

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Médecine



ANNEE 1992



THESE N° 82

**LES PARAGANGLIOMES
RETROPERITONEAUX NON SECRETANTS :
A PROPOS D'UN CAS.
Revue de la littérature.**

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 13 Novembre 1992

par

Bruno COQUILLAUD

né le 17 Octobre 1963 à Angoulême (Charente)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur CUBERTAFOND	PRESIDENT
Madame le Professeur ARCHAMBEAUD	JUGE
Monsieur le Professeur CATANZANO	JUGE
Monsieur le Professeur LAUBIE	JUGE
Monsieur le Professeur PAGLIANO	JUGE
Monsieur le Docteur MICHEL	MEMBRE INVITE

THESE MED LIMOGES 1992

182



Ex: 3

Libil: h27 282

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNEE 1992

THESE N° 82

**LES PARAGANGLIOMES
RETROPERITONEAUX NON SECRETANTS :
A PROPOS D'UN CAS.
Revue de la littérature.**

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 13 Novembre 1992

par

Bruno COQUILLAUD

né le 17 Octobre 1963 à Angoulême (Charente)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur CUBERTAFOND	PRESIDENT
Madame le Professeur ARCHAMBEAUD	JUGE
Monsieur le Professeur CATANZANO	JUGE
Monsieur le Professeur LAUBIE	JUGE
Monsieur le Professeur PAGLIANO	JUGE
Monsieur le Docteur MICHEL	MEMBRE INVITE

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

- DOYEN de la FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur PIVA
 Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophthalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ALDIGIER Jean-Claude	Néphrologie
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine Interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et traumatologie
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BOUTROS-TONI Fernand	Biostatistique et informatique médicale
BRETON Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
DARDE Marie-Laure	Parasitologie
De LUMLEY-WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique Thérapeutique et Rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation Fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie et traitement de l'image
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale

GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie Médicale et Respiratoire
HUGON Jacques	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie et Biologie Moléculaire
LABROUSSE Claude	Rééducation Fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'Adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie Pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie et transfusion
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PERDRISOT Rémy	Biophysique et traitement de l'image
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie, Gastrologie, Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
PRALORAN Vincent	Hématologie et transfusion
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie et Biologie moléculaire
ROUSSEAU Jacques	Radiologie et traitement de l'image
SAUTEREAU Denis	Hépto-Gastro-Entérologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VALLEIX Denis	Anatomie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique et traitement de l'image
WEINBRECK Pierre	Maladies infectieuses

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE, CHEF DES SERVICES
ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A mes **Parents**,

Ce travail vous est dédié, témoin de ma reconnaissance pour l'éducation que vous m'avez donné et pour la tendresse dont vous m'avez toujours entouré.

Votre soutien et votre exemple me sont précieux.

Soyez garantis de ma fidélité et de mon affection.

A Chantal,

compagne et complice de tous les jours,
auprès de qui la vie est simple et paisible.
J'espère que notre couple restera ambitieux.

Avec le respect et tout l'amour que
j'ai pour toi.

A ma **Grand-Mère**,

La bonté, le courage et l'optimisme
dont elle a fait preuve au cours de sa vie
restent une référence.

A mon **Grand-Père**, trop tôt disparu et à sa
mémoire.

A mes **frères** et leurs **petites familles**,

en respectant le passé,
en espérant dans l'avenir.

A tous ceux, membres de ma famille ou amis
qui m'ont appris un peu de la vie, avec qui
j'ai partagé d'intenses moments de joie et
parfois de tristesse.

A tous les gens que j'apprécie, en espérant
être heureux avec eux.

A notre Président de jury,

Monsieur le Professeur CUBERTAFOND.

Professeur des Universités de clinique de
Chirurgie digestive,
Chirurgien des Hôpitaux,
Chef de Service.

Vous avez accepté avec bienveillance la présidence de ce jury.

Votre accueil fût toujours cordial et chaleureux.

Nous vous remercions et témoignons notre respectueuse considération.

A Madame le Professeur ARCHAMBEAUD.

Professeur des Universités de Médecine
Interne,
Médecin des Hôpitaux.

Nous avons eu l'avantage de
travailler sous votre responsabilité,
bénéficiant ainsi de vos connaissances
et de votre enseignement.

Vous avez accepté de siéger dans
ce jury.

Trouvez ici l'expression de notre
haute considération.

A Monsieur le Professeur CATANZANO.

Professeur des Universités d'Anatomie
pathologique,
Biologiste des Hôpitaux,
Chef de Service.

Vous avez accepté de juger ce
travail pour lequel votre avis compé-
tent fût précieux.

Acceptez le témoignage de notre
gratitude pour l'intérêt et la courtoi-
sie dont vous avez fait preuve.

A Monsieur le Professeur LAUBIE.

Professeur des Universités d'Endocrinologie
et maladies métaboliques,
Médecin des Hôpitaux,
Chef de Service.

Nous avons apprécié l'accueil qui
nous a été réservé dans votre service,
votre humanisme et votre pédagogie.

Nous vous exprimons notre sincère
reconnaissance.

A notre Directeur de thèse,

**Monsieur le Professeur Agrégé du Val de
Grace PAGLIANO.**

Ancien interne des Hôpitaux de STRASBOURG,
Chirurgien des Hôpitaux des Armées,
Chef de Service.

Vous avez autorisé la réalisation
de ce travail, puis guidé son élaboration.

Nous vous adressons nos sincères
remerciements et vous assurons de notre
profond respect.

A Monsieur le Docteur MICHEL.

Chirurgien des Hôpitaux des Armées,
Chef de Service Adjoint.

Vous nous faites l'honneur de
votre présence.

Nous vous remercions pour votre
aide et vos apports réguliers au cours
de la réalisation de cet ouvrage.

S O M M A I R E

+ - + - +

INTRODUCTION

1 - LE SYSTEME PARAGANGLIONNAIRE

1 - 1 : HISTORIQUE

1 - 2 : CLASSIFICATION

1 - 3 : EMBRYOLOGIE

1 - 4 : HISTOLOGIE

1 - 5 : PHYSIOLOGIE

1 - 6 : PLACE DU SYSTEME PARAGANGLIONNAIRE
DANS LE SYSTEME A.P.U.D.

2 - LES PARAGANGLIOMES

2 - 1 : DEFINITION

2 - 2 : EVOLUTION DES IDEES ET CADRE
NOSOLOGIQUE

2 - 3 : LOCALISATIONS

2 - 4 : PLACE DES PARAGANGLIOMES AU SEIN
DES APUDOMES ET DES NEUROCRISTO-
PATHIES

3 - LES PARAGANGLIOMES RETROPERITONEAUX NON SECRETANTS

3 - 1 : INTRODUCTION

3 - 2 : OBSERVATION PERSONNELLE

3 - 3 : REVUE DE LA LITTERATURE

3 - 4 : CLINIQUE

3 - 5 : EXAMENS COMPLEMENTAIRES

3 - 6 : DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE

3 - 7 : TRAITEMENT

3 - 8 : PRONOSTIC

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

SERMENT D'HIPPOCRATE

I N T R O D U C T I O N

Le système paraganglionnaire est un concept ancien, datant de 1903.

Il fût l'objet de remises en question régulières, motivées par l'apparition de nouvelles connaissances.

Il persiste de nos jours sous la forme d'une classification ayant vu le jour en 1974 et qui a le mérite d'être claire et rationnelle de part les critères qu'elle retient.

Les paragangliomes, tumeurs développées aux dépens des paraganglions, ont vécu de manière similaire une histoire tourmentée en ce qui concerne leur considération et leur définition.

A partir d'une observation de paragangliome rétropéritonéal non sécrétant, nous avons essayé de réunir le plus possible de cas similaires décrits dans la littérature afin d'engager une discussion sur une tumeur dont la rareté est connue depuis longtemps.

Nous pourrions ainsi retenir l'essentiel de cette pathologie et adopter, vis à vis d'elle, la conduite pratique la mieux adaptée.

Néanmoins, nous jugeons utile de consacrer la première partie de notre travail au système paraganglionnaire, puis la seconde partie aux paragangliomes envisagés d'une manière globale. Nous consacrerons alors la troisième partie de notre ouvrage aux paragangliomes rétropéritonéaux non sécrétants qui nous intéressent plus particulièrement.

CHAPITRE I :

LE SYSTEME PARAGANGLIONNAIRE

1 - LE SYSTEME PARAGANGLIONNAIRE

1 - 1 : HISTORIQUE

Nous nous efforçons de rapporter chronologiquement l'histoire passionnante du système paraganglionnaire où des théories indiscutables ont été remises en question quelques temps plus tard par de nouvelles connaissances.

Nous comprenons ainsi la signification de termes démodés mais consacrés par l'usage.

1743 : VON HALLER (178) décrit au niveau de la bifurcation carotidienne une formation de petite taille qu'il assimile à un ganglion nerveux. Il le nomme "ganglion minutum".

1840 : VALENTIN (175) décrit au début du nerf tympanique une formation ressemblant à un ganglion à qui il donne son nom.

1862 : LUSCHKA (120) précise l'histologie de la découverte de VON HALLER, à savoir un ensemble d'acini glandulaires d'où le terme "glandula carotica" attribué à cette structure. Il étudie par ailleurs la glande coccygienne qu'il baptise de son nom.

1865 : HENLE (80) démontre que si l'on utilise comme fixateur l'acide chromique, les cellules médullosurrénaliennes se colorent fortement en brun noir, se détachant très nettement par rapport au cortex chromophile.

1878 : KRAUSE (102) met en évidence plusieurs petites formations le long du trajet du nerf tympanique et en suspecte la parenté histologique avec le corpuscule carotidien (ex "glandula carotica"). Ce n'est qu'en 1941 que GUILD (69, 70) confirmera le lien entre ces formations.

1892 : STILLING (165) utilisant la réaction de HENLE sur le corpuscule carotidien, observe un comportement analogue à celui de la médullosurrénale et parle, comme pour cette dernière, de glande vasculaire sanguine. Il donne l'adjectif chromophile aux cellules constituant ces structures.

1901 : Emil ZUCKERKANDL (190) rapporte un certain nombre d'amas cellulaires dispersés le long de l'aorte abdominale dont l'histologie et l'embryologie sont identiques à celles de la médullosurrénale.
Il donne son nom au plus important de ces amas qui est en fait une structure paire et symétrique.
Il constate grâce à la réaction de HENLE que les structures qu'il a décrit, ont un aspect histologique semblable à celui de la glande médullosurrénale et du corpuscule carotidien.

1902 : BIEDL et WIESEL (18) décrivent des structures analogues au niveau médiastinal.

1903 : KOHN (97) introduit le terme de paraganglion pour qualifier le corpuscule carotidien qui n'est, d'après lui, ni un ganglion, ni une glande classique, ni un glomus vasculaire.

Il propose pour la première fois le concept d'un système unitaire regroupant les paraganglions qu'il définit comme des petits organes annexés au système nerveux périphérique, dispersés dans l'organisme et possédant une activité sécrétoire.

Le système paraganglionnaire est né, regroupant :

- la médullosurrénale,
- l'organe de Zuckerkandl,
- le corpuscule carotidien de VON HALLER,
- la glande tympanique de VALENTIN,
- la glande cardiaque de WIESEL,
- la glande coccygienne de LUSCHKA.

Tous ces paraganglions présentent des caractéristiques communes :

- origine embryologique neurectodermique avec notion de migration à partir de la crête neurale,
- affinité particulière pour les sels de chrome ; il parle alors de cellules chromaffines,
- ils donnent naissance à des tumeurs, les paragangliomes, très semblables quelque soit leur localisation.

1912 : PICK, cité par FERRIOL (57) donne le nom de phéochromocytome aux tumeurs développées au dépens des organes chromaffines.

Etymologiquement, phéo : brun ; chromo : couleur ; cyt : cellule ; ome : tumeur.

Phéochromocytome : tumeur à cellules de coloration brune (coloration par les sels de chrome).

1924 : MASSON (125) décrit le glomus neuromyoartériel au niveau des extrémités tactiles. Il s'agit alors d'anastomoses artérioveineuses entourées

d'un manchon musculaire auquel se rendent des fibres nerveuses.

L'unicité du système paraganglionnaire datant de KOHN (1903) va être progressivement remise en question par les découvertes de certains auteurs.

1928 : DE CASTRO (43) démontre la nature sensitive du corpuscule carotidien ce qui s'oppose à une parenté avec la médullosurrénale dont l'innervation est motrice.

1931 : HEYMANS (83) et ses collaborateurs mettent en évidence la fonction chemoréceptrice des corpuscules carotidien et aortique alors que la médullosurrénale apparaît spécialisée dans le sens neuroendocrine.

Sur le plan histologique, de nombreux auteurs s'opposent à STILLING en rapportant l'absence de chromaffinité des différentes formations chemoréceptrices dont le chef de file est le corpuscule carotidien. Ils considèrent que la réaction de HENLE témoigne de la présence de catécholamines. Il devient alors logique de différencier les paraganglions chromaffines sécrétant des catécholamines des paraganglions non chromaffines sans activité sécrétoire.

A partir de ce moment, deux tendances apparaissent : d'une part, DE CASTRO qui considère les tissus chemorécepteurs comme une classe à distinguer des tissus chromaffines ; d'autre part, certains pathologistes comme GOORMAGHTIGH en 1936 (66) et WATZKA en 1943 (179) qui pensent qu'il existe une relation fondamentale entre ces 2 structures.

1935 : WHITE (182) signale dans le nerf vague, la présence de tissu paraganglionnaire ressemblant aux cellules du corpuscule aortique.

1943 : WATZKA (179) signale la présence de quelques cellules chromaffines au sein du corpuscule carotidien. Ces cellules, isolées chez l'adulte, sont souvent plus nombreuses et groupées en nodule chez le foetus et le nouveau-né.

1950 : LATTES (111) introduit le principe de système chemo-pressio-régulateur pour unifier les deux groupes paraganglionnaires aux rôles distincts, mais complémentaires, l'ensemble ayant une fonction vasorégulatrice locale et générale.

Ce système chémo-pressio-régulateur comprend :

* Les paraganglions chromaffines

Leurs caractéristiques communes peuvent être résumées ainsi :

- origine embryologique en rapport avec celle du système nerveux sympathique,
- réaction chromaffine positive,
- sécrétion hormonale de catécholamines,
- innervation afférente, sympathique, motrice,
- tumeurs sécrétantes responsables de crises hypertensives ou d'hypertension permanente : les phéochromocytomes.

Le chef de file des paraganglions chromaffines est la médullosurrénale, dont la fonction est neuro-endocrine. Les autres éléments, dont l'organe de

Zuckerkindl, sont disséminés le long des troncs nerveux sympathiques et au sein des plexus viscéraux autonomes.

* Les paraganglions non chromaffines
(chemorécepteurs)

Ils sont réunis par un ensemble de traits communs :

- une origine embryologique en rapport avec celles des nerfs crâniens et des arcs branchiaux,
- une réaction chromaffine négative,
- l'absence de sécrétion catécholaminergique,
- une innervation afférente, parasympathique, sensorielle,
- des tumeurs non sécrétantes se développent à partir des structures normales, ne s'accompagnant pas d'hypertension artérielle. Ce sont les chemodectomes. Ce terme est introduit par MULLIGAN en 1950.

Le corpuscule carotidien en est l'exemple le plus classique, mais il en existe d'autres, multiples, disséminés dans la région cervico-thoracique, mais également au niveau de l'abdomen, voire même des membres inférieurs. On leur attribue classiquement une fonction chemoréceptrice, sensibilité à certaines variations chimiques du sang.

* Les presso-récepteurs de HEYMANS

Il s'agit en fait de terminaisons nerveuses libres enchevêtrées, formant un véritable plexus au niveau de certaines parois vasculaires préférentielles. Ce sont le sinus carotidien, le sinus aortique et la zone auriculaire de BAINBRIDGE. Il n'existe aucune différenciation cellulaire particulière à ce niveau

pouvant évoquer une structure paraganglionnaire. Ces terminaisons nerveuses sensorielles sont baro-réceptrices.

* Les glomi-neuro-myo-artériels de MASSON

(1924)

(du latin "glomus", petite boule, pelote)

Les glomi correspondent à des anastomoses artério-veineuses situées dans des zones exposées des extrémités (orteils, doigts, lobe de l'oreille) ainsi que dans tous les viscères. Ils jouent un rôle dans la régulation de la microcirculation locale. Glomi et paraganglions proprement dits ont été longtemps confondus car l'examen en microscopie optique montre dans les deux cas la proximité d'un axe vasculaire et la présence de cellules épithélioïdes. En fait, les cellules épithélioïdes du glomus ne sont que le reflet d'une spécialisation un peu particulière de la cellule musculaire lisse de la média vasculaire. Par contre, le paraganglion possède une organisation qui lui est propre et des caractères cytologiques spécifiques. Enfin, les glomi de MASSON jouent un rôle de shunt et n'ont qu'une action vasorégulatrice locale alors que les paraganglions ont une activité fonctionnelle beaucoup plus complexe, exerçant leur influence sur toute la circulation générale.

Le terme de "glomus" ne doit donc plus être employé comme synonyme de celui de "paraganglion". Ainsi sont éliminées toute une série de formations dites autrefois paraganglionnaires ou glomiques, comme par exemple la glande coccygienne de LUSHCKA. Celle-ci, décrite par KOHN en 1903 et intégrée au système paraganglionnaire, est en fait un authentique glomus.

Cette classification du système paragan-
glionnaire en deux composantes distinctes semblait
faire l'unanimité.

Pourtant, WATZKA (179) signalait dès 1943 la
présence de quelques cellules chromaffines au sein du
corpuscule carotidien.

D'autres éléments de doute ne tardaient pas
à apparaître.

1955 : HILLARP et HOFELT cités par CHEVALIER (31)
prouvent d'après leurs études ultrastructurales
et histochimiques que la réaction chromaffine,
principal critère de classification des para-
ganglions, est en fait peu fiable, capricieuse
et ne correspond pas strictement à la présence
de catécholamines comme on avait pu le croire.

1959 : BOYD (24) rapporte l'existence de cellules
chromaffines et argentaffines dans le tissu
chemorécepteur. Ceci a été prouvé par des
techniques cytochimiques mettant en évidence
adrénaline, noradrénaline et sérotonine dans
ces cellules.

1969 : BRANTIGAN (25) constate la confusion qui règne
dans les dénominations des tumeurs paragan-
glionnaires. En effet, existent :

- paragangliomes non chromaffines et non fonc-
tionnels : les chemodectomes,
- paragangliomes chromaffines et fonctionnels :
les phéochromocytomes,
- paragangliomes non chromaffines et fonction-
nels : ils sécrètent essentiellement la
noradrénaline et sont retrouvés dans le rétro-

- péritoiné et le cou,
- paragangliomes chromaffines et non fonctionnels : ils se rapprochent des phéochromocytomes, mais sans les signes cliniques ; ils synthétisent des catécholamines sans les excréter.

L'auteur évoque alors la nécessité de regrouper toutes ces tumeurs sous le terme de paragangliome avec une localisation et un statut fonctionnel propres.

La réaction chromaffine donnant des résultats contradictoires, elle n'est pas un bon élément de différenciation.

Par ailleurs, il pense que tous les paragangliomes ont un composant cellulaire provenant de la crête neurale et c'est ce dernier qui donne naissance aux paragangliomes.

1972 : SZANTO (168) pense que l'ensemble des paragangliomes non chromaffines correspond aux chemodectomes, qu'ils soient fonctionnels ou non.

1974 : George G. GLENNER et Philip M. GRIMLEY (65), anatomopathologistes américains, proposent une nouvelle classification du tissu paraganglionnaire extrasurrénalien et de sa pathologie tumorale. La glande médullosurrénale, paraganglion le plus volumineux et le plus connu ainsi que les tumeurs qu'elle génère, appelées phéochromocytomes, font l'objet d'une étude séparée au sein d'un ouvrage différent.

Cette classification faisant désormais référence, nous jugeons utile dans un but de clarté de lui consacrer le chapitre suivant.

1 - 2 : LA CLASSIFICATION DE GLENNER ET GRIMLEY

Cette classification est extraite d'un ouvrage (65) dont la préface expose certaines considérations que nous jugeons utile de citer pour bien comprendre les motivations et les résultats du travail de ces deux auteurs.

Nous pouvons ainsi lire :

"les paraganglions extrasurréniens constituent un système d'organes vaste et multicentrique".

"Les similitudes morphologiques, histologiques et ultrastructurales des paraganglions aussi bien que la découverte de la sécrétion de noradrénaline par des paragangliomes extrasurréniens, plaident pour une origine commune de tous les paraganglions au niveau de la crête neurale et pour des fonctions similaires, si ce n'est identiques, à un certain niveau de leur genèse".

"Dans cet ouvrage, nous avons essayé de présenter un système qui classe les paraganglions en différentes catégories fondées sur des relations anatomiques et embryologiques. Celui-là insiste sur les similitudes plutôt que sur les différences entre des tissus séparés dans l'espace comme par exemple l'organe de Zuckerkandl et les corpuscules aortiques".

"Les tumeurs de ces organes semblent avoir des activités biologiques de nature similaire quoique non reconnue identique quand à leur signification clinique".

"La majorité des paragangliomes extrasurrénaux sont bénins et non fonctionnels. Pourtant l'activité biologique des paragangliomes ne peut être évaluée uniquement à partir de la morphologie ou de l'aspect cellulaire."

"Il est souvent impossible de déterminer si une tumeur donnée est bénigne ou si elle sécrète d'après ses seules caractéristiques microscopiques ou histologiques (chromaffine ou non chromaffine)".

"La mise en évidence clinique de parentés biologiques, fonctionnelles au sein de toutes les tumeurs du système paraganglionnaire a été récompensée ces dernières années par la reconnaissance de tumeurs qui, dans le passé, ont été traitées sans être diagnostiquées précisément".

"La grande variété des tumeurs du système paraganglionnaire extrasurrénalien empêche un auteur donné de disposer d'exemples suffisants de tumeurs de site et d'activité biologique différents pour démontrer la variabilité morphologique de ces tumeurs. De plus l'estimation incomplète des cas de paragangliomes rapportés dans la littérature empêche d'obtenir des statistiques fiables sur la fréquence relative et l'activité biologique de ces tumeurs".

En conclusion,

"Soixante dix ans après, le concept initial d'Alfred KOHN (97) survit sous une forme affinée et fournit une base rationnelle pour une classification d'un groupe de tumeurs histologiquement semblables qui se développent au sein du système nerveux autonome".

"Les nouvelles connaissances en biochimie, immunofluorescence, microscopie électronique, constituent l'ossature d'une meilleure compréhension des liens fondamentaux unissant les paraganglions. Notre point de vue constitue la synthèse d'interprétations anciennes et nouvelles".

"Alors que le concept original de système paraganglionnaire survit sur des bases morphologiques et embryologiques, des différences sur la spécialisation des paragangliomes du point de vue anatomique et fonctionnel doivent être reconnues".

Les paraganglions sont séparés en 4 groupes :

- les paraganglions branchiomériques,
- les paraganglions intravagaux,
(schéma 1)
- les paraganglions aortosympathiques,
- les paraganglions viscéroautonomes.

1 - 2 - 1 : LES PARAGANGLIONS BRANCHIOMÉRIQUES

Cette terminologie n'implique pas une communauté d'origine avec les arcs branchiaux. Elle correspond à une répartition anatomique.

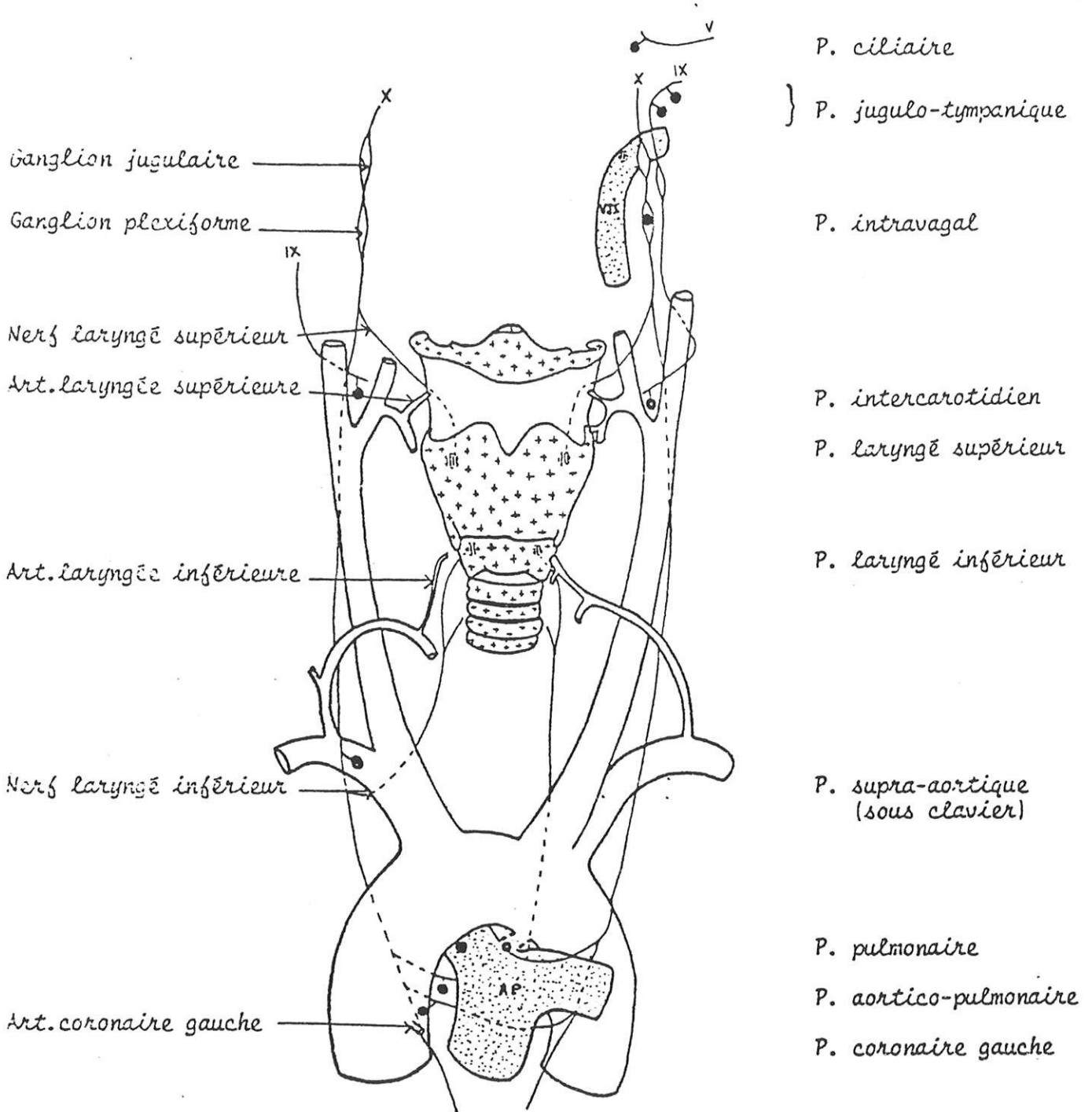


Schéma des localisations paraganglionnaires cervico-thoraciques habituelles

(d'après GLENNER et GRIMLEY 1974)

1 - 2 - 1 - 1 : Localisations cervico-
céphaliques

- le paraganglion intercarotidien ou corpuscule carotidien correspond au 3ème arc branchial : il est le plus volumineux des paraganglions de ce groupe bien que de taille (4,5X3X2 mm) et de poids (5 à 20 mg) modestes. Il est situé à la face postéro-interne de la bifurcation carotidienne,
- le paraganglion jugulotympanique ou glomus jugulaire, correspond au 1er arc branchial : il est constitué par plusieurs amas cellulaires dans l'adventice du renflement jugulaire, distribués le long de la branche tympanique du IX et de la branche auriculaire du X. Ils mesurent 1,5 sur 0,5 mm. GUILD (69, 70) a montré douze localisations différentes. Il évalue leur nombre moyen chez un individu à 2 ou 3.
- le paraganglion laryngé : il correspond soit au 4ème, soit au 5ème arc branchial. C'est une localisation rare. WATZKA (179) a décrit le paraganglion laryngé supérieur situé de part et d'autre de la ligne médiane juste sous l'épithélium laryngé à l'extrémité antérieure des cordes vocales. Le paraganglion laryngé inférieur décrit par KLEINSASSER (cité par GLENNER et GRIMLEY) (65) est situé entre les branches antérieure et postérieure du nerf récurrent, entre les cartilages thyroïdien et cricoïde.
- le paraganglion ciliaire ou paraganglion infra-orbitaire : il s'agit également d'une localisation rare, à tel point que son existence demeure

controversée. Il serait associé au ganglion ciliaire.

1 - 2 - 1 - 2 : Localisations thoraciques

- le paraganglion supra-aortique : il correspond au 4ème arc branchial et se situe sur l'arc aortique entre artère sous clavière et carotide primitive.
- le paraganglion aortico-pulmonaire également appelé corpuscule aortique correspond aux 4ème et 5ème arcs branchiaux. Il s'agit d'un semis d'amas cellulaires, étalé sur une région, limité par l'artère pulmonaire droite en arrière, le canal artériel en avant, la crosse de l'aorte en haut et la bifurcation pulmonaire en bas.
- le paraganglion coronarien gauche (vascularisé par l'artère coronaire gauche) : il correspond au 5ème arc branchial, est représenté par des groupements cellulaires situés entre la partie ascendante de la crosse aortique et le tronc de l'artère pulmonaire.
- le paraganglion pulmonaire : il correspondrait au 5ème ou 6ème arc branchial. BARNARD (11) et KRAHL (101) ont décrit des localisations en relation avec le canal artériel, l'adventice ou l'artère pulmonaire. Il est inconstamment retrouvé.

1 - 2 - 2 : LES PARAGANGLIONS INTRAVAGAU

Ce sont des amas cellulaires situés soit au pôle inférieur du ganglion vagal, soit au pôle inférieur du ganglion plexiforme PECH (143). Les cellules se situent soit à l'intérieur du nerf entre les axones

(paraganglion intravagal), soit dans le tissu cellulaire périnerveux (paraganglion juxta-vagal). Il n'est en relation avec aucune structure vasculaire.

1 - 2 - 3 : Les paraganglions aorto-sympathiques (schéma 2)

Il s'agit d'un ensemble de groupements cellulaires dont le plus important est représenté par l'organe de Zuckerkandl. Chez le fœtus et le nouveau-né, la distribution des paraganglions de la région rétropéritonéale le long de l'aorte va des artères rénales jusqu'à la bifurcation iliaque.

A partir de l'âge de 4 mois, beaucoup de ces formations regressent pour devenir des reliquats fibreux chez l'adulte.

L'organe de Zuckerkandl (schéma 3)

Il est représenté chez le nouveau-né par 2 formations allongées, symétriques de part et d'autre de l'origine de l'artère mésentérique inférieure qui sont réunies, dans 15 % des cas, au niveau de leur pôle supérieur réalisant ainsi un aspect en fer à cheval surplombant l'artère mésentérique inférieure.

La longueur moyenne de chacune de ces formations est de 10 mm, la largeur étant de 4 à 5 mm.

Cet organe présente des rapports intimes avec le plexus sympathique aortique qui participe à son innervation. Une chaîne ganglionnaire émanant du sympathique est propre à cet organe (PARISOT (140)).

