% de survie à 5 ans, R1: 45% et R2: 15%. En fait, les paragangliomes rétropéritonéaux par leur volume refoulant les différents viscères abdominaux, ne sont séparés que par une pseudo capsule riche en cellules tumorales.

a-1 – la voie transpéritonéale

Le choix de la voie d'abord doit être large, dépend de la situation anatomique et du volume de la tumeur. Ce dernier souvent important impose le choix d'une voie d'abord large afin de permettre une exploration complète de l'abdomen, une meilleure évaluation de l'extension tumorale et la réalisation d'une exérèse étendue. L'abord chirurgical transpéritonéal par une incision médiane semble répondre à ces critères et est le plus utilisé surtout pour une lésion de plus de 9 cm de diamètre (76).

a-2 – la voie rétropéritonéale

L'extrapéritonéale par lombotomie est réservée aux tumeurs latérales et peu volumineuses, dont les explorations pré-opératoires laissent prévoir la bénignité (76).

a-3 – la laparoscopie

La coelioscopie transpéritonéale ou bien rétropéritonéale reste une voie d'abord appropriée pour des lésions de moins de 5 cm (83), elle n'est envisageable qu'à l'unique condition que la topographie et les rapports vasculaires de la tumeur le permettent. Elle aboutit à une durée d'hospitalisation plus courte, une morbidité réduite et un rétablissement plus rapide. Par contre, on lui reprochait de pouvoir induire des modifications hémodynamiques susceptibles d'accentuer de façon dangereuse celles liées aux catécholamines libérées durant la période

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)
opératoire. Le pneumopéritoine pourrait en être responsable et certains auteurs avaient proposé d'utiliser l'hélium à la place du CO2 car il serait mieux supporté, surtout si la durée de l'intervention était importante (83).

En raison de la possibilité de résection incomplète et de malignité, il est important d'être prudent au cours de la dissection pour préserver l'intégrité de la tumeur, la récupération du spécimen se fera dans un sac imperméable.

a-4-paragangliome avec envahissement vasculaire.

Il est bien admis qu'un des principaux obstacles à la résection complète est l'envahissement vasculaire, en particulier veineux à cause de la fragilité pariétale, bien que la résection cave ou iliaque, suivi ou non de reconstruction est tout à fait réalisable actuellement grâce au progrès de la chirurgie vasculaire.

■Au niveau de l'aorte, les prothèses donnent de bons résultats, le geste pourra aller d'une résection partielle avec fermeture sur patch, à une ablation de l'aorte totale avec rétablissement de la continuité par prothèse, et réimplantation si nécessaire des artères à destinée viscérale ou rénale.

■Au niveau de la veine cave inférieure, il vaut mieux utiliser des veines autologues pour une perméabilité à long terme, si l'espoir de vie est considéré comme limité, une prothèse couverte en polytétrafluoroéthylène (PTFE) avec fistule artérioveineuse d'amont peut être préférée. Les segments inter-rénaux et rétro-hépatique de la VCI sont les plus fréquents à réparer (88).

En cas de tumeurs de grande taille occupant l'intégralité de l'espace rétropéritonéal, surplombant l'espace aortico-cave, refoulant en avant la racine du mésentère, il faut aborder latéralement l'axe aortique en premier, ce qui est plus facile puisque la paroi est plus épaisse et des effractions peuvent être contrôlées par les différentes techniques de clamage et la veine cave abordée en dernier. La traction qu'entraîne le volume de la masse sur la veine cave est un risque majeur d'arrachement de cette dernière avec risque d'embolie gazeuse (87).

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

Avant d'aborder la dissection de la veine cave, il est nécessaire de prévoir son contrôle et son clampage. En cas de nécessité absolue, les remplacements prothétiques vasculaires doivent être prévus en préopératoire.

Les complications de la chirurgie des paragangliomes rétropéritonéaux sont souvent au dépend du caractère fonctionnel de la tumeur, et surviennent généralement en per-opératoire ou en post opératoire immédiat. On cite dans ce cadre les fluctuations hémodynamiques caractérisées par des troubles tensionnels aigus et des épisodes de dysrythmies cardiaques. Néanmoins, une préparation et une prise en charge per opératoire adéquates permettent habituellement d'éviter de pareilles complications

b-Paragangliome vésical

La cystoscopie prend une place capitale en matière de phéochromocytome vésical, elle doit être réalisée sous anesthésie générale pour contrôler une éventuelle instabilité hémodynamique lors du geste endoscopique: épisodes d'hypotension ou d'hypertension lors de remplissage vésical ou lors de la manipulation de la tumeur, voire collapsus mortel. Elle peut mettre en évidence la tumeur sous forme d'une masse sessile bombante dans la vessie, rougeâtre et souvent hémorragique, ou montrer seulement son relief muqueux, ou peut être normale en cas de tumeurs intramurales ou à développement extra-vésical. La taille de la tumeur est variable, de quelques millimètres à plusieurs centimètres de diamètre. Le traitement de paragangliome vésical est exclusivement chirurgical pour la plupart des auteurs (100,101), certains proposent uniquement une résection trans-urétrale du paragangliome vésical, comme pour nos deux patientes. Le traitement chirurgical consiste en une cystectomie partielle de la tumeur et une exploration des chaînes ganglionnaires iliaques. Cependant selon les conditions locales, le chirurgien peut être amené à réaliser une tumorectomie ou une cystectomie totale.

Kozlowski (82) a rapporté un cas de cystectomie partielle par laparoscopie sans complications per-opératoire.

3-Embolisation

L'objectif de l'embolisation préopératoire est de faciliter le geste chirurgical, en minorant le saignement peropératoire et en diminuant la taille tumorale (85).