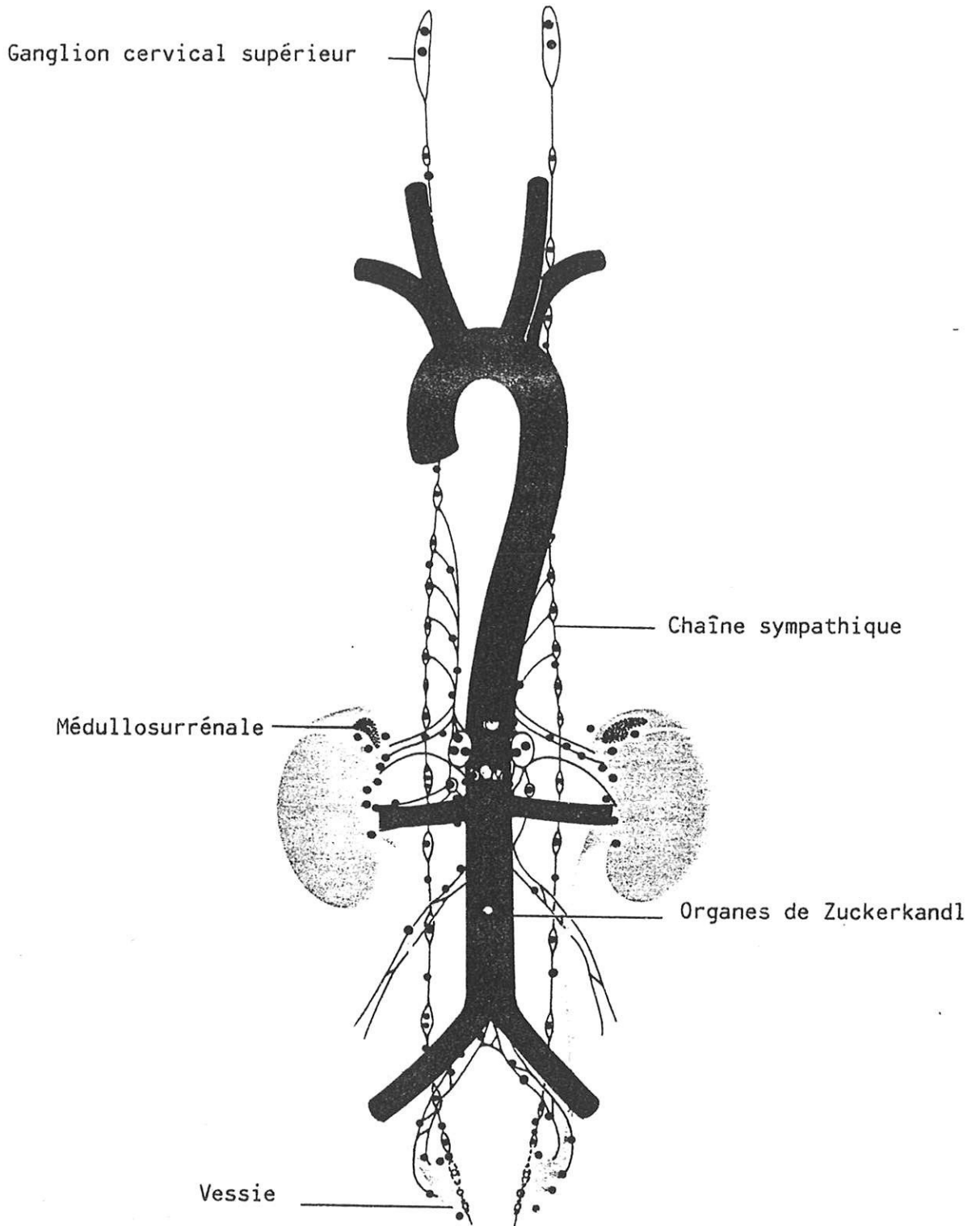
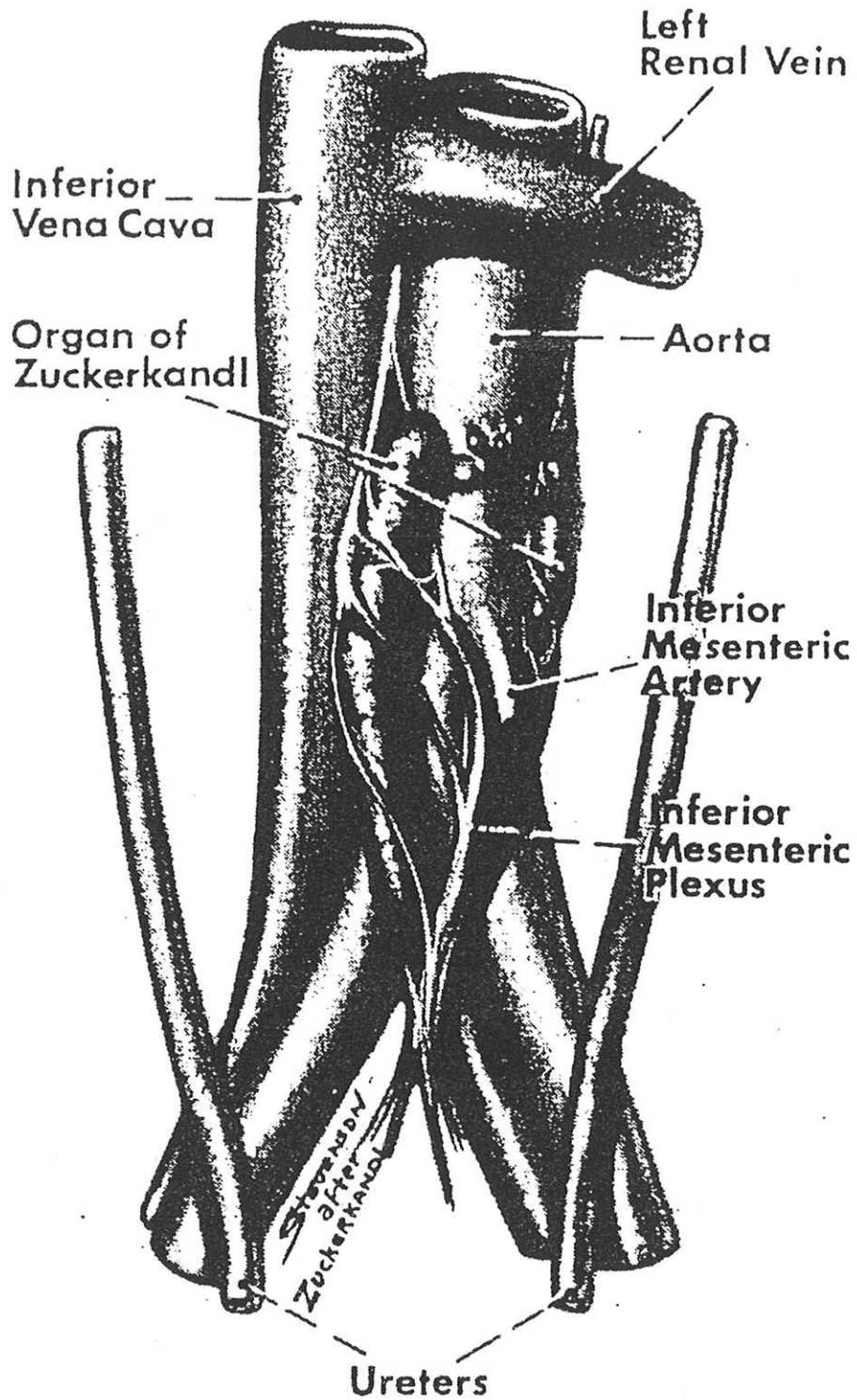


Schéma n° 2



ORGANE DE ZUCKERKANDL

Schéma n° 3

La vascularisation, très riche, se fait à partir d'une artère constante naissant directement de l'aorte sous l'origine de l'artère mésentérique inférieure. D'autre part, l'artère jéjunale participe souvent à la vascularisation du pôle supérieur et deux artères supplémentaires peuvent exister qui alimentent l'organe lorsque celui-ci présente un isthme. Ces deux artères prennent leur origine soit au niveau de l'aorte, soit l'une au niveau de l'aorte et l'autre au niveau de la mésentérique inférieure.

Le réseau veineux est également bien développé.

A gauche, deux éventualités peuvent se présenter : soit une seule veine commune qui se jette dans la veine rénale, la veine génitale ou la veine péri-urétérale, soit, si la veine est dédoublée, la supérieure rejoint la veine rénale et l'inférieure, la veine urétérale. A droite, la veine se jette directement dans la veine cave inférieure.

1 - 2 - 4 : Les paraganglions viscéro-autonomes

Ce terme a été proposé par les auteurs pour regrouper un ensemble de paraganglions relativement mal définis que l'on a pu rencontrer en association avec certains viscères ou vaisseaux sanguins.

Cela suscite à notre avis une réflexion.

Cette classe, semblant au début grossière, permet en fait d'intégrer :

- d'une part, les paraganglions pulmonaires (chemo-récepteurs intrapulmonaires), petits amas cellulaires épars au sein du parenchyme pulmonaire en relation avec le tissu conjonctif pulmonaire dont l'existence reste controversée. L'aspect histologique que l'on doit à DOWES et COMROE (51) correspond néanmoins aux autres paraganglions.

- d'autre part, une multitude de localisations où l'existence de tissu paraganglionnaire fût en fait révélée par le développement d'une pathologie tumorale.

Nous aurons l'occasion de revenir sur ce point lors de l'étude des localisations rares des paragangliomes.

1 - 3 : EMBRYOLOGIE

1 - 3 - 1 : INTRODUCTION

Le système paraganglionnaire trouve son origine au niveau de la crête neurale, structure embryonnaire transitoire, de nature ectomésenchymateuse qui s'individualise au sein du feuillet neurectodermique et qui est, avec le contingent périphérique mésoblastique, à l'origine de très nombreux dérivés.

Les cellules issues de la crête neurale vont migrer pour envahir l'ensemble de l'organisme et coloniser des structures d'origines différentes : ectodermiques, entodermiques ou mésodermiques. Une fois

parvenues à leurs localisations définitives, les cellules vont proliférer et surtout exprimer leur phénotype grâce à une cytodifférentiation.

1 - 3 - 2 : FORMATION DE LA CRETE NEURALE

Nous proposons un résumé succinct du développement embryonnaire (TUCHMANN, DUPLESSIS et HAEGEL) (172).

- Première semaine de développement : segmentation et nidation. L'oeuf par segmentation se transforme en morula, puis blastocyste qui s'implante au 6ème jour dans la muqueuse utérine.

- Deuxième semaine : formation du disque embryonnaire. Au niveau du blastocyste devenu le bouton embryonnaire, se différencient les 2 premiers feuilletts fondamentaux entoblaste, puis ectoblaste alors que l'oeuf s'enfonce dans la muqueuse utérine.

- Troisième semaine : gastrulation. Elle correspond à la mise en place du troisième feuillet embryonnaire fondamental : le chordomésoblaste. A la fin de la gastrulation, les 3 feuilletts fondamentaux sont en place. Chacun d'eux va donner naissance à des tissus plus ou moins spécialisés et qui seront, par la suite, associés de diverses façons pour former des organes et des appareils.

En ce qui concerne l'ectoblaste qui nous intéresse plus particulièrement, son principal dérivé est le tissu nerveux ou neuroblaste. Sa différenciation constitue la neurulation. Le reste de l'ectoblaste prend alors le nom d'épiblaste qui sera à l'origine de l'épiderme.

Le neuroblaste naît de l'ectoblaste sur l'axe médian de l'embryon en regard du prolongement céphalique (schéma n° 4). C'est d'abord un simple épaississement formant la plaque neurale (J15 - embryon de 1,5 mm) en forme de raquette large à l'avant, étroite en arrière où elle s'arrête au noeud de Hensen.

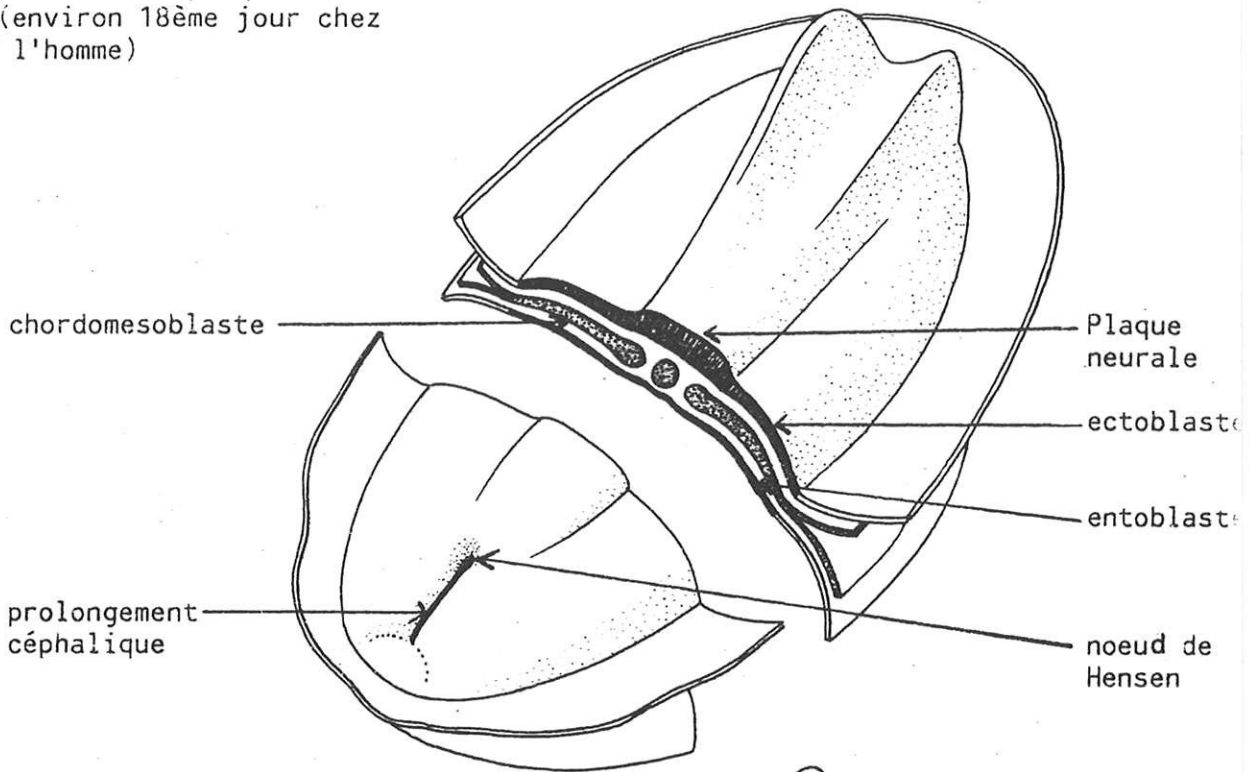
Quelques jours après son individualisation, la plaque neurale s'invagine pour constituer la gouttière neurale. Les bords latéraux de la gouttière neurale vont progressivement devenir de plus en plus saillants et vont porter le nom de bourrelets neuraux. La gouttière neurale se ferme à sa partie moyenne (J24 - 3 mm) et donne ainsi le tube neural, la progression de la fermeture étant plus rapide vers l'extrémité céphalique (fermeture du neuropore antérieur au 26ème jour) que vers l'extrémité caudale (fermeture du neuropore postérieur au 28ème jour). Au moment de la fermeture du tube neural, des cellules provenant des bourrelets neuraux vont se séparer du contingent cellulaire neurectoblastique et vont constituer une couche cellulaire comprise entre le tube neural qui aura parfait sa fermeture et l'épiblaste sus-jacent. Cette couche cellulaire représente la crête neurale (schéma n° 5).

1 - 3 - 3 : DEVENIR DE LA CRETE NEURALE

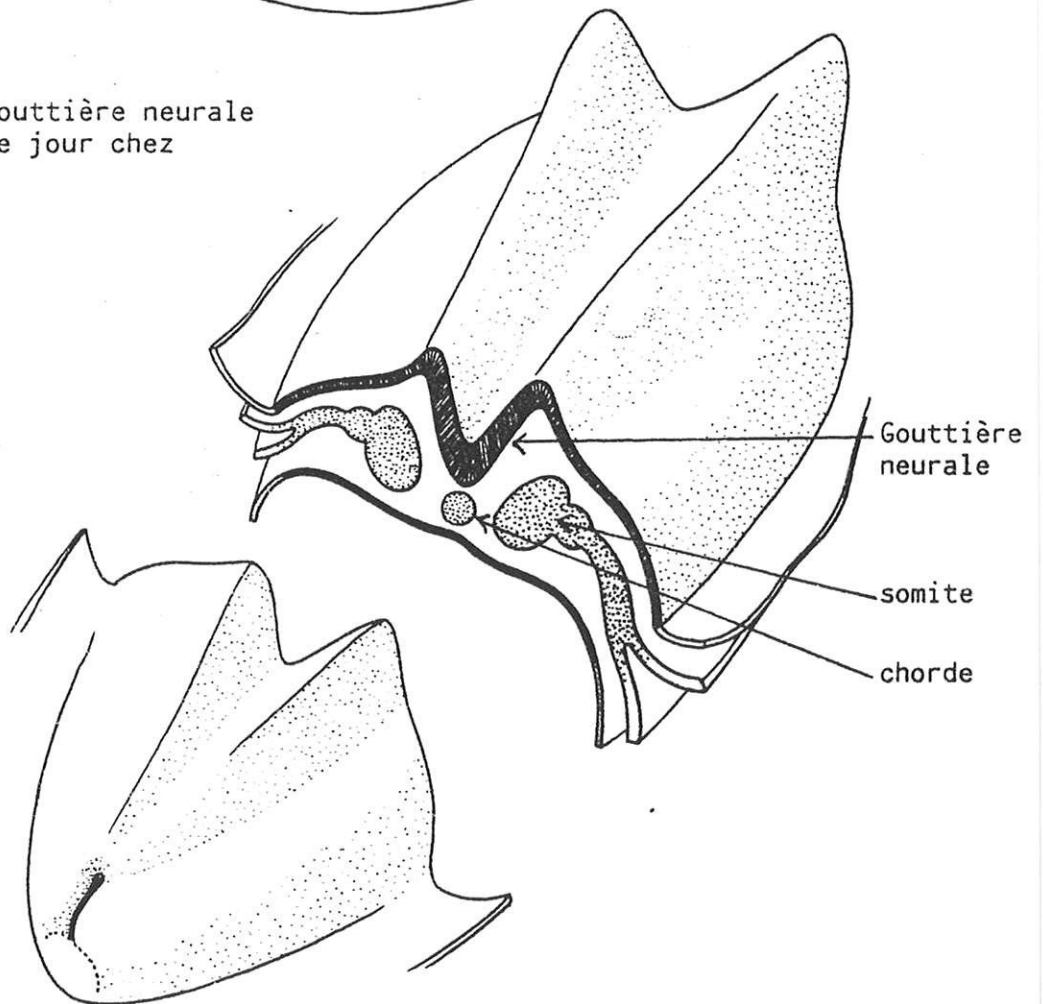
Cette structure initialement représentée par une couche unicellulaire comprise entre le tube neural et l'épiblaste sus-jacent va rapidement se fragmenter pour constituer :

- les crêtes neurales troncales qui se fragmentent parallèlement au mésenchyme somitique,

Stade de la plaque neurale
(environ 18ème jour chez
l'homme)



Stade de la gouttière neurale
(environ 20ème jour chez
l'homme)



VUES SUPERIEURES D'UN EMBRYON (172)

Schéma n° 4

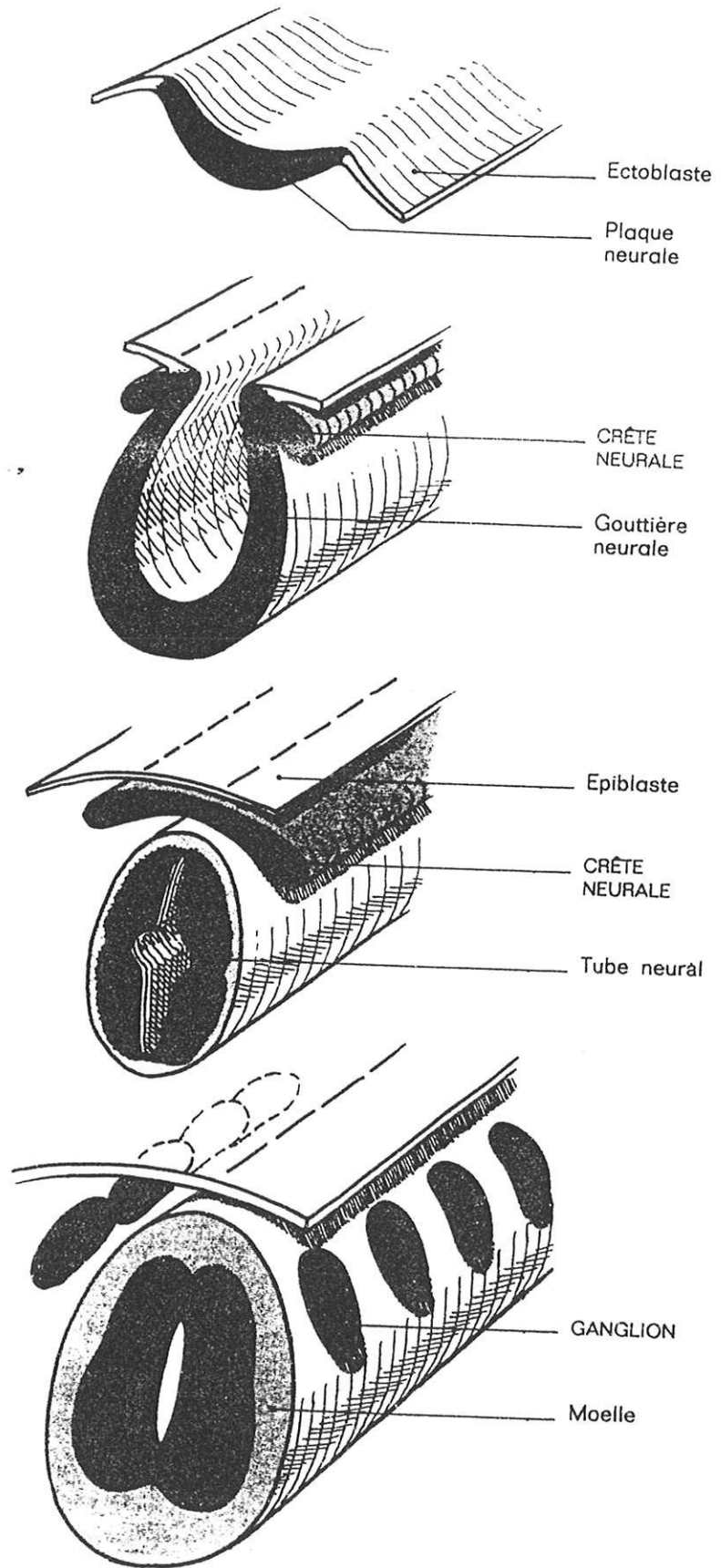


Schéma n° 5

- les crêtes neurales céphaliques constituées de 3 amas intimement liés aux 3 placodes ectodermiques visibles à ce stade. Ce sont la crête neurale trigéminée, la crête neurale facio-acoustique, les crêtes neurales glosso-pharyngée et vagale. De ces crêtes neurales découleront le développement de certains paraganglions, aspect que nous verrons plus loin.

Néanmoins, le fait le plus important est que les cellules constituant la crête neurale, alors que la fermeture du tube neural n'est pas encore terminée, vont migrer et coloniser tout l'organisme embryonnaire.

Ces cellules vont subir des inductions nombreuses et complexes, depuis leur individualisation au sein du neurectoderme, durant leur migration, au niveau de leur localisation définitive et enfin dans leur expression phénotypique.

Les inductions successives font passer une ébauche embryonnaire d'un état indifférencié, pluripotentiel à un stade de prédifférenciation, c'est-à-dire "en état de détermination" (89) et enfin à un état différencié restreint normalement dans ses potentialités.

Une fois la migration terminée, les différentes cellules dérivées de la crête neurale vont se trouver distribuées dans différentes régions selon 3 modalités :

- sous forme de cellules dispersées au niveau de surfaces épithéliales ou le long de structures vasculo-nerveuses,

- agrégées en des structures cohésives (ganglion ou plexus) au sein d'une matrice mésenchymateuse,
- elles peuvent constituer par elles-mêmes un tissu mésenchymateux lâche.

1 - 3 - 4 : LES DERIVES DE LA CRETE NEURALE
(89)

Cellules souches	Dérivés de la crête neurale céphalique	Dérivés de la crête neurale troncale
Ectomésenchyme Mésenchyme cranio facial	Derme, squelette, muscle strié, arcs aortiques	
Odontoblastes	Dents (ivoire)	
Méningoblastes	Leptoméninges	Leptoméninges
Lemnoblastes	Cellules de Schwann	Cellules de Schwann
Neuroblastes bipolaires	Ganglions crâniens	Ganglions rachidiens
Neuroblastes multipolaires - sympathoblastes	Ganglions parasympathiques et plexus viscéraux	Ganglions sympathiques et plexus viscéraux
- cellules paraganglionnaires	Paraganglions branchiomériques et intravagaux	Médullosurrénale Paraganglions aortosympathiques
Cellules neuro-endocrines du tube digestif	Cellules gastro-intestinales pancréatiques	
Autres localisations	Antehypophyse Cellules de la thyroïde Cellules du thymus Cellules broncho-pulmonaires	
Mélanoblastes	Cellules pigmentaires	Cellules pigmentaires

1 - 3 - 5 : FACTEURS DE MIGRATION ET DE DIFFERENCIATION DES CELLULES DE LA CRETE NEURALE ET PLUS PARTICULIEREMENT DES CELLULES PARAGANGLIONNAIRES

Nous ne faisons que résumer quelques connaissances issues de travaux où s'est illustrée notamment Madame LE DOUARIN (114).

1 - 3 - 5 - 1 : Facteurs influençant la migration

*** Facteurs intrinsèques propres à la cellule**

- possibilité de se déplacer grâce aux nombreux microtubules et microfilaments du cytoplasme,
- agencement des cellules neurectodermiques au sein de la crête neurale. Il existe une véritable régionalisation de la crête neurale.

*** Facteurs extrinsèques liés à l'environnement**

Le tube neural joue un rôle important, les cellules neurectodermiques se déplaçant tangentiellement à celui-ci.

Des facteurs chimiques pourraient également intervenir (chimiotactisme).

Enfin le degré d'adhésivité entre cellules de la crête neurale et cellules du substrat dans lequel elles se déplacent, jouerait un rôle important.

1 - 3 - 5 - 2 : Facteurs influençant la différenciation cellulaire

Elle peut être également liée à la situation initiale des cellules au sein de la crête neurale ou bien à des facteurs extrinsèques qui interviennent en cours de migration ou au niveau des localisations secondaires définitives.

Il semble que pour certaines cellules, la migration le long des fibres nerveuses joue un rôle important dans la différenciation. Ce fait s'applique particulièrement aux paraganglions branchiomériques.

1 - 3 - 6 : EMBRYOLOGIE DES PARAGANGLIONS EN FONCTION DE LA CLASSIFICATION DE GLENNER ET GRIMLEY

Nous citons CHEVALIER (31) citant LE DOUARIN, TEILLET, LELIEVRE, FONTAINE.

1 - 3 - 6 - 1 : Les paraganglions branchiomériques

Ils sont issus de la crête neurale céphalique et sont donc soumis à la branchiomérisation et peuvent être classés selon l'arc branchial et le nerf mixte auxquels ils sont associés.

Crête neurale	Arc branchial	Artère	Nerf	Paraganglion
Trigéminal	1er arc	Carotide interne (ciliaire post.)	V	Ciliaire de l'orbite
Facio-acoustique	2ème arc		VII VIII	Tympanique
Glossopharyngée	3ème arc	Carotide primitive (artère inter-carotidienne)	IX X	Carotidien
	3ème arc	Carotide externe (artère pharyngée ascendante)	IX ou X	Jugulo-tympanique
Vagale	4ème arc	Sous clavière	X	Supra-aortique
	4ème arc	Aorte (artère bronchique)	X	Aorto-pulmonaires
	4ème arc	Aorte (artère coronaire gauche)	X gauche	Coronaire gauche
	3ème arc	Carotide externe (artère laryngée supérieure)	X laryng sup.	Laryngé supérieur
	4ème arc	Sous clavière (artère laryngée inférieure)	X Récur- rent	Laryngé inférieur
Vagale	6ème arc	Canal artériel	X	Pulmonaire

Remarques :

- le 5ème arc branchial chez l'homme n'est que rudimentaire et fugace.

- le 6ème arc branchial chez l'homme est très réduit sans innervation propre.

- il existe un certain regroupement des crêtes neurales glossopharyngée et vagale : en particulier, le paraganglion laryngé supérieur est en relation

avec le X, mais la vascularisation dont il dépend est issue du 3ème arc (carotide externe). De même, le corpuscule carotidien dépend du 3ème arc, mais reçoit également des fibres nerveuses vagues.

1 - 3 - 6 - 2 : Les paraganglions intra-
vagaux

Les paraganglions intravagaux thoraciques et abdominaux ne sont pas véritablement rattachés à un arc aortique. Ils ont une situation privilégiée puisqu'ils sont situés sur la voie préférentielle de migration des cellules paraganglionnaires. Il faut noter que le nerf vague sert de guide à d'autres cellules issues de la crête neurale.

La localisation de ces paraganglions intravagaux peut donc être expliquée, soit comme le résultat d'une migration incomplète, soit comme l'expression d'une topographie normale pré-déterminée.

1 - 3 - 6 - 3 : Les paraganglions aorto-
sympathiques

Ils sont issus de la crête neurale troncale métamérisée. La sympathogonie, cellule souche immature, va être à l'origine de deux catégories cellulaires distinctes :

- d'une part, le sympathoblaste qui donne la cellule sympathique ganglionnaire,
- d'autre part, le phéochromoblaste qui est en fait un sympathoblaste ayant perdu sa différenciation nerveuse au profit d'une différenciation glandulaire. Il donne naissance à la cellule para-

ganglionnaire médullosurrénalienne et extra-surrénalienne.

Ces deux types de cellules d'aspect peu différent ont un mode de fonctionnement très semblable. Recevant une innervation cholinergique de type préganglionnaire, ces cellules sont capables de synthétiser et d'excréter des catécholamines. La cellule paraganglionnaire est en ce sens l'équivalent endocrine de la cellule nerveuse ganglionnaire.

Les phéochromoblastes quittent la chaîne sympathique et vont ainsi constituer le tissu paraganglionnaire surrénalien et extra-surrénalien.

La formation et la distribution des paraganglions extra-surrénaliens ont été particulièrement étudiés par COUPLAND (37). Chez l'embryon humain au stade 46 - 55 mm, il est possible d'individualiser trois chaînes paraganglionnaires parallèles situées le long de l'axe aortique, du diaphragme au pelvis. La chaîne médiane est constituée de groupes cellulaires successifs de taille très différente, souvent confluent. Le paraganglion le plus volumineux est situé près de l'origine de l'artère mésentérique inférieure et correspond, étant symétrique, aux organes de Zuckerkandl. Deux chaînes latérales s'étendent le long des bords gauche et droit de l'aorte. Les amas cellulaires paraganglionnaires, qui les constituent, sont disséminés le long des reins, des uretères et des organes génitaux de manière grossièrement symétrique.

1 - 3 - 6 - 4 : Les paraganglions viscéro-autonomes

Comme nous le verrons, des localisations très variées de tissu paraganglionnaire, révélées le plus souvent par des tumeurs, ont été décrites. Cette richesse trouve un élément de réponse dans le chapitre suivant.

1 - 3 - 7 : EVOLUTION DU TISSU PARAGANGLIONNAIRE APRES LA NAISSANCE

Cette évolution est variable en fonction du type de paraganglion. En ce qui concerne le groupe branchiomérique, la répartition et le volume relatif des paraganglions ne semblent pas se modifier. Néanmoins dans certaines localisations, il semble exister une involution.

BECKER (16) montre que chez le fœtus humain ou le nouveau-né, les paraganglions aortiques sont beaucoup plus nombreux que chez l'adulte.

Dans le groupe aortosympathique, alors que la médullosurrénale ne cesse de croître avec une configuration adulte considérée acquise vers l'âge de 10 - 12 ans selon CROWDER, CHEVALIER (37), l'involution semble promise pour les autres paraganglions, notamment les organes de Zuckerkandl dont la taille est maximale à l'âge de 18 mois, date à laquelle ils se fragmentent puis régressent sans jamais disparaître totalement. A l'âge adulte, ils sont macroscopiquement invisibles.

En général, la distribution des cellules paraganglionnaires chez le fœtus humain et le nouveau-né est considérablement plus étendue que chez l'adulte (BECKER, COUPLAND) (65). Ce fait est important pour expliquer la survenue de paragangliomes bien différenciés dans des localisations où du tissu

paraganglionnaire n'est pas visible ou n'est pas décrit constamment à l'état normal chez l'adulte. De tels paraganglions se développent à partir de nids cellulaires invisibles qui sont des vestiges embryonnaires.

1 - 4 : HISTOLOGIE

1 - 4 - 1 : INTRODUCTION

Bien que tous les paraganglions présentent une unité structurale de base, certaines variations permettent de les distinguer les uns des autres.

Des notions anciennes confirmées par des études plus récentes, invitent à penser qu'il existe au sein du tissu paraganglionnaire deux modèles extrêmes représentés par la glande médullo-surrénale et le paraganglion intercarotidien avec un certain nombre d'intermédiaires comme les paraganglions aorto-sympathiques et l'organe de Zuckerkandl notamment.

Cet aspect concernant l'histologie sera retrouvé au chapitre suivant concernant la physiologie.

Nous nous proposons d'exposer les caractères communs des paraganglions, puis leurs caractéristiques différentielles.

1 - 4 - 2 : CARACTERES HISTOLOGIQUES COMMUNS

1 - 4 - 2 - 1 : Microscopie optique

Les paraganglions sont des formations en capsule, de taille variable, bénéficiant volontiers d'une riche vascularisation.

La capsule est fine, de coloration gris brun et envoie vers l'intérieur du parenchyme des cloisons conjonctives qui séparent des lobules. Les travées conjonctives contiennent de nombreux capillaires artériels et veineux ainsi que des fibres nerveuses.

La microscopie optique ne permet de visualiser qu'un type cellulaire. Ces cellules sont de forme variable, organisées en groupe de trois ou quatre et présentent une densité différente de telle sorte qu'il est classique de décrire :

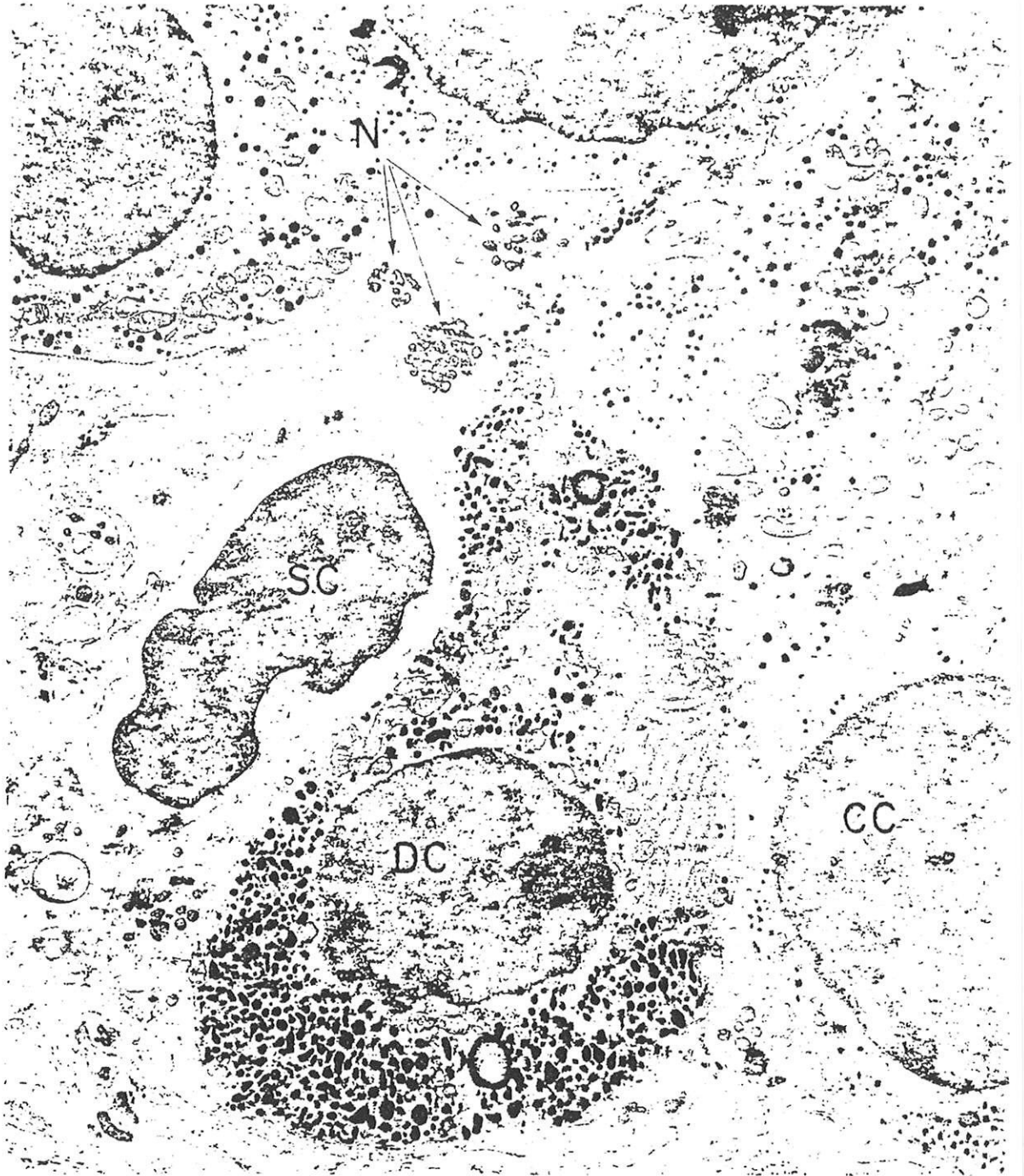
- les cellules claires aux contours polyédriques , au cytoplasme clair contenant des granules sphériques réguliers, un noyau rond, volumineux, constitué de fins grains de chromatine,
- les cellules sombres semblant entourer les précédentes aux contours flous, au cytoplasme dense, contenant des granules d'aspect moins régulier, un noyau souvent excentré et riche en chromatine.

1 - 4 - 2 - 2 : Microscopie électronique

Chaque paraganglion est caractérisé par la présence d'un type cellulaire principal et d'un type cellulaire satellite dont la proportion et l'organisation permettent une différenciation.

- **Les cellules principales** (schéma n° 6)

- Synonymes :
- cellules de type I
 - "chief cells"
 - cellules épithéloïdes de DE CASTRO



SC : sustentacular cell = cellule accessoire
CC : chief cell = cellule principale claire (typique)
DC : dark cell = cellule principale foncée
N : nerfs (fibres nerveuses en section)

Leur taille varie entre 6 et 15 microns. Elles sont d'aspect polygonal ou sphérique. Le noyau est rond et central. Le cytoplasme comprend différents éléments :

- des granulations déjà visibles en microscopie optique,
- de nombreuses mitochondries dilatées,
- des vacuoles.

Les granulations intracytoplasmiques représentent l'élément le plus intéressant des cellules principales. Peu visibles en microscopie optique, ce sont elles qui, de part leur nombre, sont à l'origine des deux aspects différents : cellule claire ou sombre. Ces granules stockent des catécholamines et cet aspect est fondamental.

Tous les paraganglions, quelque soit leur fonction, possèdent au niveau cellulaire des catécholamines mises en réserve dans ces granules denses intra-cytoplasmiques.

- Les cellules satellites

- Synonymes :
- cellules de type 2
 - "substentacular cells"
 - cellules de soutien

Ce sont des cellules aplaties à noyau ovale, pauvres en organites. L'élément le plus important est constitué par les fins prolongements qu'elles envoient autour des cellules principales pour les grouper ou les séparer des capillaires.

1 - 4 - 3 : ELEMENTS DE DISTINCTION

Reprenons la classification du tissu paraganglionnaire extrasurrénalien de GLENNER et GRIMLEY (65).

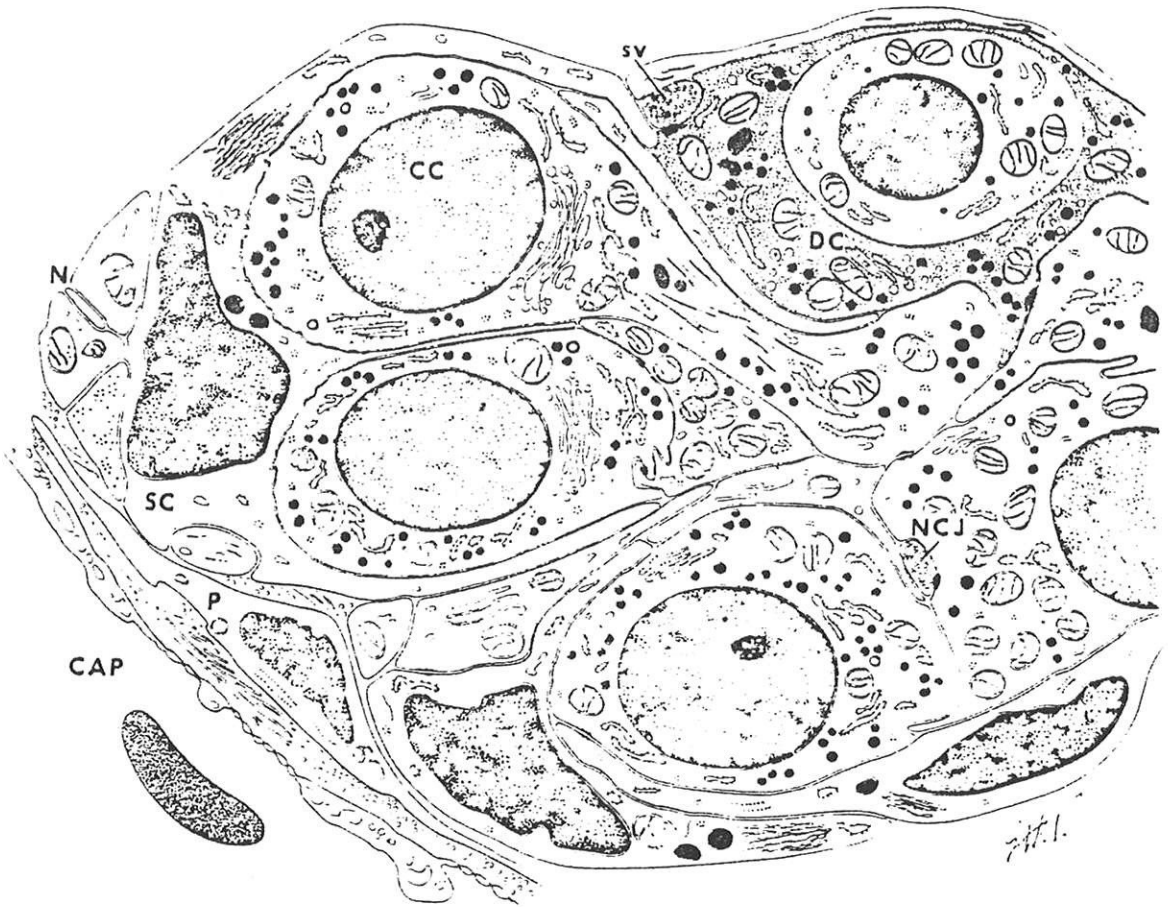
1 - 4 - 3 - 1 : Les paraganglions branchiomériques et intravagaux

Ils sont formés de lobules qui peuvent être disposés de manière compacte ou lâche. Les lobules sont séparés par un tissu de liaison conjonctif ou graisseux dont la proportion augmente avec l'âge. Les cellules principales y sont en quantité importante.

Le modèle histologique de ces paraganglions est caractéristique et se distingue de la médullosurrénale par l'organisation des cellules principales en nids cellulaires compacts microscopiquement à l'origine du terme ZELLBALLEN (voir schéma n° 7). Cette organisation repose sur la présence des cellules accessoires qui sont les homologues des cellules satellites des ganglions du système nerveux autonome.

Sur certaines préparations, le noyau des cellules accessoires se distingue par une chromatine dense, un aspect cellulaire ovale ou lenticulaire et une localisation à la périphérie des nids de cellules principales.

LUSCHKA (120) a reconnu, il y a plus de 100 ans, l'aspect neurosécrétoire du corpuscule carotidien, mais le stockage des catécholamines dans les paraganglions branchiomériques n'a été mis en évidence avec certitude que beaucoup plus tard. Ces granules mesurent



CC : cellule principale
SC : cellule accessoire
DC : cellule principale foncée
NCJ : jonction neuro cellulaire

N : nerf
SV : vésicules synaptiques
P : pericyte
CAP : capillaire

Schéma n° 7

0,1 à 0,2 microns de diamètre et sont très souvent dissous en microscopie optique.

Les différentes techniques utilisées pour les mettre en évidence seront citées ultérieurement.

Il existe 2 formes de cellules principales dans le paraganglion intercarotidien humain. La forme prédominante a un cytoplasme relativement clair avec des granules uniformes sphériques. L'autre forme apparaît plus sombre avec un cytoplasme dense et des granules cytoplasmiques plus irréguliers et angulaires. Les cellules sombres entourent fréquemment les cellules claires, aspect qui est retrouvé volontiers dans les paragangliomes.

Les cellules satellites des paraganglions envoient des prolongements entre et autour des cellules principales isolant ainsi des petits groupes cellulaires de leurs voisins et des capillaires adjacents. Cette compartimentalisation des cellules principales qui se reflète histologiquement dans l'aspect caractéristique du nid cellulaire aurait une signification.

Des brèches dans l'enveloppe des cellules satellites sont occasionnellement notées et permettraient un contact direct entre certaines parties des cellules principales et l'interstitium capillaire. Habituellement, les cellules principales sont pourtant séparées des capillaires par au moins 2 couches de membrane basale et par des rangées à la fois de péricytes et de cellules satellites.

Les capillaires des paraganglions apparaissent semblables à ceux que l'on trouve dans les

glandes endocrines. Les cellules endothéliales forment une rangée continue qui est interrompue par des fenêtres cytoplasmiques. Les cellules endothéliales contiennent des inclusions en forme de baguette.

Des axones amyéliniques pénètrent dans les nids de cellules principales accompagnées par des cellules satellites. Des terminaisons nerveuses sont assez fréquentes. Elles ont une forme de calice et innervent plusieurs cellules ou une cellule en des endroits différents.

L'hypothèse initiale d'une fonction chémoréceptrice pour le corpuscule carotidien était liée à sa richesse vasculaire. Elle suggérait un contact direct entre les cellules principales et la circulation sanguine. Tandis que certains paraganglions reçoivent un débit sanguin conséquent par rapport à leur volume, des études ultrastructurales n'ont pas montré de rapport privilégié entre les cellules principales et l'endothélium vasculaire.

1 - 4 - 3 - 2 : Les paraganglions aorto-sympathiques

Les études histologiques conventionnelles de KOHN (97) suggéraient, à l'origine, que les paraganglions rétropéritonéaux pouvaient plus ou moins ressembler tantôt au corpuscule carotidien, tantôt à la médullosurrénale. Cela a été confirmé par des études récentes.

Le paraganglion associé au ganglion cervical supérieur est constitué de cellules avec des granules de stockage identiques, en microscopie électronique, aux phéochromocytes de la médullosurrénale. Celle-ci,

structure glandulaire, est constituée d'ilôts de cellules plus grandes ou de nappes confluentes de cellules épithélioïdes.

Les paraganglions abdominaux pré-aortiques d'un autre côté, possèdent à la fois des cellules principales et des cellules satellites, et de ce fait, apparaissent similaires aux paraganglions branchiomériques et intravagaux en ce qui concerne leur organisation.

Il est classique d'observer, en microscopie optique, au sein du parenchyme des paraganglions aorto-sympathiques, une plus forte proportion de cellules sombres.

En microscopie électronique, les cellules principales des paraganglions aorto-sympathiques contiennent en général une population plus hétérogène de granules de stockage que les paraganglions branchiomériques. Les granules mesurent jusqu'à 1 micron de diamètre et peuvent être dissous par la microscopie optique conventionnelle.

Le spectre de différenciation des paraganglions aorto-sympathiques à l'état normal explique la survenue de paragangliomes dans le rétropéritoine dont l'aspect histologique évoque soit un phéochromocytome, soit un paragangliome carotidien.

1 - 4 - 4 : CONCLUSION

Il convient de retenir les 2 modèles histologiques extrêmes :

- petits nids cellulaires organisés en compartiment : les fameux Zellballen, caractéristiques du paraganglion intercarotidien et à un degré moindre des paraganglions branchiomériques et intravagaux,

- îlots de cellules plus grandes : les phéochromocytes ou nappes confluentes de cellules épithélioïdes de la médullosurrénale.

Entre ces deux modèles, nous trouvons des formes intermédiaires.

1 - 5 : PHYSIOLOGIE

1 - 5 - 1 : INTRODUCTION

Nous retrouvons dans ce domaine la dualité apparue du point de vue histologique.

A ce sujet, deux auteurs récents méritent d'être cités.

SEBASTIAN (154) écrit en 1989 : "les cellules paraganglionnaires proviennent de la crête neurale et migrent en compagnie des cellules ganglionnaires du système nerveux autonome. Elles sont présentes au niveau des paraganglions aortique et carotidien où elles agissent en tant que chémorécepteurs et au niveau de la médullosurrénale où elles fonctionnent en tant qu'organe neuro-endocrinien. Pourtant, elles ont été identifiées dans d'autres sites variés où leur fonction n'est pas connue".

KYRIACOU (108) rapporte en 1991 : "les paraganglions, structure relativement petites forment un système disséminé d'organes sensoriels et

neurosecrétaires. Les cellules paraganglionnaires, aussi bien que les cellules médullosurréaliennes, sont considérées comme la partie périphérique du système neuro-endocrinien diffus. Il est prouvé que ces cellules spécialisées sont capables de fabriquer, stocker et sécréter une multitude de neuropeptides en plus des catécholamines, adrénaline et noradrénaline".

S'il existe des caractères fonctionnels communs, deux rôles se détachent, représentés chacun par un organe type. Il existe par ailleurs un certain nombre d'intermédiaires.

Nous exposons brièvement les deux grandes fonctions du système paraganglionnaire.

1 - 5 - 2 : LA FONCTION CHEMORECEPTRICE

Le paraganglion carotidien est le premier élément du système paraganglionnaire pour lequel la fonction chémoréceptrice a été évoquée (1928), puis établie (1930). Par la suite, cette fonction n'a été prouvée qu'au niveau du paraganglion supra-aortique et, en aucun cas chez tous les paraganglions considérés à l'époque non chromaffines et donc chémorécepteurs.

Les paraganglions carotidien et supra-aortique sont stimulés par des variations chimiques du sang artériel concernant la pression partielle en O₂, en CO₂, le pH, la température. L'hypoxie, stimulus majeur, l'hypercapnie, l'acidose, la fièvre pour des stimulations plus fortes, sont à l'origine de réflexes véhiculés par les nerfs vagues et qui se traduisent par des modifications de la ventilation (augmentation de la fréquence et de l'amplitude), vasoconstriction généralisée et HTA systémique.

La constitution du corpuscule carotidien au mécanisme ventilatoire serait moindre au repos qu'en cas d'exercice physique, pouvant aller, dans ce cas, jusqu'à 15 à 25 % des réflexes modifiant la ventilation.

Cette participation serait d'autant plus importante que l'exercice est intense et l'acidose importante (CHICHA (32)).

L'hypoxie est le stimulus principal de ces paraganglions. ARIAS STELLA (5) observe que les corpuscules carotidiens chez les bovins des Andes, donc en haute altitude, ont un poids et un volume nettement supérieurs à la moyenne.

Chez les insuffisants respiratoires chroniques comme chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque gauche, EDWARDS (52) note également une hyperplasie de ces mêmes paraganglions.

L'hypothèse d'une telle fonction pour le tissu paraganglionnaire pulmonaire a été soulevée devant l'existence de microchémodectomes pulmonaires chez des gens présentant des troubles vasculaires au niveau du poumon (SPAIN (162)). Cette hypothèse n'a jamais été confirmée.

En ce qui concerne le support de cette chémoréception, la cellule de type I est bien l'élément récepteur d'après GLENNER et GRIMLEY. Cette cellule principale est sensible à l'hypoxie comme toutes les cellules d'origine nerveuse et comme les cellules médullosurrénales. La seule différence est que la cellule principale a un seuil de réception très bas,

ayant une spécialisation plus poussée en ce domaine au niveau de certaines localisations.

La compartimentalisation des cellules I par les cellules II et les connexions étroites entre cellules I, favoriseraient l'intégration fonctionnelle des stimuli métaboliques sanguins et sympathiques efférents. La cellule II module grâce à un équipement enzymatique adéquat, l'action stimulus H^+ sur la cellule I.

En fait, le système paraganglionnaire chémorécepteur sensible aux variations de la P_{O_2} artérielle est phylogénétiquement ancien. On le retrouve associé aux vaisseaux vascularisant les arcs branchiaux et plus particulièrement les branchies des poissons. Il n'est donc pas étonnant que sa répartition chez l'homme suive la branchiomérisation.

Chez l'homme, le système chémosensible correspondrait à la survivance de ce qui règle la respiration des espèces aquatiques. Celle-ci est régulée par la P_{O_2} du milieu ambiant péribranchial alors que chez les espèces aériennes, c'est la P_{CO_2} qui intervient dans les conditions normales. Le système chémorécepteur périphérique chez ces dernières n'entrerait en jeu que secondairement, en cas d'urgence, lorsque les centres respiratoires deviennent incapables de répondre à l'hypercapnie.

1 - 5 - 3 : LA FONCTION NEUROSECRETIOIRE

Elle n'est pas caractéristique, mais prépondérante dans le groupe aorto-sympathique des paraganglions dont la glande médullosurrénale est le principal représentant. Il est classique de considérer

séparément médullosurrénale et paraganglion extra-surrénalien en ce qui concerne la localisation rétropéritonéale.

Nous ferons une exception dans le domaine physiologique, les deux semblant complémentaires à ce niveau du point de vue chronologique.

Chez le fœtus, les phéochromocytes se regroupent en organes encapsulés au voisinage des ganglions sympathiques (TONGIO (171)).

Au niveau du plexus coeliaque et vers la 7ème semaine, ces 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. Les autres involuent à partir de l'âge de 3 ans et ne constituent plus, au voisinage de l'aorte et des gros troncs artériels, que des vestiges de la période embryonnaire et post-natale. Le plus important d'entre eux, l'organe de Zuckerkandl, subit atrophie et fibrose au cours de la première enfance dès que la médullosurrénale a atteint sa maturité.

WEST (181) analyse des extraits de l'organe de Zuckerkandl issus de fœtus ou d'enfant et trouve de grandes quantités de noradrénaline. Ces quantités de noradrénaline commencent à décroître après la naissance et vers 3 ans, seules des traces d'amines pressives persistent.

Il est probable que les organes de Zuckerkandl jouent un rôle primordial dans le maintien d'une certaine pression sanguine chez le fœtus et l'enfant en tant que principale source d'amines

adrénergiques. Ensuite, ils s'atrophient régulièrement pendant les premières années de la vie alors que les glandes médullosurrénales prennent le relais de la production de catécholamines.

La régression anatomique du système paraganglionnaire extra-surrénalien ne peut être niée. Néanmoins, HERVONEN et ses collaborateurs cités par CHEVALIER (31) ont montré que l'activité noradréalinogène persiste chez l'adulte et pourrait être mise en jeu par l'intermédiaire de certains stimuli, la surrénalectomie notamment. D'autre part, certains amas paraganglionnaires persistent puisqu'ils peuvent être à l'origine de tumeurs souvent sécrétantes.

Il convient de noter que les paraganglions extrasurrénaux fabriquent uniquement de la noradrénaline alors que la médullosurrénale synthétise de l'adrénaline du fait de son contact avec le cortex surrénalien qui semble nécessaire pour la méthylation de la noradrénaline en adrénaline.

Là encore, ce sont les cellules principales connues au niveau de chaque paraganglion qui disposent de l'équipement enzymatique nécessaire à l'anabolisme et au catabolisme des catécholamines et qui contiennent des granules de noradrénaline ou de substances neurotransmettrices. Elles exercent une fonction commune dans la régulation locale des niveaux d'excitation au sein du système nerveux autonome.

Il existe un véritable cycle sécrétoire des granules cytoplasmiques se traduisant par des modifications ultrastructurales. Une même cellule, comme nous l'avons vu, peut prendre un aspect différent

en fonction de l'état fonctionnel dans lequel elle se trouve lors de l'étude.

1 - 5 - 4 : CONCLUSION

Les différents constituants du système paraganglionnaire se développent à partir de cellules souches identiques pluripotentiellles très migratrices dont l'histologie et la physiologie se précisent en fonction de leur site d'arrivée. Il est impossible, par conséquent, de faire une classification à partir de ces paramètres car c'est une source permanente de confusion.

1 - 6 : PLACE DU SYSTEME PARAGANGLIONNAIRE DANS LE SYSTEME A.P.U.D.

1 - 6 - 1 : RAPPEL HISTORIQUE d'après CHIERONI (33)

- 1890 : Identification au niveau du tube digestif de la cellule entérochromaffine.
- 1897 : Description de cette cellule par KULTCHISKY qui lui donne son nom
- 1907 : Mise en évidence au sein de la tumeur carcinoïde, décrite peu avant, de cellules à granulations chromaffines.
- 1912 : HUBSCHMANN reconnaît dans la cellule de KULTCHISKY le point de départ des tumeurs carcinoïdes.
- 1924 : MASSON à la faveur d'une publication au titre insolite : "appendicite neurogène et

carcinoïde", prouve la cohabitation dans un appendice de structures endocrines et de structures nerveuses. Il émet l'idée géniale d'une tumeur neuro-endocrine.

Cette découverte ouvrait l'ère des recherches sur les cellules neuro-endocrines qui est encore actuellement en pleine édification.

1931 - 1938 : FEYRTER élargit le concept de MASSON.

Il découvre une variété cellulaire particulière au sein du pancréas à qui il attribue une fonction endocrine. Il rapproche sa découverte d'autres types de cellules et imagine un système cellulaire ayant une topographie plus diffuse. Ainsi est né le système des cellules claires, puis terme bien meilleur le système endocrinien périphérique diffus.

1955 : PAGES fait connaître en FRANCE les travaux de FEYRTER. Il établit une véritable carte du système endocrinien diffus (S.E.D.) et met l'accent sur les larges potentialités fonctionnelles qui commencent ainsi à être soupçonnées.

1963 - 1968 : PEARSE constate que certaines cellules du S.E.D. possèdent des caractéristiques histochimiques communes. En particulier, ces cellules synthétisent, stockent et sécrètent des hormones polypeptidiques et captent des précurseurs d'amines biogènes qu'elles peuvent décarboxyler.

Ainsi naît en 1966, le système A.P.U.D.

AMINE PRECURSOR UPTAKE DECARBOXYLATION,

de PEARSE.

Le SED est une entité histologique et topographique. Le système A.P.U.D. est une entité histochimique et fonctionnelle. Les deux auteurs (PAGES et PEARSE) s'accordaient pour penser que l'origine de ces cellules se situait au niveau de la crête neurale.

La découverte au niveau des cellules A.P.U.D. de potentiels d'action électriques identiques aux neurones et produits par les mêmes stimulations, confirmaient l'origine neurale commune.

Le couple stimulation-sécrétion semblait fonctionner de manière similaire pour les cellules A.P.U.D. et les neurones. Cela suggérait que ces deux éléments partageaient des étapes de développement communes et une sensibilité à certaines substances trophiques tel le facteur de croissance nerveux (nerve growth factor).

Toutefois, l'origine embryonnaire commune à toutes les cellules A.P.U.D. est toujours controversée actuellement.

1 - 6 - 2 : LE SYSTEME A.P.U.D. ET LE SYSTEME PARAGANGLIONNAIRE

Avec le développement des techniques radio-immunologiques et radio-enzymatiques permettant la détection d'hormones polypeptidiques et d'amines biogènes, se sont accumulées les preuves de l'existence

d'un système diffus de cellules neuro-endocrines, le système A.P.U.D.. Bien que celui-ci n'ait pas de support anatomique homogène, il est lié par un certain nombre de caractéristiques communes du point de vue fonctionnel, ultrastructural et histochimique que nous ne détaillerons pas au sein de ce travail.

Sont incluses dans la série A.P.U.D., les cellules principales paraganglionnaires et les cellules de la médullosurrénale. Ces cellules sont orientées vers la fabrication de catécholamines, visibles sous forme de granules denses et polymorphes comme nous avons pu le détailler antérieurement.

Par ailleurs, ces cellules spécialisées produisent en plus une multiplicité de neuropeptides, ce qui est connu de manière plus récente. Ainsi, les granules qui stockent les catécholamines contiennent également des protéines type chromogranine qui sont excrétées avec les catécholamines sous l'influence de certains stimuli. Ces chromagrines semblent avoir une fonction principale de transporteur, mais elles pourraient également avoir une fonction endocrine propre.

Ces chromagrines seront étudiées plus précisément dans le chapitre très important des marqueurs tumoraux des tumeurs neuroendocrines.

CHAPITRE II :

LES PARAGANGLIOMES

2 - LES PARAGANGLIOMES

2 - 1 : DEFINITION

Ce sont les tumeurs se développant à partir des éléments neuroendocriniens des paraganglions, les cellules principales.

2 - 2 : EVOLUTION DES IDEES ET CADRE NOSOLOGIQUE

Les tumeurs ayant pour origine les éléments du système paraganglionnaire sont connues depuis longtemps.

1886 : FRANKEL (58) décrit une tumeur surrénalienne bilatérale au cours de l'autopsie d'une fille de 16 ans.

1891 : MARCHAND (124) rapporte le premier cas de tumeur du corpuscule carotidien.

1902 : STRANGL (167) décrit la première tumeur de l'organe de Zuckerkandl chez un homme de 33 ans opéré d'une masse abdominopéritombilicale.

1903 : KOHN (97) parlant pour la première fois de système paraganglionnaire introduit le terme de paragangliome pour qualifier toute tumeur issue de ce système.

1912 : PICK introduit le terme de phéochromocytome.

- 1924** : MILLER selon HABER (71) note la première tumeur du corpuscule aortique.
- 1935** : STOUT (166) décrit le premier cas de paragangliome vagal, mais le considère alors comme une tumeur maligne nerveuse.
- 1950** : LATTES (11) précise pour la première fois le paragangliome vagal à partir de 3 cas dont celui de STOUT en redressant le diagnostic.

A cette époque, le système paraganglionnaire est scindé en deux parties :

- système paraganglionnaire chromaffine : les tumeurs sont appelées phéochromocytomes,
- système paraganglionnaire non chromaffine = tissu chémorécepteur : les tumeurs sont appelées chémodectome, le terme étant introduit par MULLIGAN en 1950.

- 1951** : Résection des 2 premiers cas endothoraciques médiastinaux postérieurs par DUNCAN et MAC DONALD cités par DEGUI (44).
- 1958** : HEPPLESTON (81) décrit le premier cas intrapulmonaire.
- 1959** : LEVER (116) montre en microscopie électronique que les cellules du corpuscule carotidien, tissu non chromaffine, contiennent des granules de catécholamines comme la médullosurrénale, tissu chromaffine. Ces granules sont décrites dans une tumeur du glomus

jugulaire en 1959 et du corps carotidien en 1962.

De plus à cette époque, des observations de phéochromocytome sans aucune manifestation clinique d'hypertension artérielle ont été rapportées.

La classification fondée sur la chromaffinité qui reflète la production de catécholamines devient à l'évidence insuffisante.

1960 : KORN (99) décrit 42 cas de chémodectomes multiples à partir de 3 635 autopsies.

1967 : REBOUD (148) publie le premier cas français de chémodectome médiastinal.

1971 : BATIME (14) décrit les 2 premiers cas français de chémodectome intrapulmonaire.

1974 : GLENNER et GRIMLEY proposent une nouvelle classification du tissu paraganglionnaire extrasurrénalien, la médullosurrénale étant connue précisément et ne souffrant d'aucune confusion. Ils abandonnent, comme nous l'avons vu au chapitre 1 - 2, la notion de chromaffinité.

En ce qui concerne la pathologie tumorale, le terme phéochromocytome reste attribué uniquement à la médullosurrénale.

Le terme de paragangliome est attribué à toute tumeur du système paraganglionnaire extrasurrénalien. On lui attribue l'adjectif sécrétant ou fonctionnel, non sécrétant ou non fonctionnel, selon

la mise en évidence clinique, biologique et radiographique d'une hypersécrétion de catécholamines.

- paragangliome non sécrétant remplace chémodectome,
- paragangliome sécrétant remplace phéochromocytome extrasurrénalien.

Remarque : l'Organisation Mondiale de la Santé reconnaît d'après OSIME (138) 3 catégories : phéochromocytomes, paragangliomes sympathiques, paragangliomes para-sympathiques. Ces deux derniers termes sont mal choisis car étaient synonymes respectivement de paraganglions chromaffines et paraganglions non chromaffines.

Nous gardons comme référence la classification de GLENNER et GRIMLEY.

2 - 3 : LOCALISATIONS

2 - 3 - 1 : FORMES SECRETANTES

Les paragangliomes sécrétants sont, nous l'avons vu, l'équivalent des phéochromocytomes extrasurrénaux. Ils représentent 10 % des tumeurs s'accompagnant d'une hypersécrétion de catécholamines, les 90 % étant représentés par les phéochromocytomes proprement dits. Les phéochromocytomes ont, selon VIALLE (177), une incidence de 3 pour 1 million en FRANCE, ce qui représente 150 nouveaux cas par an.

Parmi ces paragangliomes sécrétants, 30 à 50 % selon les auteurs sont développés aux dépens des organes de ZUCKERKANDL, paraganglions paraaortiques bas. De telles tumeurs peuvent également prendre naissance au sein des paraganglions para-aortiques

hauts, du hile rénal, situés également dans la cavité rétropéritonéale qui reste la localisation principale.

D'autres localisations plus rares de paragangliome sécrétant ont été décrites. Citons :

- glomus jugulaire, KREMER (103)
- localisation médiastinale, BISIGNANI (19)
- localisation rétrocardiaque, PEIFFERT (144)
- localisation cervicale, LEFEVRE (115)
- localisation au niveau de la fosse pterygo-palatine, OTOKIDA (139)
- localisation au niveau de l'apex de la cavité pleurale, PHILIPS (146)
- localisation intra-vésicale, VIALLE (177)

2 - 3 - 2 : FORMES NON SECRETANTES

Les formes non sécrétantes sont décrites en premier lieu au niveau de paraganglions macroscopiquement connus. Les deux localisations principales sont sans aucun doute le paraganglion carotidien, puis le paraganglion jugulotympanique. SEBASTIAN (154) précise que ces deux localisations constituent 90 % des 2 000 observations dont il dispose. BEY (17) rapporte un total d'environ 1 000 tumeurs réparties de la manière suivante :

- paraganglion intercarotidien : environ 600 cas
- paraganglion jugulotympanique : environ 320 cas
- paraganglion intravagal : 20 cas
- paraganglion médiastinal : 20 cas
- paraganglion pulmonaire : 25 cas
- paraganglion duodéнал : 9 cas
- paraganglion rétropéritonéal : 22 cas

Plusieurs auteurs rapportent le lien existant pour eux entre l'hypoxie et les paragangliomes en général, du paraganglion carotidien en particulier.

L'hypoxie chronique favorise-t-elle la survenue de paragangliomes, se demande NISTAL DE PAZ (131). GRUBER (68) note la régression d'un paragangliome du corps carotidien après baisse de l'hypoxie.

Par ailleurs, il a été décrit des localisations très rares de paragangliome non sécrétant, révélant par conséquent l'existence de tissu paraganglionnaire à tel ou tel endroit. Cela ne fait que refléter l'extraordinaire pouvoir de migration des cellules paraganglionnaires à partir de la crête neurale.

Il est possible, voir probable, que les différentes localisations citées ne soient pas au début programmées, mais qu'elles constituent une erreur ou une étape intermédiaire dans le cheminement cellulaire.

L'énumération qui va suivre illustre cet aspect et rend compte de la difficulté d'affirmer la malignité d'un paragangliome.

* étage crânien

- paragangliome de l'angle pontocérébelleux simulant un neurinome acoustique, JAMJOOM (91),
- paragangliome de l'os temporal, SPRINGATE (163),
- paragangliome de l'oreille moyenne, YAMANDO (184),
- paragangliome du chiasma optique et de la région sellaire, KONOVALOV (98),
- paragangliome de la région pinéale, SMITH (161).

* étage facial

- paragangliome de la mandibule, PETERS (145),
- paragangliome de la langue, LUSTMANN (121),
- paragangliome de l'orbite, PAULUS (142),
- paragangliome du sinus maxillaire, TALBOT (169),
- paragangliome de la fosse nasale et du sinus ethmoïdal, URQUIZA (173),
- paragangliome nasal et nasopharyngé, KHUN (105)

* étage cervical

- paragangliome de la thyroïde, DE VRIES (49),
- paragangliome supra-glottique, ZIKK (188),
- paragangliome de la trachée, MAC CALL (122),

* étage médullaire

- paragangliome de la queue de cheval, YOSHIDA (185)
- paragangliome du filum terminale, DJINDJIAN (50),
- paragangliome intradural de la moelle thoracique, SILVERSTAIN (157),
- paragangliome intraspinal, FUENTES (60),

* étage abdomino-digestif

- paragangliome du foie, KANG (94),
- paragangliome du foie, de la vésicule biliaire et de la voie biliaire principale, FERRELL (56),
- paragangliome gastrique, CROSBIE (40),
- paragangliome du pancréas, ZAMIR (187),
- paragangliome du pylore, ARNEILL (6),
- paragangliome de l'iléon, AREAN (4),

* étage thoracique

- paragangliome du coeur, DEL FANTE (45),

* étage rétropéritonéal

- paragangliome dans la paroi d'un anévrisme de l'aorte abdominale, HUDSON (87),

* étage génito-urinaire

- paragangliome de l'urètre, BADALEMENT (9),
- paragangliome de la vessie, NOMURA (134),
- paragangliome de la vulve, COLGAN (36),
- paragangliome du cordon spermatique, BACCHI (8),

* membre inférieur

- paragangliome du canal de Hunter et du pli inguinal, SMETANA (160),
- paragangliome du pied, SIRSAT (158).