Cependant, l'architecture de la majorité des paragangliomes est de type multicompartimenté (85%). Dans une tumeur mono-compartimentée, la dévascularisation complète peut être obtenue par l'embolisation d'un pédicule nourricier unique, accessible, et sous condition optimale de sécurité, alors qu'une tumeur multicompartimentée nécessite l'embolisation de chaque pédicule alimentant les différents compartiments (85).

Pour d'autres auteurs, l'embolisation des paragangliomes n'apporterait aucun avantage chirurgical et pourrait même majorer les difficultés de la dissection par une réaction inflammatoire secondaire. Ils réservent ce traitement aux tumeurs inextirpables et aux contre indications opératoires, en association avec la radiothérapie (86).

L'embolisation est en général effectuée dans le même temps que l'artériographie. Après identification et opacification sélective des pédicules nourriciers, la dévascularisation partielle ou complète est obtenue par particules dont la taille varie de 50 à 450 microns. L'autre alternative est l'emploi de colles biologiques ou de matériel résorbable (96).

Le taux de son succès, défini comme une diminution significative du volume du blush tumoral, est estimé à 80% (86).

Le délai recommandé entre l'embolisation et la chirurgie se situe entre une et deux semaines pour permettre une atténuation de la réaction inflammatoire post-embolisation (87), mais ne doit pas excéder deux semaines en raison de la recanalisation des artères nourricière. Pour cette dernière raison, et si l'embolisation a été effectuée avec du matériel résorbable, le patient doit être opéré précocement, avant la 72^{ème} heure (86).

4-Radiothérapie

La radiothérapie connaît depuis quelques années un regain d'intérêt, surtout le traitement des paragangliomes jugulotympaniques.

Il existe deux modalités :

Radiothérapie externe conventionnelle

Elle n'est souhaitable qu'en cas de contre-indication opératoire, de reliquat tumoral post-chirurgical ou à titre antalgique dans les métastases rachidiennes, même si les métastases des paragangliomes sont classiquement peu radiosensibles (73).

Radiothérapie stéréotaxiques multifaisceaux

Elle permet de délivrer une dose de radiation ionisante à un tissu cible de petit volume en limitant l'irradiation des organes nobles adjacents.

Cependant, cette technique est d'utilisation limitée du fait que :

- peu de centres disposent du matériel nécessaire ;
- le volume tumoral doit être de taille modérée ;
- la tumeur doit avoir des coordonnées spatiales fixes dans les trois plans de l'espace.

Pendant longtemps, la radiothérapie externe (RTE) a été considérée, comme pour les paragangliomes, comme un traitement palliatif réservée aux tumeurs trop étendues et inaccessibles chirurgicalement, aux patients inopérables en raison de leur état général ou refusant la chirurgie et aux résidus tumoraux après exérèse chirurgicale.

Les doses sont comprises entre 45 et 55 grays en 20 à 30 séances sur 5 semaines (79). Une dose supérieure expose à un risque plus élevé de complications et compromet un éventuel geste chirurgical. Une dose inférieure à 40 grays expose à un risque majoré de récurrence, évalué à 25% (21 récurrences sur 83 patients irradiés, évalué à 25% (21 récurrences sur 83 patients irradiés avec moins de 40 Gy).

Ses indications semblent pouvoir être ainsi schématisées :

✓ Paragangliomes multicentriques ou inopérables en raison d'une extension très importante ou de contre indications générales.

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

- ✓ Récidives survenant rapidement après une exérèse apparemment satisfaisante.
- ✓ Formes malignes ou existence d'une métastase.
- ✓ Refus opératoire.

5-Chimiothérapie

Seules les formes métastatiques bénéficient d'un traitement chimiothérapique. Les résultats sont discordants et le nombre de patients évalués reste faible. Les drogues les plus efficaces semblent être une association de Décarbazine, Vincristine et Cyclophosphamide (80). Le Cisplatine a également donné des résultats encourageants.

6-Radiothérapie métabolique

Elle consiste à administrer par voie générale une dose d'une substance radioactive spécifique d'un tissu cible donné, l'accumulation de cette substance permet de délivrer une grande quantité de rayonnements ionisants in situ, en limitant l'irradiation des tissus sains.

La substitution de l'iode 123, émetteur gamma, par l'iode 131, émetteur bêta, sur la molécule de MIBG, permet une radiothérapie métabolique sans modifier les propriétés de captation de la molécule originelle.

Cette technique est utilisée pour le traitement des paragangliomes métastatiques.

7-Analogues de la somatostatine (octréotide)

Le traitement médical par octréotide froid (non radioactif) ou par un autre analogue de la somatostatine est actuellement largement utilisé dans le traitement de plusieurs types de tumeurs neuroendocrines, en particulier du fait de son action antisécrétoire. Dans la maladie paraganglionnaire, cette action antitumorale a été démontrée mais la réduction lésionnelle est faible et ne permet pas de faciliter le geste chirurgical (81).

XIII-SURVEILLANCE

Elle sera effectuée à vie, quel que soit le traitement instauré.

1-Clinique

Elle est primordiale. On doit rechercher une récurrence sur le site de la lésion, mais aussi dans les autres localisations possibles des paragangliomes. Il convient de bien informer le patient des possibles signes de récurrence.

2-Biologique

Les dosages biologiques sanguins et urinaires seront systématiques dans les formes sécrétantes et en fonction de la clinique pour les formes non sécrétantes. Le rythme de ces dosages n'est pas indiqué dans la littérature.

3-Imagerie

Le rythme de la surveillance par imagerie des paragangliomes n'est pas réellement codifié. Thedinger et coll (84) recommandent, en l'absence de doute clinique, d'effectuer un scanner, 1 an et 2 ans après la chirurgie, puis à 5, 10 et 15 ans.