2 - 4 : PLACE DES PARAGANGLIOMES AU SEIN DES APUDOMES ET DES NEUROCRISTOPATHIES

Les cellules paraganglionnaires (type I et II) constituent l'un des nombreux dérivés de la crête neurale. Par ailleurs, elles s'intègrent, comme nous l'avons vu, au sein du système A.P.U.D. de PEARSE. Il est donc logique d'intégrer les paragangliomes au sein des apudomes (tumeurs développées aux dépens des cellules A.P.U.D.) et plus globalement dans le cadre des neurocristopathies.

Ce dernier terme est introduit par BOLANDE (22) en 1974 créant ainsi un concept unissant les maladies découlant d'une anomalie de développement d'un des dérivés de la crête neurale. JAMBART (90) résume ainsi les neurocristopathies.

2 - 4 - 1 : LES NEUROCRISTOPATHIES SYSTEMATISABLES

**2 - 4 - 1 - 1 : La maladie de
Von Recklinghausen
(neurofibromatose)**

Affection héréditaire transmise selon le type autosomique dominant et à expression occasionnelle, caractérisée par la présence de tumeurs cutanées prédictulées ou non, de tumeurs des nerfs ou du système nerveux central et de tâches pigmentaires de la peau. Il existe souvent des tumeurs viscérales, des adénomes endocriniens, des dysplasies diverses, des altérations du squelette, parfois des troubles mentaux. Cette maladie entre dans le cadre des phacomatoses.

**2 - 4 - 1 - 2 : Les adénomatoses polyendo-
criniennes ou apudomatoses**

Elles sont de 3 types :

- type I ou syndrome de WERNER : association de lésions hypersécrétantes, hyperplasiques ou tumorales intéressant essentiellement les parathyroïdes, le pancréas endocrine et l'antéhypophyse,
- type IIa ou syndrome de SIPPLE : association d'un cancer médullaire de la thyroïde, d'un phéochromocytome en règle bilatéral et d'une hyperplasie parathyroïdienne,
- type IIb ou syndrome de GORLIN comportant en plus du type IIa des anomalies dysmorphiques marfanoïdes et une neuromatose muqueuse multiple. Ce syndrome paraissant avoir une autonomie génétique, il est parfois appelé type III.

Remarque : il convient de citer CARNEY (28) qui décrit l'association d'un léiomyosarcome épithélioïde gastrique avec une chondromatose pulmonaire et un paragangliome sécrétant chez plusieurs patients.

2 - 4 - 2 : LES NEUROCRISTOPATHIES NON
SYSTEMATISABLES

* deux ou plusieurs lésions variables non individualisables mais dont l'association chez la même personne suggère une pathologie de la crête neurale.

Exemples : tumeurs carcinoïdes,
progonome mélanotique.

* une lésion en apparence sporadique, mais qui n'est que le reflet de l'expressivité variable dans la transmission génétique des neurocristopathies systématisables.

* une lésion isolée ne semblant pas impliquée dans une pathologie diffuse des dérivés de la crête neurale.

Dans ce cadre, s'intègrent :

- toutes les tumeurs développées à partir des cellules A.P.U.D. retrouvées isolément sans aucune transmission familiale, avec une sécrétion homologue ou ectopique. La transformation tumorale intéresse dans ces cas la cellule en tant qu'entité cellulaire et non qu'élément du système A.P.U.D.. C'est le cas des paragangliomes,

- la maladie de HIRSCHPRUNG,
- la mélanose neurocutanée.

2 - 4 - 3 : REMARQUES

Les paragangliomes ne sont pas concernés par l'incidence familiale retrouvée une fois sur deux dans les syndromes neurocristopathiques.

Une des caractéristiques des lésions neuro-cristopathiques est leur prédisposition à une transformation maligne.

Il a été rapporté quelques observations de paragangliomes associés à une maladie de Von Recklinghausen. Nous verrons plus loin une telle association concernant une forme rétropéritonéale de paragangliome. Enfin, la coexistence phéochromocytome - neurofibromatose, n'est pas rare.

CHAPITRE III :

LES PARAGANGLIOMES RETRO-
PERITONEAUX NON SECRETANTS

3 - LES PARAGANGLIOMES RETROPERITONEAUX NON SECRETANTS

3 - 1 : INTRODUCTION

Nous étudions, après un exposé sur le tissu paraganglionnaire extrasurrénalien et sur les tumeurs qu'il occasionne, la localisation rétropéritonéale des paraganglions dans leur forme non sécrétante.

La caractéristique majeure d'une telle tumeur qui mérite d'être mentionnée d'emblée est sa rareté.

Nous nous proposons pour illustrer cet aspect de situer la place du paragangliome rétropéritonéal non sécrétant dans trois contextes différents.

3 - 1 - 1 : LEUR PLACE AU SEIN DES TUMEURS RETROPERITONEALES PRIMITIVES (TRP)

L'enquête de BORIES-AZEAU et GUIVARCH consacrée aux TRP datant de 1981 est enrichissante (23).

Nous en exposons les grandes lignes.

* Critères d'inclusion

Les TRP siègent dans l'espace rétropéritonéal entre le plan ostéomusculaire en arrière, le péritoine des viscères accolés en avant. L'espace s'étend du diaphragme au coccyx et se continue avec l'espace sous péritonéal, périrectal et sous ligamentaire, latéralement avec l'espace de Bogros, en avant dans le mésentère et le mésocôlon dont les tumeurs isolées ont été exclues.

Les tumeurs sont indépendantes du rein, des uretères, de la surrénale, des viscères accolés et des gros vaisseaux, mais comprennent les tumeurs nerveuses, lymphatiques isolées et vestigiales. Elles sont primitives ce qui exclut les métastases de cancers connus ou non.

* L'étude a regroupé 683 observations dont voici les résultats :

- 440 tumeurs mésodermiques : tumeurs du tissu adipeux, tumeurs musculaires, tumeurs vasculaires, tumeurs à mésenchyme indifférencié ou primitif, tumeurs diverses,
- 163 tumeurs ectodermiques : 13 neurofibromes, 28 schwannomes, 113 tumeurs du système lymphatique dont neuroblastome et ganglioneurome, 6 paragangliomes dont 5 de l'organe de Zuckerkandl,
- 64 tumeurs vestigiales,
- 19 tumeurs inclassables.

Le résultat est significatif : 6 paragangliomes pour un total de 683 TRP.

3 - 1 - 2 : LEUR PLACE AU SEIN DES PARAGANGLIOMES NON SECRETANTS

BEY (17) déjà cité lors du chapitre 2 - 3 - 2, étudie 1 000 observations de paragangliome non sécrétant parmi lesquels il trouve 22 localisations rétropéritonéales.

SEBASTIAN (154) rapporte moins de 50 formes rétropéritonéales sur un total d'environ 2 000 cas.

3 - 1 - 3 : LEUR PLACE AU SEIN DES PARAGANGLIOMES RETROPERITONEAUX

Pour SAVIANO (150), les paragangliomes aorto-sympathiques abdominaux sont pour la plupart de type fonctionnel.

HAVES (77) expose 28 cas de paragangliomes rétropéritonéaux dont 4 non sécrétants. La littérature d'après lui affirme que les paragangliomes rétropéritonéaux extrasurrénaux sont sécrétants dans au moins 60 % des cas.

FAURE (53) se basant sur 86 tumeurs de l'organe de Zuckerkandl indique que celles-ci sont habituellement sécrétantes.

3 - 1 - 4 : CONCLUSION

Le paragangliome rétropéritonéal non sécrétant est une tumeur rare. HALL (72) relève 30 cas de chemodectomes rétropéritonéaux dans la littérature anglo-saxonne. Ceci explique le manque de recul et la fiabilité toute relative des statistiques portant sur cette pathologie. Cela justifie la nécessité et l'intérêt d'avoir essayé à partir d'une observation personnelle de rassembler le plus grand nombre possible de cas similaires.

3 - 2 : OBSERVATION PERSONNELLE

FREDERIC C., âgé de 19 ans, élève sous officier, consulte le 5.02.91 pour syndrome pseudogrippal apparu depuis quelques jours. Il ne présente aucun antécédent personnel, ni familial. Il jouit jusqu'à présent d'un excellent état général comme en témoigne la visite médicale pratiquée 6 mois auparavant lors de l'incorporation. Il est apyrétique, mais signale lors de l'intérrogatoire une gêne épigastrique suivant l'alimentation apparue depuis 1 mois, avec sensation de noeud au niveau de l'estomac donnant l'impression que le bol alimentaire une fois dégluti "ne passe pas". Cet état est responsable d'une certaine anorexie, le poids étant toutefois stable.

L'**examen clinique** révèle l'existence d'une masse arrondie de la taille d'une orange située à la jonction hypochondre/flanc du côté gauche, sensible à la palpation, mais non expansive ni battante. L'auscultation ne révèle aucun souffle. Il n'existe aucun autre signe clinique ni digestif, ni urinaire. Le reste de l'examen clinique est rassurant avec tension artérielle normale.

Sont pratiqués alors :

- **bilan biologique** avec numération formule sanguine et vitesse de sédimentation qui s'avèrent normales,
- **bilan radiologique** en deux temps :
 - . abdomen sans préparation : petite zone calcifiée en regard du disque L2 L3, ombre du psoas gauche bien visible,

. échographie abdominale : présence dans la région de l'hypochondre gauche d'une masse de 9 à 10 cms de diamètre, de structure tissulaire, hétérogène, avec au moins une petite calcification aux contours réguliers. Cette formation est au contact du psoas gauche, de l'aorte, du rein gauche dont elle est séparée.

Le patient est alors transféré dans le service de Chirurgie Viscérale et Vasculaire du Professeur PAGLIANO à l'Hôpital d'Instruction des Armées DESGENETTES à LYON.

Sont alors réalisés :

- **radio pulmonaire** : normale

- **examen tomодensitométrique**

(photo n° 1) :

. sans injection de produit iodé : on observe de l'hypochondre gauche au flanc gauche une volumineuse masse, non homogène de composante non graisseuse, non kystique, mais présentant une calcification périphérique (diamètre proche de 10 cms).

. après injection :

cette masse qui prend le contraste de manière hétérogène refoule en arrière et en dehors le rein et l'uretère gauche, mais semble respecter le plan de clivage rétropéritonéal. La plage tumorale centrale, d'aspect manifestement nécrotique, est en faveur d'un processus expansif agressif. La région latéro-aortique gauche sous rénale est occupée par une structure vasculaire correspondant, selon toute probabilité, aux vaisseaux spermatiques. L'analyse du foie ne montre aucune anomalie focalisée du parenchyme. Il n'existe pas d'image formelle en faveur d'adénopathie sous péritonéale.



Photo n° 1
Examen tomodensitométrique

Conclusion : masse tumorale rétro-péritonéale en partie nécrosée, au contact du psoas et du rein gauche dont elle est séparée.

On évoque par ordre de fréquence, un léiomyosarcome, une tumeur desmoïde ou une formation maligne d'autre nature.

- **Artériographie digestive** (photo n° 2)

. Mise en évidence :

- * d'une vascularisation multipédiculaire de la masse du flanc gauche,
- * vascularisation du pôle supérieur par une branche jéjunale inférieure de l'artère mésentérique supérieure,
- * vascularisation du pôle inférieur par des branches issues de la colique supérieure gauche de l'artère mésentérique inférieure,
- * vascularisation de la partie médiane la plus volumineuse par des artères issues directement du bord antérolatéral gauche de l'aorte (en regard de L2 et L3) communiquant avec les artères lombaires de L1 et L2.
- * la masse présente des prises de contraste précoces non homogènes prédominant aux pôles supérieur et inférieur par l'intermédiaire de multiples néovaisseaux.
- * elle est à l'origine d'un refoulement de multiples vaisseaux du voisinage.
- * pas de vascularisation décelable à partir du tronc coeliaque et de l'artère rénale gauche.

Donc : masse du flanc gauche d'aspect agressif à vascularisation multipédiculaire avec prédominance des vaisseaux pariétaux naissant directement de l'aorte. Ceci serait plus en faveur d'une

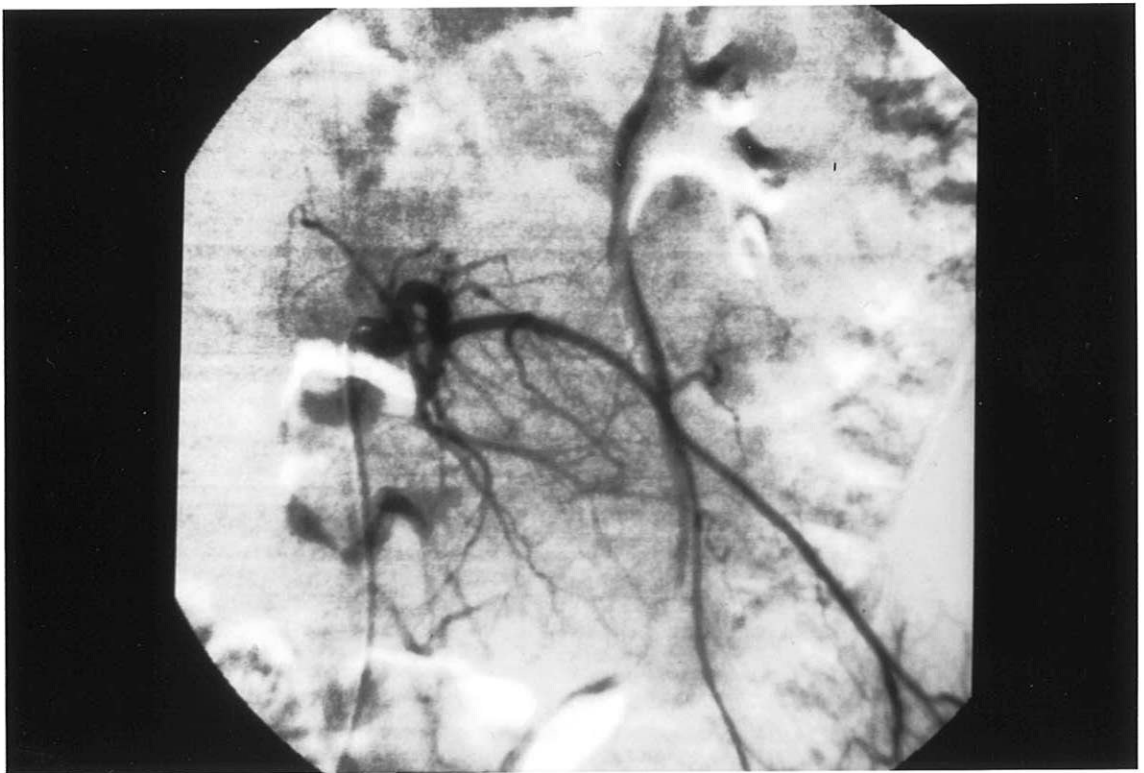


Photo n° 2
Artériographie digestive

origine rétro-péritonéale (compartiment antérieur) que mésentérique.

Un **bilan biologique** plus complet comportant notamment le dosage de l'antigène carcino-embryonnaire et de l'alphafoetoprotéine est réalisé : il est normal.

L'**intervention chirurgicale** est décidée ; elle est effectuée le 13.02.91 par le Professeur PAGLIANO (Photo n° 3) :

Incision sous costale gauche. L'inspection de la cavité abdominale ne montre aucun signe de localisation secondaire. On est par contre d'emblée frappé par la masse tumorale qui a la taille d'un poing d'homme qui se topographie en para-aortique gauche. Le rein est tout à fait distinct de cette masse tumorale.

Tumeur par ailleurs hypervasculaire.

Exérèse complète de cette masse tumorale, les hémostases étant effectuées à l'Erce-dex.

Pour mener à bien cette exérèse, outre un décollement central, on réalise un décollement du colon gauche.

Drainage de la loge tumorale deshabillée par un drain de redon.

Péritonisation par des points séparés d'Erce-dex et fermeture plan par plan à l'Erce-dex.

Lame sous cutanée. Agrafes à la peau.

Remarque : l'examen histologique extemporané révélait alors une tumeur maligne primitive de nature épithéliale.



Photo n° 3
Pièce opératoire

Examen anatomopathologique (effectué par le Professeur COURTOIS) :

Volumineuse tumeur (9 X 5 cms) encapsulée sans connection avec les organes voisins et parcourue en surface par un réseau vasculaire.

La tranche de section montre un tissu tumoral mou et bigarré : alternance de zones gris rosées, de zones de teinte chamois et de foyers hémorragiques. Ce tissu tumoral est constitué d'une prolifération cellulaire épithéliale disposée selon une architecture cordonnale endocrinoïde.

Les cellules tumorales ont un cytoplasme granuleux, acidophile, parfois vacuolisé enfermant un noyau arrondi, régulier, rarement monstrueux, mais sans mitoses.

Grande richesse vasculaire sous forme de vaisseaux à lumière dilatée et de capillaires sinusoïdes au sein des cloisons conjonctives séparant les travées cellulaires. Celles-ci sont dissociées çà et là par des plages hémorragiques.

L'étude immunohistochimique a montré la présence au niveau des cellules tumorales des antigènes suivants :

- protéine S100
- synaptophysine
- chromogranine
- N.S.E. (Neuron Specific Enolase)

alors que les anticorps anti vimentine, anti GFAP, anti KL1, anti EMA, anti neurofilament, étaient négatifs.

L'ensemble de ces observations caractérise un **chémoadectome (paragangliome)** développé vraisemblablement à partir de l'organe de Zuckerkandl. Absence de signe de malignité.

Des colorations et études immunohisto-
chimiques ont été effectuées par le Professeur
CATANZANO dans son laboratoire d'anatomie pathologie à
partir d'échantillons de la pièce opératoire transmis
par le Professeur COURTOIS. Nous présentons ainsi 3
photos d'illustration :

- photo n° 4 : coloration trichrome (coloration
standart),
- photo n° 5 : recherche de la protéine S100,
- photo n° 6 : recherche de la Neuron Specific Enolase.

Devenir du patient : le retour à l'école
militaire est intervenu le 4.03.91.

La reprise d'une activité normale a pu avoir
lieu à la suite d'une courte convalescence.

L'examen clinique du patient était normal 6
mois, puis 18 mois après.

En ce qui concerne les **examens complémen-
taires** :

- abdomen sans préparation et échographie abdomi-
nale réalisés le 27.08.91 : absence d'anomalie
et de calcification.
- scanner abdominal du 29.10.91 : pas de syndrome
de masse.
- scanner cervical du 31.10.91 : pas de syndrome
de masse.

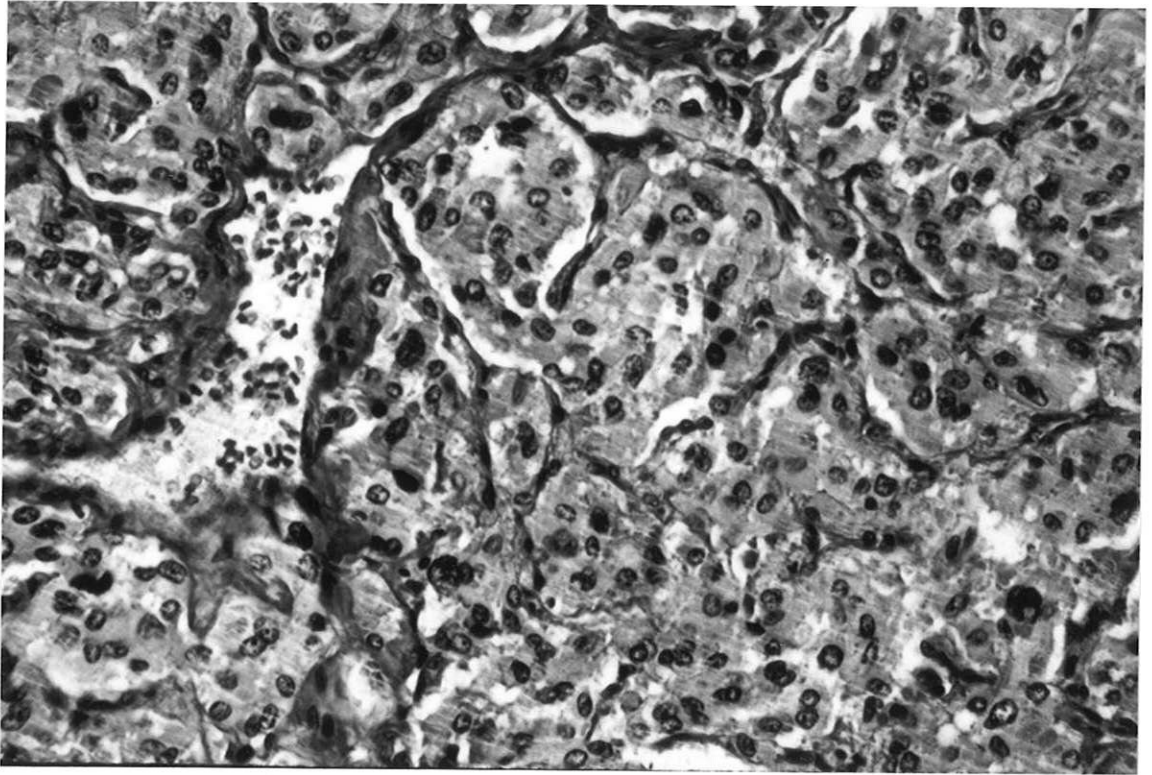


Photo n° 4
Coloration trichrome

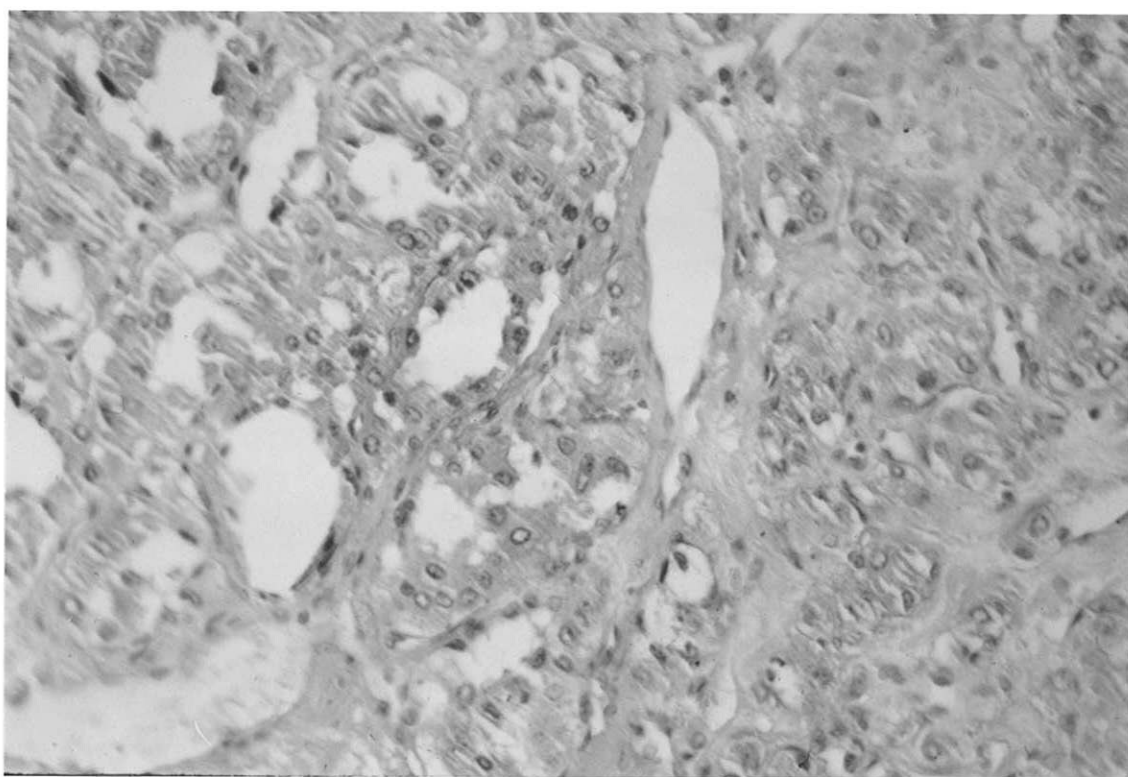


Photo n° 5

Recherche de la protéine S100

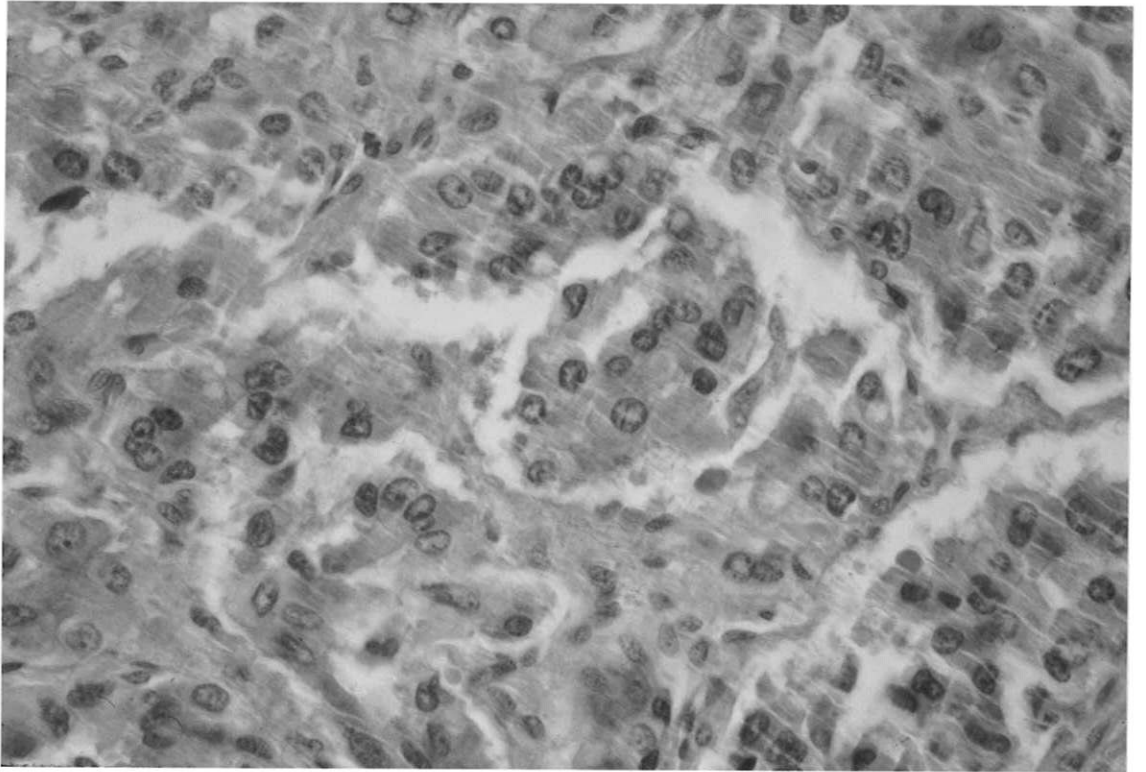


Photo n° 6

Recherche de la Neuron Specific Enolase

- scintigraphie à la mIBG réalisée le 21.08.92 : pas de fixation anormale en région abdominale. On visualise, comme à l'accoutumée, le foie et la rate. Le cadre colique n'est pas visible. On pourrait être, à la rigueur, inquiet en raison de la présence d'une image vésicale importante, mais ceci correspond vraisemblablement à de l'iodo-radio-actif détaché de la molécule organique dont la labilité est bien connue, malheureusement.

3 - 3 : REVUE DE LA LITTERATURE

3 - 3 - 1 : INTRODUCTION

Nous avons rassemblé un total de 95 cas cliniques dont la date de parution s'étend de 1902 à 1992. Cette liste ne prétend pas être exhaustive et ne représente en aucun cas l'ensemble des cas colligés dans la littérature mondiale. Elle est le fruit d'une recherche à différents niveaux rassemblant des articles dont les références bibliographiques sont connues avec précision, justifiant leur place au sein de cette présentation. Toutefois, l'ancienneté de certains articles fait qu'il n'est pas étonnant de trouver dans leur intitulé les termes **paragangliome non chromaffine** et **chémoadectome** autrefois employés.

Disposant d'un nombre suffisamment étoffé de cas cliniques, nous avons choisi de les rassembler sous la forme d'un tableau qui, d'une part, constitue une présentation claire et uniforme, et d'autre part représente un support à une discussion la plus détaillée et la plus précise possible.

3 - 3 - 2 : TABLEAU DE PRESENTATION DES CAS CLINIQUES

AUTEURS	Sexe	Age	Début des symptômes	Symptômes et signes cliniques	TA	Particularités des circonstances de découverte	Localisation de la tumeur. Pédicule nourricier principal	Traitement	Suivi	Récidive ou métas
1 STRANGL (167) 1902	M	32	-	Masse abdominale	N*	-	Organe de Zuckerkandl	Exérèse complète	-	Récidive
2 HANDSCHIN (73) 1928	M	45	-	-	-	Autopsie (pneumonie)	Organe de Zuckerkandl	-	-	-
3 NORDMANN (135) 1931	M	53	-	-	-	Autopsie (AVP)	Organe de Zuckerkandl	-	-	-
4 CRAGG (38) 1934	F	39	-	Masse cervicale	P*	Décès 2e jour post-op. Exérèse tumeur cervicale	Organe de Zuckerkandl + cor-puscule carotidien	-	-	-
5 GELLERSTEDT (64) 1938	M	38	-	-	N	Autopsie (épilepsie)	Organe de Zuckerkandl	-	-	-
6 BRINES (27) 1948	M	43	-	-	N	Au cours d'une hystérectomie	Paraaortique à hauteur de L3 à droite	Exérèse complète	5 mois	Absence
7 SMETANA (160) 1951	M	23	9 mois	Malaise, asthénie, toux	N		Région lombo-sacrée à gauche	Exérèse complète	1 an (DC)	Récidive locale + métas pulmonaires, surrenales
8 SMETANA (160) 1951	F	27	14 mois	Douleur abdominale	N		Paravertébrale (co-té et niveau non précisé)	Exérèse complète	2 ans (DC)	Métas pulmonaires, hépatiques
9 SMETANA (160) 1951	F	9	3 mois	Douleur et masse abdominales	N		Région lombo-sacrée à gauche	Exérèse complète	-	-
10 SMETANA (160) 1951	F	39	24 mois	Amaigrissement, vomissements, indigestion	N		En rapport avec pôle supérieur du rein droit	Exérèse complète	-	-

AUTEUR	Sexe	Age	Début des symptômes	Symptômes et signes cliniques	TA	Particularités des circonstances de découverte	Localisation de la tumeur. Pédicule nourricier principal	Traitement	Suivi	Récidive ou métas
11 GARVEY (62)	M	20	-	-	N	Autopsie (paragangliome tympanique)	Sous le pédicule rénal droit			
12 JACK (88)	F	33		Fracture pathologique D12 avec paralysie des membres inférieurs	N	9e mois de grossesse. Autopsie (anesthésie lors d'essai de laminectomie)	Organe de Zuckerkandl			Infiltrations D11 et D12
13 BLOCK (20)	M	19	5 ans	Douleur et masse abdominale	N		Tumeur adhérente artères iliaque primitive et interne droites	Exérèse complète	-	
14 LAMONI (110)	F	23	-	Masse abdominale	N	Refoulement uretère et colon transverse sur UIV et LB	Organe de Zuckerkandl	Exérèse complète		
15 HANG (74)	M	60	-	Masse abdominale Troubles neuros membres inférieurs	N	Diagnostic post-mortem. Tumeur biopsiée 6 mois avant : diagnostic d'adénocarcinome	Organe de Zuckerkandl	Chimiothérapie	6 mois	Ostéolyse L4
16 ZACKS (186)	M	41	3 ans	Asthénie, anémie	N	Autopsie (paragangliome corpuscule carotidien et glomus jugulaire)	2 tumeurs sous la veine rénale			
17 SESSIONS (155)	F	48	Plusieurs années	Douleurs abdominales	N		Plusieurs nodules para-aortiques bas	Exérèse incomplète	4 ans	Absence
18 SESSIONS (156)	M	17	5 ans	Douleurs abdominales. Masse épigastrique surtout après effort	N		Volumineuse tumeur allant du diaphragme à la bifurcation aortique entourant pédicule rénal dt	Exérèse tumor+rein dt+segment aorte et VCI	32 mois	Absence

AUTEUR	Sexe	Age	Début des symptômes	Symptômes et signes cliniques	TA	Particularités des circonstances de découverte	Localisation de la tumeur. Pédicule nourricier principal	Traitement	Suivi	Récidive ou métas
19 JOZOA (93) 1961	M	35		Douleurs thoraciques, hémoptysie		Diagnostic post-mortem	Organe de Zuckerkandl			
20 KENDRUG (96) 1961	F	23		Nodule sternal	N	3e mois de grossesse. DC par collapsus lors exérèse du nodule sternal	Organe de Zuckerkandl			Métas : foie, poumons, plèvres
21 BASTO (13) 1961	F	37	3 ans	Douleur abdominale irradiant membre inférieur, amaigrissement	N		Bifurcation aortique	Exérèse complète	11 mois	Absence
22 FRESSINAUD (59) 1963	M	60	1 an	Lombalgies et sciatalgies droites	N		Tumeur adhérente au sacrum, artère ilio lombaire et sacrée latérale	Exérèse + radiothérapie	qqes mois DCD	Absence
23 GOUGH (67) 1963	M	42	10 mois	Douleur + masse abdominale, amaigrissement	N		Rétropéritonéale refoulant uretère et vessie, artère iliaque interne gauche	Exérèse complète	4 mois	Absence
24 HABER (71) 1964	F	24		Masse abdominale	N	3e mois de grossesse	En avant de la bifurcation aortique	Exérèse complète	7 ans	Métas osseuses+médullaires.Paragangliome médiastinal
25 COHEN (35) 1966	M	5,5	2 jours	Convulsions	P	Cathécolamines urinaires normales. Test à la regitine négatif	Masse adhérente à l'uretère gauche	Exérèse tumeur + rein + uretère	-	Métas reins, ganglions, thorax
26 GAYLIS (63) 1966	F	44	3 mois	Douleur abdominale	N		Bifurcation aortique jusqu'au rein G	Exérèse + radiothérapie	1 an en vie	Métas côtes, rachis, foie