Concernant la scintigraphie, peu d'articles font mention de son utilisation pour la surveillance de ces tumeurs. Pourtant, la sensibilité actuelle de la scintigraphie et la possibilité de détection des formes multiples devraient rendre son utilisation intéressante.

XIV – FACTEURS PRONOSTICS ET EVOLUTION

En règle générale, les paragangliomes se développent de façon lente, mais tardivement peuvent se manifester par des signes cliniques et radiologiques de compression ou des signes d'envahissement des structures vasculaires, nerveuses, ou osseuses avoisinantes.

Suivant leur topographie, les paragangliomes ont une malignité de situation ; les paragangliomes rétropéritonéaux sont caractérisés par un développement insidieux et peuvent atteindre des volumes importants avec possibilités de compression des organes de voisinages.

L'évolution lente des paragangliomes correspond à celle d'une tumeur bénigne, cependant des formes d'évolution maligne avec des récidives locales après exérèse chirurgicale apparemment complète ou des métastases à distance ont été décrites.

Comme dans la plupart des tumeurs endocrines, il n'existe pas dans les paragangliomes de critère cytologique formel permettant de différencier les tumeurs bénignes et malignes : les atypies nucléaires, la présence de mitose et parfois même les embolies néoplasiques dans les lymphatiques en bordure de la tumeur, ne traduisant pas nécessairement un comportement malin.

En fait, seuls les métastases autorisent à affirmer la malignité :

–les métastases ganglionnaires sont les plus fréquentes.

–les métastases pulmonaires : sous forme de lésions nodulaires multiples, bilatérales, ou sous forme de métastase unique.

–les métastases osseuses : sont le troisième site métastatique par ordre de fréquence après les localisations ganglionnaires et pulmonaires. On note un tropisme au niveau du rachis, du crâne et du bassin. Les métastases osseuses constituent un élément péjoratif.

–Les métastases hépatiques : sont les plus péjoratives, le décès survient en moyenne 2 ans après la découverte.

–D'autres organes peuvent être le siège de métastases : le cœur, la thyroïde, et le cerveau...

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

Le délai d'apparition des métastases est parfois très long pouvant atteindre 35ans. De ce fait, le pronostic d'un paragangliome est toujours difficile à apprécier par l'examen de la tumeur initiale.

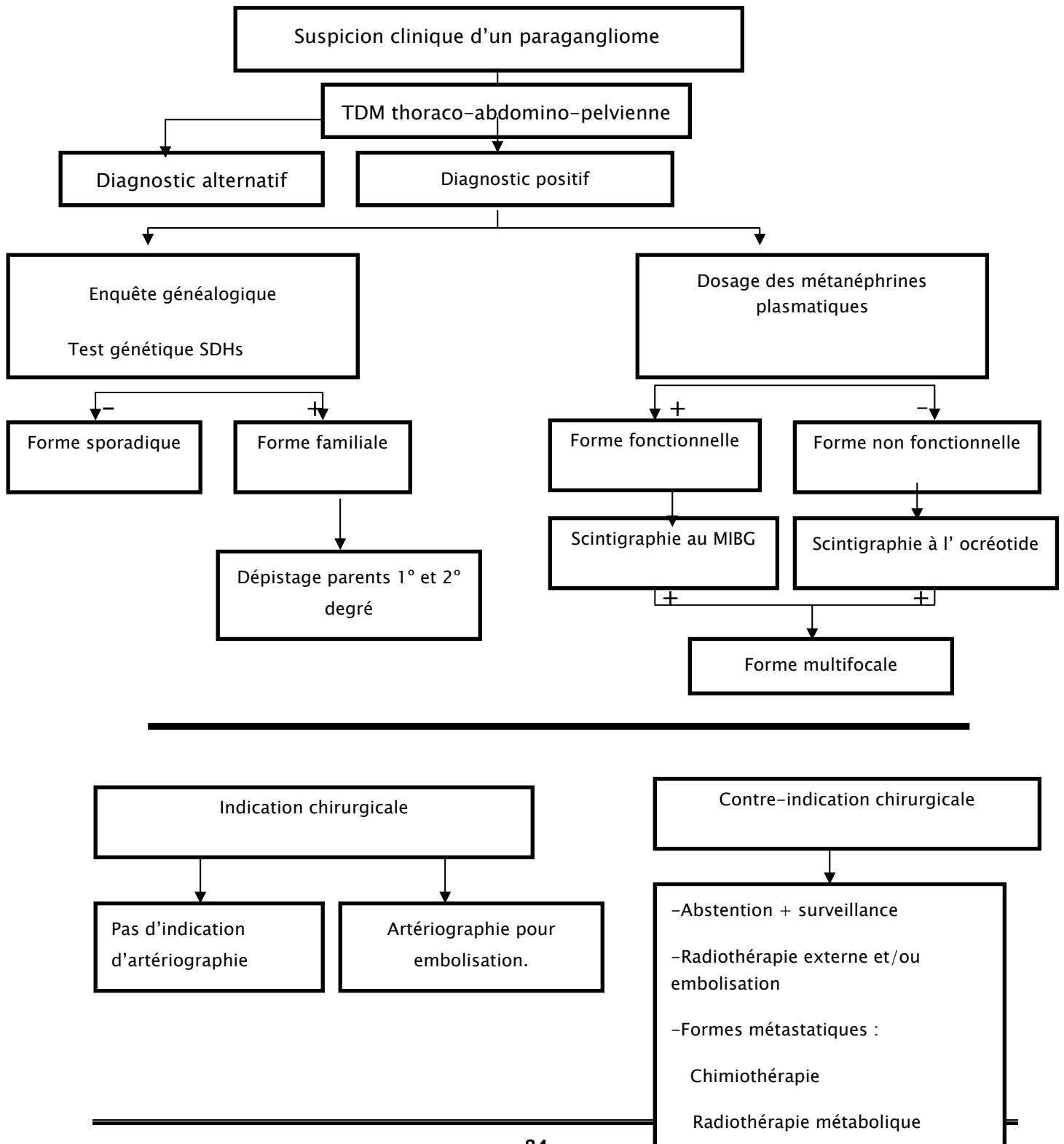
Les thérapeutiques adjuvantes donnent une réponse positive dans environ 50% des cas, mais n'influencent pas le pronostic de manière significative. Ce pronostic est diversement apprécié selon les séries, la littérature englobant le plus souvent toutes les formes de paragangliome. Il semble cependant que le caractère fonctionnel ou non ne modifie pas ce pronostic. Par contre, l'exérèse chirurgicale permettrait une amélioration significative avec un taux de survie sans récurrence de 75% à 5 ans et de 45% à 10 ans (51). En présence de métastases, la médiane de survie est de l'ordre de 3 ans, et en cas d'exérèse incomplète, de 4 ans (51).

En fait; le pronostic de la maladie va dépendre de la survenue d'éventuelles métastases, de la localisation de la tumeur, l'exérèse chirurgicale complète ou non, du caractère invasif local éventuel, du caractère multiple ou/et familial qui assombrit alors le pronostic, et plus spécifiquement l'identification d'une mutation constitutionnelle sur le gène SDHB et la présence de la protéine S (cellules de type II) serait corrélée à un meilleur pronostic, comme la suggère une étude sur 10 malades (50) . Cette relation n'a pas été mise en évidence pour la chromogranine A, ni l'Enolase Neuronale Spécifique (cellules de type I). Cette constatation incite à proposer un traitement plus agressif lorsque la présence de la protéine S a été détectée.

En fin, et malgré l'absence des signes de malignité en préopératoire et surtout histologiques, 20–40% de ces tumeurs évoluent vers la dissémination et se découvrent 20 –30 ans après l'exérèse.

Il est donc impératif de soumettre ces malades à des contrôles réguliers suffisamment prolongés avant de déclarer la certitude de la bénignité de la maladie.

XV-ARBRE DECISIONNEL RECAPITULATIF



CONCLUSION

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

Les paragangliomes restent des affections rares et mal connues qui nécessitent un diagnostic précoce et une prise en charge multidisciplinaire. La latence diagnostic est un réel problème et une meilleure communication et formation sur cette pathologie pourraient donner de bons résultats. D'ailleurs, la première étape du diagnostic d'un paragangliome, c'est d'abord d'y penser.

Un bilan préopératoire complet est indispensable afin de rechercher une forme sécrétante, multifocale et d'évaluer l'extension loco-régional.

Un test génétique devrait être réalisé de façon plus courante et selon un algorithme bien défini, tenant en compte les facteurs de risque et certaines caractéristiques.

L'exérèse chirurgicale constitue le traitement de choix, les thérapies complémentaires constituent surtout un appoint à visée symptomatique. Leur nature bénigne ou maligne ne pourra être affirmée que sur un suivi à long terme, reposant sur la tomodensitométrie, l'IRM et la scintigraphie au MIBG, permettant de détecter des récurrences ou des métastases.

RESUME

Résumé

Le présent travail fait le point sur les paragangliomes, qui sont des tumeurs se développant aux dépens des vestiges du tissu chromaffine primitif. Il s'agit d'une étude rétrospective, à propos de six cas colligés et pris en charge au service d'urologie du CHU Mohammed VI et au service de chirurgie viscéral à l'hôpital militaire de Marrakech entre l'année 2005 et 2011, dont 4 patientes avaient un paragangliome rétropéritonéal et 2 patientes avaient un paragangliome vésical. Elles sont toutes de sexe féminin avec un âge moyen de 35 ans. Les signes cliniques sont variables, ils dépendent de la localisation de la tumeur et de son caractère sécrétant ou non. Ces tumeurs sont d'évolution lente. Les symptômes sont, au début, souvent latents voir même absents. Dans notre série, 3 patientes ont présentés une HTA. Le scanner est le plus souvent utilisé pour la localisation initiale d'un paragangliome abdominal. Le dosage sanguin et urinaire des catécholamines et/ou de leurs métabolites est d'une grande importance diagnostique. On a retrouvé une élévation des dérivés méthoxylés urinaires chez 3 patientes dans notre série. La prise en charge des paragangliomes doit être multidisciplinaire mais seul le traitement chirurgical est curatif. Il n'existe aucun critère histologique permettant d'affirmer la malignité de ces tumeurs. Une enquête génétique doit être systématique chez tout patient porteur d'un paragangliome à priori d'allure sporadique. Le pronostic est, dans l'ensemble, relativement favorable et doit être amélioré par un diagnostic précoce, un traitement correct et un suivi post-thérapeutique régulier. Dans notre série l'évolution était favorable pour 6 patientes avec un recul moyen de 18 mois.

Mots clés Tumeur – Chromaffine – Paragangliome – Chirurgie – Génétique.

Abstract

This thesis deals with paragangliomas, which are tumors that grow at the expense of the remnants of primitive chromaffin tissue. This is a retrospective study, about six cases collected and supported by the urology department at the CHU Mohammed VI and the visceral surgery department at the military hospital of Marrakech between 2005 and 2011, including 4 patients who had a retroperitoneal paraganglioma and 2 patients had a bladder paraganglioma. They are all female with an average age of 35. Clinical signs are variable, they depend on the location of the tumor and its secrecy or not. These tumors are slowly progressive. The symptoms are, at first, often latent or even absent. In our series, 3 patients presented with hypertension. The scanner is usually used for the initial location of abdominal paraganglioma. The blood test and urinary catecholamines and / or their metabolites is of great diagnostic importance. We found elevated urinary metanephrine in 3 patients in our series. The management of paragangliomas should be multidisciplinary but only surgical treatment is curative. There are no criteria to suggest the histologic malignancy of these tumors. A genetic study should be systematic in any patient with a paraganglioma-like a priori sporadic. The prognosis is, overall, relatively favorable and should be improved by early diagnosis, proper treatment follow-up, and a regularly post-treatment. In our series the outcome was good for 6 patients with a mean of 18 months.