AUTEUR	Sexe	Age	Début des symptômes	Symptômes et signes cliniques	TA	Particularités des circonstances de découverte	Localisation de la tumeur. Pédicule nourricier principal	Traitement	Suivi	Récidive ou métas
27 ABDIN (1) 1967	M	25		Syndrome occlusif Masse abdominale sans poussée HTA	P	Diagnostic post-mortem : intervention pour occlusion	Organe de Zuckerkandl	-	-	-
28 LE BRUN (113) 1967	F	32	2 ans	Masse abdominale	N		Au-dessus de la bifurcation aortique. Artère mésentérique inférieure	Exérèse tumeur + métas	4 ans en vie	Métas pulmonaires. Pas de récurrence
29 BRANTIGAN (25) 1969	F	79			N	Autopsie (adénocarcinome rectal opéré 2 ans avant)	Organe de Zuckerkandl (pris pour méta ganglionnaire 2 ans avant)			
30 BRANTIGAN (25) 1969	F	20		Sciatique gauche	N	Palpation d'une masse au 5e mois de grossesse 12 ans avant	Tumeur lombosacrée adhérente aux corps vertébraux	Exérèse incomplète + radiothérapie	4 ans DC	Métas osseuses, pulmonaires, para-trachéales
31 BRANTIGAN (25) 1969	F	63		Masse abdominale sans poussée HTA	P	Hospitalisée pour AVC	Organe de Zuckerkandl	Exérèse complète	7 ans	Absence. HTA persistante
32 OLSON (137) 1969	M	43	2 ans	Dorsalgies Masse abdominale	N		Entre aorte et rein gauche	Exérèse complète	5 ans	Absence
33 OLSON (137) 1969	M	12	2 mois	Lombalgies Masse abdominale	N	Autopsie (T.A.)	Au contact du pôle supérieur du rein gauche			Métas osseuses et pulmonaires
34 BEY (17) 1970	F	29		Masse abdominale	P	6e mois de grossesse	Inter-aortico-cave	Exérèse incomplète + chimio	1 an cachexie	Métas hépatiques, rénales, osseuses
35 MALTER (123) 1970	M	55	-	Cruralgies bilatérales	N	Diagnostic pré-op : UIV, transit du grêle, aortographie	Organe de Zuckerkandl	Exérèse complète		Absence

AUTEUR	Sexe	Age	Début des symptômes	Symptômes et signes cliniques	TA	Particularités des circonstances de découverte	Localisation de la tumeur. Pédicule nourricier principal	Traitement	Suivi	Récidive ou métas
36 HEWITT (82) 1972	F	41			P	Au cours d'une hystérectomie. Prélèvement : paragangliome non chromaffine malin	Rétropéritonéale allant jusqu'au rein droit	Absence	8 ans	Absence. Forme bénigne probable. HTA persistante Pas d'hyper-sécrétion
37 BASSET (12) 1973	M	34	8 mois	Dorsalgies. AEG Hémoptysie. Masse abdominale			Sous rénale gauche Artères lombaires	Absence		Métas osseuses et pulmonaires
38 DELL'ACQUA (46) 1973	M	53	2 ans	Masse abdominale. Asthénie. Crises sudorales. Gynécomastie douloureuse	N	Syndrome endocrinien paranéoplasique. Hyperestrogénie, hypoglycémie, hyperthyroïdie	Masse englobant le rein gauche adhérent à la paroi postérieure de l'estomac	Exérèse totale + néphrectomie		Disparition du syndrome endocrinien
39 LINHARES (117) 1973	M	17	10 mois	Céphalées, asthénie signes urinaires	P		inférieure au pédicule rénal gauche	Exérèse totale + néphrectomie	14 mois	Absence
40 LOUYOT (119) 1973	M	38	3 mois	Lombalgies. Contact lombaire	N		Adhérente au rachis lombaire, aorte, VCI	Exérèse complète + radiothérapie	2 ans DC	Métas osseuses + foie
41 MELICOW (126) 1973	M	56		Signes urinaires. Suspicion de néo de prostate	N	Autopsie (décès rapide)	Organe de Zuckerkandl	-	-	Métas os, poumons, foie, ganglions, vessie, prostate, péricard, aortiques
42 ANDERSON (2) 1974	F	64	10 mois	Douleur abdominale Nausées, amaigrissement, vomissements	P		Rapport étroit avec l'artère mésentérique supérieure	Exérèse complète	7 mois DC	

AUTEUR	Sexe	Age	Début des symptômes	Symptômes et signes cliniques	TA	Particularités des circonstances de découverte	Localisation de la tumeur. Pédicule nourricier principal	Traitement	Suivi	Récidive ou métas
43 HARCOURT (75) 1974	F	29	8 mois	Douleur abdominale Masse abdominale Anorexie	N		Adhésion aorte et VCI. Envahissement colon transverse	Exérèse complète + radiothérapie	1 an	Absence
44 BANGOS (10) 1975	M	26	1 an	Lombalgies + parapésie membres inférieurs		Autopsie (infarctus du myocarde)	Sous le pôle inférieur du rein droit	Radiothérapie	20 mois	Métas osseuses et thoraciques
45 WILLIAMS (183) 1975	M	52	18 mois	Douleur + masse abdominale. Amaigrissement	N		Sous pôle inférieur du rein gauche. Pédicule rénal gauche	Exérèse complète	2 ans	Absence
46 FENDER (54) 1976	M	27		Lombalgies bilatérales. Céphalées. Vomissements. Signe de Murphy	P		Compression du hile rénal droit	Exérèse tumorale + rein + uretère	18 mois	Absence
47 DE SALVO (48) 1977	F	44	-	Masse abdominale asymptomatique			Rétropéritonéale basse à droite. Artère hypogastrique droite	Exérèse complète + chimiothérapie	16 mois	Récidive. Métas régionales
48 KELLER (95) 1977	F	66	-	Masse abdominale	P	Au cours d'un examen systématique	Suprarénale gauche Branches pancréatiques de l'artère splénique	Absence (tumeur non réséquable)	3 mois Stable	
49 REY (149) 1979	F	50	3 ans	Episodes fébriles. Syndrome néphrotique récent	N	Amylose rénale, hépatique et du paraganglione	Inférieure et postérieure au rein gauche	Exérèse complète + splénectomie	5 ans	Absence. Disparition du syndrome néphrotique

AUTEUR	Sexe	Age	Début des symptômes	Symptômes et signes cliniques	TA	Particularités des circonstances de découverte	Localisation de la tumeur. Pédicule nourricier principal	Traitement	Suivi	Récidive ou métas
50 CHANDRASHEKAR (29) 1980	M	33	6 mois	Masse abdominale Amaigrissement Paraparésie	N	-	Tumeur fixée postérieure aux vertèbres	Non réséquable. Radiothérapie	Absence	
51 CHANDRASHEKAR (29) 1980	F	59		Douleur + masse abdominales. Ictère modéré	-	-	Volumineuse tumeur rétropéritonéale droite	Exérèse complète. DC peropératoire	-	-
52 CHANDRASHEKAR (29) 1980	F	22		Masse abdominale	N	6e mois de grossesse	2 tumeurs rétropéritonéales	Absence	Absence	Métas mésentériques + rétropéritonéales
53 CHICHA (32) 1980	M	26	6 mois	Masse abdominale Gargouillement Pesanteur	N		Rétropéritonéale 2e et 3e artères lombaires, artère colique droite, artère rénale droite	Exérèse complète	2 ans	Absence
54 CIAPETTA (34) 1980	M	65		Paresthésies membres inférieurs. Troubles sphinctériens	N		Masse pré-sacrée entre vaisseaux iliaques	Exérèse complète + radiothérapie	9 mois DC	
55 CRISCI (39) 1980	F	50	2 mois	Douleur + masse abdominales	N		Masse adhérente à la 1e anse jéjunale jusqu'à la bifurcation. Artère mésentérique inférieure	Exérèse complète	3 mois	Absence
56 DARK (42) 1980	M	51		Masse abdominale	N	Au cours d'un examen systématique	En avant de L3 et L4 englobant l'uretère gauche	Exérèse tumorale + rein G	18 mois	Absence

AUTEUR	Sexe	Age	Début des symptômes	Symptômes et signes cliniques	TA	Particularités des circonstances de découverte	Localisation de la tumeur. Pédicule nourricier principal	Traitement	Suivi	Récidive ou métas
57 FAURE (53)	M	48		Colique néphrétique Douleur + masse abdominale. Névralgie fesse gauche	N	Calculifications latéro-aortiques sur l'UIV	Artères lombaires + mésentérique inférieure. Branche du tronc coeliaque	Exérèse complète	9 ans	Absence
58 HALL (72)	M	36	4 mois 3 semaines	Masse abdominale Paresthésies jambe	N		Sous l'artère mésentérique supérieure	Exérèse complète	2 ans	Absence
59 HALL (72)	F	62		Lombalgies. Ictère cholestatique	N	Cathécolamines urinaires normales à 3 reprises. Augmentation VMA 2 fois/3	Paragangliome rétro péritonéal en regard de L3 L5	Exérèse complète	28 mois	Absence
60 LACK (109)	M	53	4 mois	Douleur + masse abdominale	N	Au cours d'un examen systématique	Paraaortique à proximité du duodénum	Exérèse complète	5 ans	Absence
61 LACK (109)	M	34	2 mois	Hématurie	N		Rapport avec le hile rénal gauche	Exérèse complète	6 ans	Absence
62 LACK (109)	F	62	1 mois	Douleur abdominale	N		Paraaortique au contact du pôle supérieur du rein droit	Exérèse complète	25 ans	Absence
63 LACK (109)	M	54	6 mois	Douleur abdominale	N		Organe de Zuckerkandl	Exérèse complète	2 ans	Absence
64 LACK (109)	M	29	12 mois	Lombalgie	N		Région paravertébrale lombaire droite	Exérèse incomplète	13 mois DCD	Récidive locale
65 LACK (109)	M	46		Hémopéritoine aigu	N		Antérieure au pôle inférieur du rein gauche	Exérèse incomplète	10 ans DCD	Récidive locale
66 LACK (109)	M	21	36 mois	Douleur abdominale	N		Paraaortique au voisinage du hile rénal gauche	Exérèse incomplète	25ans en vie	Métas ganglion.+ sus claviculaire

AUTEUR	Sexe	Age	Début des symptômes	Symptômes et signes cliniques	TA	Particularités des circonstances de découverte	Localisation de la tumeur. Pédicule nourricier principal	Traitement	Suivi	Récidive ou métas
67 LACK (109) 1980	F	53	4 mois	Ictère obstructif	N		Rétroduodénale comprimant la voie biliaire principale	Exérèse incomplète	17 mois DCD	Métas poumons + os + abdomen
68 LACK (109) 1980	M	42	36 mois	Douleur abdominale	N		Organe de Zuckerkandl	Exérèse incomplète	5 ans DCD	Métas thoraciques+intra-abdominales
69 DAMJANOV (41) 1981	M	34	3 mois	Douleur vertébro-costale. Masse abdominale	N		Rétropéritonéale basse	Chimio + radiothérapie	10 mois DCD	Métas thoraciques+intra-abdominales
70 MUNDIS (129) 1982	M	34	6 mois	Amaigrissement 4,5 kgs	P	TDM (recherche de phéochromocytome)	Compression du pédicule rénal G.Arrière mésentérique supérieure et coeliaque	Exérèse tumeur + rein gauche	1 an en vie	Métas ganglionnaires paraaortique sus claviculaires
71 NOGUEIRA (133) 1982	M	60	1 mois	Masse abdominale AEG			Artères iliaques	Exérèse incomplète DC post-op		
72 DE SAINT-JULIEN 1983 (47)	M	71	1 mois	AEG (amaigrissement 5 kgs). Constipation	N	Echographie après cholecystite aigue	En regard de L2-L3 Artère mésentérique supérieure	Exérèse incomplète	3 mois DCD	Absence
73 CHATTOPADHYAY (30) 1984	F	46	6 mois	Lombalgie + sciatalgie gauches. Masse abdominale	N	Examen extemporané lors intervention : tumeur maligne	Tumeur rétropéritonéale. Artères lombaires	Exérèse complète	2 ans	Absence
74 PATEL (141) 1984	F	41		Masse abdominale	N	Récidive d'1 masse rétropéritonéale opérée 5 ans avant avec exérèse incomplète : cathécolamines sanguins + VMA normaux	Masse rétropéritonéale gauche avec extension pelvienne	-	2 ans	TDM Augmentation du volume tumoral

AUTEUR	Sexe	Age	Début des symptômes	Symptômes et signes cliniques	TA	Particularités des circonstances de découverte	Localisation de la tumeur. Pédicule nourricier principal	Traitement	Suivi	Récidive ou métas
75 PATEL (141) 1984	M	41	1 an 3 mois	HTA. Amaigrissement 10 kgs. Rétention d'urines. Fièvre	P	Biologie normale. Prostatite. Radio : tumeur calcifiée	Tumeur rétropéritonéale. 2e et 3e artères lombaires	Exérèse complète	1 an	Absence
76 PATEL (141) 1984	M	72	3 mois	Douleur abdominale AEG		Biologie normale	Tumeur rétropéritonéale contigue du pancréas	Chirurgie impossible Chimio		
77 PATEL (141) 1984	M	51	4 mois	Amaigrissement 10 kgs. Douleur abdominale. Nausées vomissements	N	Radio : ascension coupole diaphragmatique gauche. Calcification tête et queue du pancréas	Tumeur rétropéritonéale contigue du pancréas. Branches gastrique et pancréatique de l'artère splénique		5 sem. DC puis autopsie	Métas hépatiques dès le début du diagnostic
78 OGUMA (136) 1984	F	24	5 ans	Douleur + masse abdominale	N		Adhérente au colon gauche. Artère colique gauche	Exérèse complète		
79 AVIRAM (7) 1985	F	68	6 semaines	Masse abdominale	N		Tumeur adhérente à l'uretère droit	Exérèse incomplète	Absence	D'emblée métastases hépatiques multiples
80 KRYGER BAGGESEN (104) 1985	F	38		Masse abdominale Palpitations	N	Augmentation élimination urinaire Adr NAdr, VMA, aldostérone, cortisol. Ponction échoguidée + aspiration : diagnostic pré-op de paragangliome	Tumeur rétropéritonéale (22X16X5 cm) Artère splénique	Exérèse complète + splénectomie		
81 BOBO (21) 1986	M	57		Masse abdominale Lombosciatique gauche	N	ASP : masse en regard du pôle supérieur du rein gauche	En arrière et en haut du rein gauche Branche de l'artère rénale	Exérèse complète + néphrectomie G	6 mois	Absence

AUTEUR	Sexe	Age	Début des symptômes	Symptômes et signes cliniques	TA	Particularités des circonstances de découverte	Localisation de la tumeur. Pédicule nourricier principal	Traitement	Suivi	Récidive ou métas
82 MIKHAIL (128) 1986	F	44		Masse abdominale Sciaticque	N	Paragangliome du corps carotidien familial	Tumeur rétro-péritonéale Non précisée	Exérèse complète	10 mois en vie	Métas osseuses multiples
83 OSIME (138) 1986	F	36	5 ans	Masse abdominale + douleur intermittente	N		Tumeur rétro-péritonéale adhérente au bord inférieur du pancréas et à l'aorte abdominale	Exérèse complète	1 an	Absence
84 PUIG (147) 1986	M	48	2 mois	Douleur abdominale			Le long de l'aorte des vaisseaux rénaux jusqu'à la bifurcation	Exérèse complète	1 an	Absence
85 SKANDER (159) 1986	M	55	4 mois	Amaigrissement 12 kgs. Malaise	N	Association à une neurofibromatose de Von Recklinghausen	Région para rénale gauche	Exérèse tumeur + angle duodéno-jéjunal	4 mois	Métas contemporaines
86 DEGUI (44) 1987	F	60	16 mois	Douleur + masse abdominale, oppression thoracique. Malaise + faiblesse membres inférieurs	P	Bilan de phéochromocytome négatif	Organe de Zuckerkandl	Exérèse complète	6 mois	Absence TA normale
87 LAW (112) 1987	F	58	3 mois	Masse abdominale Asthénie, anémie	N		En arrière de l'estomac. Artère mésentérique supérieure	Exérèse complète + corps du pancréas + rate + D4	Absence	Absence

AUTEUR	Sexe	Age	Début des symptômes	Symptômes et signes cliniques	TA	Particularités des circonstances de découverte	Localisation de la tumeur.	Traitement	Suivi	Récidive ou métas
88 BRIGNETI (26) 1988	F	29	3 ans	Douleur + masse abdominale	N		Masse rétropéritonéale gauche. Artère mésentérique inférieure	Exérèse complète	5 ans	Absence
89 MURAO (130) 1988	F	33		Douleur cuisse droite		Tumeur révélée par TDM. Biopsie d'une méta fémorale : diagnostic	Tumeur rétropéritonéale	Chimio + radiothérapie	4 ans	Métas vertébrales, côtes, sternum, foie
90 KOSHIHARA (100) 1989	F	31	2 ans 1 mois	Lombalgie basse. Amaigrissement 5 kg Colique néphrétique	N	Adénopathies cervicales biopsiées : diagnostic	Tumeur rétropéritonéale avec métas cervicales considérée maligne et inopérable	1e chimio inefficace Radiothérapie efficace : récidive. 2e chimio : 4 cures en tout	11 MOIS	Absence
91 SEBASTIAN (154) 1989	F	27		Lombalgie. Masse abdominale Masse cervicale Amaigrissement		Biopsie des adénopathies cervicales : carcinome anaplasique d'origine incertaine. Méta osseuse	Volumineuse masse rétropéritonéale droite envahissant aorte et VCI à la laparotomie	Chimio inefficace Radiothérapie (métas osseuses)+ nouvelle chimio	2 ans DCD	
92 SEBASTIAN (154) 1989	F	24	10 mois	Lombalgie. Masse abdominale Douleur jambe G Amaigrissement		4e mois de grossesse. Métas osseuses multiples : pelvis, côtes, crâne, rachis	Tumeur rétropéritonéale	Laminectomie. Radiothérapie (métas osseuses)	2,5 ans DCD	

AUTEUR	Sexe	Age	Début des symptômes	Symptômes et signes cliniques	TA	Particularités des circonstances de découverte	Localisation de la tumeur. Pédicule nourricier principal	Traitement	Suivi	Récidive ou métas
93 KULKARNI (107) 1990	M	60	1 mois	Masse abdominale Oedème jambe droite	N	Autopsie (DC après l'admission)	Volumineuse tumeur rétropéritonéale (12X7X4 cm)			Métas ganglionnaires (mésentère + médiastin) et pulmonaires
94 KULKARNI (106) 1990	M	20	6 mois	Douleur + masse région lombaire gauche		UIV : rein gauche muet et atrophié Biopsie : tumeur à cellules germinales	Tumeur rétropéritonéale (7,5X7,5X5cm) infiltrant le tiers supérieur de l'uretère	Exérèse complète + 5 cm d'uretère	2 ans	Absence. Rétablissement de la fonction du rein gauche
95 MICHEL et PAGLIANO (127) 1992	M	19	1 mois	Masse abdominale Anorexie - Gêne épigastrique liée à l'alimentation	N	Consultation pour syndrome pseudo-grippal. Examen normal 5 mois auparavant. Calcifications sur l'ASP.	Organe de Zuckerkandl Artères lombaires	Exérèse complète. Tumeur maligne à l'extemporané	18 mois	Absence

* TA : N = normale
P = pathologie

3 - 3 - 3 : DISCUSSION

3 - 3 - 3 - 1 : Sexe

53 hommes (55,78 %), 42 femmes (44,21 %).

La différence est légèrement à l'avantage du sexe masculin.

3 - 3 - 3 - 2 : Age

	Sexe masculin	Sexe féminin
Age minimum	5 ans $\frac{1}{2}$	9 ans
Age maximum	79 ans	68 ans
Age moyen	40,89	40,33

Répartition par décade

	Sexe masculin	Sexe féminin	Globalement
0 - 9	1 (1,88 %)	1 (2,38 %)	2 (2,10 %)
10 - 19	5 (9,43 %)	-	5 (5,26 %)
20 - 29	9 (16,98 %)	12 (28,57 %)	21 (22,1 %)
30 - 39	10 (18,86 %)	9 (21,42 %)	19 (20 %)
40 - 49	9 (16,98 %)	8 (19,04 %)	17 (17,89 %)
50 - 59	11 (20,75 %)	5 (11,9 %)	16 (16,84 %)
60 - 69	5 (9,43 %)	7 (16,66 %)	12 (12,63 %)
70 - 79	3 (5,66 %)	-	3 (3,15 %)

REMARQUES

Chez l'homme, répartition équitable entre 4 décades, de 20 à 59 ans, puis égale entre 10-19 ans et 60-69 ans.

Chez la femme, sauf 1 cas, tous sont entre 20 et 69 ans, avec fréquence maximale entre 20 et 29 ans.

Globalement, fréquence maximale entre 20 et 29 ans, puis décroissance régulière. Ainsi 57 cas (60 %) entre 20 et 49 ans : c'est une pathologie de l'adulte jeune.

**3 - 3 - 3 - 3 : Délai d'apparition des
symptômes par rapport au
diagnostic**

Si nous otons :

10 cas où le diagnostic est fait lors d'une autopsie,
2 cas où le diagnostic est fait lors d'une
intervention chirurgicale,
3 cas où le diagnostic est réalisé à la suite d'un
épisode aigu,
24 cas où le délai n'est pas mentionné,
il reste 56 cas où le délai est précisé dont 3 cas où
il existe 2 mentions, des symptômes différents étant
apparus en deux temps.

Nous disposons de 59 indications réparties
ainsi :

	$x \leq 1$ mois	: 6 cas
1 mois <	$x \leq 6$ mois	: 25 cas
6 mois <	$x \leq 1$ an	: 10 cas

1 an	x	2 ans	: 8 cas
2 ans	x	3 ans	: 6 cas
3 ans	x	4 ans	: 0 cas
4 ans	x	5 ans	: 4 cas
5 ans	x		: 0 cas ou 1 cas

(n° 30) si l'on considère que la masse palpée au cours de la grossesse, 12 ans avant le diagnostic, était un paragangliome.

Conclusion

Le délai d'apparition des symptômes est inférieur ou égal à : 1 mois dans 10 % des cas,
6 mois dans 52,5 % des cas,
1 an dans 69,4 % des cas,
ce qui invite à penser que les paragangliomes rétropéritonéaux non sécrétants sont à l'origine de symptômes souvent tardifs, mais rapidement alarmants.

3 - 3 - 3 - 4 : Etude des symptômes et signes cliniques

Nous enlevons 8 cas d'autopsie pour lesquels nous n'avons aucun renseignement pré-mortem et 2 cas de découverte per-opératoire.

Nous disposons donc de 85 cas avec différentes combinaisons de signes fonctionnels et physiques. Par souci de clarté et intérêt, nous indiquons pour chaque signe le nombre de citations.

Signes abdominaux digestifs

- Masse abdominale : 46
contact lombaire : 2 48 (57,47 %)

- Douleur abdominale : 26
 - lombalgie : 13
 - dorsalgie : 2
 - pesanteur : 2
- 43 (50,58 %)
- Ictère : 3 dont 2 obstructifs
- Nausées et/ou vomissement : 2
- Constipation : 2
- Dyspepsie : 1
- Gargouillement : 1
- Signe de Murphy : 1

Signes généraux

- Amaigrissement : 14 dont 8 intéressent des formes malignes et/ou décès dans l'évolution
- Asthénie : 5 dont 1 forme maligne
- Altération de l'état général : 3 dont 1 forme maligne
- Malaise : 3 dont 2 formes malignes
- Anorexie : 2
- Fièvre : 2

Signes neurologiques

- Déficit sensitivo-moteur des membres inférieurs (paresthésies, paraparésie, paralysie) : 7
- Sciatalgie : 6
- Cruralgie : 3
- Céphalées : 2 (TA à 20/12 et 18/12)
- Troubles sphinctériens : 1
- Convulsions : 1

Signes urinaires

- Colique néphrétique : 2
- Hématurie : 1
- Rétention d'urine : 1
- Syndrome néphrotique : 1
- Divers signes : 1

Signes osseux

- Fracture pathologique révélant une métastase : 1
- Nodule osseux révélant une métastase : 1

Signes hématologiques

- Anémie : 2 dont 1 forme multiple

Signes respiratoires

- Toux : 1 (métastases pulmonaires)
- Hémoptysie : 1 (métastases pulmonaires)
- Oppression thoraciques : 1

Signes endocriniens

- Cas clinique n° 38 qui sera détaillé plus loin

Signes cardiovasculaires

- Palpitations : 1 (TA normale)
- Oedème jambe droite : 1 (probable compression veineuse)
- Tension artérielle : elle est précisée 81 fois :
 . elle est normale dans 68 cas,

. elle est pathologique (HTA) dans 13 cas :

Cas Clinique	Caractère de l'HTA	Particularités	Devenir de l'HTA après traitement
4	Permanente		Décès
31	Permanente	Masse abdominale sans poussée hypertensive	HTA persistante
34	Permanente	Forme maligne	Non précisé
36	Permanente	Forme maligne probablement bénigne	Pas de traitement. HTA persistante. Pas d'hypersécrétion de cathécolamines
39	Permanente		Non précisé
42	Permanente		Décès après 7 mois
46	Permanente		Non précisé
48	Permanente		Non précisé
70	Permanente	HTA rénovasculaire. Bilan de phéochromocytome négatif Forme maligne	Normalisation
75	Permanente		Non précisé
25	Récente	Catécholamines urinaires normales. Test à la Régitine négatif. Forme maligne.	Non précisé
27	Paroxystique		Décès
86	Paroxystique	Bilan de phéochromocytome négatif	Normalisation

Sur 13 cas, la discussion n'est possible que sur 5 cas :

- Cas n° 31 : où l'HTA a persisté après tumorectomie donc sans rapport avec la tumeur,
- Cas n° 36 : HTA persistante sans traitement de la tumeur. Aucune mise en évidence d'une hypersécrétion de catécholamines : aucun rapport tumeur/HTA,
- Cas n° 70 : où l'HTA est précisée rénovasculaire donc d'origine compressive,
- Cas n° 86 : où l'HTA était probablement rénovasculaire. Normalisation après tumorectomie. Bilan de phéochromocytome négatif,
- Cas n° 25 : où l'HTA ne semble pas en rapport avec une hypersécrétion (dosages normaux), est probablement rénovasculaire (tumeur envahissant les tissus voisins). Pas de renseignement sur l'évolution de l'HTA après tumorectomie.

Conclusion

Il est important de noter que :

- les 2 signes les plus fréquemment cités sont :
 - . masse abdominale ou lombaire : 48 fois (56,47 %),
 - . douleur : 43 fois (50,58 %),
- les deux étant cités ensemble 25 fois (29,41 %).

- les signes pouvant être considérés comme compressifs en dehors des 2 précédents sont cités 25 fois (29,41 %).

- les signes généraux ne sont pas à postériori un bon élément d'orientation sur la nature bénigne ou maligne éventuelle d'un paragangliome rétropéritonéal non sécrétant. L'amaigrissement garde toutefois une certaine valeur.

3 - 3 - 3 - 5 : Situation

Ce paragraphe concerne les cas où le paragangliome rétropéritonéal est unique et lorsque la situation de celui-ci est précisée :

- **en hauteur** : 79 cas précisés sur 95. Nous délimitons 2 étages.

* étage supérieur : au-dessus des artères rénales :

16 cas

* étage inférieur : au-dessous des artères rénales :

53 cas dont 19 cas où l'organe de Zuckerkandl est cité

* 5 cas où la tumeur occupe toute la hauteur de la cavité rétropéritonéale.

Cette précision nous sensibilise sur la taille et le volume que peut atteindre une telle tumeur.

En ce qui concerne notre étude, nous avons pu obtenir des renseignements en ce domaine dans 25 cas.

Le diamètre de la pièce opératoire est supérieur ou égal à 10 cms dans 16 cas, avec un diamètre de 15 cms dans 2 cas, 22 cms dans 1 cas et 25 cms dans 2 cas.

Par ailleurs, nous trouvons une tumeur pesant 4,5 kgs.

- **Côté par rapport à l'aorte abdominale** : 39 cas précisés : 15 à droite (38 %)

24 à gauche (62 %)

ce qui représente une différence significative en faveur du côté gauche.

3 - 3 - 3 - 6 : Formes familiales

Nous disposons de 3 cas cliniques :

- Cas n° 82 : notion de paragangliome du corps carotidien chez un parent de la patiente qui présente un paragangliome rétropéritonéal très certainement malin,
- Cas n° 91 et 92 : concernant 2 soeurs présentant à 27 et 24 ans, un paragangliome rétropéritonéal avec métastases osseuses et évolution fatale 2 ans après.

SEBASTIAN (154) rapportant les cas n° 91 et 92 cite également MIKHAIL (128) (cas n° 82) qui sont à sa connaissance les 3 seuls cas rapportés. Il est bien sûr hatif de s'arrêter à ces résultats.

On ne connaît pas tous les cas de paragangliome rétropéritonéal non sécrétant et de plus, sur les cas connus, peu d'enquêtes familiales ont été effectuées.

Néanmoins, à titre indicatif, l'incidence familiale, d'après nos résultats, serait de 3,15 %.

L'incidence familiale du paragangliome du corps carotidien, beaucoup plus fréquent d'après une étude de 923 cas, serait, selon SEBASTIAN, de 9,5 %.

Enfin, il est intéressant de noter que les 3 cas rapportés de forme familiale sont représentés par 3 formes malignes.

Les formes familiales sont-elles plus volontiers malignes ?.

3 - 3 - 3 - 7 : Formes multiples et malignes

- Introduction

Nous groupons au sein du même paragraphe ces deux variétés tumorales afin d'illustrer à partir de notre série de cas cliniques, la difficultés de classification selon ces deux paramètres de la pathologie tumorale paraganglionnaire.

Le choix que nous avons fait est discutable. Il s'imposait néanmoins afin d'obtenir certaines informations qui, même relatives, méritent d'être prises en compte.

De notre étude ainsi effectuée, se dégagent en fait quatre groupes différents que nous présentons à présent.

- **Groupe A** : formes où la malignité est fortement probable.

Nous retenons d'après plusieurs critères, que sont localisation et délai d'apparition des métastases, traitement effectué, devenir des patients, 27 cas dont nous ne citons que le numéro d'apparition dans le tableau de présentation : 7, 8, 12, 15, 20, 25, 26, 28, 30, 33, 34, 37, 40, 41, 44, 67, 68, 69, 77, 79, 82, 85, 89, 90, 91, 92, 93.

- **Groupe B** : forme maligne et multiple.

Il s'agit du cas clinique n° 24 où l'on trouve un paragangliome médiastinal, puis métastases osseuses et médullaires tardives.

A noter que sur 28 cas :
13 hommes d'âge moyen 38 ans,
15 femmes d'âge moyen 34 ans,
globalement, âge moyen des formes malignes : 36 ans.

- **Groupe C** : formes présentées malignes, mais probablement multiples.

Nous retenons d'après la localisation des métastases et le délai de survie, 4 cas : 47, 52, 66, 70.

Nous citons arbitrairement dans ce groupe le cas n° 36 où une forme annoncée maligne est probablement bénigne (absence de métastase 8 ans après).

- Groupe D : formes multiples.

Cas n° 4 : paragangliomes rétropéritonéal et du corpuscule carotidien,

Cas n° 11 : paragangliomes rétropéritonéal et tympanique

Cas n° 16 : paragangliomes rétropéritonéal et corpuscule carotidien et glomus jugulaire,

Cas n° 17 : paragangliome rétropéritonéal multiple.

- Discussion sur les formes malignes

Nous disposons donc de 28 cas (groupe A + groupe B). Cela constitue une incidence de 29,47 % qui semble confirmer la plus grande malignité de la forme rétropéritonéale au sein des paragangliomes, ce dont nous reparlerons dans le chapitre consacré au diagnostic anatomopathologique.

En ce qui concerne l'apparition de métastases, sur 28 cas, on trouve :

- métastase révélatrice : 4 cas
- métastase (s) contemporaine (s) du diagnostic : 12 cas
- métastase (s) apparaissant à distance : 12 cas.

En ce qui concerne la localisation métastatique :

- localisation osseuse (unique ou multiples) :
17 citations dont rachis : 5 ; côtes : 3 ;
sternum : 2 ; crâne : 1 ; pelvis : 1 ; fémur :
1 ; moelle osseuse : 1.
- localisation thoracique : 16 citations dont
poumons : 10 ; plèvre : 1 ; thorax sans préci-
sion : 4 ; médiastin : 1.
- localisation hépatique : 8 citations.
- localisation ganglionnaire : 3 citations.
- localisations diverses : 11 citations dont
abdomen sans précision : 3 ; rein : 2 ; cervicale
sans précision : 1 ; paratrachéale : 1 ; surré-
nale : 1 ; périaortique : 1 ; vessie : 1 ;
prostate : 1.

Les 3 localisations métastatiques les plus fréquentes sont donc osseuse, pleuropulmonaire et hépatique.

3 - 3 - 3 - 8 : Devenir

Nous profitons du chapitre précédent pour apprécier ce paramètre en fonction des 4 groupes précédents auxquels s'ajoute un groupe E des formes considérées comme bénignes.

- Groupe A + B : 28 cas

- 5 cas où le devenir n'est pas précisé,
- 3 cas où le diagnostic est une découverte d'autopsie,
- 20 cas où le devenir est précisé.
 - 12 décès dont 2 avant 6 mois
 - 2 entre 6 mois et 1 an

5 entre 1 et 2 ans
1 entre 2 et 3 ans
1 entre 3 et 4 ans
1 entre 4 et 5 ans

8 cas où la survie est connue :

à 1 an : 5 cas dont 1 avec
notion de cachexie

à 4 ans : 2 cas

à 7 ans : 1 cas

dont 60 % de décès, 75 % de décès avant 2 ans, survie maximale à 7 ans.

Le pronostic des formes malignes est globalement sombre, mais incertain à priori.

- **Groupe C** : 4 cas

- 1 cas où le devenir n'est pas précisé
- 3 cas où le devenir est précisé
 - survie à 1 an
 - survie à 16 mois
 - survie à 25 ans

- **Groupe D** : 4 cas

- 3 cas où le diagnostic est une découverte d'autopsie,
- 1 cas où survie à 4 ans.

Le pronostic des formes multiples semble moins sombre que celui des formes malignes.

- **Groupe E** : 59 cas

- 17 cas où le devenir n'est pas précisé,
- 3 cas où le diagnostic est une découverte d'autopsie,
- 39 cas où le devenir est précisé :
 - 7 décès avec comme délai quelques mois,
3 mois, 7 mois, 9 mois, 13 mois,
14 mois, 10 ans
 - 32 cas où la survie est connue :
 - à 6 mois : 5 cas
 - à 1 an : 5 cas
 - à 2 ans : 11 cas
 - à 3 ans : 2 cas
 - à 5 ans : 4 cas
 - à 6 ans : 1 cas
 - à 7 ans : 1 cas
 - à 8 ans : 1 cas
 - à 9 ans : 1 cas
 - à 25 ans : 1 cas

donc 18 % de décès survenant par ailleurs dans un délai rapide (hormis 1 cas à 10 ans et 1 cas imprécis, délai moyen 9,2 mois).

Survie maximale à 25 ans.

Le pronostic des formes bénignes que ce soit le pourcentage de décès ou la durée de la survie est nettement meilleur que celui des formes malignes.

3 - 3 - 3 - 9 : Traitement

Si nous otons 15 cas d'autopsie (2, 3, 4, 6, 11, 12, 15, 16, 19, 20, 27, 29, 33, 41, 93) et 5 cas où aucun traitement n'a été entrepris pour diverses raisons (36, 37, 48, 52, 77), nous disposons de 75 cas où un traitement a été effectué.

Nous nous proposons de détailler les différentes thérapeutiques et leur résultat lorsque celui-ci est précisé.

- Tumorectomie totale isolée :

37 cas

- récurrence locale : 1 cas (délai non mentionné)
- récurrence locale + métastases probablement contemporaines conduisant au décès après 1 an : 1 cas
- métastases tardives : 4 cas
 - décès après 2 ans
 - survie après 10 mois
 - survie après 4 ans
 - survie après 7 ans avec paragangliome médiastinal
- décès : 3 cas
 - 1 en per-opératoire
 - 1 après 3 mois sans récurrence ni métastase
 - 1 après 7 mois sans récurrence ni métastase
- devenir non mentionné : 6 cas
- absence de récurrence et de métastase : 22 cas avec des périodes de suivi qui s'échelonnent de plusieurs mois à plusieurs années (maximum 25 ans).

- Tumorectomie totale + radiothérapie : 5 cas

- Décès : 3 cas dont 1 avec notion de métastases secondaires,
- Métastases secondaires : 1 cas avec survie à 1 an,
- 1 cas de survie à 1 an.

**- Tumorectomie totale + chimio-
thérapie : 1 cas**

- Récidive locale + métastases régionales avec survie à 16 mois.

**- Tumorectomie subtotale isolée :
9 cas**

- Décès : 1 cas en post-opératoire
- Récidive locale : 3 cas
 - 2 décès après 1 délai de 13 mois et 10 ans
 - 1 récurrence survenant 5 ans après l'exérèse initiale en vie après 2 ans
- Métastases tardives : 2 cas
 - 2 décès après 17 mois et 5 ans
- Forme maligne d'emblée : 1 cas
 - pas d'élément sur le suivi
- Forme multiple probable en vie après 25 ans : 1 cas
- Absence d'élément sur le suivi : 1 cas

**- Tumorectomie subtotale + radio
thérapie : 1 cas**

- Forme maligne : décès après 4 ans

**- Tumorectomie subtotale + chimio-
thérapie : 1 cas**

- Forme maligne : survie après 1 an, mais cachexie

**- Tumorectomie s'accompagnant d'une
exérèse de tissus voisins : 13 cas**

La tumorectomie est totale dans l'ensemble des cas. Elle ne s'accompagne d'aucun traitement complémentaire. Les organes concernés sont :

rein homolatéral : 8 cas
uretère : 1 cas
rate : 3 cas
intestin grêle (portion) : 2 cas
pancréas (portion) : 1 cas
gros vaisseaux (mise en place de prothèse) : 1 cas

Sur ces 13 cas :

- 1 cas : forme maligne d'emblée, suivi non précisé
- 2 cas : apparition secondaire de métastases
1 cas après 1 an
1 cas non précisé
- 3 cas où le devenir est absent
- 7 cas où il n'y a ni récurrence locale, ni métastase avec délai de 6 mois, 14 mois, 18 mois à 2 reprises, 2 ans, 32 mois, 5 ans

- **Radiothérapie seule** : 3 cas

- 2 cas où la forme est maligne d'emblée avec signes de compression nerveuse conduisant à 2 décès après 20 mois et 2 ans et demi
- 1 cas où la tumeur est non réséquable, suivi non précisé

- **Chimiothérapie seule** : 1 cas

- Chirurgie impossible, suivi non précisé

- **Radiothérapie + chimiothérapie** :

4 cas

- Forme maligne : décès après 10 mois
- Forme maligne : en vie après 4 ans (métastases multiples)

- Forme considérée comme maligne et inopérable (forme multiple ?) : 1ère chimiothérapie inefficace, radiothérapie efficace, mais récidive, 4 cures de chimiothérapie : en vie après 11 mois.
- Forme maligne : 1ère chimiothérapie inefficace, radiothérapie sur les métastases osseuses, puis nouvelle chimiothérapie : décès après 2 ans

- Commentaires

Sur 75 cas, la tumeur a été opérée 67 fois. L'exérèse complète a été réalisée 56 fois dont 13 nécessitant une ablation des tissus voisins. L'exérèse complète n'a pu être effectuée dans 11 cas. Cela représente donc 24 cas où l'acte opératoire est difficile (35,8 %).

Sur 75 interventions chirurgicales, on décompte 1 décès per-opératoire et 1 décès post-opératoire.

La radiothérapie et la chimiothérapie, qu'elles soient utilisées seules (respectivement 3 cas et 1 cas), ensemble (4 cas) ou associées à la chirurgie (respectivement 6 cas et 2 cas), ne donnent pas de bons résultats et ne doivent être finalement proposées que lorsque la chirurgie est impossible. Nous reviendrons sur cet aspect lors du chapitre consacré au traitement.

Le délai d'apparition de la récidive locale n'est jamais précisé. Nous ne disposons que d'informations sur la survie des patients présentant une telle récidive, ce qui est déjà un élément d'orientation.

Nous pouvons penser que la récurrence locale peut survenir dans un délai variable allant de 12 mois à 10 ans d'après notre étude, justifiant donc une surveillance régulière de toute personne opérée d'un paragangliome rétropéritonéal sécrétant.

3 - 3 - 3 - 10 : Vascularisation

C'est un aspect qui est rarement détaillé dans la littérature.

Nous retrouvons régulièrement la notion de tumeur hypervasculaire ainsi que l'existence de plusieurs pédicules nourriciers.

En ce qui concerne notre étude, la vascularisation est détaillée dans 20 cas. Elle est très variée puisque à côté des artères lombaires qui semblent constituer la source principale, figurent artères mésentériques supérieure et inférieure, artères rénales, artères iliaques, artère splénique et ses branches, en fonction de la localisation de la tumeur.

Nous approfondirons cette question lors du chapitre consacré à l'artériographie.

3 - 3 - 3 - 11 : Diagnostic pré-opératoire

Il a pu être réalisé dans 4 cas :

- Cas n° 35 (MALTER (123)) : selon l'aspect des images des examens d'opacification (UIV, transit du grêle, aortographie)

- Cas n° 80 (KRYGGER BAGGESEN (104)) : ponction échoguidée + aspiration : diagnostic de paragangliome.
Cette pratique semble fort dangereuse pour plusieurs raisons que nous évoquerons plus loin.
- Cas n° 89 (MURAO (130)) : biopsie d'une métastase fémorale
- Cas n° 90 (KOSHIHARA (100)) : prélèvement d'adénopathies cervicales

3 - 3 - 3 - 12 : Circonstances particulières de découverte

- Au cours d'un examen systématique : 3 cas (48, 56, 60)
 - Au cours d'une autopsie : 15 cas dont certains méritent une attention particulière :
 - Cas n° 16 : paragangliome multiple
 - Cas n° 4 : décès post-opératoire après intervention sur paragangliome du corpuscule carotidien
 - Cas n° 11 : paragangliome tympanique
 - Cas n° 12 : femme enceinte de 9 mois. Décès lors de l'induction anesthésique pour tentative de laminectomie (métastase osseuse)
 - Cas n° 20 : femme enceinte de 3 mois. Décès lors de l'induction anesthésique (collapsus) pour exérèse de nodule sternal (métastase)
- Les autres cas d'autopsie sont les cas 2, 3, 6, 15, 19, 27, 29, 33, 41, 44
- Au cours d'une intervention chirurgicale (hystérectomie : cas n° 5 et n° 36

- Au cours de la grossesse : 7 cas

Cas n° 12 et n° 20 cités antérieurement

Cas n° 24 : 3ème mois de grossesse

Cas n° 30 : palpation d'une masse au 5ème
mois de grossesse, 12 ans avant
le diagnostic

Cas n° 34 : 6ème mois de grossesse

Cas n° 52 : 6ème mois de grossesse

Cas n° 92 : 4ème mois de grossesse

Il est remarquable qu'il s'agisse d'une
forme maligne à 7 reprises.

La grossesse est-elle un facteur favorisant
la survenue d'un paragangliome rétropéritonéal non
sécrétant comme l'ont prétendu certains auteurs ?

La grossesse est-elle plus propice à la
malignité de cette pathologie tumorale ?

3 - 3 - 3 - 13 : Cas où le diagnostic anatomo-
mopathologique a été erroné
avant d'être redressé

- Cas n° 15 : paragangliome de l'organe de
(1956) Zuckerkandl. Biopsie 6 mois avant :
diagnostic d'adénocarcinome
- Cas n° 73 : prélèvement extemporané au cours de
(1984) l'intervention : tumeur maligne. Elle
s'est finalement révélée bénigne
- Cas n° 91 : biopsie des adénopathies cervicales :
(1989) carcinome anaplasique d'origine
incertaine
- Cas n° 94 : biopsie de la tumeur rétropéritonéa-
(1990) le : tumeur à cellules germinales

- Cas n° 95 : prélèvement extemporané au cours de (1992) l'intervention : tumeur maligne primitive épithéliale. Elle était finalement bénigne.

Ces cas très récents illustrent la difficulté du diagnostic anatomopathologique lorsque la tumeur constituée d'un tissu peu différencié est étudiée par des techniques anciennes et rapides.

En revanche, nous comprenons l'apport des connaissances et modes d'étude plus récents qui permettent de redresser ou d'affirmer le diagnostic. Ces aspects seront détaillés dans le chapitre consacré au diagnostic anatomopathologique.

3 - 3 - 3 - 14 : Cas particuliers

Certains cas cliniques, de part leur contexte et les signes cliniques qui sont présents, appellent l'attention du lecteur et ouvrent un débat éventuel.

Cas n° 38 (46)

L'article d'origine est intitulé "syndrome endocrinien paranéoplasique consécutif à un volumineux paragangliome malin non chromaffine rétropéritonéal".

Les auteurs italiens DELL'ACQUA et SENSI (46) présentent l'histoire d'un homme de 53 ans que l'on opère d'une tumeur rétropéritonéale qui s'avère être un paragangliome non chromaffine malin ayant pour effet de faire disparaître un syndrome, associant gynécomastie + hyperestrogénie, hypoglycémies à

répétition, hyperthyroïdie, apparue 12 à 24 mois avant l'intervention. Ils évoquent ainsi la possibilité d'un syndrome endocrinien paranéoplasique sans en préciser toutefois le mécanisme exact.

La lecture approfondie de cette article nous apprend :

- la malignité de la tumeur n'est affirmée qu'au vu de l'examen anatomopathologique. Il n'est fait mention d'aucune métastase qui reste le seul critère de malignité,
- le tableau clinique fait état de cyanose, hippocratisme digital qui orientent vers une pathologie bronchopulmonaire éventuellement maligne qui n'est pas précisée,
- la triade constituant le syndrome paranéoplasique présente quelques ambiguïtés.

L'hyperthyroïdie d'après les auteurs a été étudiée dans un autre centre médical et il n'y a aucune preuve biologique.

La gynécomastie avec hyperestrogénie ne peuvent-elles pas être en rapport avec l'hépatite chronique que présente le patient ?.

Les malaises hypoglycémiques peuvent éventuellement être en rapport avec des libérations ponctuelles de catécholamines hypoglycémiantes insuffisantes toutefois pour entraîner une véritable symptomatologie de phéochromocytome.

L'article datant de 1973, on sait maintenant qu'une tumeur non chromaffine produit au niveau cellulaire des catécholamines.

Nous pouvons donc, avec le recul du temps et en toute modestie, douter du caractère paranéoplasique des différents éléments de la triade, d'autant que la tumeur rétropéritonéale n'offre pas le paramètre fondamental de la malignité.

Cet article attire toutefois notre attention sur l'existence de tableaux surprenants pouvant être associés aux paragangliomes.

APPLE (3) rapporte un syndrome de Cushing lié à une production ectopique d'ACTH par un paragangliome nasal.

HASHIMOTO (76) décrit une néoplasie endocrine multiple avec syndrome de Cushing lié à un paragangliome dont il ne précise pas la localisation.

Cela va dans le sens de TISCHLER (170) et ses collaborateurs qui pensent que les cellules paraganglionnaires peuvent produire de manière ectopique ACTH et calcitonine.

Cas n° 49

REY (149) rapporte en 1979 le cas d'une femme de 50 ans opérée d'un paragangliome rétropéritonéal associé à un syndrome néphrotique d'apparition récente. Après l'intervention, des dépôts amyloïdes furent observés dans le paragangliome, les reins, le foie. Il n'y avait pas de thrombose de la veine rénale. Le syndrome néphrotique disparut 8 mois après l'opération. La patiente ne présentait par ailleurs aucune fièvre, aucun signe de syndrome

néphrotique 4 ans après. L'origine des dépôts amyloïdes n'a pu être précisée.

Cas n° 85

SKANDER (159) rapporte 1 cas d'association paragangliome rétropéritonéal et neurofibromatose de Von Recklinghausen, phacomatose dont la richesse clinique s'explique par l'origine embryologique neuroectodermique.

Il n'est donc pas étonnant de trouver associée à cette pathologie une tumeur développée à partir d'un tissu ayant la même origine embryologique.

HOPE et MULVIHILL (84) ont étudié les néoplasies associées à la maladie de Von Recklinghausen. Si les tumeurs des nerfs périphériques et centraux sont les plus connues, d'autres très variées ont été rapportées.

Ainsi le phéochromocytome serait présent dans 5 à 25 % des cas pour lesquels l'incidence familiale fût notée nettement.

Le paragangliome rétropéritonéal n'est, quant à lui, cité qu'une seule fois par SKANDER. C'est une conséquence probable de la rareté de la tumeur.

3 - 4 : CLINIQUE

Pour HAVES (77), le diagnostic clinique d' un paragangliome rétropéritonéal non sécrétant dépend habituellement de symptômes non spécifiques liés au développement d'une masse.

Cette tumeur ne pouvant s'exprimer par une sécrétion catécholaminergique, parle par le biais de son volume lorsque celui-ci est suffisant pour entraîner des signes divers. Ceux-ci ont été détaillés avec leur fréquence respective dans la discussion précédente. Un commentaire s'impose néanmoins.

La cavité rétropéritonéale de par sa configuration offre un espace conséquent pour permettre à un processus expansif , muet par ailleurs, de croître régulièrement et d'atteindre des volumes remarquables, avant d'entraîner douleur, signes compressifs divers, masse palpable.

Les paragangliomes rétropéritonéaux non sécrétants ont une latence clinique globalement longue.

En revanche, les signes révélateurs, nous l'avons vu, sont rapidement alarmants et correspondent à des tumeurs déjà bien évoluées.

HAVES (77) rapporte à ce sujet que les formes sécrétantes ont une taille moyenne (7 cms), inférieure à celle des formes non sécrétantes (12 cms).

3 - 5 : EXAMENS COMPLEMENTAIRES

3 - 5 - 1 : BIOLOGIE

Il n'existe aucun critère biologique spécifique de paragangliome rétropéritonéal non sécrétant.

L'anémie, un syndrome inflammatoire peuvent, comme nous l'avons vu, se rencontrer sans suggérer toutefois une étiologie précise.

Les dosages des catécholamines plasmatiques et urinaires ainsi que leurs métabolites ne se justifient que devant l'existence d'une hypertension artérielle associée à la triade, céphalées, sueurs, palpitations avec hypotension orthostatique éventuelle. Ils ne sont nullement indiqués pour une pathologie où l'hypertension artérielle est rare et où surtout la clinique évocatrice est absente, comme c'est le cas de toute forme non sécrétante de paragangliome.

3 - 5 - 2 : EXAMENS D'IMAGERIE MEDICALE

De nombreux progrès ont été faits dans ce domaine représentés par l'apparition de techniques permettant d'obtenir de plus en plus d'informations sans être trop agressives pour le malade, respectant ainsi son confort.

Tenant compte de ces paramètres auxquels nous pouvons ajouter le coût économique, nous nous proposons d'exposer une stratégie diagnostique à partir de la clinique révélatrice vue précédemment.

3 - 5 - 2 - 1 : Examens standards

* **Abdomen sans préparation** : ce cliché peut montrer :

- un flou du bord externe du psoas, une mauvaise répartition des gaz iléocoliques liée à la masse tumorale,
- une ou plusieurs calcifications.

A ce sujet, DE SAINT JULIEN (47) indique, parlant des chémodectomes rétropéritonéaux, l'absence de calcifications dans cette pathologie.

Notre observation personnelle prouve le contraire de cette affirmation de même que les cas cliniques n° 57, 75, 77 de notre tableau.

* **Radio pulmonaire** : elle peut mettre en évidence une ascension d'une coupole diaphragmatique, révéler une ou plusieurs métastases.

3 - 5 - 2 - 2 : Echographie abdominale

Au stade de l'expression clinique, la taille de la tumeur est suffisante pour que cet examen, de réalisation facile, anodin et peu coûteux, soit demandé en première intention.

Elle confirmera l'existence d'une masse abdominale, sa taille, ses contours, sa localisation, sa structure homogène et hétérogène selon les cas, l'existence éventuelle de zones kystiques et de calcifications.

SKANDER (159) devant l'évolution kystique de certaines tumeurs souligne la confusion possible avec un pseudo kyste du pancréas lors de l'échographie.

Il faut à présent obtenir davantage d'informations sur la localisation, les rapports anatomiques, la vascularisation de la tumeur.

La réalisation d'opacifications telles l'**urographie intraveineuse**, le **lavement baryté**, pourrait apporter certains renseignements, mais elle est supplantée depuis quelques années par d'autres examens.

En effet, devant la découverte d'une masse tumorale déjà importante à l'échographie, il nous semble raisonnable d'effectuer d'emblée un **examen tomодensitométrique** et une **angiographie**.

3 - 5 - 2 - 3 : Examen tomодensitométrique

C'est un examen peu invasif, reproductible et précis.

Pour SEBASTIAN (154), c'est l'examen de choix pour étudier une masse rétropéritonéale.

Il indique la localisation, la nature, l'extension et l'envahissement éventuel des structures voisines par la tumeur rendant ainsi compte de son inextirpabilité chirurgicale. Il renseigne sur la densité de la masse.

Ainsi pour HAVES (77), les tumeurs de petite taille (inférieure à 7 cms) ont une densité homogène et un bord bien individualisé. Les tumeurs dont la taille est supérieure à 7 cms ont une densité hétérogène avec des bords irréguliers. Les zones de faible densité, volontiers centrales, témoignent de nécrose. Les zones de forte densité peuvent correspondre à une hémorragie.

Une calcification punctiforme sera nettement visible de même que l'existence de métastases.

Cette méthode donnant des renseignements anatomiques précis et précieux pour le chirurgien présente néanmoins quelques inconvénients :

- elle nécessite l'injection de produit de contraste pour différencier les structures vasculaires ce qui constitue toujours un risque allergique notamment. Elle constitue par ailleurs une irradiation.

Il n'existe pour HAYES (78) aucune caractéristique scannographique qui puisse différencier cette pathologie des autres tumeurs péritonéales. Pourtant, pour HAYES (77), la relation étroite des paragangliomes avec l'aorte serait de valeur pour les différencier d'autres tumeurs. Une localisation tumorale à distance de l'aorte élimine, selon ce même auteur, un paragangliome.

- cet examen ne donne aucun élément de distinction entre la bénignité et la malignité, une masse large, nécrotique, pauvrement délimitée, pouvant être vue dans les deux cas.

3 - 5 - 2 - 4 : Angiographie

GOUGH (67) rapporte en 1963 le premier cas de chemodectome rétropéritonéal où l'artériographie est performante. Il en ressort déjà un caractère essentiel de cette tumeur : l'hypervascularisation.

KELLER (95) décrit l'aspect angiographique des chemodectomes rétropéritonéaux. Ce sont des tumeurs bien délimitées comportant un riche réseau de vaisseaux

tumoraux anormaux qui s'opacifient de manière dense durant la phase capillaire de l'étude.

"Le type de vascularisation tumorale dépend en grande partie de la taille de la tumeur. Dans les petites tumeurs, elle est constituée de nombreux petits vaisseaux non individualisables et la tumeur devient une opacification homogène. Les tumeurs plus larges contiennent des vaisseaux irréguliers, tortueux, de taille variable, mélangés au sein de réseaux vasculaires. Des lacs vasculaires avec remplissage persistant se voient souvent dans les grosses tumeurs. L'opacification de telles tumeurs est souvent intense et non homogène. La vascularisation tumorale provient typiquement de multiples vaisseaux périphériques et ce, particulièrement, dans les grosses tumeurs. Les artères nourricières peuvent être dilatées. Les fistules artério-veineuses peuvent se voir dans les chemodectomes sans être caractéristiques. Elles peuvent être suffisamment larges pour causer un shunt gauche droit. Les vaisseaux adjacents au chemodectome sont déplacés et rétrécis à cause de l'extension tumorale bien qu'ils ne soient pas envahis et que leurs contours restent réguliers. Des veines, même larges, peuvent être complètement comprimées par la tumeur".

Il conclut en indiquant : "d'autres tumeurs vascularisées se rencontrent dans la cavité rétropéritonéale et que le diagnostic s'en trouve compliqué".

Cela semble aller dans le sens d'autres auteurs comme HALL (72) qui ne trouve pas d'image caractéristique en faveur de paragangliome non sécrétant.

En revanche, OGUMA (136) décrit des signes angiographiques qui sont, pour lui, caractéristiques du paragangliome rétropéritonéal non sécrétant. Il considère que les aspects des temps artériels et veineux sont différents et doivent être envisagés séparément. Ainsi au temps artériel, aspect en "roue de charrette" alors qu'au temps veineux, on trouve un aspect "écaille de tortue" avec une opacification homogène.

De même, FAURE (53) évoque, devant un chevelu artériel touffu très anarchique avec dysplasie artériolaire, lacs sanguins, retour veineux précoce, une tumeur d'origine nerveuse en craignant la malignité. Pour lui, une tumeur située autour de l'origine de l'artère mésentérique inférieure, vascularisée par 3 pédicules différents bien individualisés, ne soulève aucun doute.

L'exploration sélective des pédicules artériels est davantage réalisable pour une tumeur non sécrétante car il y a moins de risque de dérèglement tensionnel majeur lors de l'injection que pour une tumeur sécrétante.

Quoiqu'il en soit, l'angiographie peut objectiver un envahissement vasculaire et par rapport au scanner, une tumeur ou une métastase de plus petite taille.

Enfin, cet examen garde tout son intérêt pour le geste chirurgical qui, généralement, va suivre. Il montre les gros vaisseaux nourriciers de cette tumeur hautement vascularisée ce qui guide le chirurgien au moment de choisir quelles ligatures il devra effectuer en priorité pour la mobiliser. Il pour-

ra également choisir le lieu éventuel d'une biopsie pour limiter le risque hémorragique.

3 - 5 - 2 - 5 : Imagerie par résonance
magnétique nucléaire

Cette technique récente est plus performante que le scanner.

Néanmoins, elle n'apporte pas d'éléments particulièrement intéressants par rapport au couple scanner/angiographie en ce qui concerne la pathologie qui nous intéresse.

Elle ne nous semble donc pas de première intention pour l'instant sauf dans des cas particuliers où elle seule peut être effectuée, notamment en cas d'allergie aux produits de contraste ou en cas de grossesse.

3 - 5 - 2 - 6 : Scintigraphie à la mIBG

Elle n'est pas à réaliser dans le bilan d'une tumeur qui ne montre aucun signe d'hypersécrétion de catécholamines et plus généralement d'une tumeur dont on ne connaît pas la nature avant l'excérèse chirurgicale et l'examen anatomopathologique.

En revanche, lorsque ce dernier a été effectué avec un diagnostic de certitude, cet examen trouve une place prépondérante dans la surveillance post-opératoire. Nous détaillerons cet aspect plus loin.

3 - 5 - 2 - 7 : Ponction échoguidée pré-opératoire

Le paragangliome rétropéritonéal non sécrétant, de par sa rareté et son expression clinique banale, est rarement diagnostiqué avant l'intervention chirurgicale. C'est pour cette raison que certains auteurs tel KRYGER BAGGESEN (104) proposent la ponction échoguidée de la masse tumorale pour bénéficier d'un diagnostic pré-opératoire.

Cette manoeuvre nous semble inutile et dangereuse.

- * la tumeur est hypervascularisée d'où risque hémorragique non négligeable. KELLER (95) récuse la biopsie du fait de l'hypervascularisation.
- * la tumeur, même non sécrétante en apparence, produit des catécholamines. Une telle action mécanique exercée sur elle ne risque t-elle pas de provoquer un choc ou un accès hypertensif ?.
- * le diagnostic anatomopathologique risque d'être ambigu, erroné, sur un petit prélèvement comme le souligne KULKARNI (106). Pour lui, des tumeurs à cellules germinales, notamment les tératomes, peuvent poser un problème diagnostique sur une simple aspiration.
- * le traitement est représenté par l'exérèse chirurgicale d'où nécessité de laparotomie.

En conclusion, le diagnostic pré-opératoire d'une telle tumeur ne nous semble pas d'un grand intérêt.

3 - 6 : DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE

3 - 6 - 1 : INTRODUCTION

Ce paragraphe nous semble très important pour deux raisons.

L'avènement des nouvelles techniques d'immuno-histologie utilisant des marqueurs tumoraux ont révolutionné le diagnostic des tumeurs neuro-endocriniennes dont les paragangliomes sont un élément. Des méthodes plus anciennes ont ainsi été reléguées au second plan.

Le problème majeur concernant la détermination de la malignité du point de vue histologique reste entier.

3 - 6 - 2 : MACROSCOPIE

Il n'existe pas d'aspect typique de cette tumeur, mais la lecture de plusieurs descriptions permet de retenir certains adjectifs et aspects souvent cités.

Ainsi le paragangliome rétropéritonéal non sécrétant apparaît sous la forme d'une masse de taille variable volontiers importante, arrondie, multilobée, irrégulière. Sa consistance peut être élastique ou ferme sans être dure. Elle est souvent bien délimitée des tissus voisins par une capsule fibreuse. Elle est hypervascularisée par 1 ou plusieurs vaisseaux nourriciers qui courent sur sa surface.

A la section, la couleur de la tumeur est variable allant du jaune orangé au rose, rouge ou

marron. Il existe volontiers des zones de nécrose jaune contrastant avec des zones hémorragiques rouge foncé. De multiples zones fibreuses, kystiques peuvent se voir ainsi que des petits foyers calcifiés.

3 - 6 - 3 : MICROSCOPIE OPTIQUE

Nous retrouvons, en ce qui concerne l'expression tumorale, les nombreux degrés de différenciation des cellules paraganglionnaires et des paraganglions.

Pour WEBER (180), il existe 3 aspects histologiques principaux :

- * la tumeur a les mêmes caractéristiques que le tissu normal : des nappes ou des cordons constitués soit de cellules épithéliales polyédriques avec un cytoplasme finement granuleux et pâle et un noyau large ou ovale, soit de groupements de cellules plus petites et foncées.

Nous retrouvons l'aspect clair ou foncé des cellules décrit dans le chapitre 1 - 4 et qui correspond à un stade fonctionnel différent d'une même cellule.

- * la tumeur a un aspect adénomateux avec aspect épithélial plus prononcé, petit stroma et arrangement alvéolaire des cellules.
- * la tumeur a un aspect angiomateux dans lequel les éléments vasculaires sont profus, les cellules plus petites et moins proéminentes avec un aspect en croissant ou en fuseau.

L'auteur conclut qu'il n'existe pas de corrélation entre l'aspect histopathologique et le statut fonctionnel.

3 - 6 - 4 : MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

Selon HAVES (77), le paragangliome rétro-péritonéal peut prendre l'un ou l'ensemble des deux aspects histologiques majeurs :

- * petits nids cellulaires organisés en compartiments : les classiques "Zellballen" dont l'aspect est typique du corpuscule carotidien.

- * ilôts de cellules plus grandes ou nappes confluentes de cellules épithélioïdes, aspects que l'on voit volontiers dans les phéochromocytomes.

Nous ne reviendrons pas sur la description de ces deux modèles déjà détaillés au chapitre consacré à l'histologie.

En revanche, nous insistons sur un élément fondamental lors de l'étude en microscopie électronique : les granules intra-cytoplasmiques. Leur présence et leur contenu catécholaminergique est connu depuis longtemps au sein des tumeurs non sécrétantes. leur nombre est d'autant plus important que la tumeur est bien différenciée.

Les paraganglions extrasurrénaux produisant essentiellement de la noradrénaline, les granules auront volontiers une densité irrégulière et une allure lacunaire par rapport aux granules d'adrénaline qui sont de taille semblable mais entourés d'une membrane uniformément dense (VIALLE (177)).

KYRIACOU (108) indique que le diamètre des granules dans les tumeurs peut être supérieur à celui des granules du tissu sain (250 nanomètres contre 170). Ce serait une conséquence des défauts de régulation de la biosynthèse hormonale propre à l'état tumoral.

Ce même auteur rapporte l'existence de cristaux intracytoplasmiques qui seraient de même nature que le contenu des granules : catécholamines ou autres neuropeptides.

Une telle observation concernant un paragangliome rétropétionéal aurait été rapportée auparavant par HORVATH (85) concernant un paragangliome jugulo-tympanique.

KYRIACOU (108) pense que le processus tumoral échappant au contrôle classique par "feed back", entraîne un déséquilibre entre synthèse et sécrétion, ce qui favorise la formation de ces cristaux. Ces cristaux existeraient surtout dans les formes sécrétantes, mais à un degré moindre dans les formes non sécrétantes.

3 - 6 - 5 : REACTIONS HISTOCHIMIQUES

Nous ne ferons que citer un ensemble de réactions et colorations dont la sélectivité toute relative a été à l'origine de leur abandon lorsque des techniques plus évoluées ont vu le jour.

3 - 6 - 5 - 1 : Réaction chromaffine ou réaction de HENLE (DEGUI (44))

Elle consistait à mettre certains tissus dans un milieu riche en bichromate de potassium ce qui faisait apparaître ou pas des grains bruns noirs qu'on assimilait alors aux granules de catécholamines.

La réactions positive ou négative témoignant de la production ou pas de catécholamines a servi pendant longtemps de critère de classification au sein du système paraganglionnaire.

Son caractère capricieux, peu fiable, a depuis longtemps été dénoncé.

Les termes chromaffine et non chromaffine sont pourtant longtemps restés consacrés par l'usage.

3 - 6 - 5 - 2 : Réaction de FONTANA-MASSON =
argentoréduction
(DEGUI (44))

Cette réaction au nitrate d'argent ammoniacal révèle l'existence de cellules argentaffines réductrices, visibles en microscopie optique. Elles pourraient aussi correspondre à la présence de catécholamines.

Dans les paraganglions, les réactions argentaffines sont négatives.

3 - 6 - 5 - 3 : Réactions de GRIMELIUS et
CHURUKIAN-SCHENK =
argyrophylie (DEGUI (44))

Ces colorations mettent en évidence les éléments argyrophiles non réducteurs présents dans le cytoplasme des cellules tumorales et que l'on

interprète comme une sécrétion de catécholamines. Ces réactions sont fréquemment positives dans les cellules principales.

3 - 6 - 5 - 4 : Métachromasie masquée
(CHEVALIER (31))

Les cellules paraganglionnaires en contact avec le bleu de toluidine voient leurs granules sécrétoires devenir rouges et hyperchromatiques se détachant nettement sur la basophilie diffuse du cytoplasme.

3 - 6 - 5 - 5 : Hématoxyline au plomb
(CHEVALIER (31))

Cette méthode repose sur le même principe que la précédente et donne des résultats analogues à la métachromasie masquée quand celle-ci est précédée d'une hydrolyse acide.

3 - 6 - 5 - 6 : Méthode F.I.F. (Formaldehyde
Inducing Fluorescence) de
FALCK et HILLARP
(CHEVALIER (31))

Cette technique permettant de détecter les amines biogènes a été appliquée au tissu paraganglionnaire. Elle constituait déjà un progrès dans la mesure où elle renseignait sur la nature du contenu des granules.

Cette technique avait été à l'origine d'une nouvelle découverte, les "S.I.F. cells" (Small Intensely Fluorescence cells) dont les points communs avec les cellules principales paraganglionnaires

étaient déjà notés. Nous pouvons affirmer aujourd'hui que ces "S.I.F." cells sont en fait des cellules principales à une étape de leur différenciation.

3 - 6 - 6 : REACTIONS IMMUNOHISTOCHIMIQUES
UTILISATION DES MARQUEURS
TUMORAUX (79)

3 - 6 - 6 - 1 : Introduction

Comme nous l'indiquions antérieurement, l'avènement des marqueurs tumoraux des tumeurs neuro-endocriniennes fût un progrès remarquable. Ils permettent après une étude histologique conventionnelle d'obtenir un diagnostic précis et significatif du point de vue fonctionnel.

Les tumeurs neuroendocriniennes se développent aux dépens de tissus connus pour sécréter des messagers neuroendocriniens (hormones ou substances à activité paracrine).

Le terme neuroendocrinien est relatif aux produits de sécrétion des cellules et des tumeurs, et non à leur nature ou à leur origine embryologique.