Key words Tumor – Chromaffin – Paraganglioma – Surgery – Genetic.

ملخص

يتطرق هذا العمل الى دراسة اورام جنيب العقد التي تشتق من بقايا نسيج الكروم. نبين في هذا العمل الرجعي ست حالات ثم جمعها في مصلحة جراحة المسالك البولية بالمستشفى الجامعي محمد السادس و مصلحة الجراحة العامة بالمستشفى العسكري بمراكش ما بين سنتي 2005 و 2011 و كان من بينهم 4 حالات خلف الصفاق و حالتين في المثانة. انهم جميعا انثى مع متوسط العمر 35 سنة. العلامات السريرية تختلف حسب تموضع الورم و افرازه او لا للهرمون. هذه الاورام تتطور ببطئ و الاعراض في البداية غالبا ما تكون كامنة. في دراستنا ثلاث مرضى تعرضوا لارتفاع ضغط الدم. البحث في الدم و البول عن الكاتيكولامينات او نواتج تفاعلاتها اهمية تشخيصية. التكفل باورام جنيب العقد ينبغي ان يكون متعدد الاختصاصات لكن العلاج الجراحي هو العلاج الشافي. على عكس ذلك ليسة هناك ضرورة للقيام بعلاجات تكميلية. ان طبيعة هذه الاورام الحميدة او الخبيثة لا يمكن ان تتأكد بالدراسة التشريحية. إن المآل في المجموع ملائم نسبيا و ينبغي أن يتحسن اعتمادا على التشخيص المبكر والعلاج الجيد و المراقبة المنتظمة بعد العلاج. كان المآل في دراستنا جيدا بالنسبة لستة حالات في مدة معاينة متوسطها 18 شهرا.

الكلمات الأساسية أورام - جنيب العقد - جراحة - جيني.

BIBLIOGRAPHIE

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

1–Langman J.

Embryologie médicale.

Paris: Masson 1996;23:123–54.

2–Pearse A–G.

The diffuse neuroendocrine system and the apud concept: related "endocrine" peptides in brain, intestine, pituitary, placenta, and anuran cutaneous glands.

Med Biol. Jun 2006;55:115–25.

3–Douarin N–L, Teillet M, Couly G.

Chimères embryonnaires et développement du système nerveux.

Méd Sci. 2002;6:228–44.

4–Terracol J, Guerrier Y, Guiber H.

Système neuroendocrinien diffus et le système paraganglionnaire.

Paris: Masson; 2000.

5–Heymans C et Neils E.

Reflexogenic areas of the cardiovascular system.

J Clin Endocrinol Metab 2002;81:823–36.

6– Harrington J L, Farley D R, Van Heerden J A, Ramin K D.

Adrenal tumors and pregnancy.

World J Surg 1999;23: 182–6.

7– Sahdev A, Sohaib A, Monson JP, Grossman AB, Chew SL, Reznick RH.

CT and MR imaging of unusual locations of extra-adrenal paragangliomas (pheochromocytomas). Eur Radiol 2005;15:85–92.

8– Kjaergaard J.

Anatomy of the non-chromaffin paraganglion

Arch Pathol Lab Med 2000;99:123,72.

9–Baysal BE.

Hereditary paraganglioma targets diverse paraganglia.

J Med Genet 2002; 39: 617–622.

10– Becker A–E.

The glomera in the region of the heart and great vessels. A microscopic-anatomical and histochemical study.

Thesis : university of Amsterdam, 1995.

11– Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH.

Extra-adrenal pheochromocytoma.

J Urol 2002;147:1–10.

12– Lack EE, Cubilla A, Woodruff JM, Lieberman PH.

Extra-adrenal paragangliomas of the head: a clinicopathologic study of 12 tumors.

Am J Surg Pathol 1998;4:109–20.

13– Lawson W.

The neuroendocrine nature of the paraganglion cells: an experimental, ultrastructural, and histochemical tissue culture study.

Med Biol 2000;90:120–44.

14–Zuckerkindl E.

The development of the chromaffin organs and the suprarenal glands. In Kiebel F, Mall FP (eds): Manual of Human Embryology. Philadelphia, JB Lippincott, 1999, 157–79

15–Attyaoui F, Nouira Y, Kbaeir I, Benyounes A, Horchani A.

Le phéochromocytome vésical.

Prog Urol 2000 ;10 : 95–8.

16– Pellitteri PK, Rinaldo A, Myssiorek D, Jackson CG, Bradley PJ, Devaney KO, et al.

Paragangliomas of the head and neck.

Hum Genet 2005;95:56–62.

17– Dundee P, Clancy B, Wagstaff S, Briggs R.

Paraganglioma: the role of genetic counselling and radiological screening.

J Clin Neurosci 2005;12:464–6.

18–Saldana M, Salem L, Travezan R.

High altitude hypoxia and chemodectomas.

Hum Pathol 2003 ; 4 : 251–263.

19– Lamblin A, Pigny P, Tex G.

Paragangliomes : profil clinique et sécrétoire à propos de 39 cas.

Ann Surg 2005;130:157–161.

20–McCaffrey TV, Myssiorek D, Marrinan M.

Head and neck paragangliomas:physiology and biochemistry.

Otolaryngol Clin North Am.2002;34:873–44.

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

21–Levin RJ, Hamill NJ, Grenko RT, Huans MY, Fedok FG.

Dopamine-secreting glomus vagale: a case report and histopathologic correlation.
Head Neck.1998;20:753–7.

22–Korbi S, Kapanci Y, Widgren S.

Le paragangliome malin du duodénum : Etude immunohistochimique et ultrastructurale d'un cas.
Ann. Pathol ; 2007, 7 : 47–55.

23– Schlumberger M, Gicquel C, Lumbroso J.

Malignant pheochromocytoma: clinical, biological, histologic and therapeutic data in a series of 20 patients with distant metastases.
J Endocrinol Invest 2002;15:631–642.

24–Jago R, Smith P, Heath D.

Electron microscopy of paraganglioma.
Arch Pathol Lab Med 1996;108:717–22.

25–Stevens A, Low J.

The ultrastructure and organization of chromaffin cells in the normal adrenal medulla
Human histology.1997;2:271–2.

26– SCLAFANI M, WOODRUFF M, BRENNAN F.

Extraadrenal retroperitoneal paragangliomas : natural history and response to treatment.
Surgery, 1999, 108 : 1124–1130.

27– Tischler AS.

Pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: Updates.
Arch Pathol Lab Med 2008;132:1272–1284.

28–Stout A-P.

The malignant tumors of the peripheral nerves.
Am J Cancer 1965;25:1–36.

29–Benn D, Bertherat J, Burgess J, Byth K.

Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma paraganglioma syndromes.
J Clin Endocrinol Metab 2006;91:827–36.

30–Farthouat P, Platel J-P, Meusnier F, Pourriere M, Thouard H.

Secreting retroperitoneal paraganglioma. Apropos of a case.
J Chir (Paris) 2007;134:248–51.

31– Amar L, Servais A, Gimenez–Roqueplo AP, Zinzindohoue F, Chatellier.

Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma.

J Clin Endocrinol Metab 2005;90:2110–6.

32–Neumann H–P, Bausch B, McWhinney S–R, Bender B–U, Gimm O, Franke G, et al.

Germ–line mutations in non syndromic pheochromocytoma.

N Engl J Med 2002;346:1459–66.

33–Anuradha S, Vijay K. Maker M.

Organs of Zuckerkandl: their surgical significance and a review of a century of literature.

The American Journal of Surgery 2006;192:224–34.

34–Lemaire M, Persu A, Hainaut P, De Plaen J–F.

Hereditary paraganglioma.

J Intern Med. Jul 2009;246:113–116.

35– Wharton SM, Davis A.

Familial paraganglioma.

J Laryngol Otol Jull 2006 ;110:688–90.

36–Gimenez–Roqueplo A–P, Favier J, Rustin P.

The R22X mutation of the SDHD gene in hereditary paraganglioma abolishes the enzymatic activity of complex II in the mitochondrial respiratory chain and activates the hypoxia pathway.

Am J Hum Genet. Dec 2005;69:1186–1197.

37– Mannelli M, Ercolino T, Giache V.

Genetic screening for phaeochromocytoma: should SDHC gene analysis be included?

Journal of Medical Genetics 2010 ;44 :586–7.

38–Dahia P.L, Hao, K, Rogus J.

Novel phaeochromocytoma susceptibility loci identified by integrative genomics.

Cancer Research 2009; 65:9651–8.

39–Amar L, Baudin E, Burnichon N.

Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant phaeochromocytomas or paragangliomas.

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2007 ;92 :3822–8.

40– Walz MK, Alesina PF, Wenger FA.

Laparoscopic and retroperitoneoscopic treatment of pheochromocytomas and retroperitoneal paragangliomas: Results of 161 tumors in 126 patients.
World J Surg 2008;320:899–908.

41–Verga U, Fugazzola L, Cambiaghi S.

Frequent association between MEN2A and cutaneous lichen amyloidosis.
Clin Endocrinol 2009; 59:156–61.

42–Pigny P, Cardot–Bauters C.

Genetics of pheochromocytoma and paragangliome.
New developments. Annales d'Endocrinologie 2009.

43–Carney JA.

Gastric stromal sarcoma, functioning extra–adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma (Carney triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence.
Mayo Clin Proc 1999; 74:543–552

44–Gimenez–Roqueplo AP.

Paragangliomes et phéochromocytomes.
Ann Endocrinol (Paris) 2006;64:396–7.

45– Held EL, Gal AA, DeRose PB, Cohen C.

Image cytometric nuclear DNA quantitation of paragangliomas in tissue sections. Prognostic significance.
Anal Quant Cytol Histol. Dec 2000;19:501–6.

46– Linnoila RI, Keiser HR, Steinberg SM, Lack EE.

Histopathology of benign versus malignant sympathoadrenal paragangliomas: clinicopathologic study of 120 cases including unusual histologic features.
Hum Pathol. 1999;211:1168–80.

47–Eisenhofer G, Bornstein SR, Brouwers FM.

Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress.
Endocr Relat Cancer 2004;11:423–36.

48–Amar L, Bertherat J, Baudin E, Ajzenberg C, Bressac de Paillerets B, et al.

Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma.
J Clin Oncol 2005;23:8812–8.

49-Pavai Z, Orosz Z, Horvath E, Seres-Sturm L, Jung J.

Immunohistochemical features of paragangliomas.

J Cell Mol Med 2009;5:311-6.

50-Montresor E, Iacono C, Nifosi F, Zanza A .

Retroperitoneal paragangliomas : role of immunohistochemistry in the diagnosis of malignancy and in assessment of prognosis.

Eur J Surg 2004 ;160 : 547-2.