Il y a plusieurs marqueurs caractéristiques des cellules neuroendocriniennes. Certains sont utilisés pour typer une tumeur parmi d'autres. D'autres sont indépendants de la production d'un peptide de régulation par les cellules neuroendocrines saines ou tumorales. Ils forment le groupe des marqueurs à large spectre.

3 - 6 - 6 - 2 : Marqueurs à large spectre

Ils sont composés de différents éléments :

- présence de canaux dans la membrane cellulaire permettant un voltage (différence de potentiel) à partir de sodium et de calcium,
- récepteurs à des ligands spécifiques comme le facteur de croissance nerveuse,
- protéines du cytosquelette : filaments intermédiaires, neurofilaments, cytokératines,
- neurone spécifique émolase,
- constituants de la matrice des granules : chromogranines,
- constituants de la membrane des granules : synaptophysine,
- enzymes de biosynthèse des amines.

* Cytokératines :

protéines du cytosquelette présentes dans la majorité des tumeurs neuroendocrines notamment la cytokératine 8 et 18.

Elles n'existent toutefois pas dans les paragangliomes.

* Neurone spécifique émolase

l'émolase est un enzyme cellulaire banal. C'est un dimère de chaînes α , β , γ ayant un PM de 87 000. Le dimère $\gamma\gamma$ est rencontré dans les neurones et les cellules neuroendocrines.

En fait, le terme de neurone spécifique émolase est impropre.

Dans les neurones et cellules neuroendocrines, le dimère est de tous les dimères celui qui est en plus grande concentration.

Le dimère existe dans d'autres types cellulaires. Toutefois en utilisant un anticorps spécifique de dimère $\gamma\gamma$, il est possible de le localiser dans le cytoplasme des neurones et des cellules neuroendocrines et seulement à un degré moindre dans des cellules autres.

C'est une réaction qui est donc fiable et qui a été utilisée de manière extensive et avec succès.

* Chromogranines

elles constituent la majeure partie des protéines solubles dans les granules sécrétoires de la médullosurrénale. La chromogranine A (la plus grosse) constitue 40 à 50 % de ces protéines solubles. Elle existe par ailleurs dans les granules sécrétoires intracytoplasmiques des paraganglions où elle peut être mise en évidence en microscopie immunoélectronique par l'intermédiaire d'un anticorps monoclonal anti-chromogranine A.

* Synaptophysine

composant spécifique isolé à partir des membranes des vésicules pré-synaptiques des neurones de bovins. C'est un polypeptide glycosilé qui se trouve dans tous les neurones et une majorité de cellules neuroendocrines.

* Protéine S100

Elle a été découverte en 1965. Sa dénomination provient du fait qu'elle est soluble dans une solution à 100 % de sulfate d'ammonium. Elle est constituée de 2 chaînes polypeptidiques α , β . A l'origine, c'était un

marqueur spécifique du système nerveux central et périphérique. En fait, elle a été mise en évidence au niveau du système endocrinien diffus, puis dans des cellules très diverses. Elle a donc perdu sa spécificité.

* Anticorps antilymphocyte

Cet anticorps est dirigé, à l'origine, contre un épitope présent sur la surface cellulaire des lymphocytes tueurs. Il réagit également avec la partie d'une protéine localisée au niveau de la matrice des granules. Il est donc utile dans le cadre des paragangliomes à condition que les tissus soient bien préparés.

* Neurofilament protéïne

ce groupe constitue une des cinq classes de filaments intermédiaires. Ils sont constitués de 3 sous classes de chaînes polypeptidique H, L, M.

C'est un marqueur des cellules neuronales, mais aussi des phéochromocytomes, ganglioneuromes, neuroblastomes.

3 - 6 - 6 - 3 : Les paragangliomes

Les cytokératines sont absentes dans les cellules tumorales tandis que toutes les tumeurs contiennent des taux importants de N.S.E., chromogranine A et de polypeptides neurofilamentaires. Les catécholamines peuvent être visualisées en utilisant la méthode de Falck ou par condensation à l'acide glyoxylique. Ces réactions ne peuvent être effectuées que sur des pièces fixées au formaldéhyde et incluses dans la paraffine.

Quelquefois, la production de neuropeptides comme le V.I.P. (Vasoactive Intestinal Peptide), la somatostatine et d'autres, peuvent être vus. La protéine S100 peut être visualisée en périphérie ou au niveau des cellules satellites. Cette réaction produit parfois des aspects très impressionnants.

3 - 6 - 7 : CRITERES ANATOMOPATHOLOGIQUES DE MALIGNITE

Le problème histologique capital est la détermination de la malignité.

Or, à l'heure actuelle, il n'existe pas de critère absolu de malignité du point de vue histologique. Les aspects cellulaires en fonction du degré de différenciation sont variés.

Les atypies cellulaires, le pléïomorphisme cellulaire, les figures mitotiques, le caractère hyperchromatique, l'invasion vasculaire rarement notée par ailleurs, ne peuvent être reconnus comme critère de décision.

Il n'existe pas d'aspect typique de malignité, pas de corrélation entre l'apparence histologique et le devenir clinique.

Néanmoins, deux informations semblent prometteuses.

HOSAKA (86) expose, pour les phéochromocytomes, des techniques cytohistologiques utilisant la cytométrie de flux qui permet de détecter des anomalies du contenu en ADN cellulaire permettant d'évaluer le potentiel bénin ou malin d'une tumeur.

FURIHATA (61) propose la caractérisation immunohistochimique d'un antigène HLA-DR de cellules dendritiques au niveau des phéochromocytomes et des paragangliomes comme marqueur pronostic.

Quoiqu'il en soit, le critère absolu de malignité reste la formation à distance de métastases ce qui est également difficile à affirmer pour les paragangliomes.

Le tissu paraganglionnaire étant diffus, il est toujours difficile de séparer les formes malignes, des formes multiples.

La métastase survient dans un site où il n'existe pas à l'état normal de tissu paraganglionnaire.

Or, des localisations uniques de paragangliome ont révélé l'existence inattendue d'un tel tissu dans certains sites comme nous avons pu le détailler antérieurement.

Conclusion : la malignité peut s'apprécier à partir d'un faisceau d'arguments dont l'évolution semble le plus important. La surveillance d'une telle tumeur est fondamentale même après son exérèse.

3 - 7 : TRAITEMENT

3 - 7 - 1 : LA CHIRURGIE

Tous les auteurs sont unanimes. L'exérèse chirurgicale constitue, si elle est possible, le meilleur traitement du paragangliome rétropéritonéal non sécrétant.

Le potentiel malin n'étant jamais totalement écarté comme nous l'avons vu, une chirurgie radicale avec tumorectomie totale constitue la seule chance de guérison.

De nos jours, la qualité du bilan pré-opératoire, les progrès en anesthésie et réanimation, permettent d'envisager l'acte chirurgical sereinement.

Toutefois, n'oublions pas le risque toujours possible de choc ou de variation volémique lors de la manipulation de la tumeur. Cette tumeur stocke et produit des catécholamines sans les sécréter. Or, cette sécrétion est potentielle lors de toute agression mécanique.

La voie d'abord doit être large afin de pouvoir intervenir avec aisance. Le chirurgien, à partir des renseignements topographiques du bilan pré-opératoire, choisira d'emblée une grande incision (bi-sous costale ou médiane xypho-pubienne) ou préférera une incision plus courte (sous costale) qu'il aggrandira secondairement si besoin.

Le seul problème, qui peut se présenter, est l'envahissement de tissus voisins par la tumeur. Ce cas de figure est fréquent pour une tumeur se développant

dans un espace relativement libre et qui, n'ayant pas d'expression clinique propre, ne parle que sous la forme du syndrome de masse.

Deux situations peuvent se présenter alors :

- l'exérèse tumorale s'accompagne d'une ablation de tissus ou d'organes voisins comme cela est le cas dans certaines de nos observations,
- l'exérèse tumorale ne peut être complète du fait de l'envahissement de structures vitales, vasculaires notamment.

A noter que certains auteurs comme SCHICK (151) proposent une embolisation pré-opératoire pour réduire la vascularisation et donc le volume tumoral afin de rendre l'acte opératoire plus facile. Cette tentative de réduction de la taille tumorale en pré-opératoire peut être tentée, pour d'autres auteurs, par la chimiothérapie ou la radiothérapie.

Il en ressort l'intérêt de diagnostiquer le plus tôt possible une telle tumeur dont la taille, le plan de clivage correct, permettent l'exérèse complète monobloc.

Malheureusement, il est des cas où la chirurgie est recusée d'emblée devant la gravité du tableau (forme métastatique) ou la précarité de l'état général du patient entraînant un risque opératoire trop grand. D'autres traitements peuvent alors être proposés.

3 - 7 - 2 : LA RADIOTHERAPIE

Elle est, comme la chimiothérapie que nous étudierons plus loin, globalement inefficace. SCLAFANI

(153) explique que, malgré certaines réponses cliniques, un bénéfice au niveau de la survie n'a pu être montré.

La radiothérapie peut être essayée seule sur les métastases osseuses dans un but antalgique ou associée à la chirurgie de décompression notamment dans les compressions médullaires par métastases rachidiennes. Elle peut également être appliquée sur les métastases hépatiques. Retenons néanmoins que les métastases de paragangliome rétropéritonéal sont relativement radio-résistantes.

En revanche, il faut noter que la radiothérapie est utilisée seule dans le traitement des paragangliomes du corpuscule carotidien (VALDAGNI (174)) et de l'os temporal (ZINREICH (189)) en ayant toutefois de nombreux effets secondaires.

3 - 7 - 3 : LA CHIMIOThERAPIE

Elle n'est pas d'une efficacité globalement satisfaisante bien que quelques résultats méritent d'être notés.

LOPEZ (118) en 1987 note des résultats discordants avec la Streptozotocine.

MUNDIS (129) en 1982 rapporte : 1 cas où une réduction de la masse tumorale de plus de 50 % est obtenue avec l'association Adriamycine + Cystoplatine, et un autre cas de succès à 1 an avec Vincristine, Cyclophosphamide et Doxorubicine.

MIKHAIL (128) en 1986 trouve l'association Dacarbazine, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, hautement efficace.

SCHILCHER (152) en 1984, puis SRIDHAR (164) en 1985 remportent un succès avec Cisplatine.

KOSHIHARA (100) en 1989 suggère que la chimiothérapie palliative à base de Cisplatine est indiquée en cas de paragangliome non opérable.

JODRELL (92) rapporte une étude de la Carboplatine, dérivé de la Cisplatine, sur 2 paragangliomes dont la localisation n'est toutefois pas précisée.

Il conclut que la Carboplatine, comme les autres agents cytotoxiques, ne semblent pas avoir une activité majeure contre ces tumeurs alors que d'autres études sur des paragangliomes métastatiques semblent le garantir.

La rareté de ce type de tumeur et donc le manque de recul ne permettent pas de se faire une opinion bien précise sur l'efficacité de la chimiothérapie. Elle reste pour nous un traitement palliatif.

Remarque : VETTER (176) utilise la ^{131}I mIBG dans le traitement des phéochromocytomes malins. BAULIEU (15) utilise à son tour cette substance dans le traitement d'un paragangliome rétropéritonéal non sécrétant avec métastases osseuses. Après excision tumorale et radiothérapie externe sans succès, le patient reçoit 3 cures de ^{131}I mIBG ce qui entraîne une réduction du nombre et de la taille des métastases, une amélioration de l'état général. La rémission est maintenue 3 ans après le traitement initial.

L' ^{131}I mIBG semble un agent efficace dans le traitement du paragangliome malin.

3 - 8 : PRONOSTIC

On ne peut apprécier la malignité ni sur la taille, ni sur la localisation, ni sur l'aspect histologique ou radiologique de la tumeur.

Hormis l'exérèse complète de la tumeur qui est un facteur de bon pronostic, une grande prudence doit être de mise.

Au sein des paragangliomes non sécrétants, la localisation rétropéritonéale passe pour être plus volontiers maligne.

Notre revue de littérature retrouve un pourcentage de 30 % de formes malignes ce qui va dans le sens de certains auteurs comme SCLAFANI (153) qui pense que les paragangliomes rétropéritonéaux, quel que soit leur potentiel fonctionnel, ont un haut risque de dégénérescence maligne.

Des métastases tardives (plus de 7 ans après le diagnostic initial) peuvent apparaître. Ces métastases peuvent s'accompagner d'une survie confortable. NIXON (132) décrit même une rémission spontanée d'un paragangliome métastatique sans en préciser la situation initiale.

FERNANDEZ (55) rapporte des métastases fonctionnelles d'un paragangliome non fonctionnel.

La récurrence locale est possible ; dans notre revue :

- 2 récurrences après tumorectomie totale,
- 3 récurrences après tumorectomie incomplète dont 1 après un délai de 5 ans.

ARNEILL (6) opère un patient 7 fois en 11 ans d'un paragangliome non fonctionnel intra-abdominal avant d'envisager un geste radical nécessitant une résection intestinale.

Tous ces arguments invitent à surveiller régulièrement tout patient opéré d'un paragangliome rétropéritonéal non sécrétant, même si celui-ci, apparemment bénin, a été opéré et oté en totalité.

3 - 9 : SURVEILLANCE

Cette surveillance nous semble fondamentale. Les moyens et le rythme de celle-ci sont difficiles à préciser, l'expérience de ce type de tumeur faisant défaut.

Néanmoins, un examen clinique associé à une échographie abdominale, voir un scanner, pratiqués annuellement pendant 5 ans, puis tous les 2 ans, représentent une certaine assurance.

En revanche, il est un examen qu'il nous semble indispensable de réaliser chez tout patient opéré d'un paragangliome rétropéritonéal non sécrétant : la scintigraphie à la ¹³¹IMIBG. La MIBG (meta-iodo-benzyl-guanidine marquée à l'iode ¹³¹) est une molécule analogue à la noradrénaline faisant l'objet d'un captage, d'un stockage et relargage proche de celui de la noradrénaline. Cette structure se fixe et visualise selon le principe de toute scintigraphie toute tumeur produisant des catécholamines. Or, SCLAFANI (153), dans son article, rapporte les conclusions suivantes :

- une tumeur non fonctionnelle sans excès de catécholamines peut être à l'origine et d'une image positive à la scintigraphie,
- il n'y a pas de différence entre paragangliomes fonctionnel et non fonctionnel. Approximativement, 90 % des formes non fonctionnelles se voient très bien sur une scintigraphie à la MIBG.

Cet examen qui n'est pas indiqué en pré-opératoire du fait de l'absence de diagnostic, le devient en post-opératoire pour surveiller à distance l'apparition d'une récurrence ou rechercher une autre localisation de paragangliome. Il pourra être renouvelé en cas de doute clinique ultérieur ou suspicion d'hypersécrétion de catécholamines.

3 - 10 - REMARQUES

3 - 10 - 1 : FORMES FAMILIALES

SEBASTIAN (124) remarque que cet aspect intéresse surtout les localisations céphaliques et cervicales. Il note par ailleurs qu'il existe une malignité différente entre les formes familiales et celles qui ne le sont pas à tel point qu'elles formeraient pour lui une entité différente.

En ce qui concerne la localisation rétropéritonéale des paragangliomes non sécrétants, le caractère familial n'a été précisé dans notre revue d'observations que dans 3 cas sur 95, ce qui n'est pas significatif. Cela ne justifie pas à notre avis une enquête familiale systématique.

3 - 10 - 2 : FORMES MULTIPLES

Notre revue d'observations fait état de 9 cas sur un total de 95, soit près de 10 %.

De plus, la découverte d'une telle tumeur dans une localisation rare invite à la rechercher dans un site beaucoup plus fréquent. Cela peut être fait, comme nous l'avons vu, par la réalisation de la scintigraphie à la MIBG.

3 - 10 - 3 : FACTEUR FAVORISANT

Il ne nous paraît pas objectif de retenir un facteur de risque particulier. A peine pouvons-nous rappeler à titre anecdotique, le lien unissant la grossesse aux formes malignes.

C O N C L U S I O N

Le paragangliome rétropéritonéal non sécrétant est une pathologie tumorale très rare qui survient globalement chez l'adulte jeune sans prédominance sexuelle.

N'ayant aucune activité fonctionnelle et du fait de sa localisation, la tumeur évolue lentement pour atteindre un volume souvent important mais nécessaire pour trouver une expression clinique. Celle-ci est essentiellement représentée par la douleur, l'existence d'une masse lors de la palpation abdomino-lombaire et divers signes de compression digestive, urinaire, nerveuse, vasculaire, sanguine ou lymphatique.

La biologie n'étant d'aucune utilité, il convient d'effectuer des clichés standart (radio pulmonaire et ASP) ainsi qu'une échographie abdominale qui confirme l'existence d'une masse abdominale souvent conséquente. Devant ce dernier résultat, deux examens s'imposent : l'examen tomodensitométrique et l'examen angiographique qui, d'une part, donnent d'excellents renseignements, bien que non caractéristiques, sur la masse elle-même, et, d'autre part, offrent au chirurgien d'indispensables informations pour l'acte qu'il est le sur le point d'effectuer.

Le diagnostic est rarement pré-opératoire. Il peut être effectué devant une biopsie de métastase osseuse, révélatrice d'une forme maligne. La réalisation d'une ponction échoguidée avec aspiration nous semble inutile et dangereuse.

L'exérèse chirurgicale est l'unique traitement curatif, mais elle doit être radicale. L'acte chirurgical peut être difficile du fait de

l'envahissement des tissus voisins par le processus tumoral d'où ablation de ces tissus ou tumorectomie incomplète. Ceci souligne l'intérêt d'un diagnostic précoce.

Hors mis la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie sont globalement inefficaces. Elles restent d'indication secondaire et de manière palliative.

Bien que la tumeur puisse présenter histologiquement des degrés variables de différenciation qui sont des sources de confusion sur des examens grossiers, l'anatomie pathologique, grâce à la microscopie électronique et à l'avènement des marqueurs tumoraux, permet d'obtenir un diagnostic précis et fiable.

En revanche, il n'existe toujours pas de critère absolu de malignité si ce n'est l'existence de métastase à distance de la tumeur primitive.

Le système paraganglionnaire étant diffus, il est difficile de différencier formes malignes et formes multiples.

La métastase apparaît dans un site où il n'existe normalement pas de tissu paraganglionnaire. Cet aspect est également relatif car ce tissu a, de part son origine embryologique, un pouvoir de migration extrême et peut potentiellement être retrouvé dans des sites très variés. Néanmoins, la malignité est plus importante dans cette localisation des paragangliomes non sécrétants.

Ainsi le seul paramètre qui se dégage pour affirmer la malignité est l'évolution. Il est donc fondamental de surveiller régulièrement tout patient opéré d'une telle pathologie.

L'examen clinique, l'échographie abdominale, voir le scanner, sont alors utiles sur un rythme annuel au début, puis bi-annuel.

Il nous semble également fondamental de réaliser une scintigraphie à la mIBG pour détecter une récurrence locale ou une autre localisation plus fréquente de paragangliome.

Au vu de notre expérience, il ne nous semble pas indiqué d'effectuer systématiquement une enquête familiale.

De part l'origine au niveau de la crête neurale et l'appartenance du système paraganglionnaire au système A.P.U.D., les paragangliomes rétropéritonéaux non sécrétants s'intègrent au sein des apudomes et des neurocristopathies d'où l'association possible avec certaines pathologies.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ABDIN F.H., MOWAFY R.
Chromaffina of the organ of Zuckerkandl.
J. Egypt. Med. Ass. ; 1967, 50, 408 - 415.
- 2 - ANDERSON C.B., WARD S., LEE J., ROSAI J.
Extra adrenal retroperitoneal paraganglioma.
Amer. Surgeon ; 1974, vol. 40, n° 11, 636 - 642.
- 3 - APPLE D., KREINES K.
Cushing's syndrome due to ectopic ACTH production
by a nasal paraganglioma.
Am. J. Med. Sci. ; 1982, 283 (1), 32 - 35.
- 4 - AREAN V.M., RAMIREZ DE ARELLANO G.A.
Intra-abdominal non chromaffin paraganglioma.
Ann. Surg. ; 1956, 144, 133 - 137.
- 5 - ARIAS-STELLA J., BUSTOS F.
Chronic hypoxia and chemodectomas in bovines at
high altitudes.
Arch. Path. ; 1976, 100, 636 - 639.
- 6 - ARNEILL J.R., HAIGLER S.H., GAMBOA L.G.
Malignant intra-abdominal non chromaffin para-
ganglioma. Report of a case with survival of
eleven years.
J. Int. Coll. Surg. ; 1954, 22, 656 - 663.
- 7 - AVIRAM R., MOR C., REISS R.
Simultaneous local recurrence of retroperitoneal
paraganglioma with liver metastases.
Arch. Pathol. Lab. Med. ; 1985, vol. 109,
373 - 379.
- 8 - BACCHI C.E. et Al.
Paraganglioma of the spermatic cord. Report of a
case with immunohistochemical and ultrastructure
studies.
Arch. Pathol. Lab. Med. ; 1990, 114 (8),
899 - 901.
- 9 - BADALEMENT R.A. et Al.
Paraganglioma of urethra.
Urology, 1991, 38 (1), 76 - 78.

- 10 - BANGOS P.
Contribution à l'étude des paragangliomes. "A propos d'un paragangliome abdominal malin".
Thèse Méd., PARIS VI, 1975.
- 11 - BARNARD W.G.
A paraganglion related to the ductus arteriosus.
J. Pathol. Bact. ; 1946, 58, 631 - 632.
- 12 - BASSET L.W., COLLINS J.D.
Malignant, non functional, non chromaffin paraganglioma of the retroperitoneum.
J. Nation. Med. Ass. ; 1973, vol. 65, n° 3, 235 - 236.
- 13 - BASTO E.L.
Consideracoes sobre tumores dos paraganglios (paragangliomas nao cromafins, chemodectomas).
Ang. Pat. ; 1961, 33, 46 - 62.
- 14 - BATIME J., ROUJEAU J., SOUQUET R., KERMAREC J., PANTIN J., BOURDET P., PERNOD J.
Chémoadectomes solitaires intra-pulmonaires. A propos de 2 observations.
J. Franc. Méd. Chir. Thorac. ; 1972, 26, n° 4, 279 - 289.
- 15 - BAULIEU J.L. et Al.
Therapeutic effectiveness of iodine-131 MIBG metastases of a non secreting paraganglioma.
J. Nucl. Med. ; 1988, 29 (12), 2008 - 2013.
- 16 - BECKER A.E., DRUCKER J.L., MEIJER A.E.F.H.
Histochemical characteristics of chemoreceptors organs (glomera).
Histochem. ; 1967, 11, 195 - 204.
- 17 - BEY P., HERBEUVAL R., MACINO T.C.
Localisation rétropéritonéale d'un chémoadectome malin très évolutif avec des métastases multiples.
J. Méd. MONTPELLIER ; 1970, 5, 258 - 263.
- 18 - BIEDL A., WIESEL J.
Ueber die functionelle bedeutung des nebenorgan des sympathicus (Zuckerhandl) und der chromaffinen zellgruppen.
Zbl. Physiol., Wien, 1902, 16, 612 - 613.

- 19 - BISIGNANI G., et Al.
Arterial hypertension caused by mediastinal paraganglioma. Description of a case and review of the literature.
G. Ital. Cardiol. ; 1985, 15 (6), 652 - 654.
- 20 - BLOCK M.A., DOCKERTY M.B., WAUGH J.M.
Non chromaffin paraganglioma. Report of a case.
CANCER ; 1955, 8, 97 - 100.
- 21 - BOBO G.
Les tumeurs paraganglionnaires. Revue de la littérature, à propos d'un cas de paragangliome extra-surrénalien non chromaffine.
Thèse Méd., MONTPELLIER 1 ; 1986, 205.
- 22 - BOLANDE R.P.
The neurocristopathies : a unifying concept of disease arising in neural crest maldevelopment.
Human Pathology ; 1974, 5, 409.
- 23 - BORIES-AZEAU A., GUIVARCH M.
Les tumeurs rétropéritonéales primitives : 683 observations.
J. Chir. (PARIS) ; 1981, 118, n° 10, 591 - 600.
- 24 - BOYD J.D., LEVER J.D., GRIFFITH A.N.
Electron microscopic observations on a glomus jugulare tumor.
Ann. Otol. Rhin. Laryng. ; 1959, 68, 273.
- 25 - BRANTIGAN C.O., KATASE R.Y.
Clinical and pathological features of paragangliomas of the organ of Zuckerkandl.
Surgery ; 1969, 65, 898 - 905.
- 26 - BRIGNETI M.
Les paragangliomes à partir d'une forme non sécrétante de localisation rétropéritonéale (revue de la littérature).
Thèse Méd., MONTPELLIER I ; 1988, n° 227.
- 27 - BRINES, JENINGS.
Paragangliomas : review of subject and report of five original cases.
Am. J. Pathol. ; 1948, vol. 24, 1167 - 1197.

- 28 - CARNEY J.A.
The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma,
pulmonary chondroma and functioning extra-
adrenal paragangliomas : a five year review.
Medicine (BALTIMORE) ; 1983, 62, 609 - 611.
- 29 - CHANDRASHEKAR, ANANTHA KRISHNAH, MEHTA, SANKARAN,
RARKASH.
Non chromaffin, non functioning retroperitoneal
paragangliomas.
Aust. NZ. J. Surg. ; 1980, 50, 527 - 530.
- 30 - CHATTOPADHYAY T.K. et Al.
Non functioning retroperitoneal paraganglioma.
J. Indian Med. ; 1984, 82, 247 - 248.
- 31 - CHEVALIER C.
Le systeme paraganglionnaire. Conceptions actuel-
les et pathologie tumorale.
Thèse Méd., NANCY I ; 1979, n° 35.
- 32 - CHICHA J.M.
Paragangliomes rétropéritonéaux. A propos d'une
observation.
Thèse Méd., MARSEILLE ; 1980.
- 33 - CHIERONI N.
Le système A.P.U.D.
Thèse Pharm., MONTPELLIER ; 1986.
- 34 - CIAPETTA P., PERRINO G., ALBRIZIO M.
Functionless non chromaffin retroperitoneal para-
ganglioma causing cauda equina compression.
Acta Neurochir., Aut. ; 1980, vol. n° 53, n° 3-4,
181 - 186.
- 35 - COHEN, PERSKY.
Malignant non chromaffin paraganglioma with
metastasis to the kidney.
The Journal of Urology ; 1966, vol. 96,
122 - 126.
- 36 - COLGAN T.J., et Al.
Paraganglioma of the vulva.
Int. J. Gynecol. Pathol. ; 1991, 10 (2),
203 - 208.

- 37 - COUPLAND R.E.
The prenatal development of the abdominal para-aortic bodies in man.
J. Anat. ; 1965, 96, 357 - 372.
- 38 - CRAGG R.W.
Concurrent tumors of left carotid body and both Zuckerkandl bodies.
Arch. Path. ; 1934, vol. 18, 635 - 645.
- 39 - CRISCI E., MONTAGNINI R., BRACCI F., CONTE F., BIGOTTI A., COLIZZA S.
Non functional preaortic paraganglioma : report of one case.
J. Surg. Oncol., USA ; 1980, vol. 13, n° 4, 355 - 366.
- 40 - CROSBIE J. et Al.
Gastric paraganglioma : an immuno-histological and ultrastructural case study.
J. Submicrosc. Cytol. Pathol. ; 1990, 22 (3), 401 - 408.
- 41 - DAMJANOV I., SCHOCKER I.D., KATZ S.M.
Malignant paraganglioma of the retroperitoneum.
Urology ; 1981, 17 (6), 611 - 615.
- 42 - DARK, TAYLOR.
A non functioning para aortic paraganglioma.
J. Roy. Coll. Surg. Edinb ; 1980, 25, 265 - 267.
- 43 - DE CASTRO F.
Sur la structure et l'intervention du sinus carotidien de l'homme et des mammifères. Nouveaux faits sur l'innervation et la fonction du glomus carotidien. Etudes anatomiques et physiologiques. Trav. Lab. Recherches Biol. Univ. MADRID ; 1928, 25, 331 - 380.
- 44 - DEGUI J.P.
Les chémodectomes extracervicaux ; à propos de 3 cas.
Thèse Méd., CLERMONT I ; 1987, n° 14.

- 45 - DEL FANTE F.M., WATKINS E. Jr.
Chemodectoma fo the heart in a patient with
multiple chemodectomas and familial history :
case report and survey of literature.
Lahey. Clin. Found. Bull. ; 1967, 16-17, 224.
- 46 - DELL'ACQUA.
Syndrome endocrinien paranéoplasique consécutif
à un volumineux paragangliome malin, non chromaf-
fine, rétropéritonéal.
Cahiers de médecine (Europa Medica) ; 1973,
14 (4), 251 - 261.
- 47 - DE SAINT-JULIEN J., CAZENAVE J.C., MAITROT R.C.,
DUCOURNEAU J.P.
Les chémodectomes rétropéritonéaux.
LYON chir. ; 1983, vol. 79, n° 2, 112 - 114.
- 48 - DE SALVO
A case of retroperitoneal chemodectoma.
Chir. Pathol. sper., 1977, vol. 25 (2), n° 4,
92 - 100.
- 49 - DE VRIES E.J., et Al.
Paraganglioma of the thyroïd.
Head Neck ; 1989, 11 (5), 462 - 465.
- 50 - DJINDJIAN M., et Al.
Giant gangliocytic paraganglioma of the filum
terminale. Case report.
J. Neurosurg. ; 1990, 73 (3), 459 - 461.
- 51 - DOWES, COMROE.
Chemoreflexes from the heart and lungs.
Physiol. Rev. ; 1954, 37, 167 - 201.
- 52 - EDWARDS C., HEATH D., HARRIS P.
The carotid body in emphysema and left
ventricular hypertrophy.
J. Pathol. ; 1971, 104, 1.
- 53 - FAURE G., CARPENTIER E., CHIRPAZ A., REVOL M.
Paragangliome de l'organe de Zuckerkandl.
J. Urologie (PARIS) ; 1980, 86 (9), 671 - 674.

- 54 - FENDER P.
Paragangliomes non chromaffines rétropéritonéaux.
A propos d'un cas.
Thèse Méd., STRASBOURG ; 1976, n° 182.
- 55 - FERNANDEZ-LIAMAZARES J., et Al.
Functioning metastases of a non functioning para-
ganglioma.
J. Surg. Oncol. ; 1988, 37 (3), 213 - 214.
- 56 - FERRELL K.D., et Al.
Non functioning paraganglioma of the liver,
gallbladder and commonbile duct.
Indiana Med. ; 1990, 83 (11), 822 - 824.
- 57 - FERRIOL P.
Phéochromocytome de l'organe de Zuckerkandl.
Thèse Méd., SAINT ETIENNE ; 1979.
- 58 - FRANKEL F.
Ein fall von doppelseitigen völligglatent
verlaufenen neber nierentumor und gleichzeitiger
nephritis mit. Veränderungen am circulations
apparat und retinitis.
Virchows. Arch. ; 1866, 103, 244 - 263.
- 59 - FRESSINAUD-MASDEFEIX L., JOLY B., SIMARD C.
Un cas d'association d'une tumeur du glomus
jugulaire et d'une tumeur présacrée, de
morphologie paraganglionnaire.
Arch. Anat. Path. ; 1963, 2, 267 - 271.
- 60 - FUENTES J.M., et Al.
Intraspinal paraganglioma. A propos of 3 cases
with a review of the literature.
Neurochirurgie ; 1990, 36 (2), 108 - 114.
- 61 - FURIHATA M., et Al.
Immunohistochemical characterization of HLA-DR
antigen positive dendritic cells in phéochromo-
cytomas and paragangliomas as a prognostic
marker.
Virchows Arch. (A) ; 1991, 418 (1), 33 - 39.

- 62 - GARVEY J.L., CLAUDON D.B.
Non chromaffin paraganglioma of middle ear and
abdomen.
Neurology ; 1953, 3, 621 - 626.
- 63 - GAYLIS H., ISAACSON C., SNEIDER P.
Retroperitoneal chemodectome.
Brit J. Radiol. ; 1966, 39, 627 - 629.
- 64 - GELLERSTEDT N., THYRESSON N.
Zwer seltene tumoren des sympathicus.
Upsala Läkaref Förh ; 1938, 44, 303 - 416.
- 65 - GLENNER, GRIMLEY
Tumors of the extra-adrenal paraganglion system
(including chemoreceptors).
Atlas of tumor Pathology, WASHINGTON, D.C., Armed
Forces Institute of Pathology ; 1974, second
series, fascicule 9.
- 66 - GOORMAGHTIGH N.
On the existence of abdominal vagal paraganglia
in the adult mouse.
J. Anat. ; 1936, 71, 77 - 90.
- 67 - GOUGH J.H.
Retroperitoneal chemodectoma : report of case
with arteriographie findings.
Clin. Radiol. ; 1963, 14, 126 - 128.
- 68 - GRUBER H., METSON R.
Carotid body paraganglioma regression with relief
of hypoxemia.
Ann. Intern. Med. ; 1980, 92 (6), 800 - 802.
- 69 - GUILD S.R.
A hitherto unrecognized structure, the glomus
jugularis in man.
Anat. Rec. ; 1941, 79 (supp. 2), 28.
- 70 - GUILD S.R.
The glomus jugulare, a non chromaffin para-
ganglion man.
Ann. Otol. Rhin. Laryng. ; 1953, 62, 1045 - 1071.

- 71 - HABER S.
Retroperitoneal and mediastinal chemodectoma.
Report of a case and review of the literature.
Amer. J. Roentgen ; 1964, vol. 92, 5,
1029 - 1039.
- 72 - HALL J.M., MORRIS D.M., MASON G.R.
Non functioning retroperitoneal paragangliomas.
Amer. J. Surg. ; 1980, vol. 139, n° 2, 257 - 261.
- 73 - HANDSCHIN E.
Zur kenntnis der Zuckerkandl ' schen organe.
Beitr. Path. Anat. ; 1928, 79, 728 - 755.
- 74 - HANG W.A., BAKER H.W.
Malignant paraganglioma of the organ of
Zuckerkandl.
Arch. Path., 1956, 62, 335 - 339.
- 75 - HARCOURT, WEBSTER.
A retroperitoneal tumor of the chemodectoma
type.
Journal of Clinical Pathology ; 1974, vol. 17,
444 - 447.
- 76 - HASHIMOTO K., et Al.
Multiple endocrine neoplasia with cushing's
syndrome due to paraganglioma producing
corticotropin-releasing factor and adreno-
corticotropin.
Acta. Endocrinol. ; 1986, 113 (2), 189 - 195.
- 77 - HAVES W.S., et Al.
Extraadrenal retroperitoneal paraganglioma.
AJR. Am. J. Roentgenol ; 1990, 155 (6),
1247 - 1250.
- 78 - HAYES W.S.
Extraadrenal retroperitoneal paraganglioma :
clinical, pathologic and CT findings.
American Journal of Roentgenology ; 1990,
155 (6), 1247 - 1250.
- 79 - HEITZ Ph. U.
Morphological tumor markers. General aspects and
diagnostic relevance.
Ed. Gerhard Seifert, 1987, 279 - 302.