51-Louafy L, Lakhloufi A, Hamdaoui R, Chehab F, Khaiz D, Bouzidi A.

Paragangliome rétropéritonéal non fonctionnel

Prog Urol 2001;11:512-6.

52-Farthouat PH, Platel JP, Meusnier F, Pourriere M, Thouard H.

Paragangliome rétropéritonéal sécrétant, à propos d'un cas.

J Chir. (Paris) 1997; 134 : 248-251

53-Sawa AM, Young WF, Schaff HV.

Cardiac pheochromocytoma presenting with severe hypertension and chest pain.

Clin Endocrinol 2006 ; 54 : 689-692

54-Baxter MA, Hunter P, Thompson GR, London DR.

Pheochromocytomas as a cause of hypotension.

Clin Endocrinol 2002 ; 37 : 304-306

55-Pagliano G, Michel PH, Lafay TH, Duverger V.

Paragangliome de l'organe de Zuckerkandl.

Chirurgie Masson Paris 1995 ;120 :128-33.

56-Mellas S, Ahssaini M, Ahallal Y, Khallouk A, Tazi MF, El Fassi MJ et col.

Phéochromocytome vésical.

Ann urol 2009 ; 88 : 324-32

57-Benchekroun A, El Alj HA, Essayegh H, Zannoud M, Lachkar A, Marzouk M et col.

Paragangliome vésical (phéochromocytome) : à propos d'une nouvelle observation

Ann urol 2003 ;37 : 264-6.

58- Nerli RB, Reddy M, Koura AC.

Cystoscopy-assisted laparoscopic partial cystectomy.

J urol 2008;22:83-86.

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

59–Isambert N, Gros P, Commergelle P, Mansuy L, Bernard O, Dourthe LM et col.

Paragangliome malin de l'utérus

Ann. Med. Interne, 2000; 151 :311–3.

60–Bouraoui S, Kachir N, Haouet.

Paragangliome de la queue de cheval. A propos d'une observation avec revue de la littérature.

Arch Anat cytal path 1997 ;45 :97–42.

61– Kryger–Baggesen N, Kjaergaard J, Sehested M.

Nonchromaffin paraganglioma of the retroperitoneum.

J Urol 1995;134:536–8.

62– Hayes W, Davidson A, Grimley.

Extraadrenal retroperitoneal paraganglioma: clinical, pathologic, and CT findings.

Am J Radiol 2000;155:1247–50.

63– Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I, Grossman AB.

The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma.

Endocr Relat Cancer 2007;14:569–85.

64–Lenders JW, Keiser HR, Goldstein DS, Willemsen JJ, Friberg P, JacobsMCet al.

Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma.

Ann Intern Med 1999 ; 123 :101–109.

65–Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Lineham WM, Mannelli M, Friber GP et al.

Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best ?

JAMA. 2002; 287 : 1427–34.

66–Bravo L, Tarazi RC, Gifford RW, Steward BH.

Circulating and urinary catecholamines in pheochromocytoma. Diagnosis and pathophysiological implications.

N Engl J Med Intern 1989 ; 301 : 682–6.

67–Herbomez M, Rouaix N, Bauters C, Wémeau JL.

Diagnostic biologique des phéochromocytomes et paragangliomes.

La presse médicale, 2009;38:927–934

68–Pallant A, Mathias B, Prost L, Theodore C, Patricot MC.

Determination of plasma methoxyamines.

Clin Chem Lab Med 2000 ; 38 : 513–7.

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

69–Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K:

Phaeochromocytoma.

Lancet 2005;366:665–67

70–van der Harst E, de Herder WW, de Krijger RR, Bruining HA, Bonjer HJ, Lamberts SW et al.

The value of plasma markers for the clinical behaviour of pheochromocytomas.

Eur J Endocrinol. 2002; 147 : 85–94.

71–Illias L, Shulkin B, Pacak K:

New functional imaging modalities for chromaffines tumors, neuroblastomas and ganglioneuromas.

Trends in Endocrinology and Metabolisme 2005;16:66–72.

72–Brink I, Hoegerle S, Klisch J, Bley TA.

Imaging of pheochromocytoma and paraganglioma.

Fam Cancer 2005;4:61–8.

73–Rao AB, Koeller KK, Adair CF.

Paragangliomas of the head and neck: radiologic–pathologic correlation.

Armed Forces Institute of Pathology. Radiographics.

the archives of the AFIP. 1999;19:1605–32.

74–van den Berg R, Verbist BM, Mertens BJ, van der Mey AG, van Buchem MA.

Head and neck paragangliomas: improved tumor detection using contrast– enhanced 3D time–of–flight MR angiography as compared with fat–suppressed MR imaging techniques.

AJNR Am J Neuroradiol. May 2004;25:863–870.

75–Oguma S, Okazaki H, Nakamichi G, Endo Y.

A case of non functioning paraganglioma arising from the retroperitoneum: angiographic and scintigraphic features.

J . Urol., 1995,133 : 73–76.

76– OUAÏSSI M, SIELEZNIEFF I , PIRRÒ N, PAYAN MJ, CHAIX JB, CONSENTINO B et col.

Paragangliome non sécrétant rétropéritonéal, À propos d’une observation.

Gastroenterol Clin Biol 2007;31:307–308.

77–Proye C, Fossati P, Lefebvre J, Decoulx M, Wémeau JL, Fontaine P, et al.

La malignité d’un phéochromocytome est-elle prévisible?

Lyon Chir 1997;83:98–102.

78-Pigny P, Cardot-Bauters C.

Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma: New developments.
Annales d'Endocrinologie 2009.

79-Ning Fe, Wen-Yan Z, Xiao-Ting W.