- 80 - HENLE J.
Ueber das gewebeder nebenniere und der
hypophysis.
Z. Rak. med. ; 1865, 24, 143 - 152.
- 81 - HEPPELSTON A.G.
A carotid body like tumor in the lung.
J. Path. Bact. ; 1958, 75, 461 - 465.
- 82 - HEWITT R.L., ICHINOSE H., WEICHERT R.F.,
DRAPANAS T.
Chemodectomas.
Surgery, NEW ORLEANS ; 1972, 71, 275 - 282.
- 83 - HEYMANS C., BOUCKAERT J.J., DAUTREBANDE L.
Les sinus carotidiens et réflexes respiratoires ;
sensibilité des sinus carotidiens aux substances
chimiques.
Arch. Internat Pharmacodyn. ; 1931, 40 - 54.
- 84 - HOPE D.J., MULVIHILL J.J.
Malignancy in neurofibromatosis.
Advan Neurol. ; 1981, 29, 33 - 56.
- 85 - HORVATH K.K., ORMOS J., RIBARI O.
Crystals in a jugulotympanic paraganglioma.
Ultrastructur. Pathol. ; 1986, 10, 257 - 264.
- 86 - HOSAKA Y., RAINWATER L.M., GRANT C.S.,
FARROW G.M., VAN HEERDEN J.A., LIEBER H.H.
Pheochromocytoma : nuclear desoxyribonucleic acid
patteras studied by flow cytometry.
Surgery ; 1986, 100, 1003 - 1008.
- 87 - HUDSON I., et Al.
Non functioning paraganglioma in wall of abdo-
minal aortic anevrysm : a source of diagnostic
confusion.
J. R. Soc. Med. ; 1987, 80 (10), 648 - 649.
- 88 - JACK E.A., SIM J.P.
A care of paraganglioma with metastasis of the
spine.
Brit. J. Surg. ; 1953, 41, 103 - 105.

- 89 - JACQUIER A.
Crête neurale : développement normal et pathologie : les neurocristopathies.
Thèse Méd., NANCY ; 1977.
- 90 - JAMBART S., TURPIN G., GENNES (De) J.L.
Les neurocristopathies : embryologie, physiologie et pathologie des dérivés de la crête neurale.
Sem. Hôp. PARIS ; 1979, 55, n° 37-38, 1679 - 1688.
- 91 - JAMJOOM Z.A., et Al.
Cerebello-pontine angle paraganglioma simulating an acoustic neurinoma.
Br. J. Neurosurg. ; 1991, 5 (3), 307 - 312.
- 92 - JODREL D.I., SMITH I.E.
Carboplatin in the treatment of metastatic carcinoid tumors and paraganglioma : a phase II study.
Cancer. Chemother. Pharmacol. ; 1990, 26, 62 - 64.
- 93 - JOZOA L.
Über das paragangliom des Zuckerkandl' schen organs.
Zentrabl. Allg. Path. ; 1961, 488 - 491.
- 94 - KANG Y.S., et Al.
Non functional paraganglioma of the liver.
Clin. Imaging. ; 1991, 15 (3), 216 - 219.
- 95 - KELLER F.S., DOTTER C.T., ROSCH J.
Angiography in the diagnosis of retroperitoneal and mediastinal chemodectomas. Report of two cases.
Radiol. Clin. Suisse ; 1977, vol. 46, n° 4, 266 - 274.
- 96 - KENDRUG G., HUSVETTI S.
A zuckerkandl-szerv terhességgel szövödött malignus paragangliomaja.
Orv. Heltil. ; 1961, 102, 840 - 842.
- 97 - KOHN A.
Die paraganglien.
Arch. Mikrobiol. ; 1903, 62, 263 - 365.

- 98 - KONOVALOV A.N., et Al.
Paragangliomes of the chiasma and sellor area.
Zh. Vopr. Neurokhir ; 1987, 5, 8 - 15.
- 99 - KORN D. and Coll.
Multiple minute pulmonary tumors.
Am. Path. ; 1960, 37, 641.
- 100 - KOSHIHARA K., et Al.
Remarkable regression of malignant paraganglioma
in the retroperitoneum and neck after chemo-
therapy : report of a case and a review of the
literature.
Jpn J. Med. ; November, December 1989, vol. 28,
n° 6.
- 101 - KRAHL V.E.
The glomus pulmonale. Its location and micros-
copic anatomy.
Ciba foundation symposium on pulmonary.
Structure and function, LONDON (Eds.) de Reuck,
A.V.S. and O Connor, M. BOSTON : Little, Brown
Company, 1962.
- 102 - KRAUSE W.
Dic glandula tympanica des Menschen.
Zbl. Med. Wiss. ; 1878, 16, 737.
- 103 - KREMER R. et Al.
Catecholamine secreting paraganglioma of glomus
jugulaire region.
Am. J. Med. Sci. ; 1989, 297 (1), 46 - 48.
- 104 - KRYGER-BAGGESEN N. et Al.
Non chromaffin paraganglioma of the retroperi-
toneum.
J. Urol. ; 1985, 134, 536 - 538.
- 105 - KUHN J.A., ARONOFF Bl.
Nasal and nasopharyngeal paraganglioma.
J. Surg. Oncol. ; 1989, 40 (1), 38 - 45.
- 106 - KULKARNI J.N. et Al.
Extra adrenal non functioning paraganglioma.
Tumori ; 1990, 76 (3), 258 - 260.

- 107 - KULKARNI R.M., et Al.
Malignant non functioning retroperitoneal paraganglioma. A case report.
Indian J. Pathol. Microbiol. ; 1990, 33 (3),
277 - 279.
- 108 - KYRIACOU et Al.
Crystalloid structures in retroperitoneal paragangliomas : a light and electron microscopic study.
Ultrastructur. Pathol. ; 1991, 15 (1), 57 - 67.
- 109 - LACK, CUBILLA, WOODDRUFF, LIEBERMAN.
Extra-adrenal paragangliomas of the retroperitoneum ; a clinicopathology study of twelve tumors.
Am. J. Surg. Pathol. ; 1980, 4, 109 - 120.
- 110 - LAMONI J.B.
Paraganglionärer tumor des Zuckerkandl' schen organs.
Oncologia ; 1955, 8, 1 - 18.
- 111 - LATTES R.
Non chromaffin paraganglioma of ganglion nodosum, carotid body and aortic arch bodies.
Cancer ; 1950, 3, 667 - 694.
- 112 - LAW, ALFANO.
Non functioning retroperitoneal paraganglioma.
J. Roy Soc. Med. ; 1987, vol. 80, 246 - 247.
- 113 - LE BRUN H., CLELAND W.P., SMITHERS D.M.
Chemodectoma in the region of the aortic bifurcation.
Br. J. Surg. ; 1967, 54, 807 - 809.
- 114 - LE DOUARIN N.
Particularités du noyau interphasique chez la caille japonaise (*Coturnix coturnix japonica*).
Utilisation de ces particularités comme marquage biologique dans des recherches sur les interactions tissulaires et les migrations cellulaires au cours de l'ontogénèse.
Bull. Biol. Fr. Belg. ; 1969, 103, 435 - 452.

- 115 - LEFEVRE P., et Al.
Secreting cervical paraganglioma revealed by
orthostatic arteriolar hypotension.
Presse Med. ; 1991, 20, 2, 83 - 84.
- 116 - LEVER J.D., LEWIS P.R., BOYD J.D.
Observations on the fine structure and histo-
chemistry of the carotid body in the cat and
rabbit.
J. Anat. ; 1959, 93, 478.
- 117 - LINHARES-FURTADO A.J., MARQUES A.
Hypertension artérielle associée à la compression
segmentaire d'une artère rénale par un chémo-
dectome. Guérison après excision de la tumeur et
hémi-néphrectomie.
J. Urol. Nephrol. ; 1973, 79, 199 - 206.
- 118 - LOPEZ J.F., et Al.
Tumors of the organ of Zuckerkandl. Diagnostic
approach a propos de 2 cas.
J. Urol. (PARIS) ; 1987, 93, 9-10, 523 - 527.
- 119 - LOUYOT P., BESSOT M., MACINOT C., POUREL J.J.,
MONIN P.
Chémoadectome rétropéritonéal malin révélé par des
métastases osseuses.
Ann. Méd. NANCY ; 1973, 259 - 264.
- 120 - LUSCHKA H.
Ober die drusenartige natur des sogenannten
ganglion intercaroticum.
Arch. Anat. Physiol. Wiss. Med. ; 1862, 4, 405.
- 121 - LUSTMANN J. et Al.
Paraganglioma of the tongue.
J. Oral Maxillofac. Surg. ; 1990, 48 (12),
1317 - 1319.
- 122 - MAC CALL J.W., KARAM F.K.
Chemoadectoma of the trachea.
Arch. otolaryng. ; 1958, 67, 372 - 373.
- 123 - MALTER I.J., KOEHLER P.R.
Angiographic findings in pheochromocytoma of the
organs of Zuckerkandl.
Radiology ; Oct. 1970, 97, 57 - 58.

- 124 - MARCHAND F.
Beitrage zur kenntnis der normalen und patho-
logischen anatomic der glandula carotica und der
nebennieren.
Beitr. Z. Wissensch. med. Fest Schr., P.
Virchow ; 1891, vol. I, 535.
- 125 - MASSON
Le glomus neuro-myo-artériel des régions tactiles
et ses tumeurs.
LYON Chir. ; 1924, 20, 257.
- 126 - MELICOW M.M., USON A.C., VEENEMA R.J.
Malignant non functioning pheochromocytoma of the
organ of Zuckerkandl masquerading as a primary
carcinoma of the prostate with metastases.
The Journal of Urology ; Juillet 1973, 110,
97 - 103.
- 127 - MICHEL P., FAUCOMPRET S., DUVERGER V.,
PASSICOS J., PAGLIANO G.
Le chémodectome rétropéritonéal. A propos d'un
cas.
LYON Chir. ; 1992, 88, n° 3, 251 - 254.
- 128 - MIKHAIL et Al.
Malignant retroperitoneal paragangliomas.
Journal of surgical Oncology ; 1986, 32, 32 - 36.
- 129 - MUNDIS R.J., BISEL H.F., SHEPS S.G., SHEEDY P.F.,
GAFFEY T.A., STERIOFF S.
Malignant non functioning paraganglioma of the
retroperitoneum producing renovascular hyper-
tension.
Mayo Clinic Proceedings ; 1982, 0025 - 6196,
vol. 57, n° 10, 661 - 664.
- 130 - MURAO T., TOMIYAMA Y., WATANABE T., TANAHASHI T.
An autopsy case of malignant retroperitoneal
paraganglioma.
Japanese Journal of cancer clinics ; 1988,
34 (9), 1195 - 1200.
- 131 - NISTAL DE PAZ F., et Al.
Does chronic hypoxemia favor the appearance of
paragangliomas ? (letter).
Ann. Med. Interna ; 1991, 8 (5), 258 - 259.

- 132 - NIXON D.W., et Al.
Spontaneous remission of metastatic paraganglioma
(letter).
Am. J. Med. ; 1987, 83 (4), 805 - 806.
- 133 - NOGUEIRA MARCH J.L., FIGUEIREDO L., OJEA A.,
JAMARDO D., MATA J., PEREZ-VILLANUEVA J.
Paraganglioma retroperitoneal non funcionante.
Aportacion de un caso.
Arch. Esp. Urol. ; 1982, 0004-0614, vol. 35,
n° 1, 47 - 50.
- 134 - NOMURA S., et Al.
A case of vesical paraganglioma behind the
symphysis pubis.
J. Urol. ; 1991, 146 (3), 830 - 832.
- 135 - NORDMANN M., LEBKUCKNER E.
Zur kenntnis der paragangliome an der aortengabel
und am grevrzstrang.
Arch. path. Anat. ; 1931, 280, 152 - 171.
- 136 - OGUMA S., OKAZAKI H., NAKAMICHI G., ENDO Y.
A case of non functioning paraganglioma arising
from the retroperitoneum : angiographic and
scintigraphic features.
The Journal of Urology ; 1984, vol. 133, 73 - 76.
- 137 - OLSON Jr., ABELL M.R.
Non functional, non chromaffin paragangliomas of
the retropetioneum.
Cancer ; 1969, 23, 1358 - 1367.
- 138 - OSIME U., et Al.
Retroperitoneal paraganglioma.
J. Indian Med. Assoc. ; 1986, vol. 84, 120 - 122.
- 139 - OTOKIDA, et Al.
Cervical catecholamine secreting paraganglioma in
the pterygopalatina fossa.
Tohoku J. Exp. Med. ; 1987, 153 (4), 347 - 354.
- 140 - PARISOT P.
Phéochromocytome malin de l'organe de
Zuckerkindl. A propos d'une observation et revue
de la littérature.
Thèse PARIS-BOBIGNY, 1980, n° 13.

- 141 - PATEL Y.D., MOREHOUSE H.T.
Malignant paragangliomas of the retroperitoneum :
value of computed tomography and angiography.
Clinical radiology ; 1984, 35, 185 - 188.
- 142 - PAULUS W., et Al.
Melanotic paraganglioma of the orbit : a case
report.
Acta. Neuropathol. ; 1989, 79 (3), 340 - 346.
- 143 - PECH A., CANNONI M., THOMASSIN J.M., ZANARET M.,
GOUBERT J.L.
Les chémodectomes latéro-cervicaux.
J. Chir. (PARIS) ; 1983, vol. 120, n° 1, 23 - 32.
- 144 - PEIFFERT B., et Al.
Retrocardiac pheochromocytoma associated with a
double carotid site.
Ann. Chir. ; 1990, 44 (8), 611 - 614.
- 145 - PETERS E., et al.
Malignant neuroendocrine tumor presenting in the
mandible.
Head Neck ; 1991, 13 (3), 234 - 238.
- 146 - PHILIPS B.
Intrathoracic pheochromocytoma.
Arch. Path., 1940, 30, 916.
- 147 - PUIG TORRUS X., DRUDIS ZAMBRANO T.,
GUIX PERICAS M., BIANCHI CARDONA.
Paraganglioma no functionante del organo de
Zuckermandl.
Med. Clin. (BARC.) ; 1986, 86, 36 - 37.
- 148 - REBOUD E., CHARPIN J., LAFFARGUE J., BLANC M.,
FRANCOIS G.
Chémodectome médiastinal.
Journ. Franç. de Méd. et Chir. Thorac. ; 1967,
21, n° 1, 63 - 74.
- 149 - REY C., ESCRIBANO J.C., VIDAL M.T.
Retroperitoneal paraganglioma and systemic
amyloidosis. A case report.
Cancer, USA ; 1979, vol. 43, n° 2, 702 - 706.

- 150 - SAVIANO M.S., MAIORANA A., BRICCOLI A.
Paragangliome du médiastin postérieur.
LYON Chir. ; 1983, 79, 129 - 131.
- 151 - SCHICK P.M.
Arterial catheter embolisation followed by
surgery for large chemodectoma.
Surgery ; 1980, 87, 459 - 464.
- 152 - SCHILDER R.B., WESSELS M.
Phase II evaluation of tractionated low and
signale high dose cisplatin in various tumors.
J. Cancer Res. Clin. Oncol. ; 1984, 107, 57.
- 153 - SCLAFANI L.M., et al.
Extraadrenal retroperitoneal paragangliomas :
natural history and response to treatment.
Surgery ; 1990, 108, 6, 1124 - 1129.
- 154 - SEBASTIAN J.P., et al.
Familial malignant retroperitoneal paraganglioma.
Postgrad. Med. J. ; 1989, 65 (768), 781 - 784.
- 155 - SESSIONS R.T., MAC SWAIN, CARLSON, SCOTT.
Surgical experiences with tumor of the body,
glomus jugulare and retroperitoneal non
chromaffin paraganglioma.
Annals of Surgery ; 1959, 150, 808 - 823.
- 156 - SESSIONS R.T., SCOTT H.W.
Retroperitoneal non chromaffin paraganglioma.
Am. J. Surg. ; 1960, 99, 70 - 76.
- 157 - SILVERSTAIN A.M., et al.
Intradural paraganglioma of the thoracic spine.
ASNR ; 1990, 11 (3), 614 - 616.
- 158 - SIRSAT S.
Malignant non chromaffin paraganglioma of foot.
Indian J. M. Sc. ; 1954, 8, 800.
- 159 - SKANDER M.P., LEE F.I., VASUDEV K.S., PATH M.R.C.
Retroperitoneal paraganglioma in a patient with
von Recklinghausen 's disease.
Am. J. Gastroenterology ; 1986, vol. 81, n° 9,
812 - 815.

- 160 - SMETANA H.F., SCOTT W.T. Jr.
Malignant tumors of non chromaffin paraganglioma.
Mil. Surgeon ; 1951, 109, 330 - 349.
- 161 - SMITH W. T., HUGHES B., ERMOCILLA R.
Chemodectoma of the pineal region, with observations on the pineal body and chemoreceptor tissue.
J. Path. Bact. ; 1966, 92, 69 - 76.
- 162 - SPAIN D.M.
Intrapulmonary chemodectomas in subjects with organizing pulmonary thromboemboli.
Am. Rev. Respir. Dis. ; 1967, 96, 1158 - 1164.
- 163 - SPRINGATE S.C., et al.
Radiation or surgery for chemodectoma of the temporal bone : a review of local control and complications.
Head Neck ; 1990, 12 (4), 303 - 307.
- 164 - SRIDHAR K.S., HOLLAND J.F., BROWN J.C.
Doxorubicin plus cisplatin in the treatment of apudomas.
Cancer ; 1985, 55, 2634.
- 165 - STILLING H.
Du ganglion intercarotidien inaugural dissertation.
Trav. Fac. Univ. LAUSANNE ; 1892, 321 - 331.
- 166 - STOUT A.P.
The malignant tumors of the peripheral nerves.
Am. J. Cancer ; 1935, 25 (N° 1), 1 - 36.
- 167 - STRANGL E.
Zur pathologica der nebenorgane des sympathicus.
Verhandl. Deustch. Path. Gesellsch. ; 1902, 5, 250 - 255.
- 168 - SZANTO P.B.
Non chromaffin paraganglioma.
International surg. ; 1972, 57, n° 3, 236 - 240 ;
n° 4, 325 - 329 ; n° 6, 493 - 497.

- 169 - TALBOT A.R.
Paraganglioma of the maxillary sinus.
J. Laryngol. Otol. ; 1990, 104 (3), 248 - 251.
- 170 - TISCKLER A.S., et al.
Neuroendocrine neoplasms and their calls of origin : seminars in medicine of the beth israel hospital, BOSTON.
The New England Journal of medicine ; 1977, vol. 296., n° 16, 919 - 925.
- 171 - TONGIO J. et al.
Paragangliomes sécrétants de l'organe de Zuckerkandl. A propos de deux cas.
J. Radiol. Electrol. ; 1976, t. 57, n° 6-7, 521 - 525.
- 172 - TUCHMANN-DUPLESSIS H., HAEGEL P., DAVID G.
Embryologie : travaux pratiques et enseignement dirigé.
MASSON, 1975.
- 173 - URQUIZA R., et al.
Chemodectoma of the nasal fana and ethnoïd sinus.
Acta. Otorinolaringol. Esp. ; 1988, 39 (2), 101 - 105.
- 174 - VALDAGNI R., AMICHETTI M.
Radiation therapy of carotid body tumors.
Am. J. Clin. Oncol. ; 1990, 13 (1), 45 - 48.
- 175 - VALENTIN G.
Über eine gangliose abschwellung in der jacobsonchen. Anastomose des Menschen.
Arch. Anat. Physiol. Wiss. Med. ; 1840, S. 287.
- 176 - VETTER H., FISCHER M., MÜLLER-RENSING R.
Metaiodobenzylguanidine in treatment of malignant phaeochromocytomas.
Lancet ; 1983, 9, 107.
- 177 - VIALLE D.
Cardiopathie catécholaminergique ; à propos d'un cas. Diagnostic et traitement des phéochromocytomes.
Thèse Médecine, LIMOGES, 1991.

- 178 - VON HALLER A.
De vera nervi intercostalis origine. Gottingen
1743.
De nervorum in arterias imperis. Gottingen 1744.
(Quoted by Lederer et al.) ; 1958.
- 179 - WATZKA M.
Die paraganglien einfuhring wesen und einteilung
der paraganglien.
Handbuch der mikroskopischen.
Anatomie des Menschen ; 1943, vol. 6, n° 4,
262 - 308.
- 180 - WEBER H.R., GAETA J.F., MERRIN C.E.
Functioning malignant non chromaffin para-
ganglioma of retroperitoneum with metastases.
Urology ; 1976, 7, 623 - 627.
- 181 - WEST G.B., SHEPERD D.M., HUNTER R.B.
The function of the organs of Zuckerkandl.
Clin. Sci. ; 1953, 12, 317 - 325.
- 182 - WHITE E.G.
Die struktur des flomus caroticum, seine
pathologie und physiologie und seine beziehung
zum nerven-system.
Beitr. Path. Anat. ; 1935, 96, 177.
- 183 - WILLIAMS T.G.
Retroperitoneal chemodectoma.
Proc. R. Soc. Med. G.B. ; 1975, vol. 68, n° 8,
519 - 520.
- 184 - YAMANDO E., et al.
Middle ear paraganglioma masquerading as
traumatic facial nerve palsy.
ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec. ; 1991,
53 (3), 177 - 179.
- 185 - YOSHIDA, et al.
Paraganglioma of the cauda equina. A case report
and review of the literature.
Acta. Pathol. Jpn. ; 1991, 41 (4), 305 - 310.

- 186 - ZACKS S.I.
Chemodectoma occurring concurrently in the neck,
temporal bone and retroperitoneum.
Amer. J. Pathol. ; 1958, vol. 34, n° 2,
293 - 301.
- 187 - ZAMIR O., et al.
Non functional paraganglioma of the pancreas.
Am. J. Gastroenterol. ; 1984, 79 (10), 761 - 763.
- 188 - ZIKK D., et al.
Paraganglioma of the supraglottic larynx.
ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec. ; 1987,
49 (5), 270 - 275.
- 189 - ZINREICH E.S., LEE D.J.
Radiotherapy for the treatment of paragangliomas
in the temporal bone.
Ear Nose Throat J. ; 1986, 65 (4), 181 - 184.
- 190 - ZUCKERKANDL E.
Ueber nebenorgane des sympathicus im retro-
peritonealraum des Menschen.
Verhandl. Anat. Geellsch. ; 1901, 15, 95.

T A B L E D E S M A T I E R E S

TABLE DES MATIERES

+ - + - +

SOMMAIRE	p 14
INTRODUCTION	p 16
1 - <u>LE SYSTEME PARAGANGLIONNAIRE</u>	p 18
1 - 1 : HISTORIQUE	p 19
1 - 2 : CLASSIFICATION	p 28
1 - 2 - 1 : Les paraganglions branchio- mériques	p 30
1 - 2 - 1 - 1 : Localisations cervico- céphaliques	p 32
1 - 2 - 1 - 2 : Localisations thoraciques	p 33
1 - 2 - 2 : Les paraganglions intravagaux	p 33
1 - 2 - 3 : Les paraganglions aorto- sympathiques	p 34
1 - 2 - 4 : Les paraganglions viscéro- autonomes	p 37
1 - 3 : EMBRYOLOGIE	p 38
1 - 3 - 1 : Introduction	p 38
1 - 3 - 2 : Formation de la crête neurale	p 39
1 - 3 - 3 : Devenir de la crête neurale	p 40
1 - 3 - 4 : Les dérivés de la crête neurale	p 44
1 - 3 - 5 : Facteurs de migration et de dif- férenciation des cellules de la crête neurale et plus particuliè- rement des cellules paraganglion- naires	p 45
1 - 3 - 5 - 1 : Facteurs influençant la migra- tion	p 45

1 - 3 - 5 - 2 : Facteurs influençant la différenciation cellulaire	p 46
1 - 3 - 6 : Embryologie des paraganglions en fonction de la classification de GLENNER et GRIMLEY	p 46
1 - 3 - 6 - 1 : Les paraganglions branchiomériques	p 46
1 - 3 - 6 - 2 : Les paraganglions intravagaux	p 48
1 - 3 - 6 - 3 : Les paraganglions aortosympathiques	p 48
1 - 3 - 6 - 4 : Les paraganglions viscéroautonomes	p 49
1 - 3 - 7 : Evolution du tissu paraganglionnaire après la naissance	p 50
1 - 4 : HISTOLOGIE	p 51
1 - 4 - 1 : Introduction	p 51
1 - 4 - 2 : Caractères histologiques communs	p 51
1 - 4 - 2 - 1 : Microscopie optique	p 51
1 - 4 - 2 - 2 : Microscopie électronique	p 52
1 - 4 - 3 : Eléments de distinction	p 55
1 - 4 - 3 - 1 : Les paraganglions branchiomériques et intravagaux	p 55
1 - 4 - 3 - 2 : Les paraganglions aortosympathiques	p 58
1 - 4 - 4 : Conclusion	p 59
1 - 5 : PHYSIOLOGIE	p 60
1 - 5 - 1 : Introduction	p 60
1 - 5 - 2 : La fonction chémo-réceptrice	p 61
1 - 5 - 3 : La fonction neuro-sécrétoire	p 63
1 - 5 - 4 : Conclusion	p 66
1 - 6 : PLACE DU SYSTEME PARAGANGLIONNAIRE DANS LE SYSTEME A.P.U.D.	p 66

1 - 6 - 1 : Rappel historique	p 66
1 - 6 - 2 : Le système A.P.U.D. et le système paraganglionnaire	p 68
2 - <u>LES PARAGANGLIOMES</u>	p 71
2 - 1 : DEFINITION	p 71
2 - 2 : EVOLUTION DES IDEES ET CADRE NOSOLOGIQUE	p 71
2 - 3 : LOCALISATIONS	p 74
2 - 3 - 1 : Formes sécrétantes	p 74
2 - 3 - 2 : Formes non sécrétantes	p 75
2 - 4 : PLACE DES PARAGANGLIOMES AU SEIN DES APUDOMES ET DES NEUROCRISTOPATHIES	p 78
2 - 4 - 1 : Les neurocristopathies systémati- sables	p 78
2 - 4 - 1 - 1 : La maladie de Von Recklinghausen	p 79
2 - 4 - 1 - 2 : Les adénomatoses polyendo- criniennes ou apudomatoses	p 79
2 - 4 - 2 : Les neurocristopathies non systéma- tisables	p 80
2 - 4 - 3 : Remarques	p 80
3 - <u>LES PARAGANGLIOMES RETROPERITONEAUX NON SECRETANTS</u>	p 83
3 - 1 : INTRODUCTION	p 83
3 - 1 - 1 : Leur place au sein des tumeurs rétropéritonéales primitives	p 83
3 - 1 - 2 : Leur place au sein des paraganglio- mes non sécrétants	p 84
3 - 1 - 3 : Leur place au sein des paraganglio- mes rétropéritonéaux	p 85
3 - 1 - 4 : Conclusion	p 85

3 - 2 : OBSERVATION PERSONNELLE	p 86
3 - 3 : REVUE DE LA LITTERATURE	p 98
3 - 3 - 1 : Introduction	p 98
3 - 3 - 2 : Tableau de présentation des cas cliniques	p 98
3 - 3 - 3 : Discussion	p 112
3 - 3 - 3 - 1 : Sexe	p 112
3 - 3 - 3 - 2 : Age	p 112
3 - 3 - 3 - 3 : Délai d'apparition des symptômes par rapport au diagnostic	p 113
3 - 3 - 3 - 4 : Etude des symptômes et signes cliniques	p 114
3 - 3 - 3 - 5 : Situation	p 119
3 - 3 - 3 - 6 : Formes familiales	p 120
3 - 3 - 3 - 7 : Formes multiples et malignes	p 121
3 - 3 - 3 - 8 : Devenir	p 124
3 - 3 - 3 - 9 : Traitement	p 126
3 - 3 - 3 - 10 : Vascularisation	p 131
3 - 3 - 3 - 11 : Diagnostic pré-opératoire	p 131
3 - 3 - 3 - 12 : Circonstances particulières de découverte	p 132
3 - 3 - 3 - 13 : Cas où le diagnostic anatomo-pathologique a été erroné avant d'être redressé	p 133
3 - 3 - 3 - 14 : Cas particuliers	p 134
3 - 4 : CLINIQUE	p 138
3 - 5 : EXAMENS COMPLEMENTAIRES	p 139
3 - 5 - 1 : Biologie	p 139
3 - 5 - 2 : Examens d'imagerie médicale	p 139
3 - 5 - 2 - 1 : Examens standart	p 140
3 - 5 - 2 - 2 : Echographie abdominale	p 140
3 - 5 - 2 - 3 : Examen tomодensitométrique	p 141
3 - 5 - 2 - 4 : Angiographie	p 142

3 - 5 - 2 - 5 : Imagerie par résonnance magnétique nucléaire	p 145
3 - 5 - 2 - 6 : Scintigraphie à la mIBG	p 145
3 - 5 - 2 - 7 : Ponction échoguidée préopératoire	p 146
3 - 6 : DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE	p 147
3 - 6 - 1 : Introduction	p 147
3 - 6 - 2 : Macroscopie	p 147
3 - 6 - 3 : Microscopie optique	p 148
3 - 6 - 4 : Microscopie électronique	p 149
3 - 6 - 5 : Réactions histochimiques	p 150
3 - 6 - 5 - 1 : Réaction chromaffine ou réaction de Henlé	p 150
3 - 6 - 5 - 2 : Réaction de Fontana-Masson = argentoréduction	p 151
3 - 6 - 5 - 3 : Réactions de Grimelius et Churukian-Schenk = argyrophilie	p 151
3 - 6 - 5 - 4 : Métachromasie masquée	p 152
3 - 6 - 5 - 5 : Hématoxyline au plomb	p 152
3 - 6 - 5 - 6 : Méthode F.I.F. (Formaldehyde Inducing Fluorescence) de Falck et Hillarp	p 152
3 - 6 - 6 : Réactions immunohistochimiques. Utilisation de marqueurs tumoraux	p 153
3 - 6 - 6 - 1 : Introduction	p 153
3 - 6 - 6 - 2 : Marqueurs à large spectre	p 154
3 - 6 - 6 - 3 : Les paragangliomes	p 156
3 - 6 - 7 : Critères anatomopathologiques de malignité	p 157
3 - 7 : TRAITEMENT	p 159
3 - 7 - 1 : La chirurgie	p 159
3 - 7 - 2 : La radiothérapie	p 160
3 - 7 - 3 : La chimiothérapie	p 161

3 - 8 : PRONOSTIC	p 163
3 - 9 : SURVEILLANCE	p 164
3 - 10 : REMARQUES	p 165
3 - 10 - 1 : Formes familiales	p 165
3 - 10 - 2 : Formes multiples	p 166
3 - 10 - 3 : Facteur favorisant	p 166
CONCLUSION	p 167
BIBLIOGRAPHIE	p 171
TABLE DES MATIERES	p 194
SERMENT D'HIPPOCRATE	p 202

<u>Schéma n° 1</u> : localisations paraganglionnaires cervico-thoraciques habituelles	p 31
<u>Schéma n° 2</u> : les paraganglions aorto-sympathiques	p 35
<u>Schéma n° 3</u> : l'organe de Zuckerkandl	p 36
<u>Schéma n° 4</u> : vues supérieures d'un embryon	p 41
<u>Schéma n° 5</u> : formation de la crête neurale	p 42
<u>Schéma n° 6</u> : les cellules principales	p 53
<u>Schéma n° 7</u> : organisation en nids cellulaires (Zellballen)	p 56
<u>Photo n° 1</u> : examen tomodensitométrique	p 88
<u>Photo n° 2</u> : artériographie digestive	p 90
<u>Photo n° 3</u> : pièce opératoire	p 92
<u>Photo n° 4</u> : coloration trichrome	p 95
<u>Photo n° 5</u> : recherche de la protéine S100	p 96
<u>Photo n° 6</u> : recherche de la Neuron Specific Enolase	p 97

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° ~~82~~

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

COQUILLAUD (Bruno). — Les paragangliomes rétropéritoneaux non sécrétants : A propos d'un cas. Revue de la littérature. — 202 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Méd. ; Limoges ; 1992).

RESUME :

Le paragangliome rétropéritonéal non sécrétant est une tumeur très rare du sujet jeune, sans prédominance sexuelle. Elle s'exprime essentiellement par l'effet de masse.

Le bilan complémentaire, bien qu'indispensable et fructueux, permet exceptionnellement un diagnostic pré-opératoire.

Le seul traitement curatif est l'exérèse radicale de la tumeur, ce qui est parfois de réalisation difficile.

Le diagnostic anatomopathologique précis et fiable ne peut malheureusement pas affirmer la malignité qui est cependant plus importante dans cette localisation de la tumeur.

La surveillance est donc fondamentale à long terme avec l'apport notamment de la scintigraphie à la mIBG.

Les formes familiales sont exceptionnelles, les formes multiples rares. Cette symptomatologie s'intègre dans les apudomes et les neurocristopathies.

MOTS CLES :

- Paragangliome rétropéritonéal non sécrétant.
 - Système paraganglionnaire.
-

JURY : Président : Monsieur le Professeur CUBERTAFOND.
Juges : Madame le Professeur ARCHAMBEAUD.
Monsieur le Professeur CATANZANO.
Monsieur le Professeur LAUBIE.
Monsieur le Professeur PAGLIANO.
Membre Invité : Monsieur le Docteur MICHEL.