Clinicopathological analysis of paraganglioma with literature review.
World J Gastroenterol 2009 June 28; 15(24): 3003-3008

80-Averbuch SD, Steakley CS, Young RC.

Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine.
Ann Intern Med 2000 ;109:267-273.

81-Duet M, Guichard JP, Rizzo N, Boudiaf M, Herman P, Tran Ba Huy P.

Are somatostatin analogs therapeutic alternatives in the management of paragangliomas?
Ann Intern Med 2005;115:1381-4.

82-Kozlowski PM, Mihm F, Winfield HN.

Laparoscopic management of bladder pheochromocytoma.
Urology 2001;57:365.

83-Whitson BA, Tuttle TM.

Laparoscopic resection of periaortic paragangliomas.
Am Surg 2005;71:450-4.

84-Thedinger BA, Glasscock ME, 3rd, Cueva RA, Jackson CG.

Postoperative radiographic evaluation after malignant phaeochromocytoma and paraganglioma
Fam cancer 2009;102:261-266.

85-Tikkakoski T, Luotonen J, Leinonen S.

Preoperative embolization in the management of paragangliomas.
Eur J Surg 2008;107:821-826.

86-Chabolle F, Laccourreye O, Meyer B, Brasnu D, Laccourreye H, Chouard CH.

Values and limitations of embolization paragangliomas. Definition of a new diagnostic strategy.
Apropos of 20 cases].
Ann urologie 2000;104:243-250.

87-MANIÈRE D, BACHET P, CHEVALLIER M, FERRINI M, KEPENEKIAN G.

Paragangliome rétropéritonéal découvert en artériographie. À propos d'un cas et revue de la littérature.
Journal of surgical Oncology 2001, 90 : 1185 -1188.

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

88–Elder EE, Elder G, Larsson C.

Pheochromocytoma and Functional Paraganglioma syndrome: no Longer the 10% tumor.
Journal of Surgical Oncology 2005 ; 89 : 193–201

89–Yeo H, Roman S.

Pheochromocytoma and functional paraganglioma.
Curr Opin Oncol 2004 ; 17 : 13–8.

90–Pacak K, Eisenhoffer G. Goldstein DS.

Functional imaging of endocrine tumors: role of positron emission tomography.
Endocrine Reviews 2004 ; 25 : 568–80.

91–Miladi M, Hajri M, Bacha K, Salami S, Ben Hassine L, Ayed M.

Les localisations extrasurréniennes du phéochromocytome : à propos de quatre cas.
Annales d'Urologie 2003 ; 37 : 13–6.

92–Noblet–Dick M, Grunenberger F, Brunot B, Jaeck D, Schlienger JL.

Le phéochromocytome en médecine interne : particularités et place de la scintigraphie à la MIBG 123.
Revue Médecine Interne 2003 ; 24 : 358–65.

93–Shulkin BL, Thompson NW, Shapiro B, Francis IR, Sisson JC.

Pheochromocytomas: imaging with 2–(Fluorine–18) fluoro–2–deoxy–D–glucose PET.
Radiology 1999 ; 212 : 35–41.

94–Singer S, Corson JM, Demetri GD, Healey EA, Marcus K, Eberlein TJ.

Prognostic factors predictive of survival for truncal and retroperitoneal soft–tissue sarcomas
Arch surg 1991;126:328–34.

95–Van Der May AGL, Maaswinkel–Moody PD, Cornelisse CJ, Schmidt PH, Van De Kamp JJ.

Genomic imprinting in hereditary glomus tumors: evidence for new genetic theory.
Lancet 1999;2:1291–4.

96–Walz MK, Alesina PF, Wenger FA.

Laparoscopic and retroperitoneoscopic treatment of pheochromocytomas and retroperitoneal paragangliomas: Results of 161 tumors in 126 patients.
World J Surg 2006;320:899–908.

97–Patel YD, Morehouse HT.

Malignant paraganglioma of the retroperitoneum: value of computed tomography and angiography.
Clin Radiol 1984;35:185–8.

Les paragangliomes à localisations rétropéritonéale et vésicale (à propos de six cas)

98–Steinsapir J, Carr AA, Prisant IM, Bransome ED .

Metyrosine and pheochromocytoma.

Arch Intern Med 1997 ;157 : 901–906

99–Pagbe JJ, Andze G, Angwafo F.

Association rare d'un paragangliome rétropéritonéale non fonctionnel et d'un syndrome néphrotique.

J chir 1995 ;132,3 :152–6.

100–Demirkesen O, Cetinel B, Yaycioglu O, Uygun N, Solok V.

Unusual cause of early preeclampsia: bladder paraganglioma.

Urology 2007; 56:154.

101– Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH.

Extra-adrenal pheochromocytoma.

J Urol 1998;147:1–10.



قسم الطبيب

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم
أن أراقب الله في مهنتي
وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال بأدلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بأدلاً رعائتي
الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.
وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان.. لا لأذاه.
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً لكل
زميل في المهنة الطبية متعاونين على البر والتقوى.
وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلايتي، نقيّة
مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد





جامعة القادسي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 72

سنة 2011

أورام جنب العقد وراء الصفاق والمثانة
"بصد 6 حالات"

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2011/.../...

من طرف

السيدة صفاء أمين

المزودة في 18 يونيو 1985 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

أورام - جتیب العقد - جراحة - جيني.

اللجنة

الرئيس

أ. صرف

السيد

أستاذ في جراحة المسالك البولية

المشرف

ز. داحمي

السيد

أستاذ مبرز في جراحة المسالك البولية

م. س. مودني

السيد

أستاذ في جراحة المسالك البولية

ب. فينش

السيد

أستاذ في الجراحة العامة

د. التويتي

السيد

أستاذ في جراحة المسالك البولية

الحكام

